

# فورازولیدون، یک آنتی‌بیوتیک بسیار مؤثر علیه گونه‌های هلیکوباکتریلوری مقاوم به مترونیدازول

دکتر رضا صفر علیزاده<sup>۱</sup>، دکتر فریده سیاوشی<sup>۲</sup>، دکتر رضا ملک‌زاده<sup>۳</sup>، دکتر مسعود رضا سهرابی<sup>۳</sup>

دکتر محبوبه مهدوی‌نیا<sup>۳</sup>، دکتر صادق مسرت<sup>۳</sup>

۱ - بخش زیست‌شناسی سلولی و مولکولی - دانشگاه خاتم

۲ - دانشکده علوم - دانشگاه تهران

۳ - مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد - دانشگاه علوم پزشکی تهران

## چکیده

### مقدمه

رژیم چهاردارویی شامل: متوقف‌کننده پمپ پروتون، نمک بیسموت، آموکسی‌سیلین و مترونیدازول، درمان موفقی در ریشه‌کشی هلیکوباکتریلوری در ایران بوده است، ولی به دنبال ایجاد گونه‌های مقاوم به مترونیدازول، تأثیر این رژیم درمانی دچار افت شده است و در حال حاضر تعیین یک جانشین درمانی برای مترونیدازول الزامی به نظر می‌رسد.

### روش اجرا

در این راستا، این مطالعه تأثیر داروی فورازولیدون را بر روی نمونه‌های هلیکوباکتریلوری به دست آمده از بیمارانی که از دیس‌پپسی رنج می‌برده‌اند با داروهای مترونیدازول، کلاریترومایسین، آموکسی‌سیلین و تتراسیکلین در آزمایشگاه مقایسه کرده است.

### نتایج

۳۳٪ نمونه‌های به دست آمده به مترونیدازول مقاوم بودند ولی تمام نمونه‌ها به آنتی‌بیوتیک فورازولیدون حساسیت کافی نشان دادند. این موضوع نشانگر آن است که گونه‌های مقاوم به مترونیدازول نسبت به فورازولیدون هم مقاوم نیستند.

### نتیجه‌گیری

در واقع مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها به طور همراه در فنوتیپ گونه‌های مقاوم هلیکوباکتریلوری وجود ندارد. با توجه به نتایج به دست آمده از این مطالعه به نظر می‌رسد که داروی فورازولیدون می‌تواند جانشین مناسبی برای مترونیدازول جهت ریشه‌کشی هلیکوباکتریلوری باشد.

### کلواژگان:

هلیکوباکتریلوری، مقاومت، مترونیدازول، فورازولیدون

### مقدمه

نتیجه بسیاری از بررسی‌ها در مورد درمان دارویی ضد عفونت هلیکوباکتریلوری نشان داده است که ریشه‌کشی این باکتری از معده انسان کار مشکلی است و گاه به دنبال رشد و تکثیر جمعیت‌های باکتری مقاوم باقی مانده، که درمان آنتی‌باکتریال بر روی آنها مؤثر نبوده است و یا به علت آلوده شدن فرد با یک گونه دیگر از باکتری که به آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم است، شاهد ظهور مجدد علائم در فرد هستیم. با توجه به این موضوع به نظر می‌رسد که آنتی‌بیوتیک‌هایی که در حال حاضر علیه این عفونت استفاده می‌شوند حتی با وجود رژیم چهار دارویی، کفایت لازم برای ریشه‌کشی کامل باکتری را ندارند، در نتیجه محققان به دنبال یافتن آنتی‌بیوتیک مؤثرتری هستند.

استفاده از مترونیدازول به همراه سه داروی دیگر شامل آموکسی‌سیلین، ساب‌سیترات بیسموت و یک متوقف‌کننده پمپ پروتون در یک رژیم چهاردارویی، تأثیر خوبی برای درمان هلیکوباکتریلوری در صورتی که باکتری به مترونیدازول حساس باشد در کشور ما داشته است<sup>(۱)</sup>. ولی به دنبال پیدایش گونه‌های مقاوم به مترونیدازول تأثیر این رژیم، افت قابل توجهی پیدا کرده مقاومت به مترونیدازول در مطالعات مختلف، ارقام متفاوتی داشته است که از حدود (۲۰٪ تا ۳۰٪) تا مقادیر بسیار بالا (۷۰٪) در بعضی کشورهای اروپایی از جمله لهستان<sup>(۲)</sup> بوده است.

بررسی‌ها نشان داده است که بیشتر گونه‌های مقاوم به مترونیدازول دچار یک جهش ژنتیکی در ژن rdx هستند که باعث ناتوانی در کاهش گروه فعال نیترو در مترونیدازول می‌شوند<sup>(۳)</sup>.

شدند. هویت نمونه‌های باکتری به دست آمده با روش‌های بررسی میکروسکوپی و تست مثبت کاتالاز، اکسیداز و اوره‌آز تأیید شد. جهت به دست آوردن محلول‌های حاوی باکتری از سالین نرمال با غلظت برابر با استاندارد Mac Farlands No. 1، کشت‌های سه روزه استفاده شد.  $10^8$  μl از محلول حاوی باکتری به طور یکسان در سطح آگار Mezler Hinton که حاوی ۷٪ خون بدون فیبرین است، پخش شد. بعد نوارهای E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden) یا دیسک‌های کاغذی سفید بر روی سطح ظروف کشت حاوی باکتری قرار داده شدند. ظروف در شرایط گفته شده انکوباسیون شده و بعد از ۲ الی ۵ روز نتایج بررسی شد.

جهت ارزیابی حساسیت هلیکوباکتریلوری به مترونیدازول، کلاریترومایسین، آموکسی‌سیلین و تتراسیکلین از E-test استفاده شد. میزان‌های اصلی کمترین غلظت بازدارنده برای آنتی‌بیوتیک‌های آموکسی‌سیلین، تتراسیکلین و کلاریترومایسین بین  $0.16 \mu\text{g/mL}$  و  $0.25 \mu\text{g/mL}$  بود.

گونه‌های بسیار حساس به دنبال مواجهه با آنتی‌بیوتیک، در مقادیر MIC کمتر از  $0.16 \mu\text{g/mL}$  متوقف شدند.

گونه‌های حساس MIC در حدود  $0.16$  تا  $0.25$  داشتند و گونه‌های H. pylori که به دنبال مواجهه با آنتی‌بیوتیک با غلظت بیش از  $0.25 \mu\text{g/mL}$  دچار توقف نشده بودند، به عنوان مقاوم یا بسیار مقاوم ارزیابی شدند.

مقادیر کمترین غلظت بازدارنده MIC برای مترونیدازول با بقیه آنتی‌بیوتیک‌ها متفاوت بود، به طوری که میزان‌های اصلی بین  $8 \mu\text{g/mL}$  تا  $32 \mu\text{g/mL}$  قرار داشت. گونه‌های شدیداً مقاوم حتی با غلظت‌های بالای  $32 \mu\text{g/mL}$  کنترل نشدند، گونه‌های مقاوم در غلظت‌های بین  $8 \mu\text{g/mL}$  و  $32 \mu\text{g/mL}$  از مترونیدازول کنترل شدند و گونه‌های حساس در غلظت‌های کمتر از  $8 \mu\text{g/mL}$  دچار توقف رشد شدند.

قابلیت ضدباکتریایی فوزازولیدون در برابر هلیکوباکتریلوری به وسیله روش انتشار دیسکی اندازه‌گیری شد. محلول‌های سریال فوزازولیدون (Sigma) با غلظت‌های ۱،  $0.175$ ،  $0.5$ ،  $0.25$ ،  $0.125$  و  $0.06$  میکروگرم در لیتر در dimethyl formamide تهیه شدند. مقدار  $10 \mu\text{L}$  از محلول حاوی فوزازولیدون در دیسک‌های کاغذی بر روی سطح ظروف کشت قرار داده شد و ظروف بعد از ۲ الی ۵ روز بررسی شدند. حساسیت هلیکوباکتریلوری به این آنتی‌بیوتیک بر اساس قطر دایره توقف رشد (محیطی که باکتری به دور دیسک رشد نکرده است) ارزیابی شد. گونه‌هایی از هلیکوباکتر که قطر محیط توقف رشدی برابر با  $13-16 \text{mm}$  داشتند، حساس شناخته شدند و گونه‌هایی که قطری بیش از  $16 \text{mm}$  داشتند، بسیار حساس ارزیابی شدند. در ظروفی که روی آن دیسک‌های حاوی dimethyl formamide بدون آغشته شدن به آنتی‌بیوتیک قرار داده شده بود، هیچ توقف رشدی در اطراف دیسک دیده نشد.

با وجود مؤثر بودن استفاده از کلاریترومایسین به همراه نمک بیسموت، آموکسی‌سیلین، مترونیدازول و یک متوقف کننده پمپ پروتون<sup>(۵)</sup>، نتایج به دست آمده از سراسر دنیا نشانگر افزایش روزافزون گونه‌های مقاوم به این درمان است<sup>(۶)</sup> و این میزان تا حد ۱۵٪ در کشور فرانسه گزارش شده است<sup>(۸)</sup>. دانشمندان معتقدند که مقاومت به رژیم دارویی حاوی کلاریترومایسین بیشتر به علت باقی ماندن و اجتماع کولونی‌های مقاوم در فرد است تا به علت آلوده شدن دوباره فرد توسط گونه‌های مقاوم<sup>(۹)</sup>.

به نظر می‌رسد که مقاومت ناشی از یک جهش تک نوکلئوتیدی در ژنوم باشد<sup>(۱۰)</sup> و یا به علت متیلاسیون بعد از نسخه‌برداری در rRNA<sup>(۱۱)</sup> 235. آنتی‌بیوتیک‌های آموکسی‌سیلین و تتراسیکلین، به عنوان دو داروی مؤثر علیه هلیکوباکتریلوری شناخته شده‌اند و تاکنون موارد زیادی از مقاومت در برابر آنها در بررسی‌های آزمایشگاهی گزارش نشده است<sup>(۱۲،۱۳،۱۴)</sup> به نظر می‌رسد فوزازولیدون داروی بسیار مؤثری علیه هلیکوباکتریلوری باشد و تا به حال موارد بسیار اندکی از مقاومت در برابر آن گزارش شده است<sup>(۱۵)</sup>.

عفونت با هلیکوباکتریلوری در ایران بسیار شایع است (بیش از ۸۰٪)<sup>(۱۷)</sup> و تعداد قابل توجهی از افراد جامعه از مشکلات و ناراحتی‌های معده از جمله زخم<sup>(۷)</sup> و یا سرطان<sup>(۱۸)</sup> رنج می‌برند. علاوه بر این شیوع بالای گونه‌های مقاوم به مترونیدازول (۳۷٪) در ایران<sup>(۱۹)</sup>، خطر ایجاد این عواقب شدید ناشی از ابتلا به عفونت مقاوم در فرد را افزایش می‌دهد. با توجه به موارد ذکر شده، استفاده از آنتی‌بیوتیک فوزازولیدون در یک رژیم چهاردارویی جهت ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در ایران منطقی به نظر می‌رسد.

در این مطالعه برای ارزیابی حساسیت گونه‌های باکتری به دست آمده از بیماران ایرانی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌هایی که در درمان معمول استفاده می‌شوند و فوزازولیدون انتشار دیسکی (Disk Diffusion) و E-test استفاده شده و میزان حداقل غلظت ممانعت کننده یعنی MIC<sup>۱</sup> اندازه‌گیری شده است.

## روش اجرا:

۷۰ بیمار با مشکلات اختلال هاضمه جهت اندوسکوپی به بیمارستان شریعتی ارجاع داده شدند. مشکلات این افراد شامل زخم (۹ مورد از ۷۰)، ازوفازیت (۱۸ مورد) و مری‌بارت (Barret's) (۱۵ مورد) بود و در ۲۸ مورد، هیچ ضایعه‌ای در اندوسکوپی دیده نشد. بیوپسی‌های گرفته شده از ناحیه آنتروم در محیط کشت خون مخصوص بروسلا کشت داده شد. نمونه‌ها در شرایط کم‌هوا ( $5\text{CO}_2\%$ ) و دمای ۳۷ درجه نگهداری

۱ - MIC: Minimum inhibitory concentration (کمترین غلظت بازدارنده)



نتایج:

در میان ۷۰ مورد هلیکوباکتر تست شده جهت حساسیت به آموکسی‌سیلین ۴۳ مورد (۶۱/۴۳٪) بسیار حساس و ۲۶ مورد (۳۷/۱۴٪) حساس گزارش شدند و تنها یک مورد (۱/۴۳٪) مقاومت دیده شد که این مورد نسبت به بقیه آنتی‌بیوتیک‌ها بسیار حساس بوده است (جدول ۱).

بیشتر نمونه‌های بدست آمده هلیکوباکتریلوری (۵۱ مورد: ۷۲/۸۵٪) به غلظت‌های پایین تتراسیکلین بسیار حساس بودند ولی ۱۹ مورد (۲۷/۱۴٪) با غلظت‌های بالاتر ( $0.16 - 0.20 \mu\text{g/mL}$ ) کنترل شدند و در نتیجه حساس گزارش شدند. در بین نمونه‌ها هیچ مورد مقاومت به تتراسیکلین دیده نشد (جدول ۱).

در این مطالعه کلاریترومایسین قدرت بسیار بالایی در کنترل گونه‌های هلیکوباکتر نشان داد. به طوری که ۶۵ مورد (۹۲/۸٪) بسیار حساس و ۴ مورد (۵/۷۱٪) حساس و تنها ۱ مورد (۱/۴۳٪) مقاوم گزارش شدند که این یک نمونه به مترونیدازول هم مقاومت نشان داد (جدول ۱).

در هنگام مواجهه با مترونیدازول، ۱۵ مورد (۲۱/۴۳٪) نمونه‌های هلیکوباکتر بسیار مقاوم، ۸ مورد (۱۱/۴۳٪) مقاوم و ۴۷ مورد (۶۷/۱۴٪) حساس بودند (جدول ۲).

فراوانی مقاومت به مترونیدازول در نمونه‌های به دست آمده از بیماران مبتلا به مری‌بارت، ۳ مورد از ۱۵ مورد (۲۰٪) و در بیماران مبتلا به زخم، ۲ مورد از ۹ مورد (۲۲٪) و در بیماران ازوفازیت، ۵ مورد از ۱۸ بیمار (۲۷٪) بود و این میزان از فراوانی به دست آمده در بیمارانی با نتایج اندوسکوپی طبیعی (۱۷٪، ۵/۲۸) بالاتر بود.

در میان ۷۰ نمونه هلیکوباکتریلوری، ۷ مورد (۱۰٪) حساس و ۶۳ مورد (۹۰٪) بسیار حساس به فوراژولیدون گزارش شدند و هیچ مورد مقاومت به این آنتی‌بیوتیک در مطالعه دیده نشد (جدول ۳).

بحث:

در حالی که استفاده از رژیم چهاردرویی برای کنترل عفونت ناشی از هلیکوباکتریلوری، بهترین روش شناخته شده است<sup>(۲۰،۴۱)</sup>، ثابت شده عود به دنبال درمان با این رژیم چند درویی ناشی از مقاومت به مترونیدازول است<sup>(۱۱)</sup>. با وجود آن که مترونیدازول از مناسب‌ترین آنتی‌بیوتیک‌های شناخته شده است، تعداد قابل توجهی از گونه‌های

جدول ۱

چگونگی حساسیت ۷۰ سویه H.pylori

نسبت به آموکسی‌سیلین، تتراسیکلین و کلاریترومایسین با روش E-test

MIC $\mu\text{g/mL}$ / آنتی‌بیوتیک	بسیار حساس MIC = 0.16	حساس 0.16 < MIC < 0.25	مقاوم MIC $\geq$ 0.25
آموکسی‌سیلین	۴۳ / ۶۱.۴۳٪	۲۶ / ۳۷.۱۴٪	۱ / ۱.۴۳٪
تتراسیکلین	۵۱ / ۷۲.۸۵٪	۱۹ / ۲۷.۱۴٪	۰ / ۰٪ (صفر درصد)
کلاریترومایسین	۶۵ / ۹۲.۸۶٪	۴ / ۵.۷۱٪	۱ / ۱.۴۳٪

جدول ۲

چگونگی حساسیت ۷۰ ایزوله H.pylori

نسبت به مترونیدازول با روش E-test

MIC $\mu\text{g/mL}$ / آنتی‌بیوتیک	حساس MIC > 0.18	مقاوم 8 $\leq$ MIC $\leq$ 32	بسیار مقاوم MIC $\geq$ 32
مترونیدازول	۴۷ / ۶۷.۱۴٪	۸ / ۱۱.۴۳٪	۱۵ / ۲۱.۴۳٪

جدول ۳

چگونگی حساسیت ۷۰ سویه H.pylori نسبت به

فوراژولیدون با MIC =  $\mu\text{g/mL}$  / ۱۲ و روش انتشار در دیسک

پاسخ باکتری	هاله ممانعت رشد (میلی‌متر)	درصد
حساس	۱۳ - ۱۶	۱۰
بسیار حساس	> ۱۶	۹۰
مقاوم	< ۱۳	صفر

هلیکوباکتریلوری به آن مقاومت نشان داده‌اند (۹۰ تا ۱۹٪). در بررسی‌های مختلف<sup>(۲۱)</sup> و در این مطالعه مقاومت به مترونیدازول در گونه‌های هلیکوباکتریلوری در ایران ۳۳٪ بوده است و به نظر می‌رسد فراوانی گونه‌های مقاوم به این آنتی‌بیوتیک در بیماران مبتلا به زخم، ازوفازیت و مری‌بارت بیشتر از بیماران طبیعی است. مطالعه قبلی در بیماران ایرانی نشان داد که ۳۷٪ از نمونه‌های به دست آمده به مترونیدازول مقاوم هستند<sup>(۹)</sup>. مقاومت به این باکتری در ژاپن در بررسی‌های مختلف در حدود ۵۴/۵٪<sup>(۲۲)</sup>، ۲۶/۵٪<sup>(۲۳)</sup>، ۲۴٪<sup>(۲۴)</sup> گزارش

شده و این میزان در کشور پرو تا حدود ۶۱٪ بوده است<sup>(۲۵)</sup>.

تأثیر کلاریترومایسین، هنگام استفاده در رژیم‌های چنددارویی با آنتی‌بیوتیک‌های دیگر قابل توجه بوده است<sup>(۲۶)</sup>. ولی ایجاد گونه‌های مقاوم در کنار هزینه‌های بالای درمان، استفاده از آن را محدود کرده است. فراوانی مقاومت به کلاریترومایسین در مطالعه ما ۱/۴۳٪ بوده است که به پایین طیف مقاومت‌های بدست آمده (۱۵-٪) در مطالعات مناطق مختلف دنیا مثل سوئد، اسپانیا و لهستان نزدیک است<sup>(۲۷)</sup>. آموکسی‌سیلین و تتراسیکلین موارد استفاده زیادی در برابر میکروارگانسیم‌های پاتوژن دارند و تا به حال موارد اندکی از ایجاد مقاومت در برابر آنها گزارش شده است و این دو آنتی‌بیوتیک به طور موفقیت‌آمیزی در درمان چنددارویی علیه هلیکوباکتریلوری استفاده می‌شوند<sup>(۲۷،۲۶)</sup>.

در این مطالعه، مقاومت به تتراسیکلین دیده نشد و بیشتر نمونه‌ها به این آنتی‌بیوتیک بسیار حساس بودند. در یک مطالعه، نمونه‌های باکتری به دست آمده از بیماران پرویی نیز به تتراسیکلین مقاومت نشان نداده‌اند در حالی که ۲۲/۲۴۰ مورد مقاومت در کره جنوبی و ۷/۱۰۵ مورد مقاومت در ژاپن گزارش شده است<sup>(۲۸)</sup>.

در مطالعه ما در میان ۷۰ نمونه، ۱/۳۳٪ مقاومت به آموکسی‌سیلین دیده شد. در بیشتر بررسی‌های انجام شده تا به حال هیچ مقاومتی به آموکسی‌سیلین ذکر نشده است<sup>(۲۶)</sup> این در حالی است که در چین مقاومت بسیار بالا در حد ۴۳٪ گزارش شده است<sup>(۲۹)</sup>.

فوزازولیدون با MIC در حد ۰/۱۲ μg/mL که قابل مقایسه با آموکسی‌سیلین، تتراسیکلین و کلاریترومایسین است، تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر هلیکوباکتریلوری نشان داد و هیچک از نمونه‌های به دست آمده به این آنتی‌بیوتیک مقاوم نبودند. گزارش‌های مختلف از قسمت‌های مختلف دنیا هم نتایج مشابهی در قدرت فوزازولیدون علیه هلیکوباکتریلوری نشان داده‌اند<sup>(۳۰)</sup>.

#### تشکر:

نویسندگان این مقاله از سرکار خانم جانشین برای کمک‌های ارزشمند ایشان در اندوسکوپی و سرکار خانم علمشاهی برای کمک‌های ایشان در برنامه‌ریزی تشکر می‌کنند.

مقادیر به دست آمده برای کمترین غلظت بازدارنده (MIC) در آزمایشگاه‌های مختلف دنیا متغیر است، این میزان از حدود کمتر از ۰/۰۰۶ μg/mL تا ۰/۲ μg/mL در چین<sup>(۳۱،۳۲)</sup> متفاوت است. در یک مطالعه در برزیل میزان مقاومت هلیکوباکتریلوری به فوزازولیدون و مترونیدازول به ترتیب ۴٪ و ۴۲٪ بوده است<sup>(۱۶)</sup> نتایج یک تحقیق مشابه در کره جنوبی میزان این مقاومت‌ها را ۲٪ در برابر فوزازولیدون و ۵۲٪ در برابر مترونیدازول نشان داده است<sup>(۳۳)</sup>.

در این مطالعات همچنین ذکر شده است که گونه‌های مقاوم به مترونیدازول، به فوزازولیدون حساسیت نشان داده‌اند. این موضوع با نتایج چند مطالعه دیگر که تأثیر همزمان داروها را مقایسه کرده‌اند تأیید شده است<sup>(۳۳،۳۰)</sup>.

فوزازولیدون یک داروی ضد میکروبی از گروه نیتروفوران‌ها است. مکانیسم ضدباکتریایی این دارو، مانند مترونیدازول، تأثیر بر روی کاهش آنزیمی ترکیبات اولیه به رادیکال‌های الکتروفیل است<sup>(۳۴،۳۵)</sup>. با وجود تشابه مکانیسم اثر، به نظر می‌رسد که ایجاد مقاومت باکتریایی به مترونیدازول با نحوه ایجاد این مقاومت در برابر گروه نیتروفوران‌ها متفاوت است<sup>(۳۶،۳۸،۳۷)</sup>. در هر حال، به نظر نمی‌رسد که هلیکوباکتریلوری، تا کنون قدرت مقاومت در برابر نیتروفوران‌ها را پیدا کرده باشد<sup>(۴۰)</sup>، تجویز فوزازولیدون به همراه آموکسی‌سیلین (یا تتراسیکلین)، رانیتیدین و نمک بیسموت می‌تواند قدرت بیشتری در ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری (۸۳٪) در مقایسه با مترونیدازول به همراه همین ترکیب دارویی (۵۶٪) نشان دهد<sup>(۱)</sup>.

فوزازولیدون، همچنین در از بین بردن هلیکوباکتریلوری و درمان التهاب حاد معده مؤثر است<sup>(۳۲،۳۳)</sup>. نتایج این مطالعه و بررسی مطالعات دیگر نشان می‌دهد که استفاده از فوزازولیدون در رژیم چهار دارویی به خصوص در نواحی با شیوع بالای گونه‌های مقاوم به مترونیدازول، باعث بالاتر بودن کفایت درمان و کاهش میزان عود پس از آن خواهد بود.

**Abstract:**

**Furazolidone a highly effective antimicrobial against Metronidazole resistant strains of H.pylori**

Safar-Alizadeh R<sup>1</sup>, Siavoshi F\*<sup>2</sup>, Malekzadeh R<sup>3</sup>  
Derakhshan M H<sup>3</sup>, Sohrabi M R<sup>3</sup>, Mahdavinia M<sup>3</sup>, Massarrat S<sup>3</sup>

1- Department of Cell and Molecular Biology, Khatam University

2- Faculty of Sciences, University of Tehran

3- Digestive Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences

\* - Corresponding author:

Tel: 0981-6112460; P. O. Box 14155-6455, Tehran, Iran

Fax: 09821-6405141 E-mail: Siavoshi@Khayam.ut.ac.ir

Fax: 0981-8012992 E-mail: mahdavi@ddrcir.org

**Introduction:** Eradication of H. pylori with the quadruple regimen, consisting of a proton pump inhibitor, bismuth salt, amoxicillin, and metronidazole has been successful in Iran. However occurrence of resistant strains to metronidazole leads to failure of this regimen. In such cases recruitment of a substitute for metronidazole appears inevitable

**Material and methods:** Furazolidone efficacy was compared to metronidazole, clarithromycin, amoxicilline, and tetracycline in 70 H.pylori isolates from dyspeptic patients in vitro.

**Results:** Thirty three percent of the isolates exhibited resistance to metronidazole but all were susceptible to furazolidone.

**Conclusion:** It appears that no cross resistance appears between metronidazole and furazolidone, indicating that H.pylori strains do not acquire furazolidone resistance phenotype as readily as metronidazole resistance. The results of this study suggest that furazolidone could be considered as an appropriate substitute for metronidazole.

**Keywords:**

Helicobacter pylori, Resistance, Metronidazole, Furazolidone

**References**

- 1) Malekzadeh R, Ansari R, Vahedi H, et al. "Furazolidone versus metronidazole in quadruple therapy for eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer disease". *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 299-300
- 2) Megraud F, Lehn N, Lind T, et al. "Antimicrobial susceptibility testing of Helicobacter pylori in a large multicenter trial: the MACH2 study". *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2747-2752
- 3) Morgan D, Kraft W, Bender M, Pearson A. "Nitrofurans in the treatment of gastritis associated with Capmylobacter pylori". The Gastrointestinal Physiology working Group of Cayetano Heredia and the Johns Hopkins Universities. *Gastroenterology* 1988; 95: 1178-84.
- 4) Fakheri H, Malekzadeh R, Merat S, et al. "Clarithromycin vs. Furazolidone in quadruple therapy regimens for the treatment of Helicobacter pylori in a population with a high metronidazole resistance rate". *Aliment pharmacol ther* 2001; 15: 411-416
- 5) Malekzadeh R, Merat S, Derakhshan MH, et al. "Helicobacter pylori and the Gut. Low Helicobacter pylori eradication rates with 4-and 7-day regimens in an Iranian population" *J Gastroenterol and Hepatol* 2003; 15: 13-17
- 6) Lind T, Megraud F, Unge P, et al. "The MACH2 study: role of Omeprazole in eradication of Helicobacter pylori with 1-week triple therapies". *Gastroenterology* 1999; 116: 248-53
- 7) Weissfeld A, Haber M, Rose P, et al. "Geographical distribution in the United States of primary resistance to clarithromycin and metronidazole in patients infected with Helicobacter pylori". *Gastroenterology* 1997; 112: A328
- 8) Broutet N, Guillon F, Sauty E, et al. "Survey of the in vitro susceptibility of Helicobacter pylori to antibiotics in France. Preliminary results". *Gut* 1998; 43 (Suppl. 2): A11.
- 9) Debets-Ossenkopp Y J, Sparrus M, Kusters JG, et al. "Mechanism of clarithromycin resistance in clinical isolates of Helicobacter pylori". *FEMS Microbiology Letters* 1996; 142: 37-42
- 10) Megraud F. "Antibiotic resistance in Helicobacter pylori infection". *Br Med Bull* 1998; 54: 207-216
- 11) Arthur M, Brisson-Noel A, Courvalin P. "Origin and evolution of genes specifying resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics: data and hypotheses". *J Antimicrob Chemother* 1987; 20: 783-802
- 12) Boyanova L, Stancheva I, Spassova Z, Katzaerov N, Mitov I, Koumanova R. "Primary and Combined resistance to four antimicrobial agents in Helicobacter pylori in Sofia, Bulgaria". *J Med Microbiol* 2000; 49: 415-418
- 13) Cabrita J, Oleastro M, Matos R, et al. "Features and trends in Helicobacter pylori antibiotics resistance in Lisbon area, Portugal (1990-1999)". *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 1029-1031



- 14) Wolle K, Nilius M, Leodolter A, Muller W A, Malfertheiner P, Konig W. "Prevalence of Helicobacter pylori resistance to several antimicrobial agents in a region of Germany". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 519-521
- 15) Kwon DH, Miae L, Kim J, et al. "Furazolidone-and nitrofurantoin-resistant Helicobacter pylori: Prevalence and role of genes involved in metronidazole resistance". *Antimicrob Agents chemother* 2001; 45: 306-308
- 16) Mendonca S, Ecclissato C, Sartori M S, et al. "Prevalence of helicobacter pylori resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline, and furazolidone in Brazil". *Helicobacter* 2000; 5: 79-83
- 17) Massarrat S, Saberi-Firoozi M, Soleimani A, Himmelmann GW, Hitzes M, Keshavarz H. "Peptic ulcer disease, irritable bowel syndrome and constipation in two population in Iran". *Eur J Gastroenterol & Hepatol* 1995; 7: 427-433
- 18) Mikaeli J, Malekzadeh R, Ziad Alizadeh B, et al. "Prevalence of Helicobacter pylori in two Iranian provinces with high and low incidence of gastric carcinoma". *Arch Iranian Med* 2000; 3: 6-9
- 19) Siavoshi F, Pourkhajeh A H, Merat S, et al. "Susceptibility of various strains of H. pylori to selected agents". *Arch Iranian Med* 2000; 3: 60-3
- 20) Sotudehmanesh R, Malekzadeh R, Fazel A, Massarrat S, Ziad Alizadeh B, Eshraghian MR. "A randomized controlled comparison of three quadruple therapy regimens in a population with low Helicobacter pylori eradication rates". *J Gastroenterol and Hepatol* 2001; 16: 264-268
- 21) Torres J, Perez-Perez G, Goodman K J, et al. "A comprehensive review of the natural history of Helicobacter pylori infection in children". *Arch med Res* 2000; 31: 431-69
- 22) Sakurai K, Takahashi H, Yamaguchi Y, et al. "Importance of drug selection and the use of sensitivity tests for the eradication therapy for Helicobacter pylori". *Nippon Rinsho* 1999; 57: 72-75
- 23) Murakami K, Satoh R, Okimoto T, Kagawa J, Fujioka T, Kodama M. "Selection of antibiotics and planning of eradication for H.pylori infection". *Nippon Rinsho* 2001; 59: 308-13
- 24) Weel J F, van der Hulst R W, Gerrits Y, Tytgat G N, van der Ende A, Dankert J. "Heterogeneity in susceptibility to metronidazole among Helicobacter pylori isolates from patients with gastritis or peptic ulcer disease". *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2158-62
- 25) Vasquez A, Valdez Y, Gilman R H, et al. "Metronidazole and clarithromycin resistance in Helicobacter pylori determined by measuring MIC's of antimicrobial agents in color indicator egg yolk agar in a miniwell format". *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1232-4
- 26) Huang J Q, Hunt R H. "Treatment after failure: the problem of 'non-responders'". *Gut* 1999; 45: 40-44
- 27) Megraud F, Doermann H P. "Clinical relevance of resistant strains of Helicobacter pylori: a review of current data". *Gut* 1998; 43: S61-S65
- 28) Kwon D H, Kim J J, Lee M, et al. "Isolation and characterization of tetracycline resistant clinical isolates of Helicobacter pylori". *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3203-3205
- 29) Wu H, Shi XD, Wang HT, Liu JX. "Resistance of Helicobacter pylori to metronidazole, tetracycline and amoxicillin". *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 121-123
- 30) Jenks PJ, Ferrero RL, Tankovic J, Thiberge J M, Labigne A. "Evaluation of nitrofurantoin combination therapy of metronidazole sensitive and resistant Helicobacter pylori infections in mice". *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2623-2629
- 31) Van Zwet AA, Thijs JC, Van Der Wouden EJ, Kooy A. "Low cure rate of Helicobacter pylori infection with Omeprazole and furazolidone dual therapy for one week". *Aliment Pharmacol ther* 1997; 11: 533-535
- 32) Xiao SD, Liu WZ, Xia DH, et al. "The efficacy of furazolidone and metronidazole in the treatment of chronic gastritis associated with Helicobacter pylori - a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial". *Hepatho-Gastroenterology* 1990; 37: 503-506
- 33) Kwon DH, Lee M, Kim JJ, et al. "Furazolidone-and nitrofurantoin-resistant Helicobacter pylori: Prevalence and role of genes involved in metronidazole resistance". *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 306-308
- 34) Coudron PE, Stratton CW. "In vitro evaluation of nitrofurantoin as an alternative agent for metronidazole in combination antimicrobial therapy against Helicobacter pylori". *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 657-660
- 35) McOsker C C, Fitzpatrick P M. "Nitrofurantoin: Mechanisms of action and implication for resistance development in common uropathogens". *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 23-30
- 36) Asnis RE, "The reduction of furacin by cell-free extracts of furacin-resistant and parent-susceptible strains of Escherichia coli". *Arch Biochem Biophys* 1957; 66: 208-216
- 37) Whiteway J, Koziarz P, Veall, J et al. "Oxygen-insensitive nitroreductases: analysis of the roles of nfsA and nfsB in development of resistance to 5-nitrofur derivatives in Escherichia coli". *J Bacteriol* 1998; 180: 5529-39
- 38) Kwon DH, El-Zaatari FAK, Kato M, et al. "Analysis of a rdxA gene and involvement of additional genes encoding NADPH flavin oxidoreductase (FrxA) and ferredoxin-like protein (FdxB) in metronidazole resistance of Helicobacter pylori". *Antimicrob Agents chemother* 2000; 44: 2133-2142
- 39) Goodwin A, Kersulyte D, Sisson G, Veldhuyzen van Zanten SJO, Berg DE, Hoffman PS. "Metronidazole resistance in Helicobacter pylori is due to null mutations in a gene (rdxA) that encodes an oxygen-insensitive NAD(P)H nitroreductase". *Mol Microbiol* 1998; 28: 383-393
- 40) Hass CE, Nix D E, Schentag J J. "In vitro selection of resistant Helicobacter pylori". *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1637-1641