

## درمان کاوازاکی مقاوم به درمان، گزارش یک مورد

فریبا رشیدی قادر (M.D.)\*\*

محمد جعفر صفار (M.D.)\*

## چکیده

تعداد بسیار کمی از بیماران دچار کاوازاکی به رژیم درمانی استاندارد با ایمونوگلوبولین وریدی و آسپرین مقاوم هستند. بیماران مقاوم به درمان استاندارد در معرض خطر کسب عوارض بیش تر بیماری خصوصاً ضایعات عروق کرونری قلب می باشند. اگر چه درمان مدون و استاندارد شده ای برای آنان وجود ندارد، درمان سریع تر این بیماران از میزان خطر عوارض قلبی- عروقی در آنان خواهد کاست. هدف این مقاله معرفی یک بیمار با کاوازاکی مقاوم به درمان می باشد که علائم و نشانه های بالینی بیماری و پیشرفت ضایعه عروقی کرونری او به نوبت سوم ایمونوگلوبولین وریدی پاسخ مناسب داده و پیشرفت بیماری متوقف گردید.

واژه های کلیدی: بیماری کاوازاکی، کاوازاکی مقاوم، آنوریسم عروق کرونر، ایمونوگلوبولین وریدی

## مقدمه

می گردد (۱ تا ۵). اگر چه تعداد قابل توجهی از بیمارانی که به رژیم درمانی فوق پاسخ مناسب نداده باشند به درمان مجدد با IVIG به میزان ۲-۱/۵ گرم/ کیلوگرم پاسخ درمانی مساعد می دهند، تعداد بسیار اندکی از بیماران به رژیم درمانی فوق نیز مقاوم بوده و به عنوان موارد کاوازاکی مقاوم به درمان شناخته می شوند (۱ تا ۳، ۶، ۵). بیماران مقاوم به درمان در معرض خطر کسب عوارض بیش تر و جدی تر بیماری کاوازاکی خصوصاً ضایعات عروق کرونری قلب قرار دارند. علی رغم خطر فوق، راه کارهای درمانی مدون و استاندارد شده برای این بیماران وجود ندارد (۵ تا ۷). رژیم های درمانی مختلف

بیماری کاوازاکی، شایع ترین بیماری التهابی عروقی در کودکان است که به دلیل خطر بالای ابتلای عروق کرونری قلب، سبب ایجاد مرگ و میر و یا عوارض دراز مدت در مبتلایان به بیماری می گردد (۱). درمان با ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) به میزان ۲ گرم/ کیلوگرم و آسپرین (ASA) روزانه ۹۰-۶۰ میلی گرم/ کیلوگرم تا قطع تب و سپس روزانه ۵-۳ میلی گرم/ کیلوگرم به عنوان رژیم درمانی استاندارد و بسیار مؤثر در بیماری کاوازاکی پذیرفته شده است. درمان فوق سبب ممانعت از ایجاد و یا پیشرفت عوارض بیماری خصوصاً ضایعات قلبی- عروقی در بیش از ۸۵ درصد بیماران

\* فوق تخصص عفونی اطفال و استاد گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی مازندران و مرکز تحقیقات نالاسمی دانشگاه

+ ✉ ساری: بلوار پاسداران- مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا

\*\* فوق تخصص قلب کودکان، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

☞ تاریخ دریافت: ۸۴/۳/۱۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۴/۵/۲۰ تاریخ تصویب: ۸۵/۳/۲۴

حال عمومی خوب و با درمان خوراکی با کلیندامایسین ترخیص گردید. ۴ روز پس از ترخیص. بیمار با تب، افزایش ورم توده گردنی و بثورات پوستی، مجدداً بستری گردید.

علائم و نشانه‌های بالینی بیمار در هنگام بستری شامل: تب  $39^{\circ}\text{C}$ ، التهاب خفیف ملتحمه دو طرفه غیر چرکی کره چشم، آدنیت گردنی  $3 \times 2 \times 1$  سانتی متر مکعب با حاشیه محو و بدون قرمزی ولی کمی دردناک، التهاب مفصل مچ پای چپ همراه با درد مفاصل انگشتان و مچ دست‌ها و بثورات پوستی مختلف الشكل و کهیری خارش دار، در تمام بدن خصوصاً پوست ناحیه تنه و شکم دیده می‌شدند. سایر یافته‌ها در محدوده طبیعی بودند. بیمار با تشخیص‌های احتمالی بیماری سرمی، کاوازاکی، تب روماتیسمی حاد (ARF (acute rheumatic fever)، آرتریت روماتوئید جوانان (JRA (systemic Juvenile rheumatoid arthritis) و بیماری‌های احتمالی دیگر مورد بررسی قرار گرفت. در بستری مجدد، شمارش کامل گلبولی  $\text{WBC} = 14800$  با پولی نوکلر  $11/600$ ، پلاکت  $560/1000$  و سدیمان  $44$  بوده است. مونوتست برای مونونوکلئوز عفونی،  $\text{ASOT}^*$ ،  $\text{ANA}^*$ ،  $\text{ALT}^*$ ،  $\text{AST}^*$ ،  $\text{Cold agg}^*$ ، آزمون کومبس،  $\text{CXR}$  و  $\text{ECG}$  همگی طبیعی بوده‌اند. در اکوی (ECHO) قلب بیمار، اتساع (Ectasia) شاخه کرونری چپ (قطر  $3/75$  میلی‌متر) گزارش گردید. بیمار با تشخیص کاوازاکی تحت درمان با آسپیرین ((ASA)) روزانه  $80$  میلی‌گرم/کیلوگرم و ترانسفوزیون  $2$  IVIG گرم/کیلوگرم طی  $12$  ساعت قرار گرفت.  $72$  ساعت پس از درمان فوق، تب و نشانه‌های بالینی بیمار همچنان ادامه داشته و شواهد آزمایشگاهی فاز حاد نیز تشدید یافتند (افزایش تعداد  $\text{WBC}$ ، افزایش تعداد پلی نوکلر و  $\text{ESR}$  و کاهش هموگلوبین). با تشخیص کاوازاکی بدون پاسخ (Unresponsive Kawasaki) مجدداً بیمار تحت

از جمله: استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها با مقادیر متفاوت  $\{2-3$  میلی‌گرم/کیلوگرم الی  $25-30$  میلی‌گرم/کیلوگرم روزانه}، داروهای ایجادکننده سمیت سلولی و مهارکننده ایمنی مثل سیکلوسپورین، سیکلوفسفامید، پلاسموفورزیس و تکرار مقادیر بیش‌تر IVIG با نتایج گوناگون به کار گرفته شده‌اند ( $148,6,5,1$ ). هدف این مقاله معرفی پسر  $6$  ساله مبتلا به بیماری کاوازاکی با ضایعات عروق کرونری بوده که علی‌رغم درمان بیمار با رژیم استاندارد (ASA :  $80$  میلی‌گرم/کیلوگرم روزانه و IVIG :  $2$  گرم/کیلوگرم برای دو دوره)، علائم و نشانه‌های بالینی بیماری ادامه یافته و شدت ضایعات عروق کرونری نیز تشدید یافته بود. بیمار به درمان با نوبت سوم IVIG (دوز  $1/5$  گرم/کیلوگرم) پاسخ مناسب داده و علائم و نشانه‌های بیماری قطع و پیشرفت ضایعات عروق کرونری متوقف گردید.

## معرفی بیمار

پسر  $6$  ساله با سابقه تب  $3$  روزه، تورم دردناک ناحیه فوقانی طرفی چپ گردن، بثورات مختلف الشكل پوستی به همراه ورم و درد مفاصل اندام تحتانی جهت بررسی و تشخیص و درمان بیماری خویش بستری گردید. مشکل بیمار از حدود  $2$  هفته قبل از بستری شدن فعلی و با تب، درد و تورم قرمز رنگ طرف چپ گردن شروع شده بود که به دلیل عدم پاسخ به درمان‌های مرسوم سرپایی طی  $4-5$  روز با تشخیص لنفادنیت چرکی گردنی [اندازه تقریبی  $4 \times 6 \times 2$  سانتی‌متر مکعب، متورم، قرمز رنگ، دردناک، با حاشیه محو] بستری و تحت درمان با کلیندامایسین قرار گرفته بود [در بار اول بستری شمارش کامل گلبولی  $\text{WBC} = 10/200$  با پولی نوکلر  $56$  درصد،  $\text{Ht} = 38$ ،  $\text{ESR} = 33$  و کشت خون منفی بود] طی  $3$  روز پس از بستری و درمان با کلیندامایسین، تب و تورم و قرمزی در موضع کاهش یافت. بیمار با

آزمایش‌ها و ارزیابی قلبی و چگونگی روند درمانی بیمار در جدول شماره ۱ آورده شده است.

### بحث

در بیمار فوق با تجویز دو نوبت IVIG به میزان ۲ گرم/کیلوگرم به فاصله ۷۲ ساعت و ادامه درمان با مقادیر بالای ASA، بر خلاف اکثر موارد بیماران کاوازاکی، علائم و نشانه‌های بالینی بیماری در بیمار فوق ادامه یافته، ضایعه عروق کرونری او پیشرفت کرده و پاسخ‌های فازحاد بیماری تشدید یافتند که همگی نشان از مورد بیماری کاوازاکی مقاوم به درمان بوده است. تجویز نوبت دوم IVIG به میزان ۲-۱/۵ گرم/کیلوگرم به همراه ادامه مصرف ASA با مقادیر بالا در بیماران مبتلا به کاوازاکی که به رژیم درمانی پذیرفته شده مرسوم و استاندارد جواب مساعد نداده باشند، توصیه می‌گردد (۱، ۲، ۶، ۸). درمان بدون و استاندارد شده برای موارد نادر کاوازاکی مقاوم به درمان وجود ندارد. به دلیل ادامه پدیده التهابی شدید در این گروه از بیماران، آنان در معرض خطر کسب

درمان با نوبت دوم IVIG به میزان ۲ گرم/کیلوگرم (۳ روز پس از ترانسفوزیون اول) قرار گرفت و ASA با همان مقدار ادامه یافت. علی‌رغم درمان مجدد، علائم و نشانه‌های بالینی و شواهد آزمایشگاهی بیمار افزایش و کم خونی بیماری تشدید یافت. در اکوی (ECHO) مجدد قلب و عروق کرونر تشدید ضایعه عروق کرونری گزارش گردید (از اتساع ۳/۷ میلی‌متر به اتساع ۴/۲ میلی‌متر). با تشخیص کاوازاکی مقاوم به درمان (Resistant Kawasaki) نوبت سوم IVIG به میزان ۱/۵ گرم/کیلوگرم جهت درمان بیمار تجویز گردید. ۲۴ ساعت بعد از آخرین نوبت IVIG (نوبت سوم) تب بیمار قطع، نشانه‌های بالینی کاهش یافت، لکوستیوز و پولی نوکلئوزیس شروع به کاهش و Ht بیمار افزایش تدریجی یافت. در اکوی سوم از قلب و عروق کرونر بیمار، پیشرفت ضایعه عروق کرونر چه قلب متوقف گردیده بود. بیمار با آسپرین به میزان ۸۰ میلی‌گرم روزانه ترخیص و طی ۱۰ ماه پی‌گیری‌های قلبی از نظر بالینی بدون علامت ولی در اکوی اتساع ۴ میلی‌متری (اتساع خفیف) کرونری چه ادامه یافت. خلاصه نتایج

جدول شماره ۱: نتایج آزمایشات و ارزیابی پشت سر هم بیمار مبتلا به کاوازاکی مقاوم

درمان	ECHO	ESR	PLT	Ht	PMN	WBC	
	میلی متر	(میلی متر)	( $\times 10^3$ )	(%)	( $\times 10^3$ )	( $\times 10^3$ )	
کلیندامایسین	-	۳۳	۲۵۰	۳۸	۵/۶	۱۰/۲	بستری اول
استامینوفن+دیفن هیدرامین	-	۴۴	۵۰۹	۳۶	۱۱/۶	۱۴/۸	بستری دوم
IVIG +ASA (1 <sup>st</sup> dose)	ectasia <sup>1</sup> LCA=۳/۷	۵۸	۵۳۲	۳۱/۴	۱۷/۷	۲۳/۲	
IVIG +ASA (2 <sup>nd</sup> dose)	LCA aneurysm=4.2	۱۳۲	۵۶۰	۲۷/۶	۲۴/۵	۲۷/۲	
IVIG+ASA (3 <sup>rd</sup> dose)	-	۱۵۲	۸۰۰	۲۳	۲۸	۳۰/	
	LCA = 4.1	۱۲۲	۷۰۰	۲۷	۱۱/۹	۱۷/۲	

PMN= گلبول سفید پولی نوکلتر

PLT= پلاکت

ECHO= اکوکاردیوگرافی

CXR= رادیوگرافی قفسه صدری

ASO= آنتی استرپتولیزین

ANA= آنتی بادی ضد هسته ای

<sup>1</sup> LAC = شریان اصلی کرونری چه

AST,ALT = ترانس آمیناز های کبدی

Cold agg = آگلوتی نین سرد برای تشخیص

عفونت مایکوپلاسما پنومونیه

ECG = نوار الکتریکی قلب

مطالعه قرار گرفتند (۱۷،۱۵). این عوامل شامل: تشدید لکوسیتوز یا پولی نوکلئوزیس، افزایش سلول‌های باند در خون محیطی، افزایش CRP، یا کاهش پلاکت و کاهش هموگلوبین و یا ادامه تب پس از درمان با IVIG بوده‌اند. در بیمار مورد بحث ما علی‌رغم درمان با IVIG و ASA، تب و سایر علائم و نشانه‌های بالینی ادامه یافته، تعداد WBC و PMN و ESR افزایش و Hb کاهش یافته بود. با توجه به مرور مقالات فوق‌الذکر همگی آنان دال بر وجود بیماری شدیدتر در بیمار بوده که پیشرفت ضایعه عروق کرونری نیز دلیل تایید آن بوده است.

درمان بیماران مقاوم، به خصوص در مواردی که با ضایعه قلبی-عروقی همراه باشد، استاندارد نشده است. گروهی به دلیل شباهت بافت‌شناسی ضایعات و آسیب‌های عروقی در بیماری کاوازاکی با وازکولوتیدهای دیگر، در موارد مقاومت به درمان، استفاده از رژیم‌های درمانی مشابه درمان‌های بیماری‌های التهابی-عروقی دیگر را توصیه نموده و به کار گرفته‌اند (۶،۱). استفاده از کورتیکواستروئیدها، مرسوم‌ترین داروی استفاده شده در بیماری‌های التهابی-عروقی دیگر، به دلیل گزارش‌های اولیه دال بر تشدید عوارض قلبی بیماری (۱۹) هنوز به عنوان داروی نامطمئن قلمداد و با احتیاط فراوان در موارد خاص توأم با IVIG یا همراه با داروهای دیگر و با مقادیر متفاوت (روزانه ۲-۳ mg/kg برای ۱-۳ هفته و یا ۲۵-۳۰ میلی‌گرم روزانه ۲-۳ روز) با نتایج امیدوارکننده به کار گرفته شده‌اند (۵،۹،۸). رایت و همکاران (۱۹۹۶) در مطالعه بر روی ۴ بیمار، هاشینو<sup>۸</sup> و همکاران (۲۰۰۲) بر روی بیماران مقاوم به درمان IVIG و ASA با استفاده از استروئید، نتایج بسیار خوب، ولی هان<sup>۹</sup> و همکاران (۲۰۰۰) در مطالعه بر روی بیماران کاوازاکی مقاوم و یا عود کاوازاکی پس از IVIG، در مقایسه بین دو گروه از بیماران با و بدون استروئید، تفاوتی بین دو گروه از

عوارض بیشتر و شدیدتر بیماری، خصوصاً عوارض قلبی-عروقی قرار دارند. شناخت زودتر این بیماران و برقراری درمان مناسب و مؤثر برای کاستن از عوارض بیشتر بیماری اهمیت بسزایی دارد (۵،۶،۱۵). مطالعات متعددی برای شناخت زودتر بیماران در معرض خطر کاوازاکی مقاوم به درمان انجام شده است.

در یک مطالعه مروری که برای شناسایی عوامل خطر بیماری شدیدتر و یا عوارض بیشتر در بیماران مبتلا به کاوازاکی توسط نیوبرگر (۲۰۰۰) انجام گرفت (۷)، سیستم‌های درجه‌بندی مختلفی برای تعیین عوامل خطر فوق مطرح گردیده است. منجمله: اولین سیستم درجه‌بندی خطر بیماری شدیدتر و عوارض بیشتر در بیماران کاوازاکی توسط آسای<sup>۲</sup> و همکاران مطرح گردید. این عوامل شامل: جنس پسر، سن کم‌تر از ۱ سال، تب بیش از ۱۴ روز و یا عود تب پس از قطع اولیه، هموگلوبین کم‌تر از ۱۰ گرم درصد و ESR بیش از ۱۰۱ در شروع درمان و ادامه و تداوم ESR و CRP غیر طبیعی برای بیش از ۳۰ روز بوده‌اند، در مطالعه هاردا<sup>۳</sup> و همکاران لکوسیتوزیس، ترومبوسیتوپنی و کم‌خونی، افزایش CRP، کاهش آلبومین سرم و سن کم‌تر از یکسال و جنس پسر از عوامل خطر بیماری شدید شناخته شده‌اند. مطالعات دیگری نیز توسط محققین برای تعیین عوامل خطر ساز انجام شده‌اند. فوک‌نی‌شی<sup>۴</sup> همکاران (۲۰۰۰) وجود CRP بالا، LDH بیش از ۵۹۰، بیلی‌روبین غیر طبیعی، سن کم و تب طولانی را بعنوان عوامل خطر برای عدم پاسخ مناسب به درمان استاندارد و خطر بالاتر پیدایش ضایعات عروق کرونری دانسته‌اند (۱۶). در بیمارانی که با رژیم استاندارد IVIG و ASA درمان شده‌اند عوامل خطر در نارسایی درمان استاندارد توسط موری<sup>۵</sup> و همکاران (۲۰۰۰) و بیزر<sup>۶</sup> و همکاران (۱۹۹۸) مورد

7. Wright  
9. Han

8. Hashino

1. Newburger  
3. Harda  
5. Mori

2. Asai  
4. Fuknishi  
6. Beiser

شدید بیماری و مقاوم به درمان نیز استفاده شده است (۶،۵،۱). در هر حال هنوز رژیم درمانی معین و مشخص، با برنامه معلوم و مدون جهت درمان بیماران مقاوم تعیین نشده است. بیمار فوق به نوبت سوم IVIG و ادامه اسپرین پاسخ مساعد داد و در طی ۴۸ ساعت پس از نوبت سوم، تب قطع گردید. علایم بالینی به تدریج اصلاح، پاسخ‌های فاز حاد شروع به کاهش و پیشرفت ضایعه عروقی متوقف گردید.

سرانجام تا شناختن عامل واقعی بیماری و روشن شدن مکانیسم التهاب عروقی در بیماری کوازاکی و یافتن درمان اختصاصی بیماری یا جلوگیری از پدیده التهاب عروقی به نظر می‌رسد که نمی‌توان برای تمام بیماران کوازاکی یک درمان خاصی را انجام داد.

بیماران نیافته‌اند (۲۰،۱۹،۱۱). گروهی نیز در صورت ادامه روند بیماری و یا تشدید عوارض و یا عود بیماری از داروهای ایجادکننده سمیت سلولی استفاده نموده‌اند. والیس<sup>۱</sup> (۲۰۰۰) در مطالعه اثر سیکلو فسفامید بر روند بیماری، رامن<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۰۱) با استفاده از سیکلو سپورین بر روی بیمار مقاوم به درمان استاندارد و کورتن درمانی نتیجه خوبی به دست آوردند (۱۴،۱۳). در مطالعه‌ای که هاشینو<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۰۲) بر روی دو گروه از بیماران مقاوم به درمان با نوبت سوم IVIG و یا استروئید انجام داده‌اند، از نظر میزان اثر بخشی درمان و عوارض بیماری، تفاوتی بین دو گروه جزء قطع تب سریع‌تر در گروه استروئیدی وجود نداشت. از رژیم‌های درمانی دیگر مثل استفاده از پنتوکسی فیلین (Pentoxifyline) به همراه درمان استاندارد، پلاسموفورزیس در موارد بسیار

## فهرست منابع

1. Newburger JA, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burn JC, et al. Diagnosis, treatment, and long term management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the committee on Rheumatic fever, endocarditis and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young. American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 114: 1708-1733.
2. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JA, Golde MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease: *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(12): 1144-8.
3. Shingadia D, Shulman ST. New Perspective in the drug treatment of Kawasaki disease; *Pediatr Drugs*; 1999; 1(4): 291-7.
4. Terai M, Shulman ST. Prevalence of Coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of Salicylate dose. *J Pediatr*. 1997; 131 (6): 888-93.
5. Barron KS. Kawasaki disease: Etiology, pathogenesis, and treatment: Cleveland *Clinic J of Medicine*. 2002; 69: S 69-78.
6. Sundel RP, Newburger JW. Management of acute Kawasaki disease: Progress in pediatric cardiology, 1997; 6: 203-9.

1. Wallace  
2. Raman  
3. Hashino

7. Newburger J W. Kawasaki disease: Who is at risk? *J pediatr* 2000; 137(2): 149-52 (editorial).
8. Petty RE, Cassidy JT. Kawasaki disease: *In Text book of pediatric Rheumatology* 3<sup>rd</sup> edd, Philadelphia: W B Saunders. 2001; P: 580-94.
9. Shinohara M, Sone K, Tomomasa T, Morikawa A. Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. *J pediatr* 1999; 135(4): 465-69.
10. Dale RC, Saleem MA, Daw S, Dillon MJ. Treatment of severe complicated kawasaki disease with oral prednisolone and aspirin. *J Pediatr* 2000; 137(5): 723-6.
11. Hashino K, Ishii M, Iemura M, Akagi J, Kato H. Retreatment for immunoglobulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy: *Pediatric International* 2002; 43(3): 211-17.
12. Onouchi Z, Kawasaki T. Overview of pharmacological treatment of kawasaki disease *Drugs* 1999; 58(5): 813-22.
13. Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Shenny DD. Initial intravenous gamma globulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000; 105 (6): e78.
14. Raman V, Kim J, Sharkey A, Chatila T. Response of refractory kawasaki disease to pulse steroid and cyclosporine A therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(6): 635-7.
15. Mori M, Imagawa T, Yasui K, Kanaya A, Yokata S. Predictors of coronary artery lesions after intravenous  $\gamma$ -globulin treatment in Kawasaki. *J pediatr* 2000; 137(2): 177-80.
16. Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, Onodera T, Matsuzaki K, Matsumoto Y, Hara J. Prediction of non responsiveness to intravenous high dose  $\gamma$ -globulin therapy in patients with kawasaki disease at onset *J pediatr* 2000; 137(2): 172-6.
17. Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel R P, Newburger J W: A predictive instrument for coronary artery aneurysm in Kawasaki disease. *An J Cardiol* 1998; 81: 1116-20.
18. Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on Coronary artery. *Pediatrics* 1979; 63: 175-79.
19. Wright D A, Newburger J W, Baker A R N, Sundel R P: Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki Disease with pulsed doses of Corticosteroids: *J pediatr* 1996; 128(1): 146-9.
20. Han RK, Silverman E D, Newman A, McCrindle B W. Management and outcome of persistent or recurrent fever after initial intravenous gamma globulin therapy in acute Kawasaki disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(7): 694-9.