

LACK
OF SLEEP
DIZZINESS
DOUBLE
VISION
LOSS OF BALANCE
MIGRAINE
SLURRED SPEECH
NAUSEATING
RINGING
OF EARS
CONSTIPATION
WEAKNESS
SENSITIVITY TO
LIGHT SOUND

Protokol Nyeri Migrain Akut

#ListenToPain

PROTOKOL NYERI MIGRAIN PADA DEWASA

LANGKAH 1: EVALUASI MIGRAIN

TANYAKAN KEPADA PASIEN TENTANG GEJALA MIGRAIN^{1,2}

Sakit kepala yang terasa berdenyut

Durasi sakit kepala (4 hingga 72 jam jika tidak diobati)

Sakit kepala di satu sisi

Mual atau muntah

Intensitas sakit kepala yang mengganggu aktivitas

IDENTIFIKASI GEJALA ATAU KEADAAN YANG MEMERLUKAN RUJUKAN^{1,2}

- Perubahan pola sakit kepala yang sudah ada atau "sakit kepala terburuk yang pernah ada"
- Gejala yang mulai timbul setelah usia 50 tahun
- Keparahan yang semakin meningkat
- Gejala gangguan sistemik (misalnya, demam, hipertensi, mialgia, penurunan berat badan)

- Sakit kepala yang muncul tiba-tiba dengan intensitas maksimal sejak awal muncul
- Tanda-tanda neurologis atau kejang
- Kekakuan leher
- Sakit kepala diperburuk oleh postur

→ LANGKAH 2: IDENTIFIKASI PERTIMBANGAN PENGobatan

IDENTIFIKASI KONDISI ATAU OBAT YANG MEMBATASI PILIHAN PENGobatan

Obat yang membatasi pengobatan²⁻⁵

- NSAID* - risiko perdarahan, penurunan efektivitas antihipertensi, peningkatan kadar obat seperti metotreksat
- Paracetamol: Peningkatan risiko toksisitas paracetamol
- Triptan - Kontraindikasi pada penyakit kardiovaskular atau serebrovaskular, hipertensi yang tidak terkontrol dan sindrom migrain tertentu.

Kondisi medis yang membatasi pengobatan^{3,6-9}

- Penyakit ginjal kronis
- Penyakit hati
- Penyakit tukak lambung
- Penyakit kardiovaskular
- Penyakit serebrovaskular

NSAID, obat antiinflamasi non-steroid; * Hanya dengan NSAID oral

IDENTIFIKASI APA YANG TELAH DIGUNAKAN PASIEN SEBELUMNYA UNTUK MENGobatan MIGRAIN

→ LANGKAH 3: REKOMENDASI PENGobatan

APAKAH PASIEN MEMILIKI PREFERENSI UNTUK PENGobatan BERDASARKAN APA YANG DIGUNAKAN DI MASA LALU?

JIKA YA

Rekomendasikan pengobatan non-farmakologis¹⁰

- Menggunakan buku harian untuk mengidentifikasi pemicu migrain
- Praktik kebersihan tidur yang baik
- Modifikasi gaya hidup diet
- Olahraga teratur dan moderat
- Manajemen stres
- Pengurangan berat badan untuk mengembalikan berat badan ideal
- Edukasi pasien

JIKA TIDAK

Rekomendasikan pengobatan non-farmakologis¹⁰

- Menggunakan buku harian untuk mengidentifikasi pemicu migrain
- Praktik kebersihan tidur yang baik
- Modifikasi gaya hidup diet
- Olahraga teratur dan moderat
- Manajemen stres
- Penurunan berat badan untuk mengembalikan berat badan ideal
- Edukasi pasien

PROTOKOL MIGRAIN PADA DEWASA

→ LANGKAH 3: REKOMENDASI PENGobatan (LANJUTAN)

DAN	DAN
Rekomendasikan preferensi PASIEN jika memungkinkan, dengan mempertimbangkan langkah 2	Rekomendasikan pengobatan untuk migrain akut yang sesuai^{1,2} • Obat lini pertama: ○ Aspirin 900–1000 mg ○ Ibuprofen 400 - 600 mg ○ Diklofenak 50 mg oral (larut) ○ Paracetamol 1000 mg (untuk pasien yang tidak toleran terhadap NSAID) • Obat lini kedua: ○ Triptan (Sumatriptan, Zolmitriptan) • Obat lini ketiga: ○ Ditan (Lasmiditan) atau gepant (Ubrogepant) • Terapi kombinasi: ○ Paracetamol + aspirin + kafein (pada pasien dengan kontraindikasi terhadap vasokonstriktor seperti Triptan) • Obat tambahan untuk pasien yang mengalami mual dan/atau muntah selama serangan migrain: ○ Domperidon (10 mg) dan metoklopramid (10 mg)

ALGORITMA SAKIT KEPALA PADA DEWASA

● LANGKAH 1

MENILAI GEJALA

- Pertanyaan yang harus diajukan (Tabel 1)
- Menilai Jenis Migrain (Tabel 2)
- Gejala atau keadaan yang memerlukan rujukan (Tabel 3)

→ LANGKAH 2

MENGIDENTIFIKASI PERTIMBANGAN PENGOBATAN

- Pertanyaan untuk menyesuaikan pengobatan migrain (Tabel 4)
- Kondisi dan obat-obatan (Tabel 5 dan 6)
- Menilai pengobatan sebelumnya (Tabel 7)
- Pertanyaan tentang pengobatan sebelumnya (Tabel 7)

→ LANGKAH 3

MEREKOMENDASIKAN PENGOBATAN

- Rekomendasi pengobatan non-farmakologis (Tabel 8)
- Rekomendasi farmakologis (Tabel 9)

LANGKAH 1: MENILAI GEJALA

TABEL 1

PERTANYAAN YANG HARUS DITANYAKAN
Bisakah Anda menceritakan tentang gejala sakit kepala Anda?² • Apakah Anda mengalami sakit kepala berulang dengan intensitas sedang hingga berat? • Apakah rasa sakitnya hanya di satu sisi dan/atau berdenyut? • Berapa lama episode sakit kepala berlangsung? (Apakah 4 hingga 72 jam jika tidak diobati atau tidak berhasil diobati) • Apakah Anda mengalami sakit kepala dengan intensitas yang mengganggu aktivitas sehari-hari? • Apakah gejala mulai muncul pada atau sekitar masa pubertas?
Apakah Anda memiliki gejala lain?² • Apakah Anda memiliki sensitivitas terhadap cahaya dan/atau suara? • Apakah sakit kepala disertai mual dan/atau muntah? • Apakah Anda mengalami gangguan penglihatan dengan sakit kepala? • Cari gejala yang memerlukan rujukan ke dokter (gejala yang menunjukkan tanda bahaya)
Apakah Anda memiliki riwayat migrain pada keluarga?²

→ TABEL 2

KRITERIA DIAGNOSTIK ICHD-3* UNTUK BERBAGAI JENIS SAKIT KEPALA MIGRAIN ^{2,13}	
Migrain tanpa aura	Migrain dengan aura
1. Setidaknya lima serangan yang memenuhi kriteria 2–5 2. Serangan sakit kepala yang berlangsung 4–72 jam ketika tidak diobati atau diobati tanpa berhasil 3. Sakit kepala memiliki setidaknya 2 dari 4 kriteria berikut: • terjadi di satu sisi kepala • sakit kepala berdenyut • intensitas nyeri sedang atau berat • memburuk akibat, atau membuat pasien menghindari untuk melakukan, aktivitas fisik rutin (misalnya, berjalan atau naik tangga) 4. Setidaknya satu dari berikut ini terjadi ketika sakit kepala muncul: • mual dan/atau muntah • fotofobia (sensitif terhadap cahaya) dan fonofobia (sensitif terhadap suara) 5. Tidak termasuk ke dalam diagnosis ICHD-3 lainnya	1. Setidaknya dua serangan yang memenuhi kriteria 2 & 3 2. Satu atau lebih dari gejala aura berikut yang bersifat sementara dan dapat kembali normal: • visual • sensorik • bicara dan/atau bahasa • motorik • batang otak • retina 3. Setidaknya tiga dari enam karakteristik berikut: • setidaknya satu gejala aura menyebar secara bertahap selama ≥ 5 menit • dua atau lebih gejala aura terjadi secara berurutan • setiap gejala aura masing-masing berlangsung 5–60 menit • setidaknya satu gejala aura hanya terjadi pada satu sisi • setidaknya satu gejala aura bersifat positif • aura disertai dengan atau diikuti oleh sakit kepala dalam waktu 60 menit 4. Tidak termasuk ke dalam diagnosis ICHD-3 lainnya

LANGKAH 1: MENILAI GEJALA

→ TABEL 2 LANJUTAN

Migrain Kronis
1. Sakit kepala (migrain atau tipe tegang) terjadi ≥ 15 hari/bulan selama > 3 bulan yang memenuhi kriteria 2 dan 3 2. Serangan terjadi pada individu yang telah mengalami setidaknya lima serangan yang memenuhi kriteria untuk migrain tanpa aura dan/atau untuk migrain dengan aura 3. Terjadi ≥ 8 hari/bulan selama > 3 bulan, salah satu dari kriteria berikut terpenuhi: • kriteria 3 dan 4 untuk migrain tanpa aura • kriteria 2 dan 3 untuk migrain dengan aura • dipercaya oleh pasien sebagai migrain pada awalnya dan diatasi dengan triptan atau turunan ergot 4. Tidak termasuk ke dalam diagnosis ICHD-3 lainnya
Sakit kepala akibat penggunaan obat berlebihan
1. Sakit kepala terjadi ≥ 15 hari/bulan pada individu dengan gangguan sakit kepala yang sudah ada sebelumnya 2. Penggunaan berlebihan secara teratur selama > 3 bulan dari satu atau lebih obat yang dapat digunakan untuk pengobatan akut dan/atau pengobatan simptomatik sakit kepala (penggunaan rutin satu atau lebih analgesik non-opioid selama ≥ 15 hari/bulan selama ≥ 3 bulan atau obat akut lainnya atau kombinasi obat selama ≥ 10 hari/bulan selama ≥ 3 bulan) 3. Tidak termasuk ke dalam diagnosis ICHD-3 lainnya
<i>*ICHD: Klasifikasi Internasional Gangguan Sakit Kepala</i>

→ TABEL 3

GEJALA ATAU KEADAAN YANG MEMERLUKAN RUJUKAN ²	
Kapan harus memeriksa	Pemeriksaan fisik
Riwayat pasien	• Sakit kepala mendadak • Aura yang tidak biasa • Trauma kepala • Sakit kepala progresif • Sakit kepala yang diperburuk oleh postur atau manuver yang meningkatkan tekanan intrakranial • Sakit kepala yang dipicu oleh bersin, batuk, atau olahraga • Sakit kepala yang terkait dengan penurunan berat badan dan/atau perubahan ingatan atau kepribadian • Sakit kepala yang timbul pada usia > 50 tahun
Pemeriksaan fisik	• Demam yang tidak dapat dijelaskan • Kekakuan leher • Gejala neurologis fokal • Penurunan berat badan • Gangguan ingatan dan/atau perubahan kesadaran atau kepribadian

LANGKAH 2: IDENTIFIKASI PERTIMBANGAN PENGOBATAN

TABEL 4

PERTANYAAN UNTUK MENYESUAIKAN PENGOBATAN SAKIT KEPALA
• Apakah Anda sedang mengonsumsi obat, baik yang diresepkan maupun yang dijual bebas? Jika ya, apa saja dan berapa dosisnya? • Apakah Anda memiliki kondisi medis tertentu? • Apa yang telah Anda gunakan sebelumnya untuk sakit kepala Anda? • Apa pemicu sakit kepala Anda? • Apa faktor yang memperburuk atau meredakan? • Apakah ada riwayat migrain pada keluarga?

→ TABEL 5

OBAT YANG HARUS DIGUNAKAN DENGAN HATI-HATI DENGAN PARASETAMOL /NSAID ORAL DAN TRIPTAN ^{3-5,14}	
Kekhawatiran	Potensi interaksi obat
Peningkatan risiko perdarahan dengan NSAID oral	• Beberapa Inhibitor Reuptake Serotonin Selektif (SSRI) • Beberapa antidepresan trisiklik • Asam asetilsalisilat (ASA) • Kortikosteroid • Warfarin • Ginkgo biloba
Penurunan efektivitas antihipertensi dengan NSAID oral	• Penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE) • Penghambat reseptor angiotensin II (ARB) • Diuretik • Beta-blocker
Peningkatan kadar obat dengan NSAID oral	• Litium • Metotreksat
Peningkatan risiko toksisitas parasetamol	• Obat epilepsi (misalnya karbamazepin) • Induktor enzim P450 lainnya (misalnya isoniazid, rifampin) • Alkohol
Penyempitan pembuluh darah yang berlebihan	• Triptan dan Alkaloid Ergot
Kadar serotonin yang berlebihan	• Triptan dan antidepresan penghambat reuptake serotonin (SSRI) atau penghambat reuptake serotonin norepinefrin (SNRI)

LANGKAH 2: IDENTIFIKASI PERTIMBANGAN PENGobatan

→ TABEL 6

PERTIMBANGAN KETIKA MEMILIH ANALGESIK PADA PASIEN DENGAN KOMORBIDITAS ⁵⁻⁹	
Komorbiditas	Catatan
Penyakit ginjal kronis ⁶	• NSAID memiliki efek kelas nefrotoksik yang terbukti dan harus dihindari jika memungkinkan pada pasien dengan gejala gangguan ginjal • Paracetamol adalah analgesik lini pertama yang disarankan untuk pengobatan episodik nyeri ringan pada pasien dengan disfungsi ginjal, CKD, dan/atau memerlukan dialisis. Namun, pengurangan dosis kadang-kadang diperlukan (maksimum 3 g/hari telah direkomendasikan untuk pasien dengan gagal ginjal lanjut)
Penyakit hati ^{6,7}	• NSAID- NSAID dapat menyebabkan cedera hati akut dengan tingkat keparahan yang bervariasi. • Paracetamol: Tidak dikontraindikasikan pada penyakit hati. Dapat menyebabkan toksisitas hati jika dikonsumsi dalam jumlah besar.
Penyakit tukak lambung ^{6,8}	• Penggunaan obat NSAID kronis dikaitkan dengan reaksi obat merugikan gastrointestinal atas yang berpotensi serius termasuk penyakit tukak lambung dan perdarahan gastrointestinal. • Paracetamol – Risiko efek samping lebih rendah dibandingkan dengan NSAID
Penyakit kardiovaskular ^{3,6,8}	• Semua NSAID non-aspirin dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko trombotik kardiovaskular. • NSAID dikontraindikasikan pada pasien yang telah menjalani operasi cangkok bypass arteri koroner. • Penggunaan parasetamol pada dosis yang direkomendasikan tidak dikaitkan dengan risiko tambahan kejadian kardiovaskular mayor.

→ TABEL 7

PERTANYAAN UNTUK DITANYAKAN TENTANG PERAWATAN SEBELUMNYA
• Apa yang telah Anda gunakan sebelumnya untuk mengobati sakit kepala migrain Anda? ○ Berapa dosis yang Anda gunakan? ○ Apakah itu efektif? ○ Apakah Anda mengalami efek samping dari itu? • Apakah Anda memiliki preferensi untuk perawatan tertentu?

LANGKAH 3: REKOMENDASI PENGOBATAN

TABEL 8

REKOMENDASI NON-FARMAKOLOGIS UNTUK MIGRAIN ²
Menggunakan buku harian untuk mengidentifikasi pemicu, menghindari faktor pemicu jika memungkinkan atau mengatasinya • Pemicu lingkungan: Cuaca dan perubahannya, termasuk penurunan tekanan atmosfer, suhu rendah, dan kelembaban tinggi. • Sensitivitas terhadap bau (parfum, asap rokok, dan produk pembersih) • Pemicu kebisingan (kebisingan lingkungan dari jalan, rel kereta api, dll.)
Praktik kebersihan tidur yang baik • Kamar tidur yang nyaman dengan sedikit rangsangan seperti televisi, ponsel, cahaya, dan kebisingan • Bangun pada rentang waktu tertentu di pagi hari, bahkan di akhir pekan
Modifikasi gaya hidup diet • Mencegah rasa lapar dan berpuasa, makan secara teratur • Makan dengan teratur (misalnya lima atau enam kali makan kecil per hari) • Mengonsumsi makanan yang memberikan tingkat glukosa darah stabil (makanan yang dicerna lambat) • Memasak makanan daripada makan makanan olahan atau cepat saji • Mengingat asupan cairan dan hidrasi yang tepat • Memiliki diet rendah lemak • Menggunakan buku harian makanan untuk mengidentifikasi pemicu makanan - pemicu umum termasuk anggur merah dan alkohol, cokelat, kafein dalam produk seperti kopi, teh, cola, dll.
Olahraga teratur - terutama latihan aerobik seperti bersepeda dan berjalan, setelah pemanasan yang hati-hati. Hindari olahraga selama serangan sakit kepala
Manajemen stres- belajar mengatasi stresor, pemecahan masalah, dukungan sosial, perubahan dalam situasi hidup dan gaya hidup, olahraga, dan menghindari situasi tertentu yang menyebabkan stres dan kecemasan yang parah
Pengurangan berat badan untuk mengembalikan berat badan ideal mungkin merupakan intervensi yang berguna, untuk mengendalikan serangan migrain, terutama pada pasien obesitas
Edukasi pasien adalah bagian penting dari manajemen serangan migrain hormonal

LANGKAH 3: REKOMENDASI PENGOBATAN

→ TABEL 9

OBAT-OBATAN UNTUK PENANGANAN MIGRAIN AKUT ^{1,2}			
Kelas Obat	Obat	Dosis dan Rute	Kontraindikasi
Obat lini pertama			
Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID)	Aspirin	900–1000 mg oral	Perdarahan gastrointestinal gagal jantung
	Ibuprofen	400-600 mg oral	
	Diclofenac	50 mg oral (larut)	
Analgesik sederhana lainnya (Jika NSAID dikontraindikasikan)	Paracetamol (Profil keamanan yang baik pada tingkat terapeutik.)	1000 mg oral	Penyakit hati, gagal ginjal
Terapi kombinasi	Paracetamol + Aspirin + Kafein (Diutamakan pada pasien dengan kontraindikasi terhadap vasokonstriktor seperti Triptan)	Asam asetilsalisilat (250 atau 265 mg) + paracetamol (200 atau 265 mg) + kafein (50 atau 65 mg) oral (2 tablet FDC)	Kontraindikasi terhadap obat individu.
Antiemetik (jika diperlukan)	Domperidon	10 mg oral atau supositoria	Gastrointestinal perdarahan, epilepsi, gagal ginjal, jantung aritmia
	Metoklopramid	10 mg oral	penyakit Parkinson, epilepsi, ileus mekanis
Obat lini kedua			
Triptan	Sumatriptan	50 atau 100 mg oral atau 6 mg subkutan atau 10 atau 20 mg intranasal	Kardiovaskular atau serebrovaskular penyakit, hipertensi tidak terkontrol, migrain hemiplegik, migrain dengan aura batang otak (Perhatian: Terlalu sering mengonsumsi obat-obatan berikut dapat menyebabkan sakit kepala yang diakibatkan oleh penggunaan obat berlebihan)
	Zolmitriptan	2,5 atau 5 mg oral atau 5 mg intranasal	
	Almotriptan	12,5 mg oral	
	Eletriptan	20, 40 atau 80 mg oral	
	Frovatriptan	2,5 mg oral	
	Naratriptan	2,5 mg oral	
	Rizatriptan	10 mg tablet oral (5 mg jika diobati dengan	

LANGKAH 3: REKOMENDASI PENGOBATAN

➔ TABEL 9 LANJUTAN

Obat lini ketiga/terapi terbaru			
Gepant	Ubrogepant	50, 100 mg oral	Ko-administrasi dengan CYP3A4 yang kuat Inhibitor
	Rimegepant	75 mg oral	Hipersensitivitas, gangguan hati
Ditans	Lasmiditan	50, 100 atau 200 mg oral	Kehamilan, penggunaan bersamaan dengan obat-obatan yang merupakan P-glikoprotein substrat

Ringkasan rekomendasi farmakologis untuk pengelolaan serangan akut migrain:²

- Tawarkan obat akut kepada semua orang yang mengalami serangan migrain.
- Sarankan penggunaan obat akut pada fase awal sakit kepala dari serangan, karena efektivitasnya bergantung pada penggunaan tepat waktu dengan dosis yang benar.
- Sarankan pasien bahwa penggunaan obat akut yang sering dan berulang berisiko mengembangkan sakit kepala akibat penggunaan obat berlebihan.
- Gunakan NSAID (asam asetilsalisilat, ibuprofen atau kalium diklofenak) sebagai obat lini pertama.
- Gunakan Paracetamol ketika NSAID dikontraindikasikan.
- Gunakan Paracetamol sebagai obat lini pertama untuk pengobatan akut migrain pada kehamilan.
- Gunakan triptan sebagai obat lini kedua.
- Pertimbangkan mengombinasikan triptan dengan NSAID yang bekerja cepat untuk mencegah kekambuhan berulang.
- Pertimbangkan ditan dan gepant sebagai obat lini ketiga.
- Gunakan antiemetik prokinetik (domperidon atau metoklopramid) sebagai obat tambahan oral untuk mual dan/atau muntah.
- Hindari alkaloid ergot oral, opioid, dan barbiturat.

REFERENSI

1. Mayans L, Walling A. Acute Migraine Headache: Treatment Strategies. *Am Fam Physician*. 2018 Feb 15;97(4):243-251.
2. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021 Aug;17(8):501-514.
3. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Jul 15; 11:1061-75.
4. Vostinaru O. Adverse Effects and Drug Interactions of the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs [Internet]. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*. InTech; 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.68198>. Accessed December 2023.
5. Agrawal S, Khazaeni B. Acetaminophen Toxicity. [Updated 2023 Jun 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/>.
6. John Alchin, Arti Dhar, Kamran Siddiqui & Paul J. Christo (2022) Why paracetamol (acetaminophen) is a suitable first choice for treating mild to moderate acute pain in adults with liver, kidney or cardiovascular disease, gastrointestinal disorders, asthma, or who are older, *Current Medical Research and Opinion*, 38:5, 811-825, DOI: 10.1080/03007995.2022.2049551
7. Meunier L, Larrey D. Recent Advances in Hepatotoxicity of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Ann Hepatol*. 2018 Mar 1;17(2):187-191.
8. McEvoy L, Carr DF, Pirmohamed M. Pharmacogenomics of NSAID-Induced Upper Gastrointestinal Toxicity. *Front Pharmacol*. 2021 Jun 21; 12:684162.
9. Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>. Accessed December 2023.
10. Haghdoust F, Togha M. Migraine management: Non-pharmacological points for patients and health care professionals. *Open Med (Wars)*. 2022 Nov 23;17(1):1869-1882.
11. Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021 Jul;61(7):1021-1039. doi: 10.1111/head.14153
12. Diener H-C, Holle-Lee D, Nägel S, et al. Treatment of Migraine Attacks and Prevention of Migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clinical and Translational Neuroscience*. 2019; 3(1):3.
13. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition. Available at <https://ichd-3.org/1-migraine/>. Accessed on 12th January 2024.
14. Migraine Drug Interactions FAQs- Reviewed on June 17, 2021. Available at <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/migraine-drug-interactions-faq/>. Accessed on 12th January 2024.