

## مقاله مروری

### مواد غذایی دارای اثرات ضد هلیکوباکتر پیلوری

مهرناز نیکخواه بداغی<sup>1</sup>، آریتا حکمت دوست<sup>2\*</sup>

1 کارشناسی ارشد علوم تغذیه، کمیته پژوهشی دانشجویان دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
2 دانشیار، گروه تغذیه بالینی، کمیته پژوهشی دانشجویان دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
\*نشانی برای مکاتبه: a\_hekmat2000@yahoo.com

پذیرش برای چاپ: مهر نود و هفت

دریافت مقاله: مرداد نود و هفت

#### چکیده

عفونت هلیکوباکترپیلوری که در کشورهای در حال توسعه شیوع بالایی دارد؛ بعنوان عامل اصلی بروز اغلب انواع گاستریت، زخم و سرطان معده شناخته شده است. اگرچه ریشه کنی این عفونت از اولویتهای بهداشتی به شمار میرود؛ مقاومت آنتی بیوتیکی در بسیاری از موارد درمان معمول را با مشکل مواجه می سازد. بسیاری از مطالعات پیش بالینی کارایی برخی از محصولات طبیعی را در مقابله با عفونت هلیکوباکتر پیلوری نشان داده اند. این نتایج در مطالعات انسانی ممکن است رد یا تأیید شود. هدف ما مروری بر مواد خوراکی میباشد؛ که تاکنون در کارآزمایی های بالینی بر علیه عفونت هلیکوباکتر پیلوری مورد آزمون قرار گرفته اند. ما در پایگاه های علمی *Google scholar*، *PubMed*، *Science Direct* و *SID* با استفاده از کلید واژه های مرتبط و بدون محدوده زمانی به جست و جوی مقالات مرتبط پرداختیم. بنظر میرسد پروبیوتیک ها، لاکتوفیرین شیر، سیاهدانه و محصولات واکنش میلارد میزان ریشه کنی این عفونت را بالا برده و عوارض جانبی تهوع، اسهال و درد شکمی ناشی از دارو درمانی را کاهش میدهند. علاوه بر این اثر ضد هلیکوباکتر پیلوری متوسط یا کوتاه مدت روغن زیتون بکر، کلم بروکلی و کرن برری نیز گزارش شده است. بنظر میرسد؛ بهره گیری از مواد طبیعی آنتی باکتریال موجب ارتقای کارایی درمان دارویی شود. جهت تعیین دقیق دوز و شیوه آماده سازی موثر محصولات طبیعی مذکور مطالعات کارآزمایی بالینی بیشتر مورد نیاز است.

واژگان کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، محصولات طبیعی، مواد غذایی

#### مقدمه

است (7-9). در جمعیتی که شیوع هلیکو باکتر 50٪ باشد؛ 75٪ از موارد سرطانهای معده غیر کاردیا را میتوان با این باکتری مرتبط دانست (10). از آنجایی که معمولاً این بیماری تا مراحل پیشرفته علامتی ندارد و روشهای درمانی در این مراحل اغلب جوابگو نیستند، ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری و بررسی روش های پیشگیری از ابتلا به این عفونت از اولویتهای بهداشتی مهم به شمار میرود (8، 11).

گرچه راه انتقال بیماری هنوز به طور دقیق مشخص نشده است؛ اما مسیرهای مدفوعی- دهانی و دهانی-دهانی به عنوان محتملترین راه مطرح میباشند و وضعیت نامطلوب اجتماعی اقتصادی، تحصیلات پایین، زندگی در شرایط غیر بهداشتی، غذا یا آب آلوده و تماس با محتویات معده افراد آلوده از عوامل زمینه ساز بروز این عفونت بشمار میروند. جهت ریشه کن

هلیکوباکتر پیلوری بعلت قدرت چسبندگی به اپیتلیال معده، فعالیت بالای اوره آز و تولید سیتوتوکسین ها و پروتاز های قادر به تجزیه گلیکوپروتئینها عفونت مادام العمری در معده میزبان ایجاد میکند (1-4). هلیکوباکتر پیلوری در بیش از نیمی از جمعیت جهان کلونیزه شده و عفونت ناشی از آن که شایعترین عفونت باکتریایی مزمن در انسان است؛ مسئول بروز اغلب انواع گاستریت، زخم معده و سرطان معده میباشد (1، 4، 5). پتانسیل سویه های هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد بیماری متفاوت میباشد بطوریکه اگرچه همه آنها منجر به گاستریت میکروسکوپیکی میشوند؛ ولی فقط بعضی از افراد دارای این عفونت (10-15٪)، دچار زخم و سایر بیماری ها خواهند شد (6) عفونت هلیکوباکتر پیلوری در کشور های در حال توسعه شایعتر بوده و در سنین پایین تر رخ میدهد. در کشور ما نیز شیوع آلودگی با هلیکوباکتر پیلوری بسیار بالا (حدود 90-85٪) گزارش شده

پرداختیم. مقالات بسیاری در این زمینه موجود بوده که ازین میان 93 مقاله از سال 1997 تا سال 2017 با معیارهای ورود (مطالعات مداخله ای انسانی در زمینه اثر مواد غذایی بر ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری که حتما ویژگی های ضد هلیکوباکتر پیلوری آنها در مطالعات آزمایشگاهی و در مدل های حیوانی قبلاً به اثبات رسیده باشد، تعیین MIC مداخله گر) مطابقت داشته و مورد بررسی قرار گرفتند.

### یافته ها

عمده ی مطالعات در زمینه درمانهای مکمل بر علیه عفونت هلیکو باکتر پیلوری شامل مواد با پایه گیاهی، پروبیوتیکها، پپتیدها و پلی ساکاریدها میشود(15). این موارد موجب ریشه کنی دائمی عفونت هلیکوباکتر پیلوری نشده؛ اما موجب کاهش کلونیزاسیون باکتری، کاهش درجه التهاب و آتروفی مخاط معده، کاهش عوارض آنتی بیوتیکها و افزایش کارایی آنتی بیوتیک درمانی میشوند(16، 17). در این مقاله مواد غذایی مورد توجه قرار گرفته اند که ویژگی های ضد هلیکوباکتر پیلوری آنها در مطالعات آزمایشگاهی و در مدل های حیوانی قبلاً به اثبات رسیده و در انسان مورد بررسی قرار گرفته اند.

**پروبیوتیکها و غذاهای تخمیری:** پروبیوتیکها میکروارگانیسم های زنده و دارای اثرات سودمند بر سلامت انسان، از جمله مهار عفونت هلیکوباکتر پیلوری میباشند. لاکتوباسیلوس بطور طبیعی در دستگاه گوارش انسان وجود داشته و در برابر اسید و صفرا مقاوم است(18). بنابراین کاندید مناسبی برای درمان بیماری های معده ای مرتبط با هلیکو باکتر پیلوری میباشد. پروبیوتیکها در دستگاه گوارش میتوانند با هلیکوباکتر پیلوری رقابت کنند و التهاب بوجود آمده بر اثر هلیکوباکتر پیلوری را کاهش دهند(19). لاکتوباسیلوس ها با تولید لاکتیک اسید، به میزان 70٪ فعالیت آنزیم اوره آز را کاهش داده و بطور معنی داری خاصیت چسبندگی به بافت و کلونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری را کاهش میدهند(20). پس از نتایج موفقیت آمیز مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی، کارآزمایی های بالینی متعددی(28-21). تاثیر مثبت پروبیوتیکها بر مهار عفونت هلیکوباکتر پیلوری راتانید کرده اند. متآنالیز های منتشر شده از مطالعات انسانی نشان دادند؛ افزودن پروبیوتیک ها به درمان سه گانه، کارایی کلی درمان را بالا برده و عوارض جانبی آن نظیر تهوع، اسهال و درد شکمی را کاهش میدهد(29-34).

سازی عفونت هلیکوباکتر پیلوری، درمان گروهی (سه تایی) شامل مصرف یک بازدارنده پمپ هیدروژن به طور معمول امپرازول و ترکیبی از 2 آنتی بیوتیک ( آموکسی سیلین و کلاریترومایسین یا آموکسی سیلین و مترونیدازول ) استفاده میشود(14-12) اما مقاومت دارویی و عوارض سوء مصرف آنتی بیوتیک روند درمانی را با مشکل مواجه میسازد. به طور کلی آنتی بیوتیک ها موجب اختلال در میکروفلور معده ای روده ای انسان شده و علاوه بر آن موارد منع مصرف درمان سه تایی مانند آلرژی به آنتی بیوتیک و اختلال در عملکرد کبد و کلیه نیز وجود دارد(4).

با توجه به شیوع گسترده عفونت هلیکوباکتر پیلوری در جهان و ایران و نیز آسیبهای ناشی از آن ، بهره گیری از مواد جایگزین آنتی بیوتیکها در کنار درمان دارویی برای کاهش دوز مصرفی آنتی بیوتیک، مقابله با مقاومت دارویی و نیز درمانی ایمن، موثر و ارزانتر ضروری میباشد. گزارشات بسیاری از سراسر جهان حاکی از اثرات ضد هلیکوباکتر پیلوری برخی مواد طبیعی غیر آنتی بیوتیکی میباشد. بهره گیری از طب مکمل تاریخچه ای طولانی در درمان بیماری های گوارشی داشته و ترکیبات مختلفی بصورت *invivo* و *invitro* جهت بررسی فعالیت ضد هلیکوباکتر پیلوری مورد آزمون قرار گرفته اند. مکانیسم آنها به طور عمده نفوذ در غشا ، ممانعت از آنزیم ها و رشد باکتری بوده است(14). اما شواهد موجود از کاربرد موارد مذکور در انسان بیشتر در غالب مطالعات مقطعی و محاسبه ریسک و گزارشات کارآزمایی های بالینی پراکنده میباشد. ازاین رو مطالعه حاضر به مرور کارآزمایی های بالینی در خصوص بررسی اثر مواد خوراکی بر علیه عفونت هلیکوباکتر پیلوری میپردازد.

### روش کار

به منظور بررسی نتایج حاصل از مواد خوراکی که در کارآزمایی های بالینی بر علیه عفونت هلیکوباکتر پیلوری مورد آزمون قرار گرفته اند؛ با استفاده از کلید واژه های *Helicobacter pylori, food, diet, natural product* در پایگاه های علمی *Google scholar* ، *PubMed*، *Science Direct* و کلید واژه های هلیکوباکتر پیلوری، محصولات طبیعی، مواد غذایی در پایگاه علمی *SID* بدون اعمال محدودیت زمانی و اکتفا به مطالعات کارآزمایی بالینی به جست و جوی مقالات مرتبط

در مطالعات آزمایشگاهی و تجربی به اثبات رسیده است(41) و مداخلات بالینی تجویز خوراکی آن را بر کلونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری معده بیماران مورد ارزیابی قرار داده اند. دی ماریو و همکاران در سال 2003 با تلفیق لاکتوفرین شیر گاو و آنتی بیوتیک درمانی، در 150 بیمار مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری، ریشه کنی 100 درصد این باکتری را گزارش دادند که بطور معنی داری بالاتر از افراد فاقد این رژیم بود. همچنین در مطالعه ای دیگر میزان ریشه کنی این عفونت در تلفیق درمان دارویی سه گانه و لاکتوفرین شیر گاو 93٪ بوده که بطور معنی داری بالاتر از درمان سه گانه بدون لاکتوفرین شیر گاو یا تجویز قبل از درمان سه گانه بود(42). 43. اوکودا و همکاران در سال 2005 در یک مطالعه بر روی 59 بیمار اچ پیلوری مثبت، نشان دادند که تجویز لاکتوفرین شیر گاو به تنهایی بطور موثری کلونیزاسیون این باکتری در معده را مهار میکند(44). لاکتوفرین شیر انسان در مطالعات *in vitro* اثر ضد هلیکوباکتر پیلوری نشان داده(45) اما این نتایج در مطالعات بالینی تأیید نشد(46، 47). نتایج یک متا آنالیز از مطالعات انسانی نشان داد اضافه کردن لاکتوفرین به درمان دارویی سه گانه یا چهار گانه علاوه بر افزایش معنی دار میزان ریشه کنی، شدت عوارض جانبی درمان را کاهش میدهد(48). در مجموع مطالعات نشان میدهد لاکتوفرین شیر گاو میتواند یک ماده موثر در برابر هلیکو باکتر پیلوری باشد و در کنار درمان دارویی سه گانه، میزان ریشه کنی این عفونت را بالا ببرد زیرا علاوه بر کاهش فراهمی یون آهن، لاکتوفرین کاتیونی به دیواره سلولی آنیونی باند میشود و موجب نفوذ بیشتر آنتی بیوتیک ها به غشای سلولی میشود بنابر این اثر سینرژیک با آنتی بیوتیک از خود نشان میدهد(49). **روغن زیتون بکر:** روغن زیتون حاوی مقادیر زیادی از ترکیبات فنولی فعال میباشد که در محیط اسیدی معده به مدت چند ساعت میتوانند پایدار باقی بمانند. عصاره های روغن زیتون بکر در مطالعات آزمایشگاهی فعالیت ضد هلیکوباکتر پیلوری معنی داری بر علیه تمام سویه های مورد آزمون شامل سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک از خود نشان داده اند(50). بر این اساس کاسترو و همکاران دو مطالعه کلینیکی متفاوت را بصورت پایلوت، بر 30 بیمار هلیکوباکتر پیلوری مثبت انجام دادند. در اولین مطالعه بیماران روزانه 30

اگر چه نتیجه گیری دقیقتر نیازمند تحقیقات بیشتر در شرایط متفاوت میباشد چرا که اثر سودمند پروبیوتیکها در زمینه مورد بحث، در اغلب موارد خیلی قابل توجه نبوده و برای مثال نتیجه یک متاآنالیز نشان میدهد استفاده از پروبیوتیکها (لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتر، استرپتوکوکوس و در برخی مطالعات انتروکوکوس، کلسترییدیوم و ساکارومیسز و ..) به همراه درمان دارویی سه گانه، میزان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری را تقریباً 10٪ بهبود داده و عوارض درمان دارویی را تا 15٪ کاهش میدهد(35). طول دوره تجویز پروبیوتیک در مداخلات از 7 روز تا چند ماه متغیر بوده اما بررسی نتایج نشان میدهد که مدت مداخله کمتر و مساوی دو هفته در ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری موثر نمیشد(36). میتوان نتیجه گرفت که تجویز طولانی مدت پروبیوتیکها در طول درمان دارویی عفونت هلیکوباکتر پیلوری، جهت بروز آثار سودمند آن لازم است. تخمیر یکی از روشهای نگهداری مواد غذایی به مدت طولانی تر میباشد. بسیاری از باکتری ها، مخمر ها و کپکهایی که در غذاها و نوشیدنی های تخمیری وجود دارند بعنوان پروبیوتیک شناخته شده اند. نتایج یک متاآنالیز از کارآزمایی های بالینی نشان میدهد؛ زمانی که شیرهای تخمیری بر پایه پروبیوتیکها مصرف میشود؛ 10٪ بهبود در میزان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری دیده میشود که از بهتر از کپسول یا ساشه باکتری به تنهایی میباشد(37). بعلاوه، 4 هفته درمان با ماست لاکتوباسیلوس گاسری کارایی درمان دارویی سه گانه را در بیماران مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری بالا برد(38). مطالعه دیگری نشان داد کودکان مبتلا به عفونت هلیکو باکتر پیلوری میزان کمتری از بیفیدوباکتر در دستگاه گوارش خود دارند و دریافت ماست پروبیوتیک موجب باز سازی ذخایر بیفیدوباکتر، کاهش بار هلیکوباکتر پیلوری، افزایش ایمونوگلوبولین A و کاهش اینترلوکین 6 شد. 39 کفیر، محصولی از شیر تخمیر شده، در ریشه کنی هلیکوباکتر موثر بوده و زمانی که با درمان دارویی سه گانه همراه شود عوارض جانبی درمان را کاهش میدهد(40).

**لاکتوفرین:** لاکتوفرین یک گلیکوپروتئین باند کننده آهن از خانواده ترانسفرین ها است که در شیر انسان و گاو، گرانول نوتروفیلها، بزاق و اشک وجود دارد. لاکتوفرین در ایمنی غیر اختصاصی فعالیت دارد؛ یونهای آهن را شلاته میکند و بنابراین فراهمی این ماده معدنی را برای باکتری محدود میکند. فعالیت مهاری لاکتوفرین شیر گاو بر علیه هلیکوباکتر پیلوری

تنفسی منفی داشتند. در انتهای مداخله از گروه مصرف کننده شربت کرن بری 14 نفر اچ پیلوری منفی بودند که از 11 نفر آنها از 14 نفری بود که در روز 35 ام تست اوره تنفسی منفی داشتند. که نشان میدهد در 3 نفر دیگر احتمالاً عفونت مجدداً عود کرده بنا بر این کارایی شربت کرن بری مورد بحث قرار میگیرد. از طرف دیگر 3 شرکت کننده ای که در روز 35 ام اچ پیلوری مثبت بودند در روز 90 ام اچ پیلوری منفی بودند که میتوان گفت مداخله طولانی تر میتواند موثر تر باشد(55). دریک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور اثر هم افزایی شربت کرن بری در کنار درمان دارویی سه گانه (شامل امپرازول، آموکسی سیلین و کلاریترومایسین) مورد بررسی قرار داده شد. در این مداخله درمان دارویی در طول هفته اول و پس از آن مصرف شربت کرن بری به مدت دو هفته تجویز شد. نتایج این مطالعه نشان داد 95/2٪ زنان و 73/9٪ مردان تحت مداخله اچ پیلوری منفی شدند. اگرچه هیچ تفاوت معنی داری در شرکت کنندگان مرد بین گروه کرن بری-درمان سه گانه و گروه دارو نما و درمان سه گانه وجود نداشت(56). علاوه بر این گوته لاند و همکاران در یک کارآزمایی بالینی اثر تلفیقی شربت کرن بری و پروبیوتیک(لاکتوباسیلوس) را در 271 کودک مبتلا به عفونت هلیکو باکتر پیلوری مورد بررسی قرار دادند، که نتایج این مطالعه تفاوت معنی داری بین گروهی که شربت دارونما و پروبیوتیک مصرف کرده بودند با گروهی که شربت کرن بری و پروبیوتیک کشته شده بر اثر گرما استفاده کرده بودند وجود نداشت . همچنین اثر مهاری سینرژیک در حالتی که دو ماده با هم خورده شدند نیز وجود نداشت؛ که میتوان نتیجه گرفت مصرف شربت کرن بری یا پروبیوتیک میتواند در مدیریت کودکان با عفونت هلیکو باکتر پیلوری بدون علامت مفید باشد(57).

**کلم بروکلی:** سولفورافان از خانواده ایزوتیوسیانات ها که بالاترین میزان آن در بروکلی و جوانه های آن وجود دارد؛ خواص آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، ضد سرطانی، مهار آنزیم اوره از خود نشان میدهد(58، 59) و در مطالعات آزمایشگاهی فعالیت باکتریوسیدال بر علیه اچ پیلوری شامل سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک کلاریترومایسین دارد(60). در یک مطالعه پایلوت ، 9 بیمار هلیکو باکتر پیلوری مثبت بمدت 7 روز دوز 14 گرم، 28 گرم یا 56 گرم بروکلی را دوبار در روز مصرف کرده و آزمون آنتی ژن مدفوعی در روز 8 ام (بلافاصله پس از اتمام مداخله) در روز 35 ام انجام شد. نتایج این مطالعه نشان داد پس از 7 روز، 7 بیمار از 9 بیمار (78٪) اچ پیلوری منفی و پس از 35 روز، 6

گرم روغن زیتون را در دو بازه زمانی متفاوت (دوره اول 14 روز؛ روغن زیتون بکر شسته شده و دوره دوم بعد از گذشت یک ماه فاصله از دوره اول، روغن زیتون بکر شسته نشده بمدت 14 روز) مصرف کردند. نتایج مطالعه اول نشان داد عفونت هلیکو باکتر پیلوری در 8 نفر از 30 نفر (27٪ افراد) بعد از گذشت 4 تا 6 هفته از اولین مداخله حذف شد و در پایان مطالعه 12 نفر از 30 نفر عفونت هلیکو باکتر پیلوری نداشتند. بنا براین روغن زیتون عفونت هلیکو باکتر پیلوری 40٪ از افراد تحت مداخله را در پایان مطالعه از بین برد. در مطالعه دوم 30 گرم از روغنهای زیتون بکر متفاوت به مدت 14 روز به 30 بیمار اچ پیلوری مثبت تجویز شد نتایج این مطالعه نشان داد تنها 3 نفر از 30 نفر (10٪ افراد) بعد از گذشت 4 تا 6 هفته و 5 نفر از 30 نفر (11٪ افراد) در 24 تا 72 ساعت بعد از اتمام مداخله اچ پیلوری منفی بودند. در مجموع این دو کارآزمایی بالینی نشان دادند علی رغم تاثیر زیاد ضد هلیکو باکتر پیلوری در شرایط آزمایشگاهی، روغن زیتون بکر در شرایط بالینی تاثیر متوسطی در ریشه کنی اچ پیلوری نشان میدهد. 51 گرچه مطالعات دیگری با طول دوره مداخله بیشتر جهت کسب اطلاعات بیشتر مورد نیاز است.

**میوه کرن بری :** بسیاری از میوه ها در مطالعات آزمایشگاهی از خود فعالیت ضد هلیکو باکتر پیلوری نشان داده اند. اعتقاد بر این است که فعالیت آنتی باکتریال میوه ها بعلت وجود مشتقات فنولیک در آنهاست(52). عصاره میوه های خانواده بری فعالیت ضد هلیکو باکتر پیلوری بر علیه سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک کلاریترومایسین از خود نشان میدهند(53). مطالعات آزمایشگاهی نشان داده اند شربت کرن بری میتواند موجب مهار چسبندگی اچ پیلوری به مخاط معده انسان شود. کرن بری شامل 90٪ آب و منبع غنی از فلاونوئید ها شامل آنتوسیانین ها و پروآنتوسیانین ها و آنتی اکسیدانها میباشد(54). ژانگ و همکاران اولین گزارش بالینی در زمینه تاثیر مصرف شربت کرن بری در مقابله با عفونت هلیکو باکتر پیلوری را منتشر کردند. در این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، 189 فرد بزرگسال مبتلا به عفونت هلیکو باکتر پیلوری، به دو گروه مداخله و دارونما تقسیم شده بطوریکه روزانه گروه مداخله (97 نفر)، 250 میلی لیتر شربت کرن بری و گروه کنترل (92 نفر)، شربت دارونمای مشابه را به مدت 3 ماه مصرف کردند. نتایج این مطالعه نشان داد 43/14 افراد گروه مداخله (14 نفر از 97 نفر) و 44/5٪ از افراد گروه کنترل (5 نفر از 92 نفر) در روز 35 ام مداخله، تست اوره

دریافت خوراکی پلی مر کازئین ، که از طریق واکنش میلارد از کازئین شیر بوجود می آید ؛ رابطه متقابل بین هلیکوباکتر پیلوری و مخاط معده را مهار کرده و بار هلیکوباکتر پیلوری کلونیزه شده در معده انسان را بدون عوارض جانبی جدی کاهش میدهد.

**پروپولیس یا بره موم:** پروپولیس یک بافت رزینی است که از جوانه های درخت ، شیره گیاهان یا سایر منابع گیاهی بوسیله زنبور های عسل جمع آوری میشود و گزارشات بسیاری مبنی بر فعالیتهای آنتی باکتریال ، ضد آلرژی ، تعدیل کننده سیستم ایمنی ، آنتی اکسیدان و ضد سرطانی آن وجود دارد(66). مطالعات آزمایشگاهی بطور گسترده فعالیت ضد هلیکوباکتر پیلوری این ماده خوراکی را تایید کرده اند . گفته میشود پروپولیس موجب آسیب به غشای سیتوپلاسمی باکتری میشود(67-71). بر این اساس اولین گزارش بالینی مبنی بر اثر پروپولیس بر عفونت هلیکوباکتر پیلوری در انسان بوسیله کولهو صورت گرفت که در آن 18 بیمار هلیکوباکتر پیلوری مثبت (11 زن و 7 مرد) روزانه 20 قطره خوراکی عصاره الکلی پروپولیس را سه بار در روز بمدت یک هفته مصرف کردند . 40 روز پس از مداخله 83٪ بیماران اچ پیلوری مثبت باقی ماندند که تاثیر ناموفق پروپولیس در حذف عفونت هلیکو باکتر پیلوری در انسان را نشان میدهد(72). اگر چه نتیجه گیری در این باره نیازمند دوزهای متفاوت پروپولیس در مدت طولانی تر و حجم نمونه بیشتر است.

**کورکومین :** کورکومین یک ترکیب فنولی و عامل رنگ زرد زردچوبه بعنوان یک ماده ضد التهاب قوی شناخته میشود. مطالعات آزمایشگاهی حاکی از تاثیر ضد هلیکوباکتر پیلوری کورکومین بوده بطوریکه گفته میشود رشد 19 سویه هلیکوباکتر توسط این ماده مهار میشود(73). علاوه بر این کورکومین آنزیم مسئول بیوسنتز اسید های آمینه آروماتیک را در هلیکو باکتر پیلوری مهار میکند که مشخصه مهمی از درمان داروئی آنتی باکتریال میباشد چرا که انسان به این آنزیم جهت بیوسنتز اسید های آمینه وابسته نیست(74). کورکومین در مطالعات حیوانی نیز تاثیر قوی بر ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری نشان داده است(75). در مطالعه دی ماریو و همکاران ، 12٪ بیماران پس از مصرف 30 گرم کورکومین به مدت 7 روز هلیکو باکتر پیلوری منفی بودند(76). در مطالعه کوسیریرت و همکاران که بیماران در یکی از دو گروه درمان دارویی (امپرازول، آموکسیسیلین و مترونیدازول

بیمار از 9 بیمار اچ پیلوری منفی بودند که نشان میدهد عود عفونت اتفاق افتاده است. تست اوره تنفسی برای بیمارانی که در روز 35 ام نتیجه منفی داشتند انجام شد که برای دو بیمار مثبت برای دو بیمار منفی و برای دو بیمار بینابین بود؛ علاوه بر این نمونه بیوپسی این بیماران نشان داد تنها در سه بیمار از 9 بیمار (33/33٪) این عفونت ریشه کن شده است(61). در مطالعه ای دیگر 5 شرکت کننده بمدت سه روز، 10 سروینگ از 130 گرم بروکلی تازه نابالغ را مصرف نموده و تست اوره تنفسی هیچ تفاوت معنی داری بین قبل و بعد استفاده از بروکلی در این افراد نشان نداد(62). در مطالعه یاناکا و همکاران 48 بیمار اچ پیلوری مثبت روزانه 70 گرم بروکلی (حاوی 420 میکرومول سولفورافان) را به مدت 8 هفته مصرف کردند نتایج تست آنتی ژن مدفوعی نشان داد 32٪ بیماران (8 نفر از 25 نفر) در پایان 8 هفته اچ پیلوری منفی بودند؛ اما تمام شرکت کنندگان بغیر از دو نفر بعد از گذشت 6 ماه از پایان مداخله اچ پیلوری مثبت بودند که میتوان نتیجه گرفت بروکلی کلونیزاسیون اچ پیلوری را بطور موقتی کاهش میدهد اما آن را ریشه کن نمیکند(63).

**فراورده های واکنش میلارد :** واکنش میلارد در اثر یک فرآیند دمایی بین گروه آمینو پروتئین و کربونیل قند غذاها اتفاق می افتد و محصول نهایی این واکنش ملانوئیدین میباشد که یک ترکیب با وزن مولکولی بالاست. در شرایط آزمایشگاهی، ملانوئیدین اتصال اوره آز به مخاط معده و کلونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری را درموش و انسان مهار میکند. هیراماتو و همکاران با مطالعه بر 14 بیمار مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری نشان دادند مصرف 8 هفته ملانوئیدین 1 با دوز 3 میلی گرم در روز به طور معنی داری آنتی ژن مدفوعی هلیکوباکتر پیلوری را کاهش داد(64). خاصیت ضد هلیکوباکتر پیلوری محصول دیگر واکنش میلارد ، آمینو ردوکتون، نیز در مطالعات آزمایشگاهی به طور موثری موجب مهار رشد و مرگ 24 سویه هلیکوباکتر پیلوری مورد مطالعه شامل سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک شد. اثر کشنده آمینوردوکتون بطور معنی داری بیشتر از ملانوئیدین بوده و حتی در شرایط اسیدی نیز دیده میشود(65). مواد غذایی حاوی آمینو ردوکتون مانند شیر یا فرآورده های لبنی میتوانند جهت پیشگیری از کلونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری در معده و آسیب های مرتبط با آن مطرح شوند .

**پرونوس مومه:** پرونوس مومه یا آلوی چینی یا زرد آلوی ژاپنی میتواند با ترکیبات فعال خود حرکت هلیکوباکتر پیلوری را مهار کرده و از آنجا که حرکت این باکتری جهت مهاجرت و کلونیزاسیون ضروری میباشد؛ نقش ضد هلیکوباکتر پیلوری ایفا میکند. همچنین مطالعات حیوانی نشان میدهند مصرف این ماده خوراکی بیان آنزیم اوره آز را در معده عفونی کاهش داده و موجب کاهش عفونت میشود. انوموتو و همکاران اثر پیشگیری کننده پرونوس مومه را بر گاستریت آتروفیک مزمن بوسیله مهار عفونت هلیکوباکتر پیلوری و کاهش التهاب فعال مخاطی نشان دادند. در این مطالعه 68 بیمار هلیکو باکتر پیلوری مثبت پرونوس مومه خشک یا ترشی آن را مصرف کرده و در پایان دوره مداخله آزمون های هیستولوژیکی نمونه های بیوپسی بیماران نشان داد افرادی که در گروه مصرف بالای پرونوس مومه بودند در مقایسه با افرادی که مصرف کمتر داشتند به طور معنی داری بار هلیکوباکتر پیلوری ، انفیلتراسیون نوتروفیل و مونونوکلئار کمتری در مخاط معده داشتند.

**دارچین:** پوست این درخت که بعنوان ادویه مورد استفاده قرار میگیرد؛ از دیر باز جهت درمان سرفه ، گلودرد و ورم مفاصل مورد استفاده بوده است . تحقیقات جدید نیز بر خواص درمانی دارچین تاکید دارند(89). عصاره دارچین اوره آز آزاد را مهار میکند و در شرایط آزمایشگاهی نتایج ضد و نقیضی در مقابله با عفونت هلیکو باکتر پیلوری نشان میدهد(79, 90). نیرو همکاران با مطالعه بر روی 15 بیمار هلیکو باکتر پیلوری مثبت دریافتند که عصاره دارچین در غلظت بیشتر از 80 میلی گرم دوبار در روز به مدت 4 هفته موجب ریشه کنی اچ پیلوری نشد(91). گرچه این مطالعه بعلت حجم نمونه کم نمیتواند قابل استناد باشد. سیر: فعالیت آنتی هلیکوباکتر پیلوری سیر در مطالعات *invitro* گزارش شده است(92-95). گفته میشود آلیسین و اجزای دی آلیل سولفور سیر موجب ویژگی باکتریواستاتیک آن میشود. در مطالعه ای 20 بیمار دیس پپسی 18-75 ساله که از نظر سرولوژیکی و تست اوره تنفسی هلیکو باکتر پیلوری مثبت بودند به مدت دو هفته روزانه 4 کپسول 4میلیگرمی روغن سیر را به همراه وعده غذایی دریافت نموده و نتایج این مطالعه پایلوت مهار عفونت هلیکوباکتر پیلوری را نشان داد(96). همچنین آیدین و همکاران تاثیر منفی روغن سیر بر

هر کدام دو عدد در روز به مدت یک هفته ) یا کورکومین (سه دوز 700 میلی گرمی کپسول زدچوبه به مدت 4 هفته که هر کپسول حاوی 40میلیگرم کورکومین بود) قرار گرفتند؛ میزان ریشه کنی بیمارانی که تحت درمان داروئی بطور معنی داری بالاتر از افرادی بود که کورکومین به تنهایی مصرف نموده بودند(77).

**سیاه دانه:** سیاه دانه از زمان های قدیم به عنوان یک ماده خوراکی سلامت بخش شناخته شده و حاوی ترکیبات فعال بسیاری میباشد که موجب خواص تقویت کنندگی سیستم ایمنی، ضد التهابی، ضد سرطانی و آنتی باکتریال آن شده است. عصاره آبی و اتانولی سیاه دانه در مطالعات آزمایشگاهی فعالیت ضد هلیکوباکتر پیلوری قوی از خود نشان داده است(78-80). تیمو کوئینون بعنوان یکی از مواد تشکیل دهنده فعال سیاه دانه فعالیت آنتی اکسیدانی ضد التهابی و ضد سرطانی دارد(81). سالم و همکاران اثر سیاه دانه بر عفونت هلیکوباکتر پیلوری را در 88 بیمار دیس پپسی غیر زخمی ، در مقایسه با درمان سه گانه استاندارد ارزیابی کردند. در این مطالعه سیاه دانه بصورت کپسول های 500 میلیگرمی عفونت هلیکوباکتر پیلوری را ریشه کن کرد. میزان ریشه کنی بدست آمده بوسیله استفاده از درمان دارویی سه گانه 82/6 % ، یک گرم سیاه دانه 47/6 % ، دو گرم سیاه دانه 66/7 % و سه گرم سیاه دانه 47/8 % بوده و هیچ تفاوت معنی داری بین میزان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری با استفاده از درمان سه گانه و مصرف دو گرم سیاه دانه در روز وجود نداشت(82).

**مصطکی :** این ماده یک رزین طبیعی است که بوسیله تنه و شاخه های درخت مصطکی دفع میشود و در شرایط آزمایشگاهی از خود فعالیت ضد هلیکوباکتر پیلوری نشان میدهد(83, 84). اگرچه در یک مدل حیوانی در ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری در موش های آلوده موفق نبوده و هیچ کاهش معنی داری در بار باکتری بوجود نیامد(85). اما در مطالعه ای دیگر در دوز 0/75 میلیگرم در روز (با جداسازی پلی مر های غیر محلول از آن) به مدت سه ماه موجب 3 فولدکاهش در کلونیزاسیون هلیکو باکتر پیلوری در موش های آلوده به عفونت شد(86). ب و همکاران این ماده خوراکی را در 4 دوز 1 گرمی به مدت 14 روز به 9 بیمار آلوده به عفونت تجویز کرده و در پایان تمام بیماران اچ پیلوری مثبت باقی ماندند(87). دابوسو همکاران دو دوز متفاوت از مصطکی ( 350 میلیگرم و 1 گرم ) را سه بار در روز بمدت 14 روز بر روی 13 بیمار امتحان کردند و مشاهده کردند که اچ پیلوری به میزان 30/8 % و 38/5 % حذف شد(88).

بنظر میرسد پروبیوتیک ها، لاکتوفرین شیر ، سیاهدانه و محصولات واکنش میلارد میزان ریشه کنی این عفونت را بالا برده و عوارض جانبی تهوع، اسهال و درد شکمی ناشی از دارو درمانی را کاهش میدهند. علاوه بر این روغن زیتون بکر، کلم بروکلی و کرن بری نیز اثر ضد هلیکوباکتر پیلوری متوسط یا کوتاه مدت دارند.

جهت تعیین دقیق دوز و شیوه آماده سازی موثر محصولات طبیعی مذکور مطالعات کارآزمایی بالینی بیشتر مورد نیاز است. مصرف مواد طبیعی غیر آنتی بیوتیکی میتواند رویکرد جدید درمانی برای اختلالات معده پیشنهاد کند و در شرایطی مانند مقاومت آنتی بیوتیکی که پروتوکل درمانی در برابر عفونت هلیکوباکتر موثر نمیشد میتوان تلفیقی از تجویز دوز تعدیل شده دارو و راه حل های کمکی را ارزیابی کرد.

#### تقدیر و تشکر:

این مقاله حاصل طرح مصوب شورای پژوهشی کمیته پژوهشی دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به شماره ثبت 74303/ص/1395 میباشد. از کمیته پژوهشی دانشجویان و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای حمایت مالی از این مطالعه قدر دانی میشود.

مهیار عفونت هلیکوباکتر پیلوری را گزارش کردند(97). حکمت دوست و همکاران در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شاهد دار به مدت هشت هفته بر روی 30 بیمار سرپایی مبتلا به عفونت هلیکو باکتر پیلوری، اثر مصرف روزانه 4 گرم پودر سیر را در مقایسه با دارونما مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه کلیه بیماران تحت درمان دارویی یکسان جهت ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری(امپرازول، بیسموت، آموکسیسیلین و مترونیدازول به مدت 2 هفته) قرار داشتند. در این مطالعه در بررسی ابتدایی تست اوره تنفسی برای تمام بیماران شرکت کننده مثبت بوده اما در پایان مداخله، نتیجه حاصل از تست اوره تنفسی در 87٪ بیماران گروه مورد و 73٪ بیماران گروه شاهد منفی گزارش شد؛ که نشان دهنده میزان بیشتر ریشه کنی عفونت در گروه مصرف کننده پودر سیر بوده اما این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود(98). این نتایج میتواند بیانگر این باشد که سیر در مطالعات *invivo* ممکن است تنها در تضعیف چرخه های پاتولوژیکی که بر اثر هلیکوباکتر پیلوری بوجود می آید (و نه از بین بردن باکتری) موثر باشد(99).

#### بحث

اگر چه شمار کثیری از مواد خوراکی طبیعی از دیر باز جهت بهبود بسیاری از ناراحتی های دستگاه گوارش بکار میروند؛ مکانیسم عمل آنها در بدن بطور واضح شناخته نشده و مطالعات در زمینه ایمنی و کارایی آنها در انسان بسیار محدود میباشد. در زمینه مواد غذایی دارای اثرات ضد هلیکوباکتر پیلوری نیز بیشتر مطالعات در شرایط *invitro* صورت گرفته و و کمتر بصورت مدل های حیوانی و انسانی مورد بررسی قرار گرفته اند

## REFERENCES

---

1. Prevalence of Helicobacter pylori infection in children (south of Iran). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;54:259-61. PubMed PMID: 16466888.
2. Ghobeh M, Shaker Hosseini R, Navai L, Mirsattari D, Rashid Khani B, Fahmideh Norouzi M. Study of the role of garlic consumption in helicobacter pylori eradication. *SSU\_Journals* 2010; 18: 337-347. [http://jssu.ssu.ac.ir/browse.php?a\\_code=A-10-1-943&sid=1&slc\\_lang=en](http://jssu.ssu.ac.ir/browse.php?a_code=A-10-1-943&sid=1&slc_lang=en).
3. Ishihara T, Takada T, Shoji Y, Uedono Y, Takeyama N, Tanaka T. Hyperammonemia reduces water immersion--restraint stress gastric ulcers in rats. *Gen Pharmacol* 1998; 31:87-91. PubMed PMID: 9595285.
4. Takeuchi H, Trang VT, Morimoto N, Nishida Y, Matsumura Y, Sugiura T. Natural products and food components with anti-Helicobacter pylori activities. *World J Gastroenterol* 2014; 20:8971-8. PubMed PMID: 25083070.
5. Wang YC. Medicinal plant activity on Helicobacter pylori related diseases. *World J Gastroenterol* 2014; 20:10368-82. PubMed PMID: 25132753.
6. Vaira D, Gatta L, Ricci C, Tampieri A, Cavina M, Bernabucci V, et al. Peptic ulcer and Helicobacter pylori: update on testing and treatment. *Postgrad Med* 2005;117:17-22. PubMed PMID: 16001764.
7. Bafandeh Y, Farhang S. Subsite distribution of gastric cancer in an area of high prevalence-northwest Iran. *J Epidemiol* 2009; 19:202-5. PubMed PMID: 19542688.
8. Malekzadeh R, Sotoudeh M, Derakhshan MH, Mikaeli J, Yazdanbod A, Merat S, et al. Prevalence of gastric precancerous lesions in Ardabil, a high incidence province for gastric adenocarcinoma in the northwest of Iran. *J Clin Pathol* 2004;57:37-42. PubMed PMID: 14693833.
9. Mohagheghi MA, Mosavi-Jarrahi A, Malekzadeh R, Parkin M. Cancer incidence in Tehran metropolis: the first report from the Tehran Population-based Cancer Registry, 1998-2001. *Arch Iran Med* 2009; 12:15-23. PubMed PMID: 19111024.
10. Esfeh J M, Ostadrahimi A, Somi M H, Roshangar L, Gargari B P, Halimi M. The relationship between helicobacter pylori infection and dietary habits. *J Kermanshah Univ Med Sci* 2011; 15:186-192.[farsi]. <http://www.sid.ir/Fa/Journal/ViewPaper.aspx?ID=159670>.
11. Nasserri-Moghaddam S, Malekzadeh R. Esophageal and cardia cancers summit: report of the first meeting. *Arch Iran Med* 2006; 9:442-9. PubMed PMID: 17061627.
12. Graham DY. Efficient identification and evaluation of effective Helicobacter pylori therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:145-8. PubMed PMID: 19026766.
13. Mégraud F, Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:280-322. PubMed PMID: 17428887.
14. Shmueli H, Domniz N, Yahav J. Non-pharmacological treatment of Helicobacter pylori. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7:171-8. PubMed PMID: 27158532.
15. Fahey JW, Stephenson KK, Wallace AJ. Dietary amelioration of Helicobacter infection. *Nutr Res* 2015; 35:461-73. PubMed PMID: 25799054.
16. Wang X, Hirno S, Willén R, Wadström T. Inhibition of Helicobacter pylori infection by bovine milk glycoconjugates in a BALB/cA mouse model. *J Med Microbiol* 2001; 50:430-5. PubMed PMID: 11339250.
17. Ito Y, Suzuki K, Ichino N, Imai H, Sakaguchi H, Hokama M, et al. The Risk of Helicobacter Pylori Infection and Atrophic Gastritis from Food and Drink Intake: a Cross-sectional Study in Hokkaido, Japan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2000;1:147-156. PubMed PMID: 12718682.



18. Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H, Assali R, Hekmatdoost A, Ferns G. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med* 2013; 4:531-7. PubMed PMID: 23930163.
19. Han YM, Park JM, Jeong M, Yoo JH, Kim WH, Shin SP, et al. Dietary, non-microbial intervention to prevent *Helicobacter pylori*-associated gastric diseases. *Ann Transl Med* 2015; 3:122. PubMed PMID: 26207250.
20. Nair MR, Chouhan D, Sen Gupta S, Chattopadhyay S. Fermented Foods: Are They Tasty Medicines for *Helicobacter pylori* Associated Peptic Ulcer and Gastric Cancer? *Front Microbiol* 2016; 7:1148 PubMed PMID: 27504109.
21. Dajani AI, Abu Hammour AM, Yang DH, Chung PC, Nounou MA, Yuan KY, et al. Do probiotics improve eradication response to *Helicobacter pylori* on standard triple or sequential therapy? *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19:113-20. PubMed PMID: 23680708.
22. Sakamoto I, Igarashi M, Kimura K, Takagi A, Miwa T, Koga Y. Suppressing effect of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:709-10. PubMed PMID: 11328791.
23. Imase K, Tanaka A, Tokunaga K, Sugano H, Ishida H, Takahashi S. *Lactobacillus reuteri* tablets suppress *Helicobacter pylori* infection--a double-blind randomized placebo-controlled cross-over clinical study. *Kansenshogaku Zasshi* 2007;81:387-93. PubMed PMID: 17695792.
24. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, Magistà AM, Maurogiovanni G, Bucci N, et al. Inhibition of *Helicobacter pylori* infection in humans by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and effect on eradication therapy: a pilot study. *Helicobacter* 2008; 13:127-34. PubMed PMID: 18321302.
25. Emara MH, Mohamed SY, Abdel-Aziz HR. *Lactobacillus reuteri* in management of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2014;7:4-13. PubMed PMID: 24381643
26. Francavilla R, Polimeno L, Demichina A, Maurogiovanni G, Principi B, Scaccianoce G, et al. *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48:407-13. PubMed PMID: 24296423.
27. Dore MP, Cuccu M, Pes GM, Manca A, Graham DY. *Lactobacillus reuteri* in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Intern Emerg Med* 2014; 9:649-54. PubMed PMID: 24178436.
28. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, Ojetti V, et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:163-9. PubMed PMID: 11148433.
29. Ruggiero P. Use of probiotics in the fight against *Helicobacter pylori*. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 384-91. PubMed PMID: 25400981.
30. Goldman CG, Barrado DA, Balcarce N, Rua EC, Oshiro M, Calcagno ML, et al. Effect of a probiotic food as an adjuvant to triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Nutrition* 2006; 22: 984-8. PubMed PMID: 16978844.
31. Li S, Huang XL, Sui JZ, Chen SY, Xie YT, Deng Y, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur J Pediatr* 2014; 173:153-61. PubMed PMID: 24323343.
32. Lionetti E, Miniello VL, Castellaneta SP, Magistà AM, de Canio A, Maurogiovanni G, et al. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 15;24:1461-8. PubMed PMID: 17032283.

33. Sýkora J, Valecková K, Amlerová J, Siala K, Dedek P, Watkins S, et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 692-8. PubMed PMID: 16082279.
34. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:1069-79. PubMed PMID:21039671.
35. Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21:4345-57. PubMed PMID: 25892886
36. Lv Z, Wang B, Zhou X, Wang F, Xie Y, Zheng H, et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2015; 9:707-716. PubMed PMID: 25667617.
37. Sachdeva A, Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:45-53. PubMed PMID: 19060631.
38. Deguchi R, Nakaminami H, Rimbara E, Noguchi N, Sasatsu M, Suzuki T, et al. Effect of pretreatment with *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27:888-92. PubMed PMID: 22098133
39. Yang YJ, Sheu BS. Probiotics-containing yogurts suppress *Helicobacter pylori* load and modify immune response and intestinal microbiota in the *Helicobacter pylori*-infected children. *Helicobacter*. 2012; 17:297-304. PubMed PMID: 22759330.
40. Bekar O, Yilmaz Y, Gulden M. Kefir improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *J Med Food* 2011; 14:344-7. PubMed PMID:21186984
41. Wada T, Aiba Y, Shimizu K, Takagi A, Miwa T, Koga Y. The therapeutic effect of bovine lactoferrin in the host infected with *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:238-43. PubMed PMID: 10232866.
42. Di Mario F, Aragona G, Dal Bò N, Cavestro GM, Cavallaro L, Iori V, et al. Use of bovine lactoferrin for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 706-10. PubMed PMID: 14620619.
43. Di Mario F, Aragona G, Dal Bò N, Cavallaro L, Marcon V, Olivieri P, et al. Bovine lactoferrin for *Helicobacter pylori* eradication: an open, randomized, multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ;23: 1235-40. PubMed PMID: 16611285.
44. Okuda M, Nakazawa T, Yamauchi K, Miyashiro E, Koizumi R, Booka M, et al. Bovine lactoferrin is effective to suppress *Helicobacter pylori* colonization in the human stomach: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Chemother* 2005; 11: 265-9. PubMed PMID: 16369731.
45. Yamazaki N, Yamauchi K, Kawase K, Hayasawa H, Nakao K, Imoto I. Antibacterial effects of lactoferrin and a pepsin-generated lactoferrin peptide against *Helicobacter pylori* in vitro. *J Infect Chemother* 1997; 3: 85-89. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02490180>
46. Guttner Y, Windsor HM, Viiala CH, Marshall BJ. Human recombinant lactoferrin is ineffective in the treatment of human *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 125-9. PubMed PMID: 12492741.
47. Opekun AR, El-Zaimaity HM, Osato MS, Gilger MA, Malaty HM, Terry M, et al. Novel therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 ; 13: 35-42. PubMed PMID: 9892877.

48. Sachdeva A, Nagpal J. Meta-analysis: efficacy of bovine lactoferrin in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 720-30. PubMed PMID: 19183156.
49. Hołubiuk Ł, Imiela J. Diet and *Helicobacter pylori* infection. *Prz Gastroenterol* 2016; 11:150-154. PubMed PMID: 27713775.
50. Romero C, Medina E, Vargas J, Brenes M, De Castro A. In vitro activity of olive oil polyphenols against *Helicobacter pylori*. *J Agric Food Chem* 2007; 55:680-6. PubMed PMID: 17263460.
51. Castro M, Romero C, de Castro A, Vargas J, Medina E, Millán R, et al. Assessment of *Helicobacter pylori* eradication by virgin olive oil. *Helicobacter* 2012; 17:305-11. PubMed PMID: 22759331
52. Nohynek LJ, Alakomi HL, Kähkönen MP, Heinonen M, Helander IM, Oksman-Caldentey KM, et al. Berry phenolics: antimicrobial properties and mechanisms of action against severe human pathogens. *Nutr Cancer* 2006; 54:18-32. PubMed PMID: 16800770.
53. Chatterjee A, Yasmin T, Bagchi D, Stohs SJ. Inhibition of *Helicobacter pylori* in vitro by various berry extracts, with enhanced susceptibility to clarithromycin. *Mol Cell Biochem* 2004;265:19-26. PubMed PMID: 15543930.
54. Burger O, Ofek I, Tabak M, Weiss EI, Sharon N, Neeman I. A high molecular mass constituent of cranberry juice inhibits *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000;29:295-301. PubMed PMID:11118911.
55. Zhang L, Ma J, Pan K, Go VL, Chen J, You WC. Efficacy of cranberry juice on *Helicobacter pylori* infection: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2005; 10:139-45. PubMed PMID: 15810945.
56. Shmueli H, Yahav J, Samra Z, Chodick G, Koren R, Niv Y, et al. Effect of cranberry juice on eradication of *Helicobacter pylori* in patients treated with antibiotics and a proton pump inhibitor. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:746-51. PubMed PMID: 17487928.
57. Gotteland M, Andrews M, Toledo M, Muñoz L, Caceres P, Anziani A, et al. Modulation of *Helicobacter pylori* colonization with cranberry juice and *Lactobacillus johnsonii* La1 in children. *Nutrition* 2008;24:421-6. PubMed PMID:18343637.
58. Fahey JW, Stephenson KK, Wade KL, Talalay P. Urease from *Helicobacter pylori* is inactivated by sulforaphane and other isothiocyanates. *Biochem Biophys Res Commun* 2013 24;435:1-7. PubMed PMID: 23583386.
59. Yanaka A. Sulforaphane enhances protection and repair of gastric mucosa against oxidative stress in vitro, and demonstrates anti-inflammatory effects on *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosae in mice and human subjects. *Curr Pharm Des* 2011;17:1532-40. PubMed PMID: 21548875.
60. Fahey JW, Haristoy X, Dolan PM, Kensler TW, Scholtus I, Stephenson KK, et al. Sulforaphane inhibits extracellular, intracellular, and antibiotic-resistant strains of *Helicobacter pylori* and prevents benzo[a]pyrene-induced stomach tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:7610-5. PubMed PMID: 12032331.
61. Galan MV, Kishan AA, Silverman AL. Oral broccoli sprouts for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a preliminary report. *Dig Dis Sci* 2004;49:1088-90. PubMed PMID: 15387326.
62. Opekun AR, Yeh CW, Opekun JL, Graham DY. In vivo tests of natural therapy, Tibetan yogurt or fresh broccoli, for *Helicobacter pylori* infection. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005;27:327-9. PubMed PMID: 16082421.
63. Yanaka A, Fahey JW, Fukumoto A, Nakayama M, Inoue S, Zhang S, et al. Dietary sulforaphane-rich broccoli sprouts reduce colonization and attenuate gastritis in *Helicobacter pylori*-infected mice and humans. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009;2:353-60. PubMed PMID: 19349290.

64. Hiramoto S, Itoh K, Shizuuchi S, Kawachi Y, Morishita Y, Nagase M, et al. Melanoidin, a food protein-derived advanced maillard reaction product, suppresses *Helicobacter pylori* in vitro and in vivo. *Helicobacter* 2004; 9 :429-35. PubMed PMID: 15361082.
65. Trang VT, Takeuchi H, Kudo H, Aoki A, Katsuno S, Shimamura T, et al. Antimicrobial activity of aminoreductone against *Helicobacter pylori*. *J Agric Food Chem* 2009; 57:11343-8. PubMed PMID:19891477.
66. Sforcin JM, Bankova V. Propolis: is there a potential for the development of new drugs? *J Ethnopharmacol* 2011; 133:253-60. PubMed PMID: 20970490.
67. Banskota AH, Tezuka Y, Adnyana IK, Ishii E, Midorikawa K, Matsushige K, et al. Hepatoprotective and anti-*Helicobacter pylori* activities of constituents from Brazilian propolis. *Phytomedicine* 2001; 8:16-23. PubMed PMID: 11292234.
68. Boyanova L, Derejian S, Koumanova R, Katsarov N, Gergova G, Mitov I, et al. Inhibition of *Helicobacter pylori* growth in vitro by Bulgarian propolis: preliminary report. *J Med Microbiol*. 2003; 52:417-9. PubMed PMID: 12721318.
69. Boyanova L, Gergova G, Nikolov R, Derejian S, Lazarova E, Katsarov N, et al. Activity of Bulgarian propolis against 94 *Helicobacter pylori* strains in vitro by agar-well diffusion, agar dilution and disc diffusion methods. *J Med Microbiol* 2005; 54:481-3. PubMed PMID: 15824428.
70. Nostro A, Cellini L, Di Bartolomeo S, Cannatelli MA, Di Campli E, Procopio F, et al. Effects of combining extracts (from propolis or *Zingiber officinale*) with clarithromycin on *Helicobacter pylori*. *Phytother Res* 2006 Mar;20:187-90. PubMed PMID: 16521108.
71. Nostro A, Cellini L, Di Bartolomeo S, Di Campli E, Grande R, Cannatelli MA, et al. Antibacterial effect of plant extracts against *Helicobacter pylori*. *Phytother Res* 2005;19:198-202. PubMed PMID: 15934015.
72. Coelho LG, Bastos EM, Resende CC, Paula e Silva CM, Sanches BS, de Castro FJ, et al. Brazilian green propolis on *Helicobacter pylori* infection. a pilot clinical study. *Helicobacter* 2007; 12:572-4. PubMed PMID: 17760728.
73. Mahady GB, Pendland SL, Yun G, Lu ZZ. Turmeric (*Curcuma longa*) and curcumin inhibit the growth of *Helicobacter pylori*, a group 1 carcinogen. *Anticancer Res* 2002;22:4179-81. PubMed PMID: 12553052.
74. Han C, Wang L, Yu K, Chen L, Hu L, Chen K, et al. Biochemical characterization and inhibitor discovery of shikimate dehydrogenase from *Helicobacter pylori*. *FEBS J* 2006; 273:4682-92. PMID: 16972983.
75. De R, Kundu P, Swarnakar S, Ramamurthy T, Chowdhury A, Nair GB, et al. Antimicrobial activity of curcumin against *Helicobacter pylori* isolates from India and during infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1592-7. PubMed PMID:19204190.
76. Di Mario F, Cavallaro LG, Nouvenne A, Stefani N, Cavestro GM, Iori V, et al. A curcumin-based 1-week triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection: something to learn from failure? *Helicobacter* 2007;12:238-43. PubMed PMID: 17493004.
77. Koosirirat C, Linpisarn S, Changsom D, Chawansuntati K, Wipasa J. Investigation of the anti-inflammatory effect of *Curcuma longa* in *Helicobacter pylori*-infected patients. *Int Immunopharmacol* 2010;10 :815-8. PubMed PMID: 20438867.
78. Hajimahmoodi M, Shams-Ardakani M, Saniee P, Siavoshi F, Mehrabani M, Hosseinzadeh H, et al. In vitro antibacterial activity of some Iranian medicinal plant extracts against *Helicobacter pylori*. *Nat Prod Res* 2011 ;25:1059-66. PubMed PMID: 21726128.
79. O'Mahony R, Al-Khtheeri H, Weerasekera D, Fernando N, Vaira D, Holton J, et al. Bactericidal and anti-adhesive properties of culinary and medicinal plants against *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2005;11:7499-507. PubMed PMID: 16437723.

80. Zaidi SF, Yamada K, Kadowaki M, Usmanghani K, Sugiyama T. Bactericidal activity of medicinal plants, employed for the treatment of gastrointestinal ailments, against *Helicobacter pylori*. *J Ethnopharmacol* 2009; 121:286-91. PubMed PMID:19041711.
81. Woo CC, Kumar AP, Sethi G, Tan KH. Thymoquinone: potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochem Pharmacol* 2012; 83:443-51. PubMed PMID: 22005518.
82. Salem EM, Yar T, Bamosa AO, Al-Quorain A, Yasawy MI, Alsulaiman RM, et al. Comparative study of *Nigella Sativa* and triple therapy in eradication of *Helicobacter Pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Saudi J Gastroenterol* 2010;16:207-14. PubMed PMID: 20616418.
83. Huwez FU, Thirlwell D, Cockayne A, Ala'Aldeen DA. Mastic gum kills *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med* 1998; 339: 1946. PubMed PMID:9874617.
84. Marone P, Bono L, Leone E, Bona S, Carretto E, Perversi L. Bactericidal activity of *Pistacia lentiscus* mastic gum against *Helicobacter pylori*. *JChemother* 2001; 13:611-4. PubMed PMID: 11806621.
85. Loughlin MF, Ala'Aldeen DA, Jenks PJ. Monotherapy with mastic does not eradicate *Helicobacter pylori* infection from mice. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:367-71. PubMed PMID: 12562704.
86. Paraschos S, Magiatis P, Mitakou S, Petraki K, Kalliaropoulos A, Maragkoudakis P, et al. In vitro and in vivo activities of Chios mastic gum extracts and constituents against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:551-9. PubMed PMID: 17116667.
87. Bebb JR, Bailey-Flitter N, Ala'Aldeen D, Atherton JC. Mastic gum has no effect on *Helicobacter pylori* load in vivo. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 522-3. PubMed PMID: 12888582.
88. Dabos KJ, Sfika E, Vlatta LJ, Giannikopoulos G. The effect of mastic gum on *Helicobacter pylori*: a randomized pilot study. *Phytomedicine* 2010; 17:296-9. PubMed PMID: 19879118.
89. Askari F, Rashidkhani B, Hekmatdoost A. Cinnamon may have therapeutic benefits on lipid profile, liver enzymes, insulin resistance, and high-sensitivity C-reactive protein in nonalcoholic fatty liver disease patients. *Nutr Res* 2014; 34: 143-8. PubMed PMID: 24461315.
90. Tabak M, Armon R, Neeman I. Cinnamon extracts' inhibitory effect on *Helicobacter pylori*. *J Ethnopharmacol* 1999; 67:269-77. PubMed PMID:10617061.
91. Nir Y, Potasman I, Stermer E, Tabak M, Neeman I. Controlled trial of the effect of cinnamon extract on *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2000; 5:94-7. PubMed PMID: 10849058.
92. Graham DY, Anderson SY, Lang T. Garlic or jalapeño peppers for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1200-2. PubMed PMID: 10235193.
93. Jonkers D, van den Broek E, van Dooren I, Thijs C, Dorant E, Hageman G, et al. Antibacterial effect of garlic and omeprazole on *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 837-9. PubMed PMID: 10404325.
94. O'Gara EA, Maslin DJ, Nevill AM, Hill DJ. The effect of simulated gastric environments on the anti-*Helicobacter* activity of garlic oil. *J Appl Microbiol* 2008; 104:1324-31. PubMed PMID: 18028365.
95. O'Gara EA, Hill DJ, Maslin DJ. Activities of garlic oil, garlic powder, and their diallyl constituents against *Helicobacter pylori*. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66:2269-73. PubMed PMID: 10788416

96. McNulty CA, Wilson MP, Havinga W, Johnston B, O'Gara EA, Maslin DJ. A pilot study to determine the effectiveness of garlic oil capsules in the treatment of dyspeptic patients with *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2001; 6: 249-53. PubMed PMID: 11683929.
97. Aydin A, Ersoz G, Tekesin O, Akcicek E, Tuncyurek M, Batur Y. Does garlic oil have a role in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Turk J Gastroenterol* 1997; 8: 181-84 <http://turkjgastroenterol.org/sayilar/209/buyuk/14091.pdf>.
98. Hekmatdoost A, Ghobeh M, Shaker-Hosseini R, Miesattari D, Rastmanesh R, Rashidkhani B, et al. The effect of garlic consumption on *Helicobacter pylori* treatment using urea breath test: a randomized clinical trial. *Journal of Nutritional Sciences and Dietetics* 2015; 1: 21-27. <http://jnsd.tums.ac.ir/index.php/jnsd/article/view/4>
99. Zaidi SF. *Helicobacter pylori* associated Asian enigma: Does diet deserve distinction? *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 341-50. PubMed PMID: 27096029.