

Anemia Pada Pasien dengan Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisa

Zaenal Arifin⁽¹⁾, Ilham^{(2)*}, Baiq Ruli Fatmawati⁽³⁾

^{1,2} Program Studi Ners STIKES Yarsi Mataram

³ Program Studi Keperawatan STIKES Yarsi Mataram

*Email Korespondensi: ilhamzhofir@gmail.com

Intisari

Pendahuluan: Penyakit ginjal kronik ditandai dengan adanya ketidakmampuan tubuh untuk mempertahankan homeostasis, disertai dengan uremia dan insufisiensi fungsi ginjal. Penyakit ginjal kronik atau gagal ginjal kronik dapat menimbulkan beberapa komplikasi salah satu diantaranya adalah anemia. **Tujuan:** penelitian bertujuan untuk mengidentifikasi anemia yang terjadi pada pasien dengan gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa. **Metode:** desain penelitian ini adalah *deskriptif* dengan pendekatan *cross-sectional*. Penelitian ini akan dilaksanakan di ruang Hemodialisa Rumah Sakit. Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien dengan Gagal Ginjal Kronik (GGK) yang menjalani hemodialisa. Sampel pada penelitian ini adalah pasien GGK yang sedang menjalani Hemodialisa pada bulan September 2023 dengan teknik pengambilan sampel melalui consecutive sampling. Instrumen yang digunakan pada penelitian ini menggunakan kuesioner dan lembar observasi. Pengumpulan data berdasarkan data sekunder yang tercantum dalam rekam medik pasien. **Hasil:** Berdasarkan hasil penelitian didapatkan rata-rata kadar hemoglobin pasien dengan gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa 9.15. Sedangkan berdasarkan kategori anemia diketahui bahwa sebagian besar pasien dengan gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa pada kategori anemia ringan yaitu sebanyak 18 orang (40.9%). **Saran:** bagi peneliti selanjutnya, diharapkan dapat melakukan penelitian lebih lanjut terkait anemia pada pasien dengan gagal ginjal.

Kata kunci : anemia, gagal ginjal kronik, hemodialisa

Abstract

Introduction: Chronic kidney disease is characterized by the body's inability to maintain homeostasis, accompanied by uremia and insufficiency of renal function. Chronic kidney disease or chronic kidney failure can cause several complications, one of them is anemia. **Purpose:** The aim of this study was to identify anemia that occurs in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. The design of this research is descriptive with a cross-sectional approach. **Methods:** This research will be carried out in a hospital hemodialysis room. West Nusa Tenggara Province Regional General. The population in this study were patients with chronic renal failure (CKD) undergoing hemodialysis. The samples in this study were CKD patients who were undergoing hemodialysis in September 2023 using a consecutive sampling technique. The instruments used in this research used questionnaires and observation sheets. Data collection was based on secondary data listed in the patient's medical records. **Result:** The results of the study showed that the average hemoglobin level of patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis was 9.15. Meanwhile, based on the anemia category, it is known that the majority of patients with chronic kidney failure who underwent hemodialysis were in the mild anemia category, namely 18 people (40.9%). **Suggestions:** for future researchers are that they can carry out further research related to anemia in patients with kidney failure.

Key Word : anemia, chronic kidney disease, hemodialisa

Pendahuluan

Gagal ginjal kronik ditandai dengan kelainan pada struktur dan fungsi ginjal yang terjadi lebih dari 3 bulan, bersifat progresif dan dapat terjadi gangguan fungsi ginjal yang bersifat irreversible. Kondisi ini ditandai dengan adanya ketidakmampuan tubuh untuk mempertahankan homeostasis, disertai dengan uremia dan insufisiensi fungsi ginjal (Spigolon et al, 2018). Data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 menunjukkan adanya peningkatan prevalensi beberapa penyakit tidak menular utama seperti kanker, stroke, diabetes mellitus, hipertensi dan penyakit ginjal kronik jika dibandingkan dengan data Riskesdas tahun 2013. Prevalensi kanker meningkat dari 1,4% menjadi 1,8%, prevalensi stroke meningkat dari 7% menjadi 10,9%, prevalensi diabetes mellitus meningkat dari 6,9% menjadi 8,5%, prevalensi hipertensi meningkat dari 25,8% menjadi 34,1% dan prevalensi penyakit ginjal kronik meningkat dari 2% menjadi 3,8%. Penyakit ginjal kronik atau gagal ginjal kronik dapat menimbulkan beberapa komplikasi salah satu diantaranya adalah anemia. Salah satu jenis anemia yang banyak terjadi selain anemia yang disebabkan adanya defisiensi zat besi, adalah anemia yang terjadi pada pasien dengan penyakit kronik.

Menurut data USRDS tahun 2010 angka kejadian anemia pada penyakit gagal ginjal kronik stadium 1-4 sebesar 51,8%, dan kadar hemoglobin rata-rata pada penyakit ginjal tahap akhir adalah 9,9 g/dL. Sedangkan data di RSCM tahun 2010 kejadian anemia ditemukan pada 100% pasien yang baru pertama kali

menjalani hemodialisa dengan kadar hemoglobin rata-rata 7,7 g/dL (Pernefri, 2011). Anemia merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan konsentrasi hemoglobin (Hb) dan/atau jumlah sel darah merah (*eritrosit*) dibawah batas normal dan tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan fisiologis tubuh. Ketidacukupan suplai oksigen pada jaringan tubuh menyebabkan terjadinya anemia. Penyebab utama anemia adalah kekurangan zat besi, masalah gisi yang juga dapat menyebabkan terjadinya anemia adalah defisiensi asam folat dan defisiensi vitamin B12. Selain itu anemia juga dapat disebabkan oleh beberapa kondisi seperti peradangan akut dan kronik, infeksi parasit dan kelainan bawaan atau didapat yang menyebabkan gangguan sintesis hemoglobin, dan produksi sel darah merah.

Hasil studi yang dilakukan oleh Barde, Patel dan Shah (2015) tentang prevalensi anemia pada pasien dengan gagal ginjal kronik (GGK) yang menjalani hemodialisa menunjukkan bahwa dari 150 pasien dengan GGK, sebanyak 77,33% mengalami anemia dan dari pasien yang mengalami anemia tersebut sebanyak 25,33% dengan anemia defisiensi besi. Anemia berdampak terhadap peningkatan angka kesakitan dan kematian khususnya pada wanita dan anak, dampak terhadap kelahiran, gangguan perkembangan kognitif dan perilaku pada anak dan anak prasekolah. Menurut Pernefri (2011) Anemia menyebabkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas serta hari rawat di rumah sakit. Selain itu, anemia juga dapat menurunkan kualitas hidup,

menurunkan kapasitas hemodinamik sistemik dan fungsi jantung, meningkatkan kejadian pembesaran ventrikel kiri jantung.

Salah satu manifestasi klinik yang sering terjadi pada pasien GJK dengan hemodialisa adalah anemia. Pada pasien gagal ginjal kronik terjadi penurunan produksi eritropoetin yang berkaitan dengan proses hemopoesis sehingga menyebabkan terjadinya anemia. Selain terkait eritropoetin, anemia yang terjadi pada pasien dengan gagal ginjal kronik antara lain adalah defisiensi zat besi, umur eritrosit, hiperparatiroid serta akibat infeksi atau inflamasi. Gagal ginjal kronik yang disertai dengan anemia dapat menyebabkan peningkatan angka kesakitan dan kematian serta perawatan yang lama (Pernefri, 2011). Sehubungan dengan tersebut, maka peneliti tertarik melakukan penelitian tentang anemia pada pasien dengan gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa dengan gagal ginjal kronik masih terbatas serta untuk mendukung referensi yang sudah ada. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi anemia yang terjadi pada pasien dengan gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa..

Metodologi Penelitian

Desain penelitian ini adalah *deskriptif* dengan pendekatan *cross-sectional*., Penelitian ini akan dilaksanakan di ruang Hemodialisa Rumah Sakit. Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien dengan Gagal Ginjal Kronik (GJK) yang menjalani hemodialisa. Sampel pada penelitian ini adalah pasien GJK yang sedang

menjalani Hemodialisa pada bulan September 2023 dengan teknik pengambilan sampel melalui consecutive sampling. Instrumen yang digunakan pada penelitian ini menggunakan kuesioner dan lembar observasi. Untuk mengidentifikasi data karakteristik demografi responden menggunakan kuesioner, sedangkan untuk mengidentifikasi lembar observasi untuk mencatat data atau hasil pemeriksaan penunjang berdasarkan data sekunder yang tercantum dalam rekam medik pasien.

Hasil Penelitian

Hasil identifikasi anemia pada pasien gagal ginjal yang menjalani hemodialisa di Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat diperoleh hasil sebagai berikut :

Tabel 1. Karakteristik Responden Berdasarkan Usia, Jenis Kelamin, Pendidikan dan Pekerjaan (n = 44)

| Karakteristik | Jumlah | % |
|----------------------|--------|------|
| Usia | | |
| 17-25 Tahun | 3 | 6.8 |
| 26-35 Tahun | 6 | 13.6 |
| 36-45 Tahun | 9 | 20.5 |
| 46-55 Tahun | 14 | 31.8 |
| 56-65 Tahun | 10 | 22.7 |
| > 65 Tahun | 2 | 4.5 |
| Jenis Kelamin | | |
| Laki-Laki | 20 | 45.5 |
| Perempuan | 24 | 54.5 |
| Pendidikan | | |
| Tidak Sekolah | 10 | 22.7 |
| SD | 5 | 11.4 |
| SMP | 6 | 13.6 |
| SMA | 21 | 47.7 |
| PT | 2 | 4.5 |
| Pekerjaan | | |
| Tidak Bekerja | 24 | 54.5 |
| Pegawai Swasta | 6 | 13.6 |
| Wiraswasta | 8 | 18.2 |
| PNS | 6 | 13.6 |
| Total | 44 | 100 |

Berdasarkan data pada tabel 1 tersebut diatas didapatkan usia responden paling banyak pada

rentang usia 46-55 tahun yaitu sebanyak 14 orang (31.8 %). Berdasarkan jenis kelamin diketahui bahwa perempuan sebanyak 24 (54.5 %) dan laki-laki sebanyak 20 orang (45.5 %). Berdasarkan pendidikan responden paling banyak pada jenjang pendidikan SMA yaitu sebanyak 21 Orang (47.7 %), sedangkan berdasarkan jenis pekerjaan responden paling banyak tidak bekerja yaitu sebanyak 24 orang (54.5 %).

Tabel 2. Karakteristik Responden Berdasarkan Kadar Hemoglobin Pada Pasien Dengan Gagal Ginjal Yang Menjalani Hemodialisa (n = 44)

| Variabel | Kadar Hemoglobin | | | |
|------------|------------------|--------|-------|----------|
| | Mean | Median | SD | Min-Maks |
| Hemoglobin | 9.15 | 9.30 | 1.866 | 4-13 |

Berdasarkan tabel 2 tersebut diatas didapatkan rata-rata kadar hemoglobin pasien dengan gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa di Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat adalah 9.15

Tabel 3. Kategori Anemia Pada Pasien Dengan Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisa di RSUD Provinsi NTB (n = 44)

| Variabel | Jumlah | % |
|------------------------|--------|------|
| Kategori Anemia | | |
| Normal | 7 | 15.9 |
| Anemia Ringan | 18 | 40.9 |
| Anemia Sedang | 15 | 34.1 |
| Anemia Berat | 4 | 9.1 |
| Total | 44 | 100 |

Berdasarkan data pada tabel 3 tersebut diatas didapatkan kategori anemia paling banyak pada kategori anemia ringan yaitu sebanyak 18 orang (40.9 %), sedangkan responden yang tidak mengalami anemia sebanyak 7 orang (15.9%).

Pembahasan

Sel darah merah merupakan komponen sel darah yang berfungsi membawa oksigen dari paru-paru ke seluruh jaringan tubuh. Ketika pasokan sel darah merah ke jaringan kurang, maka akan terjadi anemia (National Kidney Foundation, 2010). Anemia dapat disebabkan oleh adanya penyakit seperti penyakit ginjal, penyakit hati, HIV/AIDS, lupus eritematosus sistemik atau kanker yang merusak dan menghancurkan sel darah. Kehilangan darah akibat kecelakaan, pembedahan, sakit maag, ginjal atau tumor kandung kemih, kanker atau polip di usus atau penyebab lainnya n Infeksi atau peradangan, serta kurangnya zat besi, vitamin B12 atau asam folat dalam tubuh. Zat besi dan vitamin B12 merupakan komponen yang diperlukan dalam proses pembentukan sel darah merah.

Ginjal merupakan organ yang berperan dalam memproduksi hormone eritropoetin (EPO). Hormon eritropoetin dibutuhkan dalam proses pembentukan sel darah merah (eritroposis). Pada gangguan ginjal dapat disertai dengan penurunan kemampuan ginjal untuk memproduksi hormon eritropoetin dalam jumlah yang cukup. Akibat penurunan jumlah hormon eritropoetin menyebabkan jumlah sel darah merah menurun dan terjadi anemia. Pasien dengan penyakit ginjal memiliki risiko untuk mengalami anemia, dan terutama terjadi pada pasien dengan penyakit ginjal yang disertai dengan adanya diabetes mellitus, penurunan fungsi ginjal (gagal ginjal stadium

3-4), gagal ginjal stadium akhir dan perempuan (National Kidney Foundation, 2010).

Anemia ditandai adanya kadar hemoglobin kurang (< 12 g/dL) pada perempuan dan (< 13 g/dL) pada laki-laki. Anemia ditemukan pada 50% lebih pasien dengan diagnosis gagal ginjal kronik (penyakit ginjal kronik) stadium 4 dan 5. Kejadian anemia juga dapat terjadi lebih cepat pada pasien dengan gagal ginjal kronik yang disertai adanya diabetes mellitus. Anemia pada gagal ginjal kronik dapat bersifat normositik, normokromik dan hipoproliferatif (Hazin, 2020). Hormon eritropoetin bertanggungjawab dalam mempertahankan keseimbangan suplai sel darah merah dan memastikan oksigenasi jaringan yang mencukupi. Untuk menjaga keseimbangan ini, sel darah merah yang sudah tua akan digantikan oleh sel darah merah yang baru. Selain itu produksi sel darah merah juga dapat dipengaruhi adanya hipoksia. Hipoksia berperan dalam merangsang produksi sel darah merah melalui interaksi dengan sistem hypoxia inducible factor (HIF). HIF merupakan heterodimer yang terdiri dari sub unit alfa dan beta yang berikatan dalam inti sel, suatu rangkaian DNA yang merupakan elemen yang responsif terhadap adanya hipoksia (Hazin, 2020)

Eritropoetin diproduksi terutama di sel interstisial korteks ginjal. Eritropoetin memiliki waktu paruh 5 sampai 12 jam dan berikatan dengan reseptor sel di sumsum tulang untuk menghasilkan eritrosit. Meskipun penurunan produksi eritropoetin secara signifikan berkontribusi terhadap anemia pada pasien

dengan gagal ginjal kronik, akan tetapi bukan merupakan penyebab utama terjadinya anemia. Anemia pada pasien dengan gagal ginjal kronik juga dapat terjadi pada pasien dengan gagal ginjal kronik akibat kekurangan zat besi. Kehilangan zat besi sering terjadi pada pasien dengan gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa. Pasien dengan GJK yang menjalani hemodialisa diperkirakan mengalami kehilangan zat besi sebesar 1 – 3 gram per tahun. Menurut Hazin (2020) penurunan jumlah zat besi pada pasien GJK yang menjalani hemodialisa juga dapat disebabkan akibat proses pengeluaran darah, kehilangan darah pada alat hemodialysis dan adanya gangguan penyerapan. Defisiensi zat besi sering terjadi sebagai defisiensi fungsional dan ditandai dengan indeks saturasi transferin (TSI) yang rendah dan feritin yang normal atau meningkat. Ferritin dapat meningkat dengan adanya peradangan, infeksi, penyakit hati, dan keganasan (Hazin, 2020)

Anemia sering terjadi pada penyakit ginjal dengan adanya menurunnya perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR). Anemia lebih banyak terjadi pada pasien dengan gagal ginjal kronik dibandingkan dengan kasus lain dengan perbandingan 15,4% dengan 7,6%. Analisis data cross-sectional dari Survei Pemeriksaan Kesehatan dan Gizi Nasional (NHANES) pada tahun 2007–2008 dan 2009–2010 (7) mengungkapkan bahwa anemia dua kali lebih umum pada pasien dengan CKD dibandingkan pada populasi umum (15,4% vs 7,6%). Prevalensi anemia meningkat seiring dengan

peningkatan jumlah kasus gagal ginjal kronik dimana pada GJK stadium 1 sebesar 8,4% meningkat menjadi 53,4% pada GJK stadium 5. Selain itu peningkatan anemia juga terjadi pada pasien GJK yang disertai dengan diabetes mellitus dan tidak tergantung dengan pada estimasi filtrasi glomerulus dan albuminuria (Portoles, Martin, Broseta, Cases, 2021).

Pasien GJK yang sedang melaksanakn hemodialisa pada umumnya akan terkena anemia dikarenakan ketidakmampuan ginjal untuk memproduksi eritropoetin secara fisiologis. Anemia pada GJK juga bisa disebabkan oleh kekurangan zat besi, asam folat atau vitamin B12, inflamasi kronik, perdarahan, racun metabolik yang menghambat eritropoesis dan hemolisis baik karena bahan uremik ataupun sebagai akibat dari hemodialisis. Semakin menurunnya fungsi ginjal maka anemia akan semakin berat. Anemia yang dialami oleh pasien GJK dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup dan juga dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. (Sari. dkk, 2015)

Selain itu, pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis akan memberikan banyak dampak salah satunya yaitu anemia. Anemia pada gagal ginjal kronik muncul ketika kreatinin turun kira-kira 40 ml/mnt. Anemia akan berat lagi apabila fungsi ginjal menjadi lebih buruk, tetapi apabila ginjal sudah mencapai stadium akhir, anemia akan relatif menetap. Anemia pada gagal ginjal kronik terutama diakibatkan oleh berkurangnya eritropoetin. Anemia merupakan kendala

yang cukup besar bagi upaya mempertahankan kualitas hidup pasien gagal ginjal kronik (Lewis, 2017 dalam Agustina 2019).

Hasil studi yang dilakukan oleh NADIR (3) tentang awal mula terjadinya anemia pada pasien GJK didapatkan bahwa timbul anemia pada pasien GJK sebesar 11% pada tahun pertama, 20% pada tahun kedua dan sebesar 26% pada tahun ketiga. Selain itu pasien GJK yang disertai dengan anemia secara signifikan berkembang lebih cepat menjadi GJK stadium 4-5, memerlukan hari rawat yang lebih lama, adanya gangguan kardiovaskuler dan kematian (Portoles, Martin, Broseta, Cases, 2021).

Mekanisme anemia pada pasien dengan GJK dipengaruhi oleh banyak factor. Selain factor eritropoetin, penyebab terjadinya anemia pada pasien GJK adalah kekurangan zat besi absolut karena kehilangan darah atau gangguan penyerapan zat besi serta penyimpanan zat besi yang tidak efektif karena peradangan sistemik akibat gagal ginjal kronik dan penyakit penyerta, berkurangnya respon sumsum tulang terhadap eritropoeti karena efek uremi, berkurangnya masa hidup sel darah merah atau defisiensi vitamin B12 atau asam folat (Portoles, Martin, Broseta, Cases, 2021).

Kesimpulan

Hasil penelitian didapatkan rata-rata kadar hemoglobin pasien dengan gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa 9.15. Sedangkan berdasarkan kategori anemia diketahui bahwa sebagian besar pasien dengan gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa pada kategori anemia ringan yaitu sebanyak 18 orang

(40.9%).

Saran

Saran bagi peneliti selanjutnya, diharapkan dapat melakukan penelitian lebih lanjut terkait anemia pada pasien dengan gagal ginjal.

Daftar Pustaka

- Agustianingsih, T. S., Padoli., Anugrahini, H. N. (2017). Penyebab Gagal Ginjal Kronik (Ggk) Di Ruang Hemodialisa Rumah Sakit Islam Jemursari Surabaya. *Jurnal Keperawatan*. Vol. X. No 3.
- Agustina, R. (2019). Nursing Identification in Patients with chronic Kidney Disease on Hemodialysis.
- Agustina, W., & Wardani, E. K. (2019). Penurunan hemoglobin pada penyakit ginjal kronik setelah hemodialisis di RSU "KH" Batu. *Jurnal Ners dan Kebidanan (Journal of Ners and Midwifery)*, 6(2), 141-146.
- Amira, Pandelaki, Palar. 2013. Hubungan Tekanan Darah Dan Lama Menderita Diabetes Dengan Laju Filtrasi Glomerulus Pada Subjek Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal*. Sulawesi: Sam Ratulangi Manado
- Asriani, Bahar, B., dan Kadrianti, E. 2014. Hubungan Hipertensi Dengan Kejadian Gagal Ginjal Di Rumah Sakit Ibnu Sina Makassar Periode Januari 2011-Desember 2012
- Barde, R., Patel, H.J., Shah, P. (2015). A Study of anemia Prevalence in CKD Patients on Maintenance Hemodialysis : A Single Centre Study. *Journal of Evidence Based Medicine and Health Care*. 2 (39):6344-6348
- Dalle, J., Lucena, A.F. (2012). Nursing diagnosis identified in hospitalized patients during hemodialysis. *Acta Paul Enferm*. 2012;25(4):504-10.
- Doengoes, M.E., Moorhouse, M.F., & Murr, A.C. (2010). *Nursing care plans. Guidelines for individualizing client care across the life span*. 8th Edition. Philadelphia: F.A. Davis Company.
- Ikawati, K., Chasani, S., Suhartono., Hadisaputro, S., Budijitno, S. (2018). Komponen Sindrom Metabolik sebagai Faktor Risiko Penyakit Ginjal Kronik Stadium Terminal (Studi di RSUP Dr.Kariadi dan RSUD Kota Semarang). *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Komunitas* 3 (1): 18-28.
- Kemenkes (2017). Situasi Penyakit Ginjal Kronik. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.
- Kemenkes (2018). Riset Kesehatan Dasar 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Pernefri (2011). Konsensus Dialisis. Perhimpunan Nefrologi Indonesia.
- Pernefri (2011). Konsensus Dialisis Peritoneal Dialisis Pada Penyakit Ginjal Kronik. Perhimpunan Nefrologi Indonesia.
- PPNI (2017). Standar Diagnosis Keperawatan Indonesia. Edisi 1. Cetakan III. Penerbit : DPP PPNI. Jakarta
- Sari, N. L., Srikartika, V. M., & Intannia, D. (2015). Profil dan evaluasi terapi anemia pada pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa di BLUD RS Ratu Zalecha Martapura periode Juli-Oktober 2014. *Jurnal Pharmascience*, 2(1), 65-71.
- Spigolon et al. (2018). Nursing diagnoses of patients with kidney disease undergoing hemodialysis: a cross-sectional study. *Rev Bras Enferm* (internet). 2018;71(4):2014-20
- Taal, M. W., Brenner, B. M. (2006). Predicting Initiation And Progression Of Chronic Kidney Disease: Developing Renal Risk Scores. *J Kidney Int*. Elsevier Masson SAS.70(10):1694– 1705p.