

Helikobakter Piloni Enfeksiyonunda Antibiyotik Direnci

ANTIBIOTIC RESISTANCE IN HELICOBACTER PYLORI INFECTION

Vedat GÖRAL*, Fadile YILDIZ ZEYREK**, Kadri GÜL**

* Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,

** Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji BD, DİYARBAKIR

Özet

Helikobakter pilori (Hp), gastrik mukozada enfeksiyona neden olan gram-negatif bir bakteridir. Bakteri, antibiyotiklerin çoğuna hassas olup, bakteriyi eradike etmek teorik olarak kolaydır. Eradikasyon tedavisindeki başarısızlık, antimikrobiyal ilaç direncine ve hastanın uyumuna bağlı olmaktadır. Helikobakter pilori suşlarının primer direnci, antibiyotiklerin kullanım şekli ve süresi ile de ilgilidir. Bu yüzden, bölgemizde Helikobakter pilori enfeksiyonunda kullanılan antibiyotiklere karşı direnç sıklığını araştırdık. Çalışmaya, endoskopi ünitemize başvuran 50 hasta (21 bayan, 29 erkek) alındı. Hp varlığı; üreaz test, kültür ve histoloji ile saptandı. Antibiyotik rezistansı, disk difüzyon metodu (Kirby-Bauer) ile tayin edildi. Hp suşlarının antibiotik rezistansı, tetrasiklin, amoksisilin, azitromisin, oflaksosin, klaritromisin ve metranidazol'e karşı araştırıldı. Çalışmamızda, azitromisin ve oflaksosine %6.25, tetrasiklin ve amoksisiline %9.4, klaritromisine %18.7, metranidazole %62.5 oranında direnç saptandı.

Bu sonuçlara göre, bölgemizde Hp enfeksiyonunda amoksisilin, klaritromisin ve metranidazole direnç, beklenen den ve Avrupa ortalamasından yüksektir.

Anahtar Kelimeler: Helikobakter pilori, Antibiyotik direnci

T Klin Gastroenterohepatol 2000, 11:87-92

Summary

Helicobacter pylori is a conventional gram-negative bacteria that causes an infection of gastric mucosa. The organism is sensitive to most common antibiotics and theoretically should be easy to eradicate. Treatment failure has been attributed to patient compliance and antimicrobial drug resistance. Primary resistance of Helicobacter pylori strains to antimicrobials has direct therapeutical implications. For this reason, we studied the prevalence of primary resistance of H.pylori in a regional setting. A total of 50 patients (21 female, 29 male) referred to our endoscopy unit have been evaluated prospectively for the occurrence of H. pylori. Helicobacter pylori infection was established by urease test, culture and histology. Antibiotic resistance was evaluated by the disk diffusion method (Kirby-Bauer). Susceptibility testing of Hp isolates was performed to the following antimicrobials; amoxicillin, clarithromycin, metranidazole, azithromycin, tetracycline and ofloxacin. The resistance to tetracycline and amoxicillin were 9.4%, and the corresponding values for azithromycin and ofloxacin 6.25%, clarithromycin 18.7%, and metranidazole 62.5%.

In conclusion, primary antibiotic resistance in Hp infection to metranidazole, clarithromycin and amoxycillin were higher than expected and over average in Europe.

Key Words: Helicobacter pylori, Antibiotic resistance

T Klin J Gastroenterohepatol 2000, 11:87-92

Helikobakter pilori (Hp), dünyada en sık görülen enfeksiyondur. Ülkemiz için de önemli bir sağlık sorunudur. Hp; peptik ülser, gastrit, MALT lenfoma, nonülser dispepsi (NÜD) ve mide kanseri gibi üst gastrointestinal sistem hastalıklarının pato-

genesinde rol oynayan önemli bir bakteri olup, tedavide bu bakteriye etkili antibiyotiklerin kullanılması, özellikle ülser tedavisinde devrim yaratmış ve ülser nüksleri büyük bir oranda azalmıştır (1,2). Tek başına antibiyotiklerin etkilerinin tam olmaması ve tek kullanıldıklarında direnç gelişiminin sıklığı, tedavide kombinasyonların gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Klaritromisin, amoksisilin en sık kullanılan antibiyotiklerdir. Ancak bu antibiyotiklere karşı son zamanlarda direnç geliştiği yönünde bilgiler mevcuttur. Bu nedenle, Hp'ye

Geliş Tarihi: 28.01.2000

Yazışma Adresi: Dr.Vedat GÖRAL

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Gastroenteroloji BD, DİYARBAKIR

T Klin J Gastroenterohepatol 2000, 11

87

karşı gelişen antibiyotik direnci, ülser tedavisini ve eradikasyon oranını olumsuz etkilemekte ve tedavinin başarısız olmasına neden olmaktadır. Ayrıca, bölgesel antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi eradikasyon tedavisi açısından yol gösterici olabilir. Bu nedenle, bu çalışmamızda, yöremizde Hp enfeksiyonunda kullanılan antibiyotiklere karşı antibiyotik direncini araştırmayı amaçladık.

Materyel ve Metod

Çalışmaya, endoskopik tanıları; akut duodenal ülser, antral gastrit, kronik diffüz gastrit ve akut duodenit olan, en az 4 haftadan beri antibiyotik ve asit baskılayıcı tedavi Proton Pompa İnhibitörü (PPI), H2 reseptör blokleri almayan 50 hasta (23 kadın, 27 erkek, 18-62 yaş, ort.38.9 yaş) alındı. Hp varlığı, hızlı üreaz test, kültür ve histoloji ile saptandı. Steril koşullarda, mide antrum ve korpusundan 3 adet biopsi alındı. Bir biyopsi örneği, hemen Stuart'ın %10'luk üre sıvısında üreaz aktivitesini ölçme amacıyla kullanıldı. 1 saat içinde besiyerinin renginin pembe ya da kırmızıya dönüşmesi, pozitif olarak değerlendirildi. Bir biyopsi örneği, direk mikroskopik inceleme amacıyla kullanılmıştır. Örnek materyal iki lam arasında ezilerek yayma preparatlar elde edilmiş ve bu preparatlar Giemsa boyama yöntemiyle boyanarak direk mikroskopik inceleme yapılmıştır. Bir biyopsi örneği de, steril %20'lik glikoz solusyonuna alındıktan en geç 4 saat içerisinde, Hp izolasyonu için uygun besi yerine ekimleri yapılmıştır. Bu süre içinde materyaller +4°C'de muhafaza edilmiştir. İzolasyon amacıyla "Hp selective supplement Colombia agar besiyeri" kullanılmıştır. Yapılan ekimler CampyGen (CN025A, Oxoid, U.K) gaz kitleri ile elde edilen mikroaerofilik ortamda, 37°C'de 5-7 gün süresince enkübe edilmiştir. İzolasyon için kullanılan besiyeri içeriği şöyle idi:

Colombia agar (CM331, Oxoid, Lot ch-B115 59730, Oxoid, U.K)

–%10 defibrine at kanı

–Hp selective supplement (SR 147E, Lot ch-B200683, Oxoid U.K)

Vancomycin 5.0 mgr

Trimethoprim lactate 2.5 mgr

Cefsulodin 2.5 mgr

Amphotericin B 2.5 mgr

Antibiyotik direnci; klaritromisin, amoksisilin tetrasiklin, oflaxosin, azitromisin ve metranidazol'e karşı araştırıldı. Elde edilen koloniler mikroskopik ve enzimatik olarak incelenmiş olup, gram negatif, spiral ya da uç uca eklenerek martı kanadı görünümü oluşturan, üreaz, katalaz ve oksidaz testi pozitif olan mikroorganizmalar, Hp tanısı almıştır. Antibiyogram için, bakteri kültürlerinin glikozlu buyyondaki 18-24 saatlik kültürleri, Kirby-Bauer yöntemine göre 0.5 nolu Mc Farland tüpü bulanıklığında sulandırılarak kullanılmıştır. Duyarlık deneyleri koyun kanlı Müeller-Hinton besiyerinde yapılmıştır.

Çalışma boyunca kullanılan antibiyotik diskleri şunlardır;

Claritromycin, CLR 15 mcg Oxoid, Lot ch-B47522, Oxoid U.K

Amoxycillin, AML 25mcg Oxoid, Lot ch-B47266, Oxoid U.K

Tetracycline, TE 30 mcg Oxoid, Lot ch-B200876, Oxoid U.K

Metranidazole, MTZ 5 mgr Oxoid, Lot ch-B45311, Unipath U.K

Azitromycin, AZM 15 mgr BBL, 43-31682 Becton Dickinson, USA

Oflaxocin, OFX mcg Oxoid, Lot 46881, Oxoid U.K

Antibiyotik diskleri yerleştirildikten sonra mikroaerofilik ortamda, 37°C'de 5-7 günlük enkübasyon sonucu oluşan zon çapları ölçülmüştür. 15 mm ve üstü, duyarlı olarak kabul edilmiştir.

İstatiksel analizlerde, ki-kare ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışma grubuna giren vakaların endoskopik tanıları şöyle idi: 12 hastada akut duodenal ülser (%24), 15 hastada kronik diffüz gastrit (%30), 17 hastada antral gastrit (%34), 6 hastada akut duodenit (%12) şeklindeydi. Direk mikroskopik inceleme ile 38 hastada (%76), üreaz ile 37 hastada (%74), kültür ile 32 hastada (%64) Hp pozitif bulundu. Hastaların endoskopik tanılarına göre yapılan direk mikroskopi, üreaz ve kültür ile elde edilen Hp sonuçları, Tablo 1'de gösterildi. Hastaların kültür sonuçlarına göre direk mikroskopinin

Tablo 1. Endoskopik tanılar ile kültür, direk mikroskopik ve üreaz sonuçları

	Kültür		D. Mikroskopi		Üreaz	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
D. ülser	8	4	9	3	8	4
Kr.diffüz gastrit	10	5	10	5	11	4
Antral gastrit	10	7	13	4	13	4
Akut duodenit	5	1	6	0	5	1

Tablo 2. Çalışmamızda elde edilen Hp suşları ile yapılan antibiyotik duyarlılık sonuçları

İlaçlar	Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%
Tetrasiklin	29	90.6	3	9.4
Ofloksasin	30	93.8	2	6.25
Azitromisin	30	93.8	2	6.25
Klaritromisin	26	81.3	6	18.7
Amoksisilin	29	90.6	3	9.4
Metranidazol	12	37.5	20	62.5

duyarlılığı %100, özgülüğü %66.7, pozitif prediktif değeri %84.2 ve negatif prediktif değeri %100 bulunmuştur. Kültür sonuçlarına göre üreaz testinin duyarlılığı %93.8, özgülüğü %61.1, pozitif prediktif değeri %81.1 ve negatif prediktif değeri %84.6 bulunmuştur.

Elde edilen Hp suşları ile yapılan antibiyotik duyarlılık çalışması sonucunda elde edilen değerler Tablo 2'de gösterildi ($p>0.05$). Direnç oranına göre sınıflama yapacak olursak; ofloxacin'e %6.25, azitromisin'e %6.25, tetrasiklin'e %9.4, amoksisilin'e %9.4, klaritromisin'e %18.7, metranidazol'e %62.5 oranında direnç saptanmıştır ($p<0.001$).

Hastaların cinsiyetleri ile antibiyotiklere olan dirençleri arasında, metranidazol hariç, anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak, metranidazol için, antibiyotiklere direnç açısından cinsiyetlerde farklılık görülmüştür ($p<0.01$). Buna göre, kadınlar metranidazole %69.2 dirençli bulunurken, erkekler %5.36 oranında dirençli bulunmuştur. Hastaların endoskopik tanıları ile, ilaçlara karşı geliştirdikleri direnç arasında anlamlı fark görülmemiştir

($p>0.05$). Yaş gruplarına göre ise, sadece metranidazol için 25-44 yaş arası kadınlarda direncin fazla olduğu, diğer ilaçlarda ve yaş grubunda önemli bir farkın olmadığı saptandı.

Tartışma

Hp ile ilgili en önemli konulardan biri de, bakterinin antibiyotiklere karşı duyarlılık derecesidir. İn vitro olarak birçok antibiyotığın bakteriye etkili bulunmasına karşın, gastrik mukozaya penetrasyonunun zor olması ve ortam pH'sının düşük olması, antimikrobiyal ilaçların klinik etkilerini sınırlamakta, ayrıca bakterinin yavaş üreyen bir mikroorganizma oluşu nedeniyle, tedavideki antibiyotikler daha da seçici hale getirmektedir. Tek başına antibiyotiklerin etkilerinin tam olmaması ve tek kullandıklarında direnç gelişiminin sıklığı, tedavide kombinasyonların gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır.

Klaritromisin yeni jenerasyon bir makroliddir. Asit stabildir ve Hp'deki MIC değeri düşüktür. İlacın aktif metabolitleri, Hp tedavisinde aktiftir ve bu şekilde etkili olur. Tek başına bile %40-60 etkilidir. Ancak son zamanlarda, klaritromisine karşı direnç geliştiği yönde gelişmeler vardır. Cabrita ve ark.ları 160 hastadan yaptıkları bir çalışmada (3), klaritromisin'e %7.5 oranında direnç bulmuşlardır. Aynı çalışmada, 1990-1993 yılları arasında direnç %5.6 iken, 1994-1997 yılları arasında %8.4 oranında direnç bildirilmiştir. Glupezynski ve ark.larının yaptığı bir çalışmada %14 oranında direnç bildirilmiştir (4). Xia ve ark.larının yaptığı 444 hastalık bir çalışmada, %4.5 oranında direnç bildirilmiştir (5). ABD'de yapılan 78 hastalık bir çalışmada 1993-1994 yılları arasında %4, 1995-1996 yılları arasında 384 hastalık çalışmada %12.6 oranında direnç bildirilmiştir (6). Hollada'da yapılan 780 vakalık bir çalışmada %1 oranında direnç bildirilmiştir (7). Almanya'da 271 hastada yapılan bir çalışmada, %3.3 oranında direnç bulunmuştur (8). Iovene ve ark.larının yaptığı 80 vakalık çalışmada %10 oranında direnç bulunmuştur (9). Görüldüğü gibi direnç oranları ülkelere göre değişmekte ve giderek artmaktadır. Ülkemizde, Beşişik ve ark.larının yaptığı çalışmada %2 oranında (10), Kantarçeken ve ark.larının yaptığı çalışmada (11) %9.2, Şahin ve ark.larının yaptığı bir çalışmada (12) %3.2 oranında direnç bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda, klaritromisine karşı %18.7 oranında direnç bulundu. Bu sonuç literatür verilerine göre biraz yüksek bulundu. Bu bölgesel bir özellik olabilir. Özellikle alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında klaritromisinin çok yaygın kullanılması buna neden olabilir. Klaritromisine karşı hızlı direnç gelişmesi nedeniyle, kullanılmadan önce duyarlılık testinin yapılması, uygun endikasyonlarda, uygun antibiyotiklerle beraber kullanılması, yeterli doz ve sürede verilmesi önerilmektedir.

Hp, invitro şartlarda çoğunlukla amoksisiline duyarlıdır. Oral tedavi esnasında gastrik sıvı ve mukozada yüksek konsantrasyonlarda saptanmıştır. Ancak, Hp'yi eradike etme oranı tek başına, %20'nin altındadır. Bu nedenle kombine kullanılır. Bartoleme ve ark.larının 421 hastada yaptığı bir çalışmada amoksisiline karşı direnç bulunmamıştır (13). Singapur'da, Hua ve ark.larının yaptığı çalışmada %1.4 oranında direnç bulunmuştur (14). Şahin ve ark.ları %33 oranında (12), Beşışık ve ark.ları ise %10 oranında (10) direnç saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise, %9.4 oranında direnç bulundu. Her ne kadar, literatürde ilk yayınlarda, amoksisiline karşı direnç bildirilmemişse de, bazı çalışmalarda direnç olduğu bildirilmiştir. Yine de, diğer ilaçlara göre, direncin düşük oluşu, ekonomik oluşu ve çok önemli yan etkisinin olmaması nedeniyle, kombinasyonlarda yaygın olarak kullanılması önerilmektedir.

Tetrasiklin asit stabildir, asit pH'da etkilidir. Mukozada yüksek konsantrasyonlara ulaşır ve saatler içinde Hp'nin, MIC değerini aşar. Tek başına Hp eradikasyonunda etkisizdir. Bu nedenle, üçlü tedavide kullanılmaktadır. Tetrasiklin'e karşı değişik direnç oranları bildirilmiştir. Bartoleme ve ark.ları 421 hastada yaptıkları çalışmada tetrasikline direnç bulamamışlardır (14). Midolo ve ark.ları (15), Graham ve ark.ları (16) ve Goddard ve ark.ları (17) değişik direnç oranları (%1-4 arası) belirtmişlerdir. Ülkemizde, Beşışık ve ark.larının (10) çalışmasında %12, Kantarçeken ve ark.larının (11) çalışmasında ise %4.6 oranında, tetrasikline karşı direnç saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise, %9.4 oranında direnç saptanması, ülkemiz sonuçları ile uyumlu idi. Mukozada yüksek konsantrasyonlara ulaşması, ucuz oluşu ve diğer antibiyotiklere oranla daha az direnç gelişmesi ne-

deniyle, Hp eradikasyonunda üçlü tedavilerde kullanılması uygun olabilir.

Kinolonların invitro olarak Hp'ye etkili olmalarına rağmen, invivo olarak daha sınırlı etkilidirler. Kinolon kombinasyon tedavilerinin etkinliği kanıtlanmamıştır. Fakat dirençli enfeksiyonlarda adjuvan rolleri vardır. Kinolonlara karşı değişik direnç oranları bildirilmiştir. Cabrita ve ark.ları 160 hastada yaptıkları bir çalışmada (3), siprofloksasine karşı %4.3 oranında direnç bulmuşlardır. Japonya'da, Nakae ve ark.ları 78 hastada yaptıkları çalışmada (18), ofloksasine karşı %8 oranında direnç bulmuşlardır. Kantarçeken ve ark.ları 90 olgudan yaptıkları çalışmada siprofloksasine karşı %4.6 oranında direnç bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda ise, %6.25 oranında direnç saptandı. Literatürle paralellik gösteren bu sonuç kinolon grubunun invitro aktivitesinin yüksek olduğunu doğrulamaktadır. Ancak, invivo etkilerinin sınırlı olması ve direnç gelişebilmesi nedeniyle tek başlarına kullanılmamalıdır.

Azitromisin, kosa yarı ömürlü asit stabil, yeni 15 halkalı bir makroliddir. Uzun yarı ömrüne sahip olması, günlük tek doz uygulanmasına imkan sağlar. Bartolema ve ark.ları 421 hastada yaptıkları bir çalışmada (13), azitromisin'e karşı %9.5 oranında direnç saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise %6.25 oranında direnç tesbit edildi. Azitromisinin yeni bir ilaç olması, Hp tedavisinde rutinde kullanılmaması nedeniyle, klaritromisine direnç gelişen vakalarda, doz ayarlamasındaki kolaylık nedeniyle tedavide tercih edilebilir.

Nitroimidazoller, aneorobik enfeksiyonlarda, giardia, trichomonas gibi paraziter enfeksiyon tedavilerinde kullanılmaktadır. Tek başına orta derecede eradikasyon sağlar. Ancak, çoğu vakada direnç gelişebilmektedir. Bu nedenle, kombinasyonlarda kullanılır. Metranidazole karşı değişik direnç oranları bildirilmiştir. Weil ve ark.larının yaptığı çalışmalarda (1987-1990 yılları), 315 hastada %19 oranında (erkeklerde %16, kadınlarda %25, 40 yaş ve altı erkeklerde %22, kadınlarda %72 oranında) direnç bildirilmiştir (19). Goodwin ve ark.larının yaptığı bir çalışmada (1988 yılı) 100 vakada %17 oranında direnç bildirilmiştir (20). Noach ve ark.larının çalışmasında (1988-1992 yılları) ise, %41 oranında (21), Xia ve ark.larının çalışmasında (1989) ise, %7 oranında direnç bildirilmiştir (5).

Tablo 3. Metranidazol direncinin değişik ülkelerdeki sıklığı

İSPANYA	%6
İSVEÇ	%10
AVUSTRALYA	%17
İRLANDA	%7-20
PORTEKİZ	%23
İTALYA	%23
İNGİLTERE	%19-33
BELÇİKA	%24-29
FRANSA	%25
FİNLANDİYA	%27-36
HOLLANDA	%6-41
KANADA	%35
YUNANİSTAN	%45
BREZİLYA	%65
ZAİRE	%88

Becx ve ark.larının çalışmasında (1990) ise, %6.4 oranında direnç bildirilmiştir. Bu çalışmada, erkeklerde %2.2 oranında direnç bildirilirken, kadınlarda %14.3 oranında direnç bildirilmiştir (22). Glupezynski ve ark.ları 206 hastada %27 oranında metranidazol direnci bildirmişlerdir (23). 1991 yılında Avrupa'da 11 farklı ülkede yapılan çok merkezli bir çalışmada %27.5 (%7-49) oranında metranidazol direnci bulunmuştur (24). Görüldüğü gibi, değişik ülkelerde metranidazole karşı değişik direnç oranları bildirilmiştir (Tablo 3). Ülkemizde, Şahin ve ark.larının yaptığı çalışmada ise (12), %25.4 oranında direnç bulunmuştur. Aydın ve ark.larının yaptığı çalışmada 1996-1997 yılında %48, 1997 yılında %48.6 oranında metranidazole direnç bulunmuştur (25). Kantarçeken ve ark.ları ise yaptıkları çalışmada (1998), %49.2 oranında direnç bildirmişlerdir (11). Bizim çalışmada ise %62.5 oranında metranidazole direnç bulundu. Literatürde %5-90 oranında metranidazole direnç gösterilmiştir. Bölgemizde ve ülkemizde metranidazol'un çok yaygın kullanılması, direnç oranının yüksek olmasına neden olmaktadır.

Sonuç olarak, yöremizde metranidazol, klaritromisin ve amoksisilin'e rezistans, beklenenden ve batılı ülke sonuçlarından daha yüksektir. Bu nedenle, mümkünse, Hp tedavisinde eradikasyon öncesi kültür ve antibiyogram yapılması ve buna uygun antibiyotik seçilmesi gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Marshal BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 16(1): 1311-14.
2. Megraud F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 73-88.
3. Cabrita J, Oleastro M, Manhente A. et al. Evolution of antibiotic resistance in Portugal. *Gut* 1997; 1: 41, A99.
4. Glupezynski Y, Van den Borre C, Gouner S. et al. Evaluation of metranidazole and clarithromycin screening agar plates for in vitro susceptibility testing of Hp. *Gut* 1997; 1:41, A71.
5. Xia HX, Buckley M, Keane CT, O'marin CA. Clarithromycin resistance in Hp: prevalence in untraeted dyspeptic patients and stability in vitro. *J of Antimicrob Chemoter* 1996; 37: 473-81.
6. Wakil N, Hahn B, McSorley D. Clarithromycin-resistant Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer in the US. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(9): 1432-35.
7. Van-Zwet AA, de-Boer WA, Schneeberger PM, et al. Prevalence of primary Helicobacter pylori resistance to metranidazole and clarithromycin in The Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15(11): 861-4.
8. Wolle K, Nilius M, Leodeltor A, et al. Prevalence of Helicobacter pylori resistance to several antimicrobials agents in a region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17(7): 519-21.
9. Iovene MR, Romano M, Pilloni AP, et al. Prevalence of antimicrobial resistance in eighty clinical isolates of Helicobacter pylori. *Chemotherapy* 1999; 45(1): 8-14.
10. Beşışık F, Çalışkan M, Sürücü F ve ark. Hp infeksiyonu ve antibiyotik direnci. *İstanbul Tıp Fakültesi Deneyimi. Türk Gastroenteroloji Dergisi* 1997; 8: (suppl 1), 62.
11. Kantarçeken B, Yıldırım B, Aladağ M ve ark. Helikobakter pilori ve antibiotik direnci. *Türk Gastroenteroloji Dergisi* 1998; 9, (suppl 1),1
12. Şahin F, Özden A, Ünver E. Ve ark. Agar dilüsyon yöntemi ile Hp için metranidazol dirençlilik testi ve disk diffüzyon yöntemi ile amoxicillin ve klaritromisin Hp'ye etkisi. *Türk Gastroenteroloji Dergisi* 1994; 5: 2, 203-6.
13. Bartoleme LO, Vasallo MA, Armengol RJA, Garza PJJ. Microbiologic diagnosis of Hp and its resistance to antibiotics. *Rev Clin Esp* 1998; 198(7): 420-3.
14. Hua J, Ng HC, Yeoh KG, et al. Characterization of clinical isolates of Hp in Singapore. *Microbios* 1998; 94(378): 71-8.
15. Midolo PD, Korman MG, Turnidge JD, Lambert JR. Helicobacter resistance to tetracycline. *Lancet* 1996; 347: 27, 1194-95.
16. Graham DY. Antibiotic resistance in Helicobacter pylori: implications for therapy. *Gastroenterology* 1998; 115(5): 1272-77.
17. Goddard AF, Logan RPH. Leading article. Antimicrobial resistance and Helicobacter pylori. *J Antimicrob Chemoter* 1996; 37: 639-43.

18. Nakae M, Sugihara Y, Sasaki H. et al. Drug susceptibility of clinically isolated *Helicobacter pylori*. *Jpn J Antibiot* 1998; 51(4), 181-285.
19. Weil J, Bell GD, Powell K. et al. *Helicobacter pylori* and metronidazole resistance. *Lancet* 1990; 336 (8728), 1445.
20. Goodwin CS, Marshall BJ, Blincow ED, et al. Prevention of nitroimidazole resistance in *C. pylori* by coadministration of colloidal bismuth subcitrate: clinical and invitro studies. *J Clin Pathol* 1998; 41, 207-10.
21. Noach LA, Langenberg WL, Bertola MA, Dankert J, Tygat GNJ. Impact of metronidazole resistance on the eradication of *Hp*. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 321-7.
22. Becx MCJM. Metronidazole resistance *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 335: 539-40.
23. Glupezynski Y, Burette A, Koster ED. et al. Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 335(8695): 976-7.
24. Glupezynski Y, et al. (Euro study group on antibiotics susceptibility of *Hp*) Results of a multicentre European survey in 1991 of metronidazole resistance in *Hp*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11(9), 777-81.
25. Aydın A, Büke Ç, Akıner C, ve ark. *Helicobacter pylori* nin klaritromisine duyarlılığı azalıyor mu? *T Gastroenterol Dergisi* 1998; 9 (suppl 1),164.