

بررسی مقاومت آنتی بیوتیکی هلیکوباکتر پیلوری جدا شده از بیماران مراجعه کننده به مجتمع پزشکی طوبی ساری ۱۳۸۷

امین طالبی بزمین آبادی^۱ اشرف محبتی مبارز^۲ ابوالقاسم عجمی^۳ علیرضا رفیعی^۴ ترنگ تقوایی^۵

چکیده

سابقه و هدف: هلیکوباکتر پیلوری که تقریباً نیمی از جمعیت دنیا را آلوده می کند، یک ریسک فاکتور مهم در گاستریت مزمن، زخم معده و سرطان معده است. امروزه ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری بعنوان موثرترین روش برای بهبود زخم های معده توصیه می شود. یکی از مهمترین دلایل شکست درمان هلیکوباکتر پیلوری، مقاومت آن به آنتی بیوتیک ها است. هدف این مطالعه تعیین الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی در سویه های هلیکوباکتر پیلوری نسبت به ۶ آنتی بیوتیک رایج در شمال کشور است.

مواد و روش ها: از ۱۲۵ بیمار مراجعه کننده به مرکز پزشکی طوبی با شکایت دیسپیتیک نمونه بیوپسی تهیه شد. بیوپسی ها در محیط ترانسپورت تایو گلیکولات براث به آزمایشگاه منتقل شدند. ابتدا در محیط کلمبیا آگار غنی شده با ۷ درصد سرم جنینی گاو و ۷ درصد خون گوسفندی کشت داده شد. تست های اوره آز، کاتالاز و اکسیداز برای تعیین هویت هلیکوباکتر پیلوری استفاده شدند. سوسپانسیون باکتریایی، معادل استاندارد ۳ مک فارلند روی پلیت ها ریخته شده، دیسک های آنتی بیوتیکی روی آن قرار داده شده و هاله های مهار رشد باکتریایی بعد از ۳ روز انکوباسیون در شرایط بیهوازی قرائت شدند.

یافته ها: هلیکوباکتر پیلوری از ۱۱۶ نمونه (۹۲/۸ درصد) از کل ۱۲۵ نمونه بیوپسی جدا سازی شد. مقاومت به مترونیدازول، آموکسی سیلین، کلاریترومایسین، تتراسایکلین، فورازولیدون و سیپروفلوکساسین به ترتیب (۸۳) ۷۱ درصد، (۴۰) ۳۵ درصد، (۲۹) ۲۵ درصد، (۱۱) ۹ درصد، (۲۸) ۲۴ درصد و (۲۹) ۲۵ درصد تعیین شد. مقاومت چندتایی (مترونیدازول - آموکسی سیلین - کلاریترومایسین) در ۶ نمونه (۵ درصد) مشاهده شد.

استنتاج: مقایسه اطلاعات ما با نتایج گذشته نشان داد که شیوع مقاومت هلیکوباکتر پیلوری به کلاریترومایسین، فورازولیدون و مترونیدازول در ایران بشدت رو به افزایش است. میزان مقاومت به آموکسی سیلین در مطالعه حاضر در قیاس با سایر کشورها بسیار بالاتر است. مطالعه حاضر نشان داد که بمنظور تعیین رژیم دارویی مناسب علیه هلیکوباکتر پیلوری ما همواره نیازمند مطالعات تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی هستیم.

واژه های کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، مقاومت آنتی بیوتیکی، دیسک دیفیوژن

مقدمه

هلیکوباکتر پیلوری باسیل گرم منفی، فاقد اسپور، میکرو آئرو فیل، مارپیچی و ساکن مخاط معده در بیش از نیمی از مردم دنیا است. این باکتری در سال ۱۹۹۴ توسط سازمان بهداشت جهانی بعنوان عامل کارسینوژن

مؤلف مسئول: اشرف محبتی مبارز - تهران: جلال آل احمد، پل نصر، دانشگاه تربیت مدرس، ساختمان مرکزی، طبقه سوم E-mail: mmmobarez@modares.ac.ir

۱. کارشناسی ارشد باکتری شناسی پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
۲. دکترای باکتری شناسی، دانشیار دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس
۳. گروه میکروبیولوژی و ایمونولوژی، استاد دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۴. گروه میکروبیولوژی و ایمونولوژی، دانشیار مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۵. فوق تخصص گوارش، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۲/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۸/۲/۹ تاریخ تصویب: ۸۸/۴/۱۷

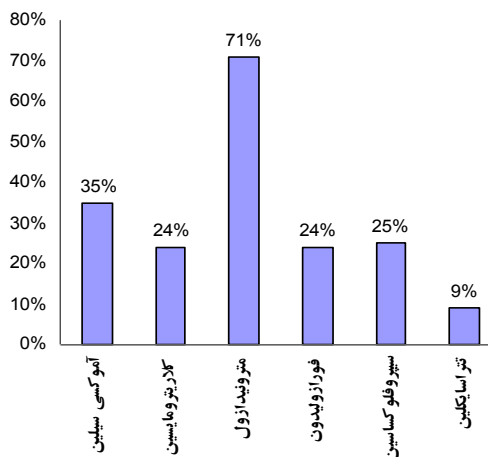
کلاس ۱ معرفی شد (۱). تاکنون شواهد زیادی مبنی بر ارتباط بین عفونت هلیکوباکتر پیلوری و لنفوم بافت‌های لنفاوی مرتبط با مخاط MALT Lymphoma (Mucosa-associated lymphoid tissue) بدست آمده است (۲). تولید و ترشح انواع فاکتورهای التهاب‌زا و محرک سیستم ایمنی مانع از کلونیزاسیون اپتیمم باکتری در موکوس معده نمی‌شود؛ بطوریکه علی‌رغم پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی، فرد مبتلا سال‌های متمادی حامل باکتری در معده خود خواهد بود. مطالعات حاکی از آنست که در بیشتر بیماران مبتلا به پپتیک اولسر، درمان آنتی‌بیوتیکی هلیکوباکتر پیلوری منجر به بهبود زخم‌های معده و اثنی عشر و گاهی پسرفت انواعی از تومورها می‌شود، در این راستا مطالعه بایردروفر و همکارانش روی بیماران مبتلا به MALT Lymphoma حاکی از پسرفت تومور در پی ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری بود (۳). شیوع این باکتری در کشورهای توسعه یافته حدود ۳۰ درصد و در کشورهای در حال توسعه تا ۸۰ درصد هم گزارش شده است (۴). در مطالعه سرواید میولوژیکی بابا محمودی و همکاران که در سال ۱۳۸۰ در شهرستان ساری انجام شد، شیوع هلیکوباکتر پیلوری ۶۴/۲ درصد گزارش شده است (۵). نکته مهم در اپیدمیولوژی هلیکوباکتر پیلوری آن است که بعد از ۳۰ سالگی میزان تیتراژ آنتی‌بادی علیه هلیکوباکتر پیلوری افزایش چشمگیری خواهد یافت. در رژیم‌های دارویی با فرمولاسیون متفاوت، از آنتی بیوتیک‌های مختلف علیه این پاتوژن گوارشی استفاده می‌شود. برای مترونیدازول میزان مقاومت بالای در دنیا گزارش می‌شود که تا ۹۵ درصد نیز می‌رسد (۶). در بیشتر مطالعات ایران، مقاومت در حدود ۶۰ الی ۷۰ درصد گزارش می‌شود (۷). در مورد کلاریترومایسین ۱۷ درصد مقاومت، در مطالعه محمدی و همکاران گزارش شده است (۸) ولی جالب اینکه میزان مقاومت در دنیا بین ۳ الی ۵۰ درصد متغیر است (۹-۱۳). مقاومت به آموکسی سیلین در بیشتر کشورهای دنیا به استثنای چند کشور صفر درصد گزارش شده است (۱۴، ۹). در مطالعه نقش‌وار و همکاران برای

آموکسی سیلین مقاومت صفر درصدی گزارش شده (۱۵) که در قیاس با مقاومت ۵ درصدی مطالعه سیاوشی و همکارانش تفاوت چندانی را نشان نمی‌دهد (۱۶). در حال حاضر اطلاعات محدودی از میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی هلیکوباکتر پیلوری در نواحی مختلف کشور بخصوص شمال موجود است، لذا در این مطالعه برآنیم تا میزان مقاومت این باکتری به ۶ آنتی‌بیوتیک رایج در درمان را در بین سویه‌های بدست آمده از بیوپسی معده بیماران در مجتمع فوق تخصصی طبوبی در شهرستان ساری تعیین کنیم.

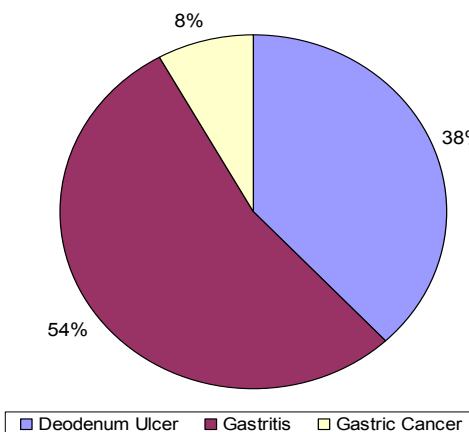
مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی-مقطعی، بیمارانی که مشکوک به ناراحتی‌های گوارشی بودند و از تاریخ اردیبهشت ۱۳۸۷ تا دی ماه همان سال به کلینیک تخصصی طبوبی مراجعه می‌کردند و برای تشخیص نیاز به بیوپسی معده داشتند، مورد مطالعه قرار گرفتند. نمونه‌گیری توسط پزشک مجرب و از ناحیه آنترال معده بیماران انجام شد. ۲ نمونه بیوپسی از هر فرد گرفته شد که نمونه اول بلافاصله جهت انجام تست اوره آز سریع (Rapid Urea Test) داخل شیشه حاوی محیط اوره براث انداخته شده و نمونه‌های دوم داخل ظروف محتوی تایو گلیکولات، حداکثر تا ۳ ساعت بعد به آزمایشگاه میکروبیولوژی و ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی مازندران منتقل شد. بیوپسی‌ها بین دو لام استریل کاملاً خرد شده و عصاره بدست آمده در محیط کلمبیا آگار (Merck, Germany) غنی شده با ۵ درصد خون دفیبرینه گوسفندی، ۷ درصد سرم جنین گاو، ونکومایسین، پلی میکسین و تری متوپریم (Mast, UK) و در شرایط میکروآنروفلیک و دمای ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت ۶-۵ روز در انکوباتور CO₂ کشت داده شدند (۱۷). کلنی‌های مشکوک به هلیکوباکتر پیلوری با تست‌های بیوشیمیایی اکسیداز، کاتالاز و اوره آز تایید شدند.

دیسک دیفیوژن جهت تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی: در این مطالعه از محیط مولر هینتون آگار (Merck, Germany) غنی شده با ۷ درصد خون دفیبرینه



نمودار شماره ۱: میزان مقاومت به ۶ آنتی بیوتیک رایج را در بین سویه های جدا شده



نمودار شماره ۲: شیوع عوارض گوارشی در بیماران مورد مطالعه

بحث

نتایج این مطالعه حاکی از مقاومت بالای سویه های هلیکوباکتریلوری به بیشتر آنتی بیوتیک های رایج می باشد. میزان مقاومت به سیپروفلوکساسین در مطالعه حاضر در حدود ۲۵ درصد است؛ با آنکه تاکنون در مورد این آنتی بیوتیک مطالعات زیادی در اروپا انجام نشده اما آمارهای حاضر حاکی از پایین بودن میزان مقاومت است؛ میزان مقاومت به سیپروفلوکساسین در کشورهای آلمان (۹)، پرتغال (۱۰)، فرانسه (۱۱) و اسپانیا (۱۲) کمتر از درصد مقاومت تعیین شده در مطالعه حاضر است. درصد بالای مقاومت به سیپروفلوکساسین با توجه به استفاده

گوسفندی برای تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی به روش دیسک دیفیوژن (۶-۱۶) استفاده شد. در این مرحله ۱۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون باکتریایی معادل ۳ مک فارلند برداشته و در محیط مولر هیتون آگار غنی شده کشت داده شد. بعد از خشک شدن محیط (۳ تا ۴ دقیقه) دیسک های آنتی بیوتیکی بر سطح آگار قرار گرفت و به مدت ۵ روز در شرایط میکروآتروفیلیک انکوبه شد و هاله اطراف دیسک ها (برطبق استانداردهای NCCLS) با خط کش میلی متری قرائت و ثبت گردید.

یافته ها

از مجموع ۱۲۵ نمونه بیوپسی بیماران مشکوک، ۱۱۶ (۹۲/۸ درصد) نمونه در مرحله اول از نظر هلیکوباکتریلوری در کشت مثبت بودند. جمعیت مورد مطالعه ما (۶۷/۳ درصد) ۷۸ نفر زن و (۳۲/۶ درصد) ۳۸ نفر مرد بودند. ۸۱/۶ درصد جمعیت این مطالعه ساکن روستاها و مناطق دور افتاده بودند. تعداد و درصد مقاومت به آموکسی سیلین، کلاریترومایسین، مترونیدازول، فورازولیدون، سیپروفلوکساسین و تراسایکلین به ترتیب ۴۰ (۳۵ درصد)، ۲۹ (۲۵ درصد)، ۸۳ (۷۱ درصد)، ۲۸ (۲۴ درصد)، ۲۹ (۲۵ درصد) و ۱۱ (۹ درصد) تعیین شد. در نمودار شماره ۱ میزان مقاومت به ۶ آنتی بیوتیک رایج را در بین سویه های جدا شده و در نمودار شماره ۲ نیز درصد میزان توزیع بیماران (براساس عارضه تشخیصی) مختلف نشان داده شده اند. ۶۲ نفر (۵۴ درصد) بیماران مبتلا به گاستریت، (۴۸ نفر) ۳۸ درصد مبتلا به زخم دئودنوم و (۶ نفر) ۸ درصد هم مبتلا به سرطان معده بودند. در جدول شماره ۳ میزان مقاومت دارویی برای داروهای نامبرده در مطالعات گزارش شده از ایران نشان داده شده است. جدول شماره ۴ میزان مقاومت دارویی علیه هلیکوباکتریلوری را مطالعات انجام شده در نقاط مختلف دنیا نشان می دهد. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از آمار توصیفی (فراوانی درصد) استفاده شد.

جدول شماره ۳: مقاومت دارویی در هلیکوباکتر پیلوری، مطالعات داخل کشور

درصد مقاومت	مرجع	روش مورد مطالعه	مترونیدازول	تراسایکلین	فورا زولیدون	آموکسی سیلین	کلاریترومایسین	سیپروفلوکساسین
فلسفی و همکاران	۱۸	دیسک دیفیوژن	۷۹%	۳۲%	N.D	۴۲%	۲۵%	۳۵%
صفارزاده و همکاران	۱۹	دیسک دیفیوژن	۲۲%	۰%	N.D	۱/۴%	۷%	۳۵%
نقشوار و همکاران	۱۵	Blank disk	۳۸%	N.D	N.D	۰%	۴%	N.D
فلاحی و همکاران	۲۰	دیسک دیفیوژن	۵۴%	۰%	۰%	۸/۳۳%	۴%	N.D
سیاوشی و همکاران	۱۶	دیسک دیفیوژن	۳۷%	۲%	۰%	۲/۴%	۵/۹%	N.D
رافعی و همکاران	۲۱	دیسک دیفیوژن	۹۵%	۵%	۹%	۵۹%	۱۶%	۷%
محمدی و همکاران	۸	دیسک دیفیوژن	۷۱%	۸%	N.D	N.D	۱۷%	N.D
مطالعه حاضر		دیسک دیفیوژن	۷۱%	۹%	۲۴%	۳۵%	۲۵%	۲۵%

non-determined :N.D

جدول شماره ۴: مقاومت دارویی در هلیکوباکتر پیلوری، مطالعات خارج کشور

درصد مقاومت	مرجع	روش مورد مطالعه	سیپروفلوکساسین	کلاریترومایسین	آموکسی سیلین	فورا زولیدون	تراسایکلین	مترونیدازول
آلمان	۹	آگار دیلیوشن	N.D	۲%	۰%	N.D	N.D	۲۶%
ایتالیا	۲۳	آگار دیلیوشن	N.D	۲۴%	۲%	N.D	۴%	۳۶%
مکزیک	۲۲	دیسک دیفیوژن	N.D	۲۵%	۰%	N.D	N.D	۷۶/۳%
فرانسه	۱۱	آگار دیلیوشن	۱۷%	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
کره جنوبی	۲۴	دیسک دیفیوژن	N.D	N.D	N.D	۲%	۲%	۵۲%
برزیل	۲۶	آگار دیلیوشن	N.D	۹%	N.D	N.D	N.D	۵۳%
مطالعه حاضر		دیسک دیفیوژن	۲۵%	۲۵%	۳۵%	۲۴%	۹%	۷۱%

non-determined :N.D

آن در درمان‌های ثانویه هلیکوباکتر پیلوری، تردید زیادی را در استعمال آن ایجاد می‌کند. میزان مقاومت به سیپروفلوکساسین در مطالعه رافعی و همکاران (۲۱) در تبریز ۷ درصد گزارش شده است که میزان کمتری از درصد گزارش شده ما است، این درحالیست که در مطالعه فلسفی و صفارزاده مقاومتی بالاتر از میزان مطالعه ما تعیین شده است (۱۹، ۱۸). تفاوت در میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی در مطالعات نامبرده می‌تواند ناشی از اختلاف در روش‌های آزمایشگاهی به کار رفته شده در این مطالعات باشد. در مطالعات خارج از کشور تنها از کشور فرانسه در یک مطالعه میزان مقاومت سیپروفلوکساسین ۱۷ درصد ذکر شده است که کمتر از میزان بدست آمده در مطالعه ماست، البته تفاوتی در متدولوژی این دو مطالعه یافت نشد (۱۱). مقاومت هلیکوباکتر پیلوری به کلاریترومایسین در دنیا با مقادیر متفاوتی گزارش شده

است، بطوری که در کشورهای پرتغال (۱۰)، عربستان (۱۳)، کره جنوبی (۲۴)، چین (۲۵) و ایران (۸) میزان مقاومت حداکثر ۲۰ درصد ولی در آلمان ۵۸ درصد (۹) و ایتالیا ۳۲ درصد (۲۳) گزارش شده است. در مطالعه محمدی و همکاران (۸) در تهران، مقاومت به کلاریترومایسین ۱۷ درصد گزارش شده که در مقایسه با مطالعه حاضر درصد کمتری می‌باشد. بر طبق توصیه‌های سلگرا و مالفرینگر (۱۴) استفاده از کلاریترومایسین در مناطقی با مقاومت بالاتر از ۲۰ درصد باید با دقت بیشتری صورت پذیرد. در مطالعه حاضر بیشترین درصد مقاومت برای کلاریترومایسین در داخل کشور گزارش شده است. در کشور کره جنوبی (۲۴) مقاومت به فورازولیدون حدود ۱/۵ درصد بود که با میزان آن در مطالعه ما قابل قیاس نیست (۲۴ درصد). در مطالعه فلاحی و همکاران و نیز سیاوشی و همکاران میزان مقاومت به فورازولیدون صفر

درصد گزارش شده است، این در حالیست که رافعی و همکارانش میزان مقاومت را در حدود ۹ درصد ذکر کرده‌اند. در مطالعه ما درصد بالایی از مقاومت به فورازولیدون مشاهده شده که تا حد زیادی می‌تواند موجب تغییر نگرش در استعمال این داروی جدیدالورود شود. آمار دیگری از چگونگی مقاومت به فورازولیدون در ایران موجود نیست. مطالعه نقش‌وار و همکارانش در شهرستان ساری مویید حساسیت ۱۰۰ درصدی آموکسی سیلین می‌باشد (۱۵). میزان مقاومت آموکسی سیلین در چین ۷۱ درصد (۲۵) و در برزیل ۲۹ درصد (۳۱) است و در بیشتر کشورهای دنیا نیز مقاومت نسبت به آموکسی سیلین بالا نیست (جدول شماره ۴). در مطالعه حاضر مقاومت به آموکسی سیلین ۳۵ درصد گزارش شده است که بسیار بالاتر از گزارشات دیگر نقاط دنیاست ولی در داخل کشور نتایج مطالعات فلسفی و رافعی از درصدهای بالایی؛ به ترتیب ۴۲ درصد و ۵۹ درصد خبر می‌دهد (جدول شماره ۳). این آمار حاکی از آن دارد که اگرچه میزان مقاومت گزارش شده برای آموکسی سیلین در این مطالعه از بقیه نقاط دنیا بالاتر است ولی در قیاس با مطالعات داخل کشور، درصد خیلی بالایی محسوب نمی‌شود. در بین آنتی بیوتیک‌های استفاده شده علیه هلیکوباکتر پیلوری، بیشترین اطلاعات از مترونیدازول در دسترس است. در مطالعه ما مقاومت نسبت به مترونیدازول ۷۱ درصد تعیین شد؛ که در مقایسه با تحقیق محمدی و همکاران (۷۵/۴ درصد) (۸) تفاوت چندانی ندارد. در مطالعه نقش‌وار و همکاران (۱۵) که در شهرستان ساری انجام شد، مقاومت به مترونیدازول ۳۸ درصد گزارش شده است که این درصد حاکی از افزایش شدید میزان مقاومت به مترونیدازول در این ناحیه از کشور است. در کشورهای عربستان (۱۳) و چین (۲۵) مقاومت به مترونیدازول به آمار گزارش شده در ایران نزدیک است که احتمالاً به دلیل توزیع منطقه‌ای مقاومت به این آنتی بیوتیک است. در بین کشورهای خارجی تنها مکزیک (۲۲) از مقاومت بالاتری نسبت به

مطالعه ما برخوردار است (۷۶/۳ درصد) و در بقیه موارد میزان مقاومت پائینتر از میزان مقاومت در مطالعه حاضر بوده است. در مطالعات فلسفی (۱۸) و رافعی (۲۱) مقادیر مقاومت بالاتر از میزان مطالعه حاضر گزارش گردیده است، بخصوص در مطالعه رافعی و همکاران (۲۱) که مقاومت ۹۵ درصد گزارش شده است؛ این تفاوت می‌تواند ناشی از تفاوت در روش‌های آنتی بیوگرافی مورد استفاده دو گروه باشد. مقاومت به تتراسایکلین در مطالعه حاضر حدود ۱۴ درصد گزارش شده که در قیاس با مطالعه محمدی و همکاران (۸) افزایش اندکی را نشان می‌دهد. در مطالعه رافعی (جدول شماره ۳) مقاومت برای تتراسایکلین ۳۲ درصد ذکر شده است که بالاترین میزان مقاومتی است که تاکنون برای تتراسایکلین ذکر شده است. در کشورهای ایتالیا (۲۳)، عربستان (۱۳) و کره جنوبی (۲۴) میزان مقاومت از ۵ درصد تجاوز نکرده؛ جالب آن است که در کشور چین (۲۵) میزان مقاومت علیه تتراسایکلین تا ۵۰ درصد هم گزارش شده است. بدین ترتیب مطالعه ما نشان داد که میزان مقاومت به آموکسی سیلین و کلاریترومایسین در این منطقه بسیار بالاست. درحالیکه در بیشتر نواحی کشور بیشتر از رژیم Sequential همراه با آموکسی سیلین و کلاریترومایسین استفاده می‌شود (۷)، پیشنهاد می‌شود تا هرچه سریعتر جایگزین‌هایی برای این دو آنتی بیوتیک ارائه شود.

نتایج این مطالعه تاکید می‌کند که مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک‌های رایج در رژیم‌های دارویی علیه هلیکوباکتر پیلوری در حال افزایش است. از طرفی ما تا پدیدار شدن آنتی بیوتیک‌های جدید، همچنان رژیم چند دارویی را برای درمان و ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری توصیه می‌کنیم. در پایان نیز تاکید می‌کنیم که کشت و تعیین حساسیت برای تعیین الگوهای مقاومت دارویی این باکتری در مناطق جغرافیایی مختلف پیش از شروع درمان ضروریست.

سیاسگزاری

عابدیان، که کمال همکاری را داشتند قدردانی نماییم. ضمناً از خانم عبدولی که در ویرایش مجدد متن این مقاله ما را یاری کردند نیز تشکر و قدردانی می نمایم.

در پایان بر خود لازم میدانیم تا از زحمات پرسنل زحمتکش مجتمع پزشکی طوبی و کارشناسان گروه میکروبیولوژی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، بخصوص خانم پولادوند و خانم خرم و آقای میرابی و خانم

References

1. World Health Organization: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human, Geneva: World Health Organization 1994; 61: 177-240.
2. Wotherspoon AC. Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and *Helicobacter pylori*. *Annu Rev Med* 1998; 49: 289-299.
3. Harris A, Misiewicz J. Management of *Helicobacter pylori* infection. *Br Med J* 2001; 323: 1047-1049.
4. Frenck RW, Clemens J. *Helicobacter pylori* in the developing. *World Microbes Infect* 2003; 5: 705-713.
5. Babamahmoodi F, Ajami A, Kalhor M, Khalilian A, Sharifi Gh. Investigation on seroepidemiological infection of *Helicobacter pylori* in Sari city at 2001. *J Mazand Univ Med Sci* 2004; 14(43): 39-48 (Persian).
6. Malfertheimer P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht 2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-180.
7. Saberi-Firoozi M, Nejabat M. Experiences with *Helicobacter Pylori* Treatment in Iran, *IJMS* 2006; 31: 4-11(Persian).
8. Mohammadi M, Doroud D, Mohajerani N, Massarrat S. *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance in Iran. *World J Gastroenterol* 2000; 11(38): 6009-6013.
9. Heep M, Kista M. Secondary resistance among 554 isolates of *Helicobacter pylori* after failure of therapy, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 538-542.
10. Cabrita J, Oleastro M, Matos R, Manhente A. Features and trends in *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Lisbon Portugal (1990-9). *J Antimicrobial Chemotherapy* 2000; 46: 1029-1031.
11. Picot S, Sapin G, Michault A, Faulques B. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Reunion Island: therapeutic consequences, *Bull Soc Pathol Exot* 2002; 95: 66-70.
12. Toro C, Garcia SJ. Prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance to eight antimicrobial agents in a hospital in Madrid, *Rev Esp Quimioter* 2001; 14: 172-176.
13. Eltahawy AT. Prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance to several antimicrobials in a Saudi Teaching Hospital, *Med Princ Pract* 2002; 11: 65-68.
14. Selgrad M, Malfertheimer P. New strategies for *Helicobacter pylori* eradication, *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 1-5.
15. Naghshvar F, Fakheri H, Tirgar, Torabizadeh Zh, Emadian O, Maleki E, Zare A. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from patients admitted to Imam Hospital, Sari, Iran, 2002-2003. *J Mazand Univ Med Sci* 2004; 15(48): 99-104 (Persian).
16. Siavoshi F, Pourkhajeh AH, Merat S, Asl-Soleimani H, Heydarian E, Khatibian M, et al.

- Susceptibility of various strains of *Helicobacter pylori* to selected agents. *Arch Iranian Med* 2000; 3: 60-63.
17. Clidna MN The PHLS *Helicobacter* Working Group: Robert Owen, David Tompkins, Peter Hawtin, Kenneth McColl, Ashley Price, Gillian Smith and Louise Teareh *Helicobacter pylori* susceptibility testing by disc diffusion. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2002; 49: 601-609.
 18. 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. *JCM* 2004, 42(1): 387-389.
 19. Safaralizadeh R, Siavoshi F, Malekzadeh R. Antimicrobial effectiveness of furazolidone against metronidazole resistant strains of *Helicobacter pylori*. *East Mediterr Health J* 2006; 12: 286-293.
 20. Fallahi Gh.H, Malek nejad Sh. *Helicobacter pylori* culture and antimicrobial resistance in Iran. *Iranian J Pediat* 2007; 74: 127-130.
 21. Rafeey M, Ghotaslou R, Nikvash S. Primary resistance in *Helicobacter pylori* isolated in children from Iran. *Arch Iranian Med* 2007; 13: 291-295.
 22. Megrand F. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(2): 535-537.
 23. Toracchio S, Marzio L. Primary and secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated in central Italy during the years 1998-2002. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 541-545.
 24. Kim JJ, Reddy R, Lee M, Kim JG. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* from Korea. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 459-461.
 25. Wu H, Shi XD, Wang HT and Lin jx. Resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole, tetracycline and amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 121-123.
 26. Mendoca S, Ecclissato C, Sortori MS, Godoy AP. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline and furazolidone in Brazil. *Helicobacter* 2000; 5: 79-84.