View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Simorgh Research Repository

● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ هجدهم، شمارهٔ ۱، ص ۸۲-۷۳، ۱۳۸۹

مقالهٔ پژوهشی

بررسی الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سویه‌های هلیکوباکترپیلوری جداشده از بیماران شهر کرمان در سال ۱۳۸۸

محمد سواری[۱]، حمید عبداللهی*[۲]، محمدجواد زاهدی[۳]، صدیف درویش‌مقدم[۳]، مهدی حیات‌بخش‌عباسی[۳]

خلاصه

مقدمه: پیامدهای عفونت با هلیکوباکترپیلوری شامل گاستریت، زخم پپتیک و آدنوکارسینومای معده است که در ایران شایع می‌باشند. از آنجا که الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی هلیکوباکترپیلوری از لحاظ جغرافیایی متفاوت می‌باشد نیاز جدی برای مطالعات منطقه‌ای وجود دارد.

روش: تعداد۶۳ ایزوله هلیکوباکترپیلوری از فروردین ماه تا آذر ماه ۱۳۸۸ از کشت نمونه‌های بیوپسی معده ۱۹۱ بیمار مراجعه‌کننده به بخش اندوسکوپی بیمارستان افضلی‌پور شهر کرمان جدا شد. مشخصات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس، علت مراجعه، سابقه مصرف دارو و... قبل از نمونه‌برداری ثبت شد و وضعیت حساسیت به شش آنتی‌بیوتیک رایج در درمان عفونت هلیکوباکترپیلوری، شامل مترونیدازول، کلاریترومایسین، تتراسایکلین، آموکسی‌سیلین، سیپروفلوکساسین و فورازولیدون بررسی شد. برای تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌ها از روش Modified disk diffusion test استفاده شد. داده‌ها با استفاده از برنامه SPSS16 تحلیل و برای تعیین معنی‌داری، آزمون مجذور مربعات مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: میزان مقاومت به مترونیدازول ۵۵/۵٪، کلاریترومایسین ۳۰/۱٪، تتراسایکلین ۳/۱٪، آموکسی‌سیلین ۲۶/۹٪ و سیپروفلوکساسین ۷/۹٪ بود و هیچ مقاومتی به فورازولیدون مشاهده نشد. در این مطالعه از ۶۳ ایزوله هلیکوباکترپیلوری ۸ ایزوله (۱۲/۷٪) به هر شش آنتی‌بیوتیک کاملاً حساس بودند، ۳۵ نمونه (۵۵/۶٪) تنها به یک آنتی‌بیوتیک مقاوم بودند، ۱۶ نمونه (۲۵/۴٪) به ۲ آنتی‌بیوتیک و ۴ نمونه (۶/۳٪) به ۳ آنتی‌بیوتیک مقاومت نشان دادند. مقاومتی به بیش از ۳ دارو مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: با توجه به میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این مطالعه به‌نظر می‌رسد که باید تست تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی در مورد ایزوله‌های هلیکوباکترپیلوری قبل از شروع درمان انجام شود.

واژه‌های کلیدی: هلیکوباکترپیلوری، آنتی‌بیوتیک، مقاومت آنتی‌بیوتیکی

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد میکروب‌شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان ۲- دانشیار گروه میکروب و ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان ۳- دانشیار مرکز تحقیقات فیزیولوژی و گروه داخلی، دانشکده پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

* **نویسنده مسؤول، آدرس:** گروه میکروب و ویروس‌شناسی دانشکده پزشکی افضلی‌پور، انتهای بلوار ۲۲ بهمن، کرمان ● **آدرس پست الکترونیک:** Hamid_Abdollahi@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۳/۱۷ **دریافت مقاله اصلاح شده :** ۱۳۸۹/۷/۲ **پذیرش مقاله:** ۱۳۸۹/۷/۲۱

مقدمه

هلیکوباکترپیلوری یک باکتری گرم منفی، میکروآئروفیلیک و مارپیچی است که تقریباً در معده نیمی از جمعیت جهان استقرار یافته است (۱). موکوس معده مهم‌ترین زیستگاه هلیکوباکتر پیلوری و به ندرت بقیه گونه‌های هلیکوباکتر است. باکتری درون و زیر لایه موکوسی که مخاط معده را می‌پوشاند و pH نزدیک به خنثی دارد زندگی می‌کند (۲).

هرچند، گزارش‌هایی از وجود هلیکوباکترپیلوری در پلاک‌های دندانی، بزاق و مدفوع حیوان و انسان و یا حضور هلیکوباکترپیلوری، هلیکوباکترپلوروم (*H.pullorum*) و هلیکوباکتر کوله‌سیستوس (*H.cholecystus*) در بافت کبد و بافت صفراوی وجود دارد. اما این گزارش‌ها بیشتر بر اساس PCR و نه کشت، استوار هستند و زنده بودن یا نبودن این ارگانیسم‌ها در این بافت‌ها مشخص نیست (۲). هلیکوباکترپیلوری توانایی زیادی در تولید اوره‌آز، کاتالاز، اکسیداز و آلکالین فسفاتاز دارد. به‌علاوه همه سویه‌ها، DNase، لوسین‌آمینوپپتیداز و گاماگلوتامیل آمینوپپتیداز تولید می‌کنند. میزبان طبیعی هلیکوباکترپیلوری معمولاً انسان است. ارگانیسم‌های بسیار مشابه اما قابل تفکیک، از پریمات‌ها جدا شده‌اند (۳). شیوع عفونت در بزرگسالان ایرانی براساس اطلاعات سرولوژی تا ۸۰٪ گزارش گردیده است. این عفونت منجر به بروز گاستریت، زخم پپتیک و آدنوکارسینومای معده می‌شود که در ایران شایع می‌باشند (۴). در مطالعه زاهدی و همکاران در سال ۱۳۷۹ در کرمان، میزان عفونت به هلیکوباکترپیلوری ۶۱/۶٪ گزارش شده است (۵). اخیراً دو رژیم دارویی به‌صورت معمول برای درمان این عفونت پیشنهاد می‌شود:

۱) رژیم سه دارویی شامل: اومپرازول، کلاریترومایسین و آموکسی‌سیلین و یا مترونیدازول و ۲) درمان چهار دارویی شامل: یک مشتق بیسموت، مترونیدازول، تتراسایکلین و یک مهارکننده اسید معده. نتیجه درمان تحت تأثیر پاسخ بیماران به داروهای تجویز شده، وجود مقاومت‌های اولیه به دو آنتی‌بیوتیک کلیدی ضدهلیکوباکترپیلوری یعنی مترونیدازول و کلاریترومایسین، طول دوره نهایی درمان و دوز تجویز شده می‌باشد (۶).

مقاومت یک باکتری به چند ماده ضدباکتریایی، شیوع فزاینده‌ای پیدا کرده‌است. دو مکانیسم اصلی این پدیده، کسب چند ژن مقاوم غیرمرتبط و نیز ایجاد جهش‌هایی در یک ژن منفرد یا مجموعه ژنی است که باعث مقاومت به یک سری ترکیبات غیرمشابه می‌گردد. ایجاد سویه‌های مقاوم به چند دارو با کسب ژن‌های متعدد، طی مراحل متوالی انتقال ژن و انتخاب محیطی در مناطقی که استفاده از داروهای ضدمیکروبی زیاد است رخ می‌دهد (۷) .

از آنجا که الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی هلیکوباکترپیلوری با توجه به وضعیت جغرافیایی متفاوت هستند بنابراین نیاز جدی برای مطالعات منطقه‌ای محسوس می‌باشد که پیامد آن تجویز مناسب‌ترین داروها خواهد بود (۴).

روش بررسی

جمعیت مورد مطالعه، بیماران مراجعه‌کننده به بخش اندوسکوپی بیمارستان افضلی‌پور در شهر کرمان بودند. بیمارانی که حداقل برای دو هفته داروهایی مثل اومپرازول و یا مهارکننده H2 مصرف نکرده بودند به دلیل این که شانس مثبت‌شدن کشت در آنها زیاد است ترجیح داده می‌شدند (۷). اما این محدودیت لازم‌الاجرا نبود زیرا هدف جداسازی حداقل ۶۰ ایزوله هلیکوباکترپیلوری (با توجه به محاسبات آماری تعیین حجم نمونه) از بیماران این منطقه در نظر گرفته شده بود.

رضایت کتبی برای شرکت در این طرح، از بیماران اخذ شد. اطلاعات جمعیتی بیماران شامل سن، جنس، علت مراجعه، سابقه مصرف دارو و ... از طریق پرسشنامه

جمع‌آوری و برای تحلیل آماری مورد استفاده قرارگرفت. جمعیت مورد مطالعه به ۴ گروه سنی زیر ۳۰ سال، ۳۰ تا ۴۰ سال، گروه ۴۱ تا ۵۰ سال و بیش از ۵۰ سال تقسیم شد.

نمونه‌گیری، کشت و شناسایی

از هر بیمار سه نمونه بیوپسی از ناحیه آنتروم گرفته می‌شد که یک نمونه برای انجام تست اوره‌آز سریع (در یک لوله) و دو نمونه دیگر (در یک لوله جهت افزایش شانس مثبت‌شدن کشت) در صورت مثبت‌شدن تست اوره‌آز برای کشت اختصاص می‌یافت. برای انتقال نمونه‌ها از لوله‌های استریل حاوی ۵۰۰ میکرولیتر سرم فیزیولوژی استفاده می‌شد اما اگر مدت زمان انتقال بیش از ۳ ساعت تخمین زده می‌شد آن گاه از محیط انتقالی استووارت و یا محیط BHI broth (مرک آلمان) استفاده می‌شد (۸).

در آزمایشگاه، نمونه‌های اوره‌آز مثبت که در ۵۰۰ میکرولیتر محلول نمکی استریل قرار داشتند توسط دستگاه هموژنیزر دستی له شده و ۱۰۰ میکرولیتر از آن روی محیط کشت بروسلاآگار (مرک آلمان) حاوی ۱۰٪ خون گوسفند و مکمل اختصاصی دارای آنتی‌بیوتیک‌های وانکومایسین، تری‌متوپریم و آمفوتریسین B (کمپانی سیگما) تلقیح می‌شد. پلیت‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۵ روز تحت شرایط میکروائروفیلیک (درون جار دارای گاز پک anaerocult c از شرکت Merck و یا CO_2 - انکوباتور) قرار داده می‌شدند (۹). شناسایی و تشخیص هلیکوباکترپیلوری با استفاده از خصوصیات سلولی در رنگ‌آمیزی گرم، مورفولوژی کلنی و مورفولوژی باکتری، فعالیت اوره‌آز، کاتالاز و اکسیداز صورت می‌گرفت (۴). پس از جداسازی باکتری و تأیید و شناسایی آن به‌وسیله تست‌های ذکر شده، ۳ تا ۴ کلنی از باکتری در میکروتیوب‌های حاوی ۱/۵ میلی‌لیتر BHI broth و یا TSB broth (مرک آلمان) همراه با ۴۰٪ گلیسرول حل شده و سپس به فریزر ۷۰- درجه سانتی‌گراد منتقل و تا زمان انجام تست‌های آنتی‌بیوگرام و طالعات بیشنر نگهداری می‌شدند (۱۰).

در این مطالعه حساسیت هلیکوباکترپیلوری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های کلاریترومایسین، مترونیدازول، آموکسی‌سیلین، تتراسایکلین، سیپروفلوکسازین و فورازولیدون تعیین شد. لازم به ذکر است که در این طرح از روش اختصاصی پیشنهاد شده توسط NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) استفاده شد (۱۱).

تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی

در این مطالعه از روش Modified disc diffusion susceptibility test استفاده گردید که در آن سوسپانسیونی از کشت پنج روزه باکتری در سرم فیزیولوژی تا رسیدن به کدورتی معادل 4 Mc Farland ($12x10^8$CFU/ml) تهیه شد. پلیت‌های حاوی مولر هینتون‌آگار (مرک آلمان) که توسط ۱۰٪ خون گوسفند (شرکت داروا‌ش) غنی‌سازی شده بودند با سوابی از سوسپانسیون آماده شده تلقیح شدند (دیسک‌های کلاریترومایسین (Mast) (2µg)، مترونیدازول (Mast) (5µg)، آموکسی‌سیلین (پادتن طب) (10µg)، تتراسایکلین (پادتن طب) (30µg)، سیپروفلوکسازین (پادتن طب) (5µg) و فورازولیدون (پادتن طب) (12µg) با فاصله ۲۵ میلی‌متر از یکدیگر به‌صورت جداگانه برای هر ایزوله در پلیت‌ها قرار داده‌شد. پلیت‌ها برای ۷۲ ساعت در ۳۷ درجه سانتی‌گراد تحت شرایط میکروآئروفیلیک که توسط گازپک تأمین می‌شد نگهداری شدند و سپس قطر هاله عدم رشد به‌وسیله خط‌کش و بر حسب میلی‌متر اندازه‌گیری شد. قطر هاله‌های عدم رشد برای تعیین وضعیت حساس به این صورت بود: برای تتراسایکلین $\geq$ 20mm، برای آموکسی‌سیلین $\geq$ 11mm، برای مترونیدازول $\geq$ 21mm و در مورد کلاریترومایسین وجود هر اندازه هاله به‌عنوان حساس منظور شد. لازم به ذکر است که اعداد کمتر را برای هر

مورد مقاوم قلمداد کرده و وضعیت نیمه حساس مد نظر قرارنمی‌گرفت. قطر هاله عدم رشد در مورد فورازولیدون 16mm ≥ و در مورد سیپروفلوکسازین 30mm ≥ به عنوان حساس در نظر گرفته شد (۷،۱۱).

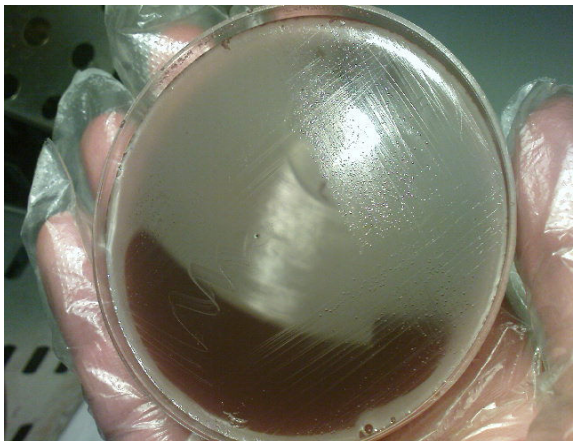
تحلیل آماری

از برنامه SPSS16 برای تحلیل آماری داده‌ها استفاده و از آزمون آماری pearson chi-square test برای تعیین معنی‌داری استفاده شد.

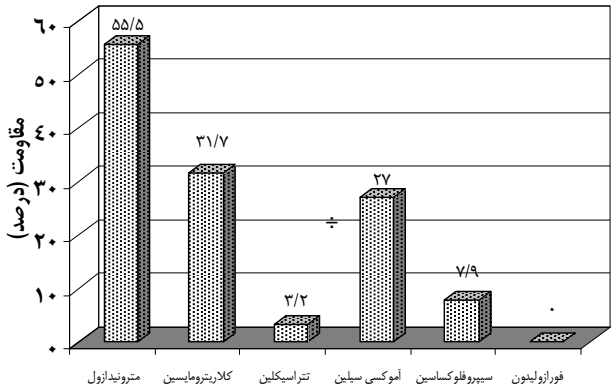
نتایج

از ۱۹۱ بیمار مراجعه کننده به بخش اندوسکوپی ۵۷/۶٪ زن (۱۱۰ مورد) و ۴۲/۴٪ مرد (۸۱ مورد) بودند. جوان‌ترین فرد مورد مطالعه ۱۴ سال و مسن‌ترین آنها ۸۴ سال سن داشتند. از نظر توزیع سنی ۲۴/۶٪ زیر ۳۰ سال، ۲۶/۱٪ ۳۰ تا ۴۰ سال، ۲۰/۴٪ ۴۱ تا ۵۰ سال و ۲۸/۷٪ بالای ۵۰ سال بودند.

در مجموع ۹۲/۶٪ از بیماران (۱۷۷ مورد) به‌علت درد در ناحیه اپی‌گاستر معده (درد سر دل) و در مرتبه بعد ۶۴/۹٪ (۱۲۴ مورد) به‌علت دیس‌پپسیا (سوزش) مراجعه کرده‌بودند. قابل ذکر است که بیماران معمولاً با چندین علامت مراجعه می‌کردند. از نظر سابقه مصرف دارو، اومپرازول با ۵۷/۶٪ (۱۱۰ مورد) در مرتبه اول و آنتی‌بیوتیک با ۱۴/۱٪ (۲۷ مورد) در مرتبه بعدی قرار داشتند. بیشترین مشکل بیماران گاستریک انتروپاتی (اریتم در ناحیه آنتروم معده) با ۷۱/۲٪ (۱۳۶ مورد) و در مرتبه بعد اروزی گاستروپاتی با ۲۱٪ (۱۱ مورد) بود. در مجموع ۴۷/۶٪ (۹۱ مورد) از نمونه‌های بیوپسی اوره‌آز مثبت و ۵۲/۳٪ (۱۰۰ نمونه) اوره‌آز منفی بودند. از کل جمعیت مورد مطالعه ۶۳ ایزوله هلیکوباکترپیلوری (۳۳٪) در کشت جدا شد. (شکل ۱: مورفولوژی کلنی هلیکوباکترپیلوری) و ۶۹/۲٪ از نمونه‌های اوره‌آز مثبت (۶۳ مورد) کشت مثبت بودند.

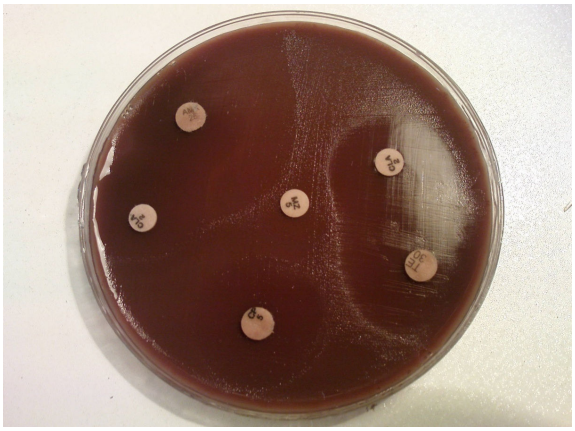


تصویر ۱. *مورفولوژی کلنی‌های هلیکوباکترپیلوری در کشت نمونه بیوپسی معده بعد از ۵ روز*

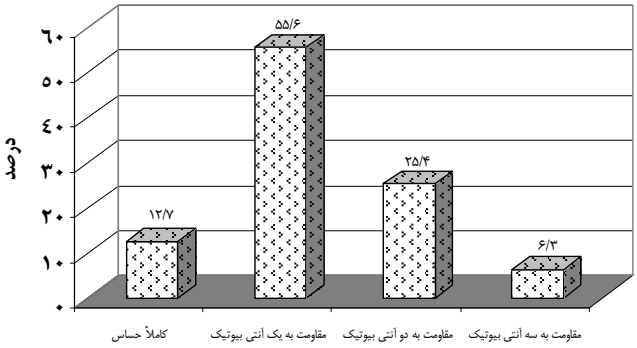


نمودار ۱. *توزیع فراوانی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف در میان ایزوله‌های هلیکوباکترپیلوری*

وضعیت مقاومت ایزوله‌های هلیکوباکترپیلوری کسب شده از بیماران شهر کرمان در سال ۱۳۸۸ در نمودار ۱ و نمونه انجام تست آنتی‌بیوگرام در شکل ۲ به نمایش درآمده است. در این مطالعه سویه‌هایی با مقاومت چندگانه (MDR) نیز شناسایی شدند که وضعیت فراوانی آنها در نمودار ۲ قابل مشاهده است.



تصویر ۲. *تست آنتی‌بیوگرام برای ایزوله‌های هلیکوباکترپیلوری به روش Disk diffusion*



نمودار ۲. *توزیع فراوانی ایزوله‌های کاملاً حساس، ایزوله‌های با مقاومت تک دارویی و ایزوله‌های با مقاومت چندگانه هلیکوباکترپیلوری*

بحث و نتیجه‌گیری

از آنجا که مترونیدازول و کلاریترومایسین دو داروی کلیدی در درمان عفونت‌های هلیکوباکترپیلوری می‌باشند (۱۲) در این مطالعه تأکید بر این دو آنتی‌بیوتیک بود.

در این مطالعه مقاومت به مترونیدازول به‌طور چشمگیری بالا بود (۵۵/۵٪) که با نتایج اخیر سیاووشی و همکاران در تهران (۵۵/۶) بسیار نزدیک می‌باشد (۱۳). ضمن اینکه در اکثر ایزوله‌های مقاوم، قطر هاله عدم رشد برابر با صفر بود. هم‌چنین نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعه کهن طب و همکاران در شیراز که در آن مقاومت به مترونیدازول ۷۲/۶٪ گزارش گردیده (۱۴) و هم‌چنین مطالعه‌ای که محمدی و همکاران در تهران انجام داده‌اند و مقاومت به مترونیدازول را ۵۲٪ گزارش کرده‌اند (۴) هم‌خوانی دارد. هر چند خاشعی و همکاران در اصفهان میزان مقاومت به مترونیدازول را ۱۸/۷٪ گزارش نموده‌اند (۱۵).

به‌نظر می‌رسد کاربرد گسترده مترونیدازول هم در عفونت‌های هلیکوباکترپیلوری و هم در سایر عفونت‌ها، مثل عفونت‌های انگلی، باعث ظهور ایزوله‌های با مقاومت بالا به این آنتی‌بیوتیک شده است. بدین ترتیب که به‌کارگیری گسترده از مترونیدازول در درمان، ایزوله‌های حساس را از بین می‌برد و باعث می‌شود که جمعیتی از ایزوله‌ها که به این آنتی‌بیوتیک مقاوم بوده و در اقلیت بوده‌اند تکثیر یافته و ظهور پیدا کنند. در واقع دارو به‌عنوان یک عامل خارجی، و طی فرایند انتخاب طبیعی باعث جایگزین شدن جمعیت اکثریت حساس به‌وسیله جمعیت اقلیت مقاوم می‌شود (۱۲،۱۶،۱۷).

در این مطالعه میزان مقاومت به کلاریترومایسین ۳۰/۱٪ به‌دست آمد که با نتایجی که کهن طب و همکاران در شیراز (۱۴) و سیاووشی و همکاران در تهران (۱۳) و نیز محمدی و همکاران در تهران (۴) به‌دست آورده‌اند (به‌ترتیب ۹/۴٪، ۷/۳٪ و ۲۰٪) هم‌خوانی چندانی ندارد.

کلاریترومایسین از آنتی‌بیوتیک‌های گروه ماکرولید است که طی سالیان گذشته به‌علت گران بودن، در ایران مصرف چندانی نداشته است. اما امروزه به‌علت تولید این دارو در کشور، در دسترس قرار گرفته و به‌صورت گسترده‌ای، مخصوصاً در درمان عفونت‌های هلیکوباکترپیلوری استفاده می‌شود. همین موضوع خود می‌تواند علتی برای بروز مقاومت بالا به این آنتی‌بیوتیک باشد. هم‌چنین استفاده از این آنتی‌بیوتیک به‌صورت تک

دارویی خود باعث بروز سویه‌های مقاوم می‌باشد. از آنجا که ماکرولیدها با مکانیسم مشابهی عمل می‌کنند و طبیعتاً باکتری‌ها هم با مکانیسم‌های نسبتاً مشابهی نسبت به آنها مقاومت پیدا می‌کنند لذا به‌کار بردن گسترده سایر داروهای گروه ماکرولید در درمان سایر عفونت‌ها احتمالاً می‌تواند باعث ایجاد مقاومت به کلاریترومایسین، هنگام درمان عفونت های هلیکوباکترپیلوری گردد. مشخص شده که میزان مقاومت به کلاریترومایسین در کشورهایی که به‌صورت گسترده از ماکرولیدها در درمان عفونت‌ها استفاده می‌شود نسبت به کشورهایی که کمتر از این گروه از آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده می‌کنند بالاتر است (۴).

در سایر نقاط جهان هم میزان مقاومت به این دو آنتی‌بیوتیک کلیدی قدری متفاوت است. برای مثال در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۰ توسط Elviss و همکاران در لندن صورت گرفت ۱۱٪ مقاومت به کلاریترومایسین و ۵۹٪ مقاومت به مترونیدازول مشاهده شد (۱۸). هم‌چنین در مطالعه دیگری که در ترکیه توسط Bagalan و همکاران در سال ۲۰۰۶ انجام شد میزان مقاومت به کلاریترومایسین ۲۷/۶٪ گزارش گردید (۱۹). به‌نظر می‌رسد دلیل این تفاوت در میزان مقاومت به داروها علاوه بر اختلاف در سوش‌های غالب باکتری در نقاط مختلف دنیا، با فرهنگ عامه مردم در استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها نیز مرتبط باشد.

در این مطالعه رابطه معنی‌داری بین جنسیت بیماران با مقاومت به مترونیدازول و کلاریترومایسین مشاهده نشد و ۵۵/۳٪ (۲۱ مورد از ۳۸ مورد) از جمعیت زنان و ۵۶٪ (۱۴ مورد از ۲۵ مورد) از جمعیت مردان به مترونیدازول مقاومت نشان دادند. ۳۶/۸٪ (۱۴ مورد از ۳۸ مورد) از جمعیت زنان و ۲۴٪ (۶ مورد از ۲۵ مورد) از جمعیت مردان به کلاریترومایسین مقاوم بودند. در مطالعه‌ای که توسط Cameron و همکاران در بریتانیا در سال ۲۰۰۰ انجام شد مشاهده گردید مقاومت به مترونیدازول در زنان نسبت به مردان معمول‌تر است و رابطه معنی‌داری بین مقاومت به کلاریترومایسین با جنسیت بیماران مشاهده نشد (۲۰). در این مطالعه رابطه معنی‌داری بین مقاومت به مترونیدازول و سن بیماران مشاهده شد ($P<0/05$) به این صورت که ۷۵٪ از افراد گروه سنی ۴۰-۳۰ سال، ۶۱٪ از افراد گروه سنی بالاتر از ۵۰ سال، ۵۰٪ از گروه سنی ۵۰-۴۱ سال و در نهایت ۲۶/۷٪ از گروه سنی کمتر از ۳۰ سال مقاومت به مترونیدازول را نشان دادند. اما چنین ارتباطی در مورد کلاریترومایسین مشاهده نشد. علت این امر شاید به این دلیل باشد که میزان آلودگی در این گروه سنی هم بالاتر است. ملک‌زاده و همکاران در سال ۲۰۰۴ اعلام کردند که طبق یافته‌های سرو اپیدمیولوژیک، ۹۰٪ از بزرگسالان بالای ۳۵ سال به عفونت با هلیکوباکترپیلوری مبتلا می‌شوند (۲۱). Elviss و همکاران در لندن رابطه معنی‌داری بین سن بیماران و مقاومت به مترونیدازول و کلاریترومایسین مشاهده نکردند (۱۸). در مطالعه حاضر رابطه معنی‌داری بین مصرف آنتی‌بیوتیک و مقاومت به مترونیدازول و کلاریترومایسین مشاهده نشد و ۷۱/۴٪ از کسانی که آنتی‌بیوتیک مصرف کرده بودند (۵ مورد از ۷ مورد) به مترونیدازول مقاومت نشان دادند در حالی که ۵۳/۶٪ از کسانی که آنتی‌بیوتیک مصرف نمی‌کردند (۳۰ مورد از ۵۶ مورد) نیز به مترونیدازول مقاوم بودند. ۲۸/۶٪ از کسانی که آنتی‌بیوتیک مصرف کرده بودند (۲ مورد از ۷ مورد) و ۳۲/۱٪ از کسانی که آنتی‌بیوتیک مصرف نکرده بودند (۱۸ مورد از ۵۶ مورد) به کلاریترومایسین مقاومت نشان می‌دادند. البته با توجه به اینکه منظور، مصرف آنتی‌بیوتیک در دو هفته گذشته بود این نمی‌تواند ملاک مناسبی برای سنجش رابطه مصرف آنتی‌بیوتیک با ایجاد مقاومت به دارو باشد چرا که احتمالاً بیماران به‌علت عفونت‌های دیگر و خارج از بازه زمانی تعریف شده برای این طرح آنتی‌بیوتیک مصرف کرده‌اند. حتماً باید توجه نمود که مقاومت باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها ممکن است قبل از انتقال به میزبان جدید پدید آمده‌باشد. در این بررسی فورازولیدون

بهترین و موثرترین آنتی‌بیوتیک بر علیه هلیکوباکترپیلوری بود اما نباید از نظر دور داشت که مصرف این دارو از سال ۱۹۹۱ توسط FDA به‌علت سرطان‌زا بودن آن در ایالات‌متحده ممنوع شده است (۲۲).

در مطالعه کهن طب و همکاران (۲۰۰۷) در شیراز مقاومتی به فورازولیدون مشاهده نشده است (۱۴) که با یافته‌های مطالعه حاضر کاملاً همخوانی دارد. محمدی و همکاران در تهران حساسیت به فورازولیدون را تعیین نکرده‌اند (۴) و در مطالعه سیاووشی و همکاران (۲۰۱۰) در تهران مقاومت به فورازولیدون ۴/۵٪ گزارش گردید (۱۳). علت این امر احتمالاً به این دلیل است که در تهران فورازولیدون به‌عنوان آلترناتیو در خط اول درمانی عفونت هلیکوباکترپیلوری به جای مترونیدازول مورد استفاده قرار می‌گیرد. اما هنوز در کرمان از این دارو به‌صورت رایج استفاده نمی‌شود.

در این مطالعه میزان مقاومت به تتراسایکلین ۳/۲٪ مشاهده گردید که با نتایجی که در شیراز به‌دست آمده و مقاومت به این آنتی‌بیوتیک را ۴/۷٪ گزارش کرده است (۱۴) هم‌خوانی دارد اما با نتایجی که قبلاً از تهران گزارش شده و درآنجا هیچ مقاومتی به تتراسایکلین مشاهده نشده است هم‌خوانی ندارد (۴).

در مطالعه محمدی در تهران (۲۰۰۵) میزان مقاومت به آموکسی‌سیلین ۱/۶٪ (۴) و در مطالعه کهن طب و همکاران در شیراز (۲۰۰۷) ۲۰/۸٪ (۱۴) گزارش گردید در حالی که در مطالعه حاضر میزان مقاومت به آموکسی‌سیلین ۲۷٪ بود که به مطالعه کهن طب نزدیک‌تر است. هم‌چنین سیاووشی و همکاران (۲۰۱۰) در تهران مقاومت به آموکسی‌سیلین را ۷/۳٪ گزارش کردند (۱۳).

ظهور سویه‌های MDR موجب نگرانی است. این سویه‌ها با مقاومت به بیش از یک آنتی‌بیوتیک احتمال شکست خوردن درمان عفونت هلیکوباکترپیلوری را افزایش می‌دهند. Torres و همکاران در مکزیکوسیتی در سال ۲۰۰۰ ظهور سویه‌های با مقاومت چندگانه را گزارش کرده‌اند و نشان داده‌اند که این نوع از مقاومت‌ها در حال افزایش است (۲۳). با توجه به اینکه مقاومت به دو آنتی‌بیوتیک کلیدی در درمان عفونت‌های هلیکوباکترپیلوری در حال افزایش است پیشنهاد می‌شود حتماً تست آنتی‌بیوگرام، به‌منظور انتخاب بهترین گزینه درمانی، در آزمایشگاه‌ها قبل از شروع درمان انجام گردد. هم‌چنین از به‌کار بردن رژیم‌های تک دارویی برای درمان عفونت هلیکوباکترپیلوری پرهیز شود. هم‌چنین لازم است فرهنگ استفاده از داروها در جامعه تصحیح گردد.

سپاسگزاری

نویسندگان از کلیه پرسنل محترم بخش اندوسکوپی بیمارستان افضلی‌پور کرمان به‌ویژه خانم طهماسبی کمال تشکر را دارند. از آقای مصطفی شکوهی که آنالیز آماری طرح را انجام دادند سپاسگزاری می‌شود. هم‌چنین از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان که هزینه انجام این طرح را تقبل کردند صمیمانه سپاسگزاریم.

Antibiotic-resistance Patterns of *Helicobacter pylori* isolates Obtained from Patients in Kerman-2009

Savari M., M.Sc.[1], Abdollahi H., Ph.D.[*2], Zahedi M.J., M.D.[3], Darvish Moghadam S., M.D.[3], Hayat Bakhsh Abasi M., M.D.[3]

1. M.Sc. Student of Medical Microbiology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
2. Associate Professor of Microbiology, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
3. Associate Professor of Gastroenterology, Physiology Research Center & Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

* Corresponding author; e-mail: Hamid_Abdollahi@yahoo.com

(Received: 7 June 2010 Accepted: 13 Oct. 2010)

Abstract

Background & Aims*:* Based on serological studies the prevalence of *Helicobacter Pylori* infection in Iranian adults is up to 80%. Gastritis, peptic ulcer and gastric adenocarcinoma are common clinical outcomes of this infection in Iran. Since antibiotic resistance patterns of *Helicobacter pylori* are different geographically, local studies are highly required.

Method: From April to December 2009, 63 isolates of *Helicobacter pylori* were obtained From 191 patients referred to the endoscopy unit of Afzalipour hospital in Kerman. Demographic features including age, gender, symptoms, … were recorded before the sampling and sensitivity to six common antibiotics used for the treatment of *H.pylori* infection was determined. Modified disk diffusion test was used to evaluate antibiotic resistance pattern. Data analysis was done through SPSS 16 and using Pearson chi-square test.

Results: The patterns of antibiotics resistance were as below: metronidazole 55.5%, clarithromycin 30.1%, tetracycline 3.1%, amoxicillin 26.9%, ciprofloxacin 7.9% and no resistance to furazolidone was detected. While 12.7% of the isolates were susceptible to all the six antibiotics, 55.6% were resistant to one antibiotic, 25.4% to two antibiotics, 6.3% to three antibiotics and there was no resistance to more than three antibiotics at the same time.

Conclusion: According to the obtained antibiotic resistance rates in this study, performing antibiogram tests before starting the treatment is necessary.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Antibiotics, Antibiotics resistance

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2011; 18(1): 73-82

References

1. Jenks PJ, Edwards DI. Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori. Int J Antimicrobial Agents* 2002; 19(1): 1-7.
2. Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. *Campylobacter pylori*dis, gastritis and peptic ulceration. *J Clin Pathol* 1986; 39(4): 353-65.
3. Suerbaum S, Kraft C. *Helicobacter nemestrinae* ATCC 4939 is a strain of *Helicobacter pylori. N Engl J Med* 2002; 347: 1175-86.
4. Mohammadi M, Doroud D, Mohajerani N, Massarrat S. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Iran. *World J Gastroenterol* 2005; 11(38): 6009-13.
5. Zahedi MJ, Darvish-Moghadam S, Atapur M, Hayatbakhsh M. Relative frequency of *Helicobacter pylori* infection in the city of Kerman in 2000. *J Kerman Univ Med Sci* 2002; 9(3):140-5.
6. Khatibian M, Ajvadi Y, Nasseri-Moghadam S, Ebrahimi-Davani N, Vahedi H, Zendehdel N, et al. Furazolidone - based, metronidazole-based, or a combination regimen for eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Arch Iran Med* 2007; 10(2): 161-7.
7. Safaralizadeh R, Siavoshi F, Malekzadeh R, Akbari MR, Derakhshan MH, Sohrabl MR, et al, Antimicrobial effecitveness of furazolidone against metronidazole resistant-strains of *Helicobacter pylori*. *East Mediterr Health J* 2006; 12: (3-4): 286-93.
8. Boyanova L. Influence of transport conditions and media on *Helicobacter pylori* isolation. *J Med Micobiol* 2003; 52(pt 12): 1129-30.
9. Oleastro M, Menard A, Santos A, Lamouliatte H, Monteiro L, Barthelemy P, et al. Real-Time PCR Assay for Rapid and Accurate Detection of Point Mutations Conferring Resistance to Clarithromycin in *Helicobacter Pylori*. *J Clin Microbiol* 2003; 41(1): 397-402.
10. Spengler A, Gross A, Kaltwasser H. Successful freez storage and lyophilisation for preservation of *Helicobacter Pylori J Clin Pathol* 1992; 45(8): 737.
11. Mishra KK, Srivastava S, Garg A, Ayyagari A. Antibiotic Susceptibility of *Helicobacter Pylori* Clinical Isolats: Comparative Evalution of Disk-diffusion and E-Test Methods. *Curr Microbiol* 2006; 53(4): 329-34.
12. Versalovic J, Osato MS, Spakovsky K, Dore MP, Reddy R, Stone G.G, et al. Point mutations in the 23s rRNA gene of *Helicobacter pylori* associated with different levels of clarithromycin resistance. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40(2): 283-6.
13. Siavoshi F, Saniee P, Latifi-Navid S, Massarrat S, Sheykholeslami A. Increase in resistance rates of *H.pylori* isolates to metronidazole and tetracycline-comparison of three 3-year studies. *Arch Iran Med* 2010; 13 (3): 177-87.
14. Kohanteb J, Bazargani A, Saberi-Firoozi M, Mobasser A. Antimimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* to selected agents by agar dillution method in Shiraz, Iran. *Indian J Med Microbiol* 2007; 25(4): 374-7.
15. 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. *Iranian J Basic Med Sci* 2008; 11(3): 174-82.

16. Koletzko S, Richy F, Bontems P, Crone J, Kalach N, Monteiro ML, et al. Prospective multicenter study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut* 2006; 55(12): 1711-6.

17. Glenwright HD, Sidaway DA. The use of metronidazole in the treatment of acute ulcerative gingivitis. *Br Dent J* 1966; 121(4): 174-7.

18. Elviss NC, Owen RJ, Breathnach A, Palmer C, Shetty N. *Helicobacter pylori* antibiotic-resistance patterns and risk factors in adult dyspeptic patients from ethnically diverse populations in central and south London during 2000. *J Med Microbiol* 2005; 54(pt 6): 567-74.

19. Baglan PH, Bazdayi G, Ozkan M, Ahmed K, Bozdayi AM, Ozden AA. Clarithromycin Resistance Prevalence and Icea Gene Status in *Helicobacter Pylori* Clinical Isolates in Turkish Patients with Duodenal Ulcer and Functional Dyspepsia. *J Microbiol* 2006; 44(4): 409-16.

20. Cameron EA.B, Powell K.U, Baldwin L, Jones P, Bell D, Williams S.G.J. *Helicobacter pylori*: antibiotics resistance and eradication rates in Suffolk, UK, 1991-2001. *J Med Microbiol* 2004; 53: 535-8.

21. Malekzadeh R, Mohamadnejad M, Siyavoshi F, Massarrat S. Treatment of Helicobacter pylori infection in Iran: low efficacy of recommended western regimens. *Arch Iranian Med* 2004; 7(1): 1-8.

22. De Francesco V, Ierardi E, Hassan C, Zullo A. Furazolidone therapy for *Helicobacter pylori:* is it effective and safe? *World J Gastroentrol* 2009; 15(15): 1914-5.

23. Torres J, Camorlinga-Ponce M, Perez-Perez G, Madrazo-De la Garza A, Dehesa M, Gonzalez-Valencia G, et al. Increasing multidrug resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from children and adults in Mexico. *J Clin Microbiol* 2001; 39(7): 2677-80.