

Antibiotic Resistance of Helicobacter Pylori in Patients Referred to Razi Hospital, Ilam

Gholamreza Nouri¹ (M.D.), Sobhan Ghafourian² (Ph.D.), Golnaz Nosratpour^{3*} (M.D.)

1 Assistant Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, School of Medicine, Razi Hospital, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

2 Professor, Department of Microbiology, Clinical Microbiology Research Center, School of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

3 General Physician, School of Medicine, Razi Hospital, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

Abstract

Received: 18 Jun. 2024

Accepted: 28 Jan. 2026

Background and Aim: Helicobacter pylori is one of the most common causes of human infection. Most infected individuals develop chronic active gastritis, which can lead to gastric ulcers, atrophic gastritis, gastric cancer, and gastric MALT lymphoma. Antibiotic resistance is a multifaceted problem and encompasses medical, social, economic, and anthropological domains. The emergence of antibiotic-resistant strains in clinical settings has raised concerns among public health authorities. The aim of this study was to determine the antibiotic resistance of Helicobacter pylori to amoxicillin, levofloxacin, metronidazole, and clarithromycin in the gastroenterology clinic of Razi Hospital, Ilam.

Materials and Methods: This is a descriptive study conducted over a period of 1 year on patients suspected of having infection caused by Helicobacter pylori who were diagnosed and treated in Razi Hospital as an inpatient or outpatient. In this study, a group of 50 people suspected of having gastrointestinal infections were selected for endoscopy. The obtained categorical data were analyzed using Chi-square and Fisher's exact tests, while continuous variables (age) were analyzed using Student's t-test in SPSS software, with a significance level of $P < 0.05$.

Results: A total of 50 patients were studied. None of the 50 patients had taken antibiotics during the previous month. Of these, 25 (50%) were men and the rest were women. The mean age of men in this study was higher than that of women, but this difference was not statistically significant (P -value=0.097). Of the 50 samples collected, 13 were confirmed as Helicobacter pylori based on a combination of positive rapid urease test (RUT), culture, biochemical testing, and genotypic verification via PCR. The PCR test result in all 13 cases was positive. Thus, the prevalence of Helicobacter pylori among patients who had referred to the hospital with gastrointestinal symptoms was 26%. In addition, the test result did not differ statistically significant according to the patient's gender. Antibiotic sensitivity and resistance testing showed that all 13 samples studied (100%) were resistant to metronidazole and amoxicillin. Ten out of 13 samples (76.9%) were resistant to tetracycline and levofloxacin, and 12 samples (92.3%) were resistant to clarithromycin.

Conclusion: The findings of this study indicated that H.pylori resistance to metronidazole and amoxicillin is high, and resistance to clarithromycin is also significant. Therefore, the choice of treatment regimen should be guided by local resistance patterns. Due to the small number of positive isolates, the results of this study should be interpreted with caution, and larger studies are required for generalization.

Keywords: Helicobacter Pylori, Antibiotic Resistance, Metronidazole, Amoxicillin, Clarithromycin

* Corresponding Author:

Nosratpour G

Email:

nosratpoorgolnaz@yahoo.com

بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک گوارش بیمارستان رازی ایلام

غلامرضا نوری^۱، سبحان غفوریان^۲، گلناز نصرت‌پور^{۳*}

چکیده

زمینه و هدف: هلیکوباکتر پیلوری یکی از شایع‌ترین علل عفونت‌های انسانی است. اکثر بیماران مبتلا دچار گاستریت فعال مزمن می‌شوند که می‌تواند منجر به زخم معده، گاستریت آتروفیک، سرطان معده و لنفوم MALT معده شود. مقاومت آنتی‌بیوتیکی یک مشکل چندوجهی است و حوزه‌های پزشکی، اجتماعی، اقتصادی و انسان‌شناسی را در برمی‌گیرد. ظهور و افزایش شیوع سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک در محیط‌های کلینیکی و بیمارستانی، نگرانی مقامات بهداشت عمومی را برانگیخته است. هدف این مطالعه، تعیین مقاومت آنتی‌بیوتیکی هلیکوباکتر پیلوری در برابر آموکسی‌سیلین، لووفلوکساسین، مترونیدازول و کلاریترومایسین در کلینیک گوارش بیمارستان رازی ایلام بود.

روش بررسی: مطالعه حاضر از نوع توصیفی-مقطعی است که به مدت یک سال بر روی بیماران مشکوک به عفونت ناشی از *Helicobacter pylori* که در بیمارستان رازی به صورت بستری یا سرپایی پذیرش شدند، انجام شد. تعداد ۵۰ نفر از افراد مشکوک برای انجام آندوسکوپی انتخاب شدند. تأیید نهایی باکتری بر اساس مثبت شدن تست اوره آز سریع (RUT: Rapid Urease Test)، کشت اختصاصی، ویژگی‌های بیوشیمیایی و در نهایت تأیید ژنوتیپی با PCR صورت گرفت. داده‌های طبقه‌بندی‌شده با آزمون‌های مجذورکای و آزمون دقیق فشر و میانگین سنی با آزمون تی استیودنت در نرم‌افزار SPSS تحلیل شدند ($P < 0/05$).

یافته‌ها: در مجموع ۵۰ بیمار بررسی گردیدند. هیچ‌یک از ۵۰ بیمار طی یک ماه اخیر آنتی‌بیوتیک مصرف نکرده بودند. ۲۵ نفر (۵۰٪) مرد و بقیه زن بودند. میانگین سن مردان بیشتر بود اما این تفاوت معنادار نبود ($P\text{-value} = 0/097$). از ۵۰ نمونه بیوپسی، ۱۳ نمونه (۲۶٪) بر اساس معیارهای تشخیصی و تست PCR (Polymerase Chain Reaction) به‌طور قطعی به‌عنوان هلیکوباکتر پیلوری تأیید شدند. بین جنس بیمار با نتیجه آزمون تفاوت آماری معناداری وجود نداشت. بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی نشان داد که ۱۰۰٪ نمونه‌ها (۱۳ نمونه) به مترونیدازول و آموکسی‌سیلین مقاوم هستند. همچنین ۷۷/۹٪ نمونه‌ها (۱۰ نمونه) به تتراسایکلین و لووفلوکساسین مقاوم بودند و ۹۲/۳٪ نمونه‌ها (۱۲ نمونه) نیز به کلاریترومایسین مقاومت نشان دادند. **نتیجه‌گیری:** یافته‌های این مطالعه نشان داد که مقاومت *H. pylori* به مترونیدازول و آموکسی‌سیلین بالا است و مقاومت به کلاریترومایسین نیز قابل توجه است. بنابراین انتخاب رژیم درمانی باید با توجه به الگوی مقاومت منطقه‌ای انجام شود. به دلیل تعداد محدود ایزوله‌های مثبت، نتایج این مطالعه باید با احتیاط تفسیر شود و برای تعمیم، مطالعات با حجم نمونه بیشتر لازم است. **واژه‌های کلیدی:** هلیکوباکتر پیلوری، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، مترونیدازول، آموکسی‌سیلین، کلاریترومایسین

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۳/۲۹

پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۱۱/۸

* نویسنده مسئول:

گلناز نصرت‌پور:

بیمارستان رازی دانشگاه علوم پزشکی ایلام

Email:

nosratpoorgolnaz@yahoo.com

۱ استادیار گروه بیماری‌های گوارش و کبد بالغین، دانشکده پزشکی، بیمارستان رازی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

۲ دانشیار گروه میکروب‌شناسی، مرکز تحقیقات میکروب‌شناسی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

۳ پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، بیمارستان رازی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

مقدمه

افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی به هلیکوباکتر پیلوری در سراسر جهان تست حساسیت آنتی‌بیوتیک را در هر بیمار می‌طلبد تا انتخاب‌های درمانی مؤثری را پس از درمان ریشه‌کنی ناموفق و نظارت بر مقاومت ضد میکروبی در جمعیت مناطق مختلف فراهم کند. تست حساسیت آنتی‌بیوتیک را می‌توان با استفاده از روش‌های فنوتیپی و ژنوتیپی انجام داد (۲ و ۱). آزمایش فنوتیپی مبتنی بر کشت، به نمونه‌های بیوپسی تازه نیاز دارد؛ اما آزمایش ژنوتیپی مبتنی بر PCR را می‌توان بر روی نمونه‌های تازه، جداسازی شده با فرمالین یا (RUT: Rapid Urease Test) و همچنین بر روی نمونه‌های مدفوع انجام داد (۶-۳). عفونت با گونه‌های هلیکوباکتر غیر از هلیکوباکتر پیلوری نادر است و مرتبط‌ترین آن‌ها به هلیکوباکتر هیلمانی، هلیکوباکتر فلیس و هلیکوباکتر سوئیس اشاره می‌کنند (۹-۷). تست‌های تشخیصی استاندارد هلیکوباکتر پیلوری (SAT: Stool Antigen Test, UBT: Urea Breath Test)، ارزیابی سرولوژیکی و ایمونوهیستوشیمی) حساسیت پایینی برای تشخیص این گونه‌ها دارند. ارتباط بالینی این عفونت‌های نادر که اغلب تصادفی تشخیص داده می‌شوند، به دلیل نرخ پایین عوارض کم است. آزمایش موفقیت‌آمیز برای ریشه‌کنی عفونت از ۴ تا ۶ هفته درمان با آنتی‌بیوتیک عمدتاً - با برخی استثنای خاص - با آزمایش‌های تشخیصی غیرتهاجمی انجام می‌شود. استفاده از داروهای PPI (Proton-Pump Inhibitor) باید ۱۴ روز قبل از انجام آزمایش متوقف شود تا از کاهش تراکم باکتریایی در درمان سرکوب‌کننده اسید جلوگیری شود (۱۰). در گروه بیماران مبتلا به سوءهاضمه بدون علائم هشداردهنده، مانند کم‌خونی، کاهش وزن یا سابقه خانوادگی سرطان معده، و سن کمتر از ۴۵ سال، انجام تست غیرتهاجمی با UBT (آزمایش تنفس اوره) یا SAT (تست آنتی‌ژن مدفوع) استراتژی انتخابی است (۱۲ و ۱۱). در بیماران بالای ۴۵ سال یا در صورت وجود علائم هشداردهنده، تشخیص مبتنی بر آندوسکوپی برای حذف تغییرات مخاطی توصیه می‌شود. سوءهاضمه مرتبط با هلیکوباکتر پیلوری به صورتی است که شبیه سوءهاضمه عملکردی است اما متمایز از آن است (۱۳). اگر شیوع هلیکوباکتر پیلوری در جمعیت بیش از ۵ درصد باشد، استراتژی آزمایش و درمان، مقرون‌به‌صرفه‌ترین رویکرد در بیماران مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری و سوءهاضمه است (۱۴).

مقاومت آنتی‌بیوتیکی یکی از عوامل مهم شکست درمان ریشه‌کنی است. مقاومت به کلاریترومایسین و مقاومت به مترونیدازول مرتبط‌ترین مقاومت‌ها

برای شکست درمان هستند. مقاومت به کلاریترومایسین از ۳٪ به ۱۱٪ در اواخر قرن گذشته افزایش یافته است و اکنون به ۱۵ تا ۳۰٪ در سراسر جهان رسیده است (۱۷-۱۵). در ۲۸۵۲ بیمار بدون درمان از یک ثبت اروپایی در زمینه مدیریت هلیکوباکتر پیلوری (Hp-EuReg)، مقاومت به کلاریترومایسین، مترونیدازول و لوفلوکساسین به ترتیب ۲۵، ۳۰ و ۲۰ درصد بود (۱۶). مقاومت به تتراسایکلین و آموکسیسیلین در همان مطالعه کمتر از ۱٪ بود. فهرست اولویت‌های جهانی WHO عفونت هلیکوباکتر پیلوری مقاوم به کلاریترومایسین را به عنوان یک تهدید بالا در میان عفونت‌های اکتسابی از جامعه کسب می‌کند (۱۷)، و دستورالعمل‌های بین‌المللی توصیه می‌کنند که در صورتی که مقاومت منطقه‌ای از ۱۵٪ بیشتر شد، رژیم‌های مبتنی بر کلاریترومایسین کنار گذاشته شود. در میان چندین اصلاح ایجاد شده برای غلبه بر مقاومت به کلاریترومایسین، از جمله درمان متوالی (PPI - دوگانه و به دنبال آن PPI-TT) و درمان ترکیبی (PPI به اضافه سه آنتی‌بیوتیک)، تنها درمان هم‌زمان PPI به اضافه سه آنتی‌بیوتیک به طور هم‌زمان (۲۱-۱۸) برتر از PPI مبتنی بر کلاریترومایسین است. درمان هم‌زمان به عنوان یک گزینه خط اول تجربی باید با احتیاط در مناطق دارای مقاومت به کلاریترومایسین بیش از ۱۵٪ در نظر گرفته شود و تنها در صورتی استفاده شود که AST یا درمان چهارگانه مبتنی بر بیسموت (BiQT) به صورت محلی در دسترس نباشد. لوفلوکساسین به عنوان جزیی از PPI-TT در رژیم‌های خط اول و خط دوم در مناطق با مقاومت کم لوفلوکساسین مؤثر است (۲۳ و ۲۲). با این حال، مقاومت به لوفلوکساسین در حال حاضر تا ۲۰٪ در اروپا و ۱۸٪ در منطقه آسیا و اقیانوسیه است (۲۳). اگرچه لوفلوکساسین به عنوان یک گزینه خط اول توصیه نمی‌شود، مقاومت بالا استفاده از آن را حتی در رژیم‌های خط دوم محدود می‌کند. AST قبل از استفاده از لوفلوکساسین در رژیم‌های خط دوم تجربی (۲۵ و ۲۴) میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری رژیم‌های حاوی ریفامپین ۷۳٪ بر اساس یک مت‌آنالیز از سال ۲۰۲۰ است (۲۶). یک داروی ریفامپین با رهش تأخیری، همراه با آموکسیسیلین و امپرازول، نرخ ریشه‌کنی ۸۹٪ را به دست آورد و تأییدیه FDA برای استفاده به عنوان خط اول درمان در سال ۲۰۱۹ اعطا شد (۲۸ و ۲۷). برای این کلاس‌های آنتی‌بیوتیکی، مکانیسم‌های مقاومت به جهش‌های ژن هدف خاص دارو (ماکروئیدها و کینولون‌ها) یا سم‌زدایی (نیترویمیدازول‌ها) مربوط می‌شود. کلنی‌های هلیکوباکتر پیلوری ممکن است دارای مقاومت تک‌دارویی یا چنددارویی باشند (۳۰ و ۲۹). مقاومت آنتی‌بیوتیکی یک مشکل

چندوجهی است؛ زیرا حوزه‌های پزشکی، اجتماعی، اقتصادی و انسان‌شناسی را در برمی‌گیرد (۳۱). عفونت با هلیکوباکتر پیلوری طیف وسیعی از بیماری‌های گوارشی را در برمی‌گیرد و در کشورهای در حال توسعه شیوع زیادی دارد. شیوع هلیکوباکتر پیلوری در استان ایلام بالاست و از آنجایی که برای درمان بیماران از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف استفاده می‌شود، مقاومت بالا رفته و در نتیجه بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی این باکتری می‌تواند برای پزشکان در جهت تجویز علمی آنتی‌بیوتیک کمک بزرگی باشد (۳۲).

تست‌های تشخیصی هلیکوباکتر پیلوری را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد: الف) تست‌های تهاجمی: کشت، بافت‌شناسی و RUT؛ ب) تست‌های غیرتهاجمی ELISA و UBT (۳۴ و ۳۳). در کل می‌توان گفت که ویژگی و حساسیت تست‌های تهاجمی بیش از غیرتهاجمی است. در درمان این پاتوژن مهم گوارشی، از آنتی‌بیوتیک‌های رایج مورد استفاده در درمان هلیکوباکتر پیلوری همچون مترونیدازول، آموکسی‌سیلین، کلاریترومایسین، لووفلوکساسین، تتراسایکلین، فورازولیدون، سیپروفلوکساسین و ریفامپاسین استفاده می‌شود که به صورت ترکیب با داروهای مهارکننده پمپ پروتون و نمک‌های بیسموت می‌باشند (۳۵). مقاومت آنتی‌بیوتیکی نقش مهمی در شکست درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری ایفا می‌کند و با فرد و ترکیبی از جهش‌های ژنتیکی مرتبط است. برای مقاومت در برابر کلاریترومایسین، جهش‌های نقطه‌ای در ژن *rfl* که دو نوکلئوتید ۲۳٪ *rRNA* را کد می‌کند و مرتبط با سیستم‌های رفلاکس پمپ است، یافت شده است. مقاومت مترونیدازول در هلیکوباکتر پیلوری مربوط به غیرفعال شدن جهش ژن مرتبط با *redox* (*frxA*, *rdxA*) است. مقاومت کینولون در هلیکوباکتر پیلوری (*D91 N87* and) در ناحیه تعیین‌کننده مقاومت کینولون ژن *gyrA* *H. pylori* تعیین می‌شود. مقاومت آموکسی‌سیلین با تغییراتی در پروتئین‌های متصل‌شونده به پنی‌سیلین همراه است (۳۶).

روش بررسی

این پژوهش یک مطالعه توصیفی-مقطعی است که طی یک سال (۱۴۰۲) در کلینیک گوارش و بخش آندوسکوپی بیمارستان رازی ایلام انجام شد. جامعه آماری شامل کلیه بیماران با علائم گوارشی مشکوک به عفونت هلیکوباکتر پیلوری (مانند تهوع، استفراغ، اسهال، درد شکم، سوزش سر دل و بوی بد دهان) بود. معیارهای ورود شامل: داشتن شکایت ارجاعی به زخم یا

التهاب معده و دئودنوم بر اساس تشخیص متخصص گوارش، رضایت آگاهانه بیمار و عدم مصرف هرگونه آنتی‌بیوتیک یا ترکیبات بیسموت در یک ماه گذشته بود. معیارهای خروج شامل: عدم رضایت بیمار برای ادامه همکاری، پرونده‌های پزشکی ناقص، سابقه ابتلا یا درمان تأیید شده *H. pylori* در ۵ سال گذشته و همچنین ابتلا به عفونت‌های نقص سیستم ایمنی یا مزمن سیستمیک (نظیر HIV، هپاتیت B و C، یا سل) جهت پیشگیری از سوگیری انتقال فنوتیپی بود. پروتکل‌های بهداشتی ضد عفونی استاندارد لوله آندوسکوپ برای تمام بیماران به صورت یکسان اعمال گردید. اطلاعات دموگرافیک و بالینی با یک فرم محقق ساخته کدگذاری شده جمع‌آوری و محرمانه نگاه داشته شد.

در این مطالعه ۵۰ بیمار واجد شرایط به روش نمونه‌گیری مبتنی بر هدف انتخاب و تحت آندوسکوپی قرار گرفتند. از هر بیمار یک نمونه بیوپسی مخاط معده (بافت آنتروم) تهیه و در نرمال سالین استریل به آزمایشگاه ارسال شد. معیار نهایی و طلایی برای تأیید قطعی هویت گونه هلیکوباکتر پیلوری در این مطالعه، تلفیقی از نتایج مثبت سه آزمون فنوتیپی (تست اوره از سریع، کشت اختصاصی مثبت همراه با رنگ‌آمیزی گرم و تست‌های کاتالاز/اکسیداز) و تأیید ژنوتیپی نهایی به روش PCR بود. نمونه‌های بیوپسی کاملاً هموزن شده و ابتدا به محیط اوره از سریع انتقال یافتند (تغییر رنگ از زرد به صورتی در ۱ تا ۲ ساعت). نمونه‌های مثبت در محیط کلمبیا آگار حاوی ۵٪ خون دفیبرینه گوسفند و مکمل انتخابی کمپیلوباکتر (*Campylobacter selective supplement*) کشت داده شدند. پلیت‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و شرایط میکروآنروفلیک (۱۰-۸٪ CO_2) به مدت ۴۸ تا ۷۲ ساعت انکوبه شدند. کلنی‌های مشکوک با رنگ‌آمیزی گرم (مشاهده باسیل‌های خمیده گرم منفی)، تست کاتالاز و اکسیداز مثبت تأیید نهایی شدند.

برای سنجش حساسیت دارویی از روش انتشار دیسک (Kirby-Bauer) بر روی محیط مولر هیتون آگار خون‌دار استفاده شد. دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی تتراسایکلین، لووفلوکساسین، مترونیدازول، آموکسی‌سیلین و کلاریترومایسین با فواصل استاندارد قرار داده شدند و قطر هاله عدم رشد پس از ۴۸ تا ۷۲ ساعت انکوباسیون میکروآنروفلیک قرائت و بر اساس استانداردهای مؤسسه استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (CLSI) به سه گروه حساس، نیمه‌حساس و مقاوم طبقه‌بندی شدند.

جهت تأیید قطعی گونه، استخراج DNA با روش جوشاندن (Boiling) انجام گرفت. واکنش PCR برای تکثیر ژن خانه‌زاد (*ureA* (Housekeeping gene)

اختصاصی هلیکوباکتر پیلوری با حجم واکنش ۲۵ میکرولیتر مستر میکس انجام شد. توالی پرایمرهای اختصاصی مورد استفاده در این مطالعه به صورت پرایمر رفت 3-5-GCCAATGGTAAATTAGTT (Forward) و پرایمر برگشت 3-5-CTCCTTAATTGTTTTTAC (Reverse) بود که قطعه‌ای به اندازه 215bp را تکثیر کردند. برنامه دمایی ترموسایکلر شامل: واسرشت سازی اولیه در ۹۵ درجه (۵ دقیقه)، ۳۵ سیکل شامل واسرشت سازی در ۹۴ درجه (۴۵ ثانیه)، دمای اتصال پرایمر (Annealing) در ۵۵ درجه سانتی گراد (۴۵ ثانیه)، بسط در ۷۲ درجه (۴۵ ثانیه) و بسط نهایی در ۷۲ درجه (۷ دقیقه) بود. جهت کنترل کیفی و صحت سنجی واکنش PCR، از DNA استخراج شده از سویه استاندارد *Helicobacter pylori* ATCC 40534 به عنوان کنترل مثبت و از آب مقطر استریل (بدون الگو) به عنوان کنترل منفی استفاده گردید. محصولات PCR روی ژل آگارز ۱٪ حاوی رنگ DNA safe با ولتاژ ۷۵ ولت الکتروفورز و در دستگاه ژل داک مشاهده شدند. جهت تأیید قطعی، محصولات تکثیر یافته توالی‌یابی شده و صحت آن‌ها در پایگاه NCBI با ابزار Blastn تأیید گردید. داده‌های به دست آمده با نرم افزار SPSS تحلیل شدند. برای مقایسه

فراوانی‌های کیفی و متغیرهای طبقه‌ای (مانند جنسیت و وضعیت نتایج PCR یا الگوی مقاومت) از آزمون‌های مجذور کای و آزمون دقیق فیشر استفاده شد. برای مقایسه میانگین سن بین دو گروه از آزمون تی استیودنت مستقل استفاده گردید. جهت بررسی ارتباط همبستگی بین مقاومت‌های دارویی رتبه‌ای، از آزمون همبستگی اسپیرمن استفاده شد. سطح معنی داری در تمامی آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

این پژوهش مصوب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایلام می‌باشد. کتباً از تمامی بیماران رضایت‌نامه اخذ گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه در مجموع ۵۰ بیمار بررسی گردیدند که از این تعداد ۲۵ (۵۰٪) مرد و بقیه زن بودند. میانگین سنی شرکت‌کنندگان در مطالعه 52.1 ± 15.06 سال بود. میانگین سنی زنان 48.1 ± 16.1 سال و میانگین سنی مردان 55.6 ± 13.2 به دست آمد که تفاوت آماری معنی داری بین سن دو جنس مشاهده نشد ($P\text{-value}=0.097$). حداقل سن ۲۱ سال و حداکثر آن ۷۸ سال بود.

جدول ۱: مقایسه فراوانی نتایج تست PCR به تفکیک جنسیت

نتیجه PCR	زنان (درصد)	مردان (درصد)	P-value
مثبت	۶ (۲۴٪)	۷ (۲۸٪)	۰/۷۴۷
منفی	۱۹ (۷۶٪)	۱۸ (۷۲٪)	(Fisher's exact)

طبق جدول ۲، بررسی میزان مقاومت آنتی بیوتیکی نشان داد که ۱۰۰٪ نمونه‌ها (۱۳ نمونه) به مترونیدازول و آموکسی سیلین مقاوم هستند. در خصوص تتراسایکلین و لوفلوکساسین، ۱۰ نمونه از ۱۳ نمونه (۷۶/۹٪) مقاوم بودند و تنها ۳ نمونه (۲۳/۱٪) حساسیت نشان دادند. همچنین ۱۲ نمونه (۹۲/۳٪) به کلاریترومایسین مقاوم نشان دادند و تنها ۱ نمونه در وضعیت نیمه حساس قرار داشت.

از ۵۰ نمونه جمع‌آوری شده، ۱۳ نمونه بر اساس پروتکل ترکیبی فنوتیپی و ژنوتیپی به عنوان هلیکوباکتر پیلوری تأیید قطعی شدند و نتیجه تست PCR ژن *ureA* در هر ۱۳ مورد مثبت بود (شیوع ۲۶٪). مقایسه فراوانی تست PCR در دو جنس بر اساس آزمون دقیق فیشر نشان داد که ارتباط آماری معناداری بین جنسیت و مثبت شدن عفونت وجود ندارد ($P\text{-value}=0.747$) (جدول ۱).

جدول ۲: فراوانی و درصد الگوی حساسیت و مقاومت هلیکوباکتر پیلوری در برابر آنتی بیوتیک‌ها (N=۱۳)

آنتی بیوتیک	حساس تعداد (درصد)	نیمه حساس تعداد (درصد)	مقاوم تعداد (درصد)
تتراسایکلین	۳ (۲۳/۱٪)	۰ (۰٪)	۱۰ (۷۶/۹٪)
لوفلوکساسین	۳ (۲۳/۱٪)	۰ (۰٪)	۱۰ (۷۶/۹٪)
مترونیدازول	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۱۳ (۱۰۰٪)
آموکسی سیلین	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۱۳ (۱۰۰٪)
کلاریترومایسین	۰ (۰٪)	۱ (۷/۷٪)	۱۲ (۹۲/۳٪)

ضمناً آزمون همبستگی اسپیرمن نشان داد که بین مقاومت به تتراسایکلین و مقاومت به کلاریترومایسین ارتباط مستقیم و معنی داری وجود دارد ($r_s = 0.557$ و $P = 0.048$).

بحث

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که نرخ مقاومت دارویی هلیکوباکتر پیلوری در منطقه ایلام بسیار بالا است. این یافته‌ها با نتایج مطالعه‌ی حسن وند و همکاران که در ایران انجام شده است (۳۷) و تأثیر خوب تتراسایکلین را در ریشه‌کنی گزارش کرده بود، متفاوت است؛ چرا که در مطالعه حاضر ۷۶/۹٪ نمونه‌ها به تتراسایکلین مقاوم بودند و تنها ۲۳/۱ درصد نمونه‌ها حساسیت داشتند.

در مطالعه‌ی فلاحی و ملک‌نژاد ۵۴/۱۶ درصد از جدایه‌های *H. pylori* به مترونیدازول، ۸/۳۳ درصد به آموکسی سیلین، ۴/۱۶ درصد به اریترومایسین و ۴/۱۶ درصد به کلاریترومایسین مقاوم بودند و هیچ‌گونه مقاومتی به تتراسایکلین گزارش نشد (۳۸)؛ درحالی‌که در مطالعه‌ی پیش‌رو مقاومت در برابر مترونیدازول ۱۰۰٪، آموکسی سیلین ۱۰۰٪ و کلاریترومایسین نیز ۹۲/۳٪ به‌دست آمد که افزایش شدید و نگران‌کننده مقاومت دارویی را در گذر زمان نشان می‌دهد.

در مطالعه‌ی Sholeh و همکاران (۲۰۲۰) که به‌صورت مرور سیستماتیک در ایران انجام شد، میزان مقاومت به کلاریترومایسین ۲۱٪، مترونیدازول ۶۲٪، لووفلوکساسین ۱۸٪، تتراسایکلین ۸٪ و آموکسی سیلین ۱۵٪ گزارش گردید (۳۹). یافته‌های مطالعه‌ی حاضر پدیده مقاومت ۱۰۰ درصدی به مترونیدازول را تا حدودی همراه‌است اما مقاومت شدید به آموکسی سیلین، کلاریترومایسین و لووفلوکساسین را بسیار فراتر از میانگین کشوری نشان می‌دهد که علت آن می‌تواند مصرف بی‌رویه و بدون نسخه این داروها در منطقه باشد.

در مطالعه‌ی مرادی‌مقدم و همکاران در شمال‌شرق ایران، مقاومت به کلاریترومایسین ۱۷/۱٪، مترونیدازول ۶۴/۶٪ و آموکسی سیلین ۹/۸٪ بود و هیچ مقاومتی به تتراسایکلین مشاهده نشد (۴۰). نتایج آن‌ها نیز با مقاومت‌های

بالای مشاهده‌شده در مطالعه حاضر تطابق ندارد.

Milani و همکاران در مطالعه خود مقاومت به کلاریترومایسین و مترونیدازول را به‌ترتیب ۱۴/۳٪ و ۷۶/۸٪ گزارش کردند (۴۱). همچنین در مطالعه ایشان مقاومت ضد میکروبی با جنس یا سن ارتباط معنی داری نداشت که از این نظر (عدم ارتباط مقاومت دارویی با جنسیت بیمار) با یافته‌های پژوهش حاضر کاملاً تطابق دارد.

محدودیت اصلی این مطالعه حجم نمونه کوچک آن است. به دلیل تعداد محدود ایزوله‌های مثبت (۱۳ نمونه)، نتایج این مطالعه باید با احتیاط تفسیر شود و برای تعمیم بالینی و کشوری، مطالعات وسیع‌تر با حجم نمونه بیشتر لازم است.

نتیجه‌گیری

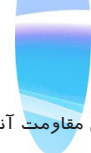
یافته‌های این مطالعه نشان داد که مقاومت هلیکوباکتر پیلوری به مترونیدازول و آموکسی سیلین، بالا (۱۰۰٪) است و مقاومت به کلاریترومایسین (۹۲/۳٪)، تتراسایکلین و لووفلوکساسین (۷۶/۹٪) نیز بسیار قابل توجه است. بنابراین، رژیم‌های درمانی تجربی رایج کارایی خود را در این منطقه از دست داده‌اند و انتخاب رژیم درمانی باید دقیقاً با توجه به الگوی مقاومت منطقه‌ای و آزمایش‌های تعیین حساسیت (AST) فردی انجام شود. همچنین اتخاذ رویکردهای جامع و چندجانبه جهت کنترل منشاءهای بروز مقاومت آنتی‌بیوتیکی و نظارت بر مصرف خودسرانه دارو در کلینیک‌ها ضروری است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه با عنوان «بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی هلیکوباکتر پیلوری در برابر آموکسی سیلین، لووفلوکساسین، مترونیدازول و کلاریترومایسین در کلینیک گوارش بیمارستان رازی ایلام» در مقطع پزشکی عمومی و کد اخلاق IR.MEDILAM.REC.1402.072 بوده که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی ایلام اجرا شده است.

References

- Schulz C, Kalali B, Link A, Gerhard M & Malfertheiner P. New rapid *Helicobacter pylori* blood test based on dual detection of flid and caga antibodies for on-site testing. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2023; 21(1): 229-31.
- Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, Wittkop L, Huang TD, Hoebeke M, et al. European *Helicobacter pylori* antimicrobial susceptibility testing working group. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut* 2021; 70(10): 1815-22.



3. Li Y, Rimbara E, Thirumurthi S, Trespalacios A, Reddy R, Sabouchi S, et al. Detection of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* following noncryogenic storage of rapid urease tests for 30 days. *Journal of Digestive Diseases* 2012; 13(1): 54-9.
4. Chung WC, Jung SH, Oh JH, Kim TH, Cheung DY, Kim BW, et al. Dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR using tissue samples in rapid urease test in the detection of *Helicobacter pylori* infection. *World Journal of Gastroenterology* 2014; 20(21): 6547-53.
5. Chung WC, Jeon EJ, Oh JH, Park JM, Kim TH, Cheung DY, et al. Dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR using tissue samples from the rapid urease test kit for the detection of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcers. *Digestive and Liver Disease* 2016; 48(8): 899-90.
6. Chen T, Meng X, Zhang H, Tsang RW & Tsang TK. Comparing multiplex PCR and rapid urease test in the detection of *H.pylori* in patients on proton pump inhibitors. *Gastroenterology Research and Practice* 2012; 2012(1): 898276.
7. Goji S, Tamura Y, Sasaki M, Nakamura M, Matsui H, Murayama SY, et al. *Helicobacter suis*-infected nodular gastritis and a review of diagnostic sensitivity for *Helicobacter heilmannii*-like organisms. *Case Reports in Gastroenterology* 2015; 9(2): 179-87.
8. Kobayashi M, Yamamoto K, Ogiwara N, Matsumoto T, Shigeto S & Ota H. *Helicobacter heilmannii*-like organism in parietal cells: A diagnostic pitfall. *Pathology International* 2016; 66(2): 120-2.
9. De-Witte C, Schulz C, Smet A, Malfertheiner P & Haesebrouck F. Other helicobacters and gastric microbiota. *Helicobacter Journal* 2016; 21(1): 62-8.
10. Kato S, Shimizu T, Toyoda S, Gold BD, Ida S, Ishige T, et al. Japanese society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. The updated JSPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in childhood. *Pediatrics International* 2020; 62(12): 1315-31.
11. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW & Vakil N. ACG and CAG clinical guideline: Management of dyspepsia. *The American Journal of Gastroenterology* 2017; 112(7): 988-1013.
12. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF, Morgan DR, Greer KB, et al. ACG clinical guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *The American Journal of Gastroenterology* 2017; 119(9): 1730-53.
13. Koletzko L, Macke L, Schulz C & Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* eradication in dyspepsia: New evidence for symptomatic benefit. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2019; 2019(40-41): 101637.
14. Hawkey C, Avery A, Coupland CAC, Crooks C, Dumbleton J, Hobbs FDR, et al. *Helicobacter pylori* eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2022; 5(10363): 1597-606.
15. Meyer JM, Silliman NP, Wang W, Siepmann NY, Sugg JE, Morris D, et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: The surveillance of *H.pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study. *Annals of Internal Medicine* 2002; 136(1): 13-24.
16. Bujanda L, Nyssen OP, Vaira D, Saracino IM, Fiorini G, Lerang F, et al. Antibiotic resistance prevalence and trends in patients infected with *Helicobacter pylori* in the period 2013-2020: Results of the European registry on *H.Pylori* management (Hp-EuReg). *Antibiotics (Basel)* 2021; 10(9): 1058.
17. Camargo MC, Garcia A, Riquelme A, Otero W, Camargo CA, Hernandez-Garcia T, et al. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: A systematic review in Latin America. *The American Journal of Gastroenterology* 2014; 109(4): 485-95.

18. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. WHO pathogens priority list working group. Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infection Disease* 2018; 18(3): 318-27.
19. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, Rodriguez-Tellez M, Perez-Aisa A, Balboa A, et al. European registry on H.pylori management (Hp-EuReg). Optimised empiric triple and concomitant therapy for Helicobacter pylori eradication in clinical practice: The OPTRICON study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2015; 41(6): 581-9.
20. Liou JM, Fang YJ, Chen CC, Bair MJ, Chang CY, Lee YC, et al. Concomitant, bismuth quadruple and 14-day triple therapy in the first-line treatment of Helicobacter pylori: A multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2016; 388(10058): 2355-65.
21. Crowe SE. Helicobacter pylori infection. *The New England Journal of Medicine* 2019; 380(12): 1158-65.
22. Federico A, Nardone G, Gravina AG, Iovene MR, Miranda A, Compare D, et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 2012; 143(1): 55-61.
23. Gisbert JP. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of Helicobacter pylori eradication therapies with quinolones. *Molecules* 2020; 25(21): 1-16.
24. Kuo YT, Liou JM, El-Omar EM, Wu JY, Leow AHR, Goh KL, et al. Asian pacific alliance on Helicobacter and microbiota. Primary antibiotic resistance in Helicobacter pylori in the asia-pacific region: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology* 2017; 2(10): 707-15.
25. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celinski K, Giguere M, Riviere M, et al. Pylera study group. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: A randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377(9769): 905-13.
26. Gisbert JP. Rifabutin for the treatment of Helicobacter pylori infection: A review. *Pathogens* 2020; 10(15): 1-29.
27. TALICIA. Omeprazole magnesium, amoxicillin and rifabutin capsule, delayed release. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=68c4e9dc-dbcf-4151-b6f7-5e4b9922b76f>. 2019.
28. Ji CR, Liu J, Li YY, Guo CG, Qu JY, Zhang Y, et al. Safety of furazolidone-containing regimen in Helicobacter pylori infection: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020; 10(10): 1-12.
29. Treiber G, Ammon S, Malfertheiner P & Klotz U. Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of Helicobacter pylori after previous treatment failures. *Helicobacter* 2002; 7(4): 225-31.
30. Tshibangu-Kabamba E & Yamaoka Y. Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance - from biology to clinical implications. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2021; 18(9): 613-29.
31. Frieri M, Kumar K & Boutin A. Antibiotic resistance. *Journal of Infection and Public Health* 2017; 10(4): 369-78.
32. Kazemian H, Shavalipour A, Mohebi R, Ghafurian S, Aslani S, Maleki A, et al. Estimation of the parasitic infection prevalence in children with Helicobacter pylori infection in Ilam city (2012-2013). *Archives of Pediatric Infectious Diseases* 2014; 2(3): 1-3.
33. Moller H, Heseltine E & Vainio H. Working group report on schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. *International Journal of Cancer* 1995; 60(5): 587-9.
34. Parsonnet J. The incidence of Helicobacter pylori infection. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1995; 9(2): 45-51.

35. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, Van-Der-Merwe S, et al. World gastroenterology organization. Helicobacter pylori in developing countries. World gastroenterology organisation global guideline. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases 2011; 20(3): 299-304.
36. Czinn SJ. Helicobacter pylori infection: Detection, investigation, and management. The Journal of Pediatrics 2005; 146(S 3): S21-6.
37. Hasanvand B, Bakhtiari S, Kashef M, Abiri R & Alvandi A. Potentially Infectious Helicobacter pylori in Tap Water in Kermanshah, Western Iran. Iranian Journal of Public Health 2023; 52(7): 1514-21
38. Fallahi GH & Maleknejad S. Helicobacter pylori culture and antimicrobial resistance in Iran. Indian Journal of Pediatrics 2007; 74(2): 127-30.
39. Sholeh M, Maleki F, Krutova M, Bavari S, Golmoradi R, Sadeghifard N, et al. The increasing antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in Iran: A systematic review and meta-analysis. Helicobacter 2020; 25(5): e12730.
40. Moradi-Moghadam F, Saadat-Nia H & Arbabi H. Antibiotic resistance pattern of Helicobacter pylori in patients with chronic dyspepsia in northeastern Iran. Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences 2011; 32(6): 61-5[Article in Persian].
41. Milani M, Ghotaslou R, Somi MH, Rafeey M, Akhi MT, Nahaei MR, et al. The status of antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in Eastern Azerbaijan, Iran: Comparative study according to demographics. Journal of Infection and Chemotherapy 2012; 18(6): 1-6.