

韓國在來山羊 分娩의 人爲的 調節에 關한 研究  
IV. Dexamethasone 單獨 및 Estradiol-Benzoate와의  
併用投與에 의한 分娩誘起 效果

尹昌鉉 · 成煥厚 · 吳錫斗\* · 張奎泰

慶尙大學校 農科大學

Studies on Artificial Control of Parturition in Korean Native Goats  
IV. The Effects of Dexamethasone and(or) Estradiol-Benzoate  
to Induction of Parturition

Yun, C.H., H.H. Seong, S.D. Oh\* and K.T. Chang

College of Agriculture, Gyeongsang National University

SUMMARY

The effects to the corticosteroid dexamethasone(DEX) and(or) estradiol-benzoate(E-B) treated to induction of parturition and birth weights of the young was conducted in 48 pregnant Korean native goats. The animals were divided into 4 goats per each treatment by the time(142, 145 and 148 day of pregnancy) and dosage(DEX 15, 20mg, DEX 8mg+E-B 10mg and DEX 13mg+E-B 7.5mg per goat).

The results obtained were summarized as follows:

1. The time for induction of parturition after DEX(15, 20mg) treatment on day 148 of pregnancy was significantly( $P<0.01$ ) shorter than 142 and 145 days. There was no significant difference each dosage of DEX on same day of pregnancy.

2. The addition of E-B to the DEX treatment compared with DEX alone group at day 142 and 145 of pregnancy were significantly( $P<0.01$ ) shorter the time for induction of parturition. However, treatment with DEX along or with E-B on 148 day of pregnancy did not affect the time to induction(about 27 hrs) of parturition between each treatment.

3. The birth weight of kids after parturition was heaviest( $P<0.01$ ) on day 148 of pregnancy. However, development and vigor of kids were not significant different between DEX alone treatment and with E-B.

(Key words : dexamethasone,  $\beta$ -estradiol-3-benzoate, parturition, goats)

\*이 논문은 1990年度 文教部 支援 韓國學術財團의 自由公募課題 學術研究 助成費에 의하여 修行되었음.

\* 晉州農林專門大學(Chinju National Agriculture & Forestry Junior College)

## I. 緒 論

家畜에 있어서 分娩에 關여하는 機構는 胎兒의 視床下部 下垂體-副腎係의 hormone 변화가 중요한 요인으로서 작용하고 있다(Liggins 等, 1972; Thorburn 等, 1972). 즉, 胎兒의 下垂體로부터 副腎皮質刺戟 hormone(ACTH)이 작용하여 胎兒副腎으로부터 다량의 Cortisol이 분비된다. Cortisol은 胎盤의 estrogen분비를 증대시킴과 동시에 progesterone 분비를 억제한다. 여기에서 분비된 estrogen은 胎盤으로부터  $PGF_{2\alpha}$ 의 생산분비가 증대됨과 함께 母體子宮에 작용하여 prostaglandin  $F_{2\alpha}$ ( $PGF_{2\alpha}$ )의 생성분비도 증대시키면서 卵巢로부터 분비되는 relaxin과 함께 協力하여 子宮 이완작용을 일으키게 된다. 한편, progesterone분비가 억제되고, estrogen분비가 증대하는 결과, 母體血中 progesterone과 estrogen濃度の 비율이 변화하여 子宮筋의 oxytocin분비가 촉진되어 胎兒가 晩出하게된다(Liggins 等, 1972.) 妊娠末期의 母豚에게 glucocorticoid의 합성물질인 corticosteroid dexamethasone(DEX)을 投與했을 때 正常分娩보다 다소 誘起效果가 있었으나, 仔豚의 生時體重 및 副腎體重 減少等の 현상이 나타났으며 妊娠母體內의 仔豚에게 DEX를 投與하였을 때 分娩의 誘起效果는 있었으나 仔豚의 副腎重量의 급격한 減少 및 폐사율이 높아 실용적인 측면에서 問題가 제기되었다(North 等 1973). 또한, 妊娠豚에 있어서 dexamethasone은 母體의 血中 progesterone濃度を 감소시키고 estrogen濃度を 증가시켜 分娩을 유도시킨다고 보고하였다(Liggins 등, 1972). 이러한 작용은 母體의 子宮內膜에서 분비하는  $PGF_{2\alpha}$ 의 방출을 刺戟시키는 것에 의하여 分娩이 誘導된다고 보고하였다(Liggins와 Grieves, 1971). LaVoce와 Moody (1973)는 正常分娩日 17日前的 妊娠牛에게 DEX 單獨 또는 estrogen과의 併用投與했을 때 10日程度 分娩이 誘起되었으나 分娩後 生時體重的 減尙 및 後産滯滯等の 부작용이 따르는 것으로 보고하여 DEX의 用量 및 投與時期에 대한 재검토가 대두된다. 또한 牛, 豚, 羊, 山羊의 人爲的 分娩誘起에 있어서 흔히 사용되는

$PGF_{2\alpha}$ (Liggins 等, 1972; North 等, 1973; Diehl 等, 1974; Gall과 Day, 1987; Coggins, 1977), corticosteroid dexamethasone과 cortisol (Van Rensburg, 1967; LaVoie와 Moody, 1973; North 等, 1973) 및 ACTH(Liggins, 1968) 등의 投與로 有效한 效果가 있었다고 하였다. 以上の 報告들을 綜合해 보면 哺乳動物의 分娩誘起效果는 種, 또는 使用되어지는 약제의 種類에 따라 상당한 差異가 있는 것으로 思料된다. 尹 等(1991)은  $PGF_{2\alpha}$ 를 妊娠末期의 韓國在來山羊에게 投與時 正常分娩 豫定日에 가까울수록 그 效果가 높았으며 仔羊의 生時體重과 成長率도 정상적이었다고 하였다.

이에 本 研究은 glucocorticoid의 人工合成物質인 dexamethasone의 投與時期, 投與量 및  $\beta$ -estradiol-3-benzoate와의 併用投與가 妊娠末期 韓國在來山羊에 分娩誘起效果를 檢討코져 實施하였다.

## II. 材料 및 方法

### 1. 供試動物 및 飼育管理

體重 25 ~ 30kg의 韓國在來山羊 48마리를 供試하였으며 飼育管理는 一般慣行法에 따라 飼育하였다.

### 2. 試驗方法

#### 1) 發情誘起 및 妊娠誘起

48마리의 山羊을  $PGF_{2\alpha}$  投與豫定日 14:00時에  $PGF_{2\alpha}$  3mg을 근육 주사후 36時間부터 每 4時間마다 發情을 관찰 하였으며, 1次에서 發情이 발현되지 않은 個體는 1次 投與로부터 8日째에  $PGF_{2\alpha}$  同量을 2次 投與하여 發情을 誘起 시켰다. 發情이 誘起된 個體는 牡羊 自然交尾 시켰으며 交尾當日을 妊娠 第1日로 定하였다.

#### 2) 試驗動物의 配置

Table 1과 같이 各 처리구당 4마리씩 配置하여 計 48마리를 利用하여 妊娠 142, 145日 및 148日에 各各 處理하였으며, Dexamethasone(Sigma, No. D-1750, USA; 이하 DEX라 함) 및  $\beta$ -Estradiol-3-benzoate(Sigma, No. E-9000, USA; 이하 E-B라 함)는 投與 4時間前에 0.5ml의 propylene glycol에 溶解하여 用量別 단독 또는 併用으로 11:30 ~ 12:00時에 筋肉投與하여 分娩까지 誘起되는 時間을 調査하였다.

**Table 1. Experimental design**

Dosage(mg)	Day of pregnancy			Total
	142	145	148	
DEX				
15	4	4	4	12
20	4	4	4	12
DEX × E-B				
8 × 10	4	4	4	12
13 × 7.5	4	4	4	12
Total				48

DEX ; Dexamethasone, E-B ;  $\beta$ -Estradiol-3-benzoate

### 3) 仔羊의 發育 및 統計學的 分析

分娩後 仔羊의 生時體重 및 仔羊의 增體量은 分娩後 5일간격으로 측정하였다. 통계처리는 SPSS통계 package program에 의하여 각 반복간의 평균과 표준 오차를 산출하였고, 측정치간의 차는 Duncan's multiple range test 를 실시하여 유의성( $P < 0.05$ )을 檢討하였다.

## III. 結果 및 考察

### 1. Dexamethasone 單獨投與에 의한 分娩誘起效果

本 實驗에서는 妊娠 142, 145 및 148日에서 DEX 15mg과 20mg을 各各 投與하였을때 分娩誘起效果는 Fig. 1에서 보는바와 같다. 즉 142日에서  $74.3 \pm 1.9$  및  $75.7 \pm 0.2$ 時間으로 가장 길었으며, 145日 및 148日에서는 各各  $47.3 \pm 1.2$ ,  $45.2 \pm 1.7$  및  $29.3 \pm 0.4$ ,  $27.2 \pm 0.7$ 時間으로 나타나 自然分娩日에 가까울수록 유의적으로 ( $P < 0.01$ ) 短縮되었다. 또한, 각 처리구간의 DEX의 用量別에 따른 誘起效果는 없었으며 分娩後 仔羊의 增體量의 變化에도 큰차이가 없었다(Table 2). 이러한 결과는 鄭과 廷(1979), 鄭과 金(1990)이 妊娠豚에게 PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 를 投與한 결과와 尹 等(1991)이 韓國在來山羊에게 PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 를 投與하여 얻은 결과와 유사한 傾向이었다. LaVoie와 Moody(1973)에 의하여 妊娠末期의 牛의 있어서 DEX 單獨投與는 正常分娩에 比하여 誘起 效果는 있었으나 仔牛의 生時體重 감소현상 및 後産停滯率이 높았다는 결과와는 다소 相異하였

다. 이러한 결과로 미루어 볼때 DEX단독처리에 대한 分娩誘起效果는 牛보다 오히려 韓國在來山羊에 있어서 더 양호한 誘起效果가 있었다. 또한 分娩誘起의 時期가 分娩豫定日에 가까울수록 投與로부터 誘起效果가 높았고, 또한 仔羊의 증체 및 건상상태가 전 처리구간에 걸쳐 自然分娩과 거의 유사한 점을 미루어 分娩誘起時에는 DEX의 增量 또는 投與日의 時期를 調節하여 投與하면 양호한 誘起效果가 있을것으로 思料된다.

### 2. Dexamethasone 單獨 및 Estradiol-benzoate와의 併用投與에 의한 分娩誘起 效果

各 妊娠期間中에 DEX 單獨 및 E-B와 用量差를 두어 併用投與한 後 分娩까지의 誘起時間은 Fig. 1에서 보는바와 같다. 142日에서 DEX 8+E-B 10mg과 DEX 13+E-B 7.5mg 投與區에 있어서 投與後 分娩誘起時間은 各各  $54.3 \pm 1.4$ ,  $59.7 \pm 1.7$ 時間으로 用量間에는 有意차가 인정되지 않았으나 DEX 單獨投與區에 比하여 分娩까지의 誘起時間이 有意적으로 ( $P < 0.01$ )으로 短縮되었으며, 145日에도 비슷한 傾向을 나타내어 有意적 ( $P < 0.01$ )으로 誘起效果가 있었다. 그러나 妊娠 148日에는 투여후 약 27시간 전후로 분만하여 DEX 단독 投與와 E-B와의 併用投與區間에는 有意차가 인정되지 않았다. 以上의 結果로서 妊娠 142日 및 145日區에 比하여 임신 148日에는 투여후 分娩誘起效果가 높았으며, 分娩誘起가 同一하게 나타났다. 本 實驗의 결과로 미루어 보아 妊娠 142日, 145日에 投與

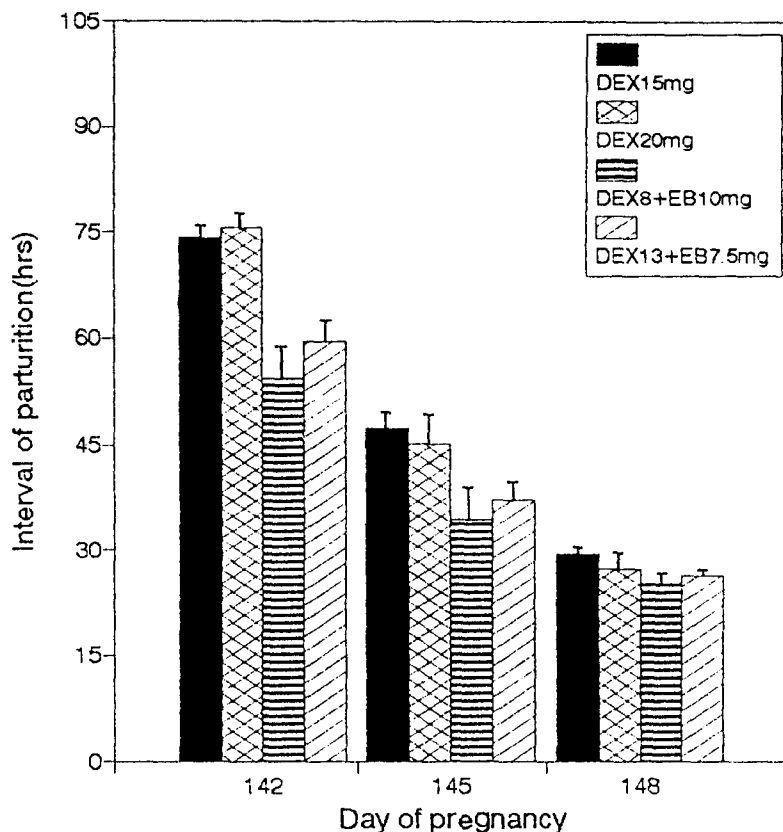


Fig. 1. Effects of dexamethasone(DEX) and(or) estradiol-benzoate(E-B) on induction of parturition of Korean native goats.

한 분만誘起效果는 DEX단독 혹은 E-B와의 併用投與보다 PGF<sub>2α</sub>의 單獨投與(尹等, 1991)가 오히려 誘起效果가 높았으나 妊娠 148日에서의 分産 誘起效果는 PGF<sub>2α</sub>의 25時間과 본 실험에서는 DEX 단독 및 E-B와의 併用投與 결과(平均 27時間)와 거의 유사한 점으로 미루어 PGF<sub>2α</sub>, DEX 단독 및 E-B와의 併用投與가 妊娠 末期에 分産時間을 同一하게 誘導 시킬 수 있으며, 仔羊의 成長(Table 2)에도 영향을 미치지 않는 것으로 思料된다. Jain과 Madan(1989)의 보고에 의하면 分産豫定 10日前의 妊娠羊에게 PGF<sub>2α</sub> 20mg, DEX 20mg을 各各 처리하였을 때 分産까지의 誘起時間은 35.8時間과 54.7時間으로 PGF<sub>2α</sub>가 DEX보다 分産 誘起效果에 양호한 成績을 얻을 수 있었다고 하였

고, Thakur와 Verma(1990)는 妊娠 135日의 山羊에게 DEX 10mg을 投與하였을 때는 48時間만에 分産이 誘導되었고, 仔羊의 生存에도 영향을 미치지 않았다고 보고하였고, 韓國在來山羊에게 DEX 단독 및 E-B와의 投與時期를 앞당겨 檢討할 가치가 있는 것으로 思料된다. 또한 성주기중의 緬羊에게 DEX 投與에 대한 血中 LH濃度 및 FSH濃度の 變化는 없어 發情誘起效果는 없었다는 보고(Phillips와 Clarke, 1990)로 미루어 불배 妊娠末期의 胎兒 副腎에서 分泌하는 glucocorticoid가 母體中의 PGF<sub>2α</sub>를 誘導시켜 progesterone血中濃度を 低下하고 LH濃度を 상승시켜서 分産을 誘導하는데 큰 役割을 하는 것으로 思料된다.

**Table 2. Birth weight and development of artificially farrowed by the dexamethasone and (or) estradiol-benzoate administration**

Administration time (day of pregnancy)	Dosage (mg)	Development of kids (kg)			
		Birth	5days	10days	15days
142	D(15)	1.73 ± 0.15 <sup>a</sup>	2.10 ± 0.13 <sup>a</sup>	2.81 ± 0.22 <sup>a</sup>	3.40 ± 0.20 <sup>a</sup>
	D(20)	1.65 ± 0.08 <sup>ab</sup>	1.99 ± 0.11 <sup>ab</sup>	2.80 ± 0.13 <sup>a</sup>	3.30 ± 0.17 <sup>ab</sup>
	DxE(8 × 10)	1.56 ± 0.09 <sup>b</sup>	1.89 ± 0.30 <sup>b</sup>	2.45 ± 0.15 <sup>c</sup>	3.13 ± 0.16 <sup>c</sup>
	DxE(13 × 7.5)	1.59 ± 0.13 <sup>b</sup>	1.90 ± 0.20 <sup>b</sup>	2.59 ± 0.21 <sup>b</sup>	3.20 ± 0.12 <sup>bc</sup>
145	D(15)	1.85 ± 0.04	2.50 ± 0.11 <sup>a</sup>	3.10 ± 0.19 <sup>a</sup>	3.38 ± 0.13 <sup>a</sup>
	D(20)	1.80 ± 0.05	2.48 ± 0.05 <sup>a</sup>	2.90 ± 0.10 <sup>a</sup>	3.70 ± 0.17 <sup>a</sup>
	DxE(8 × 10)	1.73 ± 0.07	2.15 ± 0.10 <sup>b</sup>	2.70 ± 0.13 <sup>b</sup>	3.40 ± 0.13 <sup>b</sup>
	DxE(13 × 7.5)	1.75 ± 0.20	2.20 ± 0.13 <sup>b</sup>	2.85 ± 0.12 <sup>ab</sup>	3.45 ± 0.21 <sup>b</sup>
148	D(15)	2.04 ± 0.16	2.80 ± 0.10 <sup>a</sup>	3.50 ± 0.11 <sup>a</sup>	4.15 ± 0.23 <sup>a</sup>
	D(20)	2.01 ± 0.20	2.79 ± 0.13 <sup>b</sup>	3.25 ± 0.20 <sup>ab</sup>	4.20 ± 0.17 <sup>a</sup>
	DxE(8 × 10)	1.90 ± 0.05	2.65 ± 0.09 <sup>b</sup>	3.10 ± 0.07 <sup>c</sup>	3.67 ± 0.18 <sup>b</sup>
	DxE(13 × 7.5)	1.95 ± 0.15	2.70 ± 0.10 <sup>a</sup>	2.70 ± 0.10 <sup>a</sup>	<del>3.90 ± 0.20<sup>b</sup></del>

Values are means ± S.E.

Values with different superscripts in the column are significantly different ( $P < 0.01$ ).

### 3. 分娩誘起에 따른仔羊의發育에 미치는影響

DEX 單獨投與 혹은 E-B와의 併用投與로 因하여 分娩이 誘起된 仔羊의 生時體重 및 哺乳期間에 다른 增體效果는 Table 2에서 나타난 바와 같다. 본 실험에 사용된 仔羊의 生時體重 및 增體效果는 單胎分娩은 除外 시켰으며 雙胎分娩인 경우에만 實驗에 이용했다. Table 2에서 나타난바와 같이 142日 처리구의 分娩後 生時體種은 DEX 15mg 用量間의 차이가 없이 평균 1.56kg으로, DEX 단독 및 E-B와의 併用投與는 仔羊의 성장에 큰 차이가 없이 시간경과에 따라 성장속도가 一定하게 나타났다. 또한 妊娠 145日 처리구에서는 生時體重에 142日 처리구에 比하여 다소 무거웠으나 成長 速度는 거의 비슷하였으며, 148日 처리구의 生時體重은 DEX 처리구가 평균 2.04 ± 0.16kg과 0.01 ± 0.2kg으로 E-B와의 併用처리구와 큰 차이가 없었다. 148日에서 分娩後 5, 10 및 15日까지의 仔羊의 發育은 投與用量 및 併用投與에 관계없이 정상적인 發育을 하

였다. 投與日에 따른 生時體重은 142 및 145日에 比하여 148日이 有意적( $P < 0.01$ )으로 增加되어 自然分娩에 가까울수록 生時體種이 무겁게 나타났는데 이러한 결과는 적어도 妊娠 142日부터 分娩직전까지 母體內의 仔羊이 일정한 速度로 成長하는것으로 思料된다. 이에 反하여 多胎動物인 돼지의 경우 自然 分娩豫定日 5日前까지 PGF<sub>2α</sub> 投與後 分娩이 誘起된 仔豚의 生時體重과 발육은 害받지 않는다고 보고하여(Diehl 등), 1974; 廷과 鄭, 1979; 鄭과 廷, 1990), 種間에 따라 다소 差異가 있는것으로 生覺된다.

### IV. 摘要

韓國在來山羊의 妊娠末期 分娩의 人爲的 調節을 研究할 目的으로 妊娠末期 Dexamethasone 단독 및 Estradiol-benzoate와의 併用投與에 의한 分娩誘起效果, 分娩誘起된 仔羊의 生時體重 및 發育에 미치는 影響을 檢討하고자 本 實驗을 實施하였다. 48마리의 妊娠된 韓國在來山羊을 供試하여 DEX 單獨 및 E-B의

併用投與時間(妊娠 142, 145 및 148日) 및 投與量에 따라 처리하여 얻은 결과는 다음과 같다.

1. 妊娠 142, 145日 및 148日째 DEX 15, 20mg을 投與後 分娩時까지의 平均 所要時間은 投與時期가 分娩豫定日에 가까울수록 유의적( $p < 0.01$ )으로 짧았으나, 各 妊娠日에 대한 DEX 投與 用量間에는 큰 差異가 없었다.

2. 142, 145日에서는 DEX 單獨投與보다 E-B와의 併用投與가 유의적( $p < 0.01$ )으로 分娩 誘起效果가 인정되었으나, 148日에는 DEX와 E-B와의 併用投與效果가 없었다.

3. 分娩이 誘起된 仔羊의 生時體重은 148日 처리구가 유의적( $p < 0.01$ )으로 무겁게 나타났으나, DEX 單獨區와 E-B와의 併用投與區에서는 유의성이 인정되지 않았으며, 各 用量間의 처리구간에서는 分娩後 發育 成長速度는 큰 差異가 없었다.

## V. 引用文獻

- Allrich, R.D., D.L. Cook, L.A. horstman, R.J. Knutson and T.A. Winters. 1989. Influence of dexamethasone, progesterone, gonadotropin-releasing hormone and testosterone on estrous behavior of estradiol-treated ovariectomized heifers. *J. Dairy Sci.*, 72:2707-2711.
- Coggins, E.A., D. van Horn and N.L. First. 1977. Influence of prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , dexamethasone, progesterone and induced corpora lutea on porcine parturition. *J. Animal Sci.*, 46(4):755-762.
- Diehl, J.R., R.A. Godke, D.B. Killian and B. N. Day. 1974. Induction of parturition in swine with prostaglandin  $F_{2\alpha}$ . *J. Animal Sci.*, 38:1229-1234.
- Gall, M.A. and B.N. Day. 1987. Induction of parturition in swine with prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , estradiol benzoate and oxytocin. *Theriogenol.*, 27(3):493-505.
- Jain. G.C. and M.L. Madan. 1989. Plasma prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , oestradiol-17beta, cortisol and progesterone in induced parturient goats. *International J. Animal Sci.*, 4(2):152-156.
- LaVoie, V.A. and E.L. Moody. 1973. Estrogen pre-treatment of corticoid induced parturition in cattle. *J. Animal Sci.*, 37(3):770-775.
- Liggins, S.G. 1968. Premature parturition after infusion of corticotropin or cortisol into fetal lambs. *J. Endocrinol.*, 42:323.
- Liggins, S.G. and S. Grieves. 1971. The role of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  in paraturation of the ewe. 4th Asia-Oceanic Congr., *Endocrinol.*, Auckland, New-Zealand(169)
- Liggins, G.C., S.A. Grieves, J.A. Kendall and B.X. Knox. 1972. The physiological roles of progesterone, estradiol  $17\beta$  and prostaglandin  $F_{2\alpha}$  in the control of ovine parturition. *J. Reprod. Fertil.*, 16:85(Supple).
- Moody, E.L. and D.K. Han. 1976. Effect of induced calving on beef production. *J. Animal Sci.*, 43:298(Abstr.).
- North. S.A., E.F. Hauser and N.L. First. 1973. Induction of parturition in swine and rabbits with the corticosteroid dexamethasone. *J. Animal Sci.*, 36(6)1170-1174.
- Phillips, D.J. and I.J. Clarke. 1990. Effects of the synthetic glucocorticoid dexamethasone on reproductive function in the ewe. *J. Endocrinol.*, 126(2)289-295.
- Thakur, M.S. and S.K. Verma. 1990. Use of dexamethasone for induction of parturition in goats. *Archiv. Exp. Veterinamed.*, 44(3) 459-463.
- Thorburn, G.D., Diannine H. Nicol, J.M. Bassett, D.A. Shutt and R.I. Cox. 1972. Parturition in the goat and sheep; changes in corticosteroid, progesterone, oestrogen and prostaglandin  $F_{2\alpha}$ . *J. Reprod. Fertil.*, 16:61 (Supple).
- Van Rensburg, S.J. 1967. Gestation in sheep

- after fetal adrenalectomy and cortisol acetate administration, J. Endocrinol., 38:83.
16. Vavoie, V.A. and E.L. Moody. 1973. Estrogen pre-treated of corticoid induced parturition in cattle. J. Animal Sci., 37(3):770-775.
  17. 廷正雄, 鄭吉生. 1979. Prostaglandin  $F_{2\alpha}$ 의 投與에 의한 돼지의 分娩誘起에 관한 研究. II. 誘起分娩仔豚의 健康과 發育. 韓繁誌, 3(2):50-56.
  18. 尹昌鉉. 1985. 흰쥐分娩의 人爲的 調節에 관한 研究. I.  $PGF_{2\alpha}$  投與에 의한 分娩 誘起試驗. 韓畜誌, 27(10):634-638.
  19. 尹昌鉉, 閔觀植, 張奎泰, 吳錫斗. 1991. 韓國在來山羊 分娩의 人爲的 調節에 관한 研究. I. Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  投與에 의한 分娩誘起 效果. 韓繁誌, 15(2):109-115.
  20. 鄭吉生, 廷正雄. 1979. Prostaglandin  $F_{2\alpha}$ 의 投與에 의한 돼지의 分娩誘起에 관한 研究. I. 投與方法이 分娩誘起에 미치는 影響. 韓繁誌, 3(2):42-59.
  21. 정진관, 김정봉. 1990. 돼지의 있어서 progesterone투여에 의한 분만의 조절. 韓繁誌, 32(5):252-256.