الگوی مقاومت دارویی هلیکوباکتر پیلوری جدا شده از مراجعین بیمارستان طالقانی تهران

سارا صیادی[1*]، مجتبی داربویی[2]، حسین دبیری[3]، لیلا شکرزاده[4]، تبسم میرزایی[5]، مسعود آل بویه[2]، احسان ناظم الحسینی[6]، محمدرضا زالی[7]

۱.دانشجوی PhD میکروبیولوژی، دپارتمان میکروبیولوژی ، دانشگاه آزاد اسلامی، علوم و تحقیقات فارس
۲. PhD ژنتیک مولکولی، دپارتمان میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، علوم و تحقیقات فارس
۳. PhD باکتری شناسی پزشکی، انستیتوی تحقیقات بیماریهای ناشی از کبد و گوارش، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۴. کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، انستیتوی تحقیقات بیماریهای ناشی از کبد و گوارش، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۵. کارشناسی میکروبیولوژی انستیتوی تحقیقات بیماریهای ناشی از کبد و گوارش، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۶. دانشجوی PhD انگل شناسی، انستیتوی تحقیقات بیماریهای ناشی از کبد و گوارش، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۷. فوق تخصص گوارش، انستیتوی تحقیقات بیماریهای ناشی از کبد و گوارش، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

* **نشانی برای مکاتبه:** دپارتمان میکروبیولوژی ، دانشگاه آزاد اسلامی، علوم و تحقیقات فارس، ara_sayyady@yahoo.com
دریافت مقاله: آبان نود پذیرش برای چاپ: دی نود

چکیده

سابقه و هدف: *هلیکوباکتر پیلوری، به عنوان یک عامل بیماری زای معده انسان در کشورهای در حال توسعه مطرح است. رژیم درمانی شامل مهار کننده پمپ پروتونی، مترونیدازول و آموکسی سیلین و یا کلاریترومایسین برای درمان عفونت ناشی از آن در دنیا به کار می رود، که البته با ظهور استرین های مقاوم به آنتی بیوتیک، درمان آن مشکل شده است. هدف از این مطالعه تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی هلیکوباکتر پیلوری به آنتی بیوتیک های مصرفی در سالهای ۱۳۸۸ تا ۱۳۸۹ می باشد.*

روش کار: *بیوپسی های معده بیماران دارای بدهضمی، روی محیط مخصوص هلیکوباکتر پیلوری و تحت شرایط میکروائروفیل کشت داده شدند. تمامی استرین های فوق به وسیله تستهای کاتالاز، اوره از و اکسیداز، هلیکوباکتر پیلوری تشخیص داده شده، و در نهایت، تایید مولکولی آنها به وسیله تست PCR ژن glmM انجام شد. تستهای حساسیت آنتی بیوتیکی برای کلاریترومایسین، تتراسیکلین، آموکسی سیلین، مترونیدازول و سیپروفلوکساسین مطابق با دستور العمل CLSI و با استفاده از روش agar dilution انجام شد.*

یافته ها: *مقاومت به مترونیدازول، آموکسی سیلین، سیپروفلوکساسین، کلاریترومایسین و تتراسیکلین به ترتیب ۲۴(۶۰٪)، ۴(۱۰٪)، ۱۱(۲۷٪)، ۷(۱۷٪) و ۲(۵٪) تعیین شدند. مقاومت هلیکوباکتر پیلوری به تمامی آنتی بیوتیک ها نسبت به مطالعات قبل افزایش یافته است. بیشترین افزایش مقاومت مربوط به مترونیدازول است، که پدیده ای نگران کننده است اما این میزان، از بسیاری از کشور های آسیایی کمتر می باشد.*

نتیجه گیری: *با توجه به روند رو به افزایش مقاومت هلیکوباکتر پیلوری به آنتی بیوتیک ها و ایجاد مشکل در درمان در بیماران ایرانی، به داروهای جایگزین برای درمان نیاز می باشد.*

واژگان کلیدی: ***هلیکوباکتر پیلوری، مقاومت دارویی، بیماران بدهضمی***

مقدمه

هلیکوباکتر پیلوری، به عنوان یک پاتوژن انسانی نیمی از مردم دنیا و ۹۰٪ از مردم ایران را آلوده کرده است(۱). این باکتری به عنوان عامل اصلی زخم معده، گاستریت مزمن، آتروفی گاستریت، گاستریت آدنوکارسینوما و gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma می باشد(۲). همچنین بین این باکتری و چندین بیماری خارج معده ای مانند آنمی فقر آهن و idiopathic thrombocytopenic purpura رابطه وجود دارد(۲). علاوه براین، درمان آنتی بیوتیکی، در بیماران سرطانی بدون علامت درجه اول توصیه شده است(۳). درمان سه دارویی شامل مهار کننده پمپ پروتون و آنتی بیوتیک هایی مانند مترونیدازول به همراه آموکسی سیلین و یا کلاریترومایسین، مناسب ترین رژیم دارویی برای ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری به شمار می رود(۲)، اگرچه چندین گزارش مبنی بر ناکارامدی خط اول درمان در ایران وجود دارد. طبق چندین گزارش با استفاده از درمان چهار دارویی و افزودن بیسموت، در ۹۵-۵۹٪ موارد ریشه کنی در مدت زمان ۷ تا ۱۰ روز حاصل می شود(۴).

با وجود این، رژیم های درمانی تنها زمانی توصیه می شوند که میزان شیوع منطقه ای مقاومت به آنتی بیوتیک ها، از میزان مشخصی کمتر باشد(۵). به نظر می رسد که مقاومت هلیکوباکتر پیلوری به آنتی بیوتیک ها، علت اصلی خطا در درمان بیماری های ناشی از هلیکوباکتر پیلوری می باشد(۶). به علاوه به علت شیوع بالای عفونت هلیکوباکتر پیلوری در ایران(۱)، به عنوان یک کشور در حال توسعه و همچنین افزایش مقاومت دارویی، تعیین الگوی مقاومت استرین های هلیکوباکتر پیلوری نسبت به آنتی بیوتیک های متفاوت ضروری است.

در این مطالعه، به بررسی الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی ایزوله های هلیکوباکتر پیلوری جدا شده از بیماران ایرانی(دارای بد هضمی) پرداخته شده و مقاومت باکتری ها را نسبت به آموکسی سیلین، کلاریترومایسین، مترونیدازول، سیپروفلوکساسین و تتراسیکلین که عموما برای درمان تجویز می شوند مورد سنجش قرارگرفته اند.

روش کار

در این مطالعه ۴۰ ایزوله از بیماران دارای بدهضمی که در بیمارستان طالقانی تهران در طی سالهای ۱۳۸۸ تا ۱۳۸۹ مورد آندوسکوپی قرار گرفته اند، بررسی شده است. درتمامی بیماران فوق در طی سه ماه قبل از مطالعه، هیچیک ازداروهای ضد التهاب غیر استروئیدی مصرف نشده بود. بیوپسی از ناحیه انترال گرفته شده و در محیط انتقال که شامل تایوگلیکولات با g/l ۱.۳ آگار (Merck Co, Homburg, Germany) با ۳٪ عصاره مخمر (Oxoid Ltd., Basingstoke, UK) قرار داده شده و حد اکثر تا ۳ ساعت پس از اندوسکوپی به آزمایشگاه منتقل گردیده و نمونه ها کشت داده شده و آزمایش PCRروی آنها انجام گرفت.

درهر بیمار دو نمونه از انتروم گرفته شد که یکی برای کشت و دیگری برای مطالعات هیستولوژیکی مورد استفاده قرار گرفت. بیوپسی معده برای کشت به محیط بروسلا آگار (Merck, Homburg, Germany) به همراه (v/v) ۱۰٪ خون اسب، ۱۰٪ سرم جنین گوساله، آمفوتریسین B (5 µg/l) [Sigma-Aldrich,USA] و مکمل انتخابی کمپیلوباکتر (campylobacter selective supplement) که شامل ونکومایسین2.0 mg، پلی میکسین ۰.۰۵ mg، تری متوپریم ۱mg برده شد (Merck, Homburg, Germany) . پلیت های کشت شده در دمای ۳۷درجه سانتیگراد برای حداقل ۳ تا ۵ روز در شرایط میکروائروفیل((5% O2, 10% CO2, 85% N2) در انکوباتور دارای دی اکسید کربن (Innova-Co 170; USA) نگهداری شدند. کشت های منفی برای ۲ هفته در انکوباتور نگهداری می شدند. استرین های هلیکوباکتر پیلوری توسط رنگ آمیزی گرم، مورفولوژی کلنی و مثبت بودن تستهای اکسیداز، کاتالاز و اوره از مورد شناسایی قرار گرفتند.

ژنوم باکتری ها با استفاده از کیت استخراج DNA، به نام QIAamp (QIAGEN, Hilden, Germany) مطابق دستور شرکت سازنده استخراج شده و برای انجام واکنش زنجیره ای پلیمراز ژن glmM(ureC) به کار رفت. جفت پرایمر اختصاصی به کار رفته شده شامل:
forward 5′ GGATAAGCTTTTAGGGGTGTTAGGGG-3′and reverse 5′ GCTTACTTTCTAACACTAACGCGC-3′ بوده و قطعه حاصل ۲۹۵ جفت باز، طول دارد(۷).

واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر انجام شد که شامل بافر X ۱۰ ، هر یک از پرایمرها به غلظت 500 nM، کلرید منیزیم ۲ mM، µM ۲۰۰ از هر یک از داکسی ریبونوکلئوتید تری فسفات ها، ۱/۵ واحد از آنزیم TaqDNA پلیمرازو ۲۰۰نانوگرم از DNA الگو. واکنش در یک ترموسایکلر(AG 22331; Eppendorf, Hamburg, Germany) تحت شرایط زیر انجام شد: دناتوراسیون اولیه ۹۴°C برای ۵ دقیقه، پس از آن، ۳۰ سیکل به ترتیب زیر: ۹۳°C برای ۱ دقیقه، ۵۸ °C برای ۳۰ ثانیه ، ۷۲ °C برای ۱ دقیقه و ۱۰ دقیقه نهایی برای تکمیل رشته ها. الکتروفورز روی ژل ۱/۲٪ آگارز برای مشاهده محصول ۲۹۶ جفت بازی طبق روش استاندارد انجام گردید. باکتری های حاصل از کشت های مثبت بیماران در دمای ۷۰ °C- در محیط مایع عصاره قلب و مغز (Merck Co, Germany)که حاوی گلیسرول ۱۵٪(Merck Co, Germany) و سرم جنین گوساله ۲۰٪ ، به منظور انجام تست های حساسیت آنتی بیوتیکی ذخیره شدند.

تعیین حداقل غلظت ممانعت کننده (minimal inhibitory concentration) مطابق پروتکل CLSI برای ایزوله های هلیکوباکتر پیلوری انجام گردید. مولر هینتون آگار (Merck Co, Germany) که حاوی ۷٪ خون دفیبرینه گوسفند بود به عنوان محیط استفاده شد. محلول استوک از آنتی بیوتیک های کلاریترومایسین(تهران شیمی، ایران)، سیپروفلوکساسین، آموکسی سیلین، تتراسیکلین و مترونیدازول (MAST, London, United Kingdom) مطابق دستور العمل شرکت سازنده ساخته شد و در دمای 20°C– قرار گرفت. با استفاده از این محلول های استوک و آب مقطر محلول های مورد نیاز برای افزودن به مولر هینتون آگار ساخته شد. پس از اتوکلاو و رساندن دمای مولر هینتون آگار به 45°C مقادیر مختلف آنتی بیوتیک برای ساخت غلظت های متفاوت آنتی بیوتیکی به مولر افزوده گردید. رنج غلظت ها برای کلاریترومایسین از ۰.۰۶ تا µg/ml ۸، از ۰.۰۶ تا ۲µg/ml برای تتراسیکلین، آموکسی سیلین و سیپروفلوکساسین و ۰.۰۶ تا µg/ml ۶۴ برای مترونیدازول استفاده شدند(۷). سوسپانسیون باکتری معادل شماره ۳ مک فارلند آماده شده و میزان ۵ میکرولیتر از آن به هر یک از پلیت های حاوی مولر هینتون آگار و مقادیر متفاوت آنتی بیوتیک ها و همچنین پلیت های بدون آنتی بیوتیک به عنوان کنترل افزوده گردید. حداقل غلظت ممانعت کننده هر آنتی بیوتیک بعد از ۷۲ ساعت انکوباسیون تعیین شد(۷). میزان مقاومت برای آموکسی سیلین برابر یا بیش از ۰/۵، مترونیدازولبرابر یا بیش از ۸، تتراسیکلینبرابر یا بیش از ۴ و کلاریترومایسین µg/ml ۰/۵ می باشند(۷).

یافته ها

در این مطالعه ۴۰ ایزوله هلیکوباکتر پیلوری جدا شده از بیماران بیمارستان طالقانی تهران در طی سال های ۱۳۸۸ تا ۱۳۸۹ بررسی شد. بر اساس دستور العمل CLSI روش رقت سازی در آگار بهترین روش در انجام تست های تعیین حساسیت دارویی هلیکوباکتر پیلوری به شمار می رود(۹،۸). مقاومت بر علیه آنتی بیوتیک هایی چون تتراسیکلین، آموکسی سیلین، سیپروفلوکساسین، مترونیدازول و کلاریترومایسین سنجیده شده است.

تمام استرین های هلیکوباکتر پیلوری که گرم منفی، دارای فرم هلیکس ، دارای فنوتیپ اکسیداز، کاتالاز و اوره از مثبت و دارای ژن glmM در واکنش زنجیره ای پلیمراز بودند، برای انجام تست های حساسیت آنتی بیوتیکی انتخاب شدند. بیمارانی که از آنها هلیکوباکتر پیلوری جدا شد ۳۱(۷۷٪) دارای گاستریت، ۶(۱۵٪) دارای اولسر دئودنوم، ۱(۲٪) اولسر معده و ۲(۵٪) دارای سرطان معده بودند.

میزان مقاومت دارویی به ترتیب شامل: مترونیدازول ۲۴(۶۰٪)، سیپروفلوکساسین ۱۱(۲۷٪)، کلاریترومایسین ۷(۱۷٪)، آموکسی سیلین ۴(۱۰٪) و تتراسیکلین ۲(۵٪) بود. از میان ایزوله ها ۱۴(۳۵٪) مربوط به بیماران مرد، با میانگین سنی ۵۶ سال و ۲۶(۶۵٪) آنان زن با میانگین سنی ۴۶ سال بود.

فنوتیپ مقاومت به چند دارو در مورد دو ایزوله دیده شد که به ۴ آنتی بیوتیک مقاوم بود. در میان ۲۴(۶۰٪) استرین مقاوم به مترونیدازول، ۱۳(۳۲٪) استرین تنها به یک آنتی بیوتیک مقاوم بوده و ۱۲(۵۰) استرین به چند آنتی بیوتیک مقاوم بودند. ۴(۱۰٪) ایزوله به مترونیدازول و کلاریترومایسین مقاوم بودند و فقط یک ایزوله (۲٪) به هر سه آنتی بیوتیک آموکسی سیلین، کلاریترومایسین و مترونیدازول مقاوم بودند.

مقاومت آنتی بیوتیکی وMIC50 و MIC90 در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱: مقاومت آنتی بیوتیکی هلیکوباکتر پیلوری در سالهای ۱۳۸۸-۱۳۸۹ و MIC50 و MIC90 آنها

آنتی بیوتیک	مقاومت(٪)	MIC50(µg/ml)	MIC90(µg/ml)	گستره MIC (µg/ml)
آموکسی سیلین	۱۰	۰.۱۲	۰.۵	۰.۱۲ تا ۸
کلاریترومایسین	۱۷	۰.۲۵	۸	۰.۱۲ تا ۴
مترونیدازول	۶۰	۳۲	۳۲	۰.۱۲۵ تا ۳۲
تتراسیکلین	۵	۰.۲۵	۴	۰.۱۲ تا ۸
سیپروفلوکساسین	۲۷	۱	۸	۰.۱۲ تا ۸

بحث

هلیکوباکتر پیلوری، به عنوان یک پاتوژن مهم انسانی در دنیا مطرح بوده، به خصوص مقاومت آنتی بیوتیکی آن مشکل بزرگی را در درمان بیماران به وجود آورده است(۱۰). شیوع این باکتری در ایران، همانند سایر کشورهای در حال توسعه، بالاتر از شیوع آن در کشورهای توسعه یافته است(۱۰،۱۱). به دلیل میزان بالای شکست در درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری دربیماران ایرانی(۱) تعیین الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی ضروری می باشد. از طرف دیگر مطالعه روند حساسیت آنتی بیوتیک ها در پیشگیری از ایجاد مقاومت الزامی است.

نتایج تحقیق حاضرنشان دادند که، مقاومت به مترونیدازول تا ۶۰٪ افزایش یافته است. روند افزایشی مقاومت به مترونیدازول در هلیکوباکتر پیلوری در اروپا نیز گزارش شده است، به طوریکه این میزان در اطفال در سالهای ۱۹۸۹ تا ۲۰۰۱ و ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۲ به ترتیب ۱۶٪ و ۴۱٪ و در بالغین ۱۴.۹٪ و ۴۰.۳٪ گزارش شده است(۱۲). در چندین مطالعه، مقاومت به مترونیدازول افزایش چندانی نداشته است همانطور که در شانگهای این میزان در سالهای ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۹ حدود ۴۰٪ تا ۵۰٪ باقی مانده است(۱۳). این امر ممکن است به علت استفاده متفاوت از مترونیدازول در مناطق مختلف باشد. مقاومت به مترونیدازول در ایران کمتر از هند(۹۰٪)، عربستان سعودی(۷۸.۵٪)، استرالیا(۵۹.۱٪)، امارات متحده عرب(۶۲.۵٪) و بحرین (۵۷٪) و همچنین پایین تر از میزانی که قبلا در ایران گزارش شده است می باشد و اما بالاتر از یک مطالعه دیگر در ایران می باشد(۱۴). مقاومت آنتی بیوتیکی هلیکوباکتر پیلوری، در کشورهای مختلف و در طول سالهای متفاوت در جدول ۲ آمده است. مقاومت به مترونیدازول، ممکن است در مناطق مختلف یک کشور نیز متفاوت باشد. در هند مقاومت به مترونیدازول در لاداخ، چنای و حیدرآباد به ترتیب ۶۸٪، ۸۸.۲٪ و ۱۰۰٪ می باشد در حالیکه در دهلی ۳۷.۵٪ و در چندیگر ۳۸.۲٪ است(۱۵). به طور مشابه مقاومت به مترونیدازول در جنوب ایران ۴۴٪ اما در تهران ۷۸٪ گزارش شده است(۱۴،۵). علت اصلی این تفاوت، ممکن است از یک منطقه به منطقه ای دیگر متفاوت باشد، اما شرایط آزمایش(نوع محیط کشت، سن کلنی های باکتری، زمان انکوباسیون، شرایط میکروائروفیل و میزان باکتری تلقیح شده) می تواند موثر باشد(۶). افزایش مقاومت به مترونیدازول همچنین ممکن است به علت استفاده مکرر آن در درمان عفونت های دندانی، دستگاه های تناسلی و انگلی باشد(۱۶). دریفت ژنتیکی و آداپته شدن با شرایط مختلف محیطی در این باکتری نیز می تواند در ایجاد مقاومت به مترونیدازول موثر باشد(۱۷).

جدول ۲: میزان مقاومت آنتی بیوتیکی در کشورهای مختلف

کشور/منطقه	سال	تعداد ایزوله ها	درصد مقاومت به				
			مترونیدازول	کلاریترومایسین	تتراسیکلین	آموکسی سیلین	سیپروفلوکساسین
ایران(۲۷)	۲۰۰۵-۲۰۰۸	۱۱۰	۵۵.۶	۷.۳	۳۸.۱	۷.۳	-
شانگهای(۳۴)	۲۰۰۰-۲۰۰۵	۲۹۳	۴۰-۵۰	۸-۲۰	۱	۰	-
چین(۱۴)	۲۰۱۰	۱۶۶	۴۱	۲۰	۰	۰	-
بلغارستان(۱۸)	۲۰۰۷-۲۰۰۹	۵۰۱	۲۷	۲۰	-	-	-
تایوان(۳)	۱۹۹۸-۲۰۰۷	۳۳۰	۳۰	۱۶	۰	۱	۴
بلغارستان(۱۶)	۲۰۰۵-۲۰۰۷	۷۵	۱۶	۱۸	۲	۰	۶
لبنان(۱۴)	۲۰۰۱	۴۴	۲۹	۴	۴	۰	-
مالزی(۲۹)	۲۰۰۴-۲۰۰۷	۱۸۷	۳۷	۲	۰	۰	۱
ایران/مازندران(۳۰)	۲۰۰۷-۲۰۰۹	۱۳۲	۷۳	۳۰	۹	۶	-
ایران/شیراز(۵)	۲۰۰۸-۲۰۰۹	۱۲۱	۴۴	۵	۲۰	۳	-
عربستان(۱۴)	۲۰۰۲	۲۲۳	۸۰	۴	۱	۳	-
ایران(۷)	۲۰۰۷-۲۰۰۸	۴۲	۴۰	۱۴	۴	۲	۲

سیپروفلوکساسین آنتی بیوتیکی موثر در درمان عفونتهای ناشی از ارگانیسم های گرم منفی، گونه های سودوموناس ائروجینوزا، اسینتوباکتر، کمپیلوباکتر، هموفیلوس، سالمونلا و شیگلا می باشد(۱۸). این آنتی بیوتیک در درمان عفونت های پوستی، ریوی، راه های هوایی، استخوان ها ومفاصل، همچنین عفونت مجاری ادراری ایجاد شده توسط اشرشیا کلی و اسهال عفونی ایجاد شده توسط اشرشیا کلی، کمپیلوباکتر ژژونی و شیگلا به کار می رود. میزان مقاومت به این آنتی بیوتیک در این مطالعه ۲۷٪ می باشد، بالاتر از میزانی که قبلا در ایران(۲٪) گزارش شده است(۱۵). این میزان در بلغارستان ۸.۶٪ و در هند ۱۲٪ گزارش شده است، اما در آلمان در سال ۲۰۰۳ مقاومت ۱۱.۲٪، در سال ۲۰۰۴، ۱۶.۶٪ و در سال ۲۰۰۵ ۲۲.۱٪ و میزان بالای مقاومت را در کره جنوبی (۳۳.۸٪) مشاهده می شود(۱۶). مکانیسم عملکرد سیپروفلوکساسین به عنوان یک فلوروکینولون مهار توپو ایزومراز و DNA جیراز و تداخل در تکثیر DNA باکتریایی است(۱۸). ژن توپوایزومراز در ژنوم هلیکوباکتر پیلوری شناسایی نشده است(۱۸) بنابراین علت اصلی مقاومت به سیپروفلوکساسین، موتاسیون در ژن DNA جیراز A است. به همین دلیل افزایش استرین های مقاوم در این مطالعه ممکن است به علت افزایش موتاسیون باشد که می تواند در آینده مورد بررسی قرار گیرد.

اگرچه مقاومت به کلاریترومایسین در کشورهای در حال توسعه(۲۵٪ تا ۵۰٪) بالاتر ازکشورهای توسعه یافته(۱۰٪) است(۱۳،۱۹)، اما در این مطالعه ۱۷٪ بوده است. درمطالعات گذشته در ایران(تهران) مقاومت به کلاریترومایسین بین ۱۶.۷٪ تا ۲۱٪ گزارش شده است(۱۴،۲۰). در شانگهای این میزان بین سالهای ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۹ ۸.۶٪، ۹٪ و ۲۰.۷٪ بوده است(۲۱). همچنین در بلغارستان از سال ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۵ مقاومت به کلاریترومایسین افزایش قابل ملاحظه ای داشته(۳.۱ برابر)، اما در کره (۴.۹ برابر در طول ۱۰ سال) و در ژاپن (۱.۵ برابردر طول ۲ سال)، در انگلستان و هلند ثابت مانده است(۲۲). میزان مقاومت در بین کشورها، متفاوت گزارش شده است به طوریکه در ژاپن ۱۲٪، در اروپا بین ۲۳.۴٪و ۱.۷٪ و در امریکای شمالی بین ۲۵٪و ۱۰.۶٪ ارائه شده است(۲۳،۲۴). ظهور مقاومت به کلاریترومایسین ممکن است به علت استفاده آن در ایران، برای درمان عفونتهای تنفسی مانند سایر کشورها باشد(۲۱). در واقع یک رابطه متقاطع بین کلاریترومایسین، با سایر ماکرولیدها وجود دارد به طوری که مقاومت به یکی از آنها ممکن است منجر به مقاومت به سایر آنها شود(۲۵).

بر اساس این مطالعه مقاومت به بتالاکتام ها، ۱۰٪ گزارش شد. اگرچه این نتیجه با مقادیر ارائه شده قبلی(۲۶٪) متفاوت است(۱۴). در بیشتر تحقیقات انجام شده، مقاومت به آموکسی سیلین در هلیکوباکتر پیلوری نادراست (۵). در امریکا، کانادا و ایتالیا تا سالهای اخیر مقاومت به آموکسی سیلین موضوع مهمی به شمار نمی رفت(۲۶) همچنین در اروپا هم بسیار نادر بود(۷). این میزان در کره جنوبی ۱۸.۵٪، اندونزی ۱۹.۴٪، هند ۳۲.۸٪، در برزیل ۳۸٪ و در جنوب نیجریه ۱۰۰٪ گزارش شده است(۵). مقاومت بالا نسبت به آموکسی سیلین ممکن است به علت استفاده بی رویه این آنتی بیوتیک در ایران باشد. علاوه براین نتایج، افزایش مقاومت به آموکسی سیلین در گونه های سالمونلا، شیگلا و کمپیلوباکتر در ایران دیده می شود(۲۷). در یک مطالعه در ایران میزان مقاومت به آموکسی سیلین ۲۰٪ گزارش شده است(۵). تفاوت در میزان مقاومت(برای آموکسی سیلین از ۱.۶٪ تا ۲۷٪ در ایران(۱۴،۲۰)) ممکن است به علت تفاوت در روش های انجام آزمایش یا الگوی تجویز منطقه ای دارو باشد. این موضوع در مورد آنتی بیوتیک های دیگر نیز صادق است(۵). علاوه بر این کلونیزاسیون سایر باکتری های مقاوم به بتالاکتام در معده و انتقال مقاومت از طریق ترانسفورماسیون و مکانیسم های شبیه کانجوگاسیون منجر به ایجاد مقاومت در هلیکوباکتر پیلوری گردد(۷).

مقاومت به تتراسیکلین در طول سال های ۱۳۸۸ تا ۱۳۸۹، ۵٪ می باشد که مشابه مقاومت در شیراز(۳٪) است(۵). مقاومت به تتراسیکلین در ایتالیا ۱۴٪ و در نیجریه ۱۱٪ گزارش شده است(۷،۲۸). با توجه به میزان پایین مقاومت و قیمت مناسب آن، تتراسیکلین می تواند در ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری پس از شکست خط اول درمان(آموکسی سیلین+ کلاریترومایسین/ آموکسی سیلین+ مترونیدازول) موثر باشد(۳).

نتیجه گیری

با توجه به روند رو به افزایش مقاومت هلیکوباکتر پیلوری به آنتی بیوتیک ها و ایجاد مشکل در درمان در بیماران ایرانی، به داروهای جایگزین برای درمان نیاز می باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی انستیتوی تحقیقاتی بیماریهای ناشی از کبد و گوارش دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان طالقانی، تهران به انجام رسیده است.

REFERENCES

1.MohammadMinakari,Amir Hosein Davarpanah Jazi, Ahmad Shavakhi(1389) A Randomized Controlled Trial: Efficacy and Safety of Azithromycin, Ofloxacin, Bismuth, and Omeprazole Compared With Amoxicillin, Clarithromycin, Bismuth, and Omeprazole as Second-Line Therapy in Patients With Helicobacter pylori Infection. Helicobacter 15: 154–159.

2. Qing ZHENG, Wan Jun CHEN, Hong LU(1389) Comparison of the efficacy of triple versus quadruple therapy on the eradication of Helicobacter pylori and antibiotic resistance. Journal of Digestive Diseases 11; 313–318.

3.Farideh Siavoshi, Parastoo Saniee, Saeid Lati_-Navid (1389) Increase in Resistance Rates of H. pylori Isolates to Metronidazole and Tetracycline-Comparison of Three 3-Year Studies Archives of Iranian Medicine13 (177-187).

4. Chan FK, Sung JJ, Suen R(2000) Salvage therapies after failure of Helicobacter pylori eradication with ranitidine bismuth citrate-based therapies. Aliment Pharmacol Ther;14(1):91–5.

5. Shohreh Farshad, Abdolvahab Alborzi, Aziz Japoni,(1389). Antimicrobial usceptibility of Helicobacter pylori strains isolated from patients in Shiraz, Southern Iran World J Gastroenterol. 1389 December 7; 16(45): 5746–5751.

6. Qin-Juan Sun, Xiao Liang, Qing Zheng, (1389) Resistance of Helicobacter pylori to antibiotics from 2000 to 1388 in Shanghai. World J Gastroenterol 16(40): 5118-5121

7. Leila Shokrzadeh1, Fereshteh Jafari1, Hossein Dabiri1(1389) Antibiotic Susceptibility Profile of Helicobacter pylori isolated from the Dyspepsia Patients in Tehran, Iran. Saudian journal of gasteroenterology

8. Osato MS, Reddy R, Reddy SG, (2001) Comparison of the E test and the NCCLS approved agar dilution method to detect metronidazole and clarithromycin resistant Helicobacter pylori. Int J Antimicrob Agents 17:39-44.

9. Sherif M, Mohran Z, Fathy H, (2004) Universal high-level primary metronidazole resistance in Helicobacter pylori isolated from children in Egypt. J Clin Microbiol 42 Suppl 10:4832-34.

10. Alarcon T, Domingo D, Lopez-Brea M.(1999)Antibiotic resistance problems with Helicobacter pylori. Int JAntimicrob Agents; 12:19-26.

11. Bakir Ozbey S, Ozakin C, Keskin M.(1388) Antibiotic resistance rates of Helicobacter pylori isolates and the comparison of E-test and fluorescent in situ hybridization methods for the detection of clarithromycin resistant strains.Mikrobiyol Bul. Apr;43(2):227-34.

12. Maryam Razaghi, Seyyed Mehdi Boutorabi, Ali Mirjalili, Shirin Norolahi, Masoumeh Hashemi, Mehrdad Jalalian,(1389)diagnosis of helicobacter pylori infection by ELIsA stool antigen
and comparison with the other diagnostic methods. HealthMED - Volume 4 /Number 3.

13. Mégraud F. (2004) H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. Gut.;53:1374–1384.

14.Ala I. Sharara a, Marwan Chedid a, George F. (2002) Prevalence of Helicobacter pylori resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxycillin and tetracycline in Lebanon. International Journal of Antimicrobial Agents 19 : 155–158

15. Thyagarajan SP, Ray P, Das BK, (2003) Geographical difference in antimicrobial resistance pattern of Helicobacter pylori clinical isolates from Indian patients: Multicentric study. J Gastroenterol Hepatol 18:1373-8.

16. Reza Khashei, Hasan Shojaei, Peyman Adibi, (2008) Genetic Diversity and Drug Resistance of Helicobacter pylori Strains in Isfahan, Iran. Iranian journal of basic medical sciences.vol.11, no.3

17. Sisson G, Jeong JY, Goodwin A, (2000) Metronidazole activation is mutagenic and causes DNA fragmentation in Helicobacter pylori and in Escherichia coli containing a cloned H. pylori RdxA(+) (Nitroreductase) gene. J Bacteriol 182:5091-6.

18. J.-C. Yang , P.-I. Lee, P.-R. Hsueh(1389) In vitro activity of nemonoxacin, tigecycline,and other antimicrobial agents against Helicobacter pylori isolates in Taiwan, 1998–2007 Eur J Clin Microbiol Infect Dis 29:1369–1375

19. Yilmaz O, Demiray E.(2007) Clinical role and importance of fluorescence in situ hybridization method in diagnosis ofHelicobacter pylori infection and determination of clarithromycin resistance in H. pylori eradication therapy. World J Gastroenterol 13:671-675.

20. Mohammadi M, Doroud D, Mohajerani N,(2005) Helicobacter pylori antibiotic resistance in Iran. World J Gastroenterol. 11:6009–6013.

21. Lyudmila Boyanovaa, Rossen Nikolovb, Galina Gergovaa, (1389) Two- decade trends in primary Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Bulgaria Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 67 319–326

22. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A (2007) Prevalence of primary clarithromycin resistance in Helicobacterpylori strains over a 15 year period in Italy. J Antimicrob Chemother 59:783–785.

23.Teare L, Peters T, Saverymuttu S,(1999) Antibiotic resistance in Helicobacter pylori.Lancet. 353:242.

24. Farideh Siavoshi, Parastoo Saniee, Saeid Lati_-Navid (1389) Increase in Resistance Rates of H. pylori Isolates to Metronidazole and Tetracycline-Comparison of Three 3-Year Studies Archives of Iranian Medicine13 (177-187).

25. Versalovic J, Shortridge D, Kibler K, (1996) Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in Helicobacter pylori.Antimicrob Agents Chemother. 40:477–480.

26. Nahar S, Mukhopadhyay AK, Khan R,(2004)Antimicrobial susceptibility of Helicobacter pylori strains isolated in Bangladesh. J Clin Microbiol 42:4856–8.

27. Falsafi T, Abdi-Ali E, Mobasheri F(2001) Drug resistance to Shigella spp., Salmonella spp., and Campylobacter spp., in pediatric infections. Iranian J Pediatr;11:20–8.

28. Realdi G, Dore MP, Piana A, et al(1999) Pretreatment antibioticresistance in Helicobacter pylori infection: results of three randomized controlled studies. Helicobacter 4(2):106–12.

29.Ahmad N, Zakaria WR, Mohamed R(2011) Analysis of antibiotic susceptibility patterns of Helicobacter pylori isolates from Malaysia. Helicobacter 11(1)47-56.

30. Talebi Bezmin, Abadi A, Mobarez AM, (1389) Antibiotic resistance of Helicobacter pylori in Mazandaran, North of Iran. Helicobacter15:505-509.