



## Potensi Aktivitas Antidepresan pada Tumbuhan Suku Malvaceae

Yuliyani Nur Putri, Siti Hazar, Sri Peni Fitrianiingsih\*

*Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.*

### ARTICLE INFO

#### Article history :

Received : 12/5/2024

Revised : 9/7/2024

Published : 20/7/2024



Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Volume : 4

No. : 1

Halaman : 43-48

Terbitan : **Juli 2024**

Terakreditasi [Sinta Peringkat 5](#)  
berdasarkan Ristekdikti  
No. 152/E/KPT/2023

### ABSTRAK

Depresi merupakan salah satu masalah kejiwaan yang banyak terjadi saat ini. Penggunaan antidepresan untuk mengatasi gangguan depresi memiliki efek samping yang serius bagi penggunanya. Alternatif pengobatan gangguan depresi dapat dilakukan dengan pemanfaatan bahan alam. Beberapa tanaman dari suku Malvaceae diketahui berpotensi sebagai antidepresan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi, golongan senyawa aktif serta mekanisme kerjanya sebagai antidepresan. Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah Study Literature Review. Penelusuran pustaka dilakukan dengan menggunakan kata kunci “antidepresan”, “antidepressant”, “famili Malvaceae” dan “in vivo”. Berdasarkan hasil penelusuran pustaka yang diperoleh, didapatkan sebanyak 6 tanaman dari suku Malvaceae yang telah terbukti memiliki aktivitas antidepresan. Tanaman-tanaman tersebut adalah *Abelmoschus manihot* (L.) Medik, *Adansonia digitata* L., *Ceiba aesculifolia* (Kunth) Britten & Baker fill, *Hibiscus rosa-sinensis* L., *Hibiscus sabdariffa* Linn. dan *Hibiscus syriacus* L. Golongan senyawa yang berperan sebagai antidepresan adalah golongan flavonoid dengan mekanisme kerja penghambatan monoamina oksidase (MAO) dan reuptake neurotransmitter serotonin, penurunan kadar kortikosteron dan peningkatan kadar brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

**Kata Kunci :** Antidepresan, Malvaceae, Study Literature Review.

### ABSTRACT

Depression is one of the most common psychiatric problems nowadays. The use of antidepressants to treat depressive disorders has serious side effects for users. Alternative treatment of depressive disorders can be done by using natural ingredients. Several plants from the Malvaceae family are known to have potential as antidepressants. The purpose of this study was to determine the potency, class of active compounds and their mechanism of action as antidepressants. The method used in this research is Study Literature Review. A literature search was carried out using the keywords "antidepressants", "antidepressants", "Family Malvaceae" and "in vivo". Based on the results of the literature search, it was found that 6 plants from the Malvaceae family had been shown to have antidepressant activity. These plants are *Abelmoschus manihot* (L.) Medik, *Adansonia digitata* L., *Ceiba aesculifolia* (Kunth) Britten & Baker fill, *Hibiscus rosa-sinensis* L., *Hibiscus sabdariffa* Linn. and *Hibiscus syriacus* L. The class of compounds that act as antidepressants are the flavonoid group with the mechanism of action of inhibiting monoamine oxidase (MAO) and reuptake of the neurotransmitter serotonin, decreasing corticosterone levels and increasing levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

**Keywords :** Antidepressant, Malvaceae, Study Literature Review.

Copyright© 2024 The Author(s).

## A. Pendahuluan

Depresi merupakan suatu gangguan kejiwaan yang banyak terjadi saat ini, dimana penderitanya mengalami beberapa gejala seperti perasaan sedih, kehilangan minat pada lingkungan sekitar, putus asa, anoreksia, anhedonia dan gangguan pada tidur dan pola makan yang menyebabkan penurunan kualitas hidup, bahkan pada kasus yang parah dapat menyebabkan bunuh diri [1],[2].

Salah satu terapi obat yang dapat diberikan pada penderita depresi adalah dengan menggunakan obat-obatan yang dapat meningkatkan suasana hati (mood) yang disebut sebagai antidepresan. Kendala yang diperoleh dari pengobatan dengan menggunakan obat antidepresan adalah efek samping yang ditimbulkan [3]. Antidepresan menunjukkan peningkatan risiko sebesar 32% untuk berbagai penyebab kematian, termasuk 45% peningkatan risiko stroke pada wanita pascamenopause, bahkan beberapa antidepresan diantaranya pada golongan trisiklik tertentu dan inhibitor oksidase monoamina, dilaporkan memiliki efek kardiotoxik [1],[3].

Beberapa tumbuhan dari suku Malvaceae telah dipercaya memiliki aktivitas sebagai antidepresan, salah satunya adalah tumbuhan *Adansonia digitata* L. Semua bagian dari tanaman ini telah digunakan secara luas sejak zaman dahulu sebagai pengobatan tradisional untuk berbagai penyakit termasuk gangguan kejiwaan. Secara etnomedisin, tanaman ini digunakan untuk pengobatan depresi [4],[5].

Berdasarkan uraian yang telah dipaparkan tersebut, maka ditentukan identifikasi masalah, bagaimana potensi tumbuhan dari suku Malvaceae sebagai antidepresan. Golongan senyawa apakah yang berperan sebagai antidepresan pada tanaman tersebut. Bagaimana mekanisme kerja dari golongan senyawa tersebut sebagai antidepresan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi aktivitas antidepresan pada tumbuhan dari suku Malvaceae dan golongan senyawa yang berperan sebagai antidepresan beserta mekanisme kerjanya sebagai antidepresan. Adapun manfaat dari penelitian ini adalah diharapkan dapat memberikan informasi kepada pembaca mengenai potensi dan pemanfaatan beberapa tumbuhan dari suku Malvaceae sebagai antidepresan yang berasal dari bahan alam dan dapat dikembangkan lagi lebih banyak penelitian dari tanaman suku Malvaceae yang belum diteliti [6], [7].

## B. Metode Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan metode Study Literature Review (SLR). Sumber literatur untuk penelitian ini adalah berupa artikel penelitian, jurnal penelitian serta buku yang diperoleh dari hasil penelusuran melalui mesin pencari online seperti Google Scholar, Science Direct, Taylor and Francis dan PubMed. Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan kata kunci, yaitu: “antidepresan”, “antidepressant”, “famili Malvaceae” dan “in vivo”. Artikel atau jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi diambil untuk selanjutnya dianalisis.

## C. Hasil dan Pembahasan

### Aktivitas Antidepresan dari Tanaman Suku Malvaceae

Berdasarkan hasil penelusuran pustaka menggunakan metode Study Literature Review (SLR) didapatkan sebanyak 6 tanaman dari suku Malvaceae yang telah terbukti memiliki aktivitas antidepresan. Tanaman-tanaman tersebut antara lain *Abelmoschus manihot* (L.) Medik, *Adansonia digitata* L., *Ceiba aesculifolia* (Kunth) Britten & Baker fill, *Hibiscus rosa-sinensis* L., *Hibiscus sabdariffa* Linn. dan *Hibiscus syriacus* L.

Tanaman *Abelmoschus manihot* (L.) Medik atau yang dikenal sebagai tumbuhan Gedi ini merupakan salah satu tanaman yang diketahui memiliki aktivitas antidepresan. Bagian daun dari tanaman ini telah diteliti aktivitas antidepresannya terhadap mencit dengan menggunakan metode Forced Swimming Test. Ekstrak daun *Abelmoschus manihot* (L.) Medik dapat menurunkan waktu imobilitas mencit dibandingkan dengan kontrol negatif. Dosis ekstrak etanol daun gedi yang dianggap paling efektif adalah pada konsentrasi 250 mg/kgBB karena rata-rata waktu imobilitasnya mendekati rata-rata waktu imobilitas Amitriptilin HCl sebagai kontrol pembanding [7].

Ekstrak metanol dari bagian kulit batang *Adansonia digitata* L. atau yang biasa disebut dengan nama tumbuhan Kitamleg atau Asem Buto telah diteliti potensi aktivitas antidepresannya dan menghasilkan hasil positif. Ekstrak ini telah terbukti memiliki aktivitas sebagai antidepresan yang secara signifikan dapat menurunkan waktu imobilitas mencit pada pengujian Tail Suspension Test dan Forced Swimming Test dibandingkan dengan kontrol negatif. Pada uji Tail Suspension Test, ekstrak dengan dosis 1000 mg/kgBB menunjukkan penurunan waktu imobilitas yang mendekati rata-rata waktu imobilitas Imipramin sebagai kontrol pembanding. Pada uji Forced Swimming Test, ekstrak dengan dosis 250mg/kgBB dianggap sebagai dosis efektif karena memiliki rata-rata waktu imobilitas yang mendekati waktu imobilitas Imipramin sebagai kontrol pembanding [4].

Ekstrak etanol dari bagian kulit pohon tanaman *Ceiba aesculifolia* (Kunth) Britten & Baker f. telah diteliti dan diketahui memiliki aktivitas antidepresan dengan pengujian Tail Suspension Test dan Forced Swimming Test yang dilakukan pada mencit. Hal ini dibuktikan dengan terjadinya penurunan waktu imobilitas pada mencit saat dilakukan pengujian dengan metode Tail Suspension Test dan Forced Swimming Test, dimana ekstrak etanol menyebabkan penurunan waktu imobilitas dibandingkan dengan kontrol negatif. Pada uji FST, ekstrak dengan dosis 100 mg/kgBB dapat menurunkan waktu imobilitas dibandingkan dengan kontrol negatif. Pada uji TST, ekstrak dengan dosis 100 mg/kg menunjukkan efek yang sama dengan Fluoxetine 20 mg/kgBB sebagai kontrol pembanding [8].

Bunga dari tanaman *Hibiscus rosa-sinensis* L. atau yang biasa dikenal dengan nama kembang sepatu telah terbukti memiliki aktivitas antidepresan. Pengujian aktivitas antidepresan ini telah dilakukan terhadap mencit dengan metode Forced Swimming Test dan Tail Suspension Test. Ekstrak etanol dari bagian bunga *Hibiscus rosa-sinensis* L. secara signifikan dapat menurunkan waktu imobilitas mencit dibandingkan dengan kontrol negatif. Pada uji Forced Swimming Test dosis 100 mg/kgBB dianggap sebagai dosis yang paling efektif karena memiliki rata-rata waktu imobilitas yang sama dengan rata-rata waktu imobilitas kelompok yang diberi Fluoxetine 15 mg/kgBB sebagai kontrol pembanding. Pada uji Tail Suspension Test, dosis yang dianggap paling efektif adalah 500 mg/kgBB karena memiliki rata-rata waktu imobilitas yang mendekati waktu imobilitas kelompok yang diberi Fluoxetine 15 mg/kgBB sebagai kontrol pembanding [9].

Potensi aktivitas antidepresan dari tanaman *Hibiscus sabdariffa* Linn. atau yang biasa dikenal dengan nama Rosela telah diteliti pada bagian tampuknya (ujung tangkai yang melekat pada buah). Ekstrak etanol dari *Hibiscus sabdariffa* Linn. dengan dosis 400 mg/kgBB telah terbukti memiliki aktivitas antidepresan pada pengujian dengan metode Forced Swimming Test dibandingkan dengan kontrol negatif. Karena potensinya tersebut, selanjutnya dilakukanlah pengujian terhadap senyawa gossypetin hasil isolasi dari *Hibiscus sabdariffa* Linn. Pada metode Forced Swimming Test, senyawa gossypetin dapat menyebabkan penurunan waktu imobilitas dibandingkan dengan kelompok negatif. Dosis yang dianggap paling efektif adalah 20 mg/kgBB yang sebanding dengan Imipramin 10 mg/kgBB karena memiliki rata-rata waktu imobilitas yang mendekati rata-rata waktu imobilitas kelompok yang diberi Imipramin 10 mg/kgBB sebagai kontrol pembanding [10].

Ekstrak dari bagian kulit akar tanaman *Hibiscus syriacus* L. atau yang biasa dikenal dengan nama bunga Sharon diketahui memiliki aktivitas antidepresan. Hal ini dibuktikan dengan pengujian yang dilakukan terhadap mencit dengan metode Forced Swimming Test dan Tail Suspension Test dimana ekstrak menunjukkan penurunan waktu imobilitas pada mencit dibandingkan dengan kontrol negatif. Pada pengujian Forced Swimming Test dan Tail Suspension Test dosis yang dianggap paling efektif adalah 400 mg/kgBB karena waktu imobilitasnya mendekati rata-rata waktu imobilitas kelompok uji yang diberi Fluoxetine 20 mg/kgBB sebagai pembanding. Pada Tail Suspension Test, efek ekstrak pada dosis 400 mg/kgBB memiliki efek yang sama dengan Fluoxetine 20 mg/kgBB [11].

**Tabel 1.** Potensi Aktivitas Antidepresan Beberapa Tumbuhan Suku Malvaceae

Nama Tanaman	Bagian Tanaman	Metode Ekstraksi dan Pelarut	Kelompok Uji	Metode Uji	Dosis Efektif	Hasil Parameter Pengujian (Durasi <i>Immobility Time</i> ) (detik)	Keterangan (perbandingan durasi <i>Immobility Time</i> ekstrak dengan kelompok sakit)	Pustaka
<i>Abelmoschus manihot</i> (L.) Medik	Daun	Maserasi (Etanol)	Ekstrak etanol	FST	250 mg/kgBB	178,5	Terjadi penurunan waktu imobilitas	[5]
<i>Adansonia digitata</i> L.	Kulit batang	Soxhletasi (Metanol)	Ekstrak metanol	FST	250 mg/kgBB	33	Terjadi penurunan waktu imobilitas	[4]
				TST	1000 mg/kgBB	89		
<i>Ceiba aesculifolia</i> (Kunth) Britten & Baker f	Kulit batang	Maserasi (Etanol)	Ekstrak etanol	FST	100 mg/kgBB	98	Terjadi penurunan waktu imobilitas	[6]
				TST		80		
<i>Hibiscus rosa sinensis</i> L.	Bunga	Perkolasi (Etanol)	Ekstrak etanol	FST	100 mg/kgBB	99	Terjadi penurunan waktu imobilitas	[7]
				TST	500 mg/kgBB	89,6		
<i>Hibiscus sabdariffa</i> Linn.	Tampuk	Soxhletasi (Etanol) dan Fraksinasi	Senyawa gossypetin	FST	20 mg/kgBB	65	Terjadi penurunan waktu imobilitas	[8]
<i>Hibiscus syriacus</i> L.	Kulit akar	Refluks (Etanol 70%)	Ekstrak etanol	FST	400 mg/kgBB	68	Terjadi penurunan waktu imobilitas	[9]
				TST		75		

### Kandungan Senyawa dan Mekanisme Kerja Antidepresan dari Tumbuhan Suku Malvaceae

Terdapat empat tanaman dari suku Malvaceae yang telah memiliki referensi lengkap hingga mekanisme kerja antidepresan, tanaman tersebut adalah *Abelmoschus manihot* (L.) Medik, *Adansonia digitata* L., *Hibiscus rosa-sinensis* L., dan *Hibiscus sabdariffa* Linn. Tanaman *Ceiba aesculifolia* (Kunth) Britten & Baker fill. dan *Hibiscus syriacus* L masih memerlukan penelitian terkait golongan senyawa yang berperan sebagai antidepresan meskipun mekanisme dari tanaman tersebut sebagai antidepresan sudah diketahui.

Keempat tumbuhan yang memiliki data lengkap terkait golongan senyawa berperan beserta mekanisme sebagai antidepresan memiliki golongan senyawa yang sama, yaitu golongan senyawa flavonoid. Senyawa flavonoid diketahui memiliki aktivitas sebagai antidepresan dengan mekanisme kerja menghambat aktivitas monoamina oksidase (MAO), meningkatkan kadar serotonin (5-HT), norepinefrin, dan kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) [12]. Selain itu, terdapat pula berbagai mekanisme antidepresan, yaitu keterlibatan senyawa flavonoid dalam jalur serotonergik, dopaminergik serta adrenergik, bertindak sebagai agonis  $\alpha 1$  dan penurunan kadar kortikosteron pada mencit.

Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Novelni [7] menggunakan ekstrak etanol daun gedi (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik), senyawa quercetin dari golongan flavonoid memiliki mekanisme kerja mempengaruhi peningkatan kadar serotonin di otak dengan cara menghambat MAO serta pengambilan kembali (*reuptake*) neurotransmitter yang mengakibatkan serotonin di dalam celah sinaptik meningkat. Peningkatan kadar serotonin dapat memacu aktivitas lokomotor atau aktivitas pergerakan. Sehingga dapat meningkatkan suasana jiwa dengan meringankan atau menghilangkan gejala depresi seperti keadaan murung.

Pada penelitian yang dilakukan Shewale *et al* [13], mekanisme aksi dari senyawa antosianin dan antosianidin dari golongan flavonoid diselidiki dengan mengamati efek ekstrak setelah pra-perawatan dengan dosis rendah haloperidol, prazosin dan para-chlorophenylalanine (p-CPA). Hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak secara signifikan dapat menurunkan waktu imobilitas mencit yang diinduksi oleh haloperidol (antagonis reseptor dopamin), prazosin (antagonis  $\alpha 1$ -adrenoceptor) dan p-chlorophenylalanine (penghambat sintesis serotonin) pada metode pengujian TST dan FST.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Gulsheen *et al* [10] dan Samant & Gupta [14], senyawa gossypetin dari golongan flavonoid memiliki mekanisme kerja sebagai antidepresan dengan cara menurunkan kadar kortikosteron pada mencit serta meningkatkan kadar serotonin, norepinefrin dan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF).

Berdasarkan data hasil penelusuran pustaka, didapatkan data kandungan senyawa dari beberapa tumbuhan suku Malvaceae yang berperan sebagai antidepresan yang ditunjukkan pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Kandungan Senyawa yang Berperan dan Mekanisme Kerja dari Beberapa Tumbuhan Suku Malvaceae sebagai Antidepresan

Nama Tanaman	Kandungan Senyawa yang Berperan	Mekanisme Kerja	Pustaka
<i>Abelmoschus manihot</i> (L.) Medik	flavonoid (quercetin)	menghambat enzim monoamina oksidase (MAO) dan <i>reuptake</i> neurotransmitter serotonin	[5]
<i>Adansonia digitata</i> L.	flavonoid	terlibat dalam jalur serotonergik, dopaminergik dan adrenergik	[4]
<i>Ceiba aesculifolia</i> (Kunth) Britten & Baker f	-	bertindak sebagai agonis $\alpha 1$	[6]
<i>Hibiscus rosa sinensis</i> L.	flavonoid (antosianin, antosianidin)	menghambat enzim monoamina oksidase (MAO), terlibat dalam jalur dopaminergik, adrenergik dan serotonergik	[7]
<i>Hibiscus sabdariffa</i> Linn.	flavonoid (gossypetin)	menurunkan kadar kortikosteron, meningkatkan kadar serotonin, norepinefrin dan <i>brain-derived neurotrophic factor</i> (BDNF)	[8,12]
<i>Hibiscus syriacus</i> L.	-	mengurangi peningkatan kadar kortikosteron pada mencit, meningkatkan kadar serotonin otak dan kadar <i>brain-derived neurotophic factor</i> (BDNF)	[9]

#### D. Kesimpulan

Berdasarkan review artikel yang sudah dilakukan mengenai potensi aktivitas antidepresan dari beberapa tumbuhan suku Malvaceae dapat disimpulkan bahwa terdapat enam tanaman yang memiliki potensi sebagai antidepresan yaitu *Abelmoschus manihot* (L.) Medik, *Adansonia digitata* L., *Ceiba aesculifolia* (Kunth) Britten & Baker fill, *Hibiscus rosa-sinensis* L., *Hibiscus sabdariffa* Linn. dan *Hibiscus syriacus* L. Tumbuhan suku Malvaceae mengandung golongan senyawa flavonoid yang berperan sebagai antidepresan dengan mekanisme kerja menghambat monoamina oksidase (MAO), menghambat reuptake neurotransmitter serotonin, menurunkan kadar kortikosteron pada mencit, meningkatkan kadar brain-derived neurotrophic factor (BDNF) dan terlibat dalam jalur serotonergik, dopaminergik dan adrenergik dalam meningkatkan kadar neurotransmitter serotonin, dopamin dan norepinefrin.

#### Daftar Pustaka

- [1] B. T. Baune and P. J. Tully, "Cardiovascular Disease and Depression: Treatment and Prevention in Psychocardiology," *Zhurnal Neuropatolgi Psikiatri*, vol. 97, no. 3, 2016.
- [2] T. V. Shanbhag and S. Shenoy, *Pharmacology for Medical Graduates*. 2015.
- [3] P. Bongiorno, "IN THERAPY Combining Natural Remedies with Conventional Care," *Ment. Heal.*, vol. 1, p. 290, 2015.
- [4] A. Shehu, M. G. Magaji, J. Yau, B. Mahmud, and A. Ahmed, "Antidepressant effect of methanol stem bark extract of *adansonia digitata* l. (malvaceae) in mice," *Trop. J. Nat. Prod. Res.*, vol. 2, no. 2, pp. 87–91, 2018, doi: 10.26538/tjnpr/v2i2.6.
- [5] Tika Siti Fatimah and Lanny Mulqie, "Studi Literatur Aktivitas Antibakteri dari Tanaman Famili Malvaceae," *J. Ris. Farm.*, vol. 1, no. 2, pp. 106–113, Dec. 2021, doi: 10.29313/jrf.v1i2.454.
- [6] N. A. Melanti, Sri Peni Fitrianiingsih, and Ratu Choersnia, "Potensi Antidepresan Beberapa Tumbuhan Suku Fabaceae," *J. Ris. Farm.*, vol. 1, no. 1, pp. 73–80, Oct. 2021, doi: 10.29313/jrf.v1i1.195.
- [7] R. Novelni, M. Aria, P. Minerva, and A. U. Putri, "Uji Aktivitas Antidepresan Ekstrak Etanol Daun Gedi Hijau (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) Pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*)," *J. Katalisator*, vol. 7, no. 2, pp. 82–89, 2022.
- [8] C. I. Bustos-Gómez *et al.*, "Neuropharmacological Activities of *Ceiba aesculifolia* (Kunth) Britten & Baker f (Malvaceae)," *Pharmaceuticals*, vol. 15, no. 12, 2022, doi: 10.3390/ph15121580.
- [9] L. Khalid, G. H. Rizwani, V. Sultana, H. Zahid, R. Khursheed, and H. Shareef, "Antidepressant activity of ethanolic extract of *Hibiscus rosa sinensis* Linn.," *Pak. J. Pharm. Sci.*, vol. 27, no. 5, pp. 1327–1331, 2014.
- [10] Gulsheen, A. Kumar, and A. Sharma, "Antianxiety and Antidepressant Activity Guided Isolation and Characterization of Gossypetin from *Hibiscus sabdariffa* Linn. Calyces," vol. 9, no. 3, pp. 205–214, 2019.
- [11] Y. H. Kim *et al.*, "Antidepressant-Like and Neuroprotective Effects of Ethanol Extract from the Root Bark of *Hibiscus syriacus* L.," *Biomed Res. Int.*, vol. 2018, 2018, doi: 10.1155/2018/7383869.
- [12] L. Hritcu *et al.*, "Antidepressant flavonoids and their relationship with oxidative stress," *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/5762172.
- [13] P. B. Shewale, R. A. Patil, and Y. A. Hiray, "Antidepressant-like activity of anthocyanidins from *Hibiscus rosa-sinensis* flowers in tail suspension test and forced swim test," *Indian J. Pharmacol.*, vol. 44, no. 4, pp. 454–457, 2012.
- [14] N. P. Samant and G. L. Gupta, "Gossypetin- based therapeutics for cognitive dysfunction in chronic unpredictable stress- exposed mice," *Metab. Brain Dis.*, vol. 37, pp. 1527–1539, 2022.