

Helicobacter Pylori'nin Antibiyotiklere Direnci

H. Peren BAĞLAN¹, Prof. Dr. Ali ÖZDEN²

Ankara Üniversitesi Hepatoloji Enstitüsü¹, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Kliniği²

Helicobacter pylori mide mukoza tabakasında bulunan, gram negatif, spiral, 4-6 flagellalı, 2. 5-5 µm uzunluğunda, 37 °C'de mikroaerofilik koşullarda üreyebilen üreaz, katalaz, oksidaz pozitif bir bakteridir (1). İlk defa 1997'de *H. pylori*'nin tüm genomu açıklanmıştır. Buna göre *H. pylori*'nin genom uzunluğu 1. 6-1. 73 Mb arasında değişir. *H. pylori* izolatlarının % 40'ı uzunluğu 1. 5-23. 3 Kb arasında değişen plazmidler içerirler (2).

Aktif kronik gastrit, peptik ülser ve gastrik kanser etkeni olmasından dolayı 1994'de *H. pylori* IARC (World Health Organisation) tarafından 1. sınıf karsinogen olarak tanımlanmıştır (3). Dünya nüfusunun yarısından fazlasının, ülkemizin de % 85-90'ının enfekte olduğu *H. pylori*'nin eradikasyonu bu nedenle büyük önem taşır. Ancak tedavide kullanılan bazı antimikrobiyal ajanlara karşı bakterinin direnç geliştirmesi, eradikasyonda başarısızlığa yol açmaktadır.

H. PYLORİ TEDAVİSİ

Amoksilin, tetrasiklin, klaritromisin ve metranidazol *H. pylori* eradikasyonunda en sık kullanılan antibiyotiklerdir. Bazı ülkelerde fluorakinolonlar ve furazolidon da kullanılmasına karşın dünya çapında yaygın değildir. Antibiyotikler tek başlarına etkili bir tedavi sağlayamamaktadır. Monoterapinin ve ikili tedavinin başarısızlığından dolayı üçlü tedavi kullanılmaktadır. Antibiyotiklerle birlikte bizmut tuzlar, H₂ antagonistleri ve proton pompa inhi-

bitörleri gibi anti-ülser bileşikler de kullanılmaktadır. Üçlü tedavide iki antibiyotik ve anti-ülser bileşiği kullanılır. Günümüzde tüm dünyada geçerliliği olan en uygun tedavi amoksisilin, klaritromisin ve ranitidin bizmut sitrat ya da proton pompa inhibitöründen oluşan üçlü tedavidir. Ancak birçok antibiyotik invitro koşullarda bakteriyi en küçük miktarlarda (minimal inhibitor concentration= MIC) baskıladığı halde tedavide tam bir eradikasyon sağlanamamaktadır. Bunun nedenlerini şöyle sıralayabiliriz:

- Antibiyotiklerin mukozada yeterli yoğunlukta toplanmaması ve sekrete edilmemeleri
- Değişik pH'larda özellikle asidik ortamda stabilitelerinin sağlanamaması
- Midenin boşalması ve ilaçların midede kalış sürelerinin azalması
- Mukusun lümen ve epitel tarafındaki pH farklılıkları
- Bakterinin mukusun derin tabakalarına yerleşmesi
- Bakterinin katalaz aktivitesi ile fagositozdan kurtulması
- *H. pylori*'nin fizik ve kimyasal streslere morfoloji, metabolizma, üreme özelliklerini değiştirmek suretiyle kokkoid forma dönüşerek yanıt vermesi (27)
- Rezistans suşlarının bulunması

H. PYLORİ'DE PRİMER DİRENÇ VEYA DOĞAL DİRENÇ

Primer (doğal) direnç, her suşun kromozomunda her zaman bulunabilir ve antibiyotik hiçbir zaman bu bakteri enfeksiyonunun tedavisi için kullanılmaz. *H. pylori* polymyxinlere, trimethoprime, sulponamidlere ve vancomycine doğal dirençlidir. Cefsulodin, nalidixic acid ve antifungal bileşiklere de bir çok *H. pylori* suşu dirençlidir. Primer direnç ülkeden ülkeye değişiklik gösterir (Tablo 1).

Tablo 1. 1998'de farklı Avrupa merkezlerinde *H. pylori* primer direnç dağılımı (4).

| Ülke | Direnç sıklığı (%) | | |
|------------|--------------------|---------------|-----------|
| | Metranidazol | Klaritromisin | Amoksilin |
| Hollanda | 33.0 | 5.0 | 0.0 |
| Yunanistan | 44.1 | 10.2 | 1.7 |
| Almanya | 40.4 | 8.3 | 0.0 |
| Almanya | 28.6 | 0.0 | 0.0 |
| Fransa | 25.0 | 8.8 | 0.0 |
| Belçika | 18.9 | 10.5 | 0.0 |
| İtalya | 49.0 | 27.2 | 8.2 |
| Danimarka | 32.0 | 4.0 | 4.0 |
| İrlanda | 27.4 | 3.9 | 0.0 |
| Almanya | 24.6 | 2.7 | 0.9 |
| Norveç | 21.7 | 0.0 | 0.0 |
| İngiltere | 28.9 | 1.3 | 1.2 |
| Finlandiya | 61.6 | 6.7 | 0.0 |
| Hollanda | 23.4 | 1.3 | 0.0 |
| İsviçre | 38.1 | 16.6 | 0.0 |
| Portekiz | 33.3 | 20.7 | 0.0 |
| İsveç | 38.9 | 5.1 | 0.0 |
| İspanya | 37.2 | 15.2 | 0.0 |
| Fransa | 19.7 | 4.7 | 0.0 |
| Belçika | 25.6 | 23.1 | 0.0 |
| Avusturya | 44.9 | 23.4 | 0.0 |
| Polonya | 44.6 | 12.8 | 0.0 |
| Toplam | 33.1 | 9.9 | 0.8 |

Tablo 2. *H. pylori*'de primer direnç oranları (Boyanova ve ark. (28), 1998-2000 Doğu Avrupa merkezleri)

| Antibiyotik | %Direnç |
|---------------|---------|
| Metranidazol | 37.9 |
| Klaritromisin | 9.5 |
| Amoksilin | 0.9 |
| Tetrasiklin | 1.9 |

Örneğin metranidazol için direnç oranı % 18.8 (Belçika) ve % 61.0 (Finlandiya) arasında değişiklik göstermektedir. Aynı şekilde klaritromisin için de direnç oranı % 0 (Norveç) ve % 27.2 (İtalya) arasında değişiklik göstermektedir.

Metranidazole dirençli suşlara kadınlarda erkeklerden daha sık rastlanmıştır (% 38.5, % 28.4). Hesaplamaya yaş grupları da eklendiğinde cinsiyetler arasındaki metranidazole direnç oranı 20 yıl boyunca her yaş grubundaki istatistiksel farklılıklar gözlenmiştir. Klaritromisin için yaşa bağlı direnç oranı farklılığı gözlenmemiştir. Fakat çocuklarda (14/8; % 17.3) ve gençlerde (11/81; % 13.6) diğer yaş gruplarına göre oranın daha yüksek olduğu görülmüştür.

H. PYLORİ'DE SEKONDER DİRENÇ VEYA KAZANILMIŞ DİRENÇ

H. pylori suşları antimikrobiyal ajanlara duyarlı iken sonradan antibiyotikle temasa geçince dirençli hale geçebilir. Bu direnç kromozomal gendeki bir mutasyonla, kromozomal dışı DNA kazanımı yada transformasyonla olabilir (2,4,5). Direnç daha çok kromozomal DNA'da ki mutasyondan meydana gelir ancak teorik olarak plasmidler, transpozonlar veya integronlarla yabancı DNA kazanılması da olasıdır. *H. pylori* izolatlarının yarısına yakınında plazmid bulunmaktadır. Ancak plazmidlerin antibiyotik direnci içerdiği kanıtlanmamıştır (6) *H. pylori*'de doğal transformasyon görülür ve birçok invitro deneyler direncin bu mekanizmalarla farklı suşlar boyunca transforme olduğunu göstermiştir (7). Herhangi bir antibiyotiğe dirençli *H. pylori*'nin zamanla doğal olarak duyarlı hale gelebileceği, duyarlı olanında direnç kazanabileceği öngörülmektedir.

KLARİTROMİSİNE DİRENÇ

Birçok makrolid antibiyotik olmasına rağmen *H. pylori* eradikasyonunda düşük MIC değeri ve uygun farmokinetik özellikleri nedeniyle en çok klaritromisin kullanılır. Ayrıca, diğer antibiyotiklerle yapılan monoterapide eradikasyonda başarı oranı % 10-15 iken klaritromisinde % 40-45, ikili tedavide % 20-60, üçlü tedavide % 90'a kadar çıktığı için klaritromisin *H. pylori* eradikasyonunda kullanılan en etkili antibiyotiktir.

Makrolidler bakteri ribozomuna bağlanarak etki gösterirler. *H. pylori* eradikasyonunda önemli bir makrolid olan klaritromisin normal koşullarda 23S rRNA'ya bağlanarak protein sentezini inhibe eder.

Bunu da protein sentezinin, peptid zinciri uzama basamağında peptidil-tRNA'nın ribozomdan ayrılmasını uyararak yapar. Klaritromisine karşı oluşan direnç, *H. pylori*'nin 23S rRNA genindeki mutasyondan dolayıdır. Burada meydana gelen mutasyon sonucu, dirençli suşlardaki ribozoma antibiyotik bağlanamaz. Makrolidlerin hedef bölgesi olan 23S rRNA'nın peptidil transferaz bölgesinin V. Domainindeki metilasyon yada nokta mutasyonuyla modifikasyona uğraması sonucu bağlanma gerçekleşemez (18). İzolatların MIC değeri ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$ olduğu zaman klaritromisine direnç gösterdiği görülmüş (19), ancak MIC değerinin laboratuardan laboratuara çeşitlilik gösterebileceği de belirtilmiştir. 23S rRNA'da görülen başlıca mutasyonlar; % 45 oranında A2143G, % 33 oranında A2142G, % 2 oranında A2142C mutasyonlarıdır (20). Ayrıca bunların dışında çok nadir olmakla beraber A2143C, A2115G, G2141A, A2142T, T2182C, T2717C mutasyonlarına da rastlanmıştır (21,22). Farklı coğrafik bölgelerde bu oranların değişmediği gözlenmiştir. Ancak suşların % 20'si çoklu mutasyon taşıyabilmektedir. Bu da çoklu suşların bulunmasından veya 23S rRNA'nın kopyalarındaki farklı mutasyonlardan kaynaklanabilmektedir (20).

Antibiyotiklere direnç sıklığı ülkeden ülkeye değişiklik göstermesine karşın, makrolidlerin, diğer enfeksiyonları tedavi amacıyla da kullanılmasına paralellik gösterir. Ortalama % 10 oranında makrolidlere direnç saptanmıştır ancak bu antibiyotik sınıfının *H. pylori* dışındaki durumları için de kullanıldığı ülkelerde bu oran daha yüksektir, kullanılmadığı ülkelerde ise daha düşüktür. Çoğunlukla direnç oranı % 10'u bile bulmaz. Ancak Vasquez et al (9)

Tablo 3. Farklı çalışmalardaki *H. pylori* izolatlarında klaritromisine dirençli oranı

| Referans | Ülke | %Direnç |
|-------------------------|---------------|---------|
| Lopez-Brea et al. (12) | İspanya | 0 |
| Lopez-Brea et al. (10) | İspanya | 3. 5 |
| Pires et al. (13) | Portekiz | 1. 5 |
| Megraud (11) | Fransa | 10 |
| Glupczynski et al. (14) | Belçika | 10. 5 |
| Adamek et al (6) | Almanya | 2 |
| Rozynek et al (15) | Polonya | 17 |
| Vasquez et al (9) | Peru | 50 |
| Glupczynski (16) | Amerika | 2-13 |
| Glupczynski (16) | Asya, Pasifik | 2-10 |
| Parasakthi and Goh (17) | Malezya | 0 |

çalışmasında Peru'da % 50 direnç bulmuştur. Avrupa ülkelerinde direnç oranları İspanya'da % 3. 5 (10), Almanya'da % 3. 3 (6), Fransa'da % 10 (11) olarak bulunmuştur. (Tablo 3). Makrolid direncinin stabil olup olmadığı da tartışılmaktadır. Bazı yayınlarda dirençli suşun duyarlı suşa dönüştüğü söylenmiştir, bazılarında ise direncin stabil olduğu in vitro koşullarda gösterilmiştir (11).

METRANİDAZOLE DİRENÇ

Metranidazole direnç oranı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde farklılık gösterir. Bu farklılığın nedeni gelişmekte olan ülkelerde dental, genital, parasitik gibi enfeksiyonların sık görülmesi ve tedavi için pahalı bir ilaç olmayan metranidazolün seçilmesidir. Bunun sonucu olarak gelişmekte olan ülkelerde direnç oranı % 80-90'a kadar çıkmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise % 10-50 arasında direnç görülmüştür (Tablo 4). Metranidazolün aktif olabilmesi için bakteriye penetrasyonu gerekir. Penetrasyondan sonra imidazol halkasının nitro grubu hidroksoilamin türevine indirgenir. İndirgenmiş ürün DNA hasarına neden olur ve hücre ölümler. Metranidazol mikroorganizma için mutajenik olmakla birlikte insan hücrelerinde DNA ipliğini parçalamaması-

Tablo 4. Farklı ülkelerde ki *H. pylori* izolatlarında metranidazole direnç oranları (3)

| Ülke | %Direnç |
|---------------|---------|
| Avrupa | 7-49 |
| İspanya | 12. 5 |
| İspanya | 19. 9 |
| Portekiz | 11. 8 |
| İtalya | 12 |
| Fransa | 26 |
| Hollanda | 6. 4 |
| Belçika | 27 |
| Finlandiya | 26 |
| İngiltere | 37-90 |
| Almanya | 21 |
| Peru | 50 |
| Güney Amerika | 30-80 |
| Amerika | 30 |
| Amerika | 20-50 |
| Burkina Faso | 80-90 |
| Avustralya | 17 |
| Malazya | 10. 8 |
| Çin | 32-80 |

na dair bir kanıt bulunamamıştır. Nitroimidazole direnç mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır; ancak dirençten sorumlu bazı genlerin varlığı bilinmektedir. rdxA 'da (oksijene duyarlı NADPH redüktaz geni) görülen mutasyonlar metranidazole direnç meydana getirir (23). Bu değişimlerle inaktif rdxA oluşur ve genin okunması erken sonlanır. Yapılan araştırmalar sonucu sabit bir nokta mutasyonu ya da aminoasit eklenmesinin metranidazol ile ilişkisi saptanamamıştır. Başka yardımcı bir genin de kanıtı bulunamamıştır. İnaktif rdxA geniyle birlikte fdxB ve frxA genlerindeki mutasyon da, direnci artırmaktadır. rdxA'nın bulunmadığı dirençli suş ya hiç yoktur ya da çok nadir rastlanır. Dirençli suşlarda ki rdxA genlerinde çerçeve mutasyonları, yanlış anlamlı mutasyonlar, nükleotit delesyonları ve insersiyonları (transposable elementler) gibi bir çok farklı nükleotit değişimlerine rastlanmıştır. Suşların büyük çoğunluğunda rdxA geninde mutasyon saptanmış, bu da diğer mekanizmaların daha az rol oynadığını göstermiştir. rdxA geni mutasyonu içermeyen dirençli suşlara da rastlanmıştır. Bu da, direncin başka mekanizmalarla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle redüktazı kodlayan diğer genler de çalışılmıştır.

ÇOCUKLARDA PRİMER VE SEKONDER DİRENÇ GELİŞİMİ

Bontems ve ark. (24). Yaptığı çalışmaya göre 1989-2000 yılları arasındaki primer direnç gelişimi Tablo 5'de verilmiştir. Tüm izolatlarda antibiyotik direnç oranı % 28 olarak hesaplanmıştır. Nitroimidazole direnç % 18 oranında görüldü ve çalışma periyodu boyunca oranda küçük varyasyonlara rastlandı. Makrolidlerde ise tam tersi olarak 1995'e kadar oranın düşük (% 6) olduğu gözlenmiş, daha sonraki yıllarda da % 16.6 ya kadar yükseldiği görülmüştür. Aynı çalışmada sekonder direnç gelişim oranları da Tablo 6'de verilmiştir. En az bir antibiyotiğe direnç % 66 oranında bulunmuştur.

DİĞER ANTİBİYOTİKLER

Nadir olmakla birlikte *H. pylori* tetrasikline ve amoksisiline de direnç gösterir. Tetrasiklin, ribozomun 16S rRNA'sına bağlanarak protein sentezini inhibe eden bir ajandır. Tetrasiklin'e dirençli suşlarda, 16S rRNA genindeki mutasyonlar sonucu tetrasiklin ribozomlara bağlanamaz ve protein sentezi devam eder. Mutasyonlar 16S rRNA'nın iki kopyasında birden görülür.

Tablo 5. *H. pylori* izolatlarında primer antimikrobiyal ajan direnci (çocuklarda)

| Yıl | S | Dirençli suş sayısı | | |
|--------|-----|---------------------|------------|-------------------------|
| | | Makrolid | Nitrozamid | Makrolid+ Nitroimidazol |
| 1989 | 31 | 6 (9)* | 0 (0) | 0 (0) |
| 1990 | 30 | 5 (17) | 3 (10) | 0 (0) |
| 1991 | 42 | 3 (7) | 2 (5) | 1 (3) |
| 1992 | 51 | 12 (24) | 2 (4) | 1 (2) |
| 1993 | 31 | 5 (16) | 1 (3) | 0 (0) |
| 1994 | 33 | 3 (9) | 2 (6) | 1 (3) |
| 1995 | 44 | 9 (20) | 7 (16) | 2 (5) |
| 1996 | 61 | 6 (10) | 14 (23) | 0 (0) |
| 1997 | 79 | 12 (15) | 10 (13) | 1 (1) |
| 1998 | 51 | 11 (22) | 5 (10) | 0 (0) |
| 1999 | 53 | 10 (19) | 2 (4) | 3 (6) |
| 2000 | 49 | 7 (14) | 9 (18) | 3 (6) |
| Toplam | 555 | 89 (16) | 57 (10) | 12 (2) |

*Parantez içindeki sayılar yüzdesidir. S; Duyarlılık testi yapılan suş sayısı

Tablo 6. *H. pylori* izolatlarında primer antimikrobiyal ajan direnci (çocuklarda)

| Yıl | Sayı | Dirençli suş sayısı | | | |
|--------|------|---------------------|----------|---------------|-------------|
| | | Değişmeyen | Makrolid | Nitroimidazol | Sekonder D. |
| 1989 | 8 | 2 | 1 | 5 | 0 |
| 1990 | 7 | 4 | 1 | 0 | 2 |
| 1991 | 9 | 5 | 1 | 3 | 0 |
| 1992 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| 1993 | 8 | 6 | 1 | 1 | 0 |
| 1994 | 11 | 8 | 1 | 2 | 0 |
| 1995 | 10 | 5 | 1 | 3 | 1 |
| 1996 | 6 | 0 | 1 | 4 | 1 |
| 1997 | 15 | 8 | 3 | 3 | 1 |
| 1998 | 4 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| 1999 | 5 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| 2000 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Toplam | 87 | 43 (49) | 13 (15) | 26 (30) | 5 (6) |

Değişmeyen; Tedaviden önce ve sonra aynı duyarlılığı gösteren suş sayısı. Sekonder D.; Antibiyotiğe direnç göstermeyen suş sayısı

H. pylori suşlarının büyük çoğunluğu amoksisiline duyarlıdır. Klaritromisinle birlikte amoksisilin *H. pylori* eradikasyonunda önemli bir yer tutar. Birçok çalışmada amoksisiline dirençli suşa ya hiç rastlanılmamakta ya da çok nadir rastlanmaktadır (Tablo 1). Amoksisiline dirençli *H. pylori* suşu izole ve karakterize edilmiş direnç mekanizması ise ancak daha sonraki çalışmalarda açıklanabilmektedir. Buna göre amoksisiline dirençli suşunun (Hardenberg suşu) beta-laktam direnci, *E. coli*'de penisilin bağlayıcı protein olan pbp1A'ya karşılık gelen HP0597 proteininde bir aminoasit eklenmesiyle meydana gelir. Bu genin sekansı yapılmış ve birkaç aminoasit eklenmesi görülmüştür (26).

SONUÇ

Şu an *H. pylori*'yi eradike etmek için piyasada pek çok antibiyotik bulunmaktadır. Bunlardan en çok kullanılan ve en etkili olan klaritromisin ve amok-

sisiline karşı bile direnç oranı artmaktadır. İleriki yıllarda *H. pylori*'nin primer antibiyotik direnciyle ilgili sistematik bilgi az olacaktır. Klaritromisine, amoksisiline ve metronidazole verilen önem ve direncin önceden tespit edilmesi ilerisi için önemli bir gelişme sağlayabilir. Yakın bir zamanda direnç oranının daha da çok artması ile tedaviden önce direnç testlerinin yapılmasını gerektirebilir. Böylece ilacın yan etkileri gibi olumsuz yönlerinden hasta korunmuş olacak dirençli suş artışı azalacaktır. Gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde metronidazole karşı yüksek rezistans olması nedeniyle birinci seçenek tedavi olarak kullanılması uygun değildir. Bizmut tuzlarının *H. pylori*'nin direnç kazanmasını önlediği uzun zamandır bilinmektedir. Bu nedenle bizmut tuzları (Ranitidin Bizmut Sitat) ile yapılacak üçlü tedavinin birinci seçenek olarak kullanılması *H. pylori*'nin direnç kazanmasını önleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Bruce E. Dunn, Hartley Cohen, Martin J. Blaser. Helicobacter pylori. Clinical Microbiology Reviews, Oct 1997, Vol. 10, No 4, p. 720-741
2. Jean-F. Tomb et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen Helicobacter pylori. Nature, Vol 388, 7 Aug 1997.
3. Alarcon T. Domingo D. , Lopez-Brea M. Antibiotic resistance problems with Helicobacter pylori Review article. International Journal of Antimicrobial Agents 12 (1999) 19-26
4. Y. Glupczynski, F. Megraud, M. Lopez-Brea. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in Helicobacter pylori. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2001) 20: 820-23
5. Debets-Ossenkopp YJ, Sparrius M, Kusters JG, Kolkman JJ, Vanden broucke-Gravis CM. Mechanism of clarithromycin resistance in clinical isolates of Helicobacter pylori. FEMS Microbiol Lett 1996; 142: 37-42
6. Adamek R. J, Suerbaum S, Pfaffenbach B, Opferkuch W. Primary and acquired Helicobacter pylori resistance to clarithromycin, metronidazole and amoxicillin-influence on treatment outcome Am J Gastroenterol 1998; 93: 386-9
7. Wesblom TV, Unge P. Drug resistance of Helicobacter pylori: memorandum from a meeting at the sixth international work-shop on camplobacter, Helicobacter and related organisms. J Infect Dis 1992; 165: 974-5
8. Wang Y. Roos KP, Taylor DE. Transformation Helicobacter pylori by chromosomal metronidazole resistance and by a plasmid with a selectable chloramphenicol resistance marker. J Gen Microbiol 1993; 139: 2485-93
9. Vasquez A, Valdez Y, Gilman RH, et al. Metronidazole and clarithromycin resistance in Helicobacter pylori determined by measuring MICs of antimicrobial agents in color indicator egg yolk agar in a miniwell format. J Clin Microbiol 1996; 34: 1232-4
10. Lopez-Brea M, Domingo D, Sanchez I, Alarcon T. Evolution of resistance to metronidazole and clarithromycin in Helicobacter pylori clinical isolated from Spain. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 279-81
11. Megraud F. Resistance of Helicobacter pylori to antibiotics. Aliment Pharmacol Ther 1997 (Suppl. 1) 43-53
12. Lopez-Brea M, Martin E, Sanz JC, Moreno MJ, Alarcon T. In vitro susceptibility of *H. pylori* Spanish clinical isolates to clarithromycin. Acta Gastroenterol Belg 1993; 56 (suppl): 126
13. Pires Y. Cabrita J. Morgado C, Vitor J, Saliva T, Lopes T, Guerreiro S, Quina M. *H. pylori* isolation in dyspeptic patients in Lisbon: 1987-1991. Antimicrobial resistance and plasmid profile. Ital J Gastroenterol 1991; 23(suppl): 45-6
14. Glupczynski Y, Goutier SS, van der Borre C, Butzler JP, Burrette A. Surveillance of *H. pylori* resistance to antimicrobial agents in Belgium from 1989-1994. Gut 1995; 37 (suppl. 1): A56.
15. Rozynek E, Dziernanowsak D, Celinska-Cedro D, Jeljaszewicz J. Primary resistance to metronidazole and other antibiotics of *H. pylori* isolated from children in Poland. Eur J Clin Microbiol Infect Dis; 1997; 16: 943-4
16. Glupczynski Y. Antimicrobial resistance in *H. pylori*: a global overview. IN: Hunt RH, Tytgat GNJ, editors. Helicobacter pylori basic mechanisms to clinical cure 1998. Dordrecht: Kluwer, 1998: 398-415

-
17. Parasakthi N, Goh KL. Primary and acquired resistance to clarithromycin among *H. pylori* strains in Malaysia. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 519
 18. Y. J. Debets-Ossenkopp, M. Sparrius, J. G. Kusters, J. J. Kolkman, C. M. J. E. Vanderbroucke-Grauls. Mechanism of clarithromycin resistance in clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiology Letters* 142 (1996) 37-42
 19. hp nin doğu avrupada antibiyotiklere diren. Durumu. labdan yaz ing makale
 20. Owen RJ, Molecular testing for antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Gut* 2002; 50: 285-289
 21. Carla Fontana, Marco Favaro, Silvia Minelli, Anna Angela Criscuolo, Antonio Pietroiusti, Alberto Galante and Carlesio Favalli. New site of modification of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Dec. 2002 p. 3765-3769
 22. M. Oleastro 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
 23. Peter J. Jenks, David I. Edwards. Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 19 (2002) 1-7
 24. Botems et al. Twelve year observation of primary and secondary antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2001; 20: 1033-38
 25. C. A. Trieber, D. E. Taylor. The mechanism of tetracycline resistance in *H. pylori*. *Gut* 2001
 26. Gerrits MM, Schuijffel D, Van Zwet AA, Kuipers EJ, Van denbroucke-Grauls CM, Kusters JG. Alterations in penicillin-binding protein 1A confer resistance to beta-lactam antibiotics in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Jul; 46 (7): 2229-33.
 27. Palabıyıkıoğlu M, Şahin F, Özden A. , Uzunalımoğlu Ö. Disk diffüzyon yöntemi ile *H. pylori* klinik izolatlarında amoksisiline ve klaritromisine karşı primer duyarlılığın araştırılması ve tedavi sonrası muhtemel değişikliğinin incelenmesi. *Türk J Gastroenterol* 1997; 8: 309-312
 28. L. Boyanova, A. Mentis, M. Gubina, G. Gosciniak, S. Kalenic, V. Göral, L. Kupcinskas, B. Kantarçeken, A. Aydın, A. Archimandritis, D. Dzierzanowska, A. Veev, K. Ivanova, M. Marina, I. Mitov, P. Petrov, A. Özden and M. Popova. The status of antimicrobial resistance of *H. pylori* in eastern Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 388-396