

انتشار قصور الدرق عند مرضى الداء الروماتويدي وعلاقته بفعالية المرض

عفراء زياد غزال^{١*} ميسون قدسي^٢^{*} طالبة دراسات عليا- قسم أمراض الجهاز الحركي - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.^٢ أستاذ في قسم أمراض الجهاز الحركي- كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

خلفية البحث وهدفه: أظهرت عدّة دراسات حديثة زيادة حدوث قصور الدرق في العديد من الأمراض المناعية الذاتية وخاصة الداء الروماتويدي وأظهرت دراسات أخرى وجود علاقة بين قصور الدرق عند مرضى الداء الروماتويدي ودرجة فعالية المرض.

هدف البحث: معرفة مدى وجود قصور الدرق عند عينة من مرضى الداء الروماتويدي في مشفى الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق وربط ذلك بفعالية الداء الروماتويدي والمقارنة مع مجموعة شواهد أصحاء.

مواد البحث وطرائقه: تمّ إجراء دراسة مقطعية مستعرضة / حالة شاهد على 134 مريضاً مشخصاً لهم داء روماتويدي، ومجموعة شواهد أصحاء مؤلفة من 134 شخصاً من مراجعي المشافي الجامعية بدمشق. حيث تمّ مقارنة وجود قصور الدرق بين مجموعتي المرضى والشواهد، كما تمّ مقارنة قصور الدرق عند المرضى مع مشعر فعالية المرض وذلك بعد تقسيمهم حسب مشعر الفعالية (DAS28-ESR) الى ثلاث مجموعات: فعالية خفيفة وفعالية متوسطة وفعالية شديدة. وقد تمّ تحليل البيانات باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS) النسخة رقم (25) واعتبار المتغير ذا أهمية إحصائية عندما تكون قيمة مستوى الدلالة (P-Value) أصغر من (0.05).

النتائج: كان متوسط العمر لكلّ من المرضى والشواهد (50.6±3.9) و(44.3±2.01) سنة على الترتيب، كانت نسبة الإناث في عينة المرضى (84,3%) ونسبة الإناث في عينة الشواهد (80,6%)، وكان عدد المرضى المصابين بقصور الدرق 43 مريضاً (32%) وكان عدد الشواهد المصابين 10 أشخاص (7,5%)، وكانت أصداد TPO إيجابية بنسبة (24,6%) من المرضى و(6%) لدى الشواهد، P-Value<0.000. وقد أظهرت الدراسة وجود علاقة ارتباط إيجابي بين قصور الدرق ومشعر فعالية المرض (DAS28-ESR).

الاستنتاج: زيادة حدوث قصور الدرق وأصداد TPO عند مرضى الداء الروماتويدي بالمقارنة مع الأشخاص الأصحاء وزيادة درجة فعالية المرض عند مرضى الداء الروماتويدي المشخص لديهم قصور درق بالمقارنة مع مرضى الداء الروماتويدي بدون قصور درق لديهم.

الكلمات المفتاحية: قصور الدرق، التهاب المفاصل الروماتويدي، DAS28-ESR.

تاريخ القبول: ٢٠٢٢/٥/٢٩

تاريخ الإيداع: ٢٠٢٢/٤/١٢

حقوق النشر: جامعة دمشق - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب CC BY-NC-SA

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>

Prevalence of hypothyroidism in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity

Afraa Ziad Ghazal^{1*}

Maysoun Kudsi²

¹ Higher Education Student in Rheumatology Department - Faculty of Medicine - Damascus University.

² Professor in Rheumatology Department - Faculty of Medicine - Damascus University.

Abstract:

Background & Aim: Several recent studies have shown an increased incidence of hypothyroidism in many chronic inflammatory diseases, especially rheumatoid arthritis, and others studies have shown a relationship between hypothyroidism in patients with rheumatoid disease and the degree of disease activity.

This study aim: To know the extent of hypothyroidism in a sample of patients with rheumatoid arthritis in Al-Assad and Al-Mowasat University Hospital in Damascus, to link this to the effectiveness of rheumatoid disease, and to compare with a group of healthy controls.

Materials and methods: a cross-sectional/case-control study was conducted on 134 patients diagnosed with rheumatoid arthritis, and a healthy cohort of 134 people from the University Hospitals in Damascus. The presence of hypothyroidism was compared between the two groups of patients and controls. Hypothyroidism in patients was also compared with the disease activity index, after dividing them according to the effectiveness index (DAS28-ESR) into three groups: mild, moderate, and severe disease activity. The data was analyzed using the statistical analysis program (SPSS) version (25) and the variable was considered statistically significant when the P-Value is less than (0.05).

Results: The average age of both patients and controls was (50.6±3.9) and (44.3±2.01) years, respectively. The proportion of females in the sample of patients was (%84.3) and the percentage of females in the control sample (%80.6), the number of patients with hypothyroidism was 43 patients (%32), and the number of infected controls was 10 people (%7.5) P-Value < 0.000. %24.6 of patients and %6 of controls had positive TPO antibodies (P-Value < 0.000). The study has shown a positive correlation between hypothyroidism and disease efficacy indicator (DAS28-ESR).

Conclusion: Increased incidence of hypothyroidism and TPO antibodies in patients with rheumatoid disease compared to healthy subjects, and an increase in the degree of disease activity in patients with rheumatoid disease diagnosed with hypothyroidism compared to patients with rheumatoid disease without hypothyroidism.

Keywords: Hypothyroidism, Rheumatoid Arthritis, Das28-Esr.



المقدمة:

الداء الروماتويدي هو مرض مزمن التهابي جهازي مناعي ذاتي، يُعدّ أكثر الأمراض المفصليّة شيوعاً، إذ يصيب 0.5-1% من البالغين في الولايات المتّحدة الأمريكيّة، أي ما يقارب مليون ونصف شخص سنوياً.¹ (Van *et al.*, 2018, 174-187) يكون المرض أكثر شيوعاً عند النّساء، ويمكن أن يبدأ بأيّ عمر، لكن ذروة حدوثه بالأعمار بين 40-60 سنة.² (Targonska *et al.*, 2019, 1676-1682)

إنّ التظاهر السريريّ الأكثر حدوثاً هو التهاب المفاصل العديد المتناظر الذي يصيب المفاصل الصغيرة خاصّةً اليدين والقدمين والرسغين، كما تحدث التّظاهرات السريريّة خارج المفصليّة بحوالي 40% من المرضى في المراحل المتقدّمة.³

(Gheita *et al.*, 2019, 1-12)

يُعدّ الداء الروماتويدي مرضاً مشوّهاً ومخزياً للمفاصل ومسبباً للعجز بحال عدم العلاج، لكن التشخيص المبكر للمرض والبدء الباكر بالعلاج المناسب قلّل نسبة العجز 30%، وحسّن الإنذار بشكل ملحوظ وخاصّةً مع تطوير علاجات حديثة كالعلاج البيولوجيّ والعلاجات الهدفية المعدلة لسير المرض.⁴

(Lacaille *et al.*, 2017, 1057-1063)

لا تزال الآلية الإمرضية غير مفهومة بشكل واضح، لكن تشير دراسات عدة إلى تداخل عوامل جينية وبيئية لها دور بتفعيل الجهاز المناعي وحدوث المرض⁵ (Scherer *et al.*, 2020, 110)

تم اقتراح العديد من المقاييس لتقييم فعالية الداء الروماتويدي، يعتمد بعضها على بيانات مأخوذة من المريض فقط، في حين يحتاج بعضها إلى فحص سريريّ دقيق من قبل الطبيب وإجراء تحاليل مخبرية. وقد وضعت الكليّة الأمريكيّة للأمراض الروماتيزميّة (ACR) لائحة من المقاييس التي ترتبط بحصيلة المرض.⁶

(England *et al.*, 2019, 1540-1555)

أظهرت دراسات حديثة عدة ارتفاع معدل الإصابة بأمراض الدرق المناعية عند مرضى الداء الروماتويدي بالمقارنة مع بقية أمراض النسيج الضامة الأخرى، ويُعدّ قصور الغدة الدرقية الاضطراب الدرقي الأكثر حدوثاً في الداء الروماتويدي، حيث وُصفت عوامل خطر جينية وبيئية مشتركة بين المرضين، كوجود الجينات (PTPN22, HLA-DRB1, CD40, CTLA4) والتي تزيد من خطر الإصابة بآفات الدرق المناعية وهي الجينات نفسها التي تسهم بالآلية الإمرضية للداء الروماتويدي.⁷ (Bilous *et al.*, 2021, 5-15)

كما دُرست عوامل خطر بيئية مشتركة عدة كالتدخين،⁸ (Al Musaimi *et al.*, 2019, 44-51) والعمر المتقدم، والجنس الأنثوي، وزيادة بكتلة الجسم.

بالإضافة إلى ذلك أظهرت دراسات حديثة دور الهرمونات الدرقية بإحداث التهاب، حيث تحفز إنتاج الجذور الأوكسجينية في العدلات،⁹ (Rybakova *et al.*, 2020, 451-457) وتزيد من التعبير عن MHC2 وتحفز إفراز السيبتوكينات الالتهابية IL6, IL8, IL12 من الخلايا، وتنشط تكاثر الخلايا للمفاوية والخلايا القاتلة الطبيعية وإنتاج الأنيون الفائق.¹⁰ (Jonsdottir *et al.*, 2019, 147-158)

يُعدّ التهاب الدرق المناعي الذاتي (هاشيموتو) الاضطراب المناعي الأكثر شيوعاً بقصور الدرق البدئي، تشارك عوامل جينية عدة بإحداثه، 70% من المرضى لديهم استعداد وراثي.

أظهرت دراسات عدة على المرضى المصابين بداء هاشيموتو وجود تراكيز عالية من أضداد البيروكسيداز antiTPO لدى أكثر من 90% منهم¹¹ (Mehanathan *et al.*, 2019, 2) مما يشير إلى ترافقه مع الآلية المناعية.

تقترح دراسات حديثة بأن إجراء اختبار أضداد البيروكسيداز antiTPO قد يكون مفيداً بالتنبؤ باحتمالية تطور قصور الدرق تحت السريريّ إلى قصور درق صريح وذلك عند المرضى مع عوامل خطورة لتطور قصور بالغدة (الإناث، العمر المتقدم،

هذه الدراسة لمعرفة مدى انتشار قصور الغدة الدرقية لدى مرضى الداء الروماتويدي ودراسة العلاقة بين قصور الدرق وفعالية الداء الروماتويدي عند عينة من المرضى السوريين.

المواد والطرائق:

نمط الدراسة: مقطعية مستعرضة Sectional (Cross) // حالة شاهد (Case Control).

مكان الدراسة: مشفى الأسد الجامعي ومشفى المواساة الجامعي بدمشق.

زمان ومدة الدراسة: بدءاً من شهر أيلول عام 2020 ميلادية حتى شهر آذار عام 2022 ميلادية حيث اكتمل حجم العينة.

حجم العينة: حُسِب حجم العينة باستخدام موقع (Raosoft.com) وكانت (134) مريضاً و (134) شاهداً بمستوى فاصلة الثقة (95%).

معايير الاشتغال: المرضى الذين لديهم داء روماتويدي مشخص سابقاً أو حالياً حسب معايير التصنيف لالتهاب المفاصل الروماتويدي حسب الكلية الأمريكية لأمراض المفاصل والجمعية الأوروبية ضد الروماتيزم لعام 2010. بالإضافة إلى مجموعة شواهد أصحاء بالاستجاب والفحص السريري مفصلياً من مرافقي المرضى.

معايير الاستبعاد: المرضى الحوامل أو في الفترة بعد الولادة، والمرضى الذين أعمارهم تحت 16 سنة، المرضى الذين لديهم مرض التهابي مناعي ذاتي آخر أو داء سكري أو قصور كلوي أو مرض كبدي مزمن، ومرضى الخباثات، والمرضى الذين يعانون من إلتانات مرافقة والمرضى الذين يستخدمون أدوية قد تؤثر على وظائف الدرق (الليثيوم، والأميودارون، والأنترفيرون ألفا).

تمت دراسة حالات الداء الروماتويدي وقصور الغدة الدرقية حسب التصنيفات والمقاييس الآتية:

١- المعايير التصنيفية لالتهاب المفاصل الروماتويدي حسب الكلية الأمريكية لأمراض المفاصل والجمعية الأوروبية ضد

وجود ضخامة بالغدة الدرقية، قصة عائلية لإصابة الدرق، بالفترة بعد الولادة، وجود مرض مناعي مرافق).¹² (Calissendorff et al., 2020, 40)

دُرست العلاقة بين التهاب المفاصل الروماتويدي وقصور الدرق في العديد من الدراسات، حيث كانت نسبة حدوث قصور الدرق مع أو دون وجود سبب مناعي 34% من مرضى الداء الروماتويدي،¹³

(Nazary et al., 2021, 521) وترتفع النسبة إلى 38% عند إيجابية الأضداد الدرقية،¹⁴

(Haridas et al., 2018, 14)

وهذه المعدلات أعلى بشكل ملحوظ عند مقارنتها بعامه الناس¹⁵ (Frohlich et al., 2017, 521)

يختلف معدل حدوث الآفات الدرقية بسياق الداء الروماتويدي حسب العرق والموقع الجغرافي،¹⁶

(Abd-Hilafeez et al., 2018, 5-10)

حيث أظهرت دراسات عدة انتشار قصور الدرق بسياق الداء الروماتويدي حوالي 0,05% بالمغرب إلى 27% بسلوفاكيا. وفي دراسة بكونومبيا كان انتشار قصور الدرق عند مرضى الروماتويدي 9,8%، بينما في دراسة نشرت بالهند كان معدل الانتشار 145.1¹⁴

(Haridas et al., 2018, 14)

وفي دراسات عدة مشابهة كان انتشار إيجابية أضداد الدرق (anti TPO) عند مرضى الداء الروماتويدي بشكل متنوع حوالي 5% بالولايات المتحدة إلى 30% باليابان.¹⁷ (Fukui et al., 2021, 21)

كما أظهرت الدراسات المجرة على مرضى الداء الروماتويدي وجود ترابط إيجابي بين قصور الدرق ومشعر (DAS28-ESR) الذي يستخدم لتقدير فعالية الداء الروماتويدي، حيث ترافقت الإصابة بقصور الدرق مع فعالية عالية للمرض. وبسبب شيوع قصور الدرق وترافقه مع العديد من الأمراض المناعية، صُممت

الآلي الموجود في مخبر مشفى المواساة الجامعي IMMULITE (SIEMENS)، وسُحبت تحاليل (FT4-TSH-anti TPO) فقط للشواهد الأصحاء.

إنَّ قيمة TSH الطبيعيَّة بين (0.270-4.2 IU/ml) حسب مخبر مشفى الأسد وبين (0.3-5.0 mic IU/ml) حسب مخبر مشفى المواساة، وقيمة FT4 الطبيعيَّة بين (0.932-1.71 ng/dl) حسب مخبر مشفى الأسد وبين (0.8-1.8 ng/dl) حسب مخبر مشفى المواساة. والقيمة الطبيعيَّة لأضداد TPO بين 0.0-34 IU/ml) حسب مخبر مشفى الأسد وبين (1.0-16.0 IU/L) حسب مخبر مشفى المواساة.

وبعد الانتهاء من الخطوات السابقة قُسم المرضى الى ثلاث مجموعات حسب مشعر (DAS28-ESR) كالآتي: مجموعة المرضى ذوي الفعاليَّة المرتفعة ($DAS28 > 5.1$)، ومجموعة المرضى ذوي الفعاليَّة المتوسطة ($3.2 < DAS28 \leq 5.1$)، ومجموعة المرضى ذوي الفعاليَّة الخفيفة ($DAS28 \leq 2.6$) (to 3.2).

كما قُسم المرضى حسب وجود قصور الدرق إلى مجموعتين: مجموعة المرضى والشواهد الذين لديهم قصور درق، ومجموعة المرضى والشواهد من دون وجود قصور درق لديهم. وقُورن في الذراع الأول وجود قصور الدرق وإيجابية أضداد TPO بين المرضى والشواهد في كلِّ من المشفيين. وقُورن في الذراع الثاني وجود قصور الدرق مع درجة فعاليَّة المرض عند مرضى الداء الروماتويدي في كلِّ من المشفيين.

الطرق الإحصائية المتبعة:

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعيَّة (SPSS) (النسخة 24) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) وكذلك برنامج Excel 2016. وقد عدَّت القيمة التنبؤيَّة الأقلَّ من 0.05 ($P \text{ value} < 0.05$) مهمة إحصائياً. وقد اعتمد على النسب المئوية والأشكال البيانيَّة (Bar chart) لتحليل المتغيرات

الروماتيزم لعام 2010¹⁸ (Aletaha *et al.*, 2010, 2569-2581)

٢- مشعر فعاليَّة التهاب المفاصل الروماتويدي (-DAS28-ESR)⁶ (England *et al.*, 2019, 1540-1555)

٣- معايير تشخيص قصور الغدة الدرقية حسب جمعية الغدة الدرقية الأمريكية (ATA) والجمعية الأمريكية لأخصائيي الغدد الصم السريريين (AACE)¹⁹ (Garber *et al.*, 2012, 1200) **طريقة العمل:** قُسمت الدراسة إلى ذراعين. الأول لمقارنة وجود قصور الدرق وأضداد TPO بين مرضى الداء الروماتويدي والأشخاص الطبيعيين، والثاني لمقارنة وجود قصور الدرق بين المرضى ذوي الفعاليَّة المنخفضة والمتوسطة والشديدة ولتحديد نوع العلاقة بين قصور الدرق ومشعر فعاليَّة المرض (-DAS28-ESR).

وأخذت الموافقة المستتيرة من جميع المشاركين بالبحث وعددهم (268) شخصاً.

وقد خضع جميع المرضى المشاركين في البحث لتقييم سريري ومخبري.

التقييم السريري: شمل أخذ قصة سريريَّة مفصلة وتوثيق المعلومات الآتية: العمر، والجنس، والعادات الحاليَّة، وظروف تشخيص المرض، والشكوى المفصليَّة الحاليَّة، والأدوية المستخدمة، والسوابق الجراحيَّة. كما تمَّ إجراء فحص سريري دقيق للجهاز المفصلي وتوثيق عدد المفاصل المؤلمة وعدد المفاصل المتورمة، وتقييم المريض الذاتي لحالة صحته العامَّة باستخدام المقياس التمثيلي البصري (Visual analogue scale)²⁰.

(Caroline *et al.*, 2016, 4)

التقييم المخبري: سُحب دم وريدي لجميع المرضى وعددهم 134 مريضاً وأجريت تحاليل (anti TPO-ESR-FT4-TSH) وذلك عن طريق جهاز المحلل الآلي الموجود في مخبر مشفى الأسد الجامعي (Elecsys TSH) Cobas e 601 وجهاز المحلل

الجدول رقم (1): توزيع عينة البحث حسب العمر

المتوسط والانحراف المعياري (سنة)	العدد	العينات (n)
44.3±2.01	134	الشواهد
50.6±3.9	134	مرضى الداء الروماتويدي
49.2±4.9	43	مرضى مع قصور درق
50.14±4.43	91	مرضى من دون قصور درق

2- توزيع عينة البحث (مرضى وشواهد) حسب الجنس:

توزعت عينة الشواهد حسب الجنس إلى (80.8%) إناث و(19.4%) ذكور وتوزعت عينة مرضى الداء الروماتويدي حسب الجنس إلى (84.3%) إناث و(19.4%) ذكور، وكانت نسبة المرضى المصابين بقصور درق (88.4%) إناث و(11.6%) ذكور، ونسبة المرضى غير المصابين بقصور درق (82.4%) إناث و(17.6%) ذكور.

الجدول رقم (2): توزيع عينة البحث حسب الجنس

الجنس		العينات (n)
أنثى	ذكر	
80.6%	19.4%	الشواهد
84.3%	15.7%	مرضى الداء الروماتويدي
88.3%	11.7%	مع قصور درق
82.4%	17.6%	من دون قصور درق

3- توزيع عينة البحث (مرضى وشواهد) حسب وجود قصور

الدرق:

أثبت وجود قصور الدرق لدى 43 مريضاً من مرضى الداء الروماتويدي بنسبة (32%) مقابل 10 أشخاص من الشواهد بنسبة (7.5%).

الفئوية، وللمتغيرات المتواصلة تم استخدام مقاييس التزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري). أما لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية استُخدمت الأساليب الإحصائية الآتية:

- اختبار (t - student test) والتعبير عنه بـ " t " لمقارنة المتغيرات المتواصلة، اختبار (chi-square) والتعبير عنه بـ " X² " لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزيع الطبيعي، اختبار بيرسون (Pearson) لتقييم الارتباط بين قصور الدرق وفعالية المرض.

النتائج:

شملت الدراسة 134 مريض داء روماتويدي و134 من الشواهد وفُورن حدوث قصور الغدة الدرقية بين مجموعة المرضى والشواهد، كما فُورن بين إيجابية أضداد TPO بين مرضى الداء الروماتويدي والشواهد وقُسم المرضى إلى ثلاث مجموعات بحسب مشعر الفعالية (DAS28-ESR): فعالية منخفضة، وفعالية متوسطة، وفعالية عالية، وفُورن بين المجموعات الثلاثة وبين قصور الدرق بسياق الداء الروماتويدي. أثبت وجود قصور الغدة الدرقية كتشخيص مؤكد لدى 43 مريضاً من أصل 134 مريض داء روماتويدي شملتهم الدراسة.

-توزيع عينة البحث (مرضى وشواهد) حسب العمر:

تراوحت أعمار المرضى والشواهد بين ٢٠ و80 سنة، حيث كان متوسط أعمار المرضى (50.6 ± 3.9) ومتوسط أعمار الشواهد (44.3 ± 2.01)، وكان متوسط أعمار المرضى المصابين بقصور درق (49.2±4.9) ومتوسط أعمار المرضى غير المصابين بقصور درق (50.14±4.43).

الجدول رقم (4): توزع عينة البحث حسب نمط قصور الدرق

(سريري/تحت سريري)

المرضى المصابون (43)		الشواهد المصابون (10)		العينات (n)
النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
%67.4	29	%60	6	قصور درق سريري
%32.6	14	%40	4	قصور درق تحت سريري

ولدراسة أهمية الفرق في نسبة شيوع قصور الدرق السريري بين عينة المرضى وعينة الشواهد أُجري اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

$$p\text{-value}=0.719>0.05$$

ومن ثم لا يوجد فرق مهم إحصائياً في نوع قصور الدرق بين مجموعتي الشواهد ومرضى الداء الروماتويدي.

5-توزع عينة البحث (مرضى وشواهد) حسب أضداد TPO:

كانت أضداد TPO إيجابية لدى 33 مريضاً بنسبة 24.6% مقارنة بـ 8 من الشواهد بنسبة 6%، حيث نلاحظ أن إيجابية أضداد TPO كانت أعلى بشكل ملحوظ عند مرضى الداء الروماتويدي بالمقارنة مع الشواهد كما هو موضح بالجدول رقم (5).

الجدول رقم (5): توزع عينة البحث حسب أضداد TPO

المرضى (134)		الشواهد (134)		العينات
النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
%24.6	33	%6	8	أضداد TPO إيجابية
%75.4	101	%94	126	أضداد TPO سلبية

ولدراسة أهمية الفرق في نسبة إيجابية أضداد TPO بين عينة المرضى وعينة الشواهد أُجري اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

$$P\text{-value}=0.000<0.05$$

الجدول رقم (3): توزع عينة البحث حسب وجود إصابة بقصور الدرق

المرضى	الشواهد		العينات
	النسبة المئوية	العدد	
%32	43	%7.5	10
%67	91	%92.5	124

ولدراسة أهمية الفرق في نسبة وجود قصور درق بين عينة المرضى وعينة الشواهد أُجري اختبار Pearson Chi-Square فكانت:

$$p\text{-value}=0.000<0.05$$

ومن ثم يوجد فرق مهم إحصائياً في نسبة وجود قصور درق بين مرضى الداء الروماتويدي والشواهد، حيث تكون أكثر انتشاراً عند مرضى الداء الروماتويدي.

$$\text{Odd ratio}= 5.86$$

أي يزداد رجحان حدوث قصور درق 5.86 مرة إذا كان الشخص مصاباً بالداء الروماتويدي.

4-توزع المرضى المصابين بقصور الدرق حسب نمط قصور الدرق (سريري/ تحت سريري):

كان حدوث قصور الدرق السريري بنسبة أعلى لدى مرضى الداء الروماتويدي من الشكل تحت السريري، حيث شُخِّص قصور الدرق السريري لدى 29 مريض مقابل 6 أشخاص من الشواهد، وشُخِّص قصور الدرق تحت السريري لدى 14 مريض مقابل 4 أشخاص من الشواهد كما هو موضح بالجدول رقم (4).

حيث نلاحظ أن فعالية المرض كانت أعلى بشكل ملحوظ عند مرضى الداء الروماتويدي المصابين بقصور درق مقارنة بالمرضى غير المصابين بقصور الدرق كما هو موضح بالجدول رقم (7)

الجدول رقم (7): توزع المرضى المصابين وغير المصابين بقصور الدرق حسب فعالية المرض

المرضى من دون قصور درق	المرضى مع قصور درق		فعالية المرض
	العدد	النسبة المئوية	
24	9.3%	4	منخفضة
41	30.2%	13	متوسطة
26	60.5%	26	عالية

ولدراسة وجود علاقة بين فعالية المرض ووجود قصور درق تم أُجري اختبار Independent samples T-test كما هو موضح بالجدول رقم (8)

الجدول رقم (8): العلاقة بين قصور الدرق وفعالية المرض

الانحراف المعياري	متوسط DAS	مرضى داء روماتويدي
1.08	5.54	مع قصور درق
1.30	4.15	من دون قصور درق

ومنه نلاحظ أن متوسط درجة فعالية المرض كان أكبر عند مرضى قصور الدرق مقارنة بمرضى عدم قصور الدرق.

$$P\text{-value}=0.000<0.05$$

ومن ثم يوجد فرق مهم إحصائياً في فعالية المرض بين وجود أو عدم وجود قصور درق، أي تزداد فعالية المرض بحال وجود قصور الدرق عند المرضى.

ومن ثم يوجد فرق مهم إحصائياً في نسبة إيجابية أضداد TPO بين مرضى الداء الروماتويدي والشواهد، حيث تكون أكثر انتشاراً عند مرضى الداء الروماتويدي.

وبحساب نسبة الأرجحية كانت:

$$\text{Odd ratio}=5.15$$

أي يزداد رجحان ظهور إيجابية أضداد TPO 5.15 مرة إذا كان الشخص مصاباً بالداء الروماتويدي مقارنة بغير المصابين.

7-توزع مرضى الداء الروماتويدي حسب فعالية المرض DAS28-ESR:

تم توزيع عينة المرضى حسب درجة فعالية المرض، حيث كانت نسبة المرضى بفعالية منخفضة (20.8%)، والمرضى الذين لديهم فعالية متوسطة (40.4%) وهي النسبة الأعلى للمرضى، بينما كانت نسبة المرضى بفعالية عالية (38.8%) كما هو موضح بالجدول رقم (6).

الجدول رقم (6): توزع مرضى الداء الروماتويدي حسب فعالية المرض

المتوسط والانحراف المعياري	النسبة المئوية	العدد	فعالية المرض
2.57±0.32	20.8%	28	منخفضة
4.1 ±0.5	40.4%	54	متوسطة
5.8±0.55	38.8%	52	عالية

8- توزع مرضى الداء الروماتويدي مع أو من دون الإصابة بقصور الدرق حسب فعالية المرض DAS28-ESR:

نلاحظ أن نسبة المرضى ذوي الفعالية العالية عند مرضى الداء الروماتويدي مع الإصابة بقصور الدرق كانت النسبة الأعلى (60.5%) وشكّل المرضى ذوو الفعالية المنخفضة النسبة الأدنى (9.3%)، بينما شكّل المرضى ذوو الفعالية المتوسطة (30.2%) وبالنسبة لمرضى الداء الروماتويدي بدون الإصابة بقصور الدرق شكّل المرضى ذوو الفعالية المتوسطة النسبة الأعلى (45.1%)، والمرضى ذوو الفعالية المنخفضة (26.3%)، وكانت نسبة المرضى بفعالية عالية (28.6%)،

وبإجراء اختبار الانحدار اللوجستي كانت:

$$\text{Odd ratio}=2.5$$

أي مع كل زيادة بحدوث قصور الدرق لدى المرضى يزداد رجحان فعالية المرض 2.5 مرة.

9-جدول مقارنة بين مرضى الداء الروماتويدي مع أو من دون الإصابة بقصور الدرق:

أجريت مقارنة بين المرضى بوجود إصابة بقصور الدرق والمرضى من دون إصابة بقصور الدرق، حيث شُخِّص قصور الدرق لدى 43 مريضاً من مرضى الداء الروماتويدي مقابل 91 مريض داء روماتويدي بدون إصابة بقصور الدرق، وكان متوسط أعمار المرضى متشابهاً تقريباً بالمجموعتين مع سيطرة الإناث بالمجموعتين، وكانت فعالية المرض أعلى عند المرضى مع قصور الدرق مقارنة مع المرضى من دون إصابة بالدرق كما هو موضح بالجدول رقم (9).

الجدول رقم (9): مقارنة بين مرضى الداء الروماتويدي مع أو من دون إصابة بقصور الدرق:

العينات (n)	مرضى داء روماتويدي مع قصور درق	مرضى داء روماتويدي من دون قصور درق
عدد المرضى	43	91
متوسط العمر	49.2±4.9	50.01±4.43
نسبة الذكور والإناث	88.4% إناث 11.6% ذكور	82.4% إناث 17.6% ذكور
متوسط الفعالية	4.3±0.4	3.8±0.4

مناقشة النتائج:

شمل البحث 134 مصاباً بالداء الروماتويدي و134 شاهداً صحيحاً بالفحص السريري والاستجواب، حيث تراوحت أعمار المرضى والشواهد بين 16 و80 سنة، وكان متوسط أعمار المرضى (50.6±3.9) ومتوسط أعمار الشواهد (44.3±2.01). وكانت نسبة الإناث في عينة المرضى (84.3%) ونسبة

الذكور (15.7%)، وكانت نسبة الإناث المصابات بقصور الدرق (88.4%) ونسبة الذكور المصابين (11.6%). وكانت نسبة الإناث في عينة الشواهد (80.6%) ونسبة الذكور (19.4%)، وكان عدد المصابين بقصور الدرق لدى مرضى الداء الروماتويدي 43 مريضاً بنسبة (32%) وعدد المصابين بقصور الدرق لدى الشواهد 10 أشخاص بنسبة (7.5%)، P-value<0.000. وصُنِّف نمط قصور الدرق بالمرضى المصابين بقصور درق إلى قصور درق سريري بنسبة (67.44%) وقصور درق تحت سريري بنسبة (32.56%)، وكانت نسبة قصور الدرق السريري بالشواهد المصابين بقصور درق (60%) وقصور درق تحت سريري بنسبة (40%)، وكانت نسبة إيجابية أضداد TPO عند المرضى (24.6%) ونسبة إيجابية أضداد TPO عند الشواهد (6%)، P-value<0.000. وهذا يظهر أن انتشار قصور الدرق وإيجابية أضداد TPO كانت أعلى عند مرضى الداء الروماتويدي بالمقارنة مع الشواهد.

أما توزع المرضى حسب درجة فعالية المرض فأظهرت دراستنا أنّ حوالي (20.8%) من المرضى كانوا بحالة فعالية منخفضة، و(40.4%) بحالة فعالية متوسطة، و(38.8%) بحالة فعالية شديدة.

وبمقارنة وجود الإصابة بقصور الدرق بين مجموعات المرضى المقسمين حسب درجة الفعالية كانت نسبة المرضى بحالة فعالية منخفضة (9.3%)، و(30.2%) بحالة فعالية متوسطة، و(60.5%) بحالة فعالية شديدة. وهذا يظهر أنّ الإصابة بقصور الدرق تترافق بازدياد شدة فعالية الداء الروماتويدي مقارنة بمرضى الداء الروماتويدي غير المصابين بقصور الدرق.

وبعد إجراء الاختبارات الإحصائية اللازمة أظهرت دراستنا زيادة حدوث قصور الدرق وإيجابية أضداد TPO عند مرضى الداء الروماتويدي مقارنة بالشواهد. وأظهرت الدراسة وجود علاقة مهمة بين قصور الغدة الدرقية ودرجة فعالية المرض (DAS28-ESR).

وبدراسة أخرى بالهند قام بها Joseph Anoop عام 2017 و**(Anoop et al., 2018, 688-692)**²⁴

على 100 مريض داء روماتويدي كان متوسط أعمار المرضى 43.9 ± 11.96 مع سيطرة المرض عند الإناث بنسبة 81%، وكانت نسبة المرضى المصابين بقصور الدرق 20% (من بينهم 15% قصور درق سريري و5% قصور درق تحت سريري)، وكانت أزداد TPO إيجابية لدى 31% من المرضى. ولم تتطرق الدراسة لدراسة تأثير قصور الدرق على فعالية الداء الروماتويدي.

وفي دراسة Mir Wassem في الهند عام 2019²⁵ (Mir *et al.*, 2019, 491-495)

تضمنت 250 مريض داء روماتويدي، كان متوسط أعمار المرضى 49.2 ± 12.1 سنة، وكانت نسبة إصابة الإناث 86.8% والذكور 13.2%، درست انتشار أزداد TPO عند المرضى حيث كانت إيجابية بنسبة 22.5% من المرضى، وكانت نسبة الإصابة بقصور الدرق 42.2% وكانت النسبة العظمى على حساب النمط تحت السريري 38.3%، وهذا يتعارض مع دراستنا. كما قارنت الدراسة بين فعالية المرض حيث كانت فعالية المرض أعلى عند مرضى الداء الروماتويدي المصابين بقصور درق مقارنة بغير المصابين بقصور الدرق، وكان هناك ترابط إيجابي بين قصور الدرق وأرقام (Vas, DAS28-ESR) مع قيمة $P\text{-value} = 0.000$.

وفي دراسة Nazary وزملائه عام 2021¹³ (Nazary *et al.*, 2021, 4) في الولايات المتحدة الأمريكية كان نمط الدراسة حالة شاهد واستمرت الدراسة لمدة سنة. شملت الدراسة 400 مريض داء روماتويدي مشخصين حديثاً و 400 من الشواهد، وكانت نسبة حدوث قصور الدرق 7.75% من المرضى مقارنة 2.5% من الشواهد مع قيمة $P\text{-value} = 0.0007$.

حيث أن قصور الغدة الدرقية يرتبط بشكل إيجابي ومهم إحصائياً مع فعالية المرض عند مرضى الداء الروماتويدي، وقد يشكّل الكشف المبكر عن وجود قصور الدرق مفيداً بالتنبؤ بالفعالية العالية للداء الروماتويدي.

وجدت عدة دراسات تماثل نتائجها نتائج دراستنا،

ففي دراسة Enas A. Elattar وزملائه 2014²¹

(Elattar *et al.*, 2014, 58-65)

في مصر على 150 مريض داء روماتويدي و50 من الشواهد تراوحت أعمارهم من 35-62 سنة كان متوسط أعمارهم (45.2 ± 7.8) مع سيطرة الإناث بنسبة 90%، حيث كانت الإصابة بقصور الدرق لدى 36 مريضاً (24%) من المرضى. وفي دراسة Haitham Azeem عام 2019²² (Haitham *et al.*, 2019, 151-159)

في مصر التي استمرت مدة سنة ونصف، وأجريت على 1000 مريض داء روماتويدي، كان معدل إصابة الإناث 85% والذكور 15%، وكان متوسط أعمار المرضى 40.75 ± 5 ، وكانت نسبة الإصابة بقصور الدرق 28%، وكانت نسبة قصور الدرق تحت السريري هي النسبة الأكبر مقارنة بالشكل السريري، وكانت أزداد TPO إيجابية لدى 5.6% من المرضى مقارنة 2% من الشواهد، وبالنسبة لفعالية المرض كان هناك علاقة ترابط إيجابي بين ارتفاع أرقام TSH وفعالية الداء الروماتويدي (DAS28-ESR).

في دراسة Joshi وزملائه عام 2017²³

(Joshi *et al.*, 2016, 6-10) في الهند على 52 مريض داء روماتويدي كان متوسط عمر المرضى 41.4 ± 10 سنة، وكانت نسبة الإناث 75% والذكور 25%، وكان عدد المرضى المصابين بقصور الدرق 20 مريضاً بنسبة (38.4%)، وأظهرت الدراسة ارتباطاً كبيراً بين ارتفاع مستويات TSH بالمصل وبين مشعر فعالية المرض (DAS28-ESR).

الروماتويدي، وقد يفسر ذلك بسبب اختلاف العرق واختلاف خصائص العينة من حيث مدة المرض والعلاجات المستخدمة. وفي دراسة أخرى سويدية قام بها Waldenlind K وزملاؤه²⁹ (Waldenlind et al., 2020, 6) عام 2020 والتي استمرت من 2006 إلى 2016 وتم فيها مراقبة المرضى على مدى 3-6 أشهر بعد بدء العلاج بالميثوتريكسات. شملت الدراسة 9004 مريض داء روماتويدي، وكانت نسبة الإصابة بقصور الدرق 11% من المرضى، ولم تُدرس فيها نسبة إيجابية الأضداد عندهم. كما أظهرت الدراسة تشابهاً بفعالية المرض بين مجموعتي المرضى المصابين بقصور الدرق وغير المصابين، وقد يفسر ذلك بسبب المتغيرات البيئية، وقد يكون للعلاج بالميثوتريكسات ومتابعة المرضى دور بالتأثير على فعالية المرض.

وأخيراً فقد كان لدراستنا عدة محددات:

إنّ العينة المدروسة مأخوذة من مشغين جامعيين في دمشق، وهي لا تمثل بالضرورة كل المرضى في سورية، ويفضل إجراء الدراسة بالمحافظات السورية كافة، بالإضافة إلى ذلك فإن قصور الغدة الدرقية يتأثر بالعديد من الأدوية المستخدمة في علاج الداء الروماتويدي، ولم نتكّن من دراسة عدد كاف من المرضى الذين لم يتلقوا أيّ علاج معدّل لسير المرض كالسلفاسالازين والفلوناميد الذين أظهرت الدراسات الحديثة تأثيرهما على وظائف الغدة الدرقية، كما لم ندرس تأثير مدّة المرض عليها.

الخلاصة:

يوصى بمسح وظائف الغدة الدرقية وأضداد TPO عند كل مرضى الداء الروماتويدي، حيث قد يفيد الكشف المبكر عن الإصابة بقصور الدرق عند مرضى الداء الروماتويدي وعلاجه في التقليل من فعالية المرض، ولكن هناك حاجة للمزيد من الدراسات الشاملة من أجل تعميم النتائج.

وفي دراسة حديثة قام بها Hung-Ming Huang وزملاؤه بالشهر الأول عام 2022²⁶ (Huang et al., 2022, 3) في تايوان تضمنت 16,714 مريض داء روماتويدي و66,856 من الشواهد، كان متوسط أعمار المرضى 51.5 مع سيطرة المرض عند الإناث بنسبة 75%، وأظهرت الدراسة زيادة بخطر الإصابة بقصور الدرق لدى مرضى الداء الروماتويدي، حيث كان حدوث قصور الدرق أعلى 1.74 ضعفاً عند مرضى الداء الروماتويدي بالمقارنة مع مجموعة الشواهد، وكانت فعالية المرض أعلى بشكل واضح عند المرضى المصابين بقصور الدرق مقارنة بالمرضى غير المصابين.

ونقيض دراستنا الحالية كانت الدراسة التي قام بها Emamifar وزملاؤه²⁷

(Emamifar et al., 2017, 4) في الدنمارك عام 2017 على 439 مريض داء روماتويدي حيث كانت نسبة قصور الدرق (30.4%) من المرضى وكان النمط تحت السريري هو الأكثر شيوعاً بنسبة 26.1% مقارنة بالشكل السريري 3.9%، وأظهرت الدراسة عدم وجود فرق مهم إحصائياً بين فعالية الداء الروماتويدي وبين مجموعتي المرضى المصابين بقصور الدرق وغير المصابين، وقد يفسر ذلك بسبب اختلاف العرق والموقع الجغرافي والمتغيرات البيئية.

وفي دراسة Posselt وزملائه²⁸ (Posselt et al., 2017, 535-540) عام 2017 في البرازيل والتي أجراها على 210 مرضى داء روماتويدي و141 من الشواهد كانت نسبة الإصابة بقصور الدرق 16.1% من المرضى و11.3% من الشواهد، وكانت أضداد TPO إيجابية بنسبة 11.4% من المرضى مقابل 5.6% من الشواهد ومن ثم أظهرت الدراسة عدم وجود فرق مهم بين مجموعتي المرضى والشواهد من حيث انتشار قصور الدرق وأضداد TPO، ولم تظهر الدراسة وجود أي علاقة بين الإصابة بقصور الدرق وفعالية الداء

التمويل: هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

References:

1. Van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018 Apr;32(2):174-187. Doi: 10.1016/j.berh.2018.10.005. [PubMed]
2. Targonska-Stepniak B. [Rheumatoid arthritis in elderly people]. *Wiad Lek.* 2019;72(9 cz1):1676-1682.[Scholar]
3. Gheita T and Essa N. Rheumatology in Egypt back to the future. *Rheumatol.Int.* 2019 Jan;39(1):1-12.doi 10.1007/s00296-018-4192-0.[PubMed]
4. Lacaille D, Avina-Zubieta JA, Sayre E et al. Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population-closing the mortality gap. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1057-1063.[PubMed]
5. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020 Jun;110:102400. Doi:10.1016/j.jaut.2019.102400.[PubMed]
6. England BR, Tiong BK, Bergman MJ et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019 Dec;71(12):1540-1555.[PubMed]
7. Bilous II, Pavolovych LL, Kamyshnyi AM. Primary hypothyroidism and autoimmune thyroiditis alter the transcriptional activity of genes regulating neurogenesis in the blood of patients. *Endocr Regul.* 2021 Jan 29;55(1):5-15. Doi: 102478/enr-2021-0002.[PubMed]
8. Al Musaimi O, Abu-Nawwas AH, Al Sher D et al. Influence of age, gender, smoking, diabetes, thyroid and cardiac dysfunctions on cystatin C biomarker. *Semergen.* 2019 jan-Feb;45(1);44-51. Doi:10.1016/j.semerg.2018.07.005.
9. Rybakova AA, Platonova NM, Troshina EA. {Oxidative stress and its role in the development of autoimmune thyroid diseases}. *Probl Endokrinol (Mosko.* 2020 jun 10;65(6):451-457. Russian. doi:10.14341/probl11827.[PubMed]
10. Jonsdottir IH, Sjors Dahlman A MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Endocrine and immunological aspects of burnout: a narrative review. *Eur J Endocrinol.* 2019 Mar 1;180(3):R147-R158. Doi:10.1530/EJE-18-0741.[PubMed]
11. Mehanathan PB, Erusan RR, Shantaraman K et al. Antithyroid Peroxidase Antibodies in Multinodular Hashimoto's Thyroiditis Indicate a Variant Etiology. *J Thyroid Res.* 2019 Jul 21;2019:4892329. Doi:10.1155/2019/4892329.[PubMed]
12. Calissendorff J, Falhammar H. To Treat or Not to Treat Subclinical Hypothyroidism, What Is the Evidence? *Medicina (Kaunas).* 2020 Jan 19;56(1):40. Doi:10.3390/medicina56010040.[scholar]
13. Nazary k, Hussain N, Ojo RO et al. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Newly Diagnosed Rheumatoid Arthritis Patients. *Cureus.* 2021 Sep 23;13(9):e18204. Doi: 10.7759/cureus.18204.[PubMed]
14. Haridas V, Haridas K. Prevalence and Clinical Use of Anti-Thyroid Antibodies in RA Patients: A Prospective Case-Control Study. *J Assoc Physicians India.* 2018 May;66(5):14-6.[PubMed]
15. Frohlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra Thyroidal Diseases. *Front Immunol.* 2017 May 9;8:521. doi: 103389/fimmu.2017.00521.[scholar]
16. Abd-Elhafeez H, El-Meghawry E, Al-Azhary S et al. Frequency of rheumatoid arthritis in patients with autoimmune thyroid disease. A case-control study. *Egypt. J. Obesity. Diabetes Endocrinology.* 4(1). 5 (2018).[Scholar]
17. Fukui S, Ikeda Y, Kataoka Y et al. Clinical significance of monitoring hypothyroidism in patients with autoimmune rheumatic disease: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2021 Jul 5;11(10):13851. Doi:10.1038/s41598-021-93300-x.[PubMed]

18. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-2581.[PubMed]
19. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22:1200.[Scholar]
20. Caroline Feldthusen, Anna Grimby-Ekman, Mannerkopi, et al. Seasonal variations in fatigue in persons with rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 17. 59 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12891-016-0911-4>[PubMed]
21. Elattar, E.A. Younes, T.B. & Mobasher, S.A. Hypothyroidism in patients with rheumatoid arthritis and its relation to disease activity. *Egypt Rheumatol Rehabil* 41, 58-65(2014).[Scholar]
22. Haitham A Azeem, Ashraf alkabeer, Alaa Mohamed et al. Study of prevalence of hypothyroidism in rheumatoid arthritis patients and its impact on disease severity. *International Journal of Clinical Rheumatology* (2019)14(4).
23. Joshi P, Agarwal A, Vyas S, Kumar R, Prevalence of hypothyroidism in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity. *Trop Doct* 2016;47(1):6-10.[PubMed]
24. Anoop J, Geetha F, Jyothi I, Rekha P, Shobha V. Unravelling thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: History matters. *Int J Rheum Dis.* 2018 Mar;21(3):688-692. Doi:10.[PubMed]
25. Mir wassem, Tabinda Shah, Mir Nadeem et al. Effect of thyroid dysfunction on disease activity of patients with rheumatoid arthritis. *Int J of Res Med Sci.* 2019 Feb;7(2):491-495. www.msjonline.org.[Scholar]
26. Huang, Pohao, Hypothyroidism risk associated with rheumatoid arthritis: A population-based retrospective cohort study. *Medicine* 2022;e28487:10. 1097/MD. [PubMed]
27. Emamifar A, Hangaard J, Jensen Hasan IM. Thyroid disorders in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis is associated with poor initial treatment response evaluated by disease activity score in 28 joints- C-reactive protein(DAS28-CRP): An observational cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2017 Oct;96(43):e8357.[PubMed]
28. Posselt RT, Coelho VN, Pigozzo DC et al. Prevalence of thyroid autoimmune rheumatic diseases. Cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2017 Nov- Dec;135(6):535-540. doi: 10.1590/1516-3180.2017.0089110617.[PubMed]
29. Waldenlind K, Delcoigne B, Saevarsdottir S, Askling J. Does autoimmune thyroid disease affect rheumatoid arthritis disease activity or response to methotrexate? *RMD Open.* 2020 Jul;6(2):e001282 .doi:10.[PubMed]

