

بررسی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه های *اشریشیا کلی* جدا شده از عفونتهای اداراری در شهر قم

سابقه و هدف: باکتری *اشریشیا کلی* به عنوان شایع ترین عامل عفونت های اداراری مطرح می باشد. با توجه به گسترش روز افزون مصرف آنتی بیوتیک ها و ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی در بین سویه های *اشریشیا کلی*، تحقیق حاضر به بررسی الگوی حساسیت و مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های *اشریشیا کلی* جدا شده از بیماران مراجعه کننده به آزمایشگاه های تشخیص طبی خصوصی در شهر قم انجام گرفت.

مواد و روش کار: از مجموع ۱۴۲۰ نمونه، ۱۵۰ نمونه اداراری آلوده به باکتری *اشریشیا کلی* بودند. آزمایش حساسیت آنتی بیوتیکی با روش استاندارد انتشار در آگار (کربی-بائر) بر روی ۱۰ گروه مختلف آنتی بیوتیکی انجام گرفت و نتایج به دست آمده مورد تجزیه و تحلیل واقع شدند.

نتایج: در این مطالعه بیشترین میزان مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های آمپی سیلین ۶۰ درصد، تتراسایکلین ۵۸ درصد و نالیدیکسیک اسید ۵۲ درصد و بیشترین میزان حساسیت نسبت به آمیکاسین ۹۸ درصد مشاهده گردید.

نتیجه گیری: با توجه به افزایش مقاومت در بین سویه های *اشریشیا کلی* توصیه می شود آزمایش آنتی بیوگرام بر روی سویه های مولد عفونت اداراری، قبل از مصرف خود سرانه ی آنتی بیوتیک ها انجام گیرد.
کلمات کلیدی: *اشریشیا کلی*، عفونت اداراری، مقاومت آنتی بیوتیکی.

آدرس پست الکترونیکی: zmohsen2002@yahoo.com

The study of Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* Isolated from urinary tract infection in Qom

Background & Objectives: *Escherichia coli* (*E.coli*) has been documented to be the most important pathogen associated with symptomatic tract infections .by reason increasing use of antibiotic and antibacterial resistance among the strains of *Escherichia coli*, this study was to determine the local prevalence of bacterial and strains antimicrobial resistance of *E.coli* isolated from patients with urinary tract infection by reason increasing use of antibiotic and antibacterial resistance.

Materials & Methods: A total of 1420 samples, 150 urine samples were contaminated with *E.coli*. The Antimicrobial sensitivity test to 10 antibiotics was done via the disk diffusion antibiogram method and results were analysed.

Results:The most of resistant to Ampicillin were 60%, Tetracyclin 58% and Nalidixic Acid 52% and the most amount for sensibility to Amikacin were 98%.

Conclusion: Due to the increasing resistance among *E. coli* strains recommended Antibiogram tests was done on strains cause urinary tract infections Before intractably use of antibiotics.

Keywords: Urinary infections, *Escherichia coli*, Antibiotic resistance.

عفونت های دستگاه تنفسی و دستگاه گوارشی بیشترین فراوانی را در میان بیماران سرپایی دارند. عفونت های ادراری یکی از شایع ترین عفونت های کسب شده توسط انسان ها می باشد. در امریکا عفونت های ادراری پس از عفونت های مجاری تنفسی فوقانی در مقام دوم قرار داشته و بسیاری از زنان و مردان در طول زندگی خود به آن مبتلا می شوند. فاکتورهای متفاوتی همچون سن، جنس و سیستم ایمنی بر شیوع عفونت ادراری تأثیر دارد (۱). نوزادان، دختران، زنان جوان و مردان مسن بیشتر مستعد ابتلا به عفونت های ادراری هستند. این عفونت در زنان نسبت به مردان شایع تر می باشد به طوری که ۵۰ تا ۷۰ درصد زنان در طول زندگی خود حداقل یکبار به عفونت های ادراری مبتلا می شوند که مربوط به تفاوت سیستم دستگاه ادراری مرد و زن در آناتومی و میکروفلور طبیعی می باشد. باکتری های فراوانی قادر به ایجاد عفونت در سیستم ادراری هستند که از آن جمله می توان به *اشریشیا کلی*، *پرتئوس میرابیلیس*، *کلبسیلا*، *انتروباکتر*، *استافیلوکوکوس*، *انتروکوکوس فکالیس* اشاره کرد (۲).

اشریشیا کلی شایع ترین عضو خانواده انتروباکتریاسه می باشد که ۷۵ تا ۹۰ درصد همه ی عفونت های ادراری در بیماران بستری و سرپایی و در هر دو جنس زن و مرد در تمام گروههای سنی می باشد. این باکتری انتشار وسیعی داشته و در آب، خاک و حتی گیاهان نیز یافت می شود. با توجه به شیوع بالای عفونت های ادراری و افزایش مقاومت میکروبی سویه های *اشریشیا کلی* تشخیص دقیق عامل ایجاد کننده بیماری ضروری می باشد و درمان نادرست آن می تواند باعث بروز عوارض خطرناکی مانند فشار خون بالا، کم خونی، عفونت های کلیوی، عفونت رحمی بعد از زایمان و همچنین سقط جنین شود (۳). افزایش مقاومت باکتری ها به آنتی بیوتیک ها درمان عفونت ها را پیچیده تر می کند که این افزایش مقاومت باعث ایجاد نگرانی هایی در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته به دلیل شکست درمان پدید آورده است. به طور کلی بیشتر از ۹۵ درصد موارد با علائم شدید بدون بررسی باکتریولوژیک درمان می شوند. در سال های گذشته مصرف بی رویه آنتی بیوتیک ها مشکلات فراوانی ناشی از تأثیر سمی و پیدایش سویه های مقاوم را به وجود آورده است. یکی از نکات مهم در درمان بیماری های عفونی انجام آزمایش تعیین مقاومت به آنتی بیوتیک ها پیش از شروع درمان است که می بایست از مصرف آنتی بیوتیک های غیر مؤثر پرهیز شود تا علاوه بر موفقیت درمان از پیدایش سویه های مقاوم نیز ممانعت گردد (۴).

درمان آنتی بیوتیکی ممکن است با توجه به سن و جنس بیمار و عامل عفونت متفاوت باشد، به همین دلیل داشتن اطلاعاتی در مورد الگوی آنتی بیوگرام و مقاومت آنتی بیوتیکی اطلاعات مفیدی را در مورد استراژی مناسب درمانی بر علیه این عفونت به دست می دهد (۵). به همین منظور این مطالعه با هدف تعیین الگوی حساسیت و مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های *اشریشیا کلی* جدا شده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری انجام گرفت.

مواد و روش ها

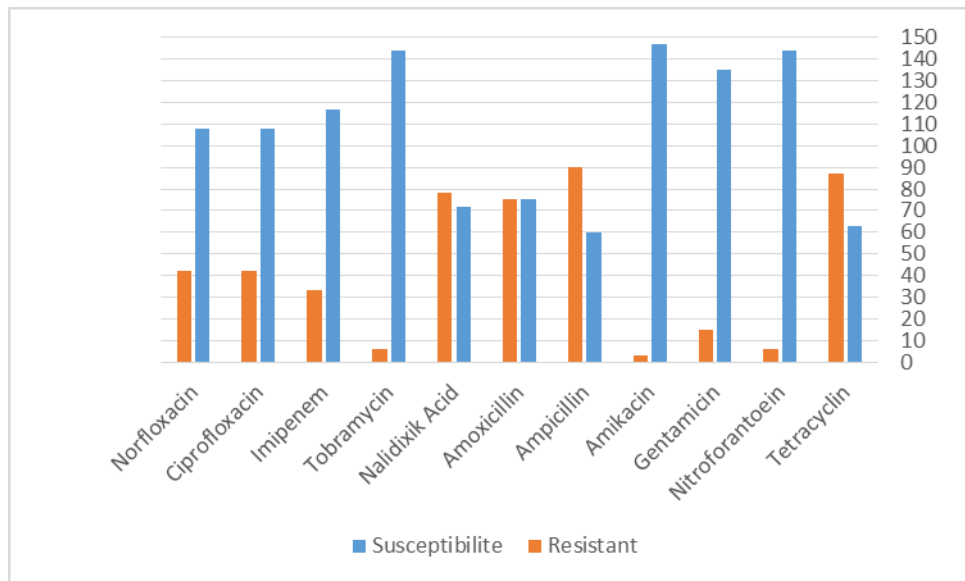
این مطالعه به صورت مقطعی از فروردین تا مرداد ماه ۱۳۹۲ از بین ۱۴۲۰ فرد مراجعه کننده به آزمایشگاههای تشخیص طبی خصوصی در سطح شهر قم مورد بررسی قرار گرفت. نمونه های ادراری به روش مید استریم (قسمت میانی جریان ادرار) در ظرف استریل و با رعایت نکات بهداشتی جمع آوری گردید و روی محیط های کشت استاندارد آزمایشگاهی (بلاد آگار و ائوزین متیلن بلو) با استفاده از لوپ استاندارد و به صورت خطی کشت داده شدند. سپس نمونه ها در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد به مدت ۲۴ ساعت انکوباسیون شدند. تعداد کلنی ها شمارش شدند و نمونه هایی که تعداد باکتری آنها برابر یا بیشتر از 10^5 بود از نظر عفونت ادراری مثبت در نظر گرفته شدند، کلنی های مشکوک به /شریشیا کلی بر اساس روش استاندارد و با استفاده از واکنش گرم، ریخت شناسی، خصوصیات کشت و تست های بیوشیمیایی (سیمون سترات، اوره، MR VP، SIM، TSI) جداسازی و شناسایی شدند. تعیین حساسیت باکتری ها نسبت به آنتی بیوتیک ها با استفاده از دیسک های تتراسایکلین (30 µg/disc)، نیتروفورانثوئین (300 µg/disc)، جنتامایسین (10 µg/disc)، آمیکاسین (30 µg/disc)، آمپی سیلین (10 µg/disc)، آموکسی سیلین-کلاونیک اسید (کوآموکسی کلاو) (20 µg/disc)، نالیدیکسیک اسید (30 µg/disc)، توبرامایسین (10 µg/disc)، ایمی پنم (10 µg/disc)، نورفلوکساسین (10 µg/disc) و سیپروفلوکساسین (30 µg/disc) تهیه شده از شرکت پادتن طب ایران و روش Kirby & Baure انجام شد. آزمایش ها دو تا سه بار تکرار شدند و نتایج با هم مطابقت داشت، سپس هاله ی ایجاد شده اطراف دیسک ها بر اساس معیارهای آزمایشگاهی بالینی CLSI مورد بررسی قرار گرفت (۶). همچنین برای کنترل دیسک ها از سوش استاندارد /شریشیا کلی ATCC 25922 استفاده شد. جهت آنالیز نتایج آماری از نرم افزار Excel استفاده شد.

نتایج

در این بررسی ۱۴۲۰ نمونه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت که ۹۱۰ مورد به خانم ها و ۵۱۰ مورد مربوط به آقایان بود. پس از انجام تست های بیوشیمیایی و افتراقی ۱۵۰ نمونه به عنوان /شریشیا کلی تأیید شد که از لحاظ جنسیت فراوانی عفونت در خانم ها ۸۵ درصد و بیشتر از آقایان ۱۵ درصد بود. با مقایسه قطر هاله عدم رشد باکتریها در تست آنتی بیوگرام با جدول CLSI درصد مقاومت و حساسیت باکتریها به آنتی بیوتیک های مختلف مشخص گردید. نتایج حاصل از آنتی بیوگرام نشان داد که بیشترین میزان حساسیت به آمیکاسین ۹۸٪ و بیشترین میزان مقاومت نسبت به آمپی سیلین ۶۰٪ می باشد.

جدول ۱- فراوانی الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های /شریشیا کلی جدا شده از عفونتهای ادراری در شهر قم

نتیجه آزمایش آنتی بیوگرام					
نام آنتی بیوتیک	علامت اختصاری	حساس	مقاوم		
تتراسایکلین	TE	۶۳	۴۲	۸۷	۵۸
نیتروفوراتونین	NF	۱۴۴	۹۶	۶	۴
جنتامایسین	GM	۱۳۵	۹۰	۱۵	۱۰
آمیکاسین	AN	۱۴۷	۹۸	۳	۲
آمپی سیلین	AM	۶۰	۴۰	۹۰	۶۰
کوآموکسی کلاو	AMX	۷۵	۵۰	۷۵	۵۰
نالیدیکسیک	NA	۷۲	۴۸	۷۸	۵۲
اسید					
توبرامایسین	TOB	۱۴۴	۹۶	۶	۴
ایمی پنم	IPM	۱۱۷	۷۸	۳۳	۲۲
سیپروفلوکساسین	CP	۱۰۸	۷۲	۴۲	۲۸
نورفلوکساسین	NOR	۱۰۸	۷۲	۴۲	۲۸



نمودار ۱- نتایج آنتی بیوگرام

بحث

آنتی بیوتیک ها از جمله مهم ترین دستاوردهای قرن بیستم هستند که برای کشتن یا مهار رشد میکروارگانیسم ها و درمان سریع و مؤثر عفونت ها استفاده می شوند که در طی سالهای اخیر تغییرات زیادی در نوع آنتی بیوتیک های مصرفی و نیز حساسیت و مقاومت باکتری ها نسبت به آنها ایجاد شده است. مصرف آنتی بیوتیک ها در بسیاری از کشورها در سراسر جهان رو به افزایش است و به طور افزاینده ای به عنوان دلیل اصلی ظهور مقاومت شناخته شده است. مصرف نادرست آنتی بیوتیک ها، درمان خود سرانه، تجویز زیاد داروها، افزایش جمعیت، مسافرت و ویژگی های ژنتیکی باکتری سبب پیدایش سویه های مقاوم باکتریایی در جامعه شده است (۷).

عفونت ادراری ناشی از باکتریهای مقاوم در برابر آنتی بیوتیک ها و داروهای متعدد در سالهای اخیر افزایش یافته است و به عنوان مشکل اصلی بهداشت عمومی مطرح می باشد که با توجه به اهمیت باکتری /شریشیا کلی در بروز عفونت ادراری و همچنین افزایش /شریشیا کلی های مقاوم به آنتی بیوتیک ها، تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی این باکتری برای نسخه مناسب و دقیق بسیار مهم است (۸).

اکثر عفونت های ادراری بخصوص در کشورهای در حال توسعه به صورت تجربی درمان می شوند که در آن بیماران اغلب نمی توانند هزینه ای برای مشورت پزشک یا انجام تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی بپردازند. شیوع بالای مقاومت آنتی بیوتیکی در میان /شریشیا کلی های جدا شده از عفونت ادراری تأکید بر ضرورت بررسی درمان های تجربی دارد، درمان تجربی باید بر اساس مانتیورینگ مقاومت آنتی بیوتیکی به منظور جلوگیری از افزایش مقاومت به داروهای مورد استفاده در درمان عفونت های ادراری باشد (۹). از آنجا که مقاومت سویه های /شریشیا کلی به آنتی بیوتیک ها به طور تدریجی افزایش یافته است ضروری است که قبل از تصمیم گیری به درمان آنتی بیوتیکی به منظور به حداقل رساندن گسترش مقاومت، حساسیت آنتی بیوتیکی پاتوژن هایی که سبب عفونت ادراری می شوند بررسی شود (۱۰).

عفونت دستگاه ادراری در سراسر جهان شایع می باشد و الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در مناطق مختلف متفاوت است. به همین منظور مطالعاتی در خصوص الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی باکتری /شریشیا کلی در ایران و نقاط مختلف جهان صورت گرفته است. بر اساس نتایج به دست آمده در تحقیق حاضر میزان مقاومت آنتی بیوتیکی در بین جدایه ها نسبت به آنتی بیوتیک آمپی سیلین ۶۰٪، تراسایکلین ۵۸٪ و نالیدیکسیک اسید ۵۲٪ بود و بیشترین میزان حساسیت نسبت به آمیکاسین ۹۸٪ بود. Yuksel و همکاران نیز در سال ۲۰۰۶ با مطالعه ای که در ترکیه انجام داده بودند بیشترین مقاومت را نسبت به آمپی سیلین ۷۴/۲٪ و کمترین مقاومت را نسبت به نیتروفورانئوتین با ۲/۲٪ و بعد آمیکاسین ۹/۴٪ تعیین کرده بودند (۱۱). مطالعه محمدی و همکاران در سال ۲۰۱۰ در شهر خرم آباد نشان داد که بیشترین مقاومت با آمپی سیلین ۹۸/۴٪ و آموکسی سیلین ۸۳/۷٪ است، همچنین حساس ترین آنتی بیوتیک ها آمیکاسین و نیتروفورانئوتین گزارش گردید که با نتایج ما مطابقت دارد (۱۲). زهرا اعتبارزاده و همکاران در سال ۲۰۱۲ آزمون حساسیت دارویی بر روی گروههای مختلف آنتی بیوتیکی را انجام دادند که بیشترین مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک های آمپی سیلین و نالیدیکسیک اسید و کمترین آن ها نسبت به نیتروفورانئوتین مشاهده گردید که با نتایج ما در این تحقیق همخوانی دارد (۱۳). با توجه به این که نیتروفورانئوتین از جمله

داروهای انتخابی و احتمالی تجویز شده توسط پزشکان برای درمان عفونت ادراری می باشد و با توجه به عدم مقاومت چشمگیر (۴٪) سویه ها، این آنتی بیوتیک می تواند به عنوان یک داروی مناسب در درمان عفونت ادراری مورد استفاده گیرد. در سال ۲۰۰۵ Dromigny و همکاران در مطالعه ای نشان دادند که مقاومت بالایی نسبت به آمپی سیلین و تتراسایکلین در میان سوش های اوروپاتوژن /شریشیا کلی در جنوب هند وجود دارد (۱۴). در بررسی حاضر نیز که در شهر قم انجام شد بیشترین مقاومت نسبت به آمپی سیلین ۶۰٪ و تتراسایکلین ۵۸٪ مشاهده شد. در مطالعه Tankhiwale و همکاران بر روی شریشیا کلی بیشترین مقاومت نسبت به آمپی سیلین و بیشترین حساسیت نسبت به نیتروفورانثوئین گزارش شد (۱۵). Tamberkar و همکاران در مطالعه ای روی ۶۸ نمونه ادراری در هند، بیشترین میزان مقاومت را نسبت به آمپی سیلین ۷۷٪ و بیشترین میزان حساسیت را نسبت به نیتروفورانثوئین ۷۱٪ گزارش کردند (۱۶). در مطالعه صورت گرفته توسط مدنی و همکاران در سال ۱۳۸۵ در شهر کرمانشاه میزان حساسیت به آنتی بیوتیک های سیپروفلوکساسین و ایمپنم را ترتیب ۶۶/۷٪ و ۸۸/۲٪ بیان شد که این نتایج با نتایج مطالعه حاضر که به ترتیب ۷۲٪ و ۷۸٪ می باشد مطابقت دارد (۱۷). در مطالعه ای که در سال ۱۳۹۰ توسط مهاجری و همکارانش در کرمانشاه منتشر شد از ۲۰۰ سویه شریشیا کلی ۲۶٪ نمونه ها به سیپروفلوکساسین و ۱۵٪ به جنتامایسین مقاوم بودند که در مطالعه ی حاضر میزان مقاومت به سیپروفلوکساسین ۲۸٪ و جنتامایسین ۱۰٪ مشاهده شد (۱۸).

Bapat و Jha در مطالعه ای در کاتماندا روی ۲۴۴ نمونه ادرار، اثریشیاکلی را از ۵۰٪ موارد جدا و بیشترین میزان مقاومت را نسبت به سیپروفلوکساسین و کمترین را نسبت به نیتروفورانثوئین گزارش نمودند (۱۹). Astal در مطالعه ای در گازاستریپ، از ۴۹ نمونه ادرار، اثریشیاکلی را به میزان ۵۲/۵٪ جدا نمود و بیشترین مقاومت را نسبت به آموکسی سیلین (۷۸/۷٪) و کمترین مقاومت را نسبت به نیتروفورانثوئین (۲/۷٪) گزارش کرد (۲۰). با توجه به یافته های این مطالعه و تحقیقات سایر محققان جهت درمان عفونتهای ادراری ناشی از شریشیاکلی، انجام آزمون آنتی بیوگرام ضروری به نظر می رسد.

نتیجه گیری

با توجه به افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی در بین سویه ها پیشنهاد می شود که پیش از شروع درمان، انجام آزمایش آنتی بیوگرام صورت گیرد، همچنین با استفاده صحیح از داروهای موجود، کامل کردن دوره درمان و تا حد امکان عدم استفاده از چند آنتی بیوتیک، از پیدایش سویه های مقاوم باکتریایی و شکست های درمانی که منجر به عارضه دار شدن عفونت می گردد، جلوگیری شود. تحقیقات بیشتر در این زمینه، سبب افزایش دانش ما و مواجهه موثرتر با مقاومت آنتی بیوتیکی میکروارگانیسم های بیمار یزا خواهد شد.

Reference:

- 1- Kose Y, Abasiyanik MF, Salih BA. Antibiotic resistance rates of Escherichia coli urinary tract isolates in Rize province, Turkey. *J Infect Developing Countries*. 2007;1(2):147-50.
- 2- Oteo J, Campos J, Baquero F, System SmotEARS. Antibiotic resistance in 1962 invasive isolates of Escherichia coli in 27 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2001). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002;50(6):945-52.
- 3- Khalili M, MK SY, Ebadi M, Sadeh M. Correlation between urine analysis and urine culture in the diagnosis of urinary tract infection in Yazd central laboratory. *Tehran University Medical Journal (TUMJ)*. 2007;65(9):53-8.
- 4- Fluit AC, Jones ME, Schmitz F-J, Acar J, Gupta R, Verhoef J. Antimicrobial resistance among urinary tract infection (UTI) isolates in Europe: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2000;77(2):147-52.
- 5- Dyer IE, Sankary TM, Dawson JA. Antibiotic resistance in bacterial urinary tract infections, 1991 to 1997. *Western journal of medicine*. 1998;169(5):265.
- 6- Cockerill FR. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-first informational supplement: Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI); 2011.
- 7- Coque T, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles= European communicable disease bulletin*. 2008;13(47):5437-53.
- 8- Byarugaba D. Antimicrobial resistance in developing countries and responsible risk factors. *International journal of antimicrobial agents*. 2004;24(2):105-10.
- 9- Okeke IN, Laxminarayan R, Bhutta ZA, Duse AG, Jenkins P, O'Brien TF, et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status. *The Lancet infectious diseases*. 2005;5(8):481-93.
- 10- Sahm DF, Thornsberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlowsky JA. Multidrug-Resistant Urinary Tract Isolates of Escherichia coli: Prevalence and Patient Demographics in the United States in 2000. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(5):1402-6.
- 11- Yüksel S, Öztürk B, Kavaz A, Özçakar ZB, Acar B, Güriz H, et al. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *International journal of antimicrobial agents*. 2006;28(5):413-6.
- 12- Mohammadi M, Ghasemi E, Mokhayeri H, Pournia Y, Boroun H. Antimicrobial resistance patterns of E. coli detected from hospitalized urine culture samples. *Asian Journal of Biological Sciences*. 2010;3(4):195-201.

- 13- Etebarzadeh Z, Oshaghi M, Mozafari NA. Evaluation of relationship between phylogenetic typing and antibiotic resistance of uropathogenic *Escherichia coli*. 2012.
- 14- Dromigny JA, Nabeth P, Juergens-Behr A, Perrier-Gros-Claude JD. Risk factors for antibiotic-resistant *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections in Dakar, Senegal. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;56(1):236-9.
- 15- Tankhiwale SS, Jalgaonkar SV, Ahamad S, Hassani U. Evaluation of extended spectrum beta lactamase in urinary isolates. *Indian Journal of Medical Research*. 2004;120(6):553.
- 16- Tambekar D, Dhanorkar D, Gulhane S, Khandelwal V, Dudhane M. Antibacterial susceptibility of some urinary tract pathogens to commonly used antibiotics. *African Journal of Biotechnology*. 2006;5(17).
- 17- Madani SH, Khazaei S, Kanani M, Shahi M. Antibiotic resistance pattern of *E. coli* isolated from urine culture in Imam Reza Hospital Kermanshah-2006. *Journal of Kermanshah University of Medical Sciences (J Kermanshah Univ Med Sci)*. 2008;12(3).
- 18- Mohajeri P, Izadi B, Rezai M, Falahi B, Khademi H, Ebrahimi R. Assessment of the frequency of extended spectrum beta lactamases producing *Escherichia coli* isolated from Urinary tract infections and its antibiotic resistance pattern in kermanshah. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences*. 2011;11(1):86-94.
- 19- Jha N, Bapat S. A study of sensitivity and resistance of pathogenic micro organisms causing UTI in Kathmandu valley. *Kathmandu University medical journal (KUMJ)*. 2004;3(2):123-9.
- 20- Astal Z. Increasing ciprofloxacin resistance among prevalent urinary tract bacterial isolates in the Gaza Strip. *Singapore medical journal*. 2005;46(9):457.