میزان مقاومت آنتی بیوتیکی هلیکوباکتر پیلوری های بدست آمده از بیوپسی معده مراجعین به بیمارستان امام خمینی(ره) کرمانشاه

پرویز مهاجری[۱]، سید جعفر نوابی[۲]، قباد سلیمی[۲]، محمد قمری[۲]، غلامرضا عبدلی[۳]

یافته / سال ششم / شماره ۲۱

چکیده

مقدمه: عفونت با هلیکوباکتر پیلوری طیف وسیعی از بیماریهای گوارشی را دربر می گیرد و در کشورهای در حال توسعه شیوع زیادی دارد. با این حال اطلاعات اندکی در خصوص میزان حساسیت آن به عوامل ضد میکروبی در دست است. هدف از این مطالعه، تعیین الگوهای حساسیت سویه های هلیکوباکتر پیلوری جدا شده از بیماران در کرمانشاه نسبت به ۱۲ عامل ضد میکروبی متفاوت است.

مواد و روشها: در این مطالعه توصیفی ـ مقطعی ۷۲ سویه هلیکوباکتر پیلوری از بیوپسی های معده بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی(ره) کرمانشاه جدا شد. حداقل تراکم بازدارنده(MIC) و حساسیت این سویه ها به آموکسی سیلین، سیپروفلوکساسین، کلاریترومایسین، اریترومایسین، فورازولیدون، جنتامیسین، نالیدیکسیک اسید، نیتروفورانتوئین، مترونیدازول، پنی سیلین، ریفامپین و تتراسیکلین با استفاده از روش رقت در آگار تعیین شد.

یافته ها: بر اساس نتایج به دست آمده، میزان مقاومت آموکسی سیلین ۱۴٪، سیپروفلوکساسین ۴۲٪، کلاریترومایسین ۸٪، اریترومایسین ۱۰٪، فورازولیدون ۲۱٪، جنتامیسین ۲۶٪، نالیدیکسیک اسید ۳۵٪، نیتروفورانتوئین ۲۶٪، مترونیدازول ۳۴٪، پنی سیلین ۲۹٪، ریفامپین ۲۶٪ و تتراسیکلین ۳۶٪ تعیین شد.

میزان مقاومت نسبت به سیپروفلوکساسین، مترونیدازول، نالیدیکسیک اسید و تتراسیکلین در حد بالایی بود (۴۲-۳۴٪)؛ در حالیکه در مورد فورازولیدون، جنتامیسین، نیتروفورانتوئین، پنی سیلین و ریفامپین در حد متوسط (۲۹-۲۱٪) و در خصوص کلاریترومایسین و اریترومایسین در حد پایینی (۱۰-۸٪) بود.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج فوق، سویه های مقاوم در کرمانشاه مشابه یافته های حاصل از کشورهای در حال توسعه است. لذا کشت و تعیین حساسیت جهت تعیین الگوهای مقاومت هلیکوباکترپیلوری در مناطق جغرافیایی خاص پیش از اقدام به درمان، لازم است.

واژه های کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، مقاومت آنتی بیوتیکی، MIC، کرمانشاه

۱- دانشجوی دکتری باکتری شناسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- استادیار ـ عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۳- مربی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

www.SID.ir

مقدمه

هلیکوباکتر پیلوری یک باکتری گرم منفی میله ای، بدون اسپور و دارای ۶-۴ تاژک قطبی است و تحت شرایط میکروآئروفیلیک رشد می کند (۱، ۲). اپتیمم دمای رشد آن ۳۷-۳۵ درجه سانتیگراد است. رطوبت بالا باعث ازدیاد رشد آن می شود. اکثر سویه ها نیاز به ۵-۳ روز و گاها ۷ روز انکوباسیون دارند (۳). هلیکوباکترپیلوری نیز همانند کمپیلوباکترها از نظر اکثر تستهای بیوشیمیایی مرسوم، غیر فعال است؛ بجز تستهای اوره آز، کاتالاز، اکسیداز و آلکالین فسفاتاز. تمام سویه ها DNase تولید می کنند (۴).

این باکتری به تعداد زیاد عمدتا در سطح موکوزال معده حاملین یافت می شود و میتواند با نفوذ به زیر لایه موسینی به رشد خود ادامه دهد. این باکتری قادر است به طرز جالبی موکوس معده را برای دهها سال، علیرغم پاسخ های ایمنی اکتسابی و التهابی و نیز جایگزینی پیوسته اپیتلیال معده آلوده نماید (۵).

میزان شیوع این باکتری در کشورهای توسعه یافته ۴۰-۳۰٪ و در کشورهای در حال توسعه بیش از ۸۰٪ است. فقر بهداشتی و منبع آب نامناسب(۶) و ازدحام جمعیت از جمله فاکتورهای افزایش دهنده شیوع هستند.

احتمالا انسان تنها منبع عفونت است. انتقال از فردی به فرد دیگر به طریق دهان- دهان یا دهان- مدفوع صورت می گیرد (۶). همچنین احتمال انتقال باکتری از طریق آئروسل محتویات معده در بخش های آندوسکوپی وجود دارد (۱).

این باکتری عامل گاستریت مزمن نوع B شناخته شده است و اکثریت موارد زخم های گاستریت و پپتیک را به آن نسبت می دهند. این ارگانیسم ارتباط نزدیکی با آدنوکارسینوما و لیمفومای گاستریک نیز دارد و بعنوان ریسک فاکتور این نئوپلازی ها شناخته شده است (۱). آدنوکارسینومای گاستریک، چهارمین عامل بدخیمی در دنیاست. هلیکوباکتر پیلوری در کشورهای توسعه یافته بیشتر در رابطه با گاستریت است که ممکن است به زخم معده و کارسینومای معده نیز منتهی شود؛ در حالیکه در کشورهای در حال توسعه بیشتر در رابطه با اسهال مزمن، سوء تغذیه و عفونت های زمینه ساز مثل عفونت های انتریک (تب تیفوئید و وبا) می باشد (۷، ۸).

هلیکوباکتر پیلوری در شرایط in vitro حساس است؛ ولی در شرایط in vivo حساسیتی به یک عامل تنها ندارد. احتمالا دلیل این امر، قرارگیری باکتری در زیر موسین حمایت کننده است؛ به طوریکه تنها آنتی بیوتیک هایی که بتوانند توسط موکوزا به ناحیه زیر موکوزال آلوده ترشح شوند، موثر می باشند (۱). از آموکسی سیلین، تتراسایکلین، مترونیدازول و کلاریترومایسین به صورت مرسوم بهمراه بازدارنده های پمپ پروتونی و نمک های بیسموت جهت درمان عفونت های هلیکوباکتر پیلوری استفاده می شود. البته عوارض موجود و نیز مقاومت های آنتی بیوتیکی،گاه درمان را با شکست مواجه می سازد (۹).

تست های تشخیصی هلیکوباکتر پیلوری را می توان به دو دسته تقسیم کرد:

الف) تست های تهاجمی: کشت، هیستولوژی، RUT[1]

ب) تست های غیر تهاجمی: ELISA[2]، UBT[3]

در کل میتوان گفت ویژگی حساسیت تست های تهاجمی بیش از غیر تهاجمی است (۶). برای مثال حساسیت کشت ۹۵-۸۰٪ و ویژگی آن ۱۰۰٪ است. از مزایای دیگر کشت، فراهم شدن امکان انجام تست های تعیین حساسیت به مواد ضد میکروبی است.(۴)

در حال حاضرNCCLS[4] روش رقت در آگار را بعنوان تست انتخابی برای تست حساسیت آنتی میکروبیال هلیکوباکتر پیلوری معرفی کرده است.(۱۴-۱۰). به واسطه مشکلات اجرایی در کشت و انجام تست های استاندارد تعیین حساسیت برای هلیکوباکتر پیلوری، هم اکنون اطلاعات اندکی در مورد میزان مقاومت آنتی بیوتیکی این باکتریها در ایران وجود دارد. هدف از این مطالعه نیز بررسی میزان مقاومت هلیکوباکتر پیلوری های بدست آمده از بیوپسی های معده

1. Rapid Urea Test
2. Urea Breath Test
3. Enzyme Linked Immunosorbent Assay
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards

Archive of SID

www.SID.ir

مراجعین به بیمارستان امام خمینی نسبت به ۱۲ آنتی بیوتیک در شهر کرمانشاه است.

مواد و روشها

مطالعه از نوع توصیفی-مقطعی بود و نمونه گیری به روش آسان انجام شد.

سویه های باکتریال- نمونه گیری توسط پنس مخصوص از کانال آندوسکوپ صورت گرفت. از آنجایی که آندوسکوپ به عنوان منبع عفونت با هلیکوباکتر پیلوری می تواند مطرح باشد و ضد عفونی نامناسب آندوسکوپ می تواند در مطالعه تورش ایجاد نماید، موارد زیر جهت جلوگیری از این مشکل رعایت شد:

- شستشوی قسمت خارجی لوله آندوسکوپ با آب و صابون؛
- آسپیراسیون محلول آنزیماتیک از طریق کانال بیوپسی آندوسکوپ؛
- وارد کردن دکونکس در کانال بیوپسی و کانال آب با یک سرنگ؛
- قرار دادن لوله آندوسکوپ در دکونکس یا سایدکس به مدت ۲۰ دقیقه؛
- در موارد مشکوک به ایدز، هپاتیت های B و C یا سل، قرار دادن لوله آندوسکوپ در سایدکس به مدت ۳۰-۲۰ دقیقه؛
- شستشوی آندوسکوپ، کانال بیوپسی، کانال آب و سواپ با آب؛
- خشک کردن آندوسکوپ با گاز خشک؛
- قرار دادن پنس ها در دکونکس یا سایدکس به مدت ۳-۲ ساعت.

توسط متخصص داخلی، ۲ نمونه بیوپسی معده از ناحیه پری پایلوریک یا اینسی زورای بیماران مراجعه کننده به بخش آندوسکوپی بیمارستان امام خمینی(ره) کرمانشاه گرفته شد. نمونه های بیوپسی به لوله های حاوی ۰/۵ میلی لیتر نرمال سالین استریل منتقل شد. لوله ها حداکثر در مدت ۲ ساعت پس از نمونه گیری به آزمایشگاه میکروب شناسی دانشکده پزشکی منتقل شد. دمای انتقال نمونه ها، دمای اطاق بود. یکی از نمونه های بیوپسی شده جهت انجام تست RUT به لوله حاوی محیط کشت اوره براث وارد شد و نتیجه حاصل از روی تغییر رنگ محیط ثبت شد. در شرایط استریل، نمونه دیگر بین دو لام استریل له شده و عصاره حاصل بروی محیط کمپیلوباکتر سلکتیو آگار حاوی ساپلمنت، ۷-۵٪ خون و ۷-۵٪ سرم گوساله کشت داده شد. محیط های کشت و ساپلمنت فوق متعلق به شرکت مرک بود. هر ویال ساپلمنت با شماره کاتالوگ۲۲۴۹ حاوی ۲ میلی گرم ونکومایسین، ۰/۰۵ میلی گرم پلی میکسین و ۱ میلی گرم تری متوپریم است که بصورت لیوفیلیزه می باشد.

مراحل آماده سازی محیط کشت طبق توصیه کارخانه سازنده به قرار زیر انجام گرفت:

- ۴۲ گرم محیط پایه کمپیلوباکتر سلکتیو با شماره کاتالوگ۲۲۴۸ به یک لیتر آب مقطر افزوده شد. عمل حرارت دادن تا نقطه جوش و حل شدن کامل پودر انجام گرفت سپس محیط کشت به پنج قسمت ۲۰۰ میلی لیتری تقسیم شد؛
- اتوکلاو کردن محیط ها در ۱۲۱ درجه سانتیگراد به مدت ۱۵ دقیقه؛
- سرد شدن محیط ها تا دمای ۵۰-۴۵ درجه سانتی گراد؛
- هر ویال ابتدا در ۲ میلی لیتر آب مقطر استریل حل شد و به همراه ۱۰ میلی لیتر خون گوسفندی و ۱۰ میلی لیتر سرم گوساله به ۲۰۰ میلی لیتر محیط کشت استریل افزوده شد؛
- پس از هم زدن ملایم محیط کشت، عمل پخش کردن در پلیت های استریل یکبار مصرف انجام گرفت. این محیط ها را می توان در دمای یخچال برای حداقل ۳ ماه نگهداری کرد.

شرایط میکروآئروفیلیک با Co_2 ۱۰-۸٪ به کمک دستگاه مارت یا پاکت های بیهوازی C مرک با شماره کاتالوگ۱۶۲۷۵ برای رشد باکتری فراهم شد. جار مربوطه به انکوباتور منتقل و ۵-۳ روز در دمای ۳۵ درجه سانتیگراد انکوبه شد. عدم رشد پس از ۷ روز انکوباسیون به عنوان جواب منفی تلقی شد.(۱۵، ۱۶). پلیت ها از نظر داشتن کلنی های هلیکوباکتر پیلوری (کلنی های ریز و شفاف) کنترل شد. در صورت وجود کلنی های مشکوک، ساب کالچر[1] صورت گرفت. ابتدا

1. Sub Culture

Archive of SID

www.SID.ir

رنگ آمیزی گرم از کلنی ها انجام شد و مورفولوژی باکتری بررسی شد. تست های بیوشیمیایی افتراقی مثل کاتالاز، اکسیداز و اوره‌آز نیز جهت تائید تشخیص انجام گرفت. از آنجایی که پاساژ دادن باعث حساس شدن سویه های مقاوم می شود تا حد امکان سعی شد از پاساژهای غیر ضروری خودداری شود (۱۷). سویه های خالص تهیه شده بروی محیط BHIB[1] حاوی ۴۰٪ گلیسرول و ۵ /۱٪ سیترات سدیم منتقل شد و در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد ذخیره شد (۱۶). MIC[2] دوازده آنتی بیوتیک مختلف برای سویه های خالص هلیکوباکتر پیلوری تعیین شد. با توجه به نقطه شکست بر اساس استاندارد NCCLS، در صد سویه های مقاوم به انواع آنتی بیوتیکها نیز محاسبه شد.

آنتی بیوتیک ها- در این تحقیق از ۱۲پودر آنتی بیوتیک متعلق به شرکت زیگما استفاده شد: آموکسی سیلین، سیپروفلوکساسین، کلاریترومایسین، اریترومایسین، فورازولیدون، جنتامیسین، نالیدیکسیک اسید، نیتروفورانتوئین، مترونیدازول، پنی سیلین، ریفامپین و تتراسیکلین. غلظت های مختلف از آنتی بیوتیکهای فوق بصورت رقت در آگار با استفاده از محیط کشت مولر هینتون آگار+ سرم تهیه شد (۱۸). در این میان پتانسی هر پودر آنتی بیوتیک مشخص بود و برای هر آنتی بیوتیک نیز از حلال و محلول رقیق کننده خاصی استفاده شد. (جدول شماره ۱) حلالها و رقیق کننده های هر یک از پودرهای فوق را نشان می دهد.

تعیین MIC- سویه های باکتریال به آزمایشگاه میکروبیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتقل شد تا MIC آنتی بیوتیکهای فوق تعیین شود. بدین منظور ابتدا محیط کشت حاوی ایزوله ها ذوب شد و در BHIA[3] آگار حاوی ۱۰٪ خون گوسفندی کشت داده شد و در ۳۵ درجه سانتیگراد و جار مارت تحت شرایط میکروآئروفیلیک و رطوبت بالا بمدت ۳ روز انکوبه شد. کلنی های حاصل در BHIB (pH 7.2) سوسپانسیونه شد تا کدورتی معادل نیم استاندارد مک فارلند حاصل شود (۱۶). برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از آمار توصیفی (فراوانی درصد) استفاده شد.

جدول شماره ۱ـ حلالها و رقیق کننده هابرای تهیه محلول های استوک عوامل آنتی میکروبیال

عامل آنتی میکروبیال	حلال	رقیق کننده
آموکسی سیلین	بافر فسفات	بافر فسفات
سیپروفلوکساسین	اسید استیک۰/۱نرمال	آب
کلاریترومایسین	متانول	آب
اریترومایسین	اسید کلریدریک۲نرمال	آب
فورازولیدون	دی متیل فرمالید	آب
جنتامیسین	آب	آب
نالیدیکسیک اسید	سود۱نرمال	آب
نیتروفورانتوئین	بافر فسفات	بافر فسفات
مترونیدازول	اسید استیک	آب
پنی سیلین	اتانول	آب
ریفامپین	متانول	آب
تتراسیکلین	اتانول	آب

یافته ها

از مجموع ۱۴۲ نمونه مورد بررسی، ۷۲ سوش هلیکوباکتر پیلوری بدست آمد. بنابراین ۵۰/۷٪ از نمونه های بیوپسی از نظر کشت مثبت بودند. نتایج مربوط به طیف MIC سوش ها و پراکندگی درصدی آن در جدول شماره ۲ آورده شده است.

جدول شماره ۲ـ طیفMIC سوش ها.

آنتی بیوتیک ها	طیف MIC (میکروگرم در میلی لیتر)
آموکسی سیلین	۸-۰۰۸/.
سیپروفلوکساسین	۳۲-۰۶۲/.
کلاریترومایسین	۸-۰۳۱/.
اریترومایسین	۴-۰۳۱/.
فورازولیدون	۳۲-۵/.
جنتامیسین	۳۲-۲۵/.
نالیدیکسیک اسید	۲۵۶-۵/.
نیتروفورانتوئین	۵۱۲-۲
مترونیدازول	۱۲۸-۵/.
پنی سیلین	۲-۰۶۲/.
ریفامپین	۸-۰۶۲/.
تتراسیکلین	۱۲۸-۲

جدول شماره ۳ نقطه شکست آنتی بیوتیک را بر اساس استاندارد NCCLS برای هلیکوباکترپیلوری نشان می دهد. جدول شماره ۴ نیز درصد مقاومت سوش های هلیکوباکترپیلوری را نشان می دهد.

1. Brain Heart Infusion Agar
2. Minimum Inhibitory Concentration
3. Brain Heart Infusion Broth

Archive of SID
www.SID.ir

جدول شماره ۳- نقطه شکست(Break point) آنتی بیوتیک ها بر اساس استاندارد NCCLS Junary 2000 برای هلیکوباکتر پیلوری

آنتی بیوتیک ها	(µg/mL) Break point
آموکسی سیلین	≥۰/۵
سیپروفلوکساسین	≥۱
کلاریترومایسین	≥۲
اریترومایسین	≥۰/۵
فورازولیدون	≥۸
جنتامیسین	≥۴
نالیدیکسیک اسید	≥۸
نیتروفورانتوئین	≥۳۲
مترونیدازول	≥۸
پنی سیلین	≥۱
ریفامپین	≥۱
تتراسیکلین	≥۱۶

جدول شماره ۴- درصد مقاومت سوش های هلیکوباکتر پیلوری

آنتی بیوتیک ها	درصد مقاومت سوش ها
آموکسی سیلین	۱۴
سیپروفلوکساسین	۴۲
کلاریترومایسین	۸
اریترومایسین	۱۰
فورازولیدون	۲۱
جنتامیسین	۲۶
نالیدیکسیک اسید	۳۵
نیتروفورانتوئین	۲۶
مترونیدازول	۳۴
پنی سیلین	۲۹
ریفامپین	۲۶
تتراسیکلین	۳۶

جدول شماره ۵ درصد سوش های هلیکوباکترپیلوری را بر اساس MIC نشان می دهد.

جدول شماره ۵ــ درصد سوش های هلیکوباکتر پیلوری بر اساس MIC نسبت به آنتی بیوتیکهای مختلف (میکروگرم در میلی لیتر)

	۰/۰۰۸	۰/۰۱۶	۰/۰۳۱	۰/۰۶۲	۰/۱۲۵	۰/۲۵	۰/۵	۱	۲	۴	۸	۱۶	۳۲	۶۴	۱۲۸	۲۵۶	۵۱۲
آموکسی سیلین	۷	۴۲	۱۹	۱۰	۰	۸	۲	۲	۲	۵	۳						
سیپروفلوکساسین				۲۷	۲۰	۱۱	۰	۱۶	۰	۶	۷	۶	۷				
کلاریترومایسین			۱۱	۲۶	۲۴	۷	۲۴	۰	۰	۴	۴						
اریترومایسین			۲۲	۲۲	۲۰	۲۲	۴	۴	۰	۶							
فورازولیدون							۲۴	۳۵	۱۹	۷	۴	۷	۴				
جنتامیسین						۱۱	۳۰	۱۱	۲۲	۷	۷	۶	۶				
نالیدیکسیک اسید							۲۰	۱۵	۲۲	۸	۸	۴	۴	۴	۷	۸	
نیتروفورانتوئین									۹	۱۷	۲۲	۲۶	۷	۷	۴	۴	۴
مترونیدازول							۶	۱۸	۱۸	۲۴	۱۸	۴	۰	۶	۶		
پنی سیلین				۱۵	۱۵	۱۱	۳۰	۲۰	۹								
ریفامپین				۱۵	۲۴	۱۱	۲۴	۱۵	۰	۷	۴						
تتراسیکلین									۷	۲۲	۳۵	۲۰	۴	۴	۸		

بحث

مطالعات انجام گرفته بروی میزان مقاومت سوش های هلیکوباکتر پیلوری به انواع آنتی بیوتیک ها، بسیار زیاد است. اکثر مطالعات انجام گرفته حاکی از آن است که سویه های هلیکوباکتر پیلوری هیچگونه مقاومتی به آموکسی سیلین از خود نشان نمی دهند. برای مثال مطالعات انجام گرفته در آرژانتین (۹)، ژاپن(۱۳)، بلغارستان (۱۹)، مکزیک (۱۴)، فرانسه (۲۰)، لبنان (۲۱)، آلمان (۲۲)، کره (۲۳)، پرتغال (۲۴)، استرالیا (۱۵)، ایتالیا (۲۵)، نیوزیلند (۲۶) میزان مقاومت را صفر درصد نشان می دهد. ولی در عربستان این مقاومت ۰/۴٪ (۲۷)، برزیل ۲۹٪ (۱۶) و در چین ۷۱/۹٪ (۲۸) گزارش شده است. طبق مطالعه ای که ما انجام دادیم این مقاومت ۱۴٪ بود که البته نسبت به اکثر مطالعات مقاومت بالایی است؛ ولی نسبت به مطالعه انجام گرفته در برزیل و مخصوصا چین چندان بالا نیست. مطالعه ای که توسط محمدی و همکاران بروی ۱۲۰ نمونه در سال ۲۰۰۳ در ایران صورت گرفته است میزان مقاومت به آموکسی سیلین را ۱/۷٪

Archive of SID
www.SID.ir

نشان می دهد که البته نسبت به مطالعه ما بسیار پایین است. البته وی از روش کیربای بایر و دیسک استفاده نموده است که البته به میزان روش رقت در آگار معتبر و مورد تایید NCCLS نیست.

باید دقت نمود که گر چه برخی از آنتی بیوتیک های ذکر شده در این مقاله ممکن است در رژیم درمانی عفونت های هلیکوباکتر پیلوری کمتر بکار رود؛ ولی بکارگیری این آنتی بیوتیک ها در درمان سایر عفونت ها، قادر خواهد بود که بروز مقاومت در هلیکوباکتر پیلوری را نیز باعث شود.

میزان مقاومت به سیپروفلوکساسین در مطالعات مورد بررسی زیر ۱۰٪ است. به طور مثال در بلغارستان۶٪ (۱۹)، فرانسه ۶/۴٪ (۲۰)، اسپانیا ۷/۹٪ (۲۹)، پرتغال ۹/۶ (۲۴)، آلمان ۹٪ (۳۰). مطالعه انجام گرفته در استرالیا نشان می دهد که هیچکدام از سوش های مورد بررسی مقاوم به سیپروفلوکساسین نبودند. مقاومت بدست آمده به این آنتی بیوتیک در تحقیق ما به میزان قابل توجهی بالاست (۴۲٪) که تا حدودی تاثیر این آنتی بیوتیک را در درمان مورد تردید قرار داده است. لذا می بایست در درمان به این نکته توجه داشت.

در مورد مقاومت به کلاریترومایسین مطالعات زیادی صورت گرفته است. میزان مقاومت به این آنتی بیوتیک در نقاط مختلف دنیا تا حدود زیادی متغیر است. برای مثال در عربستان (۲۷)، مکزیک (۱۴)، برزیل (۳۱)، لبنان (۲۱)، کره (۲۳)، چین (۳۲)، اسپانیا (۲۹)، نیوزیلند (۲۶) زیر ده درصد و در بلغارستان (۱۹)، آمریکا (۱۱)، پرتغال (۲۴)، استرالیا (۱۵)، هنگ کنگ (۳۳)، نیجریه (۳۴) بین ده تا بیست درصد و در آرژانتین ۲۹٪ (۹)، ژاپن ۲۲٪ (۱۳)، ایتالیا ۳۲٪ (۳۵)، فرانسه ۲۱٪ (۳۶) و در آلمان ۵۸٪ (۳۰) گزارش شده است. میزان مقاومت به کلاریترومایسین در مطالعه محمدی و همکاران ۱۷٪ گزارش شد (۲۷). میزان مقاومت به این آنتی بیوتیک در مطالعه ما ۸٪ بود که در مقایسه با مطالعات فوق در وضعیت مورد قبول و پایینی است.

علیرغم این حقیقت که کلاریترومایسین به صورت مرسوم به عنوان یک داروی ژنریک در داروخانه های ایران وجود ندارد، به نظر می رسد که کلاریترومایسین یک داروی ایده آل ضد هلیکوباکتر پیلوری گاستروآنترولوژیست ها در ایران باشد. از سوی دیگر می بایست حدود ۲۰٪ مقاومت به کلاریترومایسین بعنوان زنگ خطری برای پیدایش و گسترش سویه های مقاوم ماکرولید قلمداد شود و سعی شود که استراتژی درمان مناسبی به منظور جلوگیری از رشد و گسترش سویه های مقاوم در کشورهای آلوده ای چون ایران تهیه شود (۳۷).

مطالعات انجام گرفته بروی میزان مقاومت به اریترومایسین، فورازولیدون، جنتامیسین، نالیدیکسیک اسید، نیتروفورانتوئین و ریفامپین نسبت به سایر آنتی بیوتیک ها بسیار محدود بود. در مورد پنی سیلین نیز مطالعه ای برای مقایسه یافت نشد.

میزان مقاومت به اریترومایسین در فرانسه ۷/۳٪ (۳۸) و در استرالیا ۱۲٪ (۲۵) است که به نتایج مطالعه ما (۱۰٪) بسیار نزدیک است.

مقاومت گزارش شده به فورازولیدون در کره ۱/۵٪ (۲۳) است که در مقایسه با مطالعه ما (۲۱٪) بسیار پایین است.

میزان مقاومت به جنتامیسین در مطالعه ما ۲۶٪ بود که در مقایسه با مطالعه انجام گرفته در استرالیا (۱۵) که حساسیت کامل را نشان میدهد فوق العاده بالاست.

مقاومت به نیتروفورانتوئین در کره ۱/۵٪ (۲۳) و در مطالعه ما ۲۶٪ است. لذا می توان گفت فورازولیدون، جنتامیسین و نیتروفورانتوئین تا حدودی تاثیر خود را بروی هلیکوباکتر پیلوری از دست داده اند و می بایست در مصرف این داروها به این نکته دقت کرد.

بیشترین مطالعات در خصوص مقاومت آنتی بیوتیکی بروی مترونیدازول صورت گرفته است. میزان مقاومت به این آنتی بیوتیک در کشورهای مختلف بسیار متفاوت است. برای مثال میزان مقاومت در بلغارستان ۱۶٪ (۱۹) و در آرژانتین (۹)، ژاپن (۱۳)، مکزیک (۱۴)، لبنان (۲۱)، آمریکا (۱۱)، پرتغال (۲۴)، استرالیا (۱۵)، نیجریه (۳۳)، نیوزیلند (۲۶) بین ۴۰-۲۰٪ و در

Archive of SID

www.SID.ir

برزیل (۳۱)، فرانسه (۳۶)، کره (۲۳)، اسپانیا (۲۹)، هنگ کنگ (۳۳) بین ۶۰-۴۰٪ و در عربستان (۲۷)، آلمان (۳۶) و چین (۲۸) بین ۸۰-۶۰٪ گزارش شده است. مطالعه انجام گرفته در ایتالیا نیز میزان مقاومت را ۱۰۰٪ نشان می دهد. مطالعه ای که توسط محمدی و همکاران در ایران انجام شده است میزان مقاومت به مترونیدازول را ۷۵/۴٪ نشان می دهد که در مقایسه با مطالعه ما (۳۴٪) مقاومت بالایی است (۳۶). نتایج حاصل از مطالعه ما در مقایسه با سایر مطالعات در حد متوسطی قرار دارد که حاکی از تشابه مقاومت به مترونیدازول در سویه های مناطق مختلف جغرافیایی است.

همانطور که ذکر شد مطالعه ای در خصوص بررسی میزان مقاومت به پنی سیلین یافت نشد. میزان مقاومت ۲۹٪ نسبت به پنی سیلین در مطالعه ما نیز حاکی از تاثیر متوسط این آنتی بیوتیک است.

مطالعه انجام گرفته در آلمان (۳۰) مقاومتی را نسبت به ریفامپین نشان نمی دهد؛ ولی مطالعه ما با ۲۶٪ مقاومت به ریفامپین همراه بودکه البته حاکی از تاثیر متوسط این آنتی بیوتیک است.

مطالعه انجام گرفته در مکزیک (۱۴)، فرانسه (۲۰)، فلسطین اشغالی (۱۸)، آلمان (۲۲)، اسپانیا (۲۹)، پرتغال (۲۴)، استرالیا (۱۵) حاکی از عدم مقاومت سویه های هلیکوباکتر پیلوری به تتراسیکلین است. میزان مقاومت به این آنتی بیوتیک در بلغارستان (۱۹)، عربستان (۲۷)، لبنان (۲۷)، ایتالیا (۳۹) بین ۳-۱٪ و در کره ۵٪ (۳۳)، برزیل ۷٪ (۱۶)، نیجریه ۱۱٪ (۳۴) و در چین بطرز قابل ملاحظه ای بالا یعنی ۵۹ ٪ (۲۸) است. مطالعه انجام گرفته توسط محمدی و همکاران نیز حاکی از عدم وجود سویه های مقاوم به تتراسکلین است. مطالعه ما نیز ۳۶٪ مقاومت را به این آنتی بیوتیک نشان می دهد که در کل نسبت به دیگر مطالعات انجام شده در ایران و نیز سایر نقاط جهان بالاست.

در یک نگاه کلی میتوان نتیجه گرفت که از میان ۱۲ آنتی بیوتیک مورد مطالعه، میزان مقاومت به سیپروفلوکساسین، نالیدیکسیک اسید، مترونیدازول و تتراسکلین به نسبت سایر آنتی بیوتیک ها بالاتر بود (۴۲-۳۴٪) میزان مقاومت به فورازولیدون، جنتامیسین، نیتروفورانتوئین، پنی سیلین و ریفامپین نیز مشابه هم (۲۹-۲۱٪) بود. مقاومت به کلاریترومایسین و اریترومایسین نیز به نسبت بقیه در حد پایینی بود. (۸٪ و ۱۰٪)

در بررسی نتایج in vitro فوق احتمالا بتوان گفت که هنوز هیچکدام از آنتی بیوتیکهای مورد بررسی بطور کامل بی فایده نیست. از سوی دیگر بکارگیری هر یک از آنتی بیوتیک های فوق به تنهایی برای درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری درست به نظر نمی رسد. لذا کماکان بکارگیری درمان چند دارویی پیشنهاد می شود.

تشکر و قدردانی

از حسن توجه جناب آقای دکتر عباسی و زحمات پرستار بخش آندوسکوپی بیمارستان امام و جناب آقای صفریان و فروغی کمال تشکر را دارم. از دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه که هزینه این طرح را تقبل نمود نیز بسیار سپاسگزارم.

Archive of SID

www.SID.ir

References

1. Hill M.The microbiology of Helicobacter pylori. Biomed and Pharmacother 1997; 51:161-3
2. Calam J. Clinicians guide to Helicobacter pylori. Chapman & Hall Medical, 1996: 39-93
3. Koneman EW, Allen SD, Janda WM. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology, Lippincott, 1997: 334-340
4. Mandell GL. Principles and practice of infectious disease, 15th Ed, Churchill Livingstone, 2000: 2285-2291
5. Kersulyte D, Mukhopadhjay AK. Differences in genotypes of Helicobacter pylori from different human population. Journal of bacteriology 2000 June; 182 (11): 3210-3218
6. Allan FC. Diagnosing and managing Helicobacter pylori infections. IM internal medicine 1998 July; 19 (7): 10-20
7. Robert WF, John C. Helicobacter in the developing world. Microbes and Infevtions 2003; 5: 705-713
8. Sussman M. Molecular medical microbiology, Academic press, 2002: 1331-1335
9. Teresa A, Alba FV, Diego D, Maria JM. Clarithromycin reistance among Helicobacter pylori Strains isolated from children: Prevalence and study of mechanism of resistance by PCR- RFLP analysis, Journal of clinical microbiology, 2003 Jan: 486-488
10. Vega AE, Alarcon T, Domingo D, Martinez MJ. Detection of resistance to clarithromycin in clinical isolated of Helicobacter pylori from children and adults. Rev Esp Quimioter 2003 Mar; 16 (1): 53-7
11. Osato MS, Reddy R, Siddartha GR, Rebecca LP, David YG. Coaparision of the Etest and the NCCLS-approved agar dilution method to detect metronidazole and clarithromycin resistant Helicobacter pylori. International Journal of Antimicrobial Agents 2001; 17: 39-44
12. Osato MS. Antimicrobial susceptibility testing for Helicobacter pylori. Curr Pharm Des 2000 Oct; 6 (15): 1545-55
13. Wada S, Matsuda M, Shingaki M, Kai A. Antimicrobial susceptibility tests and resistant strains of Helicobacter pylori. Kansenshogaku Zasshi 2003 Apr; 77 (4): 187-94
14. Garza GE, Perez PG, Alanis AO, Tijerina MR. Antibiotic susceptibility patters of Helicobacter pylori strains isolated from northeastern Mexico. J Chemother 2002 Aug; 14 (4): 342-5
15. Lindsay CM, Neil S, Rebecca AW, Digby JC. Antibiotic resistance in Helicobacter pylori. MJA 2000 Nov; 173: 521-3
16. Mendoca S, Ecclissato C, Sortori MS, Godoy AP. Prevalence of Helicobacter pylori resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline and furazolidone in Brezil. Helicobacter 2000 June; 5 (2): 79-84
17. Alarcon T, Dominago D, Prieto N, Lopez BM. Clarithromycin resistance stability in Helicobacter pylori, J Antimicrob Chemother 2000 Oct; 46 (4): 613-616
18. Samara Z, Shmuely H, Niv Y, Dinari G, Passaro DJ. Resistance of Helicobacter pylori isolated in Israel to metronidazole, clarithromycin, tetracycline, amoxicillin and cefixime. Journal of Antimicrobiol Chemotherapy, 2002; 49: 1023-1026
19. Boyanova L, Roumanova R, Gergora G, Popara M et al. Prevalence of resistant Helicobacter pylori isolates in Bulgarian children, J Med Microbiol; 2002 Sep; 51 (9): 786-790

Archive of SID

www.SID.ir

20. Picot S, Sapin G, Michault A, Faulques B. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori in Reunion Island: therapeutic consequences, Bull Soc Pathol Exot 2002 June; 95 (2): 66-70
21. Sharara AI, Chedid M, Araj GF, Barada KA. Prevalence of Helicobacter pylori to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin and tetracycline in Lebanon. Int J Antimicrob Agents 2002 Feb; 19 (2): 155-158
22. Wolle K, Leodolter A, Malfertheiner P, Konig W. Antibiotic susceptibility of Helicobacter pylori in Germany. J Med Microbiol 2002 Aug; 51 (8): 705-9
23. Kim JJ, Reddy R, Lee M, Kim JG. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of Helicobacter pylori from Korea. J Antimicrob Chemother 2001 Apr; 47 (4): 459-61
24. Cabrita J, Oleastro M, Matos R, Manhente A. Features and trends in Helicobacter pylori antibiotic resistace in Lisbon area, Portugal(1990-9). Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2000; 46: 1029-31
25. Pilotto A, Rassu M, Leandro G, Franceschi M. Prevalence of Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Northeast Italy. Dig Liver Dis 2000 Dec; 32 (9): 763-8
26. Debets-Ossenkopp YJ. Prevalence of Helicobacter pylori resistance to metronidazole, claroyhromycin, amoxycillin, tetracycline and trovofloxacin in the Netherlands. J Antimicron Chemother, 1999 Apr; 43(4):511-515
27. Eltahawy AT. Prevalence of primary Helicobacter pylori resistance to several antimicrobiols in a Saudi Teaching Hospital, Med Princ Pract 2002 Apr-Jun;11(2):65-8
28. Wu H, Shi XD, Wang HT and Lin jx. Resistance of Helicobacter pylori to metronidazole, tetracycline and amoxycillin. J Antimicrob Chemother 2000; 46:121-3
29. Toro C, Garcia SJ. Prevalence of primary Helicobacter pylori resistance to eight antimicrobial agents in a hospital in Madrid, Rev Esp Quimioter 2001 jun,14(2):172-6
30. Heep M, Kista M. Secondary resistance among 554 isolates of Helicobacter pylori after failure of therapy, Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2000 jul; 19(7): 538-42
31. Magalhaes PP, Queiroz DM. Helicobacter pylori primary resitance to metronidazole and clarithromycin in Brazil, Antimicrobiol agenta and chemotherapy, 2002 June; 2021-3
32. Megrand F, Resistance of Helicobacter pylori to antibiotics, Eur J Gastroenterol Hepatol 1999 Aug; 11 suppl 2:535-7
33. Wang WH, Wong BC. High prevalence of Helicobacter pylori infection with dual resistance to metronidazole and clarithromycin in Hong kong, Aliment Pharmacol Ther 2000 Jul; 14(7):901-10
34. Ani AE, Malu Ao. Antimicrobial susceptibility test of Helicobacter pylori isolated from Jos,Nigeria,Trans R Soc Trop Med Hyg 1999 no-Dec;93(6):659-61
35. Baffone W, Pianetti A. Studies on the development and stability of resistance of Helicobacter pylori to metronidazole and clarithromycin, J Chemother 2001 apr, 13(2):126-32
36. Kalach N, Bergeret M. High levels of resistance to metronidazole and clarithromycin in Helicobacter pylori strains in children, Journal of Clinical Microbiology 2001 Jun ; 394-7
37. Mohammadi M, Dotound D. Clarithromycin resistance in Iranian Helicobacter pylori

Archive of SID

www.SID.ir

strains before introduction of clarithromycin, Helicobacter, 2000; 8(1): 80-85

38. Aaron EJ, Finegold SM, Diagnostic microbiology, 8th Ed,Mosby,1990

39. Street ME, Caruana P. Antibiotic resitance and antibiotic sensitivity based treatment in Helicobacter pylori infection, Arch Dis Child 2001 may;84(5):419-2

Archive of SID

www.SID.ir