

การพิจารณางานวิจัยทางการแพทย์ ตอนที่ 5

กาญจนา จันทร์สูง

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอนแก่น 40002

Critical Appraisal of Scientific Paper (Part V)

Kanchana Chansung

Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

ตอนที่ 5 หลักการพิจารณางานวิจัยเกี่ยวกับ ความเสี่ยงของการเกิดโรค (Harm)

การศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคและความเจ็บป่วยของมนุษย์มีประโยชน์ต่อแพทย์ในการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยหรือบุคคลทั่วไปเพื่อให้หลีกเลี่ยงพฤติกรรมหรือสิ่งแวดล้อมที่อาจก่อให้เกิดความเจ็บป่วยหรือเป็นอันตรายต่อสุขภาพ ความรู้ที่สมบูรณ์เกี่ยวกับสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคใดโรคหนึ่งอาจต้องอาศัยชิ้นส่วนของข้อมูลข่าวสารหรือการศึกษาหลายชิ้นทั้งนี้อาจหาอ่านได้จากบทความทางวิชาการที่มีลักษณะเป็นการรวบรวม ข้อมูลในลักษณะ ของ systematic overview หรือ meta-analysis ซึ่งหลักเกณฑ์ในการพิจารณาความน่าเชื่อถือของบทความเหล่านั้นจะได้มีการนำเสนอในตอนต่อไป อย่างไรก็ตาม การจะเข้าใจการพิจารณาบทความที่เป็นการรวบรวมหลักฐานเหล่านั้นจำเป็นต้องอาศัยความเข้าใจในการพิจารณา งานวิจัยเดี่ยวๆ แต่ละชิ้นก่อน บทความต่อไปนี้จะกล่าวถึงความรู้พื้นฐานเบื้องต้นและขั้นตอนในการพิจารณางานวิจัยที่เกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดโรค โดยจะแบ่งการพิจารณาออกเป็นสามขั้นตอนเช่นเดียวกับการพิจารณางานวิจัยเกี่ยวกับเรื่องอื่นๆ ที่ผ่านมา

การพิจารณาความถูกต้องเที่ยงตรงของงานวิจัย

ในการพิจารณาความถูกต้องเที่ยงตรงของงานวิจัยผู้อ่านจำเป็นต้องพิจารณาในหัวข้อต่อไปนี้

1. ในศึกษานี้กลุ่มที่เปรียบเทียบกันมีลักษณะอื่นๆ ที่มีอิทธิพลต่อการเกิดโรคนอกเหนือจากปัจจัยที่ต้องการศึกษาลักษณะคล้ายคลึงกันหรือไม่

2. กระบวนการวัดการสัมผัสต่อปัจจัยเสี่ยงและผลทางคลินิกที่เกิดขึ้นใช้วิธีเดียวกันในทั้งสองกลุ่มที่เปรียบเทียบกัน

หรือไม่

3. มีการติดตามผู้ป่วยอย่างครอบคลุมและยาวนานเพียงพอหรือไม่

4. ความสัมพันธ์ระหว่างการสัมผัสปัจจัยเสี่ยงกับผลทางคลินิกเป็นไปตามลำดับเวลาหรือไม่

5. ความเข้มข้นหรือความถี่ในการสัมผัสปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผลทางคลินิกหรือไม่

การศึกษานี้กลุ่มที่เปรียบเทียบกันมีลักษณะอื่นๆ ที่มีอิทธิพลต่อการเกิดโรคนอกเหนือจากปัจจัยที่ต้องการศึกษาลักษณะคล้ายคลึงกันหรือไม่

ในการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคของมนุษย์นั้นกลุ่มตัวอย่างที่นำมาศึกษาเปรียบเทียบกันมีอิทธิพลอย่างสูงต่อความน่าเชื่อถือของผลการศึกษาลักษณะการออกแบบงานวิจัยที่อาจสามารถตอบคำถามเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดโรคได้หลายแบบและแต่ละแบบมีน้ำหนักของความน่าเชื่อถือแตกต่างกัน

Randomized controlled trials (RCT) การออกแบบงานวิจัยในลักษณะนี้น้อยครั้งนักที่จะถูกนำมาใช้เพื่อตอบคำถามเกี่ยวกับสาเหตุการเกิดโรค ทั้งนี้เนื่องจากข้อจำกัดในแง่ของจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่เป็นผลพลอยได้จากการสังเกตผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการทดลองบางโครงการอย่างต่อเนื่องและผ่านการวางแผนการติดตามผู้ป่วยที่ยาวนานเพียงพอ อาจช่วยบอกได้เป็นอย่างดีว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาบางอย่างมีอัตราการเกิดผลร้ายทางคลินิกที่น่าสนใจแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับหรือไม่ ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาแบบนี้มีระดับความน่าเชื่อถือสูงที่สุด

Cohort studies การศึกษาแบบนี้อาศัยการเฝ้าสังเกตกลุ่มคนทั้งที่สัมผัสและไม่สัมผัสกับปัจจัยเสี่ยง และติดตามผลไประยะหนึ่งจนทราบว่าอัตราการเกิดโรคในคนทั้งสองกลุ่มต่าง

กันหรือไม่ ทั้งนี้การสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยงเป็นไปโดยความสมัครใจหรือเกิดขึ้นเนื่องจากความจำเป็นในการรักษาโรคของบุคคลนั้นๆเอง ผู้วิจัยมีหน้าที่เพียงเฝ้าสังเกตและบันทึกผลเท่านั้น การศึกษาแบบนี้จึงมีข้อจำกัดด้านจริยธรรมน้อยกว่าการศึกษาแบบ RCT เป็นอันมาก แต่ยังคงมีระดับความน่าเชื่อถือในการตอบคำถามวิจัยเกี่ยวกับสาเหตุการเกิดโรคสูง อย่างไรก็ตามการศึกษาแบบนี้ก็มีข้อจำกัดหลายประการกล่าวคือในกรณีที่โรคนั้นมีอัตราการเกิดต่ำ และ/หรือมีระยะเวลาตั้งแต่เริ่มสัมผัสปัจจัยเสี่ยงจนเกิดโรคนาน จำเป็นต้องมีการเฝ้าสังเกตผู้คนจำนวนมากและกินระยะเวลายาวนาน ค่าใช้จ่ายในการทำวิจัยสูง ในขณะที่เดียวกันระดับการสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยงที่ต้องการศึกษาในผู้ที่ผู้วิจัยเฝ้าสังเกตอยู่อาจมีการเปลี่ยนแปลงไปเมื่อระยะเวลาผ่านไปได้ทำให้ในบางกรณีการสรุปผลว่าปัจจัยนั้นๆมีอิทธิพลต่อการเกิดโรคหรือไม่ทำได้ยากขึ้น

เนื่องจากในงานวิจัยแบบ cohort studies กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้กำหนดหรือเลือกเองว่าจะสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยงที่ผู้วิจัยต้องการศึกษาหรือไม่โดยผู้วิจัยไม่สามารถกำหนดได้ ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้สูงที่กลุ่มตัวอย่างที่สัมผัสกับปัจจัยเสี่ยงและกลุ่มที่ไม่ได้สัมผัสอาจมีความแตกต่างกันในลักษณะอื่นๆ ที่มีอิทธิพลต่ออัตราการเกิดโรคของผู้ป่วย เรียกว่า “confounding variables” ผู้วิจัยจำเป็นต้องแสดงให้เห็นว่ากลุ่มตัวอย่างทั้งที่สัมผัสและไม่ได้สัมผัสกับปัจจัยเสี่ยงที่ศึกษามีความคล้ายคลึงกันในลักษณะที่สำคัญและสามารถเปรียบเทียบกันได้ ในกรณีที่กลุ่มตัวอย่างมีความแตกต่างกันในลักษณะที่สำคัญ ผู้วิจัยต้องใช้วิธีการทางสถิติปรับให้ทั้งสองกลุ่มสามารถเปรียบเทียบกันได้

ถึงแม้ว่าผู้วิจัยจะได้ใช้วิธีการทางสถิติเพื่อปรับให้กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาทั้งสองกลุ่มมีลักษณะที่สำคัญใกล้เคียงกันแล้วก็ยังไม่ได้เป็นหลักประกันแน่นอนว่าจะไม่มีความแตกต่างในปัจจัยที่มีอิทธิพลต่ออัตราการเกิดโรคในกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มทั้งนี้เนื่องจากอาจมี “confounding variables” บางอย่างที่คุณวิจัยไม่ทราบจึงไม่ได้ทำการเปรียบเทียบหรือปรับไว้ก่อน ด้วยเหตุนี้ความน่าเชื่อถือของงานวิจัยแบบนี้จึงด้อยกว่างานวิจัยที่เป็น randomized controlled trial

Case-Control studies การศึกษาแบบนี้มีประโยชน์มากในกรณีที่โรคที่สนใจศึกษานั้นมีอัตราการเกิดน้อยมากหรือต้องการสัมผัสปัจจัยเสี่ยงหรือสารก่อโรคเป็นเวลานานกว่าจะก่อให้เกิดโรค ทั้งนี้เนื่องจากเป็นการศึกษาที่ใช้เวลาในการศึกษาน้อยกว่าและมีค่าใช้จ่ายน้อยกว่าการศึกษาแบบ cohort เป็นอันมาก ลักษณะการศึกษาแบบนี้เริ่มจากการคัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค หลังจากนั้นเลือกผู้ที่มีคุณสมบัติคล้ายคลึงกันที่ไม่ได้เป็นโรคมานำมา

เปรียบเทียบ ทำการศึกษาหาอัตราการสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยงในทั้งสองกลุ่มแล้วนำมาเปรียบเทียบกันว่าผู้ที่ป่วยมีอัตราการสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยงมากกว่าผู้ที่ไม่ป่วยหรือไม่ การศึกษาแบบนี้มีข้อด้อยในแง่ที่ว่ามีโอกาสเกิดอคติในการศึกษาได้ง่าย การที่ต้องสืบค้นข้อมูลการสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยงย้อนหลังทำให้มีโอกาสที่กลุ่มตัวอย่างหลงลืมหรือให้ข้อมูลผิดพลาดได้สูง การคัดเลือกกลุ่มเปรียบเทียบถ้าไม่เหมาะสมอาจนำไปสู่การสรุปผลของงานวิจัยที่ผิดพลาดได้โดยง่าย

Case series และ Case reports การศึกษาแบบนี้ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบที่มีความคล้ายคลึงกับเหมือนการศึกษาแบบแรก ดังนั้นจึงไม่สามารถหาข้อสรุปเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยใดๆกับการเกิดโรคได้อย่างชัดเจนจากการศึกษารูปแบบนี้ การด่วนสรุปจะทำให้เกิดข้อผิดพลาดได้โดยง่าย อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในลักษณะนี้ช่วยสร้างแนวทางในการวางแผนการศึกษาวิจัยด้วยรูปแบบที่เหมาะสมต่อไป

โดยสรุปเมื่อต้องการหาคำตอบเกี่ยวกับสาเหตุการเกิดโรคผู้อ่านควรเลือกการศึกษาที่มีรูปแบบการศึกษาโดยมีกลุ่มเปรียบเทียบซึ่งอาจเป็นการศึกษาแบบ RCT, Cohort หรือ Case-control ก็ได้ทั้งนี้ต้องพิจารณาว่าในการศึกษานั้นได้มีการเลือกผู้ที่เป็นกลุ่มเปรียบเทียบอย่างเหมาะสมหรือไม่ก่อนที่จะสรุปความน่าเชื่อถือของงานวิจัย

กระบวนการวัดที่ใช้ในการวัดการสัมผัสปัจจัยเสี่ยงและผลทางคลินิกทั้งในกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบต้องใช้วิธีการที่เหมือนกัน

ในการศึกษาแบบ Case-control ข้อที่พึงระวังก็คือได้มีความพยายามที่จะปกปิดสมมติฐานของสาเหตุการเกิดโรคที่ต้องการศึกษาต่อทั้งผู้ป่วยและผู้ทำการสัมภาษณ์หรือไม่ ทั้งนี้เนื่องจากหากผู้ทำการสัมภาษณ์ทราบสมมติฐานในงานวิจัยเป็นอย่างไรอาจมีความเป็นไปได้ที่จะมีความพยายามให้ได้คำตอบเกี่ยวกับการสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยงในกลุ่มที่เป็นผู้ป่วยมากกว่าในกลุ่มเปรียบเทียบ (interviewer bias) นอกจากนั้นผู้ป่วยย่อมมีแนวโน้มที่จะจดจำการสัมผัสต่อสิ่งที่คาดว่าจะเป็นสาเหตุการเกิดโรคได้ดีกว่าผู้ที่ไม่ป่วย (recall bias)

ทั้งผู้ป่วยและกลุ่มเปรียบเทียบควรมีโอกาสที่จะสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยงเท่าๆ กันมิฉะนั้นแล้วค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) ที่คำนวณได้จะเบี่ยงเบนไปจากความเป็นจริงโดยจะมีค่ามากกว่าความเป็นจริงในกรณีที่กลุ่มเปรียบเทียบมีโอกาสสัมผัสปัจจัยเสี่ยงน้อยกว่าผู้ป่วยและมีค่าน้อยกว่าความเป็นจริงในกรณีที่กลุ่มเปรียบเทียบมีโอกาสสัมผัสปัจจัยเสี่ยงมากกว่าผู้ป่วย

ในการศึกษาแบบ RCT และ Cohort สิ่งที่สำคัญคือการวัดผลทางคลินิกที่เกิดขึ้นในกรณีที่กลุ่มที่สัมผัสกับปัจจัยเสี่ยงได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิดและได้รับการตรวจเพื่อการวินิจฉัยโรคโดยละเอียดกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ ย่อมทำให้มีโอกาสตรวจพบโรคแต่เนิ่นๆ มากกว่าอย่างแน่นอน (surveillance bias)

มีการติดตามผู้ป่วยอย่างครอบคลุมและยาวนานเพียงพอหรือไม่

ในการศึกษาแบบ RCT และ Cohort การติดตามผู้ป่วยได้ครบถ้วนมากน้อยเพียงใดมีผลต่อความน่าเชื่อถือของงานวิจัยเป็นอันมาก ทั้งนี้เนื่องจากผู้ที่ไม่สามารถรับการติดตามผลต่อเนื่องจนครบตามระยะเวลาอาจมีลักษณะ รวมทั้งผลทางคลินิกที่แตกต่างจากกลุ่มที่สามารถรับการติดตามต่อเนื่องได้เป็นอย่างมาก ยิ่งงานวิจัยขึ้นใดที่จำเป็นต้องมีการติดตามผู้ป่วยยาวนานเท่าใดโอกาสที่จะไม่สามารถติดตามผู้ป่วยได้ครบถ้วนยิ่งมาก

ปัจจัยเสี่ยงบางอย่างต้องการระยะเวลายาวนานในการก่อให้เกิดโรคถ้ามีการติดตามผู้ป่วยไม่ยาวนานเพียงพอ อาจไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยนั้นกับการเกิดโรคได้ ตัวอย่างเช่น การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี กับการเกิดมะเร็งตับผู้ป่วยจะเกิดมะเร็งตับหลังการติดเชื้ออย่างน้อย 10 - 15 ปี ถ้าในการศึกษานั้นติดตามผู้ป่วยเพียง 2 - 3 ปี ก็ย่อมไม่พบว่าผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีอัตราการเกิดโรคมะเร็งตับเพิ่มขึ้น

ความสัมพันธ์ระหว่างการสัมผัสปัจจัยเสี่ยงกับผลทางคลินิกเป็นไปตามลำดับเวลาหรือไม่

ในบางครั้งการพิจารณาว่าการสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยงนั้นเกิดขึ้นก่อนผลทางคลินิกหรือเป็นผลจากการที่ผู้ป่วยมีแนวโน้มจะเกิดผลทางคลินิกนั้นๆ อยู่แล้วก็เป็นเรื่องยุ่งยาก รายงานการคิดฆ่าตัวตายที่สูงขึ้นในผู้ที่ใช้ยาต้านอาการซึมเศร้า fluoxetine เป็นตัวอย่างที่ดีสำหรับเรื่องนี้ การคิดฆ่าตัวตายเกิดขึ้นหลังจากผู้ป่วยได้รับยา fluoxetine หรือผู้ป่วยได้รับยานี้ เพราะมีอาการที่เตือนว่ามีความผิดปกติจนเข้าขีดอันตราย งานวิจัยที่เป็น RCT และ Cohort studies มักไม่มีปัญหาเกี่ยวกับเรื่องนี้ ในขณะที่ Case - control และ Case series อาจพบปัญหาได้ ซึ่งผู้อ่านจำเป็นต้องพิจารณาโดยรอบคอบ

ความเข้มข้นหรือความถี่ในการสัมผัสปัจจัยเสี่ยงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผลทางคลินิกหรือไม่

หากความถี่หรือความเข้มข้นในการสัมผัสปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์ต่อความเสี่ยงต่อการเกิดผลทางคลินิก ย่อมจะทำให้ความน่าเชื่อถือที่ว่าปัจจัยนั้นๆ เป็นสาเหตุให้เกิดผลทางคลินิกนั้นมีมากขึ้น

การพิจารณาผลของงานวิจัย

ในการพิจารณาเกี่ยวกับผลของงานวิจัยมีสิ่งที่จะต้องพิจารณาสองอย่างด้วยกัน คือขนาดของความสำคัญของปัจจัยนั้นในการก่อให้เกิดโรค และความชัดเจนแม่นยำของผลนั้น

ขนาดความสำคัญของปัจจัยนั้นในการก่อให้เกิดโรคดูได้จากค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) หรือค่า Odds ratio ที่คำนวณได้ ยิ่งมีค่าสูงขึ้นเท่าใดยิ่งแสดงว่าการสัมผัสกับปัจจัยนั้นมีความเสี่ยงสูงขึ้นเท่านั้น

ในกรณีที่ในรายงานวิจัยนั้นไม่ได้คำนวณค่าเหล่านี้ไว้ให้ผู้อ่านสามารถสร้างตาราง 4 x 4 จากผลการศึกษาแล้วคำนวณหาค่าเหล่านี้ได้เองดังนี้

กลุ่มตัวอย่าง	ป่วย	ไม่ป่วย
สัมผัสปัจจัยเสี่ยง	a	b
ไม่สัมผัสปัจจัยเสี่ยง	c	d

Relative risk = [a/a+b] / [c/c+d] ใช้กับ Cohort studies

Odds ratio = [a/c] / [b/d] ใช้กับ Case - control studies

ความชัดเจนแม่นยำของผลนั้นดูได้จากช่วงเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์ (95 % CI) ยิ่งช่วงนี้มีค่าแคบเท่าไรผลการศึกษาที่ได้ยิ่งแม่นยำเท่านั้น รายละเอียดการแปลผลช่วงเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์ผู้เขียนได้เคยอธิบายไว้แล้วในบทความชุดนี้ตอนที่ 2 จึงของดเว้นไม่อธิบายไว้ในที่นี้

การนำผลของงานวิจัยไปใช้ในเวชปฏิบัติ

ในการพิจารณาว่าจะสามารถนำผลของการวิจัยไปใช้ในการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยที่ผู้อ่านดูแลอยู่ได้หรือไม่ อย่างไร มีข้อพึงพิจารณาอยู่หลายประการดังนี้

1. ผู้ป่วยที่ผู้อ่านดูแลอยู่มีความคล้ายคลึงกับกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาวิจัยนั้นมากน้อยเพียงใด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในปัจจัยที่อาจมีผลต่อการเกิดโรค เช่น เพศ อายุ เชื้อชาติ และอื่น ๆ
2. ความคล้ายคลึงของปัจจัยเสี่ยงที่ผู้ป่วยที่ผู้อ่านดูแลอยู่สัมผัสกับปัจจัยเสี่ยงในการศึกษานั้นๆ มีมากน้อยเพียงใด ทั้งชนิด ปริมาณและความถี่ในการสัมผัส
3. ขนาดของความเสี่ยงที่แท้จริง เนื่องจากค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ และ Odds ratio มิได้บอกค่าความเสี่ยงสุทธิที่เกิดขึ้นกับผู้สัมผัสปัจจัยเสี่ยง เพียงแต่บอกว่าผู้สัมผัสปัจจัยเสี่ยงมีโอกาสเกิดโรคเป็นกี่เท่าของผู้ที่ไม่ได้สัมผัสกับปัจจัยเสี่ยง ดังนั้นผู้อ่านจึงจำเป็นต้องใช้วิธีการคำนวณเพื่อให้ทราบความ

เสี่ยงสุทธิ (absolute risk) ก่อนจะทำการตัดสินใจว่ามีความจำเป็นมากน้อยเพียงไรที่จะต้องหลีกเลี่ยงการสัมผัสปัจจัยเสี่ยงนั้นๆ หลักการหาค่า absolute risk ได้เคยแสดงไว้แล้ว ในบทความชุดนี้ตอนที่สอง

4. ในการพยายามจะหลีกเลี่ยงการสัมผัสปัจจัยเสี่ยงนั้นๆ ต้องใช้ความพยายามมากน้อยเพียงไร มีผลเสียที่อาจเกิดขึ้นหรือไม่ และในกรณีที่ความเสี่ยงนั้นเป็นการได้รับยาเพื่อรักษาโรคบางอย่างมีการรักษาอื่นที่สามารถใช้ทดแทนได้หรือไม่

ในฐานะของผู้ดูแลผู้ป่วยเราจำเป็นต้องคิดพิจารณาให้รอบคอบและรอบด้านก่อนที่จะสรุปผลออกมาเป็นข้อแนะนำให้กับผู้ป่วย พึงระลึกไว้เสมอว่าทุกสิ่งในโลกนี้มักมี

ความเกี่ยวพันกับสิ่งอื่นๆ ในหลายด้านในแง่มุมที่แตกต่างกันไป ปัจจัยที่เป็นผลเสียต่อสภาวะหนึ่งอาจเป็นผลดีต่ออีกสภาวะหนึ่งก็ได้

Recommended readings

1. Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A, Moyer V. User' guides to the medical literature V. How to use an article about harm. JAMA 1994; 271(20): 1615-9
2. Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. Clinical Epidemiology the Essentials. 3rd eds. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.

