

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

Fatemeh Hasanvand<sup>1</sup>, Amin Talebi Bezmin Abadi<sup>2,\*</sup>, Ashraf Mohabati Mobarez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 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 successful 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

## فراوانی مقاومت آنتی بیوتیکی در هلیکوباکتر پیلوری: مروری بر مطالعات

فاطمه حسنوندا<sup>۱</sup>، امین طالبی بزمین آبادی<sup>۱\*</sup>، اشرف محبتی مبارز<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> گروه باکتری شناسی دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

### چکیده

#### زمینه و هدف:

هلیکوباکتر پیلوری به عنوان یک ارگانسیم پاتوژن، در معده ۵۰٪ از جمعیت جهان کلونیزه شده است. هر چند مطالعات روی این باکتری در طی چند دهه ی اخیر رو به افزایش است، ولی ریشه کنی این باکتری هم چنان یک چالش بزرگ محسوب می شود. علت اصلی شکست درمان هلیکوباکتر پیلوری افزایش قابل توجه مقاومت آنتی بیوتیکی در این باکتری است، از این رو افزایش آگاهی پزشکان از پروفایل های حساسیت ضد میکروبی جهت درمان و ریشه کنی این باکتری الزامی به نظر می رسد.

#### روش بررسی:

این مطالعه مروری به بررسی مقالات چاپ شده از مقاومت آنتی بیوتیکی هلیکوباکتر پیلوری 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 هلیکوباکتر پیلوری به آنتی بیوتیک های مختلف به صورت درصد دسته بندی شده است.

#### یافته ها:

تاکنون ۳۶ مطالعه در ارتباط با مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های هلیکوباکتر پیلوری جدا شده از نقاط مختلف ایران صورت گرفته است. میانگین مقاومت آنتی بیوتیکی در میان سویه های هلیکوباکتر پیلوری نسبت به آنتی بیوتیک مترونیدازول (۵۹/۹۵٪)، کلاریترومایسین (۱۷/۰۳٪)، تتراسایکلین (۱۰/۱۱٪)، آموکسی سیلین (۱۳/۴۳٪)، لووفلوکسازین (۱۶/۸۳٪)، سیپروفلوکسازین (۲۳/۲۷٪) و فورازولیدون (۱۳/۵۸٪) تعیین شد.

#### نتیجه گیری:

در این مطالعه ما نشان دادیم که شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی در میان سویه های هلیکوباکتر پیلوری 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 ریشه کنی موفق هلیکوباکتر پیلوری نیازمند اطلاعات کافی در ارتباط با حساسیت آنتی بیوتیکی باکتریایی در نواحی جغرافیایی مختلف می باشد.

**کلید واژه:** هلیکوباکتر پیلوری، مقاومت دارویی، مترونیدازول، کلاریترومایسین، تتراسایکلین، ایران

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

#### زمینه و هدف:

هلیکوباکتر پیلوری یک باکتری گرم منفی میله ای، فاقد اسپور و دارای ۴-۶ تاژک قطبی است که تحت شرایط میکروآنرووفیلیک رشد می کند. (۲۰۱) این باکتری به تعداد زیاد عمدتاً در سطح مخاطی معده حاملین یافت می شود و میتواند با نفوذ به زیر لایه موسینی به رشد

#### \*نویسنده مسئول: امین طالبی بزمین آبادی

تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، بخش باکتری شناسی

تلفن: ۰۲۱-۸۲۸۸۴۸۸۳

نمابر: ۰۲۱-۸۲۸۸۴۸۰۳

پست الکترونیک: Amin.talebi@modares.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۷/۴/۱۲

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۷/۸/۱۶

تاریخ پذیرش: ۹۷/۸/۱۷

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 هلیکوباکتر پیلوری می توان 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 آئروسول محتویات معده در بخش های آندوسکوپی وجود دارد. (۱) هلیکوباکتر پیلوری عامل گاستریت مزمن نوع B شناخته شده و در اکثریت موارد زخم های گاستریت و پپتیک را به آن نسبت می دهند. این ارگانسیم ارتباط نزدیکی با آدنوکارسینوما (چهارمین عامل بدخیمی در دنیا) و لیمفوما گاستریک نیز دارد و بعنوان ریسک فاکتور نئوپلازی ها شناخته شده است. (۱) هلیکوباکتر پیلوری در کشورهای توسعه یافته بیشتر در ارتباط

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. (۱۸ و ۱۶) 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 ریشه‌کنی آن مطلوب می‌باشد. در صورتی که هنگام مقاومت به کلاریترومایسین، شکست درمانی با مصرف مجدد کلاریترومایسین بسیار بالا می‌باشد. از جمله دیگر علل شکست ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری علاوه بر مقاومت باکتریایی، می‌توان تحمل نکردن دارو توسط بیمار، PH پایین و ترشح بسیار اسیدی معده و تجمع زیاد باکتری در معده و دوازدهه را نام برد. (۱۹ و ۱۸) 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. (۱۷ و ۱۶) رژیم‌های بر پایه بیسموت خصوصاً زمانی که با PPI تجویز می‌شوند 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 می‌گیرد. بیسموت با ایجاد اختلال در دیواره سلولی و افزایش نفوذپذیری آن اثرات ضد میکروبی خود را اعمال می‌کند. میزان مصرف آن ۱۲۰ میلی گرم چهار بار در روز است. به دو فرم دارویی بیسموت ساب سالیسیلات و ساب سترات 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 رژیم‌های 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 می‌باشد. تغییر رنگ زبان و مدفوع و نیز مسمومیت احتمالی اعصاب در طول مدت مصرف از عوارضی است که با قطع دارو بهبود می‌یابد. 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. (۲۳ و ۹) 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)

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 عفونت‌های زمینه‌ساز مثل عفونت‌های انتریک (تب تیفوئید و وبا) می‌باشد. (۵ و ۴) چنین به نظر می‌رسد 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 هلیکوباکتر پیلوری، شمار افراد مبتلا به زخم دوازدهه بالاست. متخصصین معتقدند در افراد زیر ۴۵ سال که عفونت آن‌ها با هلیکوباکتر پیلوری مثبت می‌باشد، برای جلوگیری از بروز زخم، باکتری باید ریشه‌کن شود و برای شروع درمان تأیید وجود عفونت الزامی است. (۷-۹)

به طور کلی سویه‌های هلیکوباکتر پیلوری در شرایط *in vitro* به برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها حساس هستند اما تنها تعداد کمی از این آنتی‌بیوتیک‌ها مانند: کلاریترومایسین، مترونیدازول، آموکسی سیلین، تتراسایکلین و غیره برای ریشه‌کنی موفق این باکتری در شرایط *in vivo* استفاده می‌شود. (۱۰) احتمالاً دلیل این امر، فرارگیری باکتری در زیر مومین حمایت کننده است؛ به طوریکه تنها آنتی‌بیوتیک‌هایی که بتوانند توسط موکوزا به ناحیه زیر موکوزال آلوده ترشح شوند، مؤثر می‌باشند. (۱۱) اگرچه این باکتری به برخی عوامل ضد میکروبی در شرایط *in vitro* حساس است اما درمان موفق این باکتری یک چالش بزرگ تلقی می‌شود. (۱۱)

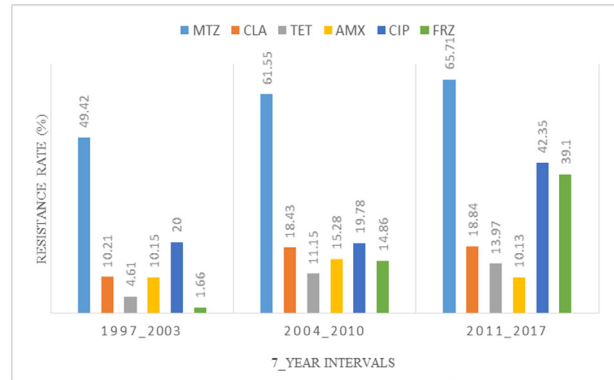
رژیم‌های درمانی توصیه شده برای درمان هلیکوباکتر پیلوری عبارتند از:  
\* رژیم درمانی خط اول: یک رژیم درمانی سه‌گانه حاوی مهارکننده‌ی پمپ پروتون (PPI) + کلاریترومایسین + آموکسی سیلین و یا مترونیدازول که نخستین بار توسط ماستریخت I به عنوان رژیم درمانی مؤثر در درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری در سراسر جهان ارائه شد. (۱۲ و ۱۳)

\* 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. (۱۷ و ۱۶) چنانچه در ناحیه‌ی مورد نظر مقاومت به مترونیدازول کمتر از ۴۰٪ تعیین شده باشد می‌توان به جای آموکسی سیلین از مترونیدازول استفاده کرد. موفقیت دوره ۱۴ روزه خط اول درمان در مقایسه با دوره ۷ روزه آن بیشتر است. (۱۷ و ۱۳) هرچند این رژیم، درمان خط اول محسوب می‌شود اما امروزه میزان ریشه‌کنی ناشی از آن پایین بوده و اثر بخشی چندانی ندارد. مهم‌ترین عامل این مسأله مقاومت آنتی‌بیوتیکی هلیکوباکتر پیلوری خصوصاً نسبت به آنتی‌بیوتیک کلاریترومایسین در دهه‌ی اخیر است. (۱۹ و ۱۸) حدود ۵ تا ۳۵ درصد بیماران که به هلیکوباکتر پیلوری آلوده هستند با مصرف رژیم استاندارد سه دارویی خط اول، به درمان پاسخ نمی‌دهند. (۲۰ و ۱۹) در صورتی که درمان چهار دارویی حاوی بیسموت (خط دوم درمان) در دسترس باشد می‌توان به جای درمان خط اول از آن استفاده کرد. (۲۰ و ۱۷) در صورت بروز مقاومت می‌توان از رژیم‌های درمانی

Medline، Science Direct، صورت گرفت و مقالات منتشر شده با عناوین هلیکوباکتر پیلوری، مقاومت آنتی بیوتیکی، کلاریترومایسین، مترونیدازول، آموکسی سیلین، 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 هلیکوباکتر پیلوری تست شده، (۴) مدت مورد استفاده برای بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی، (۵) میزان مقاومت سویه‌های هلیکوباکتر پیلوری (به صورت درصد) به آنتی بیوتیک های رایج در درمان (جدول ۱). در نهایت داده های جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار اکسل تحت آنالیز آماری قرار گرفت (شکل ۱).



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

شکل ۱: تغییر در میزان مقاومت هلیکوباکتر پیلوری به آنتی میکروبیال در فاصله زمانی ۷ ساله

#### یافته‌ها:

در طی سال های (۱۹۹۷-۲۰۱۷) ۳۶ مطالعه در ارتباط با مقاومت سویه‌های هلیکوباکتر پیلوری نسبت به آنتی بیوتیک‌های 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 آنتی بیوتیکی، نتایج حاصل از این آنالیز به شکل نمودار نمایش داده شد (شکل ۱). نمودار حاضر یک تصویر کلی از تغییرات مقاومت آنتی بیوتیکی هلیکوباکتر پیلوری نسبت به آنتی بیوتیک های رایج در درمان را طی سال های (۱۹۹۷-۲۰۱۷) 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 هلیکوباکتر پیلوری 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 نیتروآکسیداز (RdxA)، به اکسیژن (NADPH (FixB) فلاوین اکسیداز (FixA)، و آنزیم‌های شبه فریدوکسین (FixB) احیا می‌شود. (۵۸) در پاتوژن‌ها احیای گروه نیترو منجر به فعال شدن مترونیدازول و به دنبال آن تشکیل حد واسط‌های هیدروکسیل آمین می‌گردد. تولید حد واسط‌های احیایی غیر پایدار باعث شکست و باز شدن مارپیچ DNA و در نهایت مرگ سلول می‌شوند. مقاومت به مترونیدازول رایج ترین نوع مقاومت آنتی بیوتیکی در هلیکوباکتر پیلوری بوده و مهم ترین عامل شکست درمان ریشه‌کنی این ارگانیسم تلقی می‌شود. میزان MIC تعیین شده برای مترونیدازول در سویه‌های حساس هلیکوباکتر پیلوری ۲-۵ mg/l) بوده در حالی که MIC سویه‌های هلیکوباکتر پیلوری مقاوم

#### خط سوم درمان:

آزمون حساسیت ضد میکروبی گران است و به طور گسترده 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 ضد میکروبی به حاشیه کشیده شده است. اما با توجه به افزایش روزافزون مقاومت آنتی بیوتیکی، ریشه‌کنی موفق این ارگانیسم نیازمند استفاده از آنتی بیوتیک‌هایی با مقاومت پایین می‌باشد، که این امر خود مستلزم تحقیقات وسیع برای تعیین میزان مقاومت آنتی بیوتیکی هلیکوباکتر پیلوری در مناطق جغرافیایی مختلف و انجام تست های حساسیت آنتی بیوتیکی است. میزان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری 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 هلیکوباکتر پیلوری است. بر اساس دستورالعمل های منتشر شده تست های حساسیت آنتی بیوتیکی 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 دوبرا PPI در روز و حداقل دو آنتی بیوتیک حساس برای یک یا دو هفته باشد. از بیسموت ساب سیلات هم می توان به عنوان عامل چهارم استفاده کرد. (۲۶-۲۴)

#### روش بررسی:

مطالعه‌ی حاضر یک جمع بندی کلی از کارهای تحقیقاتی صورت گرفته طی سال‌های (۱۹۹۷-۲۰۱۷) در ایران، و در ارتباط با مقاومت سویه‌های هلیکوباکتر پیلوری به آنتی بیوتیک‌های مترونیدازول، کلاریترومایسین، تتراسایکلین، آموکسی سیلین، سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین، فورازولیدون و ریفامپوتین می‌باشد. یک جست و جوی کامپیوتری از پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Google Scholar

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- amoxiciline; TET- tetracycline; CIP- ciprofloxacin; LEV- levofloxacin; FRZ- forazolidone; NA- not availabl

غیرفعال شدن ژن RdxA گزارش شده است. گرووین<sup>۱</sup> 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 پیچیده ژنتیکی از جمله

1. Growin

به مترومیدازول ( $\geq 8$  mg/L) گزارش شده است. (۶۰ و ۵۹) مقاومت به مترومیدازول ناشی از فعالیت پمپ یونی (efflux)، جهش در ژن NADPH نیتروردوکتاز غیرحساس به اکسیژن (RdxA)، فلاوین اکسی ردوکتاز (FixA)، پروتئین‌های شبه فری دوکسین (FdxB و FdxA) می باشد. از بین مکانسیم‌های یاد شده مهم ترین مکانسیم مقاومت به مترومیدازول

به جابجایی باز آدنین (A) با سیتوزین (C) در موقعیت A2143G از A2142G، از ژن 23SrRNA است. در حالی 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 (۲۶۵-۱۶/۰) قرار گیرد. در مقابل موتاسیون در ناحیه ۲۱۴۲ با مقادیر محدودتری از MIC حدود (۶۴ mg/ml) در ارتباط است. (۷۳ و ۷۴) علاوه بر این حضور موتاسیون های نقطه ای در A2143G نسبت به موتاسیون های A2142G و A2142C بطور مشخصی میزان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری 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. (۷۶ و ۷۷) شایع ترین موتاسیون ها یک تغییر A به G در موقعیت ۲۱۴۳ است (A2143G). جهش های نقطه ای A2142C به ترتیب ۱۱/۷٪، ۶۹/۸٪، ۲/۶٪ است. دیگر موتاسیون ها A2144G و T2182C نشان داده شده است. همچنین جهش های دیگر مانند A2115G, G2141A, T2177c 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. (۷۸ و ۷۹)

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. (۶۹ و ۸۰) شیوع مقاومت به کلاریترومایسین از ۳٪ تا ۵۰٪ در جهان متفاوت است. (۸۲ و ۸۳) نرخ مقاومت هلیکوباکتر پیلوری به آنتی بیوتیک کلاریترومایسین در کشورهای مختلف گسترده بوده، به طور مثال ۱۶٪ در ژاپن، ۱۷٪ 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 احتمالاً ناشی از افزایش استفاده از داروهای ماکرولیدی در کشورهای آسیایی است. (۶۹ و ۸۱) 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 هلیکوباکتر پیلوری نسبت به آنتی بیوتیک کلاریترومایسین ۱۷/۰۳٪ تعیین شد. میزان مقاومت سویه های هلیکوباکتر پیلوری به کلاریترومایسین در نقاط مختلف کشور طی ۲۱ سال گذشته (۲۰۱۷-۱۹۹۷) با افزایش همراه بوده است.

حذف و اضافه ترانسپوزون ها، موتاسیون در قالب و موتاسیون های بی معنی می تواند بطور همزمان در ژن rdxA وجود داشته باشد. موتاسیون نقطه ای در fdxB و fdxA می تواند مقاومت باکتریایی را تنها در صورت حضور موتاسیون در ژن rdxA افزایش دهد. (۶۳ و ۶۲) شیوع مقاومت به مترونیدازول در هلیکوباکتر پیلوری 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 مطالعه ی صورت گرفته توسط سیاوشی در تهران، فلاحی در تهران، ساوری در کرمان و رافعی در تبریز میزان مقاومت به مترونیدازول در جدایه های هلیکوباکتر پیلوری به ترتیب ۹۵٪، ۳۵٪، ۷۱٪ و ۵۴/۶٪ گزارش شد. (۳۰ و ۳۲ و ۶۷) هم چنین کواهنتب<sup>۱</sup> و همکاران و توماتاری<sup>۲</sup> و همکاران میزان مقاومت به مترونیدازول را در میان سویه های هلیکوباکتر پیلوری جدا شده از بیماران مبتلا به سوءهاضمه را به ترتیب ۷۲/۶٪ و ۶۴٪ گزارش کردند. (۳۴ و ۳۷) بر اساس مطالعه ی صورت گرفته میانگین مقاومت هلیکوباکتر پیلوری نسبت به آنتی بیوتیک مترونیدازول ۵۹/۹۵٪ تعیین شد، از طرفی مقاومت سویه های هلیکوباکتر پیلوری نسبت به این آنتی بیوتیک 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 می تواند ناشی از استفاده فراوان از مترونیدازول در درمان بیماری های عفونی زنان، دهان دندان و عفونت های انگلی باشد. (۴ و ۶۸)

### کلاریترومایسین

کلاریترومایسین نسل جدیدی از ماکرولیدهاست. ساختمان کلی این آنتی بیوتیک ها شامل یک حلقه ماکروسولیک لاکتون بوده که به دو مولکول قند متصل می باشد. 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 پروتئین ممانعت می کند. از آنجا که کلاریترومایسین قوی ترین آنتی بیوتیک در درمان عفونت های هلیکوباکتر پیلوری است، مقاومت به کلاریترومایسین بسیار مهم است. چرا که مقاومت اولیه به کلاریترومایسین یکی از مهم ترین دلایل شکست درمان تلقی می شود. (۲۲ و ۶۹ و ۷۰) مقاومت به کلاریترومایسین در هلیکوباکتر پیلوری به جهش های نقطه ای مشخص در ناحیه ی کد شونده ی پپتیدیل ترانسفراز واقع در دمین V ژن 23srRNA هلیکوباکتر پیلوری برمی گردد. بنابراین سنتز پروتئین باکتریایی را از طریق اتصال (برگشت پذیر) وارونه به زیر واحد ۵۰S ریبوزومی مهار می کند. (۷۱) بیش ترین موتاسیون در مقاومت به کلاریترومایسین مربوط

1. kohanteb
2. Tomatari

## تتراسایکلین

نقطه‌ای در نواحی *AGA 956-957*، *AGA 965-967*، *AGA 939C*، و گاهاً بروز موتاسیون حذفی در ناحیه‌ی *G942* نام برد. (۵۸ و ۵۷) میزان مقاومت به تتراسایکلین خوشبختانه در سطح پایینی باقی مانده 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 (۶/۱۰٪)، کره جنوبی (۰/۱٪)، هند (۵۸/۳٪) گزارش شده است. طبق مطالعات صورت گرفته مقاومت به تتراسایکلین در ایران پایین بوده و از صفر تا ۶/۸٪ می باشد. (۸۵) میانگین درصد مقاومت به تتراسایکلین در ایران ۱۲/۲٪ گزارش شده است. (۸۵) بر اساس مطالعه‌ی صورت گرفته میانگین مقاومت هلیکوباکتریپیلوری به آنتی‌بیوتیک تتراسایکلین ۱۰/۱۱٪ تعیین شد، همچنین در این مطالعه نشان داده شد که مقاومت هلیکوباکتریپیلوری 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 می شود. با توقف چینش دیواره سلولی، باکتری ها به تدریج در اثر مهار فعالیت آنزیم های اتولیتیک دیواره سلولی (اتولیزین ها 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 سویه های هلیکوباکتریپیلوری (۲۵ mg/l - ۰/۰۶٪) می باشد، در حالی که میزان MIC سویه های مقاوم هلیکوباکتریپیلوری به تتراسایکلین (۱ mg/l) گزارش شده است. (۹۷ و ۵۹) موتاسیون چندگانه در ژن *pbp1* علت اصلی مقاومت به آموکسی سیلین گزارش شده است. اگرچه مقاومت به آموکسی سیلین در هلیکوباکتریپیلوری 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 هلیکوباکتریپیلوری همراه بوده است. (۹۸) مقاومت با سطح پایین به آموکسی سیلین با جهش های 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 مکانیسم های مقاومت به آموکسی سیلین تولید بتالاکتامازها توسط باکتری است. اگرچه تولید بتالاکتامازها در هلیکوباکتریپیلوری نادر است، اما تیزنگ<sup>۱</sup> و همکاران گزارش کردند که مقاومت بالا به آموکسی سیلین با تولید بتالاکتامازها در هلیکوباکتریپیلوری مرتبط است. (۹۹)

1. Tseng

تتراسایکلین که به طور گسترده از سال ۱۹۵۰ در درمان عفونت های باکتریایی مورد استفاده قرار گرفت از جمله آنتی بیوتیک های کاربردی در رژیم درمانی خط دوم هلیکوباکتریپیلوری 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. (۸۷ و ۸۶ و ۱۵) استفاده ی گسترده از این آنتی بیوتیک و همچنین دسترسی آسان به آن، از جمله علل افزایش مقاومت سویه های هلیکوباکتریپیلوری به تتراسایکلین می باشد، به طوری که مقاومت سویه های هلیکوباکتریپیلوری 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. (۸۸-۹۱ و ۹۰ و ۴۱) میزان MIC تعیین شده برای تتراسایکلین (۲-۲۵ mg/l) می باشد در حالی که MIC سویه های هلیکوباکتریپیلوری مقاوم به تتراسایکلین ( $\geq 4$  mg/l) گزارش شده است. (۹۲ و ۵۹) مقاومت به تتراسایکلین ها از طریق سه مکانیسم برون ریزی، محافظت ریبوزومی و تغییر غشایی صورت می گیرد. مقاومت به تتراسایکلین در اغلب باکتری ها ناشی از افلاکس وابسته به انرژی ترکیب تتراسایکلین - کاتیون از خلال غشای سلولی به واسطه ی پروتئین های افلاکس مرتبط با غشا می باشد. 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 ژن های افلاکس باعث مقاومت به تتراسایکلین شده در حالی که حذف این ژن ها منجر به افزایش حساسیت به تتراسایکلین می شود. دومین مکانیسم رایج مقاومت به تتراسایکلین ناشی از پروتئین های محافظت ریبوزومی است. این پروتئین های سیتوپلاسمیک هم از طریق کاهش میل ترکیبی ریبوزوم به تتراسایکلین و هم از طریق رها سازی اتصال این آنتی بیوتیک به ریبوزوم منجر به بروز مقاومت به تتراسایکلین می شوند. از جمله پروتئین های محافظت ریبوزومی می توان پروتئین های Tet M، Tet O، Tet S را نام برد که دارای همولوژی با فاکتورهای طویل سازی (EF-G و EF-TU) می باشند. (۹۳) علاوه بر این، دو مکانیسم دیگر برای مقاوت به تتراسایکلین توصیف شده است. یکی از این مکانیسم ها غیرفعال سازی آنزیماتیک تتراسایکلین از طریق تولید پروتئین *Tet X* در حضور اکسیژن و NADPH، و مکانیسم دیگر براساس موتاسیون در ژن *16Sr RNA* می باشد که بر ناحیه اتصال تتراسایکلین به ریبوزوم تأثیر می گذارد. مقاومت به تتراسایکلین در اغلب گونه های باکتریایی در اثر دو مکانیسم افلاکس پمپ ها و یا محافظت ریبوزومی صورت می گیرد. (۹۴ و ۹۳) در حالی که مقاومت به تتراسایکلین در سویه های هلیکوباکتریپیلوری در ارتباط با افلاکس پمپ ها و یا محافظت ریبوزومی نبوده بلکه مرتبط با موتاسیون در ژن *16Sr RNA* می باشد. (۹۵ و ۸۹ و ۱۵) اصلی ترین مکانیسم مقاومت به تتراسایکلین در هلیکوباکتریپیلوری بروز موتاسیون در موقعیت  $AGA926-928 \rightarrow TTC$  در هر دو کپی از ژن *16Sr RNA* گزارش شده است. (۹۵ و ۱۵) براساس مطالعات صورت گرفته از دیگر مکانیسم های مولکولی که منجر به بروز مقاومت به تتراسایکلین در هلیکوباکتریپیلوری می شود می توان موتاسیون های

نسبت به سیپروفلوکساسین ۲۳/۲۷٪ تعیین شد، همچنین مشخص شد که میزان مقاومت سویه‌های هلیکوباکتر پیلوری نسبت 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 می‌باشد. 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 می‌توان 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.

### فوزازولیدون

فوزازولیدون از مشتقات سنتتیک نیتروفوران محسوب می‌شود. اغلب در درمان عفونت‌های باکتریایی و تک یاخته‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد. (۱۰۷ و ۷) فوزازولیدون یک آنتی‌بیوتیک با خاصیت باکتریوسیدی است و قادر به مهار مونوآمین اکسیداز می‌باشد. (۱۰۸ و ۷) فعالیت باکتریوسیدی فوزازولیدون 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 آنتی‌بیوتیک با از بین بردن و جلوگیری از تکثیر DNA، منجر به کاهش در به وجود آمدن گونه‌های مقاوم به فوزازولیدون می‌شود. از این رو مقاومت به این دارو بسیار کم گزارش شده است. از طرفی فوزازولیدون فلور میکروبی روده را به هم نمی‌زند و باعث رشد قارچ نمی‌شود. (۷) تا کنون به مطالعه در زمینه شیوع مقاومت به فوزازولیدون به طور گسترده پرداخته نشده است. میزان مقاومت به فوزازولیدون در آسیا (۱۳/۸٪) و در آمریکای جنوبی ۰٪ گزارش شده است. از طرفی میزان مقاومت به فوزازولیدون در آسیا نیز از ۶۱/۴٪ در ایران تا ۱۶/۸٪ در چین و ۱۳/۸٪ متغیر است. (۹۶) در مطالعه‌ی صورت گرفته در ایران میزان مقاومت به فوزازولیدون در ساری ۶۱/۴٪ و در کرمان ۰٪ گزارش شد. (۸۵) بر اساس مطالعه‌ی صورت گرفته میانگین مقاومت هلیکوباکترپیلوری نسبت به آنتی‌بیوتیک فوزازولیدون در ایران ۱۳/۵۸٪ تعیین شد. میزان مقاومت به فوزازولیدون در میان سویه‌های هلیکوباکترپیلوری در ایران طی سال‌های (۲۰۱۷-۱۹۹۷) با افزایش همراه بوده است که می‌تواند ناشی از افزایش میزان استفاده از این آنتی‌بیوتیک در درمان بیماری‌های مختلف باشد. با این وجود برخی از محققین گزارش کردند که میزان درمان عفونت‌های ناشی از هلیکوباکترپیلوری با رژیم‌های درمانی حاوی فوزازولیدون پایین بوده و تنها در صورت استفاده از مقادیر زیاد فوزازولیدون 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،

شیوع مقاومت به آموکسی سیلین ۱۴/۶۷٪ گزارش شده است. (۹۶) مقاومت به آموکسی‌سیلین در نواحی مختلف دنیا متفاوت است به گونه‌ای 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 آموکسی‌سیلین 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 آموکسی‌سیلین در کشورهای اروپایی و آمریکای شمالی نزدیک به صفر می‌باشد. (۱۰۰ و ۹۷) میانگین مقاومت هلیکوباکترپیلوری به آموکسی‌سیلین 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 آموکسی‌سیلین را می‌توان کاهش استفاده از این آنتی‌بیوتیک برشمرد.

### فلوروکینولون‌ها

فلوروکینولون‌ها (از قبیل: سیپروفلوکساسین، موکسی‌فلوکساسین، ترووا فلوکساسین و لووفلوکساسین) آنتی‌بیوتیک‌های 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 و نسخه 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 می‌باشد. (۱۰۳) مقاومت هلیکوباکترپیلوری به فلوروکینولون‌ها ناشی از موتاسیون نقطه‌ای در ناحیه‌ای میان اسید آمینه‌های ۶۷ و ۱۰۶ (اسیدهای آمینه ۸۷، ۸۸، ۹۱ و ۹۷) به نام *QRDR* (Quinolones Resistance-Determining Region) از ژن *gyrA* می‌باشد. (۱۰۴ و ۱۰۱) موتاسیون نقطه‌ای در *QRDR* ژن *gyrA* عمدتاً در اسید آمینه ۸۷ (آسپارات به جای لیزین یا تایروزین)، ۹۱ (آسپارات به جای گلایسین یا تایروزین یا آسپارژین) رخ می‌دهد. در سویه‌هایی با موتاسیون در موقعیت N-87 میزان MIC (۰/۲۱-۰/۱۶) در مقایسه با سویه‌هایی با موتاسیون در موقعیت D-91 (۰/۱۱-۰/۱۲) 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 کشورهای با مصرف زیاد این آنتی‌بیوتیک نسبتاً بالاست. (۱۰۶) به طور کلی میزان مقاومت به لووفلوکساسین در سرار جهان پایین می‌باشد (۱۹٪ <). با وجود شیوع پایین مقاومت به فلوروکینولون‌ها، براساس آنالیز آماری داده‌های حاصل از مطالعات صورت گرفته در ایران میانگین مقاومت هلیکوباکترپیلوری



## نتیجه گیری:

مطالعه‌ی حاضر یک جمع بندی کلی از کارهای تحقیقاتی صورت گرفته در ارتباط با مقاومت سویه‌های هلیکوباکتریلوری 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 هلیکوباکتریلوری خصوصاً نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های 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 آنتی‌بیوتیک‌های کاربردی در درمان عفونت ناشی از هلیکوباکتریلوری، تأثیر بیشتری بر ریشه کنی این باکتری خواهد داشت.

آنتی‌بیوتیک‌های باکتریایی هستند که به زیر واحد  $\beta$  از آنزیم RNA پلی مرز وابسته به DNA متصل شده و منجر به ممانعت از نسخه برداری می‌شوند. (۱۱۰) زیر واحد  $\beta$  از این کمپلکس توسط ژن proB کد می‌شود. در طی چندسال گذشته مقاومت در برابر ریفامپین و ریفامایسین در شرایط *in vivo* بسیار نادر بود. به هر حال ظهور مقاومت به ریفامپین و ریفامایسین در حال افزایش است. (۱۰۳ و ۱۱۰) در هلیکوباکتریلوری مقاومت به این آنتی‌بیوتیک 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 هلیکوباکتریلوری به ریفامپین ۱/۶٪ گزارش شده است. (۱۱۴) تا کنون مطالعات گسترده ای در زمینه مقاومت سویه‌های هلیکوباکتریلوری به ریفامپین صورت نگرفته است. میزان مقاومت به ریفامپین در آسیا (۱۲/۴۵٪) و اروپا (۱٪)، گزارش شده است. همچنین شیوع مقاومت به ریفامپین در کشورهای آسیا نیز متفاوت است در ایران ۲۸/۶٪ و در چین و مالزی ۷٪ گزارش شده است. (۹۶)

## REFERENCES:

- Hill M. The microbiology of *Helicobacter pylori*. *Biomedicine & pharmacotherapy* 1997;51:161-3.
- Forgacs I. Clinician's Guide to *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996;38:630.
- Korean H. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 1998;32:275-89.
- Frenck RW Jr, Clemens J. *Helicobacter* in the developing world. *Microbes Infect* 2003;5:705-13.
- Hobot J. Molecular medical microbiology (Second Edition). 2015;1:7-32.
- Blaser MJ. Epidemiology and pathophysiology of *Campylobacter pylori* infections. *Rev Infect Dis* 1990;12 Suppl 1:S99-106.
- Alba C, Blanco A, Alarcón T. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Infect Dis* 2017;30:489-97.
- 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.
- Malfetheriner 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.
- Mégraud F. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:43-53.
- 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.
- 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.
- Malfetheriner 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.
- 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.
- 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.
- Lochmannova J. [Current perspective of the resistance of *Helicobacter pylori* strains to antimicrobial drugs]. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2010;16:199-202.
- 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.
- O'Connor A, Gisbert JP, McNamara D, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2010. *Helicobacter* 2010;15 Suppl 1:46-52.
- Mégraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1333-43.
- Leung WK, Graham DY. Rescue therapy for *Helicobacter pylori*. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002;5:133-8.
- Fallahi GH, Maleknejad S. *Helicobacter pylori* culture and antimicrobial resistance in Iran. *Indian J Pediatr* 2007;74:127-30.
- Di Mario F, Cavallaro LG, Scarpignato C. 'Rescue' therapies for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis* 2006;24:113-30.
- 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.

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, Sheykhholeslami 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 Trop 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, Hasanazadeh 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.

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 gastro-duodenal 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 Univ of 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 Gastrointest 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, Burrattini 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.

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. Dailidienė D, Bertoli MT, Miciulevičienė 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, Berming 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  $\beta$ -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 rpoB Gene 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.