تاثیر عوامل ضد میکروبی و تعیین MIC آنها در اشریشیاکلی‌های جدا شده از عفونت مجاری ادراری

دکتر اکبر توکلی * ، محمود صفاری **

خلاصه

سابقه و هدف : نظر به شیوع عفونت مجاری ادراری و اهمیت آن از نظر درمان و مصرف نادرست آنتی‌بیوتیک‌ها در این مورد که منجر به افزایش بروز مقاومت آنتی بیوتیکی در بین عوامل اتیولوژیک بیماری از جمله اشریشیاکلی که حدود ۹۰-۸۰ درصد از این عفونت را باعث می‌گردد ، این تحقیق به منظور تعیین مقاومت آنتی بیوتیکی نسبت به عوامل ضد میکروبی رایج بر روی ۵۰ سوش اشریشیاکلی جدا شده از عفونت مجاری ادراری در اصفهان طی تابستان ۱۳۷۷ انجام گرفت.

مواد و روشها : پژوهش حاضر به روش توصیفی (Descriptive) صورت پذیرفت. از بیماران مراجعه کننده به آزمایشگاه‌های سطح شهر و بیمارستان‌های مختلف پس از گرفتن نمونه و تایید عفونت با روش‌های استاندارد ، در صورت جدایی باکتری ، آن را به آزمایشگاه میکروب شناسی دانشکده پزشکی اصفهان منتقل و پس از انجام آزمایش‌های دقیق ، باکتری را با روش‌های استاندارد تشخیص و سپس آن را روی محیط‌های کشت مولر هینتون دارای رقت‌هایی از ۰/۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر تا ۱۲۸ میکروگرم در میلی‌لیتر از ۱۳ آنتی بیوتیک رایج، پلیت‌ها را انکوبه گذاری کرده و MIC آنها به صورت دقیق مشخص گردید.

یافته‌ها : از ۵۰ سوش اشریشیاکلی مورد مطالعه به ترتیب ۷۲ ، ۶۴ ، ۵۸ ، ۵۶ ، ۵۲ ، ۵۲ ، ۳۸ ، ۳۴ ، ۳۲ ، ۲۴ ، ۲۲ ، ۲۰ و ۱۸ درصد از آنها به آمپی‌سیلین ، کربنی سیلین ، تتراسیکلن ، کلرامفنیکل ، سفوکسی تین ، سفالوتین ، نیتروفورانتوئین ، سپروفلوکساسین ، آمیکاسین ، جنتامیسین ، کوتریموکسازول ، کانامایسین و اسید نالیدیکسیک مقاوم بودند. موارد فوق دارای MIC بزرگتر از مقایسه با سوش اشریشیاکلی استاندارد و حساس E. coli ATcc 25922 بودند. همه سوش‌های جدا شده multiresistance بودند.

نتیجه گیری : با توجه به افزایش سوش‌های مقاوم اشریشیاکلی در عفونت مجاری ادراری و بالا بودن میزان آن در مقایسه با کشورهای پیشرفته ، جلوگیری از مصرف خودسرانه آنتی‌بیوتیک توسط مردم با بالابردن آگاهی‌های عمومی و هم‌چنین تجویز آنها بر مبنای آنتی بیوگرام دقیق آزمایشگاه توسط پزشکان توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: عفونت مجاری ادراری ، MIC ، مقاومت آنتی بیوتیکی ، اشریشیاکلی

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی اصفهان، گروه میکروب شناسی
** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کاشان ، گروه میکروب شناسی

مقدمه

عفونت‌های دستگاه ادراری از لحاظ شیوع ، رتبه دوم را پس از عفونت‌های تنفسی داشته و در بزرگسالان رتبه اول را بیماری‌های عفونی بزرگسالان از نظر مراجعه به پزشک تشکیل می‌دهند. به این ترتیب اهمیت عفونت‌های ادراری از نظر عوارض بسیار جدی که در نتیجه عدم تشخیص و درمان مناسب بر جای می‌گذارد بر کسی پوشیده نیست (۱). اشریشیاکلی (E. coli) از مهمترین عوامل اتیولوژیک عفونت مجاری ادراری (URI) می‌باشد که تا ۹۵ درصد از موارد عفونت را تشکیل می‌دهد (۲). سویه‌های خاصی از این باکتری به نام سویه‌های اوروپاتوژنیک بیشتر مسئول این عفونت هستند (۳). درمان UTI از اهمیت خاصی برخوردار است و انتخاب یک عامل ضد میکروبی به دلیل مداخله عوامل مختلف در درمان ، بسیار پیچیده است و با توجه به تنوع آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در این مورد و طیف ویژگی و خواص سمی هر یک از آنها ، انتخاب داروی مناسب دقت خاصی را طلب می‌کند و در بسیاری از موارد ممکن است MIC (Minimum inhibitory concentration) لازم در سرم یا مایعات بدن بر روی درمان به وجود نیاید (۴).

آمپی‌سیلین و آموکسی سیلین قبلاً از جمله آنتی‌بیوتیک‌هایی بوده‌اند که در درمان UTI در اولویت بودند ولی امروزه به دلیل افزایش مقاومت مصرف آنها در این مورد توصیه نمی‌شود (۴،۵). با توجه به اهمیت این موضوع ، تحقیقات دامنه‌داری در این موردجهت کشف و کاربرد آنتی‌بیوتیک‌های مناسب مثل کینولون‌ها وجود دارد (۶،۷،۸) و با عنایت به این که مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها نیز در حال افزایش است (۹،۱۰،۱۱) در این مطالعه با تعیین MIC ارگانیسم شایع در UTI نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج میزان بروز مقاومت در این آنتی‌بیوتیک‌ها مشخص گردیده و چشم انداز کاربرد بالینی این آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان UTI تعیین می‌شود.

مواد و روشها

پژوهش حاضر با روش توصیفی بر روی ۵۰ سوش E.coli جدا شده از بیماران مبتلا که از نظر آزمایشگاهی UTI آنها ثابت گردیده و از آزمایشگاهها جمع‌آوری شده بود، صورت پذیرفت.

تشخیص باکتری - باکتری اشریشیاکلی با استفاده از روش‌های استاندارد مشخص گردیدند. به طور خلاصه بعد از کشت باکتری روی محیط EMB و تشخیص عفونت ادراری در بیمار بر مبنای بیش از 10^5 باکتری در هر میلی لیتر ادرار ، با استفاده از آزمایش‌های TSI ، هیدرولیز اوره ، حرکت ، تولید اندول ، تجزیه سیترات ، لیزین دکربوکسیلاز ، ذوب ژلاتین ، تولید SH_2 ، تخمیر قندهای مختلف ، MRVP ، جلای فلزی در سطح محیط کشت باکتری مورد تایید قرار گرفت.

E.coli دارای جلای فلزی در EMB ، A/A در TSI بدون SH_2 همراه با گاز ، متحرک ، اندول مثبت ، سیترات منفی، لیزین‌دکربوکسیلازمثبت،ژلاتین‌منفی، لاکتوزمثبت ، گلوکز مثبت ، VP منفی ، MR مثبت و اوره منفی می‌باشد. سپس سویه‌های‌تایید شده درBHI برات دارای ۲۰ درصد گلیسرول در یخچال ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

تهیه استوک‌های آنتی‌بیوتیک و محیط‌های کشت - برای تعیین MIC ، از روش استاندارد رقیق سازی در آگار

(Agar dilution) استفاده گردید. به طور خلاصه رقت‌های آنتی‌بیوتیکی ۰/۲۵ μg/ml، ۰/۵ μg/ml ، ۱ μg/ml ، ۲μg/ml، ۴ μg/ml ، ۸ μg/ml ، ۱۶ μg/ml ، ۳۲ μg/ml ، ۶۴ μg/ml و ۱۲۸ μg/ml در محیط آگاردار مولر هینتون تهیه و در پلیت‌های ۲۵ ml توزیع می‌گردد. بنابراین هر آنتی‌بیوتیک ۱۰ سری رقت تهیه می‌شد. آنتی‌بیوتیک‌های مورد مطالعه شامل آمپی‌سیلین ، کربنی سیلین ، سفوکسی تین ، سفالوتین ، آمیکاسین ، جنتامیسین ، کانامیسین ، کلرامفنیکل، تتراسیکلین ، نیتروفورانتوین ، کوتریموکسازول، سیپروفلوکساسین و اسید نالیدیکسیک بود. برای تهیه استوک آنتی‌بیوتیک‌ها ، به ترتیب آمپی‌سیلین و کربنی سیلین و سفالوتین و سفوکسی تین در بافر فسفات ۰/۱ M با pH=۶ و کلرامفنیکل در اتانول ، نیتروفورانتوین در بافر فسفات ۰/۱ M با pH=۸ ، کوتریماکسازول در ۲/۵ M NaOH با حجم مساوی آب گرم ، آمیکاسین و جنتامیسین ،کانامیسین ، تتراسیکلین و سیپروفلوکساسین در آب مقطر و اسید نالیدیکسیک در ۰/۱ M NaOH تهیه گردیدند.

روش کشت و تعیین MIC - سوسپانسیون میکروبی دارای توربیدیتی معادل لوله مک فارلند تهیه شد و ۱ ml از رقت $\frac{1}{500}$ آن را روی هر یک از محیط‌های کشت مولر هینتون دارای رقت خاص آنتی‌بیوتیک که در بالا ذکر شده در سطح محیط آن پخش می‌گردید. با این روش حدود 10^6 CFU باکتری وارد هر پلیت می‌شد. سپس پلیت‌ها را در ۳۷ درجه سانتی گراد در شرایط هوازی بدون CO_2 قرار داده و بعد از ۲۰ ساعت نتایج بررسی گردید. حداقل رقتی از آنتی بیوتیک در محیط که مانع از رشد باکتری شده به عنوان MIC مد نظر قرار گرفت. نتایج در فرم‌های مخصوص ثبت گردید تا جهت تجزیه و تحلیل مورد استفاده قرار گیرد.

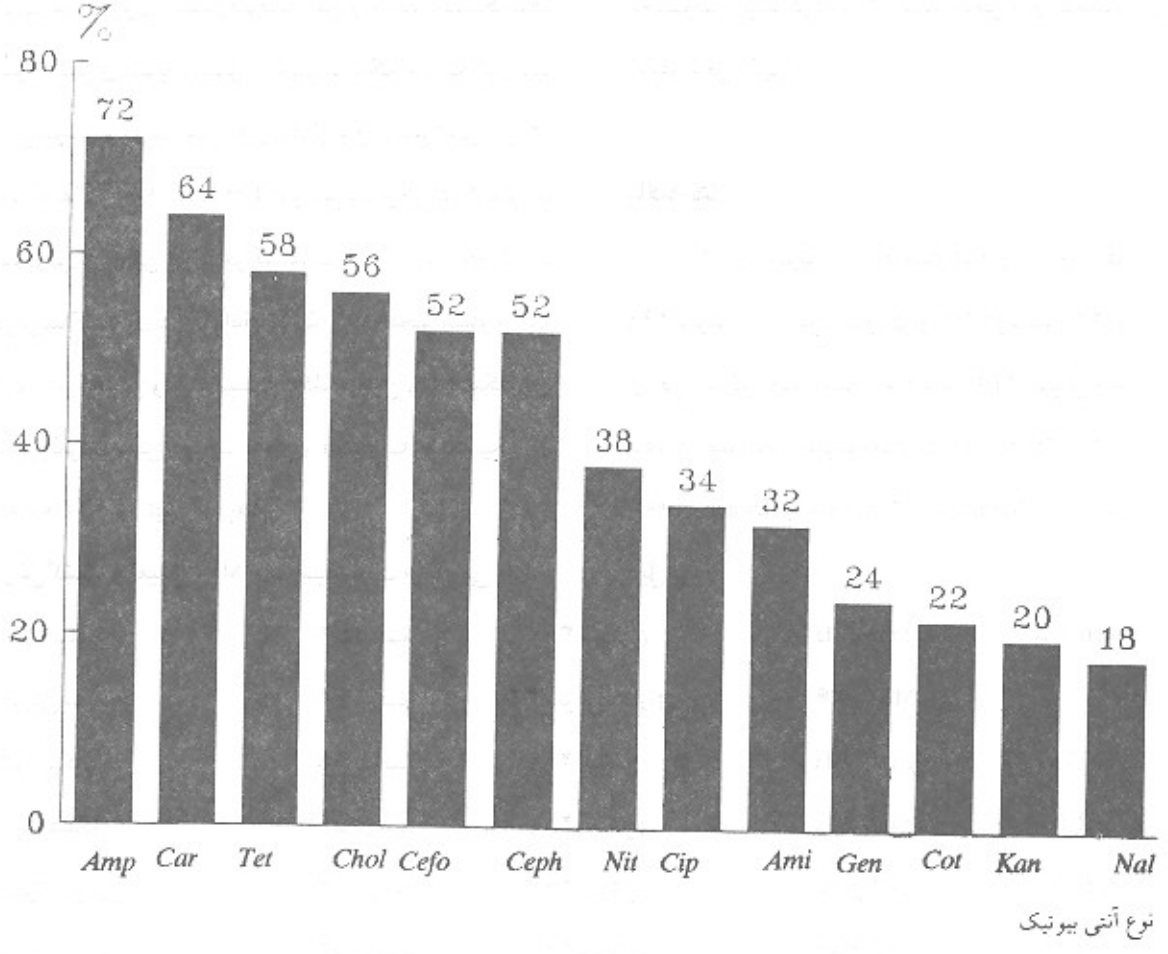
یافته ها

از ۵۰ سوش E.coli جدا شده از UTI ، ۵۸ درصد (۲۹ سوش) از افراد مونث و ۴۲ درصد (۲۱ سوش) از افراد مذکر جدا شد . مقادیر MIC سوش‌های جدا شده در مقایسه با سوش استاندارد E.coli ATcc 25922 (Manual of Microbiology lenneit, 1990) به شرح ذیل بود.

آمپی‌سیلین ،	۷۲ درصد	(۳۶ سوش)	دارای μg/ml	MIC>۸
کربنی سیلین،	۶۴ درصد	(۳۲ سوش) دارای		MIC>۱۶
تتراسیکلین،	۵۸ درصد	(۲۹ سوش)	دارای μg/ml	MIC>۴
کلرامفنیکل ،	۵۶ درصد	(۲۸ سوش)	دارای μg/ml	MIC>۸
سفوکسی تین ،	۵۲ درصد	(۲۶ سوش)	دارای μg/ml	MIC>۸
سفالوتین ،	۵۲ درصد	(۲۶ سوش)	دارای μg/ml	MIC>۱۶
نیتروفورانتوین ،	۳۸ درصد	(۱۹ سوش)	دارای μg/ml	MIC>۱۶
سیپروفلوکساسین ،	۳۴ درصد	(۱۷ سوش)	دارای μg/ml	MIC>۰/۲۵
آمیکاسین ،	۳۲ درصد	(۱۶ سوش)	دارای μg/ml	MIC>۴

جنتامیسین،	۲۴ درصد	(۱۲ سوش)	دارای μg/ml	MIC>۱
کوتریموکسازول ،	۲۲ درصد	(۱۱ سوش)	دارای μg/ml	MIC>۸
کانامیسین ،	۲۰ درصد	(۱۰ سوش)	دارای μg/ml	MIC>۴
اسید نالیدیگزیک،	۱۸ درصد	(۹ سوش)	دارای μg/ml	MIC>۴

جدول و نمودار (۱) نیز فراوانی سوش‌های مقاوم را نشان می‌دهند . در میان سوش‌های مورد مطالعه همگی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مورد مطالعه حاضر multiresistance بودند. ۲۲ درصد (۱۱ سوش) به کمتر از سه آنتی بیوتیک و ۷۸ درصد(۳۹ سوش)به‌چهار یا بیشتر از آنتی‌بیوتیک‌های فوق مقاوم بوده‌اند. ۴۲ درصد (۲۱ سوش) به چهار آنتی‌بیوتیک ، ۳۰ درصد (۱۵ سوش) به پنج آنتی بیوتیک و ۶ درصد (۳ سوش) به هفت آنتی بیوتیک مقاوم بودند.



نمودار ۱ـ میزان فراوانی سویه‌های مقاوم به آنتی بیوتیک‌های مورد مطالعه در ۵۰ سویه E.coli جدا شده از UTI بر حسب سنجش MIC

جدول ۱- میزان فراوانی سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های مورد مطالعه در ۵۰ سویه E.coli جدا شده از UTI بر حسب سنجش MIC

نوع آنتی‌بیوتیک	میزان فراوانی مقاومت	طیف MIC در سویه استاندارد حساس E.coli 25922 ATcc (میکروگرم در میلی‌لیتر)
Ampicillin	72% (36)	2.0-8.0
Carbenicillin	64% (32)	4.0-16.0
Tetracycline	58% (29)	1.0-4.0
Chloramphenicol	56% (28)	2.0-8.0
Cefoxitin	52% (26)	0.1-4.0
Cephalothin	52% (26)	4.0-16.0
Nitrofurantion	38% (19)	4.0-16.0
Ciprofloxacin	34% (17)	< 0.25
Amicacin	32% (16)	0.5-4.0
Gentamicin	24% (12)	0.25-1.0
Cotrimoxazole	22% (11)	0.0-9.5
Kanamycin	20% (10)	1.0-4.0
Nalidixic Acid	18% (9)	0.0-4.0

بحث

تحقیق نشان داد که ۷۲ درصد سوش‌های E.coli به آمپی‌سیلین مقاوم بودند. در مطالعات دیگر ۹۶/۷ درصد (۱۲)، ۹۶/۸ درصد (۱۳)، ۹۴ درصد (۱۴) و در عربستان سعودی ۴۴ درصد (۵) و در بررسی دیگری ۶۴ درصد (۸) گزارش گردیده است. در کتب مرجع این میزان را ۳۵-۲۵ درصد و در بعضی تحقیقات این میزان را ۲۷ درصد (۱۵) و ۴۳/۵ درصد (۱۶) ذکر می‌نمایند. میزان فراوانی مقاومت به کربنی سیلین در مطالعه حاضر ۶۴ درصد بود که در مطالعات دیگر ۸۲ درصد (۱۳) بیان شده است. ۳۲ درصد از سوش‌های جدا شده به آمیکاسین مقاوم بودند که در سایر مطالعات این میزان را ۷ درصد (۹) و ۴۲ درصد (۱۳) گزارش کرده‌اند. این اختلال در خور توجه است. در مطالعه حاضر ۲۴ درصد سوش‌ها به جنتامیسین مقاوم بودند ولی در مطالعات دیگر این میزان را ۸۳ درصد (۱۲) و ۲۵/۸ درصد (۱۳) و ۲۱ درصد (۹) بیان نموده‌اند. ۳۶/۳ درصد به نیتروفورانتوین و ۵۱/۵ درصد به سیپروفلوکساسین و ۶۲/۴ درصد به اسید نالیدیکسیک (۹) مقاوم بودند. ۸-۷/۱ درصد سوش‌ها نیز به سیپروفلوکساسین (۱۷)، ۹/۳ درصد به کوتریموکسازول (۱۶)، ۱۱/۸ درصد به اسید نالیدیکسیک، ۵۶ درصد به نیتروفورانتوین، ۶۹ درصد به کوتریموکسازول (۱۳)، ۶۸ درصد به اسید نالیدیکسیک، ۶۰ درصد به نیتروفورانتوین و ۴۳ درصد به کوتریموکسازول (۱۲) مقاوم گزارش شده‌اند.

با توجه به نتایج حاصل، در بعضی موارد این اختلاف ناشی از روش کار است. در نتایجی که با استفاده از روش سنجش MIC به دست آمده است مقادیر پایین‌تر می‌باشند. علاوه بر این که روش رقت در آگار جهت سنجش MIC از اهمیت ویژه‌ای برخوردار بوده و این

روش نسبت به روش دیسک دیفیوژن دارای مزایایی از جهت دقت در اندازه‌گیری و سنجش ، کمّی بودن روش و همچنین سهولت تصمیم گیری پزشک در ارتباط با تفسیر نتایج برای درمان و ارزیابی روند مقاومت ارگانیسم پاتوژن می‌باشد. اگر چه این روش به دلیل وقت گیر بودن و هزینه بیشتر آن به صورت روتین انجام نمی‌گیرد اما هر جا که پی‌گیری بیمار و فراهم شدن سطح آنتی بیوتیک لازم جهت از بین بردن پاتوژن در سرم یا سایر مایعات بدن مورد نظر باشد استفاده از این روش در کنار ارزیابی سایر عوامل اجتناب ناپذیر است (۱۲). در عین حال داشتن اطلاعات کافی در زمینه تغییر روند مقاومت میکروبی جهت تجویز داروی مناسب با حداقل سمیّت برای پزشک از اهمیت زیادی برخوردار می‌باشد. به ویژه از این جهت که مشخص شده فراهم گردیدن غلظت sub MIC در بعضی از مایعات بدن از جمله ادرار ممکن است در کاهش اتصال باکتری به سلولهای اوروژنیتال موثر باشد ولی اهمیت این پدیده ثابت نشده است (۱۸) و فراهم شدن سطح MIC لازم در مایعات بدن هم چنان مورد تاکید می‌باشد.

براساس نتایج فوق و با توجه به این که ۹۰ درصد از عوامل اتیولوژیک UTI را E.coli تشکیل می‌دهد نشان می‌دهد که آمپی‌سیلین جایگاه خود را در درمان UTI از دست داده است. به علاوه عدم کارآیی کربنی سیلین در درمان UTI نیز مشخص می‌باشد. در مورد آمیکاسین نیز نتایج حاضر و گزارش‌های دیگر متفاوت می‌باشد که ممکن است ناشی از مصرف مختلف این آنتی بیوتیک در جوامع گوناگون و یا بعضی از اختلافات ناشی از پراکندگی مختلف سوش‌های مقاوم در نقاط جغرافیایی مختلف باشد. مقایسه نتایج حاضر و مطالعات دیگری که با روش سنجش MIC کار کرده‌اند نزدیک تر بودن این نتایج و دقیق بودن آن را نشان می‌دهد. کمترین مقاومت در مطالعه حاضر در مورد اسید نالیدیکسیک ، کوتریموکسازول ، کانامایسین و نیتروفورانتوین دیده شد. مقاومت به سیپروفلوکساسین که یک آنتی بیوتیک هم خانواده با اسید نالیدیکسیک است نسبتاً بالاتر بوده و مشابه سایر نتایج حاصل ، این آنتی بیوتیک اهمیت کمتری در درمان UTI دارد (۹).

با توجه به این که همه سوش‌های مورد مطالعه حاضر نسبت به آنتی بیوتیک‌های فوق multiresistance بودند ، زنگ خطری برای جامعه ما می‌باشد و تحقیقات دامنه‌داری در جهت کشف آنتی بیوتیک‌های جدید و یا روش‌های جدید درمانی را طلب می‌کند (۱۶). به علاوه نشان دهنده نوعی مصرف بی مورد دارو در این رابطه می‌باشد. در گزارشی دیگر ۴۱ درصد از سوش‌ها را multiresistance ذکر کرده‌اند و این اختلاف به این دلیل است که تعداد آنتی‌بیوتیک‌های مورد مطالعه ما خیلی بیشتر از آنها بوده است (۱۶). به هر حال علیرغم تاکیدی که روی مصرف و اهمیت کینولون‌ها در درمان UTI می‌گردد ممکن است در آینده شبیه آمپی‌سیلین جایگاه خود را در درمان UTI از دست بدهند (۱۹).

با توجه به نتایج حاصل، آموزش مداوم توده‌های مردم جهت جلوگیری از مصرف خودسرانه دارو و آگاه کردن آنها از عوارض جانبی آنها به خصوص افزایش سوش‌های مقاوم ، عدم فروش بدون نسخه آنتی‌بیوتیک‌ها ، دقت بیشتر پزشکان در درمان UTI و کمک گرفتن حتمی از آزمایشگاه در این مورد توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

در پایان لازم است که از زحمات و همکاری کارکنان محترم گروه میکروب شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و همچنین از آقای تقی

ناصر پور فریور و سرکار خانم نواب اکبر دانشجویان مقطع دکترای میکروب شناسی قدردانی و تشکر نمود.

References:

1. Ronald MJ, Microbiology of the genitourinary system, In: Samuel Baron (Ed). Medical Microbiology. 3rd Ed. London: Churchill Livingstone; 1991: 1189-1203.
2. Gould JC, The comparative bacteriology of acute and chronic urinary tract infection. In: O'Grady F. Brumfitt w (Eds). Urinary Tract Infection. 1st ed. London: Oxford University Press; 1968: 43-50.
3. Svanborg-Eden C, Adhesion of Escherichia coli in urinary tract infection. CIBA Found Symp. 1981; 80: 161-187.
4. Jack D, Urinary tract infection, Principle and Practice of Infectious Disease. 4th Ed. Vol 1. London: Churchill-Livingstone; 1995: 662-690.
5. Rashed JK, evolution of extended-spectrum beta lactam resistance (SHV- 8) in a strain of E. coli during multiple episodes of bacteremia, Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41: 647-653.
6. Webster CA. Comparative in vitro activity of cefaclor against urinary tract isolates E. coli. J Antimicrob Chemother, 1996; 38: 59-66.
7. Soussy CJ, In vitro antibacterial activity of new fluoroquinolone enoxacin against hospital bacteria and regression curve, Pathol Biol (Parsi). 1995; 43: 274-280.
8. Kaino Y, Pharmacokinetic and clinical studies on cefozopran in the field of pediatrics. Jpn J Antibiot. 1994; 74: 1565-1575.
9. Kapoor H. Resistance to quinolones in pathogenes causing urinary tract infection. J Commun Dis. 1997; 29:: 263-267.
10. Deguchi T. Detection of mutations in the gyr A and par C genes in quinolones- resistant clinical isolates of enterobacter cloacae, J Antimicrob Chemother. 1997; 40: 543-549.
11. Bohnen JM. Antibiotic therapy for abdominal infection, World J Surg. 1998; 22: 152-157.

۱۲- زمان زاد ب. تعیین شایع‌ترین علل باکتریایی عفونت مجاری ادراری بانوان. طبیب (مجله دانشکده پزشکی شهرکرد). ۱۳۷۵؛ ۱ : ۲۵-۲۱.

۱۳- منصوری ش. بررسی عوامل باکتریولوژیک عفونت‌های ادراری و حساسیت باکتری‌های جدا شده از ۹۳۰ مورد عفونت ادراری نسبت به داروهای ضد میکروبی . مجله پزشکی ارومیه. ۱۳۷۶؛ ۸ : ۸۱-۷۳.

۱۴- صادقی ع. مقاومت دارویی در عفونت‌های دستگاه ادراری . مجله پزشکی ارومیه. ۱۳۷۳؛ ۵ : ۱۲۰-۱۱۲.

15. Meyn LA, Ampicillin susceptibilities of vaginal and placental isolates of group B streptococcus and E. coli obtained between 1992-94. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41: 1173-1174.

16. Singh M. The spectrum of antibiotic resistance in human and veterinary isolates of E. coli collected from 1984-86 in northern India, J Antimicrob Chemother, 1992; 29: 159-168.

17. Perez E, The 5 Year survery of quinolone resistance in E. coli causing urinary tract infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1993; 12: 349-351.

18. Zhanel GG. Effect of subinhibitory antimicrobial concentrations (sub- MICs) on in vitro bacterial adherence to uroepidthelial cells. J Antimicrob Chemother. 1992; 29 : 617-627.

19. Kumamoto Y. Comparative studies on activities of amtimicrobial agents against causative organismes isolated from urinary tract infection. Jpn J Antibiot. 1995; 48: 1131-1160.