

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ, ШИНЖЛЭХ УХААН, СПОРТЫН
ЯАМ АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

Гар бичмэлийн эрхтэй ©

БАТЧУЛУУНЫ БАТЗАЯА

**СУРГУУЛИЙН ӨМНӨХ НАСНЫ ХҮҮХДИЙН ДУНД ЭМЭНД ТЭСВЭРТЭЙ
БАКТЕРИЙН КОЛОНИЗАЦИЙГ ИЛРҮҮЛСЭН ДҮН**

Е09120108-Бичил амь судлал

Анагаах ухааны магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл

Улаанбаатар хот
2018 он

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ, ШИНЖЛЭХ УХААН, СПОРТЫН
ЯАМ АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ,
БАТЧУЛУУНЫ БАТЗАЯА

**СУРГУУЛИЙН ӨМНӨХ НАСНЫ ХҮҮХДИЙН ДУНД ЭМЭНД ТЭСВЭРТЭЙ
БАКТЕРИЙН КОЛОНИЗАЦИЙГ ИЛРҮҮЛСЭН ДҮН**

Эрдэм шинжилгээний ажлын удирдагч:

АУ-ы доктор, дэд профессор Ч.Баттогтох

Эрдэм шинжилгээний ажлын шүүмжлэгч:

АУ-ы доктор Я.Мөнхдэлгэр

Улаанбаатар хот
2018 он

СУРГУУЛИЙН ӨМНӨХ НАСНЫ ХҮҮХДИЙН ДУНД ЭМЭНД ТЭСВЭРТЭЙ БАКТЕРИЙН КОЛОНИЗАЦИЙГ ИЛРҮҮЛСЭН ДҮН

Үндэслэл: Эмэнд тэсвэртэй бактерийн тархалт ихсэж байгаа нь дэлхий нийтийн тулгамдаж буй асуудлын нэг болоод байна. ӨҮБЛ энзим ялгаруулдаг *Enterobacteriaceae* нь манай орны эрүүл мэндийн тусламж үйлчилгээний томоохон асуудлын нэг билээ. Бичил биетний эмэнд тэсвэржилтийг хязгаарлах олон талт үйл ажиллагааны нэг нь эмэнд тэсвэртэй бичил биетэн (ЭТБ)-ийг илрүүлэх, түүний молекул хэв шинжийг тодорхойлох явдал юм.

Зорилго: Сургуулийн өмнөх насны хүүхдийн дунд тохиолдож буй эмэнд тэсвэртэй бактерийн колонизацийн тархалтыг тодорхойлох

Арга, аргачлал: Судалгаанд Улаанбаатар хотын 4 дүүрэг болон Говь-Алтай аймаг, Архангай аймаг, Сүхбаатар аймгийн тус бүр 2 цэцэрлэгийг санамсаргүй түүврийн аргаар сонгон хамруулсан. Сонгосон цэцэрлэгт хүмүүжиж буй нийт 971 эрүүл хүүхдээс шулуун гэдэсний арчдас авч өргөтгөсөн үйлдэлтэй бета лактамаза ялгаруулдаг *Enterobacteriaceae*, ванкомицинд тэсвэртэй *Enterococcus spp* болон карбапенемд тэсвэртэй *Enterobacteriaceae* илрүүлэх өнгөт тэжээлт орчинд (CHROMagar) анхдагч илрүүлэг шинжилгээг хийсэн. Бичил биетний эцсийн ялган дүйлтийг VITEK-2 (BTЭ, KTЭ) болон MALDI-TOF автомат анализатороор (ӨҮБЛ ялгаруулдаг *Enterobacteriaceae*) хийсэн. Бид ХБНГУ-ын Хейнри Хайнагийн Их Сургуулийн Микробиологийн Институтэд шинжлэгдэхүүнийг илгээж бичил биетний эцсийн ялган дүйлтийг MALDI-TOF бүрэн автомат анализатороор мөн тэсвэржилтийн ген хэв шинжийг мультифлекс ПГУ-ын аргаар тус тус баталгаажуулсан. Бактерийн антибиотикт мэдрэг чанарыг дискээс нэвчүүлэх аргаар тодорхойлсон. Мөн асуумж судалгааны аргаар зарим хүчин зүйлийг тодруулсан (ерөнхий бүртгэлийн хэсэг, антибиотик эмийн хэрэглээ, эмнэлэгт хэвтсэн байдал, нэг ангид хүмүүждэг хүүхдийн тоо, орон сууцны нөхцөл)

Үр дүн: Илрүүлэг шинжилгээгээр нийт шинжлэгдэхүүний 20% (194/971) (95% CI 15-18)-д эмэнд тэсвэртэй бактерийн колонизаци илэрсэн. Үүнээс өргөтгөсөн үйлдэлтэй бета лактамаза ялгаруулдаг *Enterobacteriaceae* 186 (19.2%), карбапенемд тэсвэртэй энтеробактер 3 (0.3%), ванкомицинд тэсвэртэй энтерококк 5 (0.5%) илэрсэн. Бичил биетний зүйлийн хувьд ӨҮБЛ ялгаруулдаг *E.coli*-ийн омог 92%-ийг эзэлж байлаа. Антибиотик тэсвэржилтийг олон улсын стандартыг баримтлан тодорхойлоход

цефалоспорин, фторхинолин, фолийн хүчлийн ингибитор болон аминогликозидын бүлгийн антибиотикүүдэд 77-100% нь тус тус тэсвэржсэн байна. Монгол хүүхдийн дунд ӨҮБЛ-ийн СТХ-M9 болон СТХ-M1 хэлбэрийн тэсвэржилтийн ген хэв шинж бүхий бактерийн колонизаци давамгайлал илэрч байна.

Дүгнэлт: Манай орны цэцэрлэгийн насны хүүхдийн дунд СТХ-M1,9 тэсвэржилтийн хэв шинжээр нөхцөлдсөн ӨҮБЛ ялгаруулдаг *Enterobacteriaceae*-ийн (19.2%) ялангуяа *E.coli* (172/186) омгийн тархалт харьцангуй өндөр байна.

DETECTION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE BACTERIAL COLONIZATION AMONG THE PRESCHOOL CHILDREN

Background The increase in prevalence of antimicrobial resistance is a worldwide problem. The antibiotic resistance bacteria is an emerging problem and a burden of the Mongolian hospital setting, across all ages. But there is no data for antibiotic resistance bacterial colonization in community setting of Mongolia, especially in preschool age children.

Aim Determining the prevalence of faecal carriers of antibiotic resistance bacterial colonization among the children who are attending at day care centers of Mongolia

Materials and methods A cross sectional study performed between February to May 2017 involving preschool children's day care centers of 4 different districts of Ulaanbaatar city and 3 different aimags of Mongolia. Under the parent's consent, we collected rectal swabs from 971 healthy children from randomly selected 6 day care centers from Bayanzurkh, Bayangol, Chingeltei and Baganuur districts of Ulaanbaatar city and also 6 day care centers from Sukhbaatar, Arkhangai and Gobi-Altai aimags. The children were excluded that antibiotic taken within 4 weeks before and had been hospitalized within a year. The screening test was conducted by agar. The ESBL producing bacterial species final identification (MALDI TOF and VITEK-2 analyzer) and genetic typing tests were done at Institute of Medical Microbiology and Hospital Hygiene, Heinrich-Heine-University of Dusseldorf, Germany.

Results Of these participants, 20% (194/971) (95% CI 17-22) were colonized with antibiotic resistance bacteria and 777 (80%) were non antibiotic resistance bacteria. Of these, one hundred eighty six (19.2%) were colonized with ESBL producers, five (0.5%) were VRE and three (0.3%) were CRE. According to genotyping analysis, ESBL producers were mostly belonged to CTX-M-9 (138/186) and others were CTX-M-1(48/186). ESBL producers detected more common in boys than girls ($p=0.04$). But detection rate is not different between city and urban site and also among children's age group. Most of antibiotic resistance bacteria were resistance to cefotaxime (94%), followed by trimethoprim–sulfamethoxazole (77.4%) respectively.

Conclusion This study shows a high prevalence (20%) of day care center's children with faecal CTX-M-9 and CTX-1 producing *E.coli* isolates in Mongolia.

ГАРЧИГ

ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ	8
ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ	9
ХҮСНЭГТИЙН ЖАГСААЛТ	9
УДИРТГАЛ	10
Судалгааны ажлын үндэслэл	10
Судалгааны ажлын зорилго	11
Судалгааны ажлын зорилт	11
Судалгааны ажлын практик ач холбогдол	11
Судалгааны үр дүнг хэлэлцүүлсэн байдал	12
Судалгааны ажлын үр дүнгээр хэвлэн нийтлүүлсэн бүтээл	12
НЭГДҮГЭЭР БҮЛЭГ. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ	13
1.1 Бактерийн эсрэг үйлдэлтэй эмийн бэлдмэл (антибиотик)	13
1.2 Антибиотикийн үйлчлэх механизм	14
1.3 Антибиотикийн үйлдлийн хүрээ	17
1.4 Бактери эмийн бэлдмэлд тэсвэржих	17
1.5 Тэсвэржилтийн ген дамжих механизм	19
Антибиотикийн тэсвэржилт үүсэх механизм	20
1.6 Олон эмэнд тэсвэртэй бактери (ОЭТБ)	26
1.7 Өргөтгөсөн үйлдэлтэй бета лактамаза ялгаруулдаг Enterobacteriaceae	27
1.8 Ванкомицинд тэсвэртэй <i>Enterococcus spp</i>	33
1.9 Карбапенемд тэсвэртэй <i>Enterobacteriaceae</i>	35
ХОЁРДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН БА АРГА ЗҮЙ	38
2.1 Судалгааны загвар	38
2.2 Судалгааны хамрах хүрээ	38
2.3 Судалгааны түүвэр, түүврийн хэмжээ	38

2.4 Судалгааны ажлын хэрэглэгдэхүүн	38
2.5 Судалгааны ажлын материал, арга зүй	38
2.5.2 Өсгөвөрлөх болон ялган дүйх шинжилгээ	39
2.5.3 Антибиотикт мэдрэг чанарыг тодорхойлох шинжилгээ	39
А. <i>Enterobacteriaceae</i> -ийн AmpC хэлбэрийн тэсвэржилтийг дискээс нэвчүүлэх аргаар тодорхойлох	40
Б. КТЭ-ийг илрүүлэх ходже (hodge) тестийн арга	40
А. Бактерийн өсгөврөөс ДНХ ялгах	41
Б. ВТЭ-ийн тэсвэржилтийн ген хэв шинжийг тодорхойлох	41
2.6 Үр дүнгийн статистик боловсруулалт	42
ГУРАВДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ҮР ДҮН	43
3.1 Судалгаанд хамрагдсан байдал	43
3.2 Эмэнд тэсвэртэй бактерийн колонизацийг илрүүлсэн дүн	44
3.3 Өргөтгөсөн үйлдэлтэй бета лактамаза ялгаруулдаг <i>Enterobacteriaceae</i> -ийн колонизацийг илрүүлсэн дүн	46
3.4 Ванкомицинд тэсвэртэй <i>Enterococcus spp</i> -ийн колонизацийг илрүүлсэн дүн	50
3.5 Карбапенемд тэсвэртэй <i>Enterobacteriaceae</i> -ийн колонизацийг илрүүлсэн дүн	51
ДӨРӨВДҮГЭЭР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ ҮР ДҮНГИЙН ХЭЛЦЭМЖ	53
СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ДҮГНЭЛТ	60
СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ПРАКТИК ЗӨВЛӨМЖ	61
НОМ ЗҮЙ	62

HOM 3ҮЙ

1. Jeffreys C, Pommerville Fundamentals of microbiology 10th edition
2. Performance standards for antimicrobiol susceptibility testing. CLSI document M100-S25. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA
3. S.M.Hijazi, M.A.Fawzi, F.M.Ali and K.H.Abd El Galil. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases producing *Enterobacteriaceae* in healthy children and associated risk factors. Hijazi *et al. Ann Clin Microbiol Antimicrob* (2016) 15:3
4. Nicole Stoesser, Sivilay Xayaheuang, Manivanh Vongsouvath, et all. Colonization with *Enterobacteriaceae* producing ESBLs in children attending preschool childcare facilities in the Lao People's Democratic Republic. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 1893–1897
5. Christopher Alan Moxon, Stephane Paulus. Beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* infections in children. Journal of Infection (2016) 72, S41eS49
6. Tellevik, M. G., Blomberg, B., Kommedal, Ø., Maselle, S. Y., Langeland, N., & Moyo, S.J.(2016). High Prevalence of Faecal Carriage of ESBL-Producing Enterobacteriaceae among Children in Dar es Salaam, Tanzania. PLOS ONE, 11(12), e0168024.
7. Jim O'Neill. 'Review on Antimicrobial Resistance. *Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations*. 2014.
8. Б.Очбадрах “Өргөтгөсөн үйлдэлтэй бета-лактамаз ялгаруулдаг Грам сөрөг нянгийн плазмидын судалгаа” Е 723200 Молекул биологи
9. Centers for Disease Control and Prevention CDC-FAQs AboutESBLs – HAI,VRE and the Clinical Laboratory - HAI
- 10.Т.Хосбаяр. “Монголд ялгасан олон эмэнд тэсвэртэй бактерийн молекул эпидемиологийн судалгаа” АУ-ны доктрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл УБ хот, Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухааны Их Сургууль 2013 он.
- 11.Septimus EJ, Schweizer ML. 2016. Decolonization in prevention of health care-associated infections. Clin Microbiol Rev 29:201–222.
- 12.Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev. 2001;14:933–51.

13. Togneri A, Lopardo H, Corso A. Bacteremia caused by *Enterococcus gallinarum* with a high level of glycopeptide resistance: 1st documented cases in Argentina, *Rev Argent Microbiol.* 2003 Apr-Jun;35(2):96-9.
14. Latania K. Logan, Laura A. Meltzer, James B. McAuley, Mary K. Hayden, Todd Beck, Nikolay P. Braykov, Ramanan Laxminarayan, and Robert A. Weinstein for the CDC Epicenters Prevention Program "Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* Infections in Children": A Two-Center Case–Case–Control Study of Risk Factors and Outcomes in Chicago, Illinois
15. Latania K. Logan, John P. Renschler, Sumanth Gandra, Robert A. Weinstein, Ramanan Laxminarayan, for the Centers for Disease Control and Prevention Epicenters Program "Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in children, United States 1997-2012
16. Amita Jain, Rajesh Mondal "Prevalence and antimicrobial resistance pattern of Extended Spectrum β lactamase producing *Klebsiella* spp isolated from cases of neonatal septicemia" *Indian J Med Res* 125, Jan 2007 pp-89-94
17. Nalini Singh-naz, Ambreen Sleemi, Andreas Paikis, Kantilal M. Patel, and Joseph M. Campos Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Colonization in Children
18. Edmond MB, Ober JF, Dawson JD, Weinbaum DL, Wenzel RP. Vancomycin resistant enterococcal bacteremia: natural history and attributable mortality. *Clin Infect Dis.* Dec 1996
19. Nalini Singh-Naz, Ambreen Sleemi, Andres Pikis "Vancomycin resistance *Enterococcus faecium* colonization in children" *Journal of clinical microbiology*, Feb.1999, p, 413-316
20. Juan L. Mksqueda-Gomez "Molecular epidemiology and risk factor of bloodstream infections caused by Extended Spectrum β lactamase producing *K. pneumoniae* A case control study" *International journal of Infection diseases* 2008 p:653-659
21. Я.Мөнхдэлгэр "Эмгэгтөрөгч *Escherichia coli*-ийн хоруу чанарыг тодорхойлсон судалгаа" АУ-ы докторын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл, УБ хот, Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль, 2016
22. Fred C. Tenover M. Jasmine Mohammed "Detection and Reporting of Organisms Producing Extended Spectrum β lactamases: Survey of Laboratories in Connecticut" *Journal of Clinical Microbiology*, Dec 1999

23. Levy SB. The 2000 Garrod lecture. Factors impacting on the problem of antibiotic resistance. Jan 2002;49(1):25-30
24. Aarestrup F.M AMS, Hanne-Dorthe Emborg, Karl Pedersen, Reni S. Hendriksen, and Flemming Bager. Effect of Abolishment of the Use of Antimicrobiol Agents for Growth Promotion on Occurrence of Antimicrobiol Resistance in Fecal Enterococci from Food Animals in Denmark. Antimicrobiol Agents and Chemotherapy. 2001;45(7):2054-2059
25. Barbosa TM, Levy SB. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. Drug Resistance Updates. 2000; 303-311
26. Zaffiri L, Gardner J, Toledo-Pereyra LH. History of antiotics Apr 2012 67-77
27. Caroline Dallenne, Anaëlle Da Costa Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important β -lactamases in Enterobacteriaceae, J Antimicrob Chemother 2010; 65: 490–495
28. E. de Jonge et al, Carriage of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria after discontinuation of selective decontamination of the digestive tract (SDD) or selective oropharyngeal decontamination (SOD) 2018.
29. Maria Bagattini “Molecular epidemiology of extended spectrum β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit” journal of antimicrobiol Chemotherapy 2006 979-982
30. Luvsansharav UO, Hirai I, Nakata A, et al. Prevalence of and risk factors associated with faecal carriage of CTX-M β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in rural Thai communities. J Antimicrob Chemother. Jul;67(7):1769-1774
31. Жамба Г, Санжмятав Г, Дандий Д Анагаах Ухааны Бичил Амь Судлал I боть УБ хот Мөнхийн Үсэг, 2014 он
32. Ahmed SF¹, Ali MM, Mohamed ZK, Moussa TA, Klena JD “Fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases and AmpC-producing *Escherichia coli* in a Libyan community” Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2014 Jun 16;13:22.
33. Kim J, Lim Yumi. “Prevalence of Derepressed AmpC Mutants and Extended Spectrum β lactamase Producers among Clinical Isolates of *Enterobacter* spp., and *Serratia marcescens* in Korea” Clinical Microbiology 2005
34. D.Ivanova “Extended Spectrum β lactamase producing *Serratia marcescens* outbreak in a Bulgarian hospital” Journal of Hospital Infection 2008.

35. Santos RP, Mayo TW, Siegel JD. Healthcare epidemiology: active surveillance cultures and contact precautions for control of MDROrganisms:ethical considerations. *Clin Infect Dis*. Jul 1 2008 p-110-116
36. Birgy A, Cohen R, Levy C, et al. Community faecal carriage of Extended Spectrum β lactamase producing Enterobacteriaceae in french children. *BMC Infect Dis*. Nov 21;12(1):315
37. Kaarme J¹, Molin Y, Olsen B, Melhus A."Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in healthy Swedish preschool children" *Acta Paediatr*. 2013 Jun;102(6):655-60.
38. Tacconelli E, Cataldo MA. Ancomycin resistance Enterococci (VRE): transmission and control, Feb 2008.
39. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended spectrum beta lactamases (ESBL) in the community. *J Antimicrob Chemother*. Jul 2005.
40. Terri Stillwell, Michael Green, Karen Barbadora, Juliet G. Ferrelli, Terri L. Roberts, Scott J. Weissman, and Andrew Nowalk " Outbreak of KPC-3 Producing Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a US Pediatric Hospital"
41. Woerther, P.-L., Andremont, A., & Kantele, A. (2017). Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. *Journal of Travel Medicine*, 24(suppl_1), S29–S34.
42. Logan, L. K., & Weinstein, R. A. (2017). The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *The Journal of Infectious Diseases*, 215(suppl_1), S28–S36.
43. Tiftha, M., Ferjani, A., Mallouli, M., Mlika, N., Abroug, S., & Boukadida, J. (2017). Carriage of multidrug-resistant bacteria among pediatric patients before and during their hospitalization in a tertiary pediatric unit in Tunisia. *Libyan Journal of Medicine*
44. Buffie CG, Pamer EG. 2013. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol* 13:790–801.
45. Williams V, Simor AE, Kiss A, McGeer A, Hirji Z, Larios OE, Moore C, Weiss K. 2015. Is the prevalence of antibiotic-resistant organisms changing in Canadian hospitals? Comparison of point-prevalence survey results in 2010 and 2012. *Clin Microbiol Infect* 21:553–559.

46. Marit G, Televik, Bjorn Blomberg "High prevalence of faecal carriage of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* among children in Dar es Salaam, Tanzania" Plos ONE 11(12):e0168024.
47. Kader AA¹, Kamath KA "Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in the community" East Mediterr Health J. 2009 Nov-Dec;15(6):1365-70.
48. Bassyouni RH, Gaber SN, Wegdan AA." Fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase- and AmpC- producing *Escherichia coli* among healthcare workers" J Infect Dev Ctries. 2015 Mar 15;9(3):304-8.
49. G. van den Bunt, A. Iliakopoulos, D.J. Mevius "ESBL/AmpC producing *Enterobacteriaceae* in households with children of preschool age: prevalence, risk factors and co-carriage" J. antimicrob Chemother 2017; 589-595
50. Reiko Kariyama, Ritsuko Mitsuhashi, Joseph W. Chow "Simple and reliable multiplex PCR assay for surveillance isolates of Vancomycin resistance *Enterococci*" Journal of clinical microbiology, Aug, 2000, p. 3092-3095.
51. Baljin, B., Baldan, G., Chimeddorj, B., Tulgaa, K., Gunchin, B., Sandag, T. Wendel, A. F. (2016). Faecal Carriage of Gram-Negative Multidrug-Resistant Bacteria among Patients Hospitalized in Two Centres in Ulaanbaatar, Mongolia. PLOS ONE, 11(12),
52. Kao CY, Udval U, Huang YT, Wu HM, Huang AH, Bolormaa E, Yan JJ, Urangoo Z, Batbaatar G, Khosbayar T, Wu JJ.. Molecular characterization of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. isolates in Mongolia, J Microbiol Immunol Infect. 2016 Oct;49(5):692-700
53. Novais C, Coque TM, Sousa JC, Peixe LV Antimicrobial resistance among faecal enterococci from healthy individuals in Portugal, Clin Microbiol Infect. 2006 Nov;12(11):1131-4.