

Information de base sur  
les procédures chirurgicales  
avec Straumann® Emdogain®  
pour favoriser la cicatrisation  
des plaies buccales





# Contenu

<b>1</b>	<b>Straumann® Emdogain® – Caractéristiques et bénéfices</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Indications</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Considérations générales et recommandations</b>	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>Procédures chirurgicales par lambeau, d'implantation et péri-implantaires</b>	<b>5</b>
4.1	Utilisation de Straumann® Emdogain® dans les procédures d'implantation ou péri-implantaires comprenant une cicatrisation de la sous muqueuse	6
4.2	Utilisation de Straumann® Emdogain® dans les procédures d'implantation ou péri-implantaires comprenant une cicatrisation transgingivale avec mise en fonction immédiate ou tardive	7
4.3	Utilisation de Straumann® Emdogain® en association avec les procédures de greffe osseuse	8
4.4	Utilisation de Straumann® Emdogain® en association avec une membrane	9
4.5	Utilisation de Straumann® Emdogain® dans les procédures de greffe de tissus mous ou de gingivectomie	10 – 11
<b>5</b>	<b>Recommandations post-chirurgicales</b>	<b>12</b>
<b>6</b>	<b>Directives importantes</b>	<b>13</b>

# 1. Straumann® Emdogain® – Caractéristiques et bénéfiques

Straumann® Emdogain® est un gel facile à appliquer, cliniquement démontré, contenant des protéines de la matrice de l'émail (amélogénines). Ces protéines forment une matrice extracellulaire qui stimule divers types cellulaires essentiels pour le processus de cicatrisation. Ainsi elles sont capables de stimuler et d'accélérer la cicatrisation et la régénération des tissus mous et les muqueuses buccales en général. Emdogain® stimule divers types de cellules et processus cellulaires qui sont essentiels pour la cicatrisation des muqueuses buccales<sup>1,2,3</sup>. Emdogain® augmente davantage la prolifération cellulaire et stimule la production de cellules de matrice extracellulaire et de facteurs de croissance essentiels pour la cicatrisation des plaies, tels que TGF- $\beta$  ou l'angiogénèse comme VEGF<sup>4,5</sup>.

**Des études précliniques et cliniques dans plusieurs indications démontrent que l'utilisation d'Emdogain® dans les procédures chirurgicales orales :**

- Module la production de facteurs inflammatoires liés à la cicatrisation de la plaie<sup>6,7,8,9</sup>
- Améliore la revascularisation post-chirurgicale de façon significative<sup>10,11</sup>
- Accélère la fermeture précoce de la plaie et la réépithélialisation de façon significative<sup>12</sup>
- Stimule une augmentation post-chirurgicale plus rapide dans l'épaisseur des tissus mous<sup>13,14</sup>
- Améliore la kératinisation de façon significative<sup>16,15</sup>

Des études cliniques ont démontré que, outre l'amélioration de la cicatrisation des plaies, les patients traités par Emdogain® souffrent considérablement moins de douleur et de gonflement<sup>17,18,19</sup>.

Des études cliniques ont démontré qu' Emdogain® est extrêmement bien toléré et associé à un risque très faible de complications post-chirurgicale<sup>21,22</sup>.

**Straumann® Emdogain® est disponible en 3 tailles différentes :**

N° de l'article	Article
075.127W	1 x 0,15 ml Straumann® Emdogain®
075.101W	1 x 0,3 ml Straumann® Emdogain®
075.102W	1 x 0,7 ml Straumann® Emdogain®
075.098W	5 x 0,15 ml Straumann® Emdogain®
075.128W	5 x 0,3 ml Straumann® Emdogain®
075.129W	5 x 0,7 ml Straumann® Emdogain®

## 2. Indications

Straumann® Emdogain® peut être utilisé pour favoriser la cicatrisation précoce des tissus mous dans les procédures de chirurgie buccale. Straumann® Emdogain® peut être utilisé lors de procédures chirurgicales par lambeau comprenant en général les procédures d'implantation dentaire et péri-implantaires ou dans le cadre de procédures de greffes de tissus mous et de gingivectomie.

L'application d'Emdogain® pour favoriser la cicatrisation des tissus mous s'intègre parfaitement dans la procédure chirurgicale orale et ne nécessite aucune adaptation de la procédure.

### 3. Considérations générales et recommandations

Les considérations générales et les recommandations qui doivent être prises en compte pour l'utilisation d'Emdogain® pour favoriser la cicatrisation des plaies sur tissus mous après les procédures chirurgicales buccales :

- Straumann® Emdogain® est appliqué par voie topique sous forme de gel en utilisant la canule stérile, à usage unique incluse.
- Straumann® Emdogain® est appliqué, juste avant la fermeture définitive du lambeau, sur toute la surface de la plaie et des berges de la plaie y compris les structures osseuses apparentes et tous les tissus épithéliaux et conjonctifs environnants de la plaie chirurgicale..
- La rétention de Straumann® Emdogain® sous le lambeau chirurgical peut être optimisée en suturant le lambeau au préalable et en appliquant le produit sous le lambeau suturé au préalable. Pour éviter une élimination par rinçage du produit de la plaie, un contrôle de l'hémostase peut être nécessaire avant l'application du produit. Straumann® Emdogain® risque de couler hors des berges de la plaie lors de la fermeture définitive du lambeau. Le produit qui coule de la plaie peut être éliminé si jugé nécessaire.
- Straumann® Emdogain® peut être utilisé en association avec des matériaux de greffe osseuse et/ou de substrats / membranes de collagène.
- Straumann® Emdogain® est disponible en trois tailles différentes. La taille appropriée du produit correspondant à la procédure d'implantation peut être estimée de la meilleure façon en se basant sur la taille de la plaie, les exigences pour les biomatériaux supplémentaires (greffes osseuses et substrats / membranes de collagène) et le nombre d'implants qui seront placés.

Les recommandations suivantes peuvent être prises en compte :

- Straumann® Emdogain® 0,15 ml pour les procédures avec les implants unitaires.
- Straumann® Emdogain® 0,3 ml pour les procédures avec un ou plusieurs (2 à 3) implants, les procédures péri-implantaires, les procédures de greffes de tissus mous ou en association avec des matériaux de greffe ou de membranes.
- Straumann® Emdogain® 0,7 ml pour les plaies présentant une surface importante et les procédures d'implantation à plusieurs implants. Plusieurs unités peuvent être utilisées en cas de procédures d'arcade complète.

### 4. Procédures chirurgicales par lambeau, d'implantation et péri-implantaires

Selon les exigences locales de l'approche de restauration, les procédures de prise en charge des tissus mous peuvent être classées en procédures sous-gingivales et transgingivales. Les procédures transgingivales sont en outre divisées en procédures tardives ou immédiates. En raison de la facilité d'application, Straumann® Emdogain® peut être utilisé avec n'importe laquelle de ces procédures pour stimuler l'initiation de la cicatrisation des tissus mous et pour améliorer la gestion des tissus mous.

L'utilisation de Straumann® Emdogain® peut être spécifiquement recommandée dans les cas complexes, les procédures invasives, les procédures esthétiques et particulièrement en association aux protocoles précoces et immédiats.

#### 4.1 Utilisation de Straumann® Emdogain® dans les procédures d'implantation ou péri-implantaires comprenant une cicatrisation de la sous muqueuse

Dans le cadre de procédures d'implantation ou péri-implantaires (p. ex., procédures muco-gingivales ou péri-implantaires régénératrices) Straumann® Emdogain® est généralement appliqué dans la dernière étape de la procédure chirurgicale, c-à-d. après la pose de l'implant ou après un débridement péri-implantaire mécanique, et immédiatement avant la fermeture définitive du lambeau. La cicatrisation de la sous-muqueuse est recommandée dans les indications esthétiques et pour les procédures d'implantation simultanée avec la régénération osseuse guidée (voir ci-dessous).



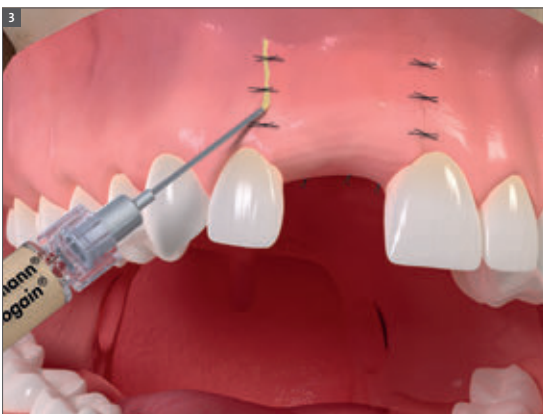
##### Étape 1

Pour la cicatrisation de la sous-muqueuse (cicatrisation sous le lambeau muco-périosté fermé) l'utilisation d'un bouchon de fermeture est recommandée. Afin de permettre une rétention maximale de Straumann® Emdogain® sous le lambeau, contrôler l'hémostase et appliquer les pré-sutures.



##### Étape 2

Appliquer Straumann® Emdogain® par l'intermédiaire de la canule d'application sur toute la surface de la plaie et sous le lambeau chirurgical, c-à-d. sur les structures exposées de la crête osseuse et les surfaces de tissu gingival et épithélial exposées au niveau de la plaie.



##### Étape 3

Fermer le lambeau en première intention. Dans le cas d'augmentations de plus grande envergure, une attention particulière doit être accordée à la préparation adéquate du lambeau pour assurer une fermeture du lambeau sans tension. Les procédures tardives nécessitent une deuxième intervention chirurgicale pour la restauration finale. L'utilisation de Straumann® Emdogain® pour soutenir la cicatrisation des tissus mous peut être recommandée dans chaque procédure chirurgicale impliquant de multiples interventions chirurgicales.

## 4.2 Utilisation de Straumann® Emdogain® dans les procédures d'implantation ou péri-implantaires comprenant une cicatrisation transgingivale

Pour l'utilisation de Straumann® Emdogain® dans le cadre des procédures impliquant une cicatrisation transgingivale (procédures tardives ou immédiates) les mêmes recommandations générales liées à la manipulation sont applicables, c-à-d. Straumann® Emdogain® est appliqué sur la surface complète de la plaie directement sous le lambeau chirurgical avant la fermeture définitive.



### Étape 1

Pour favoriser la cicatrisation transgingivale et le contour des tissus mous autour de l'implant et du pilier, appliquer Straumann® Emdogain® autour du col du pilier et de l'implant en injectant délicatement une quantité supplémentaire d'Emdogain® dans l'espace entre les tissus mous et la crête osseuse juste avant la fermeture définitive du lambeau.



### Étape 2

L'Emdogain® restant peut être appliqué sur les sutures et autour des berges de la plaie ainsi qu'au niveau du col de l'implant après la fermeture définitive du lambeau.

### 4.3 Utilisation de Straumann® Emdogain® en association avec les procédures de greffe osseuse

Straumann® Emdogain® peut être utilisé pour favoriser la cicatrisation des tissus mous dans les procédures de restauration ou de régénération péri-implantaires petites et grandes. Pour obtenir une cicatrisation optimale Straumann® Emdogain® peut être mélangé au préalable avec des matériaux de greffe osseuse (synthétiques, xénogreffes, allogreffes ou os autogène) avant l'augmentation. Straumann® Emdogain® doit en outre être appliqué sur la partie supérieure du matériau de greffe osseuse juste avant la fermeture définitive du lambeau pour couvrir le matériau de greffe osseuse. En cas d'augmentations en bloc (p. ex. avec le bloc maxgraft® bonebuilder ou en général avec des blocs d'autogreffe ou d'allogreffe) Straumann® Emdogain® peut être appliqué à la surface de la greffe de bloc avant la fermeture définitive du lambeau.



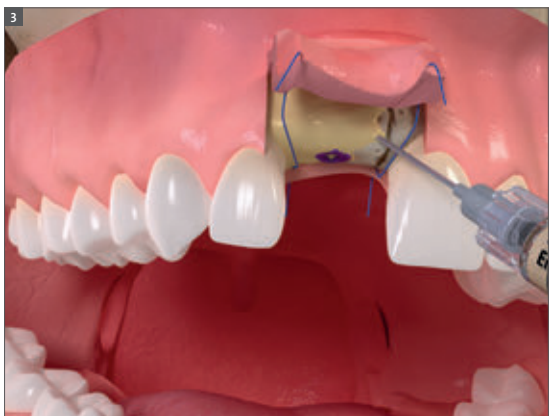
#### Étape 1

Ajouter Straumann® Emdogain® goutte à goutte au substitut osseux et mélanger le produit avec une spatule ou d'autres instruments permettant d'effectuer un mélange jusqu'à ce que le mélange est une consistance grossière pâteuse/humide adaptée à l'application.



#### Étape 2

Appliquer le mélange de Straumann® Emdogain® et de matériau de greffe osseuse simplement dans le défaut osseux. Remplir le défaut aussi complètement que possible.



#### Étape 3

Appliquer une couche d'Emdogain® sur la surface du substitut de greffe osseuse immédiatement avant la fermeture finale de la plaie. Si la stabilisation mécanique supplémentaire de la greffe est jugée nécessaire, envisager l'utilisation d'une membrane (voir Utilisation de Straumann® Emdogain® en association avec une membrane).



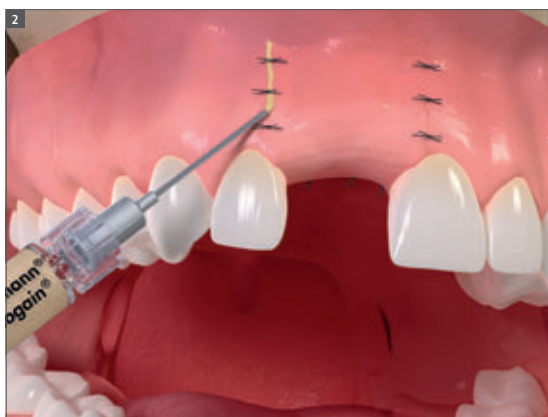
#### 4.4 Utilisation de Straumann® Emdogain® en association avec une membrane

Straumann® Emdogain® peut être utilisé pour favoriser la cicatrisation des tissus mous de la cavité buccale dans le cadre de procédures d'augmentation impliquant des membranes de collagène ou d'autres substrats de collagène (p. ex des éponges hémostatiques ou des greffes de tissus mous, p. ex. mucoderm®). Si cela est jugé approprié, Straumann® Emdogain® peut être utilisé pour enduire les membranes au préalable. Les recommandations individuelles pour l'hydratation préalable donnée par le fabricant individuel doivent être considérées avant l'association de substrats / membranes de collagène avec Straumann® Emdogain®.



##### Étape 1

Après la pose finale de la membrane et immédiatement avant la fermeture définitive du lambeau, appliquez une couche de Straumann® Emdogain® uniformément à la surface de la membrane. Si cela est jugé approprié, l'épinglage de la membrane peut être envisagé pour améliorer la stabilité mécanique de la membrane et l'augmentation sous-jacente au cours de la procédure.



##### Étape 2

Assurez-vous de la fermeture du lambeau sans tension afin de prévenir la déhiscence de la plaie et pour garantir une procédure d'augmentation réussie. La mobilisation suffisante du lambeau permettant la fermeture sans tension du lambeau doit être évaluée avant la procédure d'augmentation et l'application de Straumann® Emdogain®.

#### 4.5 Utilisation de Straumann® Emdogain® dans les procédures de greffe de tissu mou ou de gingivectomie

Emdogain® peut être utilisé pour favoriser la cicatrisation des tissus mous dans les procédures de greffe de tissu mou et de gingivectomie. Lors de son utilisation dans le cadre de procédures de greffe de tissu mou, Straumann® Emdogain® peut être utilisé sur les sites donneurs et réceptifs.



##### Sites donneurs de tissu conjonctif sous-épithélial

Au niveau des sites de prélèvement/donneurs de greffes de tissus conjonctifs sous-épithéliaux avec accès chirurgical par un lambeau d'épaisseur partielle, appliquer Straumann® Emdogain® sous le lambeau avant la fermeture et la suture finale du lambeau. Envisager d'effectuer une suture préalable et un contrôle de l'hémostase afin d'optimiser l'application de Straumann® Emdogain®.



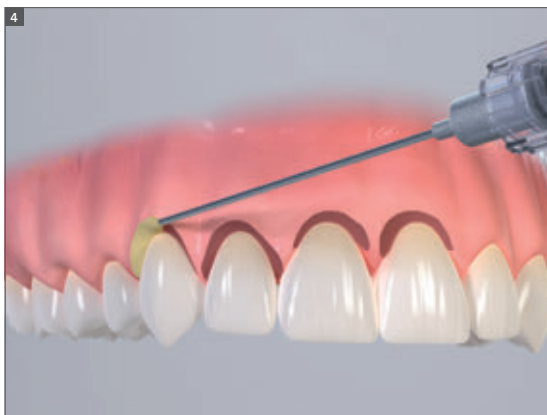
##### Sites donneurs de greffes épithérialisées gingivales libres

Au niveau des sites de prélèvement des greffes gingivales libres épithérialisées, appliquer Straumann® Emdogain® sur toute la surface de la plaie. Si jugé nécessaire, la surface de la plaie peut être couverte également d'une éponge hémostatique de collagène ou d'un substitut de greffe de tissu mou conjonctif (p. ex. mucoderm®). Dans ce cas, il est recommandé d'appliquer Straumann® Emdogain® entre la surface de la plaie et la greffe de collagène avant la fixation du substitut de greffe.



### Sites accepteurs des greffes de tissu

Dans les sites accepteurs de greffes gingivales libres ou de greffes de tissus conjonctifs sous-épithéliaux, Straumann® Emdogain® est appliqué sous la greffe gingivale libre épithélialisée avant la fermeture et suture définitive.



### Procédures de gingivectomie

En cas de procédures de gingivectomie, p. ex. les procédures de gingivectomie parodontales qui ne nécessitent aucune suture, appliquer Straumann® Emdogain® sur toute la zone de la plaie comme étape finale de la procédure. Si jugé nécessaire, le traitement par Emdogain® peut être répété au cours de la première phase de cicatrisation après la procédure (p. ex. jusqu'à sept jours après l'intervention chirurgicale).

## 5. Recommandations post-chirurgicales

L'utilisation de Straumann® Emdogain® ne nécessite aucune recommandation supplémentaire concernant les soins post-chirurgicaux autres que ceux requis par la procédure elle-même. Les recommandations générales et les considérations liées aux soins post-chirurgicaux peuvent comprendre, mais sans s'y limiter les points suivants :

- Les matériaux de suture doivent être utilisés pour les longues fermetures de lambeaux stables.
- Aucune pression ne doit être appliquée sur le lambeau après la suture.
- Le patient doit être averti de ne pas brosser dans la zone opérée, mais de rincer quotidiennement avec un rince-bouche antiseptique (p. ex. une solution de chlorhexidine 0,1-0,2 %) jusqu'à 3 semaines post-chirurgie.
- Les patients doivent également être informés d'éviter toute traction musculaire ou d'autres traumatismes au niveau de la zone opérée pendant la même période.

Les sutures sont supprimées lorsque la cicatrisation clinique du lambeau est stable et les sutures ne participent plus à la stabilité de la plaie.

## 6. Directives importantes

### À noter

Les praticiens doivent avoir acquis les connaissances et la formation nécessaires à la manipulation des produits Straumann® CAD/CAM ou d'autres produits Straumann (« Produits Straumann »), afin d'utiliser les Produits Straumann® en toute sécurité et de manière appropriée, conformément au mode d'emploi.

Le produit Straumann doit être utilisé conformément au mode d'emploi fourni par le fabricant. Il appartient au praticien d'utiliser le dispositif conformément à ce mode d'emploi et de déterminer si le dispositif est adapté à la situation d'un patient donné.

Les produits Straumann relèvent d'un concept global et ne doivent être utilisés qu'avec les composants et les instruments d'origine correspondants distribués par Institut Straumann AG, sa société mère ultime et toutes les sociétés affiliées de cette société mère (« Straumann ») ou des distributeurs tiers, sauf mention contraire dans ce document ou dans le mode d'emploi pour le produit Straumann respectif. Si l'utilisation de produits fabriqués par des tiers n'est pas recommandée par Straumann® dans ce document ou dans les instructions d'utilisation respectives, une telle utilisation annulera toute garantie ou autre obligation, expresse ou implicite, de Straumann.

### Disponibilité

Certains produits Straumann cités dans le présent document ne sont pas disponibles dans tous les pays.

### Mise en garde

En plus des avertissements contenus dans ce document, il est impératif de protéger nos produits contre les risques d'aspiration lors d'une utilisation intraorale.

Veuillez considérer que la flexion de la canule d'application après le montage de la canule de la seringue peut provoquer une rupture de la seringue.

### Validité

La parution de ce document annule et remplace toutes les versions antérieures.

### Documentation

Vous pouvez vous procurer des documents détaillés sur les Produits Straumann auprès de votre représentant Straumann®.

### Copyright et marques commerciales

La reproduction ou la diffusion partielle ou intégrale des documents Straumann® n'est autorisée qu'avec l'accord écrit de Straumann®.



## BIBLIOGRAPHIE

- 1 Zeldich E, Koren R, Nemcovsky C, Weinreb M. J Dent Res. 2007 Jan;86(1):41-6. Enamel matrix derivative stimulates human gingival fibroblast proliferation via ERK. 2 Hoang AM, Oates TW, Cochran DL. J Periodontol. 2000 Aug;71(8):1270-7. *In vitro* wound healing responses to enamel matrix derivative. 3 Zeldich E, Koren R, Dard M, Nemcovsky C, Weinreb M. J Cell Physiol. 2007 Dec;213(3):750-8. Enamel matrix derivative protects human gingival fibroblasts from TNF-induced apoptosis by inhibiting caspase activation. 4 Parkar MH, Tonetti M. J Periodontol. 2004 Nov;75(11):1539-46. Gene expression profiles of periodontal ligament cells treated with enamel matrix proteins *in vitro*: analysis using cDNA arrays. 5 Almqvist S, Kleinman HK, Werthén M, Thomsen P, Agren MS. J Wound Care. 2011 Feb;20(2):68, 70-5. Effects of amelogenins on angiogenesis-associated processes of endothelial cells. 6 Okuda K, Miyazaki A, Momose M, Murata M, Nomura T, Kubota T, Wolff LF, Yoshie H.J. Periodontal Res. 2001 Oct;36(5):309-16. Levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and matrix metalloproteinases-1 and -8 in gingival crevicular fluid following treatment with enamel matrix derivative (EMDOGAIN). 7 Sato S, Kitagawa M, Sakamoto K, Iizuka S, Kudo Y, Ogawa I, Miyauchi M, Chu EY, Foster BL, Somerman MJ, Takata T.J Periodontol. 2008 Mar;79(3):535-40. Enamel matrix derivative exhibits anti-inflammatory properties in monocytes. 8 Almqvist S, Werthén M, Lyngstadaas SP, Gretzer C, Thomsen P. Cytokine. 2012 May;58(2):274-9. Amelogenins modulate cytokine expression in LPS-challenged cultured human macrophages. 9 Myhre AE, Lyngstadaas SP, Dahle MK, Stuestøl JF, Foster SJ, Thiemermann C, Lilleaasen P, Wang JE, Aasen AO. J Periodontol Res. 2006 Jun;41(3):208-13. Anti-inflammatory properties of enamel matrix derivative in human blood. 10 Aspriello SD, Zizzi A, Spazzafumo L, Rubini C, Lorenzi T, Marzioni D, Bullon P, Piemontese M. J Periodontol. 2011 Apr;82(4):606-12. Effects of enamel matrix derivative on vascular endothelial growth factor expression and microvessel density in gingival tissues of periodontal pocket: a comparative study. 11 Guimarães GF, de Araújo VC, Nery JC, Peruzzo DC, Soares AB. Int J Periodontics Restorative Dent. 2015 Sep-Oct;35(5):733-8. Microvessel Density Evaluation of the Effect of Enamel Matrix Derivative on Soft Tissue After Implant Placement: A Preliminary Study. 12 Villa O, Wohlfahrt JC, Mdlá I, Petzold C, Reseland JE, Snead ML, Lyngstadaas SP. J Periodontol. 2015 Aug 7:1-18. A Proline-Rich Peptide Mimic Effects of EMD in Rat Oral Mucosal Incisional Wound Healing. 13 Al-Hezaimi K, Al-Fahad H, O'Neill R, Shuman L, Griffin T. Odontology. 2012 Jan;100(1):61-6. The effect of enamel matrix protein on gingival tissue thickness *in vivo*. 14 Tonetti MS, Fourmoussis I, Suvan J, Cortellini P, Brägger U, Lang NP; European Research Group on Periodontology (ERGOPERIO). J Clin Periodontol. 2004 Dec;31(12):1092-8. Healing, post-operative morbidity and patient perception of outcomes following regenerative therapy of deep intrabony defects. 15 Shin SH, Cueva MA, Kerns DG, Hallmon WW, Rivera-Hidalgo F, Nunn ME. J Periodontol. 2007 Mar;78(3):411-21. A comparative study of root coverage using acellular dermal matrix with and without enamel matrix derivative. 16 Pilloni A, Paolantonio M, Camargo PM. J Periodontol. 2006 Dec;77(12):2031-9. Root coverage with a coronally positioned flap used in combination with enamel matrix derivative: 18-month clinical evaluation. 17 Sanz M, Tonetti MS, Zabalegui I, Sicilia A, Blanco J, Rebelo H, Rasperini G, Merli M, Cortellini P, Suvan JE. J Periodontol. 2004 May;75(5):726-33. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or barrier membranes: results from a multicenter practice-based clinical trial. 18 Ozcelik O, Haytac MC, Seydaoglu G. J Clin Periodontol. 2007 Sep;34(9):788-96. Immediate post-operative effects of different periodontal treatment modalities on oral health-related quality of life: a randomized clinical trial. 19 Jepsen S, Heinz B, Jepsen K, Arjomand M, Hoffmann T, Richter S, Reich E, Sculean A, Gonzales JR, Bodeker RH, Meyle J. J Periodontol. 2004 Aug;75(8):1150-60. A randomized clinical trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal Class II furcation involvement in mandibular molars. Part I: Study design and results for primary outcomes. 20 Wennström JL, Lindhe J. J Clin Periodontol. 2002 Jan;29(1):9-14. Some effects of enamel matrix proteins on wound healing in the dento-gingival region. 21 Heard RH, Mellonig JT, Brunsvold MA, Lasho DJ, Meffert RM, Cochran DL. Clinical evaluation of wound healing following multiple exposures to enamel matrix protein derivative in the treatment of intrabony periodontal defects. J Periodontol. 2000 Nov;71(11):1715-21. 22 Zetterstrom O, Andersson C, Eriksson L, Fredriksson A, Friskopp J, Heden G, et al. Clinical safety of enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of periodontal defects. J Clin Periodontol 1997 Sep;24(9 Pt 2):697-704. 29.

### **International Headquarters**

Institut Straumann AG  
Peter Merian-Weg 12  
CH-4002 Basel, Switzerland  
Phone +41 (0)61 965 11 11  
Fax +41 (0)61 965 11 01  
[www.straumann.com](http://www.straumann.com)

© Institut Straumann AG, 2015. Tous droits réservés.

Straumann® et/ou les autres marques commerciales et logos de Straumann® mentionnés ici sont des marques commerciales ou marques déposées de Straumann Holding AG et/ou de ses sociétés affiliées.