

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH LAO TRẺ EM THEO HƯỚNG DẪN CỦA CHƯƠNG TRÌNH CHỐNG LAO QUỐC GIA TẠI KHOA NHI - BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Thị Hằng¹, Đinh Ngọc Sỹ², Hoàng Thanh Vân³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bệnh lao trẻ em theo Hướng dẫn của Chương trình Chống lao quốc gia tại khoa Nhi – Bệnh viện Phổi Trung ương. **Phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 333 bệnh nhi được chẩn đoán, điều trị bệnh lao theo hướng dẫn của Chương trình Chống lao quốc gia tại khoa Nhi, bệnh viện Phổi Trung ương, thời gian từ 01/01/2017 đến 01/01/2018. **Kết quả:** gần 1 nửa số bệnh nhi ở độ tuổi < 5 (48,8%) với thể lao chủ yếu là lao phổi (66,4%). Vị trí lao 1 cơ quan chiếm 70,3%; lao 2 cơ quan là 25,5%. Theo kết quả kháng sinh đồ thì chủ yếu là lao nhạy cảm (91,3%), tỷ lệ lao kháng nhiều thuốc, đa kháng thuốc, siêu kháng thuốc thấp (<3%). Các tác dụng không mong muốn của thuốc là mẩn ngứa (56,0%) và tăng men gan (48,0%). Hầu hết bệnh nhi có kết quả điều trị thành công (95,8%), tỷ lệ bỏ trị chung là 1,8% trong đó tỷ lệ bỏ trị của bệnh nhi lao phổi là 2,0%, của lao ngoài phổi là 0,9%. Tỷ lệ bỏ trị ở nhóm tuổi < 5 là 2,4%, cao hơn so với các nhóm tuổi khác. Tỷ lệ tử vong chung là 2,4%, trong đó tử vong ở nhóm lao phổi là 3%, nhóm lao ngoài phổi là 1,8%. Tử vong ở nhóm dưới 5 tuổi chiếm 3,1% và nhóm 10-15 tuổi chiếm 3,0%.

Từ khóa: Kết quả điều trị, lao trẻ em, chương trình chống lao quốc gia

SUMMARY

TREATMENT RESULTS OF CHILDREN'S TUBERCULOSIS FOLLOWING THE GUIDELINES FROM THE NATIONAL TUBERCULOSIS PROGRAM AT PEDIATRICS DEPARTMENT OF NATIONAL LUNG HOSPITAL

Objectives: to describe the results of Tuberculosis (TB) treatment in children according to the Guidelines of the National Tuberculosis Program at the Department of Pediatrics - National Lung Hospital.

Methods: A cross-sectional descriptive study was carried out among 333 pediatric patients diagnosed and treated for TB according to the guidelines of National Tuberculosis Program at the Department of Pediatrics -National Lung Hospital from January 1st, 2017 to January 1st, 2018. **Results:** Nearly half of the

pediatric patients were under the age of 5 (48.8%) with the majority was pulmonary TB (66.4%). TB located in 1 organ accounted for 70.3%; TB in 2 organs was 25.5%. According to the results of antibiogram, the majority was sensitive TB (91.3%), the rate of multi drug resistant and super-resistant tuberculosis were low (<3%). The adverse effects of the drug were rashes and itching on the skin (56.0%) and increased liver enzymes (48.0%). Most of the pediatric patients got successful treatment results (95.8%). The overall dropout rate was 1.8%, of which the dropout rate of pulmonary TB was 2.0%, extrapulmonary TB was 0.9%. The dropout rate in the age group of less than 5 was 2.4%, higher than that of other age groups. The overall mortality rate was 2.4%, of which the mortality rate in the pulmonary tuberculosis group was 3%, and in the extrapulmonary tuberculosis group was 1.8%. Mortality in the under 5 age group accounted for 3.1% and the 10-15 year old group accounted for 3.0%.

Keywords: Treatment results, children tuberculosis, National Tuberculosis Program

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lao hiện nay vẫn đang là vấn đề sức khỏe được quan tâm trên phạm vi toàn cầu. Đối với lao trẻ em, bên cạnh những khó khăn trong việc chẩn đoán bệnh thì việc điều trị bệnh cũng còn nhiều thách thức. Việc sử dụng kết hợp nhiều loại thuốc lao cùng với thời gian dùng thuốc kéo dài đã ảnh hưởng rất nhiều đến sự tuân thủ điều trị của trẻ và gia đình. Vấn đề dung nạp thuốc, nôn trớ khi uống thuốc, tác dụng không mong muốn của thuốc cũng ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị bệnh. Thất bại trong điều trị lao trẻ em do nguyên nhân chính là không tuân thủ điều trị (đặc biệt ở nhóm trẻ lớn), sự chậm trễ trong chẩn đoán bệnh và có thể do lao kháng thuốc. Vì vậy quá trình theo dõi, giám sát điều trị bệnh cho trẻ là rất quan trọng¹. Tỷ lệ thành công trong điều trị bệnh lao ở trẻ em trong các nghiên cứu trước đó là khá cao (trên 85%)². Nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ nghiêm trọng ở trẻ em được điều trị lao theo phác đồ điều trị khuyến cáo là rất thấp. Tỷ lệ tử vong hoặc để lại di chứng sau điều trị ở trẻ em thường gặp ở những bệnh nhân mắc các thể lao lao nặng, lao lan tràn như lao màng não hoặc bị chẩn đoán, điều trị muộn.

Bệnh viện Phổi Trung ương là tuyến cuối trong hệ thống điều trị lao toàn quốc, nơi có

¹Trường Đại học Y Hà Nội, Bệnh viện Phổi Trung ương

²Tổng hội Y học Việt Nam

³Bệnh viện Phổi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hằng

Email: hangnhi16382@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 14.8.2023

Ngày duyệt bài: 24.8.2023

chức năng xác định chẩn đoán cuối cùng cho bệnh nhân lao và đang chỉ đạo các tuyến trong hệ thống chương trình chống lao, quản lý điều trị bệnh nhân lao trên toàn quốc và bệnh nhi lao nói chung. Hiện nay, bên cạnh việc chẩn đoán và điều trị các thể lao nặng, lao khó, khoa Nhi của Bệnh viện cũng trực tiếp tham gia điều trị, theo dõi ngoại trú lao trẻ em. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này tại khoa Nhi - Bệnh viện Phổi Trung ương với mục tiêu nghiên cứu là đánh giá kết quả điều trị bệnh lao trẻ em theo Hướng dẫn của Chương trình Chống lao quốc gia.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu:

2.1.1. Địa điểm. Khoa Nhi, Bệnh viện Phổi Trung ương

2.1.2. Thời gian nghiên cứu. Từ 01/01/2017 đến 31/12/2018

2.2. Đối tượng nghiên cứu. Bệnh nhân được chẩn đoán, điều trị bệnh lao theo hướng dẫn của Chương trình Chống lao quốc gia và điều trị, theo dõi quá trình điều trị ngoại trú.

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

- Từ 15 tuổi trở xuống
- Được chẩn đoán và điều trị bệnh lao trẻ em theo hướng dẫn của Chương trình Chống lao quốc gia năm 2015³
- Được theo dõi điều trị ngoại trú tại khoa Nhi, khoa Khám bệnh- Đăng ký theo yêu cầu - Bệnh viện phổi Trung ương.

Chẩn đoán lao phổi khi trẻ có 1 trong 2 tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn 1: Có ít nhất 2 trong 3 yếu tố:

- Tiền sử tiếp xúc với nguồn lây lao trong vòng 1 năm trở lại đây;
- Có triệu chứng lâm sàng nghi lao phổi
- Có hình ảnh tổn thương nghi lao phổi trên phim Xquang ngực, CT ngực.

Tiêu chuẩn 2: Tìm thấy vi khuẩn lao trong các loại bệnh phẩm: đờm, dịch dạ dày, dịch não tủy, dịch màng phổi.

Chẩn đoán lao ngoài phổi khi trẻ có 2 trong 3 yếu tố:

- Có tiền sử tiếp xúc với nguồn lây trong vòng 1 năm.
- Triệu chứng lâm sàng nghi lao (tùy theo từng bộ phận bị lao).
- Dấu hiệu nghi lao trên phim chụp Xquang, siêu âm tùy theo bộ phận bị lao (cần chụp cả Xquang phổi, nếu thấy có tổn thương nghi lao trên phim chụp phổi rất có giá trị hỗ trợ cho chẩn đoán lao ngoài phổi).

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân:

- Được chẩn đoán và điều trị lao phổi tái phát
- Đã được chuyển y tế cơ sở theo dõi điều trị ngoại trú sau giai đoạn điều trị nội trú.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu. Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu

2.3.2. Cỡ mẫu và kỹ thuật chọn mẫu

Cỡ mẫu: tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trong thời gian tiến hành nghiên cứu sẽ được chọn tham gia vào nghiên cứu.

Kỹ thuật chọn mẫu: chọn toàn bộ bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn đưa vào nghiên cứu.

2.4. Đánh giá kết quả điều trị

- Khỏi: người bệnh lao phổi có bằng chứng vi khuẩn học tại thời điểm bắt đầu điều trị, có kết quả xét nghiệm đờm trực tiếp hoặc nuôi cấy âm tính tháng cuối của quá trình điều trị và ít nhất 1 lần trước đó.

- Hoàn thành điều trị: người bệnh lao hoàn thành liệu trình điều trị, không có bằng chứng thất bại, nhưng cũng không có xét nghiệm đờm trực tiếp hoặc nuôi cấy âm tính vào tháng cuối của quá trình điều trị và ít nhất 1 lần trước đó, bất kể không làm xét nghiệm hay không có kết quả xét nghiệm.

- Thất bại: người bệnh lao có kết quả xét nghiệm đờm trực tiếp hoặc nuôi cấy dương tính từ tháng thứ 5 trở đi của quá trình điều trị.

- Tử vong: người bệnh lao chết do bất cứ nguyên nhân gì trước hoặc trong quá trình điều trị lao.

- Không theo dõi được: người bệnh lao ngừng điều trị liên tục từ 2 tháng trở lên.

- Không đánh giá: người bệnh lao không được đánh giá kết quả điều trị. Bao gồm các trường hợp chuyển tới đơn vị điều trị khác và không có phản hồi kết quả điều trị, cũng như các trường hợp đơn vị báo cáo không biết kết quả điều trị của người bệnh.

- Điều trị thành công: tổng số khỏi và hoàn thành điều trị.

2.5. Xử lý số liệu: - Thu thập thông tin dựa trên bệnh án nghiên cứu

- Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 25.0.

2.6 Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu. Việc thu thập số liệu trong nghiên cứu được sự đồng ý của đơn vị quản lý (Bệnh viện Phổi Trung ương). Thông tin của bệnh nhi tham gia vào nghiên cứu được giữ bảo mật. Số liệu nghiên cứu chỉ phục vụ cho mục đích khoa học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian 1 năm, từ 01/1/2017 đến

01/1/2018, nhóm nghiên cứu đã thu tuyển được 333 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia vào nghiên cứu. Độ tuổi chủ yếu của đối tượng là dưới 5 tuổi (48,4%), nhóm tuổi từ 5 đến 10 chiếm 22,2% và từ 10 đến 15 tuổi chiếm 29,4%.

Bảng 3.1. Đặc điểm về thể lao và dạng kết hợp của lao trẻ em

Nội dung nghiên cứu	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Thể lao		
Lao phổi	221	66,4
Lao ngoài phổi	112	33,6
Dạng kết hợp		
Lao 1 cơ quan	234	70,3
Lao phổi hợp 2 cơ quan	85	25,5
Lao từ 3 cơ quan trở lên	14	4,2

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy hơn 1 nửa số bệnh nhi bị lao phổi (66,4%). Lao ngoài phổi chiếm 33,6%. Dạng lao 1 cơ quan chiếm chủ yếu (70,3%), lao phổi hợp 2 cơ quan là 25,5%.

Bảng 3.2. Phân loại lao và tác dụng không mong muốn của thuốc

Nội dung nghiên cứu	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Phân loại lao theo kết quả kháng sinh đồ		
Lao nhạy cảm	304	91,3

Bảng 3.4. Kết quả điều trị theo chẩn đoán thể lao của bệnh nhân lao

Chẩn đoán	Thành công		Bỏ trị		Tử vong	
	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Lao phổi	210	95,0	5	2,3	6	2,7
Lao ngoài phổi	109	97,3	1	0,9	2	1,8

Tỷ lệ điều trị thành công với lao phổi là 95,0% và với lao ngoài phổi là 97,3%. Tỷ lệ bỏ trị với lao phổi là 2,3%, với lao ngoài phổi là 0,9%. Tỷ lệ tử vong ở lao phổi là 2,7% và ở lao ngoài phổi là 1,8%.

Bảng 3.5. Kết quả điều trị theo nhóm tuổi của bệnh nhân lao

Nhóm tuổi	Thành công		Bỏ trị		Tử vong	
	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
< 5 tuổi	152	94,4	4	2,5	5	3,1
5- < 10 tuổi	73	98,6	1	1,4	0	0
10- 15 tuổi	94	96,0	1	1,0	3	3,0

Nhận xét: Nhóm tuổi có tỷ lệ điều trị thành công cao nhất là nhóm 5 đến 10 tuổi (98,6%). Nhóm dưới 5 tuổi có tỷ lệ thành công là 94,4%, và nhóm từ 10 đến 15 tuổi có tỷ lệ thành công là 96,0%. Nhóm tuổi dưới 5 có tỷ lệ tử vong là 3,1% và nhóm từ 10 đến 15 tuổi có tỷ lệ tử vong là 3,0%.

IV. BÀN LUẬN

Trong quá trình theo dõi điều trị lao ở trẻ em, nghiên cứu được thực hiện trên 333 trẻ có độ tuổi chủ yếu là dưới 5 tuổi (48,4%), nhóm tuổi từ 5 đến 10 chiếm 22,2% và từ 10 đến 15 tuổi chiếm 29,4%. Cơ cấu về độ tuổi này khá

Lao kháng đơn thuốc	14	4,2
Lao kháng nhiều thuốc	9	2,7
Lao kháng R/ đa kháng thuốc	5	1,5
Lao tiền siêu/ siêu kháng thuốc	1	0,3

Tác dụng không mong muốn của thuốc lao (n= 52)

Mẩn ngứa	28	56,0
Tăng men gan	24	48,0

Nhận xét: Kết quả phân loại lao theo kết quả kháng sinh đồ cho thấy hầu hết là lao nhạy cảm (91,3%). Lao kháng đơn thuốc chiếm tỷ lệ 4,2%, kháng nhiều thuốc chiếm 2,7%. Các dạng lao đa kháng thuốc và siêu kháng thuốc chiếm tỷ lệ thấp (1,5% và 0,3%). Các tác dụng phụ gặp phải của thuốc lao là mẩn ngứa (56,0%) và tăng men gan (48,0%).

Bảng 3.3. Kết quả điều trị của bệnh nhân lao

Kết quả	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Điều trị thành công	319	95,8
Thất bại điều trị	0	0
Bỏ trị	6	1,8
Tử vong	8	2,4

Nhận xét: Kết quả của nghiên cứu cho thấy tỷ lệ điều trị thành công chung của các loại lao là 95,8%, tỷ lệ bỏ trị là 1,8%, và tỷ lệ tử vong là 2,4%.

tương đương với nghiên cứu của tác giả Vukugah TA (2022) với tỷ lệ các nhóm tuổi từ 0 đến 4 tuổi chiếm 41,6%, nhóm từ 5 đến 9 tuổi là 23,3% và nhóm từ 10 đến 14 tuổi là 35,1%⁴. Kết quả nghiên cứu cho thấy hơn 1 nửa số bệnh nhi bị lao phổi (66,4%). Kết quả này phù hợp với số liệu báo cáo hàng năm của Chương trình Chống lao quốc gia, ở nước ta lao phổi chiếm khoảng 80% tổng số bệnh nhân lao, trong đó khoảng 70% là lao phổi có bằng chứng vi khuẩn lao. Nghiên cứu trên bệnh nhi ở Pakistan cũng cho thấy lao phổi chiếm 75,2% và lao ngoài phổi chiếm 24,8%⁵.

Vấn đề được các bác sĩ và bố mẹ quan tâm

trong quá trình điều trị lao cho trẻ là sự xuất hiện của các biến cố bất lợi của thuốc. Các thử nghiệm điều trị ở trẻ em sử dụng liệu pháp phối hợp trong nhiều chế độ khác nhau cho thấy thuốc chống lao với liều lượng hiện được khuyến cáo là dung nạp tốt. Phản ứng phụ nghiêm trọng là rất hiếm. Kết quả nghiên cứu này cho thấy các tác dụng phụ của thuốc lao là mẩn ngứa (56,0%) và tăng men gan (48,0%). Nghiên cứu ở Uzbekistan trên 302 trẻ, có 44,7% được báo cáo có tác dụng phụ của thuốc lao như: rối loạn tiêu hóa (28,5%), viêm gan (8,9%) và phản ứng da (8,6%)⁶. Tác giả Blount RJ (2014) nghiên cứu trên 103 trẻ ở Việt Nam cho thấy không có phản ứng phụ bất lợi nào đòi hỏi phải thay đổi điều trị và không có tử vong trong giai đoạn điều trị nội trú⁷.

Kết quả nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ điều trị thành công với lao phổi và lao ngoài phổi là trên 95%. Kết quả này tương đồng với báo cáo hàng năm của Chương trình Chống lao quốc gia, trong đó nêu rõ tỷ lệ thành công điều trị ở nước ta là khá cao. Đối với lao các thể, tỷ lệ thành công điều trị các năm 2014, 2015 và 2017 tương ứng là 91,5%; 94% và 87,4%); và tỷ lệ tử vong trong quá trình điều trị khoảng 3%. Tỷ lệ điều trị thành công đối với lao mới (cả lao phổi và lao ngoài phổi) được duy trì ổn định ở mức cao: năm 2016 là 93%; năm 2017 là 93,2%. Trên > 90% các trường hợp lao trẻ em là lao mới. Đối với lao ngoài phổi, tỷ lệ thành công điều trị cao trên 92% (92,4% - 94,7%). Trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Việt Nhung (2015) về bệnh lao ở Việt Nam trong sáu năm từ 2007 - 2012, tỷ lệ chữa khỏi các trường hợp dương tính mới là khá cao (trên 85%). Tỷ lệ chữa khỏi trung bình hàng năm trong sáu năm là 90,3%⁸. Trong nghiên cứu tại Ấn Độ theo độ tuổi của bệnh nhi cho thấy: tỷ lệ điều trị thành công thấp nhất ở nhóm dưới 1 tuổi (72,7%); nhóm trẻ trên 5 tuổi có tỷ lệ thành công điều trị cao hơn nhóm trẻ dưới 5 tuổi (86,5% và 82,2%)².

Nghiên cứu tại khoa Nhi - Bệnh viện Phổi Trung ương cho thấy: tỷ lệ bỏ trị với lao phổi là 2,3%, với lao ngoài phổi là 0,9%. Tỷ lệ tử vong ở lao phổi là 2,7% và ở lao ngoài phổi là 1,8%. Nhóm tuổi dưới 5 có tỷ lệ tử vong là 3,1% và nhóm từ 10 đến 15 tuổi có tỷ lệ tử vong là 3,0%. Kết quả về tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu này khá tương đồng với kết quả trong nghiên cứu đánh giá các yếu tố điều trị không thành công ở lao trẻ em của tác giả Hamid M (2019)⁵ khi tiến hành trên 1665 trẻ được chẩn đoán lao nhạy cảm và sử dụng thuốc lao từ 2016-2017: kết quả

điều trị không thành công là 197 trẻ (11,8%) trong đó 27 trẻ (1,6%) tử vong; 16 trẻ (1%) thất bại điều trị và 154 trẻ (9,3%) không được đánh giá.

V. KẾT LUẬN

Trong số các bệnh nhi được chọn vào nghiên cứu, thể lao gặp chủ yếu là lao phổi (66,4%). Vị trí lao 1 cơ quan chiếm đa số (70,3%). Theo kết quả kháng sinh đồ thì chủ yếu là lao nhạy cảm (91,3%). Tỷ lệ lao kháng nhiều thuốc, đa kháng thuốc, siêu kháng thuốc thấp (<3%). Các tác dụng không mong muốn của thuốc là mẩn ngứa (56,0%) và tăng men gan (48,0%). Hầu hết bệnh nhi có kết quả điều trị thành công (95,8%), tỷ lệ bỏ trị chung là 1,8% trong đó tỷ lệ bỏ trị của bệnh nhi lao phổi là 2,0%, của lao ngoài phổi là 0,9%. Tỷ lệ bỏ trị ở nhóm tuổi dưới 5 là 2,4%, cao hơn so với các nhóm tuổi khác. Tỷ lệ tử vong chung là 2,4%, trong đó tử vong ở nhóm lao phổi là 3%, nhóm lao ngoài phổi là 1,8%. Tử vong ở nhóm dưới 5 tuổi chiếm 3,1% và nhóm 10-15 tuổi chiếm 3,0%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **WHO.** Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2014.
2. **Tilahun G, Gebre-Selassie S.** Treatment outcomes of childhood tuberculosis in Addis Ababa: a five-year retrospective analysis. *BMC Public Health.* 2016;16(1):612.
3. **Chương trình Chống lao Quốc gia.** Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh lao. . 2015.
4. **Vukugah TA, Akoku DA, Tchoupa MM.** Epidemiology of Pediatric Tuberculosis and Factors Associated with Unsuccessful Treatment Outcomes in the Centre Region of Cameroon: A Three-Year Retrospective Cohort Study. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2022;2022:2236110. doi:10.1155/2022/22361107.
5. **Hamid M, Brooks MB, Madhani F, et al.** Risk factors for unsuccessful tuberculosis treatment outcomes in children. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222776. doi:10.1371/journal.pone.0222776.
6. **Abdusalomova M, Denisiuk O, Davtyan H, et al.** Adverse Drug Reactions among Children with Tuberculosis in Tashkent, Uzbekistan, 2019. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(14):7574. doi:10.3390/ijerph18147574.
7. **Blount RJ, Bao Tran, Jarlsberg LG, et al.** Childhood tuberculosis in northern Viet Nam: a review of 103 cases. *PLoS One.* 2014; 9(5)doi:10.1371/journal.pone.0097267. eCollection 2014.
8. **Nhung NV, Hòa NB, Huyền PK, Hennig C, et al.** Tuberculosis case notification data in Viet Nam, 2007 to 2012. *Western Pac Surveill Response J.* 2015;6(6):7 - 14. doi:10.2471/WPSAR.2014.5.2.005.