

TÌNH HÌNH NHIỄM KHUẨN BỆNH VIỆN NĂM 2010 TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH BÌNH ĐỊNH

Huỳnh Thị Vân¹, Trịnh Hồ Tinh¹, Nguyễn Thị Phương¹, Nguyễn Thị Thanh¹

TÓM TẮT

Điều tra cắt ngang nhiễm khuẩn bệnh viện (NKBV) tại bệnh viện đa khoa tỉnh Bình Định vào tháng 9/2010 cho thấy tại thời điểm điều tra có 711 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Tỷ lệ NKBV 4,8% với 03 loại NKBV chính là nhiễm khuẩn vết mổ (NKVM) 29,9%, nhiễm khuẩn da và mô mềm 23,5%, nhiễm khuẩn hô hấp 20,6%. Tỷ lệ NKBV khoa Hồi sức nội 42,9%, Hồi sức ngoại 18,8%. Một số thủ thuật xâm lấn là yếu tố nguy cơ gây NKBV: thông khí hỗ trợ (OR = 31; p = 0,001), đặt thông tiểu (OR = 8,7; p < 0,05). Tỷ lệ NKVM theo tình trạng phẫu thuật: sạch 2,2% ; sạch - nhiễm 2,6% với p < 0,01. Tác nhân gây NKBV thường gặp là các vi khuẩn gram âm chiếm 72%. Tỷ lệ sử dụng kháng sinh 69%, trong đó 47,4% BN sử dụng ≥ 02 KS. Kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật sạch 3,7%. Thời gian nằm viện trung bình ở bệnh nhân NKBV là 22,91 ngày, bệnh nhân không NKBV là 9,73 (p < 0,001).

ABSTRACT

PREVALENCE OF NOSOCOMIAL INFECTION AT BINH DINH PROVINCIAL GENERAL HOSPITAL IN 2010

Huynh Thi Van¹, Trinh Ho Tinh¹, Nguyen Thi Phuong¹, Nguyen Thi Thanh¹

The cross sectional study in Binh Dinh provincial general hospital in 9/2010 show at the survey are eligible 711 patients studied. The rate of nosocomial infections (NIs) was: 4,8% with 03 common NIs kinds were surgical site infection 29.9%, skin and soft tissue infection 23.5%, respiratory infection 20.6%, internal intensive care unit occupied: 42.9%, surgical intensive care unit occupied: 18.8%. Risk factors for NIs were: invasive ventilation (OR = 31; P=0.001), indwelling urinary catheter (OR = 8.7; P<0.05). The rate of SSI: : clean wound 2.2% ; clean-contaminated wound 2.6% (p<0,01). Common pathogens caused NIs was the gram-negative bacteria accounted for 72%. Antibiotic was used for 69% of surveyed patients, in which 47.4% patients used more than one kind of antibiotic. Antibiotic prophylaxis in clean wound was 3.7%. The mean overall length of stay for patients who developed an NIs was 22.91 significantly higher than patients who did not developed an NIs 9.73 (p<0.001).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn bệnh viện (NKBV) đang là vấn đề được đặc biệt quan tâm không những ở các nước

phát triển mà còn là vấn đề ưu tiên hàng đầu ở các nước đang phát triển. NKBV có tác động rất lớn, làm gia tăng tần suất mắc bệnh, tăng chi phí điều trị, kéo dài thời gian nằm viện, tăng tỷ lệ tử vong và làm gia tăng sự trở lại của các dòng vi khuẩn kháng

1. Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bình Định

Bệnh viện Trung ương Huế

kháng sinh. Ngày nay giảm tỷ lệ NKBV đang là một thách thức thật sự đối với các nhà quản lý bệnh viện, các thầy thuốc và điều dưỡng lâm sàng. NKBV vẫn còn là vấn đề nan giải ngay cả ở các nước tiên tiến, với tỷ lệ nhiễm khuẩn 5 – 10% [11]. Việt Nam theo báo cáo của Vụ điều trị - Bộ Y tế năm 2005, tỷ lệ NKBV chung trong 11 bệnh viện đại diện các khu vực trong cả nước là 5,7% [5] và tại BVĐK tỉnh Bình Định năm 2007 là 7,3% ,năm 2008 là 5,8%, năm 2009 là 7,8 [9].

Trong tình hình hiện nay, việc quản lý NKBV đang được đề ra một cách cấp bách và một trong những biện pháp hiệu quả làm giảm NKBV là giám sát NKBV, phản hồi kết quả và đề ra biện pháp can thiệp. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu:

- Xác định tỷ lệ, phân bố, tác nhân và các yếu tố liên quan tới NKBV.
- Tình hình sử dụng kháng sinh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: Bệnh nhân (BN) nội trú đang điều trị tại các khoa lâm sàng trong cùng thời điểm nghiên cứu ngày 29/9/2010.

- Tiêu chuẩn chọn mẫu nghiên cứu: BN nhập viện > 48 giờ kể cả BN xuất viện, chuyển viện trong ngày điều tra. Tiêu chuẩn loại trừ: những BN có thời gian nằm viện ≤ 48 giờ.

2.2. Phương pháp: Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

- Nhóm điều tra gồm: mỗi khoa lâm sàng tham gia 01 bác sĩ và 01 điều dưỡng, được tập huấn trước khi thực hiện nghiên cứu về tiêu chuẩn chẩn đoán NKBV và phương pháp thu thập dữ liệu.

- Phiếu giám sát NKBV: Sử dụng mẫu phiếu điều tra do Vụ Điều trị - Bộ Y Tế ban hành. Mỗi bệnh nhân được lập một phiếu giám sát riêng, gồm các thông tin liên quan tới BN, chẩn đoán lúc vào viện, tình trạng nhiễm trùng ban đầu, các thủ thuật xâm lấn, tình trạng NKBV, kết quả nuôi cấy vi sinh và kháng sinh đồ, kháng sinh sử dụng.

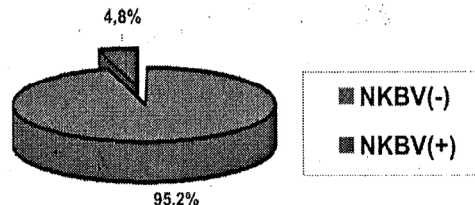
- Tiêu chuẩn chẩn đoán NKBV: dựa vào bộ Tiêu chuẩn chẩn đoán NKBV của Trung tâm kiểm soát

bệnh tật Hoa Kỳ được Vụ Điều trị - Bộ Y Tế biên soạn lại [1].

- Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS.

III. KẾT QUẢ

3.1. Tỷ lệ và phân bố nhiễm khuẩn bệnh viện:



Biểu đồ 1. Tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện.

Trong tổng số 711 BN điều tra có 34 NKBV chiếm tỷ lệ 4,8%.

Bảng 1. Phân bố nhiễm khuẩn bệnh viện theo vị trí.

Vị trí NKBV	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Nhiễm khuẩn hô hấp	7	20,6
Nhiễm khuẩn máu	5	14,7
Nhiễm khuẩn tiết niệu	3	8,8
Nhiễm khuẩn vết mổ	10	29,5
Nhiễm khuẩn da và mô mềm	8	23,5
Nhiễm khuẩn vết bỏng	1	2,9

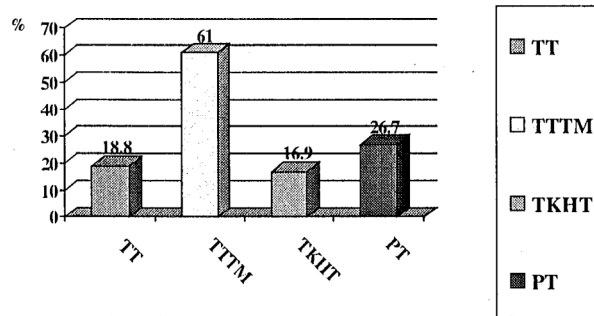
Nhiễm khuẩn vết mổ (NKVM) chiếm tỷ lệ cao nhất 29,5%, tiếp đến nhiễm khuẩn da và mô mềm 23,5%, nhiễm khuẩn hô hấp (NKH) 20,6% nhiễm khuẩn tiết niệu (NKTN) 8,8%.

Bảng 2. Phân bố nhiễm khuẩn bệnh viện theo khu vực điều trị

Khu vực điều trị	Mẫu	Số NKBV	%
Khối Ngoại	271	18	6,6
Hồi sức Ngoại	16	3	18,8
3 chuyên khoa	28	0	0,0
Sản	42	2	4,8
Khối Nội	224	5	2,2
Hồi sức Nội	14	6	42,9
Khối Nhi	116	0	0,0
Tổng cộng	711	34	4,8

Hồi sức Nội có tỷ lệ NKBV cao nhất 42,9%, Hồi sức Ngoại có tỷ lệ NKBV 18,8%, khối Ngoại 6,6% và Sản 4,8%.

3.2. Yếu tố nguy cơ gây nhiễm khuẩn bệnh viện và mối liên quan



Biểu đồ 2. Tỷ lệ các thủ thuật xâm lấn.

Tiêm truyền tĩnh mạch (TTTM) là thủ thuật xâm lấn (TTXL) chiếm tỷ lệ cao nhất 61%, phẫu thuật (PT) 26,7% và đặt thông tiểu (TT) 18,8%, thông khí hỗ trợ 19,9%.

Bảng 3. Liên quan giữa thông khí hỗ trợ và nhiễm khuẩn hô hấp

	Có NKHH	Không NKHH	Tổng cộng
Có TKHT	6(5%)	114(95%)	120
Không TKHT	1(0,2%)	590(99,8%)	591
$X^2 = 23,87$ $p = 0,001$ $OR = 31$			711

Có mối liên quan giữa thông khí hỗ trợ (TKHT) và NKHH, những người có thông khí hỗ trợ sẽ có nguy cơ bị NKHH cao gấp 31 lần so với những người không có TKHT với $p = 0,001$.

Bảng 4. Liên quan giữa thủ thuật xâm lấn đường máu và nhiễm khuẩn máu

	Có NKM	Không NKM	Tổng cộng
Có TTXL đường máu	4(0,9%)	430(99,1%)	434
Không TTXL đường máu	1(0,4%)	276(99,6%)	277
$X^2 = 0,761$ $p > 0,05$ $OR = 2,5$			711

Không có mối liên quan giữa thủ thuật xâm lấn đường máu và NKH $p > 0,05$.

Bảng 5. Liên quan giữa đặt thông tiểu và nhiễm khuẩn tiết niệu

	Có NKTN	Không NKTN	Tổng cộng
Có đặt TT	2(1,5%)	132(98,5%)	134
Không đặt TT	1(0,2%)	576(99,8%)	577
$X^2 = 4,5$ $p < 0,05$ $OR = 8,7$			711

Có mối liên quan giữa đặt thông tiểu và NKTN, những người có đặt TT sẽ có nguy cơ bị NKTN cao gấp 8,7 lần so với những người không có đặt TT ($p < 0,05$).

Bảng 6. Tỷ lệ nhiễm khuẩn vết mổ theo loại phẫu thuật

Loại phẫu thuật	Có NKVM	Không NKVM	
Mổ cấp cứu	7(8,1%)	79(91,9%)	$P > 0,05$
Mổ chương trình	3(2,8%)	103(97,2%)	
Tổng cộng	10	182	192

Tỷ lệ NKVM ở BN mổ cấp cứu là 8,1% cao hơn tỷ lệ nhiễm khuẩn vết mổ ở bệnh nhân mổ chương trình là 2,8% nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 7. Tỷ lệ nhiễm khuẩn vết mổ theo phân loại vết mổ

Phân loại vết mổ	Có NKVM	Không NKVM	
Sạch	1(2,2%)	45(97,8%)	$P < 0,001$
Sạch - nhiễm	3(2,6%)	111(97,4%)	
Nhiễm	4(19%)	17(81%)	
Bẩn	2(18,2%)	9(81,8%)	
Tổng cộng	10	182	192

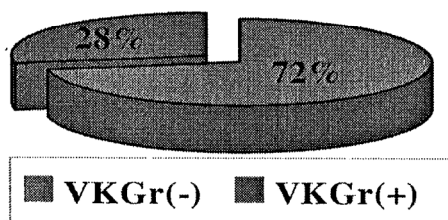
Tỷ lệ NKVM ở phẫu thuật sạch 2,2%, sạch-nhiễm 2,6%, nhiễm 19%, bẩn 18,2% có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 8. Ngày nằm viện trung bình của bệnh nhân có nhiễm khuẩn bệnh viện và không có nhiễm khuẩn bệnh viện

	Ngày trung bình	Độ lệch chuẩn
Có NKBV	22,91	18,81
Không NKBV	9,73	11,35
t = 40,34 p<0,001		

Ngày nằm viện trung bình của bệnh nhân có NKBV là 22,91 và của bệnh nhân không NKBV là 9,73. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,001.

3.3. Tác nhân gây nhiễm khuẩn bệnh viện



Biểu đồ 3. Tỷ lệ các chủng vi khuẩn gây nhiễm khuẩn bệnh viện

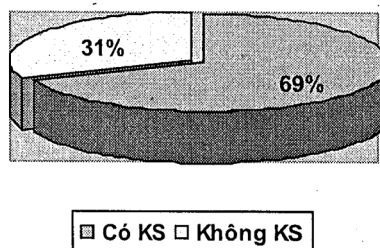
Tác nhân gây NKBV chủ yếu là VK gr (-) chiếm 72%, VK gr (+) chiếm 28%.

Bảng 9. Phân bố các chủng vi khuẩn gây nhiễm khuẩn bệnh viện theo loại bệnh phẩm.

Vi khuẩn	Đám	Mủ	Máu	Nước tiểu	Tổng
Acinetobacter	2				2
Pseudomonas		3			3
Ecoli	1	4	1	2	8
Enterobacter	1	3			4
Klebsiella	2	2			4
S Aureus		2	1		3
SCN	1	1	3	1	6
Enterococci	1	1			2
Tổng cộng	8(25%)	16(50%)	5(15,6%)	3(9,4%)	32(100%)

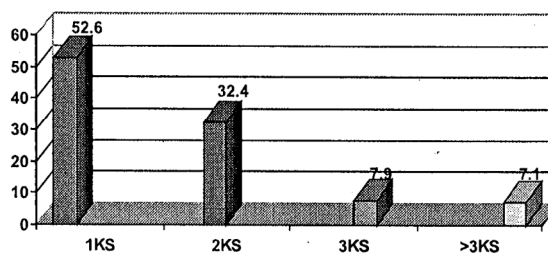
Nhận xét: Trong 34 NKBV chỉ có cho cấy bệnh phẩm tìm tác nhân gây bệnh là 32 bệnh phẩm, chiếm tỷ lệ 94,1%. Bệnh phẩm đám và mủ gặp chủ yếu là các vi khuẩn gram âm.

3.4. Tình hình sử dụng kháng sinh



Biểu đồ 4. Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng kháng sinh điều trị

Nhận xét: Trong số 711 bệnh nhân nằm viện có 490 (69%) bệnh nhân dùng kháng sinh.



Biểu đồ 5. Tỷ lệ sử dụng kháng sinh phối hợp.

Nhận xét: Tỷ lệ dùng một kháng sinh 52,6% và từ hai kháng sinh trở lên chiếm 47,4%.



Biểu đồ 6. Tỷ lệ sử dụng kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật

Nhận xét: Tỷ lệ sử dụng kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật sạch 3,7%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ và phân bố nhiễm khuẩn bệnh viện:

Qua kết quả nghiên cứu cho thấy trong số 711 BN được điều tra có 34 BN mắc NKBV chiếm tỷ lệ 4,8%. Tỷ lệ này có thấp hơn với kết quả điều tra của Phạm Đức Mục (Bộ Y tế) năm 2005 tại 19 bệnh viện có tỷ lệ NKBV chung là 5,7% [5] và kết quả nghiên cứu của Nguyễn Việt Hùng năm 2006 – 2007 là 7,8% [3].

Các vị trí NKBV thường gặp nhất: trong đó NKVM cao nhất 29,9%, tiếp theo nhiễm khuẩn da và mô mềm 23,5%, NKHH đứng hàng thứ ba 20,6%. Theo kết quả điều tra của Vũ Văn Giang năm 2005[2], và các tác giả Nguyễn Việt Hùng,

Trương Anh Thư tại một số bệnh viện khu vực phía Bắc năm 2006 – 2007 [3] thì tỷ lệ NKHH luôn có tỷ lệ cao nhất lần lượt là 36,5% và 37,7%. Điều này không phù hợp với các kết quả nghiên cứu trên, tuy nhiên trong giai đoạn hiện nay bệnh viện đang thực hiện nhiều phẫu thuật khó và số lượng các ca mổ tăng lên, đồng thời khoa Kiểm soát nhiễm khuẩn triển khai xử lý dây máy thở cho toàn bệnh viện góp phần làm giảm tỷ lệ NKHH. Vì vậy lý giải được vì sao tỷ lệ NKHH, NKVM tại bệnh viện đa khoa tỉnh Bình Định năm 2010 thay đổi theo chiều hướng ngược lại.

Các khoa có tỷ lệ NKBV cao: Hồi sức nội 42,9%, Hồi sức ngoại 18,8%. Kết quả này cũng phù hợp với các kết quả điều tra của các tác giả khác [2], [3], khu vực HSCC là nơi phải tiếp nhận và điều trị những bệnh nhân nặng, có bệnh kèm theo và chịu nhiều thủ thuật xâm lấn, do đó nguy cơ mắc NKBV cao hơn những khu vực khác.

4.2. Yếu tố nguy cơ gây nhiễm khuẩn bệnh viện và mối liên quan:

NKBV liên quan nhiều đến việc thực hiện các thủ thuật xâm lấn: thông khí hỗ trợ, đặt thông tiểu, tiêm truyền tĩnh mạch trung tâm và ngoại vi, phẫu thuật. Mối liên quan giữa TTXL và NKBV đã được nhiều nghiên cứu chứng minh: 83% các NKHH liên quan đến thông khí hỗ trợ, 97% NKTN xuất hiện BN đặt ống thông tiểu và 87% NKH liên quan BN có tiêm TMTT [11]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự, một số TTXL là yếu tố nguy cơ gây NKBV: TKHT (OR = 31; $p = 0,001$), đặt thông tiểu (OR = 8,7; $p < 0,05$). Tỷ lệ NKVM theo tình trạng phẫu thuật: sạch 2,2% ; sạch - nhiễm 2,6%. Theo tác giả Văn Tàn bệnh viện Bình Dân - Hồ Chí Minh 2000-2004: tỷ lệ NKVM sạch – không dùng kháng sinh 0,4% ; sạch-nhiễm dùng kháng sinh dự phòng 2,13% và nhiễm 14,5% [6]. Tỷ lệ NKVM ở phẫu thuật nhiễm 04 BN (19%) và bản 2 BN (18,2%) cao hơn với kết quả nghiên cứu trên của tác giả Văn Tàn, tuy nhiên số liệu từ nghiên cứu còn thấp nên tỷ lệ này chưa phản ánh đúng tình trạng NKVM ở phẫu thuật bản và nhiễm.

Các NKBV thường liên quan đến thời gian nằm viện kéo dài, trong nghiên cứu này thời gian nằm viện trung bình của BN có NKBV 22,91 ngày và không có NKBV là 9,73 ngày. Thời gian nằm viện kéo dài, BN phải chịu nhiều thủ thuật xâm lấn, sử dụng kháng sinh kéo dài...là các yếu tố thuận lợi cho VK định cư và VK trong môi trường bệnh viện gây bệnh.

4.3. Tác nhân gây nhiễm khuẩn bệnh viện:

Chúng vi khuẩn gây NKBV tại BVĐK tỉnh Bình Định chủ yếu là các VK gram âm chiếm 72%. Trong 32 chủng VK phân lập được thì *Escherichia Coli*, *SCN*, *Enterobacter sp* và *Klebsiella sp* hay gặp nhất và các vi khuẩn này đều là các vi khuẩn đa kháng kháng sinh. Tuy nhiên năm 2010 các chủng vi khuẩn *Acinetobacter sp*, *Klebsiella sp* gây NKBV có tỷ lệ thấp hơn so với các chủng khác, điều này phù hợp với báo cáo của tác giả Nguyễn Thị Ngọc Huệ và cộng sự năm 2010 tại khoa Vi sinh BVĐK tỉnh Bình Định thì tỷ lệ vi khuẩn gây NKBV sinh men ESBL: *Acinetobacter sp* 7,89% , *Klebsiella sp* 38,2% có tỷ lệ thấp hơn năm 2008 lần lượt là 16,95%, 45% [4].

4.4. Tình hình sử dụng kháng sinh:

Tỷ lệ sử dụng kháng sinh năm 2010 là 69%, so với năm 2008: 58%, năm 2007: 72,3% [9], tỷ lệ này giảm không đáng kể khi bệnh viện thực hiện chính sách sử dụng thuốc an toàn, hợp lý. Kết quả điều tra cho thấy việc sử dụng kháng sinh tại BV hiện nay có nguy cơ làm tăng áp lực chọn lọc vi khuẩn kháng thuốc do KS được sử dụng trên diện rộng (69% BN). Sử dụng phối hợp từ 02 kháng sinh trở lên chiếm tỷ lệ 47,4% so với năm 2008 là 54%, kết quả này cũng tương đương với các tác giả khác [3], [5]. Tỷ lệ sử dụng kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật 3,7% thấp hơn so với năm 2007 là 11%, 2008 là 6,8%, mặc dù 83,3% BN phẫu thuật thuộc vết mổ sạch, sạch nhiễm có chỉ định sử dụng kháng sinh dự phòng. Điều này cho thấy việc sử dụng kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật tuy là xu hướng chung của thế giới nhằm mục đích sử dụng kháng sinh một cách hiệu quả, kinh tế, hạn chế vi khuẩn kháng thuốc... còn là một vấn đề khó khăn khi triển khai tại BVĐK tỉnh Bình Định.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện 4,8%. Các loại nhiễm khuẩn bệnh viện thường gặp là nhiễm khuẩn vết mổ 29,9%, nhiễm khuẩn da và mô mềm 23,5%, hô hấp 20,6%. Tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện ở khoa Hồi sức nội 42,9%, Hồi sức ngoại 18,8% và khối Ngoại 6,6%.

Một số thủ thuật xâm lấn là yếu tố nguy cơ gây nhiễm khuẩn bệnh viện: thông khí hỗ trợ (OR = 31; p = 0,001), đặt thông tiểu (OR = 8,7; p < 0,05). Tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện theo tình trạng phẫu thuật:

sạch 2,2% ; sạch - nhiễm 2,6% với p<0,01.

Thời gian nằm viện trung bình ở bệnh nhân nhiễm khuẩn bệnh viện là 22,91 ngày.

Tác nhân gây nhiễm khuẩn bệnh viện thường gặp là các vi khuẩn gram âm chiếm 72%. Trong 32 chủng vi khuẩn phân lập được thì Escherichia Coli, SCN, Enterobacter sp và Klebsiella sp các vi khuẩn này đều là các vi khuẩn đa kháng kháng sinh.

Tỷ lệ sử dụng kháng sinh 69%, trong đó 47,4% bệnh nhân sử dụng ≥ 02 kháng sinh. Kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật sạch 3,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2003), *Tài liệu hướng dẫn kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện*, Nhà xuất bản y học 2003.
2. Vũ Văn Giang (2006), *Tình hình nhiễm khuẩn bệnh viện và một số yếu tố liên quan tại một số bệnh viện thuộc Sở y tế thành phố Hà Nội*.
3. Nguyễn Việt Hùng, *Thực trạng NKBV và các yếu tố liên quan tại một số bệnh viện khu vực phía Bắc 2006-2007*.
4. Nguyễn Thị Ngọc Huệ (2010), *Tình hình đề kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn gây bệnh phân lập được tại BVĐK tỉnh Bình Định*.
5. Phạm Đức Mục (2005), *Nhiễm khuẩn bệnh viện và các yếu tố liên quan tại 19 bệnh viện của Việt Nam*.
6. Hồ Việt Mỹ và cộng sự (2005), *Nghiên cứu tình trạng NKBV, đề xuất, áp dụng và đánh giá các biện pháp phòng chống tại BVĐK tỉnh Bình Định và BVĐKKV Bồng Sơn 2003-2004*.
7. Văn Tần, *Những tiến bộ về nhiễm khuẩn trong ngoại khoa tại bệnh viện Bình Dân 2000-2004*.
8. Lê Thị Anh Thư, *Quy trình kiểm soát nhiễm khuẩn 2006, Bệnh viện Chợ Rẫy*.
9. Huỳnh Thị Vân, *Đánh giá tình hình nhiễm khuẩn bệnh viện tại BVĐK tỉnh Bình Định, 2007-2008-2009*.
10. *Definition of Nosocomial infection. CDC. 1996*.
11. Ga J Ayliffe, JR Babb, Lynda J Taylor, *Hospital acquired infection, Third edition 1999*.
12. Ling Moi Lin, Ching Tai Yin, Seto Wing Hong (2006), *Sổ tay kiểm soát NKBV*, Nhà xuất bản y học, tái bản lần thứ nhất, tr. 1-145.
13. National Nosocomial Infections Surveillance System (1997), *Nosocomial Infection rates for interhospital comparison: limitation and possible solutions*, Infect Control, 25, pp.477-487.