

1. **AMAÇ** : Vezikan ya da iritan özelliği olan antineoplastik ajanların periferik ya da santral venöz yoldan uygulamalarında ilacın damar dışına ekstrevaazyon oluşma risknin azaltılması ve ekstrevaazyon bakımına yönelik standart bir yöntem belirlemek
2. **KAPSAM** : Ekstrevaazyon oluşma risknin azaltılması ve ekstrevaazyon bakımına yönelik tüm faaliyetleri kapsar.
3. **KISALTMALAR** :
4. **TANIMLAR** :
 - 4.1. **Ekstrevaazyon**; periferik ya da santral venöz yoldan ilaç uygulamalarında ilacın doku aralığına sızmasıdır.
 - 4.2. **Vezikan ajan**; Damar dışına infiltre olduğunda doku hasarına neden olabilen ajandır.
 - 4.3. **İritan ajan**; Tahriş eden, tahrişe neden olan, enjeksiyon odağında ve/veya ven boyunca flebit, gerginlik hissi ve ağrı oluşturabilen inflamatuvar bir reaksiyona neden olan ya da olmayan ajandır.
 - 4.4. **Alevlenme Reaksiyonu**: Ven giriş alanı ve ven boyunca meydana gelen ağrısız lokal reaksiyondur. Genellikle ven boyunca kırmızı lekeler şeklinde ortaya çıkar ve genellikle tedaviye gerek kalmaksızın 30-60 dakika içerisinde kaybolur.
5. **SORUMLULAR** : Bu protokolün uygulanmasından hekim ve hemşire sorumludur.
6. **FAALİYET AKIŞI** :
 - 6.1. **TEMEL İLKELER**
 - 6.1.1. Eğer mümkünse ilaç uygulaması yapılacak ven, eklem ve tendonlardan uzak alandan (ön kol gibi) seçilmelidir
 - 6.1.2. Öncelik sırası ön kol, elin sırtı ya da bilek ve son olarak antekübital venler olmalıdır.
 - 6.1.3. El üzerindeki venlere giriş kolay olmakla birlikte ekstrevaazyon meydana geldiğinde doku hasarının fazla olacağı unutulmamalıdır.
 - 6.1.4. Vezikant ajanlar şiddetli ekstrevaazyon hasarı, flebit riski ve hastanın hareketini etkileyebileceği için alt ekstremitelere uygulanmamalıdır.
 - 6.1.5. Eğer mümkünse lenfödem bulunan, radyoterapi almış, fistül açılmış yada daha önceden uygulama yapılmış ve tam iyileşmemiş bölgelerdeki venle kullanılmamalıdır.
 - 6.1.6. Damar girişini yapan ile ilaç uygulayan hemşire mümkünse aynı kişi olmalıdır.
 - 6.1.7. İlaç uygulama öncesi kan geri dönüşü kontrol edilmelidir. Eğer kan geri dönüşü yok ya da çok yavaş ise ilaç uygulanmamalıdır.
 - 6.1.8. İlaç uygulanırken ven giriş alanı gözlemlenebilir olmalıdır.
 - 6.1.9. İlaç uygulama öncesi mutlaka serum fizyolojik uygulanarak ekstrevaazyon durumu kontrol edildikten sonra ilaç uygulanmalıdır.
 - 6.1.10. Uygulama sonrası ven serum fizyolojikle mutlaka yıkanmalıdır.
 - 6.1.11. İğne/kanül çıkarıldıktan sonra ekstremitelere elevasyona alınmalı ve iğnenin / kanülün çıkarıldığı alana en az beş dakika bası yapılmalıdır.
 - 6.1.12. Eğer hastaya santral venöz kateter ya da cilt altına yerleştirilmiş port yoluyla tedavi veriliyorsa;
 - hasta superior vena kava bölgesinde ya da göğüs bölgesinde duyuşal değışiklikler, ağrı, yanma ya da şişlik tanınılıyorsa, infüzyon akışında yavaşlama olmuşsa ya da kan geri dönüşü yoksa ilaç hemen kesilmelidir.
 - kemoterapi uygulama öncesi kan geri dönüşü olduğundan emin olduktan sonra ilaç uygulanmalıdır.
 - her ilaç öncesi mutlaka en az 10 ml Serum fizyolojik uygulanmalıdır
 - ilaç uygulamasını takiben en az 10 ml serum fizyolojik ile yıkama yapılmalıdır

6.1.13. İlaçların vezikant özelliklerine yönelik hasta ve ailesi bilgilendirilmeli, ekstrevasyon belirtileri (ven giriş alanında ağrı, yanma v.b.) konusunda eğitim verilerek bu belirtiler olduğunda sorumlu olan hemşireye haber verilmesinin önemi **“Hasta ve Ailesinin Eğitimi Prosedürü”ne** göre açıklanmalıdır.

6.1.14. Ekstrevasyon gelişmesi durumunda mutlaka kaydı ve takibi yapılmalıdır

6.1.15. Ekstrevasyonun geliştiği alana bası uygulanmasından kaçınılmalı ve ekstremitelere elevasyona alınmalıdır.

6.1.16. Eğer ilacın antidotu varsa antidotları hekim istemine göre uygulanmalıdır.

6.1.17. Birden fazla vezikant ilaç uygulanmış ve birden fazla ajanın ekstrevasyonundan şüpheleniliyorsa doku hasarı yapma özelliği en fazla olan ilaca göre tedaviye karar verilmelidir

6.1.18. Ekstrevasyon, ven irritasyonu ya da kızarıklık reaksiyonu (bakınız tablo 1) değerlendirilmelidir

6.1.19. Ekstrevasyondan şüphelenilmiş ise ya da kesin ekstrevasyon var ise mutlaka takibi yapılmalı ve takibinde tablo 2 de ki derecelendirme skalası kullanılmalıdır.

6.2. TANILAMA

6.2.1. damar giriş alanında ağrı +/-

6.2.2. kanın geri dönüşü +/-

6.2.3. infüzyonun gidişinde yavaşlama +/-

6.2.4. damar giriş alanında şişlik +/-

6.2.5. damar giriş alanında yanma hissi +/-

6.2.6. Ekstrevasyon, irritasyon ya da venöz spazm, alevlenme reaksiyonu arasındaki değerlendirme tablo 1 e göre yapılır.

6.2.7. Ekstrevasyona bağlı doku hasarının değerlendirmesi ekstrevasyon derecelendirme skalasına göre yapılır.

Tablo 1. Ekstrevasyon Ve Diğer Reaksiyonların Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi

Değerlendirme Kriteri	Ekstrevasyon		Ven İritasyonu/Spazmı	Kızarıklık Reaksiyonu
	Erken Belirtiler	Geç Belirtiler		
Ağrı	Dakikalar ya da saatler içinde şiddetli ağrıya yanma; genellikle ilaç verilmeye başlandığı anda iğne giriş alanında görülür	48 saat sonrasında gelişir.	Ven boyunca ağrı ya da sızı şekline yanma	Ağrı yoktur
Kızarıklık	İğne giriş alanında yer yer kızarıklık; genellikle ekstrevasyon anında gelişmez	Daha geç oluşur	İlaç uygulanan ven boyunca kızarıklık ya da koyuluk	İlaç verilmeye
Ülserasyon	Sinsi şekilde genellikle 48-96 saat sonrası gelişir	Ekstrevasyon tedavi edilemezse 1-2 haftada ortaya çıkar	Genellikle görülmez	Genellikle görülmez
Kaşıntı	Hemen şiddetli kaşıntı meydana gelir	48 saat	Genellikle görülmez	Genellikle görülmez; ven boyunca çizgi şeklinde kızarıklık meydana gelebilir.
Kan Geri Dönüşü	Kan geri dönüşü yoktur ya da çok yavaştır	Uygulama boyunca kan geri dönüşü iyidir	Genellikle kan geri dönüşü vardır	Genellikle kan geri dönüşü vardır
Ödem	Genellikle ciddi ödemin hemen geliştiği görülmektedir.	48 saat içinde gelişmektedir	Olası değildir	Olası değildir
Diğer	infüzyonun gidişinde sorun olması, yavaşlaması	Lokal karıncalanma hassasiyet	Enjeksiyon sırasında direnç olabilir	ültüger

Tablo 2 . Ekstravazasyon Derecelendirme skalası

Derece	0	1	2	3	4
Renk	Normal	Pembe	Kırmızı	Etrafı kırmızı, ortası koyu renkte deri bütünlüğünün bozulması	Yara iyice koyulaşmış
Bütünlük	Bozulmamış	yer yer büller	ciltte yüzeysel soyulma	Subcutan dokuya kadar uzanan doku kaybı	Kas /kemik dokusuna kadar uzanan doku kaybı
Cilt Isısı	Normal	ılık	Sıcak	-	-
Ödem	Yok	Gode bırakmayan ödem	Gode bırakan ödem	-	-
Hareket	Hareketli	hafif sınırlı	çok sınırlı	Hareketsiz	
Ağrı	0 ağrı yok	0 ağrı yok	0 ağrı yok	10 şiddetli ağrı	10 şiddetli ağrı
Nabız	Normal	normal	normal	Nabız azalması (etkilenen Bölgenin altında)	Nabız azalmış ya da yok (etkilenen Bölgenin altında)
Ateş	Normal	ateşin yükselmesi (24 saatlik en yüksek ateşin kaydı)			

6.3. UYGULAMA

Ekstravazasyon riskinin azaltılmasına yönelik uygulamalar;

- 6.3.1. Hasta ve ailesine ekstravazasyon belirtisi (ağrı,yanma gibi) durumunda haber vermesi söylenir,
- 6.3.2. Hastanın yakınları tanılamadaki belirtiler yönünden değerlendirilir
- 6.3.3. İlaç uygulama öncesi kan geri dönüşü olup olmadığı kontrol edilir
- 6.3.4. Kan geri dönüşünde güçlük ya da yeterli kan dönüşü yoksa ekstravazasyon yönünden değerlendirilir
- 6.3.5. İlaç uygulama öncesi ve sonrası serum fizyolojik uygulanır.
- 6.3.6. Tedavi bitiminde iğne çıkışı yapıldıktan sonra ekstremitelere elevazyona alınır ve en az beş dakika bası yapılır.

Periferik Ekstravazasyon Durumunda Yapılan Uygulamalar

Gerekli Malzemeler: 5 ml' lik enjektör, Uygun kompres (kuru sıcak, yada kuru soğuk) ,Emici ped (steril)

- 6.3.7. Eğer ekstravazasyondan şüphelenildi ya da ekstravazasyon gelişti ise infüzyon hemen durdurulur
- 6.3.8. İğne ya da kateter yerinde bırakılır
- 6.3.9. Boş bir enjektör ile ilaç mümkün olduğunca aspire edilir. Aspire edilen ilaç miktarı kaydedilir. İstenirse bölgenin fotoğrafı çekilir.
- 6.3.10. Ekstravazasyon durumu hekime iletilir.
- 6.3.11. Eğer IVantidotu varsa ve hekim istemine göre uygulaması gerekiyorsa antidot uygulanır.
- 6.3.12. İğne çıkarılarak etkilene alanı bası yapmadan steril gazlı bez ile kapatılır.
- 6.3.13. Eğer ilacın subcutan antidotu varsa hekim istemine göre en küçük numara iğne ile iğnenin yönü değiştirilerek antidot uygulanır. Antidot uygulama esnasında birkaç kez girişim yaptıktan kaçınılmalı ve aseptik koşullar uygulanmalıdır.

- 6.3.14.** Ekstremit eleyasyona alınır. Hastanın etkilenen ekstremitesini 48 saat süresince mümkün olduğunca kalp hizasından yukarı seviyede tutması önerilir.
- 6.3.15.** İlacın özelliğine göre hemen 30-60 dakika içinde ilaca spesifik olarak kuru-sıcak yada kuru- soğuk uygulama yapılır. Bu uygulama 48-72 saat en az günde 4 kez 15-20 dakika olacak şekilde devam edilmelidir. Mümkünse hasta daha sık uygulama yapması için cesaretlendirilir.(bkz ek 1 ,ek 2)
- 6.3.16.** Ekstravazasyon ve yapılan girişimler “Kemoterapi İlaçlarının Ekstravazasyonu Kayıt Formu “ na kaydedilir.
- 6.3.17.** Hasta ve ailesine bilgi verilir.
- 6.3.18.** Eğer kesin ekstravazasyon olduğu biliniyorsa bölge en az 24,72 saat.1 hafta ve 2 hafta sonra ağrı, kızarıklık,şişlik ,ülserasyon ve nekroz yönünden izlenir ve ekstravazasyon kayıt formuna kaydedilir.
- 6.3.19.** Ekstravazasyon sonrası ekstravazasyon derecesinde artma varsa plastik cerrahi konsültasyonu için doktorla iletişime geçilir.

Santral venöz kateter ya da cilt altına yerleştirilen port yoluyla ilaç uygulanırken gelişen şüpheli ya da kesin ekstravazasyona yönelik uygulamalar;

Gerekli Malzemeler; 10 ml lik enjektör, uygun kompres (kuru-sıcak yada kuru – soğuk) emici ped (steril)

- 6.3.20.** ilaç uygulaması hemen durdurulur. Kateter irriye edilmez.
- 6.3.21.** hastanın portu varsa,bölge iğnenin uygun yerleşimi açısından kontrol edilir.
- 6.3.22.** port cebinden ve tünel kateterlerin çıkış bölgesinden ilaç aspire edilir.
- 6.3.23.** Ekstravazasyon iğne ucunun porttan çıkması ile meydana gelmişse, iğne çıkarılmadan ilaç aspire edilmeye çalışılır.
- 6.3.24.** Eğer ilaç aspire edilemiyorsa iğne ucu porttan çıkarılır ve subcutan olarak cepten ve doku etrafından aspire edilmeye çalışılır.
- 6.3.25.** Mevcut antitodot varsa hekim istemine göre uygulanır ve periferik ekstravazasyondaki uygulamalar yapılır **(bkz ek 1)**
- Antitodot IV olarak uygulanıyor iş, uygun miktar verilmeli, bölgede aşırı basınç önlenmeli ve lokal bakım önerileri izlenmelidir.**(bkz ek 1 , ek 2)** .
 - Antitodot subcutan uygulanıyorsa, dokuya uygun şekilde verilir ve lokal bakım önerileri izlenmelidir **.(ek 1)** .
- 6.3.26.** Ekstravazasyon nedeninin belirlenmesi için (iğnenin porttan çıkması, tromboz, kateter hasarı ,kateterin çıkması) gereken radyolojik çalışma konusunda hekimle işbirliği yapılır.
- 6.3.27.** Ekstravazasyonun kaydı ve takibi periferik ekstravazasyondaki gibi yapılır.

Eğer doxorubicin ya da daunorubicin ‘in alevlenme reaksiyonundan şüpheleniliyorsa (bkz ek 2)

- 6.3.28.** İlaç durdurulur ve ven serum fizyolojikle yıkanır.
- 6.3.29.** Ekstravazasyondan şüphelenilmiş ise ekstravazasyona yönelik tedavi edilir.
- 6.3.30.** Ekstravazasyondan şüphelenilmiyorsa serum fizyolojikle yıkamaya devam edilir ve alevlenmenin iyileşmesi izlenir
- 6.3.31.** Eğer alevlenme iyileşmez ise hekim istemine göre IV 25-50 mgr hidrokortizon uygulanır.**(bkz ek 2)**
- 6.3.32.** Alevlenme reaksiyonu iyileştiğinde önceki infüzyon hızında ilaç infüzyona devam edilir.
- 6.3.33.** İlaç daha sonraki bir tarihte tekrar uygulanacaksa antihistaminik ya da kortizonla premedikasyonu ve hızın yavaşlatılması ya da daha fazla sulandırma için hekimle işbirliği yapılır.

ANTİNEOPLASTİK (SİTOTOSTİK) İLAÇ EKSTRAVAZASYONU YÖNETİM ŞEMASI-1

Periferik Ekstravazasyon Durumunda Uygulanması Gereken Adımlar/Tablo1			
1.BASAMAK	İnfüzyonu durdurup, çıkarın		
2.BASAMAK	Ekstravaze olan ajanı tanımlayın.		
3.BASAMAK	Kanülü yerinde bırakın, ekstravaze olan solüsyonu mümkün olduğunca nazik aspire etmeye çalışın. Aspire edilen miktarı kaydedin. Ekstravaze olan alana manuel baskı yapmayın.Sonrasın da Kanülü çıkarın.		
4.BASAMAK	Ekstravaze olan alanın çevresini kalemle işaretleyin. Doktora haber verin. Mümkünse en kısa zamanda spesifik önlemlere başlayın.		
5 BASAMAK	Vezikan veya İritan		Non-vezikan (NÖTR)
	Lokelize veya Nötralize	Yayılım ve Dilüe	Lokal Soğuk
	Ajanlar: Antrasiklinler, Antibiyotikler (Mitosin/Daktinomisin), Taksanlar, Alkali Ajanlar	Ajanlar: VinkaAlkaloidleri	Kuru Kompres
	5.Basamak. A. Lokalizasyon	5.Basamak. A. Yayılım	
	Günde 4 kere, 2 gün 15-20 dakika kuru soğuk kompres uygulanır. Alkol kompresi uygulanmamalıdır.	Günde 4 kere, 2 gün, 15-20 dakika kuru ılık kompres uygulanır.	
	5.Basamak. B. Nötralizasyon	5.Basamak. B. Dilüe	
	Spesifik antidotlar kullanın Antraksinler için: Topikal DMSO ve Dekstrazoksan Mitomisin C için: Topikal DMSO	Rezorbsiyon arttıracak ajanlar uygulayın Vinka alkaloidleri için: Hyaluronidaz	
6.BASAMAK	Ekstremitayı, eleve edin. Gerekli olursa analjezik uygulayın.		
Sanal Venöz Kateter Ekstravazasyonu Durumunda Uygulanması Gereken Adımlar/Tablo 2			
1. BASAMAK	İnfüzyonu durdurup, çıkarın. İğneyi çekmeyin.		
2.BASAMAK	Ekstravaze olan ajanı tanımlayın.		
3.BASAMAK	Ekstravaze olan solüsyonu mümkün olduğunca nazik aspire etmeye çalışın, iğneyi çıkarın. Ekstravaze olan alana baskı yapmaktan kaçının.		
4.BASAMAK	Doktora haber verin. Mümkünse en kısa zamanda spesifik müdahalelere başlayın.		
5.BASAMAK	Ekstravazasyon bölgesini tanımlayın. Acil göğüs grafisi ve Toraks BT, Cerrahi konsültasyon		
	Hastanın durumuna göre girişimler planlayın. (Torasentez, doku altına kaçan solüsyonun cerrahi drenajı, Torakoskopi)		
	-Sıvı tedavisi –Analjezik –Antibiyotik – Oksijen tedavisini değerlendirin.		
	Yaranın iyileşmesi dışarıdan takip	Yaranın iyileşmemesi BT yapılır.	
	Analjeziklerin yavaş yavaş kesilmesi	Diğer cerrahi prosedürleri değerlendirin.	
	Santral venöz kateterin çıkarılması		
	Yeni bir santral kateter takılması veya bir sonraki infüzyon için periferik kateter takılmasını değerlendirin		

ANTİNEOPLASTİK (SİTOTOSTİK) İLAÇ EKSTRAVAZASYONU YÖNETİM ŞEMASI-II

Enjeksiyon veya intravenöz infüzyon durdurulur.



IV kateter veya port iğnesi çıkarılmaz.



Vezikan ilaç aspire edilir.



PLAN: doktor ve sorumlu hemşireye haber verilir, etkilenen alan değerlendirilir.
Damar yolu veya port iğnesi çekilir, etkilenen alanın çevresi kalemle işaretlenerek fotoğrafı çekilir.
Basınç uygulanmaz. Aşağıdaki tabloya göre ilaca özel uygun yönetim önlemleri başlatılır.



DNA'ya Bağlanan Vezikanlar	DNA'ya Bağlanmayan Vezikanlar	Vezikal Özelliği Olan İrritan	Vezikal Özelliği Olan İrritan	İrritan
- Amsakrin - Daktinomisin - Daunorubisin - Doksorubisin - Epirubisin - İdarubisin - Mitomisin	- Vinblastin - Vinkristin - Vindesin - Vinflunin - Vinoreibin	- Docetaksel - Doksorubisin - Lipozornal - Melphalan - Mitosantron - Paklitaksel* - NAB - Sisplatin>0,5mg/mL	(*Oksailplatin)	- Bendamustine - Bortezomib - Busulfan - Kabazitaksel - Karboplatin - Karmustin - Sisplatin <0,5 mg/mL - Dakarbazin - Etoposid - Etoposid fosfat - Fluorouracil - Fotemustin - Gemsitabin - Ifostamid - İrinotekan - Teniposid - Topotekan - Trastuzumab - Emtasin
↓	↓	↓	↓	↓

Lokelize ve Nötralize	Yayılım ve Dilüe	Lokelize	Kuru ılık	Lokelize
- İşaretleli alana 7 gün boyunca her 6 saatte bir %99 DMSO solüsyonu ince bir tabaka halinde uygulanır. (cam damlalıklı etkilenen alanın 10 cm²'sine 4 damla %99 DMSO uygulanır) - DMSO uygulanacak alanın kuru olduğundan emin olunmalıdır. - Kurumasını bekleyin ve üzerini kapatmayın. - Kuru soğuk uygulayın. 48 saat boyunca 15-20 dakika 6 saat aralıklarla - Eleve edin* - Antrasiklin ekstrevasyonları (6. Saat içinde Dekstrazoksan uygulaması değerlendirilebilir.)	- Ağrı kesici uygulanır. - Hyalüronidaz 1500IU/2-5 mL steril su veya%0.9 sodyum klorür ile sulandırılır. - Etkilenen alanın etrafına saat yönünde 2 saat aralıklarla "pin cushion tekniği" ile 0.2-0.4mL Hyalüronidaz solüsyon subkutan uygulanır. - Dağılmayı kolaylaştırmak nazikçe masaj uygulanır. - Kuru ılık uygulanır. 48 saat boyunca 6 saat aralıklarla 15-20 dakika . - Elevasyon.	- Kuru soğuk uygulayın. 48 saat boyunca 15-20 dakika 6 saat aralıklarla - Pakditaksel ekstrevasyonunda hyalüronidaz kullanımı ile ilgili olumlu klinik veriler bulunmakta. Hyalüronidaz uygulanmamışsa kuru soğuk uygulama yapılmamalıdır.	Kuru ılık ya da kuru soğuk uygulama önerilmez	- Kuru soğuk uygulayın. - Trastuzumab emtansine için kuru ılık veya kuru soğuk uygulama için veri yok.
↓	↓	↓	↓	↓
Cerrahi birimlere (örn:Plastik Cerrahi, Göğüs Cerrahi vb.) yönlendirmeyi düşünün.				
EKSTRAVAZASYON GELİŞEN HASTADA TAKİP BASAMAKLARI				
- Ekstrevasyon ve yapılan girişimler "kemoterapi ilaçlarının ekstrevasyonu kayıt formu" a kayıt edilir. - Hasta güvenliği planı doğrultusunda "hasta güvenliği tehdit eden olay bildirim formu" doldurulur. Kalite koordinatörlüğü'ne gönderilir. - Hastanın ekstrevasyon tedavisinde yanıtı periyodik olarak kontrol edilir. İlk iki hafta 2 günde bir ve semptomlar tamamen kaybolana kadar haftalık takip önerilir. - Değerlendirme; ekstrevasyon bölgesinin incelenmesi ve ölçülmesi, doku bütünlüğü, ağrı veya diğer semptomların olup olmaması, el/kol mobilitesini ve duyu kaybının olup olmamasını içerir. - Doktor gerekli durumlarda hastayı diğer birimlere yönlendirir. (örn: plastik veya el cerrahisi konsültasyonu, fizik tedavi, ağrı yönetimi). - Hastaya; ekstrevasyon alanını güneş ışığından koruması, bu bölgeyi takip ederek ısı artışı, üşüme, bül oluşumu, deri soyulması, kol ve elde şişme, hareket kısıtlılığı ve ağrının artması durumunda doktora haber vermesi konusunda bilgi verilir.				

7. İLGİLİ DÖKÜMANLAR

- 7.1 Kemoterapi ilaçlarının ekstrevasyonu kayıt formu
- 7.2 Hasta ve ailesinin eğitimi prosedürü
- 7.3 British Columbia Cancer Agency ,Policy Extravasation of Chemotherapy , Prevention and Manangment of, December 1 , 2004
- 7.4 Extravasation guidelines 2007 ; Guidelines Implementation tadkit
- 7.5 www.cancernurse.ev
- 7.6 Ek 1; Antineplastik (sitotoksik) ilaç ekstrevasyonu yönetim şeması 1
- 7.7 Ek 2; Antineplastik (sitotoksik) ilaç ekstrevasyonu yönetim şeması 2