

NHẬN XÉT MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG BỆNH NHÂN ĐỘNG KINH ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

Nguyễn Đức Thuận¹, Đặng Thành Chung²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ và nhận xét tình hình điều trị nội trú bệnh động kinh tại Khoa Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu 53 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán xác định động kinh, điều trị nội trú tại Khoa Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103, thời gian từ 01/01/2019 - 31/12/2019. **Kết quả:** BN động kinh chiếm 1,7% số BN điều trị nội trú. Thể động kinh toàn thể chiếm 71,7%, động kinh cục bộ chiếm 28,3%, trong đó, động kinh toàn thể cơn co cứng co giật là 69,8%. Thuốc a. valproat, carbamazepin và phenobarbital là 3 loại thuốc được dùng nhiều nhất (lần lượt 83%, 81,1% và 60,4%) với liều trung bình lần lượt 636,36; 460,13 và 125,17 mg/ngày. Đa số BN kiểm soát được cơn động kinh (> 90% với động kinh toàn thể và > 70% với động kinh cục bộ). Tác dụng phụ gặp tỷ lệ nhỏ và kiểm soát được tốt (giảm hồng cầu 1,9%, bạch cầu 3,8%, tiểu cầu 5,7% và dị ứng 9,5%). **Kết luận:** Tỷ lệ BN động kinh điều trị nội trú tại Khoa Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103 là 1,7%. Động kinh toàn thể cơn co cứng co giật chiếm đa số (69,8%). Thuốc a. valproat, carbamazepin và phenobarbital là 03 loại thuốc được dùng nhiều nhất. Đa số kiểm soát được cơn động kinh. Tác dụng phụ giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và dị ứng gặp tỷ lệ nhỏ và kiểm soát được tốt.

* Từ khóa: Động kinh; Bệnh viện Quân y 103.

Comment on Some Clinical Characteristics of Epilepsy Patient Treated in Military Hospital 103

Summary

Objectives: To determinate the rate and give some comments on the Realities of epilepsy treatment of epilepsy in the Department of Neurology, Military Hospital 103. **Subjects and methods:** This was a retrospective study on 53 in patients with epilepsy that were treated in the Department of Neurology, Military Hospital 103, from 01/01/2019 to 31/12/2019. **Results:** Epilepsy accounted for 1.7%. The mean age was 46.49 ± 20.58 ; the ratio of male/female was 3.8/1. Generalized epilepsy accounted for 71.7% and local epilepsy accounted for 28.3%, of which, generalized epilepsy seizures was 69.8%. A. valproate, carbamazepine and phenobarbital were the three most drugs used with 83%, 81.1% and 60.4% and with an average dose of 636.36, 460.13 and 125.17 mg/day, respectively. Most patients have seizure control (> 90% with generalized epilepsy and > 70% with local epilepsy). Adverse sides including reduced red blood cell 1.9%,

¹Bộ môn - Khoa Nội Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y

Người phản hồi: Nguyễn Đức Thuận (thuanneuro82@gmail.com)

Ngày nhận bài: 21/12/2021

Ngày bài báo được đăng: 26/02/2021

leukocytes 3.8%, platelets 5.7% and allergies 9.5%. A reduction of red blood cell (1.9%), leukocytes (3.8%), platelets (5.7%), and allergies (9.5%) were common but with a small incidence and were well controlled. **Conclusions:** The proportion of in patients with epilepsy in the Department of Neurology, Military Hospital 103 was 1.7%. Generalized convulsive seizures accounted for the majority (69.8%). A. valproat, carbamazepin and phenobarbital are the three most common drugs used with 83%, 81.1% and 60.4%, respectively. The disease (> 90% generalized epilepsy and > 70% local epilepsy). leukocytes was well controlled 3.8%. Red blood cell, leukopenia, thrombocytopenia and allergic side effects occurred encountered but in a small and well-controlled incidence.

* **Keywords:** Epilepsy; Military Hospital 103.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức y tế Thế giới (WHO), bệnh động kinh chiếm khoảng 1% gánh nặng bệnh tật trên toàn thế giới và đứng thứ tư trong danh sách các rối loạn tâm thần kinh, sau trầm cảm, nghiện rượu và đột quỵ não, tương tự ung thư vú và phổi [1]. Tìm hiểu về bệnh động kinh là vấn đề cần được ưu tiên ở mỗi quốc gia trên thế giới. Ở Việt Nam hiện nay, phần lớn BN động kinh được quản lý theo Chương trình Chống động kinh Quốc gia nhưng còn nhiều bất cập và cần có các nghiên cứu về quản lý, chăm sóc động kinh để có thể mang lại sự thay đổi trong thời gian tới. Khoa Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103 hàng năm đều thu dung, điều trị BN động kinh trong và ngoài Quân đội nhưng chưa có nhiều nghiên cứu sâu về vấn đề này [2]. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm: *Xác định tỷ lệ và nhận xét tình hình điều trị bệnh động kinh tại Khoa Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

53 BN được chẩn đoán xác định động kinh điều trị nội trú tại Khoa Thần kinh,

Bệnh viện Quân y 103, thời gian từ 01/01/2019 - 31/12/2019. BN có đầy đủ hồ sơ bệnh án và được mã hóa bệnh trong bệnh án theo ICD-10 là G40.

2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu. Sàng lọc tất cả BN nhập Khoa Thần kinh điều trị nội trú từ 01/01/2019 - 31/12/2019 và tuyển chọn những BN được mã hóa bệnh là G40 theo ICD-10 tại thời điểm ra viện, thu thập thông tin theo mẫu bệnh án thống nhất. Thu thập thông tin chung, lý do vào viện, việc điều trị trước khi nhập viện, thể động kinh, các thuốc dùng điều trị nội trú, kết quả điều trị và tác dụng phụ.

* *Xử lý số liệu:* Các chỉ tiêu nghiên cứu được thu thập và tính trung bình với biến liên tục và tính % với biến phân loại. So sánh giữa giới nam và nữ với các test T-student hoặc Chi-square test. Mức có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu có 3.100 BN điều trị nội trú, 53 BN (1,7%) được chẩn đoán là động kinh.

Bảng 1: Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu.

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi		46,49 ± 20,58	
Giới tính	Nam	42	79,2
	Nữ	11	20,8
Thời gian mắc bệnh (năm)	< 1	25	47,2
	1 - < 5	12	22,6
	5 - < 10	9	17,0
	≥ 10	7	13,2
Đã được chẩn đoán trước	Có	28	52,8
	Không	25	47,2
Tiền sử	Chấn thương sọ não	7	13,2
	Đột quy não	5	9,4
	Viêm màng não	1	1,9
	U não	1	1,9
	Bình thường	39	73,6
Số ngày nằm viện		8,81 ± 5,41	

Tuổi trung bình 46,49; tỷ lệ nam/nữ: 3,8/1; tỷ lệ mắc bệnh < 5 năm chiếm đa số với 69,8%; bệnh động kinh nguyên phát chiếm 73,6% với 39 BN, số ngày nằm viện trung bình 8,81 ngày.

Bảng 2: Lý do nhập viện điều trị nội trú.

Lý do nhập viện	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Cơ co giật đầu tiên	18	33,9
Cơ co giật tái phát	20	37,7
Trạng thái động kinh	15	28,4

1/3 BN nhập viện khi có cơ co giật đầu tiên, 28,4% nhập viện vì trạng thái động kinh.

Bảng 3: Một số đặc điểm lâm sàng cận lâm sàng.

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
Thể động kinh	Toàn thể	Co cứng co giật	37	69,8
		Co cứng	1	1,9
	Cục bộ	Đơn giản	6	11,3
		Toàn thể hóa	6	11,3
		Cơ khác	3	5,7

Điện não sau cơn có sóng động kinh	Có	2	3,8
	Không	51	96,2
Chụp CLVT/MRI có hình ảnh tổn thương	Có	20	37,7
	Không	33	62,3

Với thể động kinh: Chủ yếu là động kinh toàn thể (71,7%); với cơn động kinh: cơn động kinh toàn thể cơn co cứng co giật chiếm đa số (69,8%); BN có điện não đồ dương tính chỉ gặp 3,8%; trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ sọ não gặp 37,7% BN có tổn thương thực thể.

Bảng 4: Đặc điểm thuốc điều trị.

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Liều trung bình (mg)
Điều trị bằng thuốc chống động kinh trước khi nhập viện	Không dùng	2	3,8	
	1 thuốc	40	75,4	
	2 thuốc kết hợp	10	18,9	
	3 thuốc kết hợp	1	1,9	
Thuốc a. valproat	Có	44	83,0	636,36 ± 239,27
	Không	9	17,0	
Thuốc carbamazepin	Có	10	18,9	460,13 ± 134,99
	Không	43	81,1	
Thuốc phenobarbital	Có	21	39,6	125,17 ± 67,49
	Không	32	60,4	

Trước khi nhập viện, 3/4 BN chỉ điều trị bằng 1 loại thuốc. Thuốc a. valproat, carbamazepin và phenobarbital là 3 loại thuốc được dùng nhiều nhất (lần lượt 83%, 81,1% và 60,4%).

Bảng 5: Kết quả điều trị nội trú và tác dụng phụ của thuốc.

Thể động kinh		Không còn cơn động kinh (n, %)	Còn cơn động kinh (n, %)
Toàn thể (n = 38)	Cơn thông thường	25 (92,6)	2 (7,4)
	Trạng thái động kinh	10 (90,9)	1 (9,1)
Cục bộ (n = 15)	Cơn thông thường	8 (72,7)	3 (27,3)
	Trạng thái động kinh	3 (75)	1 (25)

Tác dụng phụ liên quan tới thuốc		Số lượng (n = 53)	Tỷ lệ (%)
Tác dụng phụ chủ yếu	Giảm hồng cầu	1	1,9
	Giảm bạch cầu	2	3,8
	Giảm tiểu cầu	3	5,7
	Tăng men gan	2	3,8
	Tăng creatinin	0	0,0
	Dị ứng	5	9,5

Đa số BN kiểm soát được cơn động kinh (90% với động kinh toàn thể và > 70% với động kinh cục bộ). Tác dụng phụ (giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và dị ứng) gặp tỷ lệ nhỏ và kiểm soát được tốt.

Phân tích các chỉ số trên theo giới tính thấy sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

Tỷ lệ bệnh động kinh tại một thời điểm là 6,38/1.000 dân, trong khi tỷ lệ tích lũy hàng năm của bệnh là 67,77/100.000 dân [5]. Theo dự tính, tỷ lệ động kinh trên toàn thế giới khoảng 1% [6]. Theo Nguyễn Văn Chương (2005), động kinh gặp ở nhiều lứa tuổi khác nhau, tùy thuộc vào nguyên nhân nhưng nói chung tỷ lệ động kinh ở trẻ em khoảng 50,5% (xuất hiện trước 10 tuổi) [2]. Theo Phan Việt Nga (2002), động kinh khởi phát trước 15 tuổi chiếm 61,2% [3]. Chúng tôi chỉ thống kê BN điều trị nội trú nên tỷ lệ có sự khác biệt so với các nghiên cứu trên cộng đồng.

1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

** Đặc điểm tuổi, giới:*

Tuổi trung bình 46,49, thấp nhất 19 tuổi, cao nhất 74 tuổi, tỷ lệ nam/nữ: 3,8/1. Mặc dù y văn đều cho thấy động kinh xảy ra ở mọi lứa tuổi và giới nhưng nam giới thường chiếm tỷ lệ cao hơn [7], tùy theo

nguyên nhân mà có thể có lứa tuổi sẽ chiếm ưu thế, chẳng hạn động kinh thứ phát hay gặp ở độ tuổi > 40. Vì Khoa Thần kinh chỉ điều trị cho đối tượng là người lớn nên động kinh trẻ em chúng tôi không tuyển vào nghiên cứu này.

** Chẩn đoán bệnh trước khi nhập viện:*

Có tới 47,2% BN chưa được chẩn đoán trước khi nhập vào khoa điều trị. Điều này phản ánh thực trạng việc quản lý bệnh lý này còn những điểm bỏ ngỏ. BN chưa nhận thức được tầm quan trọng của việc chẩn đoán và điều trị bệnh, đồng thời cũng có nguyên nhân từ việc thiếu hụt đội ngũ nhân viên y tế chuyên môn sâu dẫn tới chưa phát hiện ra bệnh lý này hoặc thiếu phương tiện chẩn đoán. Hơn nữa, ở các nước thu nhập thấp và trung bình, việc thiếu hụt các chính sách liên quan tới bệnh động kinh cũng là yếu tố quan trọng ảnh hưởng tới hiệu quả việc quản lý và theo dõi bệnh động kinh ở cộng đồng [8].

2. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu

** Lý do nhập viện điều trị nội trú:*

Có nhiều lý do khiến BN phải nhập viện điều trị, trong đó chỉ có khoảng 1/3 BN có cơn co giật đầu tiên. Thực tế ở Việt Nam, nhiều người bệnh và người nhà còn quan niệm bệnh động kinh là một rối loạn tự khỏi và không cần can thiệp điều trị, nhất là động kinh cục bộ hoặc động kinh toàn thể cơn vắng. Đồng thời, khi cơn xảy ra thường vào ban đêm nên người bệnh cũng như người nhà không phát hiện để đưa đi khám bệnh. Những BN có cơn co giật đầu tiên đến điều trị đều là động kinh cơn lớn.

** Thể động kinh:*

Chúng tôi gặp cả 2 thể động kinh toàn thể (71,7%) và động kinh cục bộ (28,3%) theo phân loại thể động kinh của Hội Chống động kinh Quốc tế (1981). Trong đó, động kinh toàn thể cơn co cứng co giật gặp nhiều nhất, chiếm 69,8%.

Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu trong nước trước đây. Tuy nhiên, nghiên cứu của Sanjeeb S và CS (2017) ở Mỹ từ 2010 - 2015 với 370.570 người bệnh động kinh thấy động kinh không phân loại chiếm tỷ lệ cao nhất (36,8%), động kinh cục bộ chiếm 24,6%, động kinh toàn thể 32,7%, còn lại là hội chứng động kinh đặc biệt khác [9]. Nghiên cứu được coi là kinh điển khác cũng ở Mỹ của Hauser WA (1993) với số liệu thu thập từ 1935 - 1984 cho thấy chỉ có 23% là động kinh toàn thể cơn lớn, 57% là động kinh cục bộ, còn lại là những

thể khác [10]. Sự khác nhau này chủ yếu từ sự phát hiện và chẩn đoán, phân loại cơn động kinh ở đội ngũ nhân viên y tế không giống nhau. Điều này phản ánh việc chẩn đoán còn nhiều khoảng cách giữa các quốc gia, trong đó ở các nước đang và chậm phát triển thiếu hụt đội ngũ, phương tiện chẩn đoán nên đã bỏ sót nhiều thể động kinh khác nhau.

** Cận lâm sàng:*

Điện não đồ có vai trò quan trọng trong chẩn đoán bệnh động kinh. Tuy nhiên, việc ghi được những hoạt động kích phát động kinh hạn chế với kỹ thuật ghi điện não thông thường đang được áp dụng ở các cơ sở y tế. Chúng tôi chỉ gặp 3,8% điện não sau cơn có kết quả dương tính. Vì vậy, theo khuyến cáo để nâng cao hiệu quả chẩn đoán, nên áp dụng những kỹ thuật ghi điện não cao cấp hơn như điện não kéo dài, điện não đêm trắng, điện não video. Chẩn đoán hình ảnh sọ não được áp dụng cho tất cả BN để tìm nguyên nhân động kinh. Chủ yếu là không thấy tổn thương não với 62,3%. Theo Hội Chống động kinh Quốc tế, ở các nước đang và kém phát triển, tổn thương não do chấn thương sọ não và ký sinh trùng (sán não, sốt rét) có tỷ lệ cao hơn hẳn các nước phát triển vì ở các nước này tai nạn giao thông và điều kiện vệ sinh không tốt đang là vấn đề nổi cộm [11].

3. Điều trị bệnh động kinh

Trước khi nhập viện chỉ có 2/53 BN (3,8%) chưa được điều trị bằng thuốc chống động kinh. Số còn lại đều được

điều trị bằng thuốc, trong đó khoảng 3/4 BN điều trị chỉ bằng 1 loại thuốc. Có 3 loại thuốc được dùng là valproate (83%), carbamazepine (18,9%) và phenobarbital (39,8%). Kết quả này dễ lý giải bởi theo nhiều nghiên cứu trước đó đều cho thấy khoảng 63% BN động kinh được kiểm soát tốt chỉ bằng 1 loại thuốc duy nhất [12]. Ở nghiên cứu này, BN động kinh toàn thể chiếm chủ yếu nên valproate được coi là thuốc lựa chọn đầu tiên cho thể này. Phenobarbital có tác dụng trên nhiều thể động kinh và là thuốc duy nhất được cấp phát miễn phí cho người bệnh trên khắp cả nước theo Chương trình Chống động kinh Quốc gia nhiều năm nay, cũng gặp với tỷ lệ khá cao (39,8%). Mặc dù có nhiều tác dụng phụ trên hệ thần kinh trung ương, đặc biệt là hoạt động trí tuệ nhưng phenobarbital vẫn được sử dụng nhiều. Điều này cần có sự điều chỉnh trong thời gian tới để người bệnh động kinh được điều trị đúng phác đồ hơn, qua đó hiệu quả điều trị cao hơn, ít ảnh hưởng tới hoạt động trí tuệ của BN, góp phần đưa người bệnh trở lại với hoạt động cộng đồng bình thường.

Thuốc chống động kinh có nhiều tác dụng phụ nhưng suy giảm chức năng gan và tế bào máu ngoại vi, dị ứng thường gặp hơn và có thể ở mức độ nghiêm trọng. Chúng tôi gặp thuốc chống động kinh gây tăng men gan ở 3,8%, gây dị ứng ở 9,5% và giảm 3 dòng tế bào máu ngoại vi từ 1,9 - 5,7% BN. Những thuốc chống động kinh chuyển hóa chủ yếu qua hệ thống men Chytochrom-P450 ở gan nên độc tính lên gan đã được ghi nhận. Những biểu hiện dị ứng gặp ở nhiều mức độ, biểu hiện sớm cũng có thể muộn sau

10 - 15 ngày dùng thuốc. Mức độ tổn thương da nặng nề như hội chứng Stevens-Johnson và Lyell dẫn tới tử vong được ghi nhận ở nhóm thuốc carbamazepin cao hơn hẳn so với các thuốc khác. Dấu ấn sinh học *HLA-B*15:02* allele đã được chứng minh là yếu tố nguy cơ gây ra tình trạng dị ứng nặng kể trên liên quan tới carbamazepin trên đối tượng là người châu Á [13]. Vì vậy, trước khi dùng carbamazepin điều trị cho BN, kháng nguyên *HLA-B*15:02* allele cần được xét nghiệm, nếu dương tính thì chống chỉ định với carbamazepin. Nhưng trên thực tế, xét nghiệm này vẫn chưa được triển khai ở khu vực miền Bắc và miền Trung nên gây ra khó khăn nhất định cho bác sĩ trong việc đưa ra phác đồ điều trị với carbamazepin. Ở nghiên cứu này, BN có biểu hiện dị ứng nhưng ở mức độ nhẹ và được điều trị ổn định, không để lại di chứng nào.

KẾT LUẬN

Tỷ lệ BN động kinh điều trị nội trú tại Khoa Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103 là 1,7%. Tuổi trung bình $46,49 \pm 20,58$, tỷ lệ nam/nữ: 3,8/1. Thời gian mắc bệnh < 5 năm chiếm đa số với 69,8%, bệnh động kinh nguyên phát chiếm 73,6% với 39 BN. Động kinh toàn thể cơn co cứng co giật chiếm đa số với 69,8%. Thuốc a. valproat, carbamazepin và phenobarbital là 3 loại thuốc được dùng nhiều nhất (lần lượt 83%, 81,1% và 60,4%). Đa số kiểm soát được cơn động kinh (> 90% với động kinh toàn thể và > 70% với động kinh cục bộ). Tác dụng phụ (giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và dị ứng) gặp tỷ lệ nhỏ và kiểm soát được tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cao Hữu Hân, Nhữ Đình Sơn, Nguyễn Hoàng Thịnh, Trần Nguyên Hồng. Nghiên cứu cơ cấu bệnh tật tại Khoa Nội Thần kinh Bệnh viện 103 (2004 - 2008). Tạp chí Y Dược học Quân sự 2010; (2):54-59.
2. Nguyễn Văn Chương. Động kinh - Thực hành lâm sàng thần kinh học. NXB Y học 2005; 108-135.
3. Phan Việt Nga. Nghiên cứu chẩn đoán và theo dõi kết quả điều trị động kinh toàn thể ở trẻ em (từ 6 - 15 tuổi). Luận án Tiến sĩ Y học. Học viện Quân y. Hà Nội 2002.
4. Reynolds EH. The ILAE/IBE/WHO Global Campaign against Epilepsy: Bringing epilepsy "Out of the Shadows". Epilepsy Behav 2000; 1(04):S3-S8.
5. Nathalie Jetté, Kirsten M Fiest, Khara M Sauro, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology 2017; 88:296-303.
6. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: A network metaanalysis of individual participant data (Review). Cochrane database of systematic reviews 2018; Issue 6. Art. No.: CD011412. DOI: 10.1002/14651858.CD011412.pub2.
7. Doodipala Samba Reddy. The neuroendocrine basis of sex differences in epilepsy. Pharmacol Biochem Behav 2017; 152:97-104.
8. Carlos AM Guerreiro. Epilepsy: Is there hope? Indian J Med Res 2016 Nov; 144(5): 657-660.
9. Sanjeeb S, Rosemarie K, Daniel M, et al. People with epilepsy are diagnosed most often with unspecified epilepsy, followed by focal epilepsy, generalized convulsive epilepsy, and generalized nonconvulsive epilepsy-US Market Scan data, 2010-2015. Epilepsy & Behavior 2017. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.004>.
10. Hauser WA, Anneger JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia 1993; 34:453-648.
11. Neligan A, Willard AH, Josemir WS. The epidemiology of the epilepsies. In handbook of Clinical Neurology 2012; Vol. 107 (3rd series) Epilepsy, Part I. Elsevier B.V.113-128.
12. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000; 342:314-319.
13. Fricke-Galindo, H, Jung-Cook A, Llerena M, López-López. Pharmacogenetics of adverse reactions to antiepileptic drugs. Neurología 2018; 33(3):165-176.