

تعیین میزان حساسیت سوش‌های هلیکوباکتریلوری جدا شده از بیماران ایرانی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های منتخب

دکتر فریده سیاوشی^۱، دکتر عبدالحسین پورخواجه^۲، دکتر شاهین مرآت^۳،
دکتر مرتضی خطیبیان^۴، دکتر حسین اصل‌سلیمانی^۵، دکتر انسیه حیدریان^۶، دکتر رضا ملک‌زاده^۷

دانشگاه علوم پزشکی تهران - مرکز تحقیقات گوارش بیمارستان دکتر علی شریعتی

اصل این مقاله به زبان انگلیسی است، این مقاله توسط دکتر کیقباد فریداراکي^۸ به فارسی برگردانده شده است

خلاصه:

به خوبی مشخص شده است که ریشه‌کن کردن عفونت *H. pylori* یک گام ضروری در درمان بیماری زخم پپتیک است. در حال حاضر دستورات دارویی متعددی در دسترس است، ولی در هیچکدام آنها میزان ریشه‌کشی ۱۰۰٪ نیست. به نظر می‌رسد در بیماران ایرانی میزان ریشه‌کشی از حد معمول هم پایینتر باشد. به این دلیل ما مطالعه‌ای را طرح‌ریزی کرده‌ایم که در طی آن میزان حساسیت هلیکوباکتریلوری جدا شده از بیماران ایرانی را نسبت به شایع‌ترین آنتی‌بیوتیک‌هایی که برای درمان عفونت هلیکوباکتریلوری به کار می‌روند مشخص کنیم.

روش:

در جریان اندوسکوپی از بیماران ایرانی که با شکایت سوءهاضمه مراجعه کرده بودند نمونه‌هایی از هلیکوباکتریلوری به دست آمد. ۱۸۶ نمونه از لحاظ حساسیت به نیتروایمیدازول‌ها و کلاریترومایسین و ۱۴۰ نمونه از لحاظ حساسیت به فورازولیدون با روش کاهش غلظت در آگار مورد بررسی قرار گرفتند. ۶۸ نمونه هم از لحاظ حساسیت به آموکسی‌سیلین و تتراسایکلین با روش تعیین میزان نفوذ از قرص‌های به کار رفته مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج:

از ۱۸۶ نمونه، ۶۹ مورد (۳۷/۵٪) به نیتروایمیدازول‌ها و ۲۷ مورد (۱۴/۵٪) به کلاریترومایسین‌ها مقاوم بودند. در ۱۴۰ نمونه مورد بررسی قرار گرفته شده، جهت تعیین مقاومت به فورازولیدون ۷ مورد (۵٪) مقاومت نشان دادند و همه ۶۸ نمونه مورد آزمایش قرار گرفته با روش نفوذ از قرص‌های حاوی آنتی‌بیوتیک نسبت به تتراسایکلین حساس بودند. اما ۵ مورد (۷٪) به آموکسی‌سیلین مقاومت نشان دادند.

نتیجه‌گیری:

مقاومت *H. p.* به مترونیدازول به صورت چشمگیری در بین ایرانیان بالاست. (بالاتر از اکثر گزارش‌های ثبت شده در سایر کشورها) در حالی که آموکسی‌سیلین و تتراسایکلین کمترین مؤثرترین داروهای مورد استفاده هستند. بعلاوه به نظر می‌رسد *H. p.* جدا شده از بیماران ایرانی نسبت به فورازولیدون بسیار حساس است. از آنجایی که فورازولیدون در حال حاضر در ایران با بهایی نازل در دسترس است، احتمالاً جایگزین مناسبی برای مترونیدازول در درمان و ریشه‌کشی *H. p.* خواهد بود.

کلمات کلیدی:

H. p.، مقاومت؛ آنتی‌بیوتیک، فورازولیدون، مترونیدازول، ایران.

مقدمه:

گمان بر این است که نرسیدن نتایج ما در ریشه‌کشی باکتری به نتایج دیگر کشورها (که ارقام بالاتری را نشان می‌دهند) ناشی از زمینه‌های پذیرشی بیمار و یا مقاومت باکتریایی است. عفونت مجدد در خلال یک سال بعد از درمان در ایران ۱۶/۴٪ است که احتمالاً نبود رژیم‌های دارویی ایده‌آل می‌تواند تا حدی عامل آن باشد.

آنتی‌بیوتیک‌هایی که بیشتر از همه در درمان ریشه‌کشی *H. p.* به کار می‌روند شامل نیتروایمیدازول‌ها (شامل مترونیدازول و

H. p. مهمترین عامل زمینه‌ساز بیماری زخم پپتیک است، به این دلیل درمان بیماری زخم پپتیک با هدف ریشه‌کشی این ارگانیزم صورت می‌گیرد. متأسفانه هیچکدام از دستورات دارویی که در حال حاضر به کار می‌رود قدرت ریشه‌کشی ۱۰۰٪ ندارند، بعلاوه در اکثر مطالعات انجام شده در ایران میزان ریشه‌کشی پایینتر بوده است.

Susceptibility of *Helicobacter pylori* strains isolated from Iranian patients to selected antibiotics

F. Siavoshi M.D., A. Pourkajeh M.D., S. Merat M.D.,
H. Asl-Soleimain M.D., E. Hidarian M.D., M. Khatibian
M.D., R. Malekzadeh M.D.

ABSTRACT:

Background:

It is well known that eradicating *Helicobacter pylori* (Hp) is an essential step in curing ulcer disease. Many regimens are currently available but none of them can achieve a 100% eradication rate. The eradication rate seems to be even lower among Iranian patients. Therefore, we designed a study to determine the antimicrobial susceptibility of Hp isolated from Iranian patients to the antibiotics most commonly used in Hp eradicating regimens.

Methods:

Isolates of Hp were obtained from Iranian patients with dyspepsia during upper endoscopy. One hundred and eighty six isolates were assessed for susceptibility to nitroimidazoles and clarithromycin, and 140 to furazolidone by the agar dilution method. Sixty eight of the isolates were tested for susceptibility to amoxicillin and tetracycline using the disc diffusion procedure.

Results:

From the 186 isolates, 69 (37.5%) were resistant to nitroimidazoles, and 27 (14.5%) to clarithromycin. Among the 140 isolates tested for susceptibility to furazolidone 7 (5%) were resistant. All 68 isolates tested with the disc diffusion procedure were susceptible to tetracycline but 5 (7%) exhibited resistance to amoxicillin.

Conclusion:

Resistance of HP to metronidazole and tinidazole is remarkably high in Iran, higher than many reports from other countries and tetracycline and amoxicillin remain the most efficient drugs. Furthermore, HP isolates from Iranian patients appear to be highly susceptible to furazolidone. Since furazolidone is readily available in Iran at a low cost, it is probably a good substitute for metronidazole in HP eradicating regimens.

KEYWORDS:

Helicobacter pylori; resistance, antibiotic;
furazolidone; metronidazole; Iran

شدن حداکثر ظرف یک هفته مورد استفاده قرار می‌گرفتند. ۱۸۶ مورد برای تعیین حساسیت به تینیدازول‌ها و کلاریترومایسین و ۱۴۰ مورد برای تعیین حساسیت به فورازولیدون مورد آزمایش قرار گرفتند. ظرف‌ها با لکه‌های حاوی ۱۰ میکرولیتر از محلول

تینیدازول (کلاریترومایسین، آموکسی‌سیلین، تتراسایکلین و بیسموت است. برخی از این آنتی‌بیوتیک‌ها (مثل مترونیدازول و آموکسی‌سیلین) در حال حاضر در ایران و سایر کشورهای در حال توسعه در دسترس هستند و غالباً در درمان بیماری‌های عفونی گوناگون به کار می‌روند. لذا احتمال وجود مقاومت نسبت به آنها بیشتر است. ولی برخی دیگر از این آنتی‌بیوتیک‌ها (کلاریترومایسین و تینیدازول) در حال حاضر در دسترس نیستند و احتمال مواجهه قبل از درمان آنها در بیماران ایرانی نزدیک به صفر است.

گزارش‌های زیادی در مورد بروز مقاومت در سوش‌های H.p. به خصوص نسبت به مترونیدازول موجود است. اما تا آنجایی که مورد مطالعه ما قرار گرفته است، هیچگونه اطلاعاتی از الگوی مقاومت در بیماران ایرانی وجود ندارد.

هدف این مطالعه برآورد میزان مقاومت در نمونه‌های اچ‌پایلوری‌های جدا شده از بیماران ایرانی است. بر پایه نتایج به دست آمده از این مطالعه احتمالاً رژیم دارویی‌ای ارائه خواهد شد که از بیشترین میزان ریشه‌کنی در ایران و احتمالاً سایر کشورهای در حال توسعه برخوردار است.

روش‌ها:

نمونه‌های H.p. از بیماران ایرانی با شکایت سوءهاضمه که مورد اندوسکوپی قسمت فوقانی دستگاه گوارش قرار گرفته بودند جدا شد. حداقل یک هفته قبل از انجام اندوسکوپی هیچ کدام از بیماران آنتی‌بیوتیک دریافت نکرده بودند. نمونه‌های بدست آمده از ناحیه انترو و بدنه (Corpus) معده در محیط آگاربروسلوز به همراه پنج تا هفت درصد خون گوسفندی، ۶ mg/L آموکسی‌سیلین، ۱۰ mg/L وانکومایسین، ۵ mg/L تریمتوپریم و ۲۵۰ IU/L پلی‌میکسین B کشت داده شدند، بعد از ۳ تا ۵ روز ماندن در محیط کم‌هوا و درجه حرارت ۳۷ درجه سانتیگراد، کشت‌های بدست آمده، تحت آزمایش حساسیت به آنتی‌بیوتیک، به روش‌های نفوذ از قرص و رقیق شدن آگار قرار گرفتند. محلول‌های در محلول سالین بافر شده و با فسفات (۶/۷ pms و ۱/۰ m) با چگالی معادل استاندارد شماره ۱ مک‌فارلند تهیه شدند. آگار زرده تخم‌مرغ با اضافه کردن زرده تخم‌مرغ و ۲ و ۳ و ۵ تری‌فنیل‌تترازولین کلراید به آگار بروسلا همان طور که قبلاً شرح داده شد آماده گردید. رقت‌های دو برابر شده از آنتی‌بیوتیک‌ها به آگار زرده تخم‌مرغ افزوده شد، به طوریکه آخرین میزان غلظت بین ۶۴ g/ml - ۰/۵ برای تینیدازول‌ها، ۶۴ g/ml - ۰/۱۲۵ برای کلاریترومایسین و ۴ g/ml - ۰/۳۱ برای فورازولیدون بود. برای مطمئن شدن از استریل بودن ظرف‌های کشت آنها برای مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷C نگهداری می‌شدند. و پس از آماده

حاوی باکتری آلوده و در شرایط کم‌هوا برای ۵-۳ روز نگهداری می‌شدند. کشت‌های باکتری با توجه به غلظت موجود هر آنتی‌بیوتیک مورد بازبینی قرار می‌گرفتند و MIC آنها مشخص می‌شد.

روش نفوذ از قرص‌های حاوی آنتی‌بیوتیک در ۶۸ نمونه با استفاده از جاگذاری قرص‌های حاوی ۲۵mg/ml آموکسی‌سیلین و ۳۰mg/ml تتراسایکلین در باکتری‌های کشت داده شده روی آگار تخم‌مرغی انجام گرفت. ظروف همانطور که قبلاً توضیح داده شد نگهداری شدند و برای هر آنتی‌بیوتیک قطر محدود کننده رشد اندازه‌گیری شد.

نتایج:

سوش‌هایی که در محیط آگار تخم‌مرغی که حاوی بیش از ۸g/ml نیتروایمیدازول و ۲g/ml کلاریترومایسین و ۰/۵g/ml فورازولیدون رشد کردند و آنهایی که قطر منطقه محدود کننده پیرامون آنها در آزمایش استفاده از قرص‌های حاوی آنتی‌بیوتیک کمتر یا مساوی ۱۳mm برای آموکسی‌سیلین و کمتر یا مساوی ۱۴mm برای تتراسایکلین بود مقاوم شناخته می‌شدند.

از ۱۸۶ مورد جدا شده، ۶۹ مورد (۳۷/۵٪) به نیتروایمیدازول‌ها مقاوم بودند (جدول ۱ و ۲). ۲۷ نمونه (۱۴/۵٪) به کلاریترومایسین (جدول ۳) مقاومت نشان دادند، در ۱۴۰ مورد دیگر که برای مقاومت نسبت به فورازولیدون مورد بررسی قرار گرفتند، در ۷ نمونه (۵/۰٪) مقاومت دیده شد. همه ۶۸ نمونه که برای مقاومت نسبت به تتراسایکلین تحت آزمایش قرار گرفته بودند، با قطر محدود کننده پیرامون بین ۶۰mm - ۲۰mm حساس گزارش شدند. با این وجود ۵ مورد (۷/۰٪) با قطر محدود کننده پیرامون بین ۱۲mm - ۱۰mm نسبت به آموکسی‌سیلین، مقاومت نشان دادند. قطر محدود کننده پیرامونی برای ۶۳ مورد باقیمانده بین ۱۸mm تا ۶۰mm بود.

بحث:

عفونت مجدد و عدم پاسخ‌گویی به درمان ریشه‌کشی مشکلات اصلی در روند معالجه بیمار مبتلا به بیماری زخم پیتیک هستند. گزارش‌ها از میزان شکست در درمان در کشورهای مختلف و رژیم‌های دارویی متفاوت متغیر است. در اکثر جمعیت‌ها درصد‌های مختلفی از وجود سوش‌های مقاوم به مترونیدازول (در بعضی موارد تا ۷/۰٪) گزارش می‌شود. در مطالعه ما، ۳۷/۵٪ سوش‌های جدا شده H.p. به مترونیدازول مقاوم بودند. در رژیم‌های حاوی مترونیدازول در مواردی که سوش H.p. به آن حساس باشد قدرت ریشه‌کشی تا ۹۰٪ خواهد بود. در ایران میزان ریشه‌کشی رژیم‌های حاوی مترونیدازول ۵۵٪ است که با میزان

جدول ۱
MIC برای مترونیدازول در ۱۸۶ سوش جدا شده
هلیکوباکتر پیلوری

No of isolates (%)	MIC (g/ml)	
۸۳ (۴۳/۰)	< ۴	حساس
۳۷ (۱۹/۰)	۴ - ۸	مقاومت متوسط
۶۹ (۳۷/۱)	> ۸	مقاوم*
۳۰ (۱۶/۱)	> ۳۲	به شدت مقاوم

* - شامل سوش‌های جدا شده بسیار مقاوم

جدول ۲
MIC برای تینیدازول در ۱۸۶ سوش جدا شده هلیکوباکتر پیلوری

No of isolates (%)	MIC (g/ml)	
۸۷ (۴۶/۸)	< ۴	حساس
۲۹ (۱۵/۶)	۴ - ۸	مقاومت متوسط
۷۰ (۳۷/۶)	> ۸	مقاوم*
۴۸ (۲۵/۸)	> ۳۲	به شدت مقاوم

* - شامل سوش‌های جدا شده بسیار مقاوم

جدول ۳
MIC برای کلاریترومایسین در ۱۸۶ سوش جدا شده هلیکوباکتر پیلوری

No of isolates (%)	MIC (g/ml)	
۷۸ (۴۲/۰)	< ۰/۱۲۵	حساس
۸۱ (۴۳/۵)	۰/۱۲۵ - ۲	مقاومت متوسط
۲۷ (۱۴/۵)	> ۲	مقاوم*
۲ (۱/۱)	> ۳۲	به شدت مقاوم

* - شامل سوش‌های جدا شده بسیار مقاوم

مقاومت ۳۷/۵٪ به مترونیدازول قابل توجه است.

در ایران اکثراً مترونیدازول جزو رژیم‌های دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرد. به همین دلیل وجود میزان بالای مقاومت به آن خیلی دور از انتظار نیست. ولی میزان مقاومت به تینیدازول هم به همان میزان بالاست (حدود ۳۸٪) و این دارو در ایران موجود نیست، به همین دلیل وجود چنین میزانی از مقاومت تنها به علت مقاومت متقاطع با مترونیدازول قابل توجه است.

جدول ۴

MIC برای فورازولیدون در ۱۴۰ مورد جدا شده هلیکوباکتریلوری

No of isolates (%)	MIC (g/ml)
۲۱ (۱۵/۰)	۰/۰۳۱۲
۵۲ (۳۷/۱)	۰/۰۳۱۲ - ۰/۰۶۲۵
۲۸ (۲۰/۰)	۰/۰۶۲۵ - ۰/۱۲۵
۳۲ (۲۲/۹)	۱۲۵ - ۰/۵
۷ (۵/۰)	> ۰/۵

* - شامل سوش‌های جدا شده بسیار مقاوم

تمام سوش‌های جدا شده و مورد آزمایش قرار گرفته برای تعیین مقاومت همگی نسبت به تتراسایکلین و ۹۲/۶٪ نسبت به آموکسی‌سیلین حساس بودند. این میزان بالای حساسیت در گزارش‌های دیگر هم مورد تأیید قرار گرفته‌اند که نشان‌دهنده اهمیت به‌کارگیری آنها در رژیم‌های ریشه‌کنی H.p. است.

- ۱ - استادیار میکروپزشکی دانشگاه تهران
- ۲ - استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان شریعتی
- ۳ - دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان شریعتی
- ۴ - استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان شریعتی
- ۵ - استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان شریعتی
- ۶ - استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان شریعتی
- ۷ - استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان شریعتی
- ۸ - پزشک عمومی - بخش ویرایش و ترجمه مجله گوارش

گزارش شده‌است که جایگزین کردن کلاریترومایسین به جای مترونیدازول در درمان سه دارویی مرسوم میزان ریشه‌کنی را تا میزان ۹۳٪ افزایش داده‌است. این مسئله با میزان مقاومت به ماکرولیدها که بین ۸ تا ۱۰٪ است همخوان است. در مطالعه ما تنها ۱۴/۵٪ از سوش‌های جدا شده به کلاریترومایسین مقاوم بودند، به همین دلیل این آنتی‌بیوتیک می‌تواند جایگزین خوبی برای مترونیدازول در درمان ریشه‌کنی H.p. باشد. متأسفانه این دارو در حال حاضر در ایران موجود نیست، بعلاوه قیمت زیاد آن و امکان به وجود آمدن سوش‌های مقاوم به آن جذابیت استفاده از آن را در ایران و سایر کشورها کاهش داده‌است.

شیوع H.p. در ایران ۹۰٪ است، در حالیکه در جمعیت‌های آمریکا و سایر کشورهای توسعه یافته شیوع، با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد. از تقریباً ۱۰٪ در ۲۰ سالگی تا ۵۰٪ در ۶۰ سالگی متغیر است، این شیوع بالای H.p. در ایران لزوم داشتن یک رژیم درمانی مؤثر و کم هزینه را دوچندان می‌کند. فورازولیدون، یک آنتی‌بیوتیک ارزان با قدرت تأثیر بالا است که به خوبی توسط بیمار تحمل می‌شود. این دارو با موفقیت در درمان ریشه‌کنی H.p. چه به همراه مترونیدازول و چه به عنوان جایگزین آن به کار رفته است. در مطالعه ما ۹۵٪ سوش‌های جدا شده به آن حساس بودند، که با میزان ریشه‌کنی ۸۱/۶٪ گزارش شده در بیمارانی که با رژیم‌های بر پایه فورازولیدون درمان شده بودند، مطابقت دارد. یک میزان ریشه‌کنی مشابه معادل ۸۰٪ تا ۸۶٪ در یک مطالعه از کلمبیا و حتی میزان‌هایی بالاتر، از سایر کشورها گزارش شده‌است.

REFERENCES:

1. Saber-Firooz M, Massarrat S, Zare S, et al. Effect of triple therapy or amoxicillin plus omeprazole or amoxicillin plus tinidazole plus omeprazole on duodenal ulcer healing, eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of ulcer relapse over a 1-year follow-up period: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1419-23.
2. Kaviani MJ, Malekzadeh R, Vahedi H, et al. One week bismuth + metronidazole + amoxicillin (BMA) with ranitidine (RAN) versus two weeks BMA without RAN versus 2 weeks, BMA + RAN for HP eradication: a randomized single blind controlled study. *Gastroenterology* 1998; 114: A 171.
3. Malekzadeh R, Sotodehmanesh R, Siavoshi F, Alizadeh BZ, Eshraghian M, Massarrat S. Randomized controlled trial comparing two weeks modified quadruple (OME + CBS + TET + CLA) to two and three weeks ranitidine + triple (CBS + MET + TET) therapy for HP eradication in duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1998; 114: A212.
4. Fock KM, Chelvam P, Lim SG, et al. Triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer disease: results of a multicentre study in South-East Asia. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 225-231.
5. Vasquez A, Valdez Y, Gilman RH, McDonald JJ, Westblom TU, Berg D, et al. Metronidazole and clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* determined by measuring MICs of antimicrobial agents in color indicator egg yolk agar in a miniwell format. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1232-34.
6. Van Der Wouden EJ, van Zwet AA, Vosmaer GD, Oom JA, de Jong A, Kleibeuker JH. Rapid increase in the prevalence of metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* in the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 385-9.

7. Van Der Wouden EJ, Thijs JC, Van Zwet AA, Kleibeuker JH. Review article: nitroimidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 7- 14.
8. Knapp CC, Ludwig MD, Washington JA. In vitro activity of metronidazole against *Helicobacter pylori* as determined by agar dilution and agar diffusion. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1230-1231.
9. DeCross AJ, Marshall BJ, McCallum RW, HofBnan SR, Barrett LJ, Guerrant RL. Metronidazole susceptibility testing for *Helicobacter pylori* disk, broth and agar dilution methods and their clinical relevance. *J Clin Microbiol* 1993; 31:1971-74.
10. Westblom TU, Madan E, Midkiff BR. Egg yolk emulsion agar, a new medium for the cultivation of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1991; 29:819-21.
11. Weel JFL, Hulst RWM, Gerrits Y, Tytgat GNJ, 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.
12. Henriksen TH, Brorson O, Schoyen R, Thoresen T, Lia A. A simple method for determining Metronidazole resistance of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1424-26.
13. Occhialini A, Urdaci M, Doucet-Populaire F, Bebear CM, Lamouliatte H, Megraud F. Macrolide resistance in *Helicobacter pylori*: Rapid detection of point mutations and assays of macrolide binding to ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2724-28.
14. Osato MS, Reddy R, Graham DY. Metronidazole and clarithromycin resistance among *H. pylori* isolates from a large hospital in the United States. *Gastroenterology* 1997; 112: A 105.
15. Reddy R, Osato M, Gutierrez O. Metronidazole resistance is high in Korea and Colombia and appears to be rapidly increasing in the U.S. *Gastroenterology* 1996; 110: A 236.
16. Tytgat GNJ. The best therapy for *Helicobacter pylori* infection: Should efficacy or side-effect profile determine our choice? *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 401-7.
17. Roghani HS, Massarrat S, Pahlewanzadeh MR, Dashti M. Effect of two different doses of metronidazole and tetracycline in bismuth triple therapy on eradication of *Helicobacter pylori* and its resistant strains. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 709- 12.
18. Al-Assi MT, Ramirez FC, Lew GM, Genta RM, Graham DY. Clarithromycin, Tetracycline, Bismuth: A new non-Metronidazole therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1203-5.
19. Wong BCY, Xiao SD, Hu FL, Qian SC, Huang NX, Li YY, et al. Comparison of lansoprazole-based triple and dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori*-related duodenal ulcer: an Asian multicentre double-blind randomized placebo controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 217-224.
20. Massarrat S, Saberi-Firooz M, Soleimani A, et al. Peptic ulcer disease, irritable bowel syndrome and constipation in two populations in Iran. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 427-33.
21. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-501.
22. Malekzadeh R, Ansari R, Vahedi H, Siavoshi F, Alizadeh BZ, Eshraghian MR, Vakili A, Sagheri M. Furazolidone versus metronidazole in quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 299-303.
23. Dani R, Queiroz DMM, Dias MGM, Franco JMM, Magalhaes LCR, Mendes GS, et al. Omeprazole, clarithromycin and furazolidone for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1647-1652.
24. Graham DY, Osato MS, Hoffman J, Opekun AR, Anderson SY, El-Zimaity HMT. Furazolidone combination therapies for *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 211-215.
25. Xiao SD, Liu %Z, Hu PJ, Xia DH, Tytgat GNJ. High cure rate of *Helicobacter pylori* infection using tripotassium dictrato bismuthate, furazolidone and clarithromycin triple therapy for 1 week. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:311-315.
26. Segura AM, Gutierrez O, Otero W, Angel A, Genta RM, Graham DY. Furazolidone, amoxicillin, bismuth triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 529-532.
27. Lerang F, Moum B, Haug JB, Berge T, Tolas P, Sandvei PK, Torp R, Tennesen T. Highly effective second-line anti-*Helicobacter pylori* therapy in patients with previously failed Metronidazole-based therapy. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1209- 14.
28. Graham DY. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implications for therapy. *Gastroenterology* 1998; 115: 1272-7.
29. Megraud F. Epidemiology and mechanism of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998; 115: 1278-82.