

Antibiotic Resistance of *Helicobacter Pylori* Infection and Its Eradication Rate in Different Regions of Iran; A Review

Mohaddeseh Zojaji¹, Alireza Sharifi², Ahmad Hormati^{3,4,*}, Faezeh Alemi⁵, Mahboubeh Afifian⁶, Seyed Hassan Abedi⁷

¹ Internist, Gastroenterology and Hepatology Disease Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

² General Practitioner, Student Research Committee, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

³ Assistant Professor, Gastroenterology and Hepatology Disease Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

⁴ Gastrointestinal and Liver Disease Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵ General Practitioner, Department of Gastroenterology and Hepatology Disease Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

⁶ MSc, Department of Health Information Technology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁷ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

ABSTRACT

Background:

Helicobacter pylori infection is one of the most common bacterial infections that is affecting approximately half of the world's population. This bacterial infection causes gastrointestinal diseases, including gastritis and peptic ulcers. It is also the only microbial agent with definite association with gastrointestinal cancers such as adenocarcinoma and gastric mucosal lymphoma. The prevalence of this infection in Iran is reported to be 36% to 90% in different regions. Therefore, eradication of this germ is of great importance and has always been of interest to clinical researchers.

Objective: The aim of this study was to evaluate the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* infection in different regions of Iran based on previous studies. Also, introducing the most effective antibiotics based on antibiotic susceptibility in Iran is the ultimate goal of this study.

Materials and Methods:

Many studies have been done in different regions of Iran to show the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*, but no comprehensive review of these studies has been done until 2019. It is worth noting that the prevalence of resistance to antimicrobial therapies is increasing. Therefore, we conducted a review of these studies to obtain comprehensive results on the antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori*. We searched the databases of Google Scholar, Scopus, and PubMed and reviewed the studies in Iran until 2019 with more emphasis on the last five years.

Results:

A total of 48 articles were reviewed, the results are summarized in the tables, and the best antibiotics to affect on *Helicobacter pylori* infection were also identified. It is worth noting that eradication rates in different regions of Iran based on different treatment regimens of three, four, and concomitant drugs in different studies have also been shown in tables, separately.

Conclusions:

According to available data, the best first-line eradication regimen in Iran appears to be a 14-day quadruple therapy with amoxicillin, clarithromycin, bismuth, and a proton pump inhibitor (PPI). Cases of treatment failure should also be treated with a combination of amoxicillin and levofloxacin, or amoxicillin and rifabutin in combination with a PPI after evaluation and determination of antibiotic resistance.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Gastritis, Antibiotic resistance, Eradication, Iran

please cite this paper as:

Zojaji M, Sharifi AR, Hormati A, Alemi F, Afifian M, Abedi SH. Antibiotic Resistance of *Helicobacter Pylori* Infection and Its Eradication Rate in Different Regions of Iran; A Review. *Govaresh* 2020;25:198-207.

*Corresponding Author:

Ahmad Hormati, MD

Gastroenterology and Hepatology Disease Research Center, Shahid Beheshti Hospital, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

Telefax: + 98 253 6122053

E-mail: hormatia@yahoo.com

Received: 04 Apr. 2020

Edited: 10 Jul. 2020

Accepted: 11 Jul. 2020

مروری بر مقاومت های آنتی بیوتیکی عفونت هلیکوباکتری پیلوری و میزان ریشه کنی آن در مناطق مختلف ایران

محدثه زجاجی^۱، علیرضا شریفی^۲، احمد حرمتی^{۳*}، فائزه عالمی^۴، محبوبه عفیفیان^۵، سید حسن عابدی^۶

^۱ متخصص داخلی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران
^۲ پزشک عمومی، کمیته ی تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران
^۳ استادیار گوارش و کبد، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران
^۴ مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
^۵ پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران
^۶ فوق لیسانس فناوری اطلاعات سلامت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۷ استادیار گوارش و کبد، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

چکیده

زمینه و هدف:

عفونت هلیکوباکتری پیلوری از شایع ترین عفونت های باکتریال است که تقریباً بر نیمی از جمعیت جهان تاثیر گذاشته است. این عفونت باکتریال باعث ایجاد بیماری های گوارشی شامل گاستریت و زخم های پپتیک می باشد. همچنین تنها عامل میکروبی است که ارتباط قطعی آن با بروز سرطان های گوارشی شامل آدنوکارسینوم و لنفوم بافت موزال معده به اثبات رسیده است. میزان شیوع این عفونت در ایران طبق گزارش ها از ۳۶٪ تا ۹۰٪ در مناطق مختلف ایران می باشد. به همین جهت ریشه کنی میکروب از اهمیت بالایی برخوردار بوده و همواره مورد توجه پژوهشگران بالینی بوده است. هدف این مطالعه بررسی مقاومت های آنتی بیوتیکی عفونت هلیکوباکتری پیلوری در مناطق مختلف ایران براساس مطالعات قبلی انجام شده، است. و همچنین معرفی موثرترین آنتی بیوتیک ها براساس حساسیت های آنتی بیوتیکی در ایران هدف غایی این مطالعه است.

روش بررسی:

مطالعات زیادی در مناطق مختلف ایران برای نشان دادن مقاومت های آنتی بیوتیکی هلیکوباکتری پیلوری انجام شده است ولی مروری جامع بر این مطالعات تا سال ۱۳۹۸ انجام نشده است. شایان ذکر است که شیوع مقاومت به درمان های ضد میکروبی سیر پیش رونده ای دارد. لذا ما مروری بر مطالعات انجام شده، انجام دادیم تا به نتایج جامعی در مورد حساسیت های آنتی بیوتیکی هلیکوباکتری پیلوری برسیم. از این رو به سرچ در پایگاه های داده ی Google scholar، PubMed و Scopus پرداختیم و مطالعات تا سال ۱۳۹۸ با تاکید بیشتر بر پنج سال اخیر در ایران را مورد بررسی قرار دادیم.

یافته ها:

در کل ۴۸ مقاله مورد بررسی قرار گرفت که نتایج بررسی های ما به تفصیل در جداول خلاصه شده است و بهترین آنتی بیوتیک ها برای تاثیر بر عفونت هلیکوباکتری پیلوری نیز مشخص شده است. شایان ذکر است که میزان ریشه کنی ها در مناطق مختلف ایران براساس رژیم های درمانی سه و چهار و متناوب دارویی مختلف مطالعات نیز در جداول بصورت مجزا آمده است.

نتیجه گیری:

با توجه به داده های موجود، به نظر می رسد بهترین رژیم ریشه کنی به عنوان خط اول در ایران، درمان ۱۴ روزه ۴ دارویی با آموکسی سیلین، کلاریترومایسین، بیسموت PPI باشد. همچنین موارد شکست درمان، پس از بررسی و تعیین مقاومت های آنتی بیوتیکی بهتر است با ترکیبی از آنتی بیوتیک های آموکسی سیلین و لووفلوکساسین و یا آموکسی سیلین و ریفابوتین در همراهی با یک PPI تحت درمان قرار گیرند.

کلید واژه: هلیکوباکتری پیلوری، گاستریت، مقاومت آنتی بیوتیکی، ریشه کنی، ایران

گوارش/ دوره ۲۵، شماره ۳/ پاییز ۱۳۹۹/ ۲۰۷-۱۹۸

*نویسنده مسئول: احمد حرمتی

قم، بیمارستان شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد

دانشگاه علوم پزشکی قم،

تلفکس: ۰۲۵۳-۶۱۲۲۰۵۳

پست الکترونیک: hormatia@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۹/۱/۱۶

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۹/۴/۲۰

تاریخ پذیرش: ۹۹/۴/۲۱

زمینه و هدف:

هلیکوباکتری پیلوری یک باکتری مارپیچی شکل گرم منفی اپسیلون پروتئوباکتر^۱ و عضوی از خانواده هلیکوباکتریاسه است که در سال ۱۹۸۹ از خانواده کمپیلوباکتریاسه جدا شد. این باکتری در معده تقریباً پنجاه درصد از انسان ها استقرار می یابد. هلیکوباکتری پیلوری باکتری است که انتقال آن به طور عمده از طریق انسان و به صورت مدفوعی دهانی و یا دهانی دهانی صورت می گیرد. میزان شیوع آلودگی با این

1. Epsilonproteobacterium

نظمی و دسترسی آسان به نتایج مورد بررسی آنها در جداول به صورت تفکیک شده خلاصه کردیم که بصورت مجزا میزان مقاومت نسبت به هر آنتی بیوتیک به کار برده شده و نسبت به هر رژیم درمانی ۳ و ۴ دارویی و متناوب در جداول نشان داده شده است.

انتخاب روش درمان و برخورد با موارد شکست درمان

با توجه به این که شکست هلیکوباکتر پیلوری به عوامل مختلفی (باکتری و میزبان) بستگی دارد و در حقیقت آنتی بیوتیک ها باید به لایه مخاطی معده که در آنجا باکتری ها قرار دارند نفوذ کرده و اثر کنند. pH پایین معده ممکن است فعالیت آنتی بیوتیکی را به خطر اندازد. بیشتر آنتی بیوتیک ها در pH خنثی بیشترین فعالیت را دارند. با این حال کلاریترومایسین بیشترین فعالیت را در pH بالاتر (حدود ۸) و مترونیدازول بیشترین فعالیت را در pH پایین (حدود ۶) دارد. بنابراین کلاریترومایسین تنها آنتی بیوتیکی است که از pH بالای ناشی از PPI بهره می برد. علاوه بر این، گاهی اوقات هلیکوباکتر پیلوری به شکل کوکویید تبدیل می شود، که آن را از اثرات آنتی بیوتیک ها باز می دارد. با این وجود، مهم ترین عامل موثر در پاسخ به درمان مقاومت به آنتی بیوتیک هاست و شواهد موجود نشان می دهند که همانند بسیاری از بیماری های عفونی، با گسترش استفاده از آنتی بیوتیک ها، مقاومت میکروبی در هلیکوباکتری پیلوری هم دیده شده که مانع پاسخ مناسب به رژیم های معمول می گردد. (۱۰،۹)

عوامل موثر در شکست درمان

در بین عوامل میزبان، ۱- پیروی از درمان نقش مهمی دارد. به دلیل عوارض جانبی یا ترکیبی از داروهای متعدد در دوزهای روزانه، بیماران ممکن است کاملاً به درمان پایبند نباشند، علاوه بر این ۲- بیماری زمینه ای بیمار نیز بر میزان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری تاثیر می گذارد. برخی مطالعات نشان داده اند که ۳- بیماران مبتلا به سوءهاضمه بدون زخم در مقایسه با بیماران مبتلا به PUD میزان ریشه کنی کمتری دارد. (۱۱) از آنجا که pH پایین معده اثرات آنتی بیوتیکی را کاهش می دهد، PPI ها برای افزایش pH معده تجویز می شوند. بیشتر PPI ها توسط سیتوکروم P450 در کبد متابولیزه می شوند، بنابراین، ۴- بیماران مبتلا به اختلال عملکردی آنزیم های سیتوکروم، سطح PPI کافی را برای دستیابی به pH هینه برای اثرات آنتی بیوتیکی دریافت نمی کنند. ۵- استعمال دخانیات نیز از عوامل موثر در عدم پاسخ به درمان است. به این صورت که جریان خون مخاط معده رو کاهش داده و ترشح اسید معده را افزایش می دهد و به این صورت باعث کاهش فعالیت آنتی بیوتیک ها می شود.

باید توجه داشت که رژیم های متنوعی جهت درمان هلیکوباکتر پیلوری در ایران وجود دارد و انتخاب بهترین شیوه درمان کار مهم و ارزشمندی محسوب می شود. درمان سه گانه مبتنی بر PPI که نتایج خوبی در اکثر جهان دارد در ایران ایده ال نیست. در عوض در مورد خط اول یکی از دو رژیم گفته شده قابل استفاده است: ۱- ترکیب بیسموت، PPI، آموکسی سیلین و فورازولیدون و یا ۲- ترکیب بیسموت، PPI، آموکسی سیلین و

میکروب در افرادی که شرایط بهداشتی نامناسبی دارند بیشتر بوده و در مناطق جغرافیایی مختلف متفاوت است. (۲،۱) عفونت هلیکوباکتر پیلوری از شایع ترین عفونت های باکتریال است که تقریباً بر نیمی از جمعیت جهان تاثیر گذاشته است. این عفونت باکتریال باعث ایجاد بیماری های گوارشی شامل گاستریت و زخم های پپتیک می باشد. همچنین تنها عامل میکروبی است که ارتباط قطعی آن با بروز سرطان های گوارشی شامل آدنوکارسینوم و لنفوم بافت موکوزال معده به اثبات رسیده است. به همین جهت ریشه کنی میکروب از اهمیت بالایی برخوردار بوده و همواره مورد توجه پژوهشگران بالینی بوده است. از جمله دیگر عوارض هلیکوباکتر پیلوری ایجاد بیماری های سوءهاضمه، آتروفی مخاط معده، مالتوما و نوپلازی معده است. (۳)

مطالعات نشان می دهد در کشورهای توسعه یافته، ۵۰-۲۰٪ افراد تا سن ۲۰ سالگی دچار عفونت با هلیکوباکتر می شوند در حالی که در کشورهای در حال توسعه مانند ایران تا سن ۱۰ سالگی ۷۰٪ افراد و تا سن ۲۰ سالگی تمام افراد با این باکتری کلونیزه می شوند شیوع بیشتر عفونت با افزایش سن بدلیل تماس و درگیری مکرر باکتری در طول عمر شخص می باشد. (۴-۷) در ایران شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری حداقل در کردستان ۳۶٪ و حداکثر در اردبیل ۹۰٪ گزارش شده است. عفونت مجدد با هلیکوباکتر پیلوری بعد از یک درمان موفقیت آمیز غیر معمول می باشد. عود عفونت به طور شایع تری بوسیله همان سوشی از باکتری که مسبب عفونت بوده ایجاد می شود. در بزرگسالان ابتلای مجدد به عفونت در کمتر از ۲٪ از افراد در سال رخ می دهد که این رقم تقریباً مشابه همان درصد از بزرگسالانی است که برای اولین بار به عفونت مبتلا می شوند نرخ اندک عفونت مجدد در بزرگسالان از کمتر بودن ریسک عفونت در بزرگسالی حکایت دارد. (۸)

همچنین نکته مهم این که مقاومت به عفونت هلیکوباکتر پیلوری در سراسر جهان از جمله ایران در حال افزایش است به گونه ای که مقاومت این باکتری به آنتی بیوتیک های مورد استفاده را در ایران ۶۰ تا ۷۰٪ و در سایر جهان ۳ تا ۵۰٪ گزارش کردند.

روش بررسی:

چون هدف ما مروری بر مطالعات انجام شده در مورد مقاومت آنتی بیوتیکی و میزان ریشه کنی در مناطق مختلف ایران بود، لذا به سرچ با استفاده از کلمات کلیدی: مقاومت آنتی بیوتیکی، هلیکوباکتر پیلوری، ریشه کنی در پایگاه های داده های Google scholar، Scopus و PubMed پرداختیم ولی چون هدف ما مطالعات انجام در ایران بود، از این نظر برای مطالعات یافت شده فیلتر اعمال کردیم. پس از آن مقالات موجود را مورد بررسی قرار دادیم و تاکید بیشتر ما بر مطالعاتی بود که در پنج سال اخیر انجام شده بودند. داده های ما شامل مقاومت و حساسیت آنتی بیوتیک های پرکاربرد برای هلیکوباکتر پیلوری، میزان ریشه کنی در مناطق مختلف، رژیم های درمانی به کار برده شده در مطالعات، مکمل هایی که در کنار آنتی بیوتیک ها استفاده شده بودند و پیشنهاد موثرترین آنتی بیوتیک ها بر هلیکوباکتر پیلوری بود. در نهایت برای جلوگیری از بی

در روز) و آموکسی سیلین (۱ گرم ۲ بار در روز) بوده و درمان به صورت ترکیب ۲ آنتی بیوتیک به همراه یک مهارکننده پمپ پروتون (PPI) است. PPI مورد استفاده می تواند لنزوپرازول ۳۰ میلی گرم دوبار در روز، امپرازول ۲۰ میلی گرم ۲ بار در روز، پنتوپرازول ۴۰ میلی گرم دوبار در روز "رابرازول" ۴۰ میلی گرم دوبار در روز یا "اسومپرازول" ۴۰ میلی گرم روزانه باشد. طول مدت درمان می تواند ۷-۱۰ روزه و یا ۱۴ روزه باشد، هرچند درمان ۱۴ روزه با موفقیت بالاتری همراه خواهد بود. (۳۶-۳۴)

به طور کلی میزان موفقیت این رژیم به ویژه در گذر زمان و با افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی روند کاهشی داشته است به طوری که در مطالعه ای در تهران در سال ۲۰۱۵، میزان موفقیت با رژیم ۳ دارویی ۱۴ روزه بر پایه آموکسی سیلین، تنها ۶۳٪ بوده است. میزان موفقیت رژیم ۳ دارویی به همراه طول مدت درمان و ترکیب دارویی مورد استفاده در مطالعاتی از مناطق مختلف ایران را نشان می دهد. با توجه به یافته های به نظر می رسد مناسب ترین درمان ۳ دارویی رژیم آموکسی سیلین، کلاریترومایسین و امپرازول باشد. (جدول ۲)

رژیم PPI + کلاریترومایسین + مترونیدازول و PPI + کلاریترومایسین + آموکسی سیلین با هم برابر هستند و در افرادی که به پنی سیلین حساسیت دارند، می توان از مترونیدازول به عنوان جایگزین آموکسی سیلین استفاده کرد. همچنین در موارد مقاومت آنتی بیوتیکی به کلاریترومایسین و شکست درمانی می توان به عنوان جایگزین کلاریترومایسین از مترونیدازول استفاده کرد. (۴۶، ۴۷)

شایان ذکر است که در ادامه به بررسی دو مطالعه در جهت تایید مطالب فوق الذکر پرداخته شده است:

۱. در مطالعه ای که در شهر ایلام در سال ۲۰۱۸ انجام شده بود، در بین ۱۰۵ بیمار بین رژیم ۳ دارویی PPI-تینیدازول و لووفلوکسازین بصورت تک دوز با PPI-آموکسی سیلین- کلاریترومایسین بصورت ۲ بار در روز مقایسه ای صورت گرفت که هر کدام از این رژیم های دارویی بمدت ۱۴ روز به بیماران داده شد. در نهایت به این نتیجه رسیدند که چون ظرفیت پذیرش دارو توسط بیمار در رژیم درمانی تک دوز بیشتر بوده و عوارض جانبی از جمله تهوع و استفراغ کمتر بوده، در نتیجه میزان ریشه کنی توسط این رژیم بیشتر بوده است. (۴۸)

۲. در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۸ در مشهد بر روی بیمارانی که مبتلا به کبیر مزمن بودند و به طور همزمان هلیکوباکتر پیلوری نیز داشتند، انجام گرفت، تعدادی از بیماران تحت درمان با (H₂ و H₁ بلوکر) به تنهایی قرار گرفتند و تعدادی نیز با رژیم سه دارویی PPI، آموکسی سیلین و کلاریترومایسین درمان شدند و نتیجه به این صورت شد که گروه دوم بهبودی قابل توجهی در علائم نسبت به گروه اول داشتند. (۴۹)

۲. درمان چهاردارویی: ادر افرادی که اخیراً یا بطور مکرر در معرض کلاریترومایسین یا مترونیدازول قرار گرفته اند، یا هنگامی که مقاومت به کلاریترومایسین بالا باشد (بیشتر از ۱۵ درصد) درمان ۴ دارویی می تواند برای درمان هلیکوباکتر پیلوری مورد استفاده قرار گیرد. (۵۰) رژیم ۴ دارویی شامل یک PPI به همراه بیسموت (۲۵ میلی گرم چهار بار در روز) و دو آنتی بیوتیک شامل مترونیدازول (۲۵۰ میلی گرم چهار

کلاریترومایسین. رژیم حاوی ترکیب PPI، بیسموت، آموکسی سیلین و مترونیدازول به علت مقاومت دارویی ایجاد شده به مترونیدازول برحسب مطالعات موجود، در ایران توصیه نمی شود. (۱۲)

در صورت عدم موفقیت در ریشه کنی، باید ابتدا از یک رژیم حاوی PPI، بیسموت و دو آنتی بیوتیک استفاده کرد که در این صورت، اگر ابتدا یک رژیم حاوی کلاریترومایسین مورد استفاده قرار می گرفت، بایستی رژیم جدید حاوی فورازولیدون باشد و بالعکس.

حداقل دو مطالعه گسترده با جغرافیای بسیار وسیع، این گونه نتیجه گیری کرده اند که مقاومت به مترونیدازول و کلاریترومایسین در زنان نسبت به مردان شایع تر است. (۱۳) همچنین مقاومت به کلاریترومایسین بطور واضحی به منطقه جغرافیایی، سن بالا و حضور زخم فعال بستگی دارد.

موتاسیون خاصی که منجر به مقاومت به کلاریترومایسین می شود، احتمالاً با میزان شانس ریشه کنی مرتبط می باشد. به نظر می رسد موتاسیون A2143C باعث کمترین میزان ریشه کنی در رژیم های حاوی کلاریترومایسین می شود.

در صورت عدم پاسخ به درمان خط دوم، کشت و آزمایش حساسیت به آنتی بیوتیک ها پیش از انتخاب رژیم دارویی به عنوان خط سوم توصیه می شود و درمان شامل رژیم ۴ دارویی حاوی PPI، بیسموت، تتراسایکلین و مترونیدازول و یا PPI، آموکسی سیلین، کلاریترومایسین و تینیدازول یا PPI، آموکسی سیلین، لووفلوکسازین و یا PPI، ریفابوتین و آموکسی سیلین است.

بعنوان مثال یک دوره ۱۰ روزه ریفابوتین، آموکسی سیلین و یک PPI در بین ۱۰۰ نفر از بیمارانی که قبلاً دچار شکست به یک رژیم ۳ دارویی شده بودند باعث ریشه کنی در ۵۰ درصد از این بیماران شد. بطور کلی، این رژیم ها را باید بعنوان رژیم های ذخیره برای بیمارانی که حداقل دو مرتبه با رژیم های قبلی دچار شکست درمانی شده اند نگه داشت.

رژیم های درمانی:

انتخاب یک رژیم درمانی خاص تحت تاثیر عوامل مختلفی از قبیل کارایی، تحمل بیمار، مقاومت به آنتی بیوتیک و قیمت داروها قرار دارد. داروهای متعددی در درمان هلیکوباکتر مورد ارزیابی قرار گرفته اند. این داروها به صورت ترکیب های رژیم ۳ دارویی و ۴ دارویی و با طول دوره درمان ۷-۱۰ روزه یا ۱۴ روزه مورد استفاده قرار می گیرند. داروهایی که بیشترین موارد مصرف را به خود اختصاص می دهند شامل آموکسی سیلین، مترونیدازول، تتراسایکلین، کلاریترومایسین، ترکیبات بیسموت و امپرازول می باشد. (۱۴) میزان موفقیت رژیم های تک دارویی مختلف در مطالعات بررسی شده در جدول ۱ خلاصه شده است.

۱. درمان سه دارویی: برای سال های متمادی رژیم ۳ دارویی شایع ترین رژیم مورد استفاده بوده که در حال حاضر به دلیل مقاومت های دارویی محبوبیت کمتری داشته و بیشتر در مناطقی که گونه های مقاوم به کلاریترومایسین کم هستند (کمتر از ۱۵ درصد) قابل استفاده است. آنتی بیوتیک های مورد استفاده در این رژیم شامل مترونیدازول (مترونیدازول ۵۰۰ میلی گرم ۳ بار در روز)، کلاریترومایسین (۵۰۰ میلی گرم دوبار

مقاومت های آنتی بیوتیکی و میزان ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری

جدول ۱: میزان مقاومت به آنتی بیوتیک های موثر در رژیم درمانی هلیکوباکتر پیلوری در سال های گذشته در مناطق مختلف ایران

سال	شهر	تعداد شرکت کنندگان یا تعداد مطالعه ی بررسی شده	درصد مقاومت آنتی بیوتیک											
			M	E	T	AP	R	AZ	L	F	A	N	CI	C
۲۰۱۴	تهران (۱۵)	۳۵۰ نمونه				۶۱/۰۱				۶۷/۷۹				۷۷/۹۶
۲۰۱۵	تهران (۱۶)	۱۱۱ بیمار	۳۲/۴			۱۵/۳	۱۴/۴			۳۰/۶			۳۰/۶	۳۲/۴
۲۰۱۵	مشهد (۱۷)	۲۱ مطالعه		۱۲/۲					۵/۳	۲۱/۶	۱۶		۲۲/۴	۲۱
۲۰۱۵	کاشان (۱۸)	۲۴۶ بیمار											۳۳/۷	
۲۰۱۶	شیراز (۱۹)	۱۰۰ نمونه											۲۰	
۲۰۱۶	تهران (۲۰)	۴۵۰ نمونه	۶۲/۵							۶۲/۵			۶۲/۵	
۲۰۱۶	شهرکرد (۲۱)	۵۵۰ نمونه		۷۲/۹۷		۹۴/۲۴				۹۴/۵۹			۸۹/۱۸	
۲۰۱۷	اردبیل (۲۲)	مروری											۱۴/۷	
۲۰۱۷	تهران (۲۳)	۹۰ بیمار	۵۰	۲۵					۶۲/۵	۵۳		۳۷/۵	۲۲	۶۲/۵
۲۰۱۸	تهران (۲۴)	۶۳۰ بیمار	۵۳/۷۳	۷۶/۱۱	۸۲/۰۸				۷۴/۶۲				۶۵/۶۷	
۲۰۱۸	مشهد (۲۵)	۲۶۱ مطالعه	۱۵/۳	۸/۴	۲۱/۴	۲۸/۶	۱۹		۸/۴	۲۰/۴	-	۲/۱۶	۱۲/۲	۷۱
۲۰۱۸	تهران (۲۶)	۲۱۸ بیمار	۵۸/۷	۳۸/۵				۴۵	۲۳/۹	۲۷/۱		۴۶/۸	۳۴/۴	۷۹/۴
۲۰۱۹	تهران (۲۷)	۴۰ بیمار											۳۵	
۲۰۱۹	تهران (۲۸)	۵۷ بیمار										۴۵	۴۹	۷۶/۳۶
۲۰۱۹	تهران (۲۹)	۱۷۰ بیمار										۴۵/۵	۴۹	۷۶/۳
۲۰۱۹	اهواز (۳۰)	۱۳۱ بیمار											۵۳/۴	۶۳/۴
۲۰۱۹	اهواز (۳۱)	۱۵۷ بیمار											۴۳/۹۴	
۲۰۱۹	تهران (۳۲)	۳۶ مطالعه	۱۰/۱۱				۱۶/۸۳	۱۳/۵۸	۱۳/۴۳		۲۳/۲۷	۱۷/۰۳	۵۹/۹۵	
۲۰۲۰	تهران (۳۳)	۲۰۰ نمونه	۱۳						۶				۱۶	۴۶

M: metronidazole; C: clarithromycin; CI: ciprofloxacin; N: nitrofurantoin; A: amoxicillin; F: forazolidone; L: levofloxacin; AZ: azithromycin; R: rifampin; AP: ampicillin; T: tetracycline; E: erythromycin; O: ofloxacin

رژیمی که با استفاده از این کپسول ترکیبی (سه کپسول، چهار بار در روز به همراه دو مرتبه PPI در روز) ایجاد می شود نسبت به رژیم چهار دارویی استاندارد بسیار ساده تر بوده و می تواند همکاری و پذیرش بیماران جهت تکمیل دوره درمان را افزایش دهد.

مطالعات مربوط به کپسول ترکیبی حاکی از میزان ریشه کنی قابل قبول در مقایسه با رژیم های استاندارد بوده که در مورد بیماران مقاوم به کلاریترومایسین نیز صدق میکند. در یک کارآزمایی بالینی بر روی ۱۳۷ بیمار که از یک کپسول ترکیبی برای ۴ بار در روز بمدت ۱۰ روز به همراه امپرازول (۲۰ میلی گرم) دوبار در روز استفاده می کردند ۸۸ درصد از بیماران مبتلا به هلیکوباکتر پیلوری درمان شدند که در مقایسه با ۸۳ درصد از ۱۳۷ نفری که تحت درمان ۱۰ روزه با ۲۰ میلی گرم امپرازول ۱ گرم آموکسی سیلین و ۵۰۰ میلی گرم کلاریترومایسین دوبار در روز بودند تفاوت معنی داری را نشان نداد. (۵۵، ۵۶)

مطالعات قدیمی تر ذکر کرده اند درمان چهار دارویی به مدت ۱

بار در روز) و تتراسایکلین (۵۰۰ میلی گرم چهار بار در روز) است که می تواند به صورت ۱۰ یا ۱۴ روزه مورد استفاده قرار گیرد. اگر تتراسایکلین در دسترس نباشد ممکن است داکسی سایکلین (۱۰۰ میلی گرم دوبار در روز) جایگزین خوبی باشد. (۵۱، ۵۲) نتایج نهایی یک متآنالیز با بررسی ۹۳ مطالعه بالینی نشان می دهد در جمعیت های مقاوم به مترونیدازول و یا کلاریترومایسین، رژیم ۴ دارویی موفقیت بالاتری از رژیم ۳ دارویی جهت ریشه کنی میکروب دارد. (۵۳) در موارد مقاومت دارویی به هریک از آنتی بیوتیک های مترونیدازول و یا کلاریترومایسین، این دو دارو جایگزین یک دیگر می گردند به طوری که در درمان افراد مقاوم به کلاریترومایسین از مترونیدازول استفاده می گردد و بالعکس. (۵۴)

از آن جایی که تعداد زیاد قرص های مصرفی در روز، به ویژه در رژیم های ۴ دارویی می تواند پذیرش و همکاری بیماران در درمان را کاهش دهد، داروهای ترکیبی شامل ۱۴۰ میلی گرم بیسموت ساب سیترات، ۱۲۵ میلی گرم مترونیدازول و ۱۲۵ میلی گرم تتراسایکلین معرفی شده اند.

جدول ۲: میزان اثر بخشی رژیم های سه دارویی مختلف با طول درمان های متفاوت

سال	شهر	رژیم درمانی	طول درمان (روز)	تعداد بیماران	میزان ریشه کنی (%)
۲۰۰۶	تهران (۳۷)	OAC	۷	۱۲۰	۹۱/۸
۲۰۱۲	کرمان (۳۸)	OPC	۷	۳۴	۷۳
۲۰۱۳	قم (۱۰)	OAC	۱۰	۷۶	۸۳
۲۰۱۴	تهران (۳۹)	OAC	۱۴	۳۹	۸۲/۹
۲۰۱۵	اهواز (۴۰)	OAC	۱۰	۱۰۰	۹۳/۹
۲۰۱۵	تهران (۴۱)	OAC OAC* (A* به مدت ۲۸ روز)	۱۴ ۱۴	۳۳ ۳۳	۶۳/۶ ۹۰/۹
۲۰۱۶	یاسوج (۴۲)	ACP	۱۴	۳۱	۵۱/۶
۲۰۱۷	تهران (۴۳)	OAC	۱۰	۷۰	۷۸/۶
۲۰۱۷	لرستان (۴۴)	OAC	۱۴	۱۰۰	۶۸/۴
۲۰۱۹	ایلام (۴۵)	OAR OAL	۱۴ ۱۴	۱۰۰ ۱۰۰	۷۲ ۹۰

P: Pantoprazole; A: Amoxicilli; C: Clarithromycin; L: levofloxacin; R: Rifampin; O: Omeprazole

جدول ۳: میزان اثربخشی رژیم چهار دارویی مختلف با طول درمان های متفاوت

سال	شهر	رژیم درمانی	طول درمان (روز)	تعداد بیماران	میزان ریشه کنی (%)
۲۰۰۰	تهران (۱۲)	OABM	۱۴	۵۳	۵۲
۲۰۱۰	رشت (۵۸)	OABM	۱۴	۱۰۷	۸۵/۷
۲۰۱۲	تهران (۵۹)	OABM	۱۴	۲۷	۶۷/۸
۲۰۱۳	تهران (۳۹)	OABM	۱۴	۱۱۰	۵۶
۲۰۱۳	بندرعباس (۶۰)	OABM	۱۴	۱۰۰	۸۲/۳
۲۰۱۵	اهواز (۶۱)	OABM OTBM	۱۴ ۱۴	۱۰۰ ۱۰۰	۷۷/۷ ۸۴/۴
۲۰۱۶	یاسوج (۴۲)	AMBP	۱۴	۲۹	۷۹/۳
۲۰۱۷	رشت (۶۲)	BPAG BPAC	۱۰ ۱۰	۹۰ ۸۹	۷۷ ۸۹
۲۰۱۷	تهران (۴۳)	OACO	۱۰	۷۰	۹۴/۳
۲۰۱۸	یزد (۶۳)	OAMB OTMB	۱۴ ۱۴	۱۱۴ ۱۱۴	۹۲/۹ ۷۶/۵
۲۰۱۹	رشت (۶۴)	BPAC	۱۴	۳۴۴	۹۱/۹

O: Omeprazole; A: Amoxicillin; B: Bismuth sub citrate; T: Tetracycline; M: Metronidazole; P: Pantoprazole; G: Gemfloxacin; C: Clarithromycin; O: ofloxacin

کلاریترومایسین کمتر از ۱۵ درصد است، سودمند باشد. بعنوان دومین خط درمان ۴ دارویی با اساس بیسموت و درمان ۳ دارویی براساس لووفلوکسازین می تواند استفاده شود. و این که سومین خط درمان در مطالعات ایرانی بکار برده نشده است و بیشتر بر اساس نتایج کشت تصمیم گرفته می شود. (۷۰)

۳. درمان متناوب: بصورت دوره درمان ۱۰ روزه است که طی طول درمان، یک PPI (دوبار در روز) مورد استفاده قرار گرفته و آنتی بیوتیک ها به صورت متناوب تجویز می گردند. نحوه تجویز آنتی بیوتیک در این رژیم به صورت آموکسی سیلین (۱ گرم دوبار در روز) بمدت ۵ روز و در ادامه کلاریترومایسین (۵۰۰ میلی گرم دوبار در روز) و تینیدازول یا مترونیدازول (۵۰۰ میلی گرم دوبار در روز) بمدت ۵ روز استفاده می باشد. در بیمارانی که مبتلا به آلرژی به پنی سیلین ها یا مقاومت به کلاریترومایسین یا هردو می باشند، لووفلوکسازین (۳۵۰ میلی گرم دوبار در روز) می تواند جایگزین شود. کارآزمایی های بالینی های مختلفی اثبات کرده اند که درمان با متد متناوب در درمان در افرادی که تاکنون دارو مصرف نکرده اند در مقایسه با درمان ۴ دارویی به یک اندازه اثر بخش بوده است و نسبت به روش سه دارویی در مناطق مقاوم به کلاریترومایسین و غیر مقاوم به مترونیدازول بسیار موثرتر می باشد. (۷۱، ۷۲)

در یک متا آنالیز در سال ۲۰۱۳ از ۴۶ کارآزمایی تصادفی که شامل ۱۳۵۳۲ بیمار بود که تحت درمان با رژیم های متناوب یا رژیم های دیگر قرار گرفته بودند، میزان ریشه کنی برای رژیم متناوب ۸۴ درصد بود. (۷۳) میزان ریشه کنی با درمان متناوب در مقایسه با درمان سه

هفته نیز، می تواند اثربخشی مناسبی در ریشه کنی میکروب داشته باشد. اما با توجه به شیوع بالای آلودگی در ایران و همچنین الگوهای مقاومت دارویی، این رژیم در بیماران ایرانی مطمئن نبوده و قابل توصیه نمی باشد. (۵۶، ۵۷) میزان موفقیت رژیم های ۴ دارویی در مطالعات مختلف انجام گرفته در ایران به طور خلاصه در جدول ۳ نشان داده شده است.

همچنین در مطالعه ای که بصورت مروری توسط دانشگاه بابل در سال ۲۰۱۶ در مورد مقاوت دارویی در درمان هلیکوباکتر پیلوری انجام گرفت، به این نتیجه رسیده بودند که طی مطالعه های اخیر درمان ۴ دارویی با PPI- آموکسی سیلین- کلاریترومایسین- مترونیدازول نسبت به درمان ۳ دارویی موثرتر بوده است. همچنین در مناطقی که میزان مقاومت به کلاریترومایسین بالای ۱۵-۲۰ درصد وجود دارد، درمان ۴ دارویی شامل بیسموت موفقیت بیشتری داشته است. (۶۸)

در مطالعه ی آینده نگری که در سال ۲۰۱۶ در رشت انجام شد، ۷۶ بیمار از طریق نمونه بیوپسی ها برای هلیکوباکتر مورد بررسی قرار گرفتند. آنها به صورت تصادفی رژیم ۴ دارویی بیسموت، کلاریترومایسین، آموکسی سیلین و امپرازول برای ۱۴ روز و همچنین پلاسبو یا سینیبیوتیک دریافت کردند. در نهایت به این نتیجه رسیدند که میزان ریشه کنی بطور معناداری در گروه دریافت کننده ی سینیبیوتیک بهتر بود. (۶۹)

نتایج مطالعه مروری دیگری که در ساری در سال ۲۰۱۷ انجام شده است و تمام مطالعاتی که در ایران تا ژانویه ی ۲۰۱۷ انجام شده بود را مورد بررسی قرار داده است، بدین شرح است که اولین خط درمانی رژیم ۴ دارویی منطبق بر کلاریترومایسین یا فورازولیدون با اساس بیسموت انتخاب مناسبی است. همچنین ۱۴-۱۰ روز درمان ۳ دارویی شامل کلاریترومایسین می تواند در مناطقی که میزان مقاومت به

به این دلیل که بعضی پروبیوتیک ها دارای خواص ضد باکتریال هستند بعنوان درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری پیشنهاد شده اند ولی این قابلیت را ندارند که به تنهایی جایگزین رژیم های آنتی بیوتیکی استاندارد شوند. (۷۸)

ساکارومايسنر بولاردی، یک پروبیوتیک است که در مورد اثرات درمانی اش بر روی هلیکوباکتر پیلوری بر روی آن مطالعاتی صورت گرفته است. در یک متاآنالیز که حاصل ۵ کارآزمایی بالینی مشتمل بر ۱۳۰۷ بیمار بود، ساکارومايسنر بولاردی را بعنوان پروبیوتیک همراه درمان سه دارویی مصرف میکردند، که باعث افزایش ریشه کنی باکتری (RR ۱۰۱۳) و همچنین کاهش عوارض جانبی ناشی از درمان شد. (۷۹)

در یک مطالعه ای که در سال ۱۳۹۶ در بیمارستان بقیه الله انجام گرفت اضافه نمودن پروبیوتیک به نمونه ها باعث مهار رشد هلیکوباکتر پیلوری شد. (۸۰)

نتیجه گیری:

با توجه به داده های موجود، بیشترین مقاومت های آنتی بیوتیکی در مناطق مختلف ایران مربوط به مترونیدازول، آموکسی سیلین و آمپی سیلین بوده است که یکی از علل می تواند مصرف رایج آنتی بیوتیک ها بدلائل مختلف در بین عموم باشد. همچنین بیشترین حساسیت هلیکوباکتر پیلوری نسبت به آنتی بیوتیک ها مربوط به کلاریترومایسین، سیپروفلوکساسین، فورازولیدون، ریفامپین، تتراسایکلین بوده است. به نظر می رسد بهترین رژیم ریشه کنی به عنوان خط اول در ایران، درمان ۱۴ روزه ۴ دارویی با آموکسی سیلین، کلاریترومایسین، بیسموت و PPI باشد که می تواند ناشی از اثر سینرژیک این داروها روی یکدیگر باشد. استفاده از مکمل های درمان، با توجه به افزایش هزینه درمان و بحث بر سر اثربخشی قطعی آنان، هنوز مورد بحث و بررسی است و نمی توان به عنوان درمان استاندارد در همه بیماران آن را توصیه کرد. در هر حال، با توجه به احتمال کاهش عوارض دارویی که منجر به بهبود پذیرش درمان توسط بیماران می گردد، در صورت تصمیم به استفاده از مکمل ها، پروبیوتیک ها انتخاب منطقی تری به نظر می رسند. موارد شکست درمان، پس از بررسی و تعیین مقاومت های آنتی بیوتیکی بهتر است با ترکیبی از آنتی بیوتیک های آموکسی سیلین و لووفلوکساسین و یا آموکسی سیلین و ریفابوتین در همراهی با یک PPI تحت درمان قرار گیرند. همچنین شواهد حاکی از آن است که رژیم درمانی ۳ دارویی اقلوکساسین، آموکسی سیلین و کلاریترومایسین و رژیم ۴ دارویی اقلوکساسین، آموکسی سیلین، مترونیدازول و بیسموت تاثیر بسزایی در ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری می توانند داشته باشند.

سپاسگزاری:

این مقاله با تلاش ارزشمند اساتید مرکز بیماری گوارش و کبد قم جمع آوری گردیده است بدین وسیله از همکاری و مساعدت گروه مربوطه تشکر و قدردانی می شود.

جدول ۴: میزان اثربخشی رژیم متناوب در مناطق مختلف ایران

سال	شهر	رژیم درمانی	طول درمان (روز)	تعداد بیماران	میزان ریشه کنی (%)
۲۰۱۰	رشت (۶۵)	متناوب	۱۴	۱۰۷	۸۱
۲۰۱۲	ساری (۶۶)	متناوب	۱۴	۱۳۷	۸۹/۱
۲۰۱۳	ساری (۶۷)	متناوب	۱۴	۱۹۹	۷۹/۹
۲۰۱۷	لرستان (۴۴)	متناوب	۱۴	۱۰۰	۸۷/۶
۲۰۱۹	رشت (۶۴)	متناوب	۱۴	۳۴۴	۸۰/۸

گانه کلاریترومایسین به مدت ۷ یا ۱۰ روز به طور معنی داری بیشتر بود. ولی با این حال تفاوت معنی داری در میزان ریشه کنی بین درمان متناوب و ۱۴ روزه درمان سه گانه مبتنی بر کلاریترومایسین یا ۱۰ تا ۱۴ روزه درمان چهار دارویی با بیسموت وجود نداشت. (۷۵، ۷۴) درمان متناوب حاوی لووفلوکساسین احتمالا می تواند به نسبت هزینه های انجام شده در برابر درمان متناوب با کلاریترومایسین در مناطقی که مقاومت به کلاریترومایسین بالاست اثر بخشی بهتری داشته باشد. (۷۶)

در یک مطالعه تصادفی، ۳۷۵ بیمار مبتلا به هلیکوباکتر، تحت درمان متناوب با کلاریترومایسین یا لووفلوکساسین (۲۵۰ میلی گرم یا ۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز) قرار گرفتند. نرخ ریشه کنی در مقایسه با هر دو روش درمان متناوب حاوی لووفلوکساسین و کلاریترومایسین بالاتر گزارش شد (به ترتیب ۹۶، ۹۷، ۸۱ درصد). (۷۷، ۹)

به طور کلی درمان متناوب، محبوبیت بالایی نداشته و مطالعات موجود در ایران در این زمینه محدود است. همچنین در معدود مطالعات موجود، میزان ریشه کنی تفاوت قابل توجهی با رژیم های معمول نداشته است. جدول شماره ۴ میزان موفقیت درمان ۱۴ روزه ی متناوب، در ۵ مطالعه انجام گرفته در ایران را به طور خلاصه نشان می دهد.

مکمل های درمان آنتی بیوتیکی

به دلیل افزایش مقاومت و کاهش میزان موفقیت در ریشه کنی میکروب، داروهای گوناگونی تا به حال به عنوان مکمل رژیم آنتی بیوتیکی، با هدف افزایش موفقیت درمان و همچنین بهبود علائم گوارشی و کاهش عوارض دارویی مورد استفاده قرار گرفته اند.

یکی از این گروه های دارویی مکمل، استفاده از استاتین ها در کنار رژیم ۳ دارویی است. یک کار آزمایی بالینی با بررسی ۲۰۰ بیمار نشان می دهد افزودن آتورواستاتین به رژیم استاندارد ۳ دارویی هلیکوباکتر پیلوری، میزان موفقیت را به شکل چشمگیری افزایش می دهد. اما این درمان تأثیری در عوارض دارویی نداشته است. (۱۴)

پروبیوتیک ها که باکتری های غیر بیماری زای مفیدی هستند باعث تغییر محتوای فلور روده (gut) شده و باعث کاهش عوارض جانبی درمان های رایج هلیکوباکتر به مخصوص اسهال می شوند. در نتیجه این رژیم می تواند نسبت به افزودن رژیم های آنتی بیوتیکی رایج و بهبود تحمل پذیری و بهبود ادامه درمان توسط بیمار باشد.

REFERENCES:

1. Akbari N, Hormati A, Sharifipour E, Hejazi SA, Jafari F, Mousavi-Aghdas SA, et al. Migraine, dyspepsia, and *Helicobacter pylori*: Zeroing in on the culprit. *Iran J Neurol* 2019;18:19-24.
2. Hormati A, Akbari N, Sharifipour E, Hejazi SA, Jafari F, Alemi F, et al. Migraine and gastric disorders: Are they associated? *J Res Med Sci* 2019;24:60.
3. Moosazadeh M, Lankarani KB, Afshari M. Meta-analysis of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection among children and adults of Iran. *Int J Prev Med* 2016;7:48.
4. Ghadir M, Shafaghi A, Iranikhah A, Pakdin A, Joukar F, Mansour-Ghanaei F. Furazolidone, amoxicillin and omeprazole with or without bismuth for eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Turk J Gastroenterol* 2011;22:1-5.
5. Goldman L, Bennett JC. Cecil textbook of medicine 21st ed, Philadelphia, Pennsylvania, WP Saunders co. 2000:671-7. 2000.
6. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser S, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. United States: New York: McGraw-Hill. 2012;2012:1277.
7. Mandell G. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (7th ed.). *JOP J Pancreas* 2011;12.
8. Roknabadi M, Sadat F, Teymoori M, Shams S, Hormati A, Ghoddoosi M, et al. Presence of cagA Gene in Patients with Gastric Cancer and Gastritis with *Helicobacter pylori* Infection. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2019;29:214-21.
9. Albrecht P, Kotowska M, Szajewska H. Sequential therapy compared with standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children: a double-blind, randomized, controlled trial. *J pediatr* 2011;159:45-9.
10. Sarkeshikian SS, Iranikhah A, Ghadir MR. Azithromycin based triple therapy versus standard clarithromycin based triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection in Iran: a randomized controlled clinical trial. *Turk J Gastroenterol* 2013;24:10-4.
11. Zelickson MS, Bronder CM, Johnson BL, Camunas JA, Smith DE, Rawlinson D, et al. *Helicobacter pylori* is not the predominant etiology for peptic ulcers requiring operation. *Am Surg* 2011;77:1054-60.
12. Malekzadeh R, Ansari R, Vahedi H, Siavoshi F, Alizadeh B, Eshraghian M, et al. Furazolidone versus metronidazole in quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:299-303.
13. Bontems P, Kalach N, Oderda G, Salame A, Muysont L, Miendje DY, et al. Sequential therapy versus tailored triple therapies for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:646-50.
14. Sarkeshikian SS, Ghadir MR, Alemi F, Jalali SM, Hormati A, Mohammadbeigi A. Atorvastatin in combination with conventional antimicrobial treatment of *Helicobacter pylori* eradication: A randomized controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:71-5.
15. Yahaghi E, Khamesipour F, Mashayekhi F, Safarpour Dehkordi F, Sakhaei MH, Masoudimanesh M, et al. *Helicobacter pylori* in vegetables and salads: genotyping and antimicrobial resistance properties. *Biomed Res Int* 2014;2014:757941.
16. 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.
17. 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.
18. Keshavarz Azizi Raftar S, Moniri R, Saffari M, Razavi Zadeh M, Arj A, Mousavi SGA, et al. The *Helicobacter pylori* resistance rate to clarithromycin in Iran. *Microb Drug Resist* 2015;21:69-73.
19. 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.
20. Ranjbar R, Khamesipour F, Jonaidi-Jafari N, Rahimi E. *Helicobacter pylori* in bottled mineral water: genotyping and antimicrobial resistance properties. *BMC Microb* 2016;16:40.
21. Hemmatinezhad B, Momtaz H, Rahimi E. VacA, cagA, iceA and oipA genotypes status and antimicrobial resistance properties of *Helicobacter pylori* isolated from various types of ready to eat foods. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016;15:2.
22. Khademi F, Sahebkar AH, Vaez H, Arzanlou M, Peeridogaheh H. Characterization of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains in Iran: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist* 2017;10:171-8.
23. Mahmoudi S, Mamishi S, Banar M, Valian SK, Bahador A, Najafi M, et al. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* strains isolated from Iranian children: high frequency of A2143G point mutation associated with clarithromycin resistance. *J Global Antimicrob resistance* 2017;10:131-5.
24. Ranjbar R, Farsani FY, Dehkordi FS. Phenotypic analysis of antibiotic resistance and genotypic study of the vacA, cagA, iceA, oipA and babA genotypes of the *Helicobacter pylori* strains isolated from raw milk. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:115.
25. 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.
26. Saniee P, Hosseini F, Kadkhodaei S, Siavoshi F, Khalili-Samani S. *Helicobacter pylori* Multidrug Resistance Due to Misuse of Antibiotics in Iran. *Arch Iran Med* 2018;21:283-8.
27. Farzi N, Behzad C, Hasani Z, Alebouyeh M, Zojaji H, Zali MR. Characterization of clarithromycin heteroresistance among *Helicobacter pylori* strains isolated from the antrum and corpus of the stomach. *Folia Microbiol* 2019;64:143-51.
28. Bayati S, Alebouyeh M, Amirmozafari N, Ebrahimi Daryani N,

- Talebi M, Zali MR. Histological changes in refractory *Helicobacter pylori* infection and its relationship with increased levels of resistance to antibiotics and therapeutic regimens: one-year follow-up. *APMIS* 2020;128:25-34.
29. Bayati S, Amirmozafari N, Alebouyeh M, Farzi N, Ebrahimi N. Antibiotic Resistance Among *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Patients with Histopathological Changes of the Gastric Tissue Towards Metronidazole, Clarithromycin, and Ciprofloxacin. *Arch Clin Infect Dis* 2019;2019;14:e55015.
 30. Amin M, Shayesteh AA, Serajian A, Goodarzi H. Assessment of Metronidazole and Clarithromycin Resistance Among *Helicobacter pylori* Isolates of Ahvaz (Southwest of Iran) During 2015-2016 by Phenotypic and Molecular Methods. *Jundishapur J Microbiol* 2019(In Press).
 31. Hashemi SJ, Sheikh AF, Goodarzi H, Yadyad MJ, Seyedian SS, Aslani S, et al. Genetic basis for metronidazole and clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with gastroduodenal disorders. *Infect Drug Resist* 2019;12:535-43.
 32. Hasanvand F, Abadi ATB, Mobarez AM. The Prevalence Of Antibiotic Resistant *Helicobacter pylori*: A literature Review. *Govaresh* 2019;23:224-9.
 33. Hasanvand F, Abadi ATB, Mobarez AM. Tetracycline and Amoxicillin as Promising Antibiotics in First-Line Treatment of *Helicobacter Pylori* Infection. *Govaresh* 2020;24.
 34. Fischbach LA, Goodman KJ, Feldman M, Aragaki C. Sources of variation of *Helicobacter pylori* treatment success in adults worldwide: a meta-analysis. *Inter J Epidemiol* 2002;31:128-39.
 35. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007;147:553-62.
 36. Vakil N, Connor J. *Helicobacter pylori* eradication: equivalence trials and the optimal duration of therapy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1702-3.
 37. Mirbagheri SA, Hasibi M, Abouzari M, Rashidi A. Triple, standard quadruple and ampicillin-sulbactam-based quadruple therapies for *H pylori* eradication: A comparative three-armed randomized clinical trial. *World J Gastroenterol* 2006;12:4888-91.
 38. Mirzaee V, Reza Hosseini O. Randomized control trial: comparison of triple therapy plus probiotic yogurt vs. standard triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication. *Iran Red Crescent Med J* 2012;14:657-66.
 39. Seyedmajidi S, Mirsattari D, Zojaji H, Zanganeh E, Seyyedmajidi M, Almasi S, et al. Penbactam for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised comparison of quadruple and triple treatment schedules in an Iranian population. *Arab J Gastroenterol* 2013;14:1-5.
 40. Masjedizadeh AR, Hajiani E, Hashemi J, Shayesteh AA, Sadrmeshin S. Prospective randomized trial of esomeprazole versus lansoprazole and omeprazole based triple therapy for *H. pylori* eradication in an Iranian population. *Shiraz E Medical J* 2012;13:158-68.
 41. Ehsani-Ardakani MJ, Sedaghat M, Eslami G, Shalmani HM. The *Helicobacter pylori* eradication in the group receiving standard-dose and group continue taking amoxicillin for 4 weeks; a clinical trial study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8(Suppl1):S54.
 42. Manzouri L, Zarei F, Niazi N, Sedaghatlab M. Comparison of the Success Rate of Quadruple and Triple Antibiotic Therapy in Eradicating *Helicobacter pylori* Infection in Southwest of Iran: A Randomized Clinical Trial. *Inter J Infect* 2017;4:3.
 43. Sadeghi-Hadad-Zavareh M, Mohammadi S, Hajiahmadi M, Javanian M, Habibian M. Adding ofloxacin to standard triple-drug regimens increased the *Helicobacter pylori* eradication rate: Data from randomized clinical trial. *Caspian J Intern Med Spring* 2017;8:108-111.
 44. Sherkatolabbasieh H, Shafizadeh S, Azadbakht S, Moradniani M, Maleki H, Jaferian S, et al. Levofloxacin-based sequential therapy versus classic triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication: A randomized clinical trial. *Biomedl Res Therapy* 2017;4:1785-94.
 45. Abangah G, Raughani A, Asadollahi P, Asadollahi K. Comparison between the two drug regimens of PPI+ Amoxicillin+ Rifampicin and PPI+ Amoxicillin+ Levofloxacin for the treatment of *H. pylori* infections resistant to the first line drug regimen among patients referred to Ilam clinics. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2019;12:209-16.
 46. Gisbert J, Gonzalez L, Calvet X, Garcia N, López T, Roque M, et al. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxycillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1319-28.
 47. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, Gisbert J, Kuipers E, Axon A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017;66:6-30.
 48. Shahbazi S, Shariatpanahi ZV. Comparison between daily single-dose triple therapy and conventional triple therapy on patient compliance and *Helicobacter pylori* eradication: A randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol* 2018;37:550-4.
 49. Hejazi S, Khalighi A, Sajadi S, Irvani F, Jabbari Azad F, Farid Hosseini R. The Role of *Helicobacter Pylori* Eradication in the Treatment of Chronic Urticaria in Comparison with Classic Treatments. *Patient Saf Qual Improv* 2018;6:662-7.
 50. Gisbert J, Calvet X. the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1255-68.
 51. Akyildiz M, Akay S, Musoglu A, Tuncyurek M, Aydin A. The efficacy of ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and doxycycline or tetracycline regimens as a first line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Intern Med* 2009;20:53-7.
 52. Wang Z, Wu S. Doxycycline-based quadruple regimen versus routine quadruple regimen for rescue eradication of *Helicobacter pylori*: an open-label control study in Chinese patients. *Singapore Med J* 2012;53:273-6.
 53. Fischbach L, Evans E. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:343-57.
 54. Sun Q, Liang X, Zheng Q, Liu W, Xiao S, Gu W, et al. High

- efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2010;15:233-8.
55. Basu PP, Rayapudi K, Pacana T, Shah NJ, Krishnaswamy N, Flynn M. A randomized study comparing levofloxacin, omeprazole, nitazoxanide, and doxycycline versus triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1970-5.
 56. Lara LF, Cisneros G, Gurney M, Van Ness M, Jarjoura D, Moauro B, et al. One-day quadruple therapy compared with 7-day triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Arch Inter Med* 2003;163:2079-84.
 57. Katelaris PH, Forbes GM, Talley NJ, Crotty B, Pylori FTAPH, Group S. A randomized comparison of quadruple and triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication: The QUADRATE Study. *Gastroenterology* 2002;123:1763-9.
 58. Aminian K, Farsad F, Ghanbari A, Fakhreih S, Hasheminasab SM. A randomized trial comparing four *Helicobacter pylori* eradication regimens: standard triple therapy, ciprofloxacin based triple therapy, quadruple and sequential therapy. *Trop Gastroenterol* 2011;31:303-7.
 59. Shidfar F, Agah S, Ekhlasi G, Salehpour A, Ghourchian S. Lycopenine an adjunctive therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a quasi-control trial. *J Complement Integr Med* 2012;9:Article 14.
 60. Masoodi M, Panahian M, Rezadoost A, Heidari A. Eradication rate of *Helicobacter pylori* using a two-week quadruple therapy: A Report from Southern Iran. *Middle East J Dig Dis* 2013;5:81-5.
 61. Masjedizadeh A, Zaeemzadeh N, Mard SA, Vanani GS. Comparing the efficacy of four different protocols for eradicating of *Helicobacter pylori* infection in Ahvaz, southwest Iran. *Prz Gastroenterol* 2015;10:94-9.
 62. Mansour-Ghanaei F, Pedarpour Z, Shafaghi A, Joukar F. Clarithromycin versus gemifloxacin in quadruple therapeutic regimens for *Helicobacter Pylori* infection eradication. *Middle East J Dig Dis* 2017;9:100-6.
 63. Salmanroghani H, Mirvakili M, Baghbanian M, Salmanroghani R, Sanati G, Yazdian P. Efficacy and Tolerability of Two Quadruple Regimens: Bismuth, Omeprazole, Metronidazole with Amoxicillin or Tetracycline as First-Line Treatment for Eradication of *Helicobacter Pylori* in Patients with Duodenal Ulcer: A Randomized Clinical Trial. *PLoS One* 2018;13:e0197096.
 64. Mansour-Ghanaei F, Samadi A, Joukar F, Fakheri HT, Has-sanipour S, Ashoobi MT, et al. Efficacy and tolerability of fourteen-day sequential quadruple regimen: pantoprazole, bismuth, amoxicillin, metronidazole and or furazolidone as first-line therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized, double-blind clinical trial. *EXCLI J* 2019;18:644-52.
 65. Fakheri H, Taghvaei T, Hosseini V, Bari Z. A comparison between sequential therapy and a modified bismuth-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Iran: a randomized clinical trial. *Helicobacter* 2012;17:43-8.
 66. Khoshnood A, Hakimi P, Salman-Roghani H, Mirjalili MR. Replacement of clarithromycin with azithromycin in triple therapy regimens for the eradication of *Helicobacter pylori*: A randomized clinical trial. *J Med Life* 2014;7:254-9.
 67. Sardarian H, Fakheri H, Hosseini V, Taghvaei T, Maleki I, Mokhtare M. Comparison of Hybrid and Sequential Therapies for *Helicobacter pylori* Eradication in Iran: A Prospective Randomized Trial. *Helicobacter* 2013;18:129-34.
 68. Zamani M, Zamani V, Shokri-Shirvani J. *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance: What is the Future of Treatment? *Iran J Pediatr* 2016;26:105-6.
 69. Shafaghi A, Pourkazemi A, Khosravani M, Asl SF, Maafi AA, Roshan ZA, et al. The Effect of probiotic plus prebiotic supplementation on the tolerance and efficacy of *Helicobacter pylori* eradication quadruple therapy: a randomized prospective double blind controlled trial. *Middle East J Dig Dis* 2016;3:179-88.
 70. Fakheri H, Firoozi MS, Bari Z. Eradication of *Helicobacter pylori* in Iran: a review. *Middle East J Dig Dis* 2018;10:5-17.
 71. Kim Y, Kim S, Yoon JH, Suk K, Kim J, Kim D, et al. Randomised clinical trial: the efficacy of a 10-day sequential therapy vs. a 14-day standard proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* in Korea. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1098-105.
 72. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, Castro M, Barrio J, Ducons J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut* 2014;63:244-9.
 73. Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3069-79.
 74. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet* 2011;378:507-14.
 75. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, Chen CC, Chang CY, Fang YJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2013;381:205-13.
 76. Morgan DR, Torres J, Sexton R, Herrero R, Salazar-Martínez E, Greenberg ER, et al. Risk of recurrent *Helicobacter pylori* infection 1 year after initial eradication therapy in 7 Latin American communities. *JAMA* 2013;309:578-86.
 77. Romano M, Cuomo A, Gravina AG, Miranda A, Iovene MR, Tiso A, et al. Empirical levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised trial. *Gut* 2010;59:1465-70.
 78. Malfertheiner P, Leodolter A, Peitz U. Cure of *Helicobacter pylori*-associated ulcer disease through eradication. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14:119-32.
 79. Vakil N, Hahn B, McSorley D. Clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer in the United States. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1432-5.
 80. Tomatari FH, Mobarez AM, Amini M, Doust SRH. Suppressive Effect of *Lactobacillus acidophilus* on Antibiotic Resistant *H.pylori* Strains isolated from gastric patients. *Pathobiol Res* 2007;10:43-9.