**DERSİN ADI: Anafilâksi**

**DERSİ VEREN ÖĞRETİM ÜYESİ: Prof Dr Sevim Bavbek**

**DÖNEM: 4**

**DERSİN VERİLDİĞİ KLİNİK STAJ: Göğüs Hst. ABD, İmmünoloji ve Allerji BD.**

|  |
| --- |
| **KLİNİK STAJLAR İÇİN;**  **DERSİN AÜTF ÇEKİRDEK EĞİTİM PROGRAMINDAKİ ÖĞRENME DÜZEYİ:**  **X, T□, X, TT□   Ön tanı          X□A  □İ      □    X, K□** |

|  |
| --- |
| **DERS İÇİN BİLİNMESİ GEREKEN ÖN BİLGİLER**  1        Aşırı duyarlık reaksiyonlarının altında yatan immün ve non immün mekanizmalar |

|  |
| --- |
| **ÖĞRENME KAZANIMLARI**  **Bu dersin sonunda öğrenciler;**  1.      Anafilâksiyi tanımlarlar.  2.      Anafilâksiye götüren mekanizmaları tanırlar.  **3.** Anafilâksi tanısını koyabilirler.  4.      Anafilâksiyi ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer hastalıkları sıralarlar  5.      Anafilâkside gördükleri hastayı tedavi ederler  6.      Birinci Basamak düzeyinde anafilâksiden korunmaya yönelik uygun tutumu benimserler.  7.      Anafilâksi tanımlayan olguları uygun koşullarda uzmanına sevk ederler.  **8.** Anafilâksi tanımlayan olgulara yaklaşımda uzmanlaşmış merkezlerde yapılan testleri açıklarlar.  **9.** Anafilâksi durumunda hekimin rolünü ve yasal sorumluluklarını açıklarlar. |

|  |
| --- |
| **DERSİN İÇERİĞİ**  1.      Anafilaksi                   Tanım                   Epidemiyoloji                   Patogenez                   Tetikleyiciler                     Klinik                     Tanı                     Ayırıcı tanı                     Tedavi  2.      Anafilakside korunma  **3.** Anafilakside birinci basamak hekimin rolü |

|  |
| --- |
| **DERS NOTU**  **1.           ANAFİLÂKSİ**    **Tanım:** Anafilâksi ciddi, hayatı tehdit edici, yani potansiyel olarak öldürücü olabilen, akut başlayan, sistemik aşırı duyarlık reaksiyonudur. Klinik olarak acil bir durumdur ve tüm sağlık profesyonellerinin tanı ve tedaviyi biliyor olmaları beklenir.  **Epidemiyoloji:** Anafilâksinin gerçek epidemiyolojik verileri bilinmiyor ve yayınlanmış çalışmalarda da farklı sonuçlar var, ancak anafilâksi prevalansının ve insidansının düşünülenden yüksek olduğu ve de özellikle gelişmiş ülkelerde arttığı görülüyor. İngilterede 2001 yapılan bir çalışmada anafilâksi insidansı 6.7/100.000 kişi/yıl iken 2005 yılında bu sayı 7.8/100.000 kişi/yıl olarak artmıştır. Avustralya da benzer eğilim görülmüş ve bu durum çocuklarda besinlerle görülen anafilâksinin artışı ile ilişkili bulunmuştur. Tanıdaki sorunlar, herkesçe kabul edilen tanı kriterlerinin olmaması nedeniyle hem hasta hem de doktorlar tarafından genelde olduğundan az tanınır ve bildirilir. Pek çok çalışma genel toplum yerine anafilâksi ile hastaların başvurdukları acil servisler, allerji klinikleri veya yoğun bakım klinikleri gibi özel alanlardan veya bölgesel verilerden geliyor. Farklı tanı kriterleri, farklı hasta alım kriterleri ve farklı çalışma popülâsyonları olduğu için de bildirilen çalışmalar arasında karşılaştırma yapmak zor olmaktadır. Şu ana kadar yapılan çalışmaların ortak sonucu olarak yaşam boyu prevelansın %0.02- %5 arasında değiştiği bildirilmiştir. Gerçek insidans da bilinmemekte ve buna uygun olarak, son 5 yılın uluslararası çalışma sonuçlarına göre insidans; 6.7-112 anafilaksi epizodu/100.000 kişi/yıl arasında değişmektedir. Anafilaksiden ölümler seyrektir ve anafilaksi yaşayanlarda ölüm riski %1-4 olarak gözlenmiştir. Ancak bununla ilişkili verileri doğru olarak elde etmek güçtür, çünkü öykü yeterli olmamakta ve spesifik post mortem patolojisi veya laboratuar verisi gerekmektedir. Tüm dünya ülkelerini kapsayan, geniş kapsamlı, ortak yöntemle yapılmış prospektif çalışmalar sağlıklı bilgiler verecek ve o zaman doğru karşılaştırmalar yapılabilecektir  **Patogenez:** Anafilâksi patogenezi; tetikleyicilere, olaya katılan effektör hücrelere göre değişmekle birlikte bazı ortak aktive olmuş yolaklar vardır. Olaya IgE ve non-IgE aracılı immün mekanizmalar, non immün mekanizma katılır. Bazı olgularda ise anafilâksiye yol açan tetikleyici bulunamaz ve idiopatik anafilaksi olarak adlandırılır. Ancak anafilâksi tümüyle olmasa da çoğunlukla IgE aracılı mekanizmalarla gelişir.  **Tetikleyiciler:** Tetikleyiciler farklı bölgelerde ve farklı hasta gruplarında değişiklik gösterir. Ancak pek çok rehberde anafilaksiye en sık götürn tetikleyiciler; besinler, böcek sokmaları, ilaçlar, (analjezikler, antibiyotikler, biyolojik ajanlar,  perioperatif ilaçlar, RKM) lateks,  subkutan allerjen immunoterapi ve insan seminal sıvısı olarak bildirilmiştir.  **Klinik bulgular:** Klinik bulgular tutulan sisteme göre çeşitlilik gösterir.  Ürtiker, angioödem veya flushing gibi kutanöz bulgular anafilâksinin en sık görülen bulguları oluşturur. Çocuk ve erişkin yaş grubunda anafilâksi tanısı almış hastalarda deri, %84 oranında etkilenmiş olup bunu %72 oranı ile kardiyovasküler semptomlar ve %68 oranı ile de solunum semptomları izlemiştir. Ufak bir hasta grubunda deri bulguları olmaksızın anafilâksi gelişebilir. Solunum ve kardiyak semptom ve bulgular hayatı tehdit edici oldukları için önem taşırlar. Anafilâksi geliştikten sonra olguları %20 kadarında reaksiyon antijen maruziyeti olmaksızın tekrarlar. Bu durum genelde 4-12 saat içinde gelişir ve bazen daha da ciddi bir klinik ile seyredebilir.  Adrenalin vermede gecikme, yetersiz doz veya glikokortikoid uygulamama bifazik reaksiyon riskini artırabilir. Anafilâksi geçiren hastaya ait faktörler veya çevresel nedenlerle anafilâksi **ağır veya ölümcül** seyredebilir. Bunlar:  **Çevresel faktörler**  - fizik egzersiz  - alkol    **İlaçlar**  - NSAIDs  - ACE inhibitorleri  - β-blokerler    **Hasta ilişkili nedenler**  - adölesan, ileri yaş, infant gebe kadın  - infeksiyonlar  - menstruasyon  - pisikojenik stress    **Eşlik eden hastalıklar**  - astım ve diğer IgE aracılı hst. lar  - kardiovaskular hst.lar  - mastositozis  **Tanı**: Tanı koymada temel sorun, tanının klinik semptom ve bulgulara dayalı olması ve tanıyı destekleyecek biyobelirteçlerin olmayışıdır.  Klinisyenlerin anafilaksi tanısında kullanmaları için en yaygın kabul edilen kriter birden fazla semptom ve bulgunun akut olarak başlamasıdır. Bu süre genelde 2 saatten kısadır, çoğunlukla 30 dk. içindedir ve arı sokması yada ilaçlara daha da hızlıdır. Tüm dünyada yaygın olarak kabul görmüş tanı kriterleri olmamakla birlikte son yıllarda bazı kriterler önerilmiştir. Bunlardan en kabul göreni 2006 yılında tanımlanan tanı kriterleridir. Buna göre aşağıda tanımlanan 3 klinik kriterden herhangi birinin varlığında anafilâksi çok muhtemeldir.  **\*Klinik Tanı kriteri-1**   1. Deri ve mukozaların katıldığı akut başlangıç (dk.-saatler) ve aşağıdakilerden en az biri    1. Solunum yolu katılımı    2. Kan basıncı düşüklüğü veya uç organ disfonksiyonuyla ilişkili semptomlar      (hipotoni, kollaps, senkop, inkontinans)   **\*Klinik Tanı kriteri-2**   1. Muhtemel bir allerjenle karşılaşma sonrasında (dk-saatler) aşağıdaki reaksiyonlardan 2 veya fazlasının görülmesi    1. Deri-mukoza tutulumu    2. Solunum yolu tutulumu    3. Kan basıncı azalması veya eşlik eden bulgular    4. Gastrointestinal yakınmalar   **\*Klinik Tanı kriteri-3**   1. Bilinen bir allerjene maruziyetten sonra (dk-saatler) kan basıncı azalması   •         Çocuk: Sistolik basınç ↓(yaşa özel) veya> %30 ↓ (bazal değerden)  •         Erişkin: Sistolik basınç <90 mmHg veya > %30 ↓ (bazal değerden)  **Tanıda laboratuvar testleri:** Anafilaksi olduğunda bunu doğrulayacak biyomarker veya laboratuvar testi yoktur.  Ancak destekleyici bazı testler kullanılabilir. Anafilâksi klinik tanısını destekleyecek testler; plazma histamin düzeyi ve serum veya plazma total triptaz düzeyidir. Bunlar dolaşımda ortaya çıkış ve dolaşımdan kayboluş zamanları farklı olduğu için her zaman birbiri ile korele değildir. Histamin kanda olayın 15-60. dakikasında ölçülmelidir. Total triptaz ise (alfa/beta triptazın pro- ve matür şekli), başlangıcını izleyen 60-90 dakikada peak yapar ve en az 5 saat yüksek kalır. Bu nedenle atak sırasında birkaç kez kan düzeyi ölçülmeli ve anafilâksi sonrası ölçülen bazal triptaz düzeyiyle karşılaştırılmalıdır. Normotensif hastalarda ve gıda ilişkili anafilâkside normal seyredebilir. İnsekt ve ilaç anafilâksisi ve hipotansif hastalarda yükselir. Bu testler ideal koşullarda alınsalar bile düzeyleri normal çıkabilir ve her iki ölçümün N olması anafilâksi klinik tanısını dışlamaz. Ayrıca; her yerde ölçülememek, anafilaksiye spesifik olmamak gibi dezavantajları da vardır. Örneğin triptaz düzeyinde yükselme: miyokard infarktüsü, travma, amniyotik sıvı embolisi ve ani infant ölümü sendromunda görülebilir. (Skomroid) bayat balıkta zehirlenmesinde de histamin düzeyi artabilir.  **Ayırıcı tanı:** Bir dizi hastalık ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Bunlar tuttukları sistemler göre aşağıya gruplanmıştır.  **Deri ve mukozal**  -Kronik intermitant veya fizik U/AÖ  - Oral allerji sendromu  **Solunumsal hastalıklar**  - akut laringotrakeit  - trakeal veya bronşial obstruksiyon (e.gyabancı cisim, vokal kord disfonksiyonu)  - status astmatikus  **Kardiovakuler hastalıklar**  - vazovagal senkop  - pulmoner emboli  - miyocard enfarktüsü  - kardiayak aritmiler  - hipertansif kriz  - kardiyojenik şok  **Parmakolojik/toksik reaksiyonlar**  - etanol  - histamin, e.g. scombroid zehirlenmesi  - opiatlar  **Psikiyatrik hastalıklar**  - hiperventilasyon sendromu  - panik atak  - somatoform hastalıklar (e.g. psikojenik dispne, vokal kord disfonksiyonu)  - globus histerikus  - epilepsi  - serebrovaskular olaylar  - psikoz  - koma, e.g. metabolik, travmatik  **Endokrinolojik hastalıklar**  - hipoglisemi  - tirotoksikoz krizi  - karsinoid sendrom  - vazointestinal polipeptid tümorler  - feokromositoma    **Tedavi:** Anafilâksi tedavisinde temel kurallar uygulanmalıdır. Bunlar:  \*Tanıyı koymak ve ayırıcı tanı yapmak  \*Anafilâksiye yol açan nedene maruziyeti kesmek (mümkünse)  \*Klinik özelliklere göre hastayı belli pozisyonlarda tutmak, ani pozisyon değişiklikleri yapmamak          Kardiyovasküler rx: Supin pozisyonu ve bacakları hafifçe yükseltmek (Trendelenburg pozisyonu)          Bronkospazm: Oturur durumda tutmak          Kusma varsa aspirasyona uygun pozisyon verilmeli          Bilinci kapalı ise yatar pozisyonda tutmak  \*Damar yolunu açmak (dolaşım henüz stabil ve aktif iken) ve sıvı vermek (SF veya Ringer laktat)  \*Aynı anda veya hemen sonra yoğun bakım veya resüsitasyon ekibinden yardım istemek  \*IM olarak epinefrin uygulamak (0.01 mg/kg, erişkinde maksimum 0.5 mg, çocukta 0.3 mg)  \*Solunum zorluğu ve syanoz varsa yüz maskesi/nazal kanül ile Oksijen vermek  \*Hastanın nabız, kan basıncı ve solunumunu takip etmek  \*Gerekirse kardiyopulmoner resüsitasyon uygulamak  **1.seçenek ilaçlar**  **Adrenalin (epinefrin):** Bir endojen katekolamindir ve α ve β adrenerjik reseptörler agonistidir. Anafilâksinin en temel ilacıdır. Potansiyel olarak hayat kurtarıcıdır ve bu nedenle anafilâksi geçiren tüm hastalara uygulanmalıdır. Ayrıca klinik bulguların anafilâksiye ilerleme olasılığı olan olgulara da uygulanmalıdır. Anafilâksi yaşayan bir hastada adrenalin uygulamak için kesin bir kontendikasyon yoktur ve yaşlı, kardiyovasküler sorunu olan kişilerde bile yararı riskinden fazladır. Alfa-1 adrenerjik reseptörler üzerinden güçlü bir periferik vazokonstriktif etkisi ve mukozal ödemi azaltıcı etkisi vardır. Bu yolla hem hızla kan basıncını artırır hem de mukozal ödemi azaltarak laringeal ve bronşial obstrüksiyonu düzeltir. β-1 reseptörler yoluyla hem kalp hızını hem de kalbin kontraksiyonunu artırıp hipotansiyonu düzeltiler. β-2 reseptörler yoluyla da bronkokonstriksiyonu geri döndürüp inflamatuvar mediatör salınımını azaltırlar. Başlangıç dozu 0.3 mg. dır  ama erişkinde maksimum 0.5 mg, çocukta 0.01 mg/kg, ile maksimum  0.3 mg, IM olarak uylukta, vastus lateralis kasının orta, dış tarafına uygulanır. Hastanın yakınma ve bulguları devam ederse 5-15 dakika aralarla doz  tekrarlanabilir. Tekrarlayan dozlara rağmen durumu stabilleşmeyen; şok, solunum ve kardiyak arrest gelişen hastalara; adrenalinin 1mg/ml formu (1: 1000 lik),  1:10 oranında sulandırılır (1: 10.000 olur)  ve yavaş IV veya yavaş infüzyon ile verilir. Bu uygulama hayatı tehdir edici hipertansiyon, myokard iskemisi ve aritmiye neden olacağından; anestezist, acil veya yoğun bakım uzmanı gibi bu uygulamalar konusunda deneyimli hekimlerce ve monitorize edilmiş hastalarda yapılmalıdır.  Nadiren adrenalin kardiyak arrest durumunda intrakardiyak verilebilir. Eski yıllarda subkutan uygulama önerilmiştir ancak sonradan IM uygulamaya göre daha geç, daha düşük kan düzeyi sağladığı ve iyi bir doku düzeyi sağlamadığı için önerilmemektedir. Larinks ödeminin IM adrenaline yanıtsız olduğu durumlarda nebülize adrenalin (2–5 ml, 1mg/ml)  denenebilir.  **Oksijen:** Adrenalinden sonraki 2. Seçenek olarak anafilâksi geçiren tüm hastalara, hastanın solunum güçlüğü olup olmadığına bakılmaksızın 6-10L/dk ve %100 olarak yüz maskesi ile verilmeli  **2.  Seçenek ilaçlar**   Anafilâkside; H1- ve H2 Antihistaminikler veya kortikosterodler adrenalin yerine ilk seçenek olarak asla kullanılmamalıdırlar. Bu grup ilaçlar yardımcı veya duruma göre gerektiğinde kullanılacak ilaçlardırlar.  **a-Antihistaminikler**  **H1-Antihistaminikler:** Anafilaksinin hayatı tehdit edici komponenti olan solunum ve kardiyovasküler sistem üzerine etkileri olmadığı için ilk seçilecek ilaçlar değildirler**.** Anafilaksinin; eritem, ürtiker ve anjioödem gibi kutanöz bulgularında verilecek difenhidramin, klorfeniramin gibi  sedasyon yapan ama IV verilecek formu mevcut H1- antihistaminikler bu bulguları kontrol altına alır.  Modern, nonsedatif 1. kuşak antihistaminiklerin anafilâkside etkisine dair veriler yoktur.  **H2-Antihistaminikler:**H2 reseptörler vasküler permeabiliteyi artırır. H1+H2 reseptörler; vazodilatasyon ve kaşıntı ortaya çıkışına katılırlar. Simetidine, ranitidine gibi H2  antihistaminikler  flushing ve belki de tansiyon üzerinde orta düzeyde etkili olurlar ve muhakkak H1-Antihistaminikler ile birlikte verilmelidirler. Hızla verilirse hipotansiyona yol açacakları; ranitine ile de anafilâksi gelişebileceği unutulmamalıdır**.**  **b-Glukokortikosteroidler:** Pek çok ülkede ilk seçenek ilaç olarak kullanımına karşın etkisinin en erken 30dk-birkaç saatiçinde başlıyor olması nedeniyle akıt dönemde etkili değildir. Yararlı etkisi; geç faz, bifazik ya da uzamış anafilâksi üzerinde gözlenir.Oral veya parenteral olarak uygulanırlar. Dozlar farklı kaynaklarda farklı belirtilir ancak astım atağındaki dozlar gibi düşünülerek 1-2 mg/kg metilprednizolon olarak önerilir.  **Diğer tedaviler**    **Sıvı desteği**: Anafilâksi sırasında doku dışına yoğun bir sıvı çıkışı olacağından sıvı replasmanı çok önemlidir. Önce SF veya Ringer laktat ile başlanmalı, yetmediği durumlarda  kolloidlerle (2-3 litre) olabildiğinde hızla sıvı açığı kapatılmalıdır.  **Glukagon:** Beta bloker alan ve epinefrine yanıt vermeyen hastalara parenteral uygulanır. Refrakter bronkospazmı ve hipotansiyonu düzeltir.  **Atropin**: Bradikardisi olan hastalar için önerilir.                Epinefrine yanıt vermeyen hastalar vazopressör olarak **dopamin** önerilir. İnotropik ve kronotropik etkileri vardır.  **İnhale kısa etkili beta-2-agonists**: IM adrenaline yanıt vermemiş öksürük, hırıltı ve bronkospazm varlığında inhale beta-2 agonist uygulanır. Ancak bu tedavi üst hava yolu obstrüksiyonu ve larink ödemini tedavi etmez    **2.ANAFİLÂKSİDE KORUNMA**    \*Semptom ve bulguların ağırlığına göre 4-24 saat izlem  \*Hastayı bir allerji ve klinik immünoloji uzmanına yönlendirme  \* Allerji ve klinik immünoloji uzmanı tarafından görülmüş ve tedavisi verilmiş hasta         Tanısal testler yapılmalı (in vivo, invitro testler 3-4 hafta sonra yapılmalı)         Allerjenden korunma anlatılmalı  \*Anafilâksi geçiren hastaşlarda ağır anafilaksi ile birlikte olan; beta bloker, ACEI, MAOI ve bazı antidepresanların kullanımından mümkünse kaçınılmalı  \*Hasta anafilâksi belirtilerin tanıma ve bu durumda neler yapması gerektiği konusunda eğitilmeli  \* Adrenalin oto enjektör/acil seti reçete edilmeli/kullanımı öğretilmeli   \*Uygun hastalara allerjen spesifik immunoterapi (örn: venom)/desensitizasyon (örn: ilaç) önerilmeli        **3.      ANAFİLAKSİDE BİRİNCİ BASAMAK HEKİMİN ROLÜ**  o   Anafilaksi belirtilerini iyi tanımak  o   Anafilaksi ile gelen hastada tanı ve ayırıcı tanı yapabilmek  o   Anafilaksi belirtiler ile gelen hastada, hastanın acil müdahalesini yapabilmek.  o   Anafilaksi belirtiler ile gelen hastada, hastanın acil müdahalesinde ilk seçeneğin adrenalin olduğunu bilmek  o   Yasal yaptırımlar yönünden anafilaksi ile gelen her hastanın dosyasına anafilaksiye götüren muhtemel neden, hastanın kliniği ve fizik muayene bulguları ilgili bilgi notu koymak  o   Yasal yaptırımlar yönünden anafilâksi ile gelen her hastanın dosyasına bu olayın nasıl tedavi edildiği ile ilgili (uygulanan ilaçlar, bunların veriliş zamanları, dozları ve bu esnadaki muayene bulguları) ayrıntılı bilgi notu koymak  o   Anafilâksi belirtiler ile gelen hastada, hastanın acil müdahalesini yaptıktan ve hasta hayati tehlikeyi atlattıktan sonra taburculuk aşamasında hastayı allerji/immünoloji merkezine göndermek |

|  |
| --- |
| **ÖNERİLEN KAYNAKLAR:**  **Basılı Kaynaklar:**  1. Ring J, Grosber M, Möhrenschlager M, Brockow K. Anaphylaxis: acute treatment and management, J Ring (editör), Chemical Immunology and Allergy, 2010, Karger AG, Basel, Switzerland, pages 201-210.  2. Brown Simon AG, Kemp SFi, Lieberma FL. In : Middleton’sAllergyTextbook of Allergy.Eds: Adkinson, Bochner, Busse, Holgate, Lemanske, Simons; 8thedition: 2014; 1237-1259.  3.Sampson HA, Munoz- Furlong A, Campell RL et al. Second symposium on the definition and management of anapylaxis: summary report-Second National Institude of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium.  J Allergy Clin Immunol 2006;117: 391-7  4. F. Estelle R. Simons,  Ledit R.F. Ardusso,  Vesselin Dimov et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 Update of the Evidence BaseInt Arch Allergy Immunol 2013;162:193–204  5-Simons FE, Ardusso LR, Bilò MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. World Allergy Organ J. 2014 May 30;7(1):9.    **Elektronik Kaynaklar:**  1. .www. uptodate.com (arama kelimesi: anaphylaxis) |

|  |
| --- |
| **Dersle ilgili kısa sınav soruları ve/veya doğru-yanlış soruları**  1-Anafilâksi tanısında laboratuar bulguları klinik bulgulardan daha önemlidir**. Doğru/Yanlış?**  2-Anafilâksi patogenezine en sık katılan immün mekanizma IgE aracılı mekanizmadır. **Doğru/Yanlış?**  3-Hiperventilasyon sendromu anafilâksi ayırıcı tanısında düşünülmelidir**. Doğru/Yanlış?**  4-Genitoüriner sistem hastalıkları anafilâksinin ağır seyretmesi için bir risk faktörüdür. **Doğru/Yanlış?**  **5-**Anafilâksinin birincil ilacı adrenalindir**. Doğru/Yanlış?**  **6-**Adrenalinin en uygun verilme yolu IM uygulamasıdır**.  Doğru/Yanlış?**  7-Glikokortikoidler hemen başlayan etkileri ile anafilâksi tedavisinin önemli bir ilacıdırlar. **Doğru/Yanlış?**  **8-**Nonsedatif, 2. kuşak antihistaminiklerin anafilakside kullanımı ait fazla veri yoktur. **Doğru/Yanlış?**  **9-**Venom ile anafilaksi geçiren hastalara alerjen spesifik immunoterapi önerilmez. **Doğru/Yanlış?**  10-Anafilâksi geçiren hastalara şüpheli alerjeni de gösteren bir bilgilendirme kartı verilmelidir. **Doğru/Yanlış?** |