Archive of SID

Systematic Review Article

The Prevalence of Antibiotic Resistant *Helicobacter pylori*: A Literature Review

Fatemeh Hasanvand [1], Amin Talebi Bezmin Abadi [2,*], Ashraf Mohabati Mobarez [3]

[1] Department of Bacteriology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

ABSTRACT

Background:
Helicobacter pylori (*H. pylori*) as a pathogenic organism is colonized in the gastric microniche of 50% of the world's population. Although research on this bacterium has been taking place over the last few decades, the best strategies ending in its eradication remain unclear. The main cause of *H. pylori* treatment failure is a rapid increase in antibiotic resistance.

Materials and Methods:
A systematic review of the literature on *H. pylori* antibiotic resistance in Iran was performed within the time span of 1997 to 2017. Data obtained from various studies were collected as follows, 1) year of research 2) number of the strains of *H. pylori* tested, 3) study place, 4) resistance of *H. pylori* to various antibiotics as a percentage and 5) methods used for evaluation of antibiotic resistance.

Results:
In total, 36 studies have been conducted on antibiotic resistance of *H. pylori* strains isolated from different parts of Iran. The mean antibiotic resistance among *H. pylori* strains to various antibiotics were as follows: metronidazole (59.95%), clarithromycin (17.03%), tetracycline (10.11%), amoxicillin (13.43%), levofloxacin (16.83%), ciprofloxacin (23.27%), and furazolidone (13.58%).

Conclusion:
In the current review, we showed that the prevalence of antibiotic resistance among *H. pylori* strains increased between the antibiotics mentioned in Iran during the years 1997-2017. It has been emphasized that prescribing an appropriate regimen for successfull eradication of *H. pylori* requires sufficient information on bacterial antibiotic susceptibility in different geographical areas.

Keywords: *Helicobacter pylori,* Antibiotic resistance, Metronidazole, Clarithromycin, Tetracycline, Iran

please cite this paper as:
Hasanvand F, Talebi Bezmin Abadi A, Mohabati Mobarez A. The Prevalence of Antibiotic Resistant *Helicobacter pylori*: A Literature Review. *Govaresh* 2019;23:213-224.

Corresponding author:
Amin Talebi Bezmin Abadi, Ph.D.
Department of Bacteriology, Tarbiat Modares University, P.O. Box: 14115-111, Tehran, Iran
Tel: + 98 21 82884883
Fax: + 98 21 82884803
E-mail: Amin.talebi@modares.ac.ir

Received: 03 Jul. 2018
Edited: 07 Nov. 2018
Accepted: 08 Nov. 2018

www.SID.ir

Archive of SID

گوارش/ دوره ۲۳، شماره ۴/ زمستان ۱۳۹۷/۲۲۴-۲۱۳

مقاله مروری سیستماتیک

فراوانی مقاومت آنتی بیوتیکی در هلیکوباکتر پیلوری: مروری بر مطالعات

فاطمه حسنوند[۱]، امین طالبی بزمین آبادی[۱،*]، اشرف محبتی مبارز[۱]

[۱] گروه باکتری شناسی دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف:
هلیکوباکترپیلوری به عنوان یک ارگانیسم پاتوژن، در معده‌ی ۵۰٪ از جمعیت جهان کلونیزه شده است. هرچند مطالعات روی این باکتری در طی چند دهه ی اخیر رو به افزایش است، ولی ریشه‌کنی این باکتری هم‌چنان یک چالش بزرگ محسوب می‌شود. علت اصلی شکست درمان هلیکوباکترپیلوری افزایش قابل توجه مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این باکتری است، از این رو افزایش آگاهی پزشکان از پروفایل های حساسیت ضدمیکروبی جهت درمان و ریشه‌کنی این باکتری الزامی به نظر می‌رسد.

روش بررسی:
این مطالعه مروری به بررسی مقالات چاپ شده از مقاومت آنتی بیوتیکی هلیکوباکترپیلوری طی سال های (۲۰۱۷-۱۹۹۷) در ایران پرداخته است. اطلاعات به دست آمده از مطالعات مختلف بر اساس: ۱) مکان مطالعه، ۲) سال انجام مطالعه، ۳) تعداد سویه های هلیکوباکتر پیلوری مورد آزمایش، ۴) روش مورد استفاده برای ارزیابی مقاومت آنتی بیوتیکی، ۵) مقاومت هلیکوباکترپیلوری به آنتی بیوتیک های مختلف به صورت درصد دسته بندی شده است.

یافته ها:
تاکنون ۳۶ مطالعه در ارتباط با مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های هلیکوباکترپیلوری جدا شده از نقاط مختلف ایران صورت گرفته است. میانگین مقاومت آنتی‌بیوتیکی در میان سویه‌های هلیکوباکترپیلوری نسبت به آنتی‌بیوتیک مترونیدازول (۵۹/۹۵٪)، کلاریترومایسین (۱۷/۰۳٪)، تتراسایکلین (۱۰/۱۱٪)، آموکسی‌سیلین (۱۳/۴۳٪)، لووفلوکساسین (۱۶/۸۳٪)، سیپروفلوکساسین (۲۳/۲۷٪) و فورازولیدون (۱۳/۵۸٪) تعیین شد.

نتیجه گیری:
در این مطالعه ما نشان دادیم که شیوع مقاومت آنتی‌بیوتیکی در میان سویه‌های هلیکوباکترپیلوری نسبت به آنتی بیوتیک های ذکر شده، در ایران طی سال های (۲۰۱۷-۱۹۹۷) افزایش یافته است. نهایتاً بر این نکته تاکید داریم که تجویز یک رژیم درمانی مناسب جهت ریشه‌کنی موفق هلیکوباکترپیلوری نیازمند اطلاعات کافی در ارتباط با حساسیت آنتی‌بیوتیکی باکتریایی در نواحی جغرافیایی مختلف می‌باشد.

کلید واژه: هلیکوباکتر پیلوری، مقاومت دارویی، مترونیدازول، کلاریترومایسین، تتراسیکلین، ایران

گوارش/ دوره ۲۳، شماره ۴/ زمستان ۱۳۹۷/۲۲۴-۲۱۳

زمینه و هدف:

هلیکوباکترپیلوری یک باکتری گرم منفی میله ای، فاقد اسپور و دارای ۶-۴ تاژک قطبی است که تحت شرایط میکروآئروفیلیک رشد می کند.(۱و۲) این باکتری به تعداد زیاد عمدتاً در سطح مخاطی 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 برای دهها سال موکوس معده را، علیرغم پاسخ های ایمنی اکتسابی و التهابی و نیز جایگزینی پیوسته اپی تلیال معده آلوده نماید. میزان شیوع این باکتری در کشورهای توسعه یافته ۴۰-۳۰٪ و در کشورهای در حال توسعه بیش از ۸۰٪ گزارش شده است. از جمله فاکتورهای افزایش دهنده شیوع هلیکوباکترپیلوری می‌توان فقر بهداشتی، منبع آب نامناسب و ازدحام جمعیت را ذکر کرد. احتمالاً انسان تنها منبع عفونت است. انتقال از فردی به فرد دیگر به طریق دهان - دهان یا دهان - مدفوع صورت می گیرد.(۳) همچنین احتمال انتقال باکتری از طریق آئروسل محتویات معده در بخش های آندوسکوپی وجود دارد.(۱) هلیکوباکترپیلوری عامل گاستریت مزمن نوع B شناخته شده و در اکثریت موارد زخم های گاستریت و پپتیک را به آن نسبت می دهند. این ارگانیسم ارتباط نزدیکی با آدنوکارسینوما (چهارمین عامل بدخیمی در دنیا) و لیمفومای گاستریک نیز دارد و بعنوان ریسک فاکتور نئوپلازی ها شناخته شده است.(۱) هلیکوباکتر پیلوری در کشورهای توسعه یافته بیشتر در ارتباط

*نویسنده مسئول: امین طالبی بزمین آبادی
تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، بخش باکتری شناسی
تلفن: ۸۲۸۸۴۸۸۳-۰۲۱
نمابر: ۸۲۸۸۴۸۰۳-۰۲۱
پست الکترونیک: Amin.talebi@modares.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۷/۴/۱۲
تاریخ اصلاح نهایی: ۹۷/۸/۱۶
تاریخ پذیرش: ۹۷/۸/۱۷

www.SID.ir

Archive of SID

با گاستریت بوده که ممکن است به زخم معده و کارسینومای معده نیز منتهی شود؛ در حالیکه در کشورهای در حال توسعه عمدتاً در ارتباط با اسهال مزمن، سوء تغذیه و عفونت های زمینه ساز مثل عفونت های انتریک (تب تیفوئید و وبا) می باشد.(۴و۵) چنین به نظر می رسد که عفونت هلیکوباکتر پیلوری به طور عمده در کودکان رخ داده و در اغلب موارد فرد در تمام طول عمر خود آلوده باقی می‌ماند، مگر آنکه تحت درمان قرار گیرد.(۶) در اروپا و شمال آمریکا با وجود شیوع پایین هلیکوباکترپیلوری، شمار افراد مبتلا به زخم دوازدهه بالاست. متخصصین معتقدند در افراد زیر ۴۵ سال که عفونت آن‌ها با هلیکوباکترپیلوری مثبت می‌باشد، برای جلوگیری از بروز زخم، باکتری باید ریشه کن شود و برای شروع درمان تأیید وجود عفونت الزامی است.(۹-۷)

به طورکلی سویه‌های هلیکوباکتر پیلوری در شرایط in vitro به برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها حساس هستند اما تنها تعداد کمی از این آنتی بیوتیک‌ها مانند: کلاریترومایسین، مترونیدازول، آموکسی‌سیلین، تتراسایکلین و غیره برای ریشه‌کنی موفق این باکتری در شرایط in vivo استفاده می‌شود. (۱۰) احتمالاً دلیل این امر، قرارگیری باکتری در زیر موسین حمایت کننده است؛ به طوریکه تنها آنتی‌بیوتیک هایی که بتوانند توسط موکوزا به ناحیه زیر موکوزال آلوده ترشح شوند، مؤثر می باشند.(۱) اگرچه این باکتری به برخی عوامل ضدمیکروبی در شرایط in vitro حساس است اما درمان موفق این باکتری یک چالش بزرگ تلقی می‌شود.(۱۱)

رژیم‌های درمانی توصیه شده برای درمان هلیکوباکتر پیلوری عبارتند از:

* رژیم درمانی خط اول: یک رژیم درمانی سه‌گانه حاوی مهارکننده‌ی پمپ پروتون(PPI) + کلاریترومایسین + آموکسی سیلین و یا مترونیدازول که نخستین بار توسط ماستریخت I به عنوان رژیم درمانی مؤثر در درمان عفونت هلیکوباکترپیلوری در سراسر جهان ارائه شد.(۱۲و۱۳)
* رژیم درمانی خط دوم: یک رژیم درمانی چهارگانه شامل PPI + بیسموت + تتراسایکلین + مترونیدازول(۱۴)
* رژیم درمانی خط سوم: رژیم درمانی براساس تست‌های حساسیت آنتی‌بیوتیکی(۱۵)

خط اول درمان:

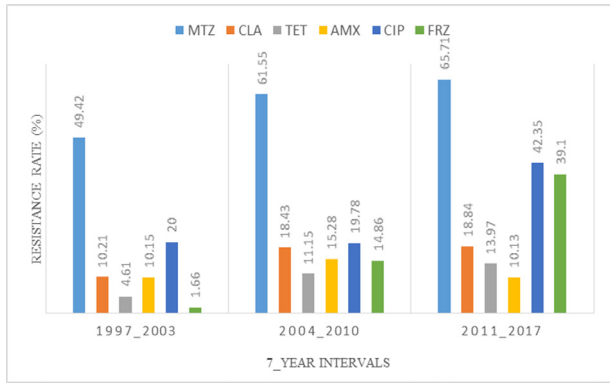
در صورتی که مقاومت به کلاریترومایسین پایین باشد (بین ۱۵ تا ۲۰ درصد) بهتر است از رژیم درمانی خط اول استفاده شود.(۱۶و۱۷) چنانچه در ناحیه‌ی مورد نظر مقاومت به مترونیدازول کمتر از ۴۰٪ تعیین شده باشد می‌توان به جای آموکسی‌سیلین از مترونیدازول استفاده کرد. موفقیت دوره ۱۴ روزه خط اول درمان در مقایسه با دوره ۷ روزه آن بیشتر است.(۱۳و۱۷) هرچند این رژیم، درمان خط اول محسوب می‌شود اما امروزه میزان ریشه‌کنی ناشی از آن پایین بوده و اثر بخشی چندانی ندارد. مهم ترین عامل این مساله مقاومت آنتی‌بیوتیکی هلیکوباکترپیلوری خصوصاً نسبت به آنتی‌بیوتیک کلاریترومایسین در دهه‌ی اخیر است. (۱۸و۱۹) حدود ۵ تا ۳۵ درصد بیمارانی که به هلیکوباکترپیلوری آلوده هستند با مصرف رژیم استاندارد سه دارویی خط اول، به درمان پاسخ نمی‌دهند.(۱۹و۲۰) در صورتی که درمان چهار دارویی حاوی بیسموت (خط دوم درمان) در دسترس باشد می‌توان به جای درمان خط اول از آن استفاده کرد.(۱۷و۲۰) در صورت بروز مقاومت می‌توان از رژیم‌های درمانی بر پایه لووفلوکساسین، ریفابیوتین و فورازولیدون (رژیم درمانی خط سوم) استفاده کرد. در برخی کشورها، از رژیم فوق به عنوان درمان خط اول استفاده می‌شود ولی مطالعات نشان داده است که اثربخشی این رژیم‌های درمانی نیز بر اساس جمعیت‌های مختلف متفاوت می‌باشد.(۱۶و۱۸) پس از شکست خط اول درمان اگر آنتی‌بیوگرام صورت نگیرد، خط دوم درمان می‌تواند شامل یک مهارکننده‌ی پمپ پروتون به همراه مترونیدازول و یا کلاریترومایسین باشد.(۲۰) مترونیدازول در مقایسه با کلاریترومایسین این برتری درمانی را نشان می‌دهد که با وجود مقاومت باکتری در مقابل مترونیدازول باز هم اثر ریشه کنی آن مطلوب می‌باشد. درصورتی که هنگام مقاومت به کلاریترومایسین، شکست درمانی با مصرف مجدد کلاریترومایسین بسیار بالا می‌باشد. از جمله دیگر علل شکست ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری علاوه بر مقاومت باکتریایی، می توان تحمل نکردن دارو توسط بیمار، PH پایین و ترشح بسیار اسیدی معده و تجمع زیاد باکتری در معده و دوازدهه را نام برد.(۱۸و۱۹) در صورت وجود مقاومت، بهتر است پس از شکست خط اول درمان، باکتری را کشت داد و آنتی‌بیوگرام انجام داد.(۲۱) در کل درمان خط اول باید ساده، قابل تحمل و مقرون به صرفه باشد.(۹)

خط دوم:

از میان رژیم‌های درمانی که پس از شکست درمان خط اول و یا در صورت حساسیت به ترکیبات پنی‌سیلین می‌توان به عنوان درمان خط دوم استفاده کرد، رژیم چهار دارویی حاوی بیسموت به همراه تتراسایکلین، مترونیدازول و داروهای مهارکننده‌ی اسید (PPI)، بهترین انتخاب است.(۱۶و۱۷) رژیم های بر پایه بیسموت خصوصاً زمانی که با PPI تجویز می شوند ممکن است به مدت یک هفته نیز کافی باشند. این رژیم با توجه به قیمت و تأثیر قابل قبول در ایران بیشتر مورد استفاده قرار می گیرد. بیسموت با ایجاد اختلال در دیواره سلولی و افزایش نفوذپذیری آن اثرات ضد میکربی خود را اعمال میکند. میزان مصرف آن ۱۲۰ میلی گرم چهار بار در روز است. به دو فرم دارویی بیسموت ساب سالیسیلات و ساب سیترات وجود دارد، که فرم اخیر سبب پوشیده شدن زخم و تسریع ترمیم آن می‌شود. این در حالی است که اثر بخشی نوع ساب سالیسیلات در رژیم های درمانی ریشه‌کنی هلیکوباکتر ثابت شده است. مصرف آن در حاملگی و شیردهی ممنوع بوده و در هنگام نارسایی کلیوی یا کبدی نیاز به تنظیم میزان دارو می باشد. تغییر رنگ زبان و مدفوع و نیز مسمومیت احتمالی اعصاب در طول مدت مصرف از عوارضی است که با قطع دارو بهبود می یابد. اما برخی معتقدند رژیم فوق به علت طولانی بودن دوره‌ی درمان، عوارض جانبی، تعداد زیاد قرص در روز و در دسترس نبودن بیسموت رژیم درمانی خوبی محسوب نمی‌شود.(۲۲) اگر بیسموت در دسترس نباشد با حذف این دارو می‌توان رژیم چهار دارویی را به رژیم ۳ دارویی تبدیل کرد و از آن به عنوان خط دوم استفاده کرد.(۹و۲۳) اگر تتراسایکلین موجود در این رژیم سه دارویی نیز در دسترس نبود می‌توان آموکسی سیلین را جایگزین آن کرد.(۱۷) اگر درمان خط دوم در مراقبت اولیه توسط پزشک عمومی با شکست مواجه شد، بیمار باید به متخصص ارجاع داده شود که با نمونه گرفته شده از مخاط و انجام کشت باکتری و آنتی‌بیوگرام، آنتی‌بیوتیک مناسب تشخیص داده شود.(۹)

www.SID.ir

Archive of SID



M = metronidazole, T = tetracycline, C = clarithromycin, A = amoxicillin, F = furazolidone

شکل۱: تغییر در میزان مقاومت هلیکوباکترپیلوری به آنتی میکروبیال در فاصله زمانی ۷ ساله

خط سوم درمان:

آزمون حساسیت ضدمیکروبی گران است و به طورگسترده در سرتاسر کشور انجام نمی‌شود، و مهم تر اینکه این آزمون حین آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی و از طریق بیوپسی معده انجام می‌گیرد که پرهزینه بوده، به خوبی توسط تمامی بیماران تحمل نشده و در موارد متعددی اندیکاسیون ندارد (نظیر سوءهاضمه بررسی نشده). بنابراین در طبابت بالینی رایج، نقش آزمون حساسیت ضدمیکروبی به حاشیه کشیده شده است. اما با توجه به افزایش روزافزون مقاومت آنتی‌بیوتیکی، ریشه‌کنی موفق این ارگانسیم نیازمند استفاده از آنتی‌بیوتیک‌هایی با مقاومت پایین می‌باشد، که این امر خود مستلزم تحقیقات وسیع برای تعیین میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی هلیکوباکترپیلوری در مناطق جغرافیایی مختلف و انجام تست های حساسیت آنتی بیوتیکی است. میزان ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری با رژیم های درمانی تجربی و غیر علمی پایین تر از حد بهینه و قابل قبول بوده از طرفی با توجه به مطالعات صورت گرفته میزان ریشه‌کنی این باکتری با انجام تست های حساسیت آنتی بیوتیکی می تواند ۹۹-۸۳٪ باشد، که این امر خود نشان دهنده ی ضرورت انجام تست های حساسیت آنتی بیوتیکی برای ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری است. بر اساس دستورالعمل های منتشر شده تست های حساسیت آنتی‌بیوتیکی در صورتی که درمان دو بار با شکست مواجه شود، انجام می‌پذیرند. درمان خط سوم پس از انجام تست هایی حساسیت آنتی بیوتیکی باید شامل دوبار PPI در روز و حداقل دو آنتی‌بیوتیک حساس برای یک یا دو هفته باشد. از بیسموت ساب سیلات هم می توان به عنوان عامل چهارم استفاده کرد.(۱۸و۲۶-۲۴)

روش بررسی:

مطالعه‌ی حاضر یک جمع بندی کلی از کارهای تحقیقاتی صورت گرفته طی سال‌های (۲۰۱۷-۱۹۹۷) در ایران، و در ارتباط با مقاومت سویه‌های هلیکوباکترپیلوری به آنتی‌بیوتیک‌های مترونیدازول، کلاریترومایسین، تتراسایکلین، آموکسی سیلین، سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین، فورازولیدون و ریفابیوتین می‌باشد. یک جست و جوی کامپیوتری از پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Google Scholar، Medline، Science Direct، صورت گرفت و مقالات منتشر شده با عناوین هلیکوباکترپیلوری، مقاومت آنتی بیوتیکی، کلاریترومایسین، مترونیدازول، آموکسی‌سیلین، تتراسایکلین و غیره با زبان انگلیسی و فارسی مورد مطالعه قرار گرفت. داده‌های حاصل از جمع بندی این مقالات با عناوین زیر طبقه بندی شد: ۱) ناحیه ی انجام مطالعه، ۲) سال انجام تحقیق، ۳) تعداد سویه‌های هلیکوباکترپیلوری تست شده، ۴) متد مورد استفاده برای بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی، ۵) میزان مقاومت سویه‌های هلیکوباکترپیلوری (به صورت درصد) به آنتی‌بیوتیک های رایج در درمان (جدول ۱). در نهایت داده های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار اکسل تحت آنالیز آماری قرار گرفت (شکل ۱).

یافته ها:

در طی سال های (۲۰۱۷-۱۹۹۷) ۳۶ مطالعه در ارتباط با مقاومت سویه‌های هلیکوباکترپیلوری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف در ایران صورت گرفته که از این تعداد ۱۲ مطالعه در تهران، ۳ مطالعه در تبریز، ۳ مطالعه در شیراز، ۳ مطالعه در اصفهان، ۳ مطالعه در ساری، ۲ مطالعه در کرمان، ۲ مطالعه در رشت، ۱ مطالعه در اردبیل، کرمانشاه، شهرکرد، یزد، ایلام، آذربایجان، کاشان و مشهد انجام شده است.

اطلاعات حاصل از جمع‌آوری مطالعات صورت گرفته در ایران (جدول ۱) در سه بازه‌ی زمانی هفت ساله دسته بندی شد، سپس با استفاده از نرم‌افزار اکسل تحت آنالیز آماری قرار گرفت. برای درک بهتر از افزایش میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی، نتایج حاصل از این آنالیز به شکل نمودار نمایش داده شد (شکل ۱). نمودار حاضر یک تصویر کلی از تغییرات مقاومت آنتی بیوتیکی هلیکوباکترپیلوری نسبت به آنتی‌بیوتیک های رایج در درمان را طی سال های (۲۰۱۷-۱۹۹۷) در ایران نشان می‌دهد.

بحث:

مترونیدازول

مترونیدازول یک نیتروایمیدازول سنتتیک و یکی از داروهای مهم رژیم‌های سه دارویی و چهار دارویی درمان عفونت‌های ناشی از هلیکوباکترپیلوری است. مترونیدازول پس از جذب در سلول، تحت واکنش‌های درون سلولی احیاشده و به متابولیت‌های سمی تبدیل می‌گردد. در واقع گروه نیترو متصل به حلقه‌ی ایمیدازول به واسطه‌ی NADPH نیتروردوکتاز غیر حساس به اکسیژن (RdxA)، NADPH فلاوین اکسیداز (FrxA)، و آنزیم‌های شبه فریدوکسین (FrxB) احیا می‌شود.(۵۸) در پاتوژن‌ها احیای گروه نیترو منجر به فعال شدن مترونیدازول و به دنبال آن تشکیل حد واسطهای هیدروکسیل آمین می گردد. تولید حد واسطهای احیایی غیرپایدار باعث شکست و باز شدن مارپیچ DNA و در نهایت مرگ سلول می‌شوند. مقاومت به مترونیدازول رایج ترین نوع مقاومت آنتی‌بیوتیکی در هلیکوباکترپیلوری بوده و مهم ترین عامل شکست درمان ریشه‌کنی این ارگانسیم تلقی می‌شود. میزان MIC تعیین شده برای مترونیدازول در سویه‌های حساس هلیکوباکترپیلوری (۰/۵-۲ mg/l) بوده در حالی که MIC سویه‌های هلیکوباکترپیلوری مقاوم

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱: میزان مقاومت دارویی به هلیکوباکتر پیلوری در مناطق مختلف ایران

Area	Year	strains	method	MTZ (٪)	CLA (٪)	TET (٪)	AMO (٪)	CIP (٪)	LEV (٪)	FRZ (٪)	reference
Tehran	1997-2000	70	Disk diffusion	79	21	20	27	20	NA	NA	(27)
Tehran	1998-2000	186	Disk diffusion	37.5	14.5	7	NA	NA	NA	5	(28)
Tehran	2001-2002	120	Disk diffusion	57.5	16.7	0	1.6	NA	NA	NA	(29)
Tehran	2001-2004	135	Disk diffusion	36.3	3.7	0.7	3.7	NA	NA	NA	(30)
Tehran	2002-2003	44	Disk diffusion	54.16	4.16	0	8.33	NA	NA	0	(21)
Ardabil	2003	84	Disk diffusion Agar dilution	32.1	1.2	0	0	NA	NA	0	(31)
Tabriz	2003-2005	100	E.test	95	16	5	59	7	NA	9	(32)
Kermanshah	2004	72	Agar dilution	34	8	36	14	42	NA	21	(33)
Shiraz	2004-2005	106	Agar dilution	72.6	9.4	4.7	20.8	4.7	NA	9.4	(34)
Tehran	2005-2008	110	Disk diffusion	55.6	7.3	38.1	7.3	NA	NA	4.5	(35)
Isfahan	2006	80	Disk diffusion	30	6.25	3.75	2.5	8.75	NA	NA	(36)
Tehran	2006-2007	128	Disk diffusion E.test	64	23	0	2.5	NA	NA	NA	(37)
Tehran	2007-2008	42	Agar dilution	40.5	14.3	4.8	2.4	2.4	NA	NA	(38)
Tehran	2007-2008	35	Disk diffusion	51.5	0	0	0	NA	NA	9	(39)
Sharekord	2007	84	Disk diffusion	58.3	22.62	NA	NA	NA	NA	NA	(40)
sari	2007-2010	132	E.test	73.4	30	9	6.8	NA	NA	NA	(41)
Mashhad	2008	82	Disk diffusion	64.6	17.1	0	9.8	NA	NA	NA	(42)
Kerman	2009	63	Disk diffusion	55.5	30.1	3.1	26.9	7.9	NA	0	SID
Elam	2009-2010	50	Disk diffusion	88	32	12	NA	NA	NA	NA	(43)
Tehran	2009-2010	NA	Agar dilution	60	17	5	10	27	NA	NA	(44)
Azerbaijan	2010-2011	112	Disk diffusion	76.8	14.3	18.7	28.6	33	NA	NA	(45)
Shiraz	2010	121	E.test	44	5	3	20	NA	NA	NA	(46)
Tehran	2010-2011	111	Agar dilution	61.3	32.4	NA	NA	30.6	30.6	NA	(47)
Isfahan	2011	48	E.test	56.35	14.6	0	4.2	NA	NA	NA	(48)
Isfahan	2011-2012	78	Disk diffusion	55.1	15.3	NA	6.4	NA	NA	NA	(49)
Kerman	2011	63	Disk diffusion	NA	31.7	NA	NA	NA	NA	NA	(50)
Rasht	2012-2013	89	E.test	NA	5.6	NA	NA	NA	NA	NA	(51)
Yazd	2012-2013	144	Disk diffusion	77.8	18/8	21.5	7.6	19.4	14.6	NA	(52)
Rasht	2012-2014	21	Disk diffusion	57.1	15.3	23.8	4.8	NA	NA	39.1	(53)
Kashan	2013	97	E.test	NA	NA	NA	NA	65.3	NA	NA	(54)
Tabriz	2013	123	Disk diffusion	78.68	17.07	NA	27.68	NA	NA	NA	(55)
Shiraz	2014	84	Disk diffusion E.test	64.3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	(56)
Tabriz	2014	104	Disk diffusion E.test	NA	NA	8.7 10.6	NA	NA	NA	NA	(57)

MTZ- metronidazole; CLA- clarithromycin; AMO- amoxyciline; TET- tetracycline; CIP- ciprofloxacin; LEV- levofloxacin; FRZ- forazolidone; NA- not availabl

به مترونیدازول (mg/L ۸ ≤) گزارش شده است.(۵۹و۶۰) مقاومت به مترونیدازول ناشی از فعالیت پمپ یونی (efflux)، جهش در ژن NADPH نیتروردوکتدازغیرحساس به اکسیژن (RdxA)، فلاوین اکسی ردوکتاز (FrxA)، پروتئین‌های شبه فری دوکسین (FdxA و FdxB) می‌باشد. از بین مکانسیم‌های یاد شده مهم ترین مکانیسم مقاومت به مترونیدازول غیرفعال شدن ژن RdxA گزارش شده است. گروین[1] و همکاران در سال ۱۹۹۸ اظهار کردند که مقاومت به مترومیدازول به طور عمده ناشی از جهش های نقطه‌ای در ژن rdxA کد کننده‌ی نیتروردوکتاز غیر حساس به اکسیژن می باشد.(۶۱) مکانسیم‌های پیچده ژنتیکی از جمله

1. Growin

www.SID.ir

Archive of SID

حذف و اضافه ترانسپوزون‌ها، موتاسیون در قالب و موتاسیون های بی معنی می تواند بطور همزمان در ژن rdxA وجود داشته باشد. موتاسیون نقطه‌ای در fdxA و fdxB می‌تواند مقاومت باکتریایی را تنها در صورت حضور موتاسیون در ژن rdxA افزایش دهد.(۶۲و۶۳) شیوع مقاومت به مترونیدازول در هلیکوباکترپیلوری در کشورهای مختلف در رنج ۸٪ تا ۸۰٪ گزارش شده است.(۶۴) مقاومت به مترونیدازول در کشورهای در حال توسعه (۶۰٪) در مقایسه با کشورهای توسعه یافته (۳۰٪) بسیار بالاست.(۶۵) به طور کلی مقاومت به مترونیدازول ۴۷/۲۲٪ گزارش شد. مقاومت به مترونیدازول در آفریقا ۷۵/۰۲٪، آمریکای جنوبی ۵۲/۸۵٪، آمریکای شمالی ۳۰/۵٪، آسیا ۶۴/۵۷٪ و در اروپا ۳۱/۱۹٪ گزارش شد. در بیشتر مطالعات انجام شده در ایران مقاومت به مترونیدازول حدود ۶۰ تا ۷۰٪ گزارش شده است.(۶۶) در مطالعه‌ی صورت گرفته توسط سیاوشی در تهران، فلاحی در تهران، ساوری در کرمان و رافعی در تبریز میزان مقاومت به مترونیدازول در جدایه های هلیکوباکترپیلوری به ترتیب ۹۵٪، ۳۵٪، ۷۱٪ و ۵۴/۶٪ گزارش شد.(۲۱و۳۰و۳۲و۶۷) هم چنین کواهنتب[1] و همکاران و توماتاری[2] و همکاران میزان مقاومت به مترونیدازول را در میان سویه‌های هلیکوباکترپیلوری جدا شده از بیماران مبتلا به سوءهاضمه را به ترتیب ۷۲/۶٪ و ۶۴٪ گزارش کردند.(۳۴و۳۷) بر اساس مطالعه‌ی صورت گرفته میانگین مقاومت هلیکوباکترپیلوری نسبت به آنتی بیوتیک مترونیدازول ۵۹/۹۵٪ تعیین شد، از طرفی مقاومت سویه‌های هلیکوباکترپیلوری نسبت به این آنتی‌بیوتیک طی ۲۱ سال گذشته (۲۰۱۷-۱۹۹۷) در ایران با افزایش همراه بود. بین میزان بالای مقاومت به مترونیدازول و سطح اقتصادی جامعه ارتباط وجود دارد که می‌تواند ناشی از استفاده فراوان از مترونیدازول در درمان بیماری های عفونی زنان، دهان دندان و عفونت های انگلی باشد.(۴و۶۸)

کلاریترومایسین

کلاریترومایسین نسل جدیدی از ماکرولیدهاست. ساختمان کلی این آنتی بیوتیک ها شامل یک حلقه ماکروسیلیک لاکتون بوده که به دو مولکول قند متصل می‌باشد. این آنتی بیوتیک ها به محل خاصی در ناحیه متصل شونده پپتیدیل tRNA در تحت واحد ۵۰s ریبوزوم متصل شده و موجب گسسته شدن پپتیدیل tRNA از ریبوزوم می گردد. در نهایت از طویل شدن پلی پپتید وسنتز پروتئیین ممانعت می کند. از آنجا که کلاریترومایسین قوی ترین آنتی‌بیوتیک در درمان عفونت‌های هلیکوباکترپیلوری است، مقاومت به کلاریترومایسین بسیار مهم است. چرا که مقاومت اولیه به کلاریترومایسین یکی از مهم ترین دلایل شکست درمان تلقی می شود.(۲۲و۶۹و۷۰) مقاومت به کلاریترومایسین در هلیکوباکترپیلوری به جهش های نقطه ای مشخص در ناحیه ی کد شونده ی پپتیدیل ترنسفراز واقع در دمین V ژن 23srRNA هلیکوباکترپیلوری برمی گردد. بنابراین سنتز پروتیین باکتریای را از طریق اتصال (برگشت پذیر) وارونه به زیر واحد ۵۰S ریبوزومی مهار می کند.(۷۱) بیش ترین موتاسیون در مقاومت به کلاریترومایسین مربوط به جابجایی باز آدنین (A) با سیتوزین (C) در موقعیت A2143G، A2142G، از ژن 23SrRNA است. درحالی که جایگزینی A به جای C در موقعیت ۲۱۴۲ فراوانی کمتری دارد. موتاسیون رخ داده مسئول بیش از ۹۰٪ از مقاومت به کلاریترومایسین در کشورهای توسعه یافته است.(۷۲) موتاسیون در ناحیه ۲۱۴۳ به نظر می رسد باعث می شود MIC در یک رنج (۲۶۵-۰/۰۱۶ mg/l) قرار گیرد. در مقابل موتاسیون در ناحیه ۲۱۴۲ با مقادیر محدودتری از MIC حدود (۶۴ mg/ml) در ارتباط است.(۷۳و۷۴) علاوه بر این حضور موتاسیون های نقطه ای در A2143G نسبت به موتاسیون های A2142G و با A2142C بطور مشخصی میزان ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری را کاهش می دهد.(۷۵) از جمله دیگر موتاسیون های نقطه ای عامل مقاومت به کلاریترومایسین می توان موتاسیون های A2115G، G2141A، T2117C، T2182C، T2289C، G224A، G2245T، C2611A، را نام برد.(۷۶و۷۷) شایع ترین موتاسیون ها یک تغییر A به G درموقعیت ۲۱۴۳ است (A2143G). جهش های نقطه ای A2142C، A2142G، A2143G، شایع ترین جهش های گزارش شده هستند. که به ترتیب ۱۱/۷٪، ۶۹/۸٪، ۲/۶٪ است. دیگر موتاسیون ها A2144G و T2182C نشان داده شده است. همچنین جهش های دیگر مانند T2717c، G2141A، A2115G نیز به ندرت گزارش شده اند. دیگر مکانیسم های مقاومت مانند محصولات متیلاز، فعالیت انزیم های غیرفعال کننده ی ماکرولاید ها، فعالیت efflux پمپ ها، در باکتریهای متعددی گزارش شده است.(۷۸و۷۹)

در سال های اخیر استفاده به واسطه ی گسترده از کلاریترومایسین در درمان عفونت های تنفسی خصوصاً در کودکان، مقاومت به کلاریترومایسین افزایش یافته است. در واقع یک رابطه میان بیمارانی که طولانی مدت از ماکرولیدها استفاده می کنند و مقاومت بالا به کلاریترومایسین وجود دارد.(۶۹و۸۰و۸۱) شیوع مقاومت به کلاریترومایسین از ۳٪ تا ۵۰٪ در جهان متفاوت است.(۸۲و۸۳) نرخ مقاومت هلیکوباکترپیلوری به آنتی‌بیوتیک کلاریترومایسین در کشورهای مختلف گسترده بوده، به طور مثال ۱۶٪ در ژاپن، ۱/۷٪ تا ۲۳/۴٪ در اروپا و ۲۵-۱۰/۶٪ در امریکا گزارش شده است. میزان مقاومت به کلاریترومایسین در اروپا از ۹٪ در سال ۱۹۹۸ به ۱۷/۶٪ در سال ۲۰۰۸ و همچنین در ژاپن از ۷٪ در سال ۲۰۰۰ به ۲۷/۷٪ در سال ۲۰۰۶ افزایش یافت.(۸۴) میزان مقاومت به کلاریترومایسین در نروژ (۵/۹٪)، اسپانیا(۳۲/۱٪)، پرتغال(۴۲/۳۵٪)، هند (۵۸/۸٪)، چین (۴۶/۵۴٪)، مالزی (۲/۴٪) گزارش شد. یک افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی به کلاریترومایسین در آسیا از ۱۵/۲۸٪ در سال ۲۰۰۹ به ۳۲/۴۶٪ در سال ۲۰۱۴ گزارش شد که احتمالا ناشی از افزایش استفاده از داروهای ماکرولیدی در کشورهای آسیایی است.(۶۹و۸۰و۸۱) با وجود مصرف پایین کلاریترومایسین در ایران شیوع بالایی از مقاومت به آن در ایران (۷۵٪) گزارش شده است.(۸۵) با بررسی مطالعات صورت گرفته در ایران میانگین مقاومت هلیکوباکترپیلوری نسبت به آنتی‌بیوتیک کلاریترومایسین ۱۷/۰۳٪ تعیین شد. میزان مقامت سویه‌های هلیکوباکتر پیلوری به کلاریترومایسین در نقاط مختلف کشور طی ۲۱ سال گذشته (۲۰۱۷-۱۹۹۷) با افزایش همراه بوده است.

1. kohanteb
2. Tomatari

www.SID.ir

Archive of SID

تتراسایکلین

تتراسایکلین که به طور گسترده از سال ۱۹۵۰ در درمان عفونت‌های باکتریایی مورد استفاده قرار گرفت از جمله آنتی بیوتیک های کاربردی در رژیم درمانی خط دوم هلیکوباکترپیلوری می باشد.(۱۴) تتراسایکلین یک داروی باکتریواستاتیک است که با اثر بر روی زیر واحد ۳۰S ریبوزوم، مانع از اتصال آن به آمینواسیل- tRNA شده و با اختلال در عمل بیوسنتز پروتئین از تولید پروتئین جلوگیری می کند.(۱۵و۸۶و۸۷) استفاده‌ی گسترده از این آنتی‌بیوتیک و همچنین دسترسی آسان به آن، از جمله علل افزایش مقاومت سویه‌های هلیکوباکترپیلوری به تتراسایکلین می‌باشد، به طوری که مقاومت سویه‌های هلیکوباکترپیلوری به تتراسایکلین در نواحی مختلف دنیا از جمله آمریکا (۲/۷٪)، اروپا (۲/۱٪)، آسیا (۲/۴٪)، آفریقا (۴۳/۹٪) و همینطور در ایران (۹٪) گزارش شد.(۴۱و۶۹و۹۱-۸۸) میزان MIC تعیین شده برای تتراسایکلین (۰/۲۵-۲ mg/l) می باشد در حالی که MIC سویه‌های هلیکوباکترپیلوری مقاوم به تتراسایکین (۴ mg/l ≤) گزارش شده است.(۵۹و۹۲) مقاومت به تتراسایکلین ها از طریق سه مکانیسم برون ریزی، محافظت ریبوزومی و تغییر غشایی صورت می‌گیرد. مقاومت به تتراسایکلین در اغلب باکتری‌ها ناشی از افلاکس وابسته به انرژی ترکیب تتراسایکلین – کاتیون از خلال غشای سلولی به واسطه‌ی پروتئین‌های افلاکس مرتبط با غشا می‌باشد. انتقال تتراسایکلین به خارج از سلول باکتری غلظت داخل سلولی دارو را کاهش داده و از ریبوزوم در برابر تتراسایکلین محافظت می کند.(۹۳) بیان بیش از حد ژن‌های افلاکس باعث مقاومت به تتراسایکلین شده در حالی که حذف این ژن‌ها منجر به افزایش حساسیت به تتراسایکلین می‌شود. دومین مکانیسم رایج مقاومت به تتراسایکلین ناشی از پروتئین‌های محافظت ریبوزومی است. این پروتئین‌های سیتوپلاسمیک هم از طریق کاهش میل ترکیبی ریبوزوم به تتراسایکلین و هم از طریق رها سازی اتصال این آنتی‌بیوتیک به ریبوزوم منجر به بروز مقاومت به تتراسایکلین می‌شوند. از جمله پروتئین‌های محافظت ریبوزومی می‌توان پروتئین‌های Tet S، Tet O، Tet M را نام برد که دارای همولوژی با فاکتورهای طویل سازی (EF-TU و EF-G) می‌باشند.(۹۳) علاوه بر این، دو مکانیسم دیگر برای مقاوت به تتراسایکلین توصیف شده است. یکی از این مکانیسم‌ها غیرفعال سازی آنزیماتیک تتراسایکلین از طریق تولید پروتئین *Tet X* در حضور اکسیژن و NADPH، و مکانیسم دیگر براساس موتاسیون در ژن *16Sr RNA* می‌باشد که بر ناحیه اتصال تتراسایکلین به ریبوزوم تأثیر می‌گذارد. مقاومت به تتراسایکلین در اغلب گونه‌های باکتریایی در اثر دو مکانیسم افلاکس پمپ‌ها و یا محافظت ریبوزومی صورت می‌گیرد.(۹۳و۹۴) در حالی که مقاومت به تتراسایکلین در سویه‌های هلیکوباکترپیلوری در ارتباط با افلاکس پمپ‌ها و یا محافظت ریبوزومی نبوده بلکه مرتبط با موتاسیون در ژن *16Sr RNA* می‌باشد.(۱۵و۷۸و۹۵) اصلی‌ترین مکانیسم مقاومت به تتراسایکلین در هلیکوباکتر پیلوری بروز موتاسیون در موقعیت AGA926-928→TTC در هر دو کپی از ژن *16Sr RNA* گزارش شده است.(۱۵و۹۵) براساس مطالعات صورت گرفته از دیگر مکانیسم‌های مولکولی که منجر به بروز مقاومت به تتراسایکلین در هلیکوباکترپیلوری می شود می توان موتاسیون‌های نقطه‌ای در نواحی *AGA 956-957*، *AGA 965-967*، *A939C* و گاهاً بروز موتاسیون حذفی در ناحیه‌ی *G942* نام برد.(۵۷و۵۸) میزان مقاومت به تتراسایکلین خوشبختانه در سطح پایینی باقی‌مانده است به طوری که در اکثر مطالعات مقاومت به تتراسایکلین کمتر از ۱۲٪ گزارش شده است.(۶۴) مقاومت کلی به تتراسایکلین در سراسر جهان ۱۱/۷٪ گزارش شد.(۹۶) مقاومت به تتراسایکلین در سراسر جهان از سال ۲۰۱۴-۲۰۰۹ از ۲۶/۸٪ تا ۶/۱۱٪ کاهش یافته است.(۹۶) میزان مقاومت به تتراسایکلین در آفریقا بسیار بالا (۵۰٪)، چین (۶/۰٪)، کره جنوبی(۰/۰۱٪)، هند (۵۸/۳٪) گزارش شده است. طبق مطالعات صورت گرفته مقاومت به تتراسایکلین در ایران پایین بوده و از صفر تا ۶۸٪ می باشد.(۸۵) میانگین درصد مقاومت به تتراسایکلیت در ایران ۱۲/۲٪ گزارش شده است.(۸۵) بر اساس مطالعه‌ی صورت گرفته میانگین مقاومت هلیکوباکترپیلوری به آنتی‌بیوتیک تتراسایکلین ۱۰/۱۱٪ تعیین شد، همچنین در این مطالعه نشان داده شد که مقاومت هلیکوباکتر پیلوری نسبت به تتراسایکلین طی ۲۱ سال گذشته (۲۰۱۷-۱۹۹۷) در ایران با افزایش همراه بوده است.

آموکسی سیلین

آموکسی سیلین در واقع یک آمینو پنی سیلین از خانواده بتالاکتام با طیف متوسط است. آموکسی سیلین یک آنتی بیوتیک باکتری سیدال است که با جلوگیری از ارتباط بین زنجیره های پلی مری پپتیدو گلیکان دیواره سلولی، از سنتز دیواره سلولی باکتری جلوگیری می نماید. در واقع آموکسی سیلین از طریق اتصال به یک یا چند PBP مرحله ی ترانس پپتیداسیون نهایی سنتز پپتیدگلیکان در دیواره سلولی باکتریایی را مهار می کند. در نتیجه مانع از بیوسنتز دیواره سلولی می‌شود. با توقف چینش دیواره سلولی، باکتری ها به تدریج در اثر مهار فعالیت آنزیم‌های اتولیتیک دیواره سلولی (اتولیزین‌ها و مورین هیدرولازها) لیز می شوند. خوشبختانه شیوع مقاومت به آموکسی سیلین در سطح پایینی باقی مانده است، به گونه ای که اکثر مطالعات مقاومت به آموکسی سیلین را کمتر از ۲٪ گزارش کرده اند. میزان MIC ثبت شده برای تتراسایکلین در سویه‌های هلیکوباکترپیلوری (۲۵ mg/l-۰/۰۶٪) می باشد، در حالی که میزان MIC سویه‌های مقاوم هلیکوباکترپیلوری به تتراسایکلین (۱ mg/l ≤) گزارش شده است.(۵۹و۹۷) موتاسیون چندگانه در ژن pbp1 علت اصلی مقاومت به آموکسی سیلین گزارش شده است. اگرچه مقاومت به آموکسی سیلین در هلیکوباکترپیلوری بسیار اندک است، اما MIC تعیین شده برای این آنتی بیوتیک با یک افزایش دو برابری همراه بوده است که با شکست درمان ریشه کنی هلیکوباکترپیلوری همراه بوده است.(۹۸) مقاومت با سطح پایین به آموکسی سیلین با جهش‌های نقطه ای در ژن pbp1 در ارتباط است از طرفی تجمع جهش در ژن pbp1 می تواند با افزایش مقاومت به آموکسی سیلین همراه باشد. از جمله دیگر مکانیسم‌های مقاومت به آموکسی سیلین تولید بتالاکتامازها توسط باکتری است. اگرچه تولید بتالاکتامازها در هلیکوباکترپیلوری نادر است، اما تیزنگ[1] و همکاران گزارش کردند که مقاومت بالا به آموکسی سیلین با تولید بتالاکتامازها در هلیکوباکترپیلوری مرتبط است.(۹۹)

1. Tseng

www.SID.ir

Archive of SID

شیوع مقاومت به آموکسی سیلین ۱۴/۶۷٪ گزارش شده است. (۹۶) مقاومت به آموکسی‌سیلین در نواحی مختلف دنیا متفاوت است به گونه ای که مقاومت به آموکسی‌سیلین در آسیا از ۰٪ در مالزی، تایوان، ویتنام تا ۷۲/۵٪ در هند گزارش شده است. هم چنین شیوع مقاومت به آموکسی سیلین در آفریقا ۴۰/۸۷٪، آمریکای جنوبی ۹۷/۵٪، نیجریه ۶۶٪، کلمبیا ۲۰/۵٪، آلمان و نروژ و هلند ۱/۴٪، اسپانیا ۲٪ و در بنگلادش ۶٪ گزارش شده است. شیوع مقاومت به آموکسی سیلین در کشورهای اروپایی و آمریکای شمالی نزدیک به صفر می باشد.(۹۷و۱۰۰) میانگین مقاومت هلیکوباکترپیلوری به آموکسی سیلین ۱۳/۴۳٪ تعیین شد. مقاومت هلیکوباکترپیلوری به این آنتی‌بیوتیک طی ۲۱ سال گذشته (۲۰۱۷-۱۹۹۷) در ایران با کاهش همراه بوده است. از جمله علل کاهش مقاومت هلیکوباکترپیلوری نسبت به آموکسی سیلین را می توان کاهش استفاده از این آنتی بیوتیک برشمرد.

فلوروکینولون‌ها

فلوروکینولون‌ها (از قبیل: سیپروفلوکساسین، موکسی فلوکساسین، تروفا فلوکساسین و لووفلوکساسین) آنتی بیوتیک‌های باکتریایی هستند که فعالیت ضدباکتریایی خود را از طریق آنزیم DNA جیراز اعمال میکنند. عمل اصلی این آنزیم کاتالیز سوپرکویل منفی DNA یا پایداری ساختار هلیکال DNA می‌باشد، علاوه بر این در همانند سازی، نوترکیبی ونسخه برداری از DNA هم نقش دارد. این آنزیم تترامر از ۲ زیرواحد A و ۲ زیر واحد B تشکیل شده است، که توسط ژن gyrA و gyrB کد می‌شود.(۱۰۱) زیر واحد A از DNA جیراز مسئول کلیواژ و به هم پیوستن مجدد DNA بوده همچنین محل عملکرد فلوروکینولون‌ها می‌باشد.(۱۰۲) اغلب ایزوله‌های هلیکوباکترپیلوری به فلوروکینولون‌ها حساس هستند، اما بروز مقاومت در میان این سویه‌ها به فلوروکینولون‌ها در حال افزایش می باشد.(۱۰۳) مقاومت هلیکوباکترپیلوری به فلوروکینولون‌ها ناشی از موتاسیون نقطه‌ای در ناحیه ای میان اسید آمینه‌های ۶۷ و ۱۰۶ (اسیدهای آمینه ۸۷، ۸۸، ۹۱ و ۹۷) به نام QRDR (Quinolones Resistance-Determining Region) از ژن gyrA می‌باشد.(۱۰۱و۱۰۴) موتاسیون نقطه‌ای در QRDR ژن gyrA عمدتاً در اسیدآمینه ۸۷ (آسپارتات به جای لیزین یا تایروزین)، ۹۱ (آسپارتات به جای گلایسین یا تایروزین یا آسپارژین) رخ می دهد. در سویه‌هایی با موتاسیون در موقعیت N-87 میزان MIC (۰/۲۱-۰/۱۶ mg/l) در مقایسه با سویه‌هایی با موتاسیون در موقعیت D-91 (۰/۱۲-۰/۱۱ mg/l) بالاتر بود. Rimbara گزارش کرد که موتاسیون در موقعیت ۴۶۳ از ژن gyrB یک مکانیسم جدید از مقاومت به فلوروکینولون‌ها در هلیکوباکترپیلوری است. (۱۰۵)

مقاومت اولیه به فلوروکینولون‌ها در رنج ۲۲٪-۲٪ در کشورهای مختلف گزارش شده است.(۶۴) میزان مقاومت در کشورهایی با مصرف زیاد این آنتی‌بیوتیک نسبتاً بالاست.(۱۰۶) به طور کلی میزان مقاومت به لووفلوکساسین در سرار جهان پایین می باشد (۱۹٪ >). با وجود شیوع پایین مقاومت به فلوروکینولون‌ها ، براساس آنالیز آماری داده‌های حاصل از مطالعات صورت گرفته در ایران میانگین مقاومت هلیکوباکترپیلوری نسبت به سیپروفلوکساسین ۲۳/۲۷٪ تعیین شد، همچنین مشخص شد که میزان مقامت سویه‌های هلیکوباکتر پیلوری نسیت به این آنتی‌بیوتیک طی ۲۱ سال گذشته (۲۰۱۷-۱۹۹۷) با افزایش همراه بوده است. شیوع مقاومت به لووفلوکساسین در آسیا (۲۵/۸٪)، آمریکای جنوبی (۲۱/۲۳٪) در مقایسه با اروپا و آفریقا (کمتر از ۱۵٪) بالاتر می باشد. میزان مقاومت به لووفلوکساسین در آسیا، حدود ۵۷٪ در ژاپن، ۲۴/۵۵٪ در کره جنوبی، ۵/۳٪ در ایران و ۲/۶٪ در مالزی گزارش شده است. با توجه به میزان مقاومت به لووفلوکساسین (۴/۲۵٪) در سال ۲۰۰۹ و ۱۷/۵۵٪ در سال ۲۰۱۴ می توان دریافت که میزان مقاومت به فلوکساسین در حال افزایش است.(۹۶) براساس مطالعه‌ی صورت گرفته میانگین مقاومت هلیکوباکترپیلوری نسبت به لووفلوکساسین در ایران ۱۶/۸۳٪ تعیین شد.

فورازولیدون

فورازولیدون از مشتقات سنتتیک نیتروفوران محسوب می‌شود. اغلب در درمان عفونت‌های باکتریایی و تک یاخته‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد.(۷و۱۰۷) فورازولیدون یک آنتی‌بیوتیک با خاصیت باکتریوسیدی است و قادر به مهار مونوآمین اکسیداز می‌باشد.(۷و۱۰۸) فعالیت باکتریوسیدی فورازولیدون بر پایه مداخله در سیستم آنزیمی باکتری است که منجر به اختلال در روند همانند سازی DNA، جلوگیری از استیلاسیون کوآنزیم A و تولید پروتئین می‌شود.(۷) این آنتی بیوتیک با از بین بردن و جلوگیری از تکثیر DNA، منجر به کاهش در به وجود آمدن گونه‌های مقاوم به فورازولیدون می‌شود .از این رو مقاومت به این دارو بسیار کم گزارش شده است. از طرفی فورازولیدون فلور میکروبی روده را به هم نمیزند و باعث رشد قارچ نمی‌شود.(۷) تا کنون به مطالعه در زمینه شیوع مقاومت به فورازولیدون به طور گسترده پرداخته نشده است. میزان مقاومت به فورازولیدون در آسیا (۱۳/۸٪) و در آمریکای جنوبی ۰٪ گزارش شده است. از طرفی میزان مقاومت به فورازولیدون در آسیا نیز از ۶۱/۴٪ در ایران تا ۱۶/۸٪ در پین و ۱۳/۸٪ متغیر است.(۹۶) در مطالعه‌ی صورت گرفته در ایران میزان مقاومت به فورازولیدون در ساری ۶۱/۴٪ و در کرمان ۰٪ گزارش شد.(۸۵) بر اساس مطالعه‌ی صورت گرفته میانگین مقاومت هلیکوباکترپیلوری نسبت به آنتی بیوتیک فورازولیدون در ایران ۱۳/۵۸٪ تعیین شد. میزان مقاومت به فورازولیدون در میان سویه‌های هلیکوباکترپیلوری در ایران طی سال های (۲۰۱۷-۱۹۹۷) با افزایش همراه بوده است که می‌تواند ناشی از افزایش میزان استفاده از این آنتی بیوتیک در درمان بیماری های مختلف باشد. با این وجود برخی از محققین گزارش کردند که میزان درمان عفونت‌های ناشی از هلیکوباکترپیلوری با رژیم‌های درمانی حاوی فورازولیدون پایین بوده و تنها در صورت استفاده از مقادیر زیاد فورازولیدون میزان اثربخشی درمان افزایش می‌یابد، که این میزان از آنتی‌بیوتیک با عوارض جانبی فراوانی همراه خواهد بود.

ریفابیوتین

ریفابیوتین از نظر ساختاری با گروه ریفامپین مرتبط است، و اثر بالقوه‌ای علیه هلیکوباکترپیلوری دارد.(۱۰۹) ریفابیوتین و مشتقات ریفامپین،

www.SID.ir

Archive of SID

آنتی‌بیوتیک‌های باکتریایی هستند که به زیر واحد ß از آنزیم RNA پلی مراز وابسته به DNA متصل شده و منجر به ممانعت از نسخه برداری می‌شوند.(۱۱۰) زیر واحد ß از این کمپلکس توسط ژن proB کد می‌شود. در طی چندسال گذشته مقاومت در برابر ریفابیوتین و ریفامایسین در شرایط in vivo بسیار نادر بود. به هر حال ظهور مقاومت به ریفابیوتین و ریفامایسین در حال افزایش است.(۱۰۳و۱۱۰) درهلیکوباکترپیلوری مقاومت به این آنتی بیوتیک با موتاسیون های نقطه ای در ژن rpoB مرتبط است که مربوط به کدون اسیدهای آمینه ۱۴۹، ۵۲۴، ۵۴۵ و ۵۸۶ می باشد.(۱۱۳-۱۱۱) میانگین مقاومت به سویه‌های هلیکوباکترپیلوری به ریفامپین ۱/۶٪ گزارش شده است.(۱۱۴) تا کنون مطالعات گسترده ای در زمینه مقاومت سویه‌های هلیکوباکترپیلوری به ریفابیوتین صورت نگرفته است. میزان مقاومت به ریفابیوتین در آسیا (۱۲/۴۵٪) و اروپا (۱٪)، گزارش شده است. همچنین شیوع مقاومت به ریفابیوتین درکشورهای آسیا نیز متفاوت است در ایران ۲۸/۶٪ و در چین و مالزی ۷٪ گزارش شده است.(۹۶)

نتیجه گیری:

مطالعه‌ی حاضر یک جمع بندی کلی از کارهای تحقیقاتی صورت گرفته در ارتباط با مقاومت سویه‌های هلیکوباکترپیلوری به آنتی‌بیوتیک‌های مترونیدازول، کلاریترومایسین، تتراسایکلین، آموکسی سیلین، سیپروفلوکساسین و فورازولیدون و غیره در ایران و طی سال‌های (۲۰۱۷-۱۹۹۷) می باشد. براساس این مطالعه و با توجه به افزایش روز افزون مقاومت آنتی‌بیوتیکی در هلیکوباکترپیلوری خصوصاً نسبت به آنتی‌بیوتیک های کلاریترومایسین و مترونیدازول و از طرفی اهمیت و کاربرد فراوان این دو آنتی‌بیوتیک در درمان ریشه کنی این باکتری چنین برداشت می شود که استفاده از رژیم های درمانی خط اول حاوی آموکسی سیلین به جای مترونیدازول و یا رژیم درمانی خط دوم حاوی تتراسایکلین، به دلیل داشتن مقاومت کمتر در مقایسه با سایر آنتی‌بیوتیک های کاربردی در درمان عفونت ناشی از هلیکوباکترپیلوری، تأثیر بیشتری بر ریشه کنی این باکتری خواهد داشت.

REFERENCES:

1. Hill M. The microbiology of *Helicobacter pylori*. *Biomedicine & pharmacotherapy* 1997;51:161-3.
2. Forgacs I. Clinician's Guide to *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996;38:630.
3. Korean H. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 1998;32:275-89.
4. Frenck RW Jr, Clemens J. *Helicobacter* in the developing world. *Microbes Infect* 2003;5:705-13.
5. Hobot J. Molecular medical microbiology (Second Edition). 2015;1:7-32.
6. Blaser MJ. Epidemiology and pathophysiology of *Campylobacter pylori* infections. *Rev Infect Dis* 1990;12 Suppl 1:S99-106.
7. Alba C, Blanco A, Alarcón T. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Infect Dis* 2017;30:489-97.
8. Malekzadeh R, Ansari R, Vahedi H, Siavoshi F, Alizadeh BZ, Eshraghian MR, et al. Furazolidone versus metronidazole in quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:299-303.
9. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
10. Megraud F. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:43-53.
11. McNulty C, Owen R, Tompkins D, Hawtin P, McColl K, Price A, et al. *Helicobacter pylori* susceptibility testing by disc diffusion. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:601-9.
12. Osato MS, Reddy R, Reddy SG, Penland RL, Graham DY. Comparison of the Etest and the NCCLS-approved agar dilution method to detect metronidazole and clarithromycin resistant *Helicobacter pylori*. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:39-44.
13. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81.
14. Kwon DH, Kim JJ, Lee M, Yamaoka Y, Kato M, Osato MS, et al. Isolation and characterization of tetracycline-resistant clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3203-5.
15. Gerrits MM, de Zoete MR, Arents NL, Kuipers EJ, Kusters JG. 16S rRNA mutation-mediated tetracycline resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2996-3000.
16. Lochmannova J. [Current perspective of the resistance of *Helicobacter pylori* strains to antimicrobial drugs]. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2010;16:199-202.
17. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2330-8.
18. O'Connor A, Gisbert JP, McNamara D, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2010. *Helicobacter* 2010;15 Suppl 1:46-52.
19. Mégraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1333-43.
20. Leung WK, Graham DY. Rescue therapy for *Helicobacter pylori*. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002;5:133-8.
21. Fallahi GH, Maleknejad S. *Helicobacter pylori* culture and antimicrobial resistance in Iran. *Indian J Pediatr* 2007;74:127-30.
22. Di Mario F, Cavallaro LG, Scarpignato C. 'Rescue' therapies for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis* 2006;24:113-30.
23. Coelho LG, Passos MC, Chausson Y, Castro Lde P. Five-day bismuth-free triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* and reduction of duodenal ulcer relapse. *Am J Gastroenterol* 1991;86:971-5.

www.SID.ir

Archive of SID

24. Roghani HS, Massarrat S, Shirekhoda M, Butorab Z. Effect of different doses of furazolidone with amoxicillin and omeprazole on eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:778-82.
25. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* "rescue" therapy after failure of two eradication treatments. *Helicobacter* 2005;10:363-72.
26. Nishizawa T, Suzuki H, Hibi T. Quinolone-based third-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Biochem Nutr* 2009;44:119-24.
27. Falsafi T, Mobasheri F, Nariman F, Najafi M. Susceptibilities to different antibiotics of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients at the pediatric medical center of Tehran, Iran. *J Clin Microbiol* 2004;42:387-9.
28. Kohanteb J, Bazargani A, Saberi-Firoozi M, Mobasser A. Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* to selected agents by agar dilution method in Shiraz-Iran. *Indian J Med Microbiol* 2007;25:374-7.
29. Khademi F, Faghri J, Poursina F, Nasr Esfahani, Mohammadi M, Doroud D, et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Iran. *World J Gastroenterol* 2005;11:6009-13.
30. Siavoshi F, Safari F, Doratotaj D, Khatami GR, Fallahi GH, Mirnaseri MM. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Iranian adults and children. *Arch Iran Med* 2006;9:308-14.
31. Malekzadeh R, Merat S, Derakhshan MH, Siavoshi F, Yazdanbod A, Mikaeli J, et al. Low *Helicobacter pylori* eradication rates with 4- and 7-day regimens in an Iranian population. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:13-7.
32. Rafeey M, Ghotaslou R, Nikvash S, Hafez AA. Primary resistance in *Helicobacter pylori* isolated in children from Iran. *J Infect Chemother* 2007;13:291-5.
33. Yousefi-Avarvand A, Vaez H, Tafaghodi M, Sahebkar AH, Arzanlou M, Khademi F. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in Iranian Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microb Drug Resist* 2018:24;980-6.
34. Kohanteb J, Bazargani A, Saberi-Firoozi M, Mobasser A. Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* to selected agents by agar dilution method in Shiraz-Iran. *Indian J Med Microbiol* 2007;25:374-7.
35. Siavoshi F, Saniee P, Latifi-Navid S, Massarrat S, Sheykholeslami A. Increase in resistance rates of *H. pylori* isolates to metronidazole and tetracycline-comparison of three 3-year studies. *Arch Iran Med* 2010;13:177-87.
36. Khashei R, Shojaei H, Adibi P, Shavakhi A, Aslani MM, Daei Naser A. Genetic diversity and drug resistance of *Helicobacter pylori* strains in Isfahan, Iran. *Iran J Basic Med Sci* 2008:3,174-82.
37. Ghasemian Safaei H, Mirzaei N, Poursina F, Faghri J, Talebi M, Khataminezhad MR, et al. Prevalence of resistance of *Helicobacter pylori* strains to selected antibiotics in Isfahan, Iran. *Jundishapur J Microbiol* 2013;6:1-6.
38. Shokrzadeh L, Jafari F, Dabiri H, Baghaei K, Zojaji H, Alizadeh AH, et al. Antibiotic susceptibility profile of *Helicobacter pylori* isolated from the dyspepsia patients in Tehran, Iran. *Saudi J Gastroenterol* 2011;17:261-4.
39. Sirous M, Mehrabadi J, Daryani N, Eshraghi S, Hajikhani S, Shirazi M. Prevalence of antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* isolates from Iran. *African J Biotechnol Res* 2010;9:3.
40. Kargar M, Baghernejad M, Doosti A, Ghorbani-Dalini S. Clarithromycin resistance and 23S rRNA mutations in *Helicobacter pylori* isolates in Iran. *African J Biotechnol Res* 2011;5:853-6.
41. Farshad S, Alborzi A, Japoni A, Ranjbar R, Asl KH, Badiee P, et al. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients in Shiraz, Southern Iran. *World J Gastroenterol* 2010;16:5746-51.
42. Zendedel A, Moradimoghadam F, Almasi V, Zivarifar H. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Mashhad, Iran. *J Pak Med Assoc* 2013;63:336-9.
43. Sadeghifard N, Seidnazari T, Ghafourian S, Soleimani M, Maleki A, Qomi MA, et al. Survey in Iran of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* isolates by PCR-RFLP. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2013;44:89-95.
44. Sayadi S, Darboue M, Dabiri H, Shokrzadeh L, Mirzaee T, Alebouyeh M, et al. Study of antibiotic resistant *H. pylori* isolated from Iranian patients during 2009-2010. *Health Med* 2011;5:1970-6.
45. Milani M, Ghotaslou R, Akhi MT, Nahaei MR, Hasani A, Somi MH, et al. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Eastern Azerbaijan, Iran: comparative study according to demographics. *J Infect Chemother* 2012;18:848-52.
46. Eyvazi S, Hakemi-Vala M. A Review Article on *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance Profile in Iran. *Int J Tropic Dis Health* 2015;10:1-12.
47. Shokrzadeh L, Alebouyeh M, Mirzaei T, Farzi N, Zali MR. Prevalence of multiple drug-resistant *Helicobacter pylori* strains among patients with different gastric disorders in Iran. *Microb Drug Resist* 2015;21:105-10.
48. Mirzaei N, Poursina F, Faghri J, Talebi M, Khataminezhad MR, Hasanzadeh A, et al. Prevalence of resistance of *Helicobacter pylori* strains to selected antibiotics in Isfahan, Iran. *Jundishapur J Microbiol* 2013;6:e6342.
49. Khademi F, Faghri J, Poursina F, Esfahani BN, Moghim S, Fazeli H, et al. Resistance pattern of *Helicobacter pylori* strains to clarithromycin, metronidazole, and amoxicillin in Isfahan, Iran. *J Res Med Sci* 2013;18:1056-60.
50. Abdollahi H, Savari M, Zahedi MJ, Moghadam SD, Hayatbakhsh Abasi M. Detection of A2142C, A2142G, and A2143G mutations in 23s rRNA gene conferring resistance to clarithromycin among *Helicobacter pylori* isolates in Kerman, Iran. *Iran J Med Sci* 2011;36:104-10.
51. Eghbali Z, Mojtahedi A, Moien Ansar M, Fakhrieh Asl S, Aminian K. Detection of 23SrRNA Mutations Strongly Related to Clarithromycin Resistance in *Helicobacter pylori* Strains Isolated From Patients in the North of Iran. *Jundishapur J Microbiol* 2016;9:e29694.
52. Navidifar T, Eslami G, Akhondi M, Baghbanian M, Fallah Zadeh H, Zandi H. Antibacterial Resistance Patterns of *Helicobacter pylori* Clinical Isolates From Gastric Biopsy of Patients in Yazd. *Int J Enteric Pathog* 2014;2:e17797.
53. Maleknejad S, Mojtahedi A, Safaei-Asl A, Taghavi Z, Kazemnejad E. Primary Antibiotic Resistance to *Helicobacter pylori* Strains Isolated From Children in Northern Iran: A Single Center Study. *Iran J Pediatr* 2015;25:e2661.

www.SID.ir

Archive of SID

54. Keshavarz Azizi Raftar S, Moniri R, Saffari M, Zadeh MR, Arj A, Abbas Moosavi SG, et al. *Helicobacter pylori* resistance to ciprofloxacin in Iran. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:573-4.
55. Ghotaslou R, Milani M, Akhi MT, Hejazi MS, Nahaei MR, Hasani A, et al. Relationship between drug resistance and cagA Gene in *Helicobacter pylori*. *Jundishapur J Microbiol* 2013;6:e8480.
56. Mousavi S, Pourabbas B, Niknam R. Susceptibility testing of *Helicobacter pylori*: Comparison of E-test and Disk Diffusion for Metronidazole and Mutations in rdxA gene sequences of *Helicobacter pylori* strains. *Trends Pharmaceut Sci* 2015;1:235-42.
57. Dadashzadeh K, Milani M, Rahmati M, Akbarzadeh A. Real-Time PCR detection of 16S rRNA novel mutations associated with *Helicobacter pylori* tetracycline resistance in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:8883-6.
58. Francesco VD, Zullo A, Hassan C, Giorgio F, Rosania R, Ierardi E. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: An updated appraisal. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011;2:35-41.
59. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:280-322.
60. Matteo MJ, Pérez CV, Domingo MR, Olmos M, Sanchez C, Catalano M. DNA sequence analysis of rdxA and frxA from paired metronidazole-sensitive and-resistant *Helicobacter pylori* isolates obtained from patients with heteroresistance. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:152-8.
61. Goodwin A, Kersulyte D, Sisson G, Veldhuyzen van Zanten SJ, Berg DE, Hoffman PS. Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* is due to null mutations in a gene (rdxA) that encodes an oxygen-insensitive NADPH nitroreductase. *Mol Microbiol* 1998;28:383-93.
62. Masaoka T, Suzuki H, Kurabayashi K, Nomoto Y, Nishizawa T, Mori M, et al. Could frameshift mutations in the frxA and rdxA genes of *Helicobacter pylori* be a marker for metronidazole resistance? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:81-7.
63. Tsugawa H, Suzuki H, Satoh K, Hirata K, Matsuzaki J, Saito Y, et al. Two amino acids mutation of ferric uptake regulator determines *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole. *Antioxid Redox Signal* 2011;14:15-23.
64. Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Future Microbiol* 2010;5:639-48.
65. Banatvala N, Davies GR, Abdi Y, Clements L, Rampton DS, Hardie JM, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* metronidazole resistance in migrants to east London: relation with previous nitroimidazole exposure and gastroduodenal disease. *Gut* 1994;35:1562-6.
66. Saberi-Firoozi M, Nejabat M. Experiences with *Helicobacter pylori* treatment in Iran. *Iran J Med Sci* 2015;31.
67. Savari M, Abdollahi H, Zahedi MJ, Darvish Moghadam S. Antibiotic-resistance Patterns of *Helicobacter pylori* isolates Obtained from Patients in Kerman-2009. *J Kerman Univof Med Sci* 2015.
68. Glupczynski Y, Mégraud F, Lopez-Brea M, Andersen LP. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:820-3.
69. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010;19:409-14.
70. O'connor A, Taneike I, Nami A, Fitzgerald N, Murphy P, Ryan B, et al. *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in Ireland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1123-7.
71. Khashei R, Dara M, Bazargani A, Bagheri Lankarani K, Taghavi A, Moeini M, et al. High rate of A2142G point mutation associated with clarithromycin resistance among Iranian *Helicobacter pylori* clinical isolates. *APMIS* 2016;124:787-93.
72. Megraud F. *H pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004;53:1374-84.
73. García-Arata MI, Baquero F, de Rafael L, Martín de Argila C, Gisbert JP, Bermejo F, et al. Mutations in 23S rRNA in *Helicobacter pylori* conferring resistance to erythromycin do not always confer resistance to clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:374-6.
74. Versalovic J, Osato MS, Spakovsky K, Dore MP, Reddy R, Stone GG, et al. Point mutations in the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* associated with different levels of clarithromycin resistance. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:283-6.
75. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, Hassan C, Troiani L, Burattini O, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006;144:94-100.
76. Rimbara E, Noguchi N, Kawai T, Sasatsu M. Novel mutation in 23S rRNA that confers low-level resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3465-6.
77. Kim JM, Kim JS, Kim N, Kim YJ, Kim IY, Chee YJ, et al. Gene mutations of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from Korean patients. *J Microbiol Biotechnol* 2008;18:1584-9.
78. Taneike I, Suzuki K, Nakagawa S, Yamamoto T. Intrafamilial spread of the same clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* infection confirmed by molecular analysis. *J Clin Microbiol* 2004;42:3901-3.
79. Kargar M, Ghorbani-Dalini S, Doosti A, Souod N. Real-Time PCR Assay Using Allele-Specific TaqMan probe for Detection of Clarithromycin Resistance and Its Point Mutations in *Helicobacter Pylori*. *J Isfahan Med Sch* 2011;29:126.
80. Boltin D, Ben-Zvi H, Perets TT, Kamenetsky Z, Samra Z, Dickman R, et al. Trends in secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* from 2007 to 2014: has the tide turned? *J Clin Microbiol* 2015;53:522-7.
81. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013;62:34-42.
82. Owen RJ, Peters TM, Varea R, Teare EL, Saverymuttu S. Molecular epidemiology of *Helicobacter pylori* in England: prevalence of cag pathogenicity island markers and IS605 presence in relation to patient age and severity of gastric disease. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001;30:65-71.
83. Mini R, Bernardini G, Salzano AM, Renzone G, Scaloni A, Figura N, et al. Comparative proteomics and immunoproteomics of *Helicobacter pylori* related to different gastric pathologies. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006;833:63-79.

www.SID.ir

Archive of SID

84. Asaka M, Kato M, Takahashi S, Fukuda Y, Sugiyama T, Ota H, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter* 2010;15:1-20.
85. Khademi F, Poursina F, Hosseini E, Akbari M, Safaei HG. *Helicobacter pylori* in Iran: A systematic review on the antibiotic resistance. *Iran J Basic Med Sci* 2015;18:2-7.
86. Dailidiene D, Bertoli MT, Miciuleviciene J, Mukhopadhyay AK, Dailide G, Pascasio MA, et al. Emergence of tetracycline resistance in *Helicobacter pylori*: multiple mutational changes in 16S ribosomal DNA and other genetic loci. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3940-6.
87. Trieber CA, Taylor DE. Mutations in the 16S rRNA genes of *Helicobacter pylori* mediate resistance to tetracycline. *J Bacteriol* 2002;184:2131-40.
88. Chopra I, Hawkey PM, Hinton M. Tetracyclines, molecular and clinical aspects. *J Antimicrob Chemother* 1992;29:245-77.
89. Roberts MC. Tetracycline resistance determinants: mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility, and distribution. *FEMS Microbiol Rev* 1996;19:1-24.
90. Schnappinger D, Hillen W. Tetracyclines: antibiotic action, uptake, and resistance mechanisms. *Arch Microbiol* 1996;165:359-69.
91. Speer BS, Shoemaker NB, Salyers AA. Bacterial resistance to tetracycline: mechanisms, transfer, and clinical significance. *Clin Microbiol Rev* 1992;5:387-99.
92. Kim JJ, Reddy R, Lee M, Kim JG, El-Zaatari FA, Osato MS, et al. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:459-61.
93. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001;65:232-60.
94. Connell SR, Tracz DM, Nierhaus KH, Taylor DE. Ribosomal protection proteins and their mechanism of tetracycline resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3675-81.
95. Ribeiro ML, Gerrits MM, Benvengo YH, Berning M, Godoy AP, Kuipers EJ, et al. Detection of high-level tetracycline resistance in clinical isolates of *Helicobacter pylori* using PCR-RFLP. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;40:57-61.
96. Ghotaslou R, Leylabadlo HE, Asl YM. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. *World J Methodol* 2015;5:164-74.
97. Co EM, Schiller NL. Resistance mechanisms in an in vitro-selected amoxicillin-resistant strain of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:4174-6.
98. Nishizawa T, Suzuki H, Tsugawa H, Muraoka H, Matsuzaki J, Hirata K, et al. Enhancement of amoxicillin resistance after unsuccessful *Helicobacter pylori* eradication. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3012-4.
99. Tseng YS, Wu DC, Chang CY, Kuo CH, Yang YC, Jan CM, et al. Amoxicillin resistance with β-lactamase production in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Invest* 2009;39:807-12.
100. Nahar S, Mukhopadhyay AK, Khan R, Ahmad MM, Datta S, Chattopadhyay S, et al. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* strains isolated in Bangladesh. *J Clin Microbiol* 2004;42:4856-8.
101. Moore RA, Beckthold B, Wong S, Kureishi A, Bryan LE. Nucleotide sequence of the gyrA gene and characterization of ciprofloxacin-resistant mutants of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:107-11.
102. Matsuzaki J, Suzuki H, Tsugawa H, Nishizawa T, Hibi T. Homology model of the DNA gyrase enzyme of *Helicobacter pylori*, a target of quinolone-based eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 Suppl 1:S7-10.
103. Kist M, Glocker E. ResiNet: a nationwide German sentinel study for surveillance and analysis of antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Euro surveillance* 2004;9:44-6.
104. Tankovic J, Lascols C, Sculo Q, Petit JC, Soussy CJ. Single and double mutations in gyrA but not in gyrB are associated with low-and high-level fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3942-4.
105. Rimbara E, Noguchi N, Kawai T, Sasatsu M. Fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*: role of mutations at position 87 and 91 of GyrA on the level of resistance and identification of a resistance conferring mutation in GyrB. *Helicobacter* 2012;17:36-42.
106. Nishizawa T, Suzuki H, Kurabayashi K, Masaoka T, Muraoka H, Mori M, et al. Gatifloxacin resistance and mutations in gyrA after unsuccessful *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1538-40.
107. Eisig JN, Silva FM, Barbuti RC, Navarro-Rodriguez T, Moraes-Filho JP, Pedrazzoli J Jr. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Brazil: clarithromycin is still a good option. *Arq Gastroenterol* 2011;48:261-4.
108. Riahizadeh S, Massarrat S. Furazolidone as an Important Drug for *Helicobacter Pylori* Eradication. *Govaresh* 2011;16:28-44.
109. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Perez-Aisa A, Cosme A, Molina-Infante J, Rodrigo L, et al. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three *Helicobacter pylori* eradication failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:941-7.
110. Kunin CM. Antimicrobial activity of rifabutin. *Clin Infect Dis* 1996;22(Suppl 1):S3-S14.
111. Heep M, Beck D, Bayerdörffer E, Lehn N. Rifampin and Rifabutin Resistance Mechanism in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1497-9.
112. Heep M, Odenbreit S, Beck D, Decker J, Prohaska E, Rieger U, et al. Mutations at four distinct regions of the rpoB gene can reduce the susceptibility of *Helicobacter pylori* to rifamycins. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1713-5.
113. Heep M, Rieger U, Beck D, Lehn N. Mutations in the Beginning of the rpoBGene Can Induce Resistance to Rifamycins in both *Helicobacter pylori* and Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1075-7.
114. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:209-21.

www.SID.ir