

مهار گونه‌های مقاوم هلیکوباکتر پیلوری جدا شده از بیماران مبتلا به ورم معده با لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس

فخری حقی تومتری^۱، اشرف محبتی مبارز^{۲*}، محسن امینی^۳، سیدرضا حسینی دوست^۴

۱- دانش آموخته کارشناسی ارشد، گروه باکتری‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- استادیار، گروه باکتری‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۳- دانشیار، گروه گوارش، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا...، تهران، ایران

۴- دانشیار، گروه میکروب‌شناسی و مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا...، تهران، ایران

پذیرش مقاله: ۸۶/۱۰/۲۲

دریافت مقاله: ۸۶/۴/۱۰

چکیده

هدف: ظهور گونه‌های هلیکوباکتر پیلوری مقاوم به آنتی‌بیوتیک یکی از عوامل مهم در کاهش موفقیت رژیم‌های درمانی می‌باشد. لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس از باکتری‌های فلور بی‌ضرر و مقاوم به اسید معده می‌باشد که می‌تواند در مهار گونه‌های هلیکوباکتر پیلوری در معده نقش مؤثری داشته باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۴۰ گونه هلیکوباکتر پیلوری از ۱۴۵ نمونه بیوپسی معده بیماران مبتلا به ورم معده، مراجعه کننده به بخش گوارش بیمارستان بقیه‌ا... در سال ۱۳۸۵ جداسازی شد. پس از کشت نمونه‌های بیوپسی شده در محیط اختصاصی بروسلا بلاد آگار و شناسایی باکتری با آزمایش‌های تکمیلی (رنگ‌آمیزی گرم، ریخت‌شناسی کلونی و بیوشیمیایی) و حساسیت سنجی به دو روش دیسک دیفیوژن اصلاح شده و آزمون E (E.Test) انجام شد. سپس مقاومت گونه‌های هلیکوباکتر پیلوری به مترونیدازول، کلاریترومایسین، آموکسی‌سیلین و تتراسیکلین تعیین شد. همچنین اثر مهارکنندگی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس جدا شده از ماست بر رشد هلیکوباکتر پیلوری با روش کشت هم‌زمان مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج: ۶۲/۵٪ از گونه‌های هلیکوباکتر جدا شده از بیماران به مترونیدازول، ۲۲/۵٪ به کلاریترومایسین، ۷/۵٪ به آموکسی‌سیلین و ۲/۵٪ به تتراسیکلین مقاوم بودند. در بررسی اثر مهار لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس بر رشد گونه‌های هلیکوباکتر پیلوری با روش کشت هم‌زمان، از رشد ۲۲ (۵۶٪) ایزوله هلیکوباکتر پیلوری، به وسیله لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس ممانعت به عمل آمد. ۶۸/۲٪ موارد مربوط به گونه‌های حساس به آنتی‌بیوتیک و ۳۱/۸٪ مربوط به گونه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک بودند.

نتیجه‌گیری: با توجه به شیوع گونه‌های هلیکوباکتر پیلوری مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های رایج به خصوص مترونیدازول و کلاریترومایسین، استفاده از درمان‌های جایگزین مانند استفاده از پروبیوتیک‌ها ضروری می‌باشد.

کلیدواژگان: هلیکوباکتر پیلوری، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، بیوپسی معده، پروبیوتیک.

۱- مقدمه

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- جداسازی هلیکوباکتر پیلوری

۱۴۵ جفت نمونه بیوپسی، به وسیله پزشک متخصص گوارش از آنتروم (Anteruum) معده بیماران مراجعه کننده به بخش اندوسکوپی (Endoscopy) بیمارستان بقیه... جهت انجام آزمون اوره‌آز سریع و کشت باکتری در طی مدت ۷ ماه در سال ۱۳۸۵ تهیه شد. نمونه‌ها در محیط انتقالی تیوگلیکولات (Tioglycollate broth, Merck) به آزمایشگاه منتقل و از نسج خرد شده تهیه و بر روی محیط بروسلا بلاد آگار (Brucella Blood Agar, Merck) کشت داده شدند. و در شرایط میکروآنروبی (Anaerocult C, Merck) در داخل جار بی‌هوایی (Mart)، به مدت ۶-۸ روز در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد، انکوبه شدند. باکتری‌ها بر اساس شکل کلونی (Colony)، ریخت‌شناسی (Morphology) در رنگ‌آمیزی گرم و آزمایش‌های بیوشیمیایی کاتالاز (Catalase)، اکسیداز (Oxidase) و اوره‌آز شناسایی شدند.

۲-۲- آزمایش حساسیت آنتی‌بیوتیکی

برای تعیین حساسیت ایزوله‌های هلیکوباکتر پیلوری از روش‌های دیسک دیفیوژن (Diffusion) اصلاح شده (Modified Disk Diffusion Method) و آزمون E Test (Epsilometer test: E.Test) استفاده شد.

حساسیت هلیکوباکتر پیلوری با روش دیسک دیفیوژن به مترونیدازول (Metronidazole)، کلاریترومایسین (Clarithromycin)، تتراسیکلین (Tetracycline) و آموکسی‌سیلین (Amoxicillin) (Mast, U.K) مورد بررسی قرار گرفت. با E.Test میزان MIC (Minimum Inhibitory Concentration) برای آنتی‌بیوتیک مترونیدازول تعیین شد.

۲-۳- جداسازی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس

از نمونه ماست تجارتي یکنواخت شده با محلول رینگر، ۱۰۰ میکرولیتر روی محیط MRS (Rogosa and sharpe Medium)

هلیکوباکتر پیلوری (*Helicobacter pylori*)، باسیل گرم منفی، میکروآنروبی (Microaerophile) و اوره‌آز (Urease) مثبت است که در مخاط و بافت پوششی (Epithelium) معده کلونیزه (Colonize) می‌شود. این باکتری انتشار جهانی داشته و در کشورهای در حال توسعه دلیل پایین بودن سطح بهداشتی و رفاه اجتماعی-اقتصادی شیوع بیشتری دارد. در اکثر موارد از نمونه‌برداری معده مبتلایان به سوءهاضمه، التهاب معده، زخم معده و دوازدهه و در مواردی از سرطان معده جدا شده است. شیوع عفونت در کشورهای در حال توسعه بین ۵۰-۸۰ درصد افراد بزرگسال و در کشورهای توسعه یافته ۲۰ درصد گزارش شده است [۲،۱]. درمان هلیکوباکتر پیلوری با آنتی‌بیوتیک‌ها، همیشه موفقیت‌آمیز نیست و مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج یکی از مشکلات مهم در درمان و ریشه‌کنی این باکتری می‌باشد [۳].

پروبیوتیک‌ها (Probiotics)، کشت‌های منفرد یا مخلوطی از باکتری‌های فلور (Flora) زنده هستند که با برقراری تعادل میکروبی در دستگاه گوارش از اتصال بیماری‌زها ممانعت می‌کنند [۴]. استفاده از پروبیوتیک‌ها همراه درمان آنتی‌بیوتیکی، باعث تنظیم تعادل فلور و سبب کاهش اثرات جانبی آنتی‌بیوتیک‌ها به‌ویژه اسهال می‌گردد [۵]. لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس (*Lactobacillus acidophilus*) از باکتری‌های فلور بی‌ضرر در دستگاه گوارش انسان و مقاوم به اسید می‌باشد که می‌تواند در شرایط اسیدی معده تا چندین ساعت زنده بماند [۶]. این باکتری در بیشتر محصولات لبنی استفاده می‌شود. مطالعات نشان داده که لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس قادر است از رشد هلیکوباکتر پیلوری در شرایط این‌ویترو (In vitro) و این‌ویوو (In vivo) جلوگیری نماید [۸،۷].

در این تحقیق، آثار مهارکنندگی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس جدا شده از ماست در گونه‌های مقاوم و حساس به آنتی‌بیوتیک هلیکوباکتر پیلوری جدا شده از نمونه‌های بالینی با روش کشت هم‌زمان مورد بررسی قرار گرفته است.

پس از آن ۱۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون مخلوط لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و هلیکوباکتر پیلوری در زمان‌های صفر، ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از انکوباسیون در محیط‌های بروسلا بلاگ آگار و MRS آگار کشت داده شد، تا اثر مهارتی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس بر رشد هلیکوباکتر پیلوری بررسی شود. ظرف‌های کشت داده شده در شرایط میکروآنروئوفیل به مدت ۴۸ ساعت انکوبه و سپس از نظر رشد بررسی شدند. در این مطالعه از محیط بروسلا برات که pH آن با اسید و NaOH به ۶/۵، ۶، ۷/۵، ۷ و ۷/۵ رسیده بود به عنوان کنترل اثرات pH در رشد هلیکوباکتر پیلوری استفاده شد.

۲-۵- اثر مایع رویی (Supernatant) کشت

لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس در رشد هلیکوباکتر پیلوری ۱ میلی‌لیتر از مایع رویی کشت لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس که با ۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر از کاتالاز جهت خنثی کردن اثر هیدروژن پراکسید (H_2O_2) تیمار شده و با روش فیلتراسیون استریل گردیده بود، در ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت بعد از انکوباسیون با یک میلی‌لیتر سوسپانسیون هلیکوباکتر در بروسلا برات مخلوط شد. بعد از انکوباسیون در محیط بروسلا بلاگ آگار برای ارزیابی اثر مایع رویی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس بر رشد هلیکوباکتر مورد ارزیابی قرار گرفت.

۳- نتایج

مجموعاً از ۱۴۵ نمونه بیوپسی کشت داده شده در محیط بروسلا بلاگ آگار غنی شده، ۴۰ نمونه کشت از نظر هلیکوباکتر پیلوری مثبت بودند که با آزمایش‌های افتراقی تأیید شدند.

۳-۱- نتایج حاصل از تعیین حساسیت به روش

دیسک دیفیوژن

پس از انجام آنتی بیوگرام (Antibiogram) نمونه‌های ایزوله شده، حساسیت یا مقاومت باکتری به آنتی‌بیوتیک بر اساس قطر هاله عدم رشد در مورد هر آنتی‌بیوتیک تعیین

آگار (Merck) کشت داده شد، سپس در جاربی بی‌هوایی (Anaerocult A, Merck) بمدت ۴۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه شدند. لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس بر اساس ریخت‌شناسی در رنگ‌آمیزی گرم، آزمایش کاتالاز، تخمیر قندهای مختلف و رشد در دمای ۳۷ درجه مورد شناسایی قرار گرفتند.

۲-۴- اثر لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس بر رشد

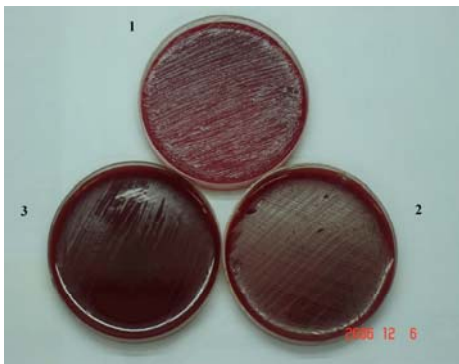
هلیکوباکتر پیلوری با روش کشت هم‌زمان

برای بررسی اثر مهارتی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس بر رشد ایزوله‌های هلیکوباکتر پیلوری از روش کشت هم‌زمان در محیط مایع استفاده شد. بدین ترتیب که سوسپانسیون (Suspension) از کشت تازه هلیکوباکتر پیلوری در ۵ میلی‌لیتر بروسلا برات (Brucella Broth, Merck) غنی شده با سرم جنین گوساله (Gipco) و سوسپانسیون از کشت لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس در ۵ میلی‌لیتر محیط MRS برات (Merck) تهیه شد. سوسپانسیون‌های تهیه شده به مدت ۴۸ ساعت در شرایط میکروآنروئوفیل در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد در انکوباتور شیکردار (Incubator shaker) انکوبه شدند. پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون (Incubation)، جذب نوری سوسپانسیون‌های باکتریایی با بلانک‌های (Blanks) بروسلا برات و MRS برات در طول موج ۶۲۵ نانومتر خوانده و سوسپانسیون‌هایی با کدورت معادل یک مک فارلند و $(CFU/ml \times 10^8)$ تهیه شد.

برای اطمینان از آلوده نشدن کشت‌ها و همچنین بررسی کشت‌های هلیکوباکتر پیلوری از نظر اشکال کوکوئیدی (Cocoid) و باسیلی (Bacillus)، از هر سوسپانسیون، لام مرطوب تهیه و رنگ‌آمیزی گرم انجام شد.

سپس نسبت ۱ به ۱ از سوسپانسیون‌های هلیکوباکتر پیلوری و لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس در لوله استریل مخلوط و در شرایط میکروآنروئوفیل انکوبه شد. pH و جذب نوری کشت‌های مخلوط (کشت هم‌زمان) در طول موج ۶۲۵ نانومتر در زمان‌های صفر، ۲۴ و ۴۸ ساعت مورد بررسی قرار گرفت.

آگار مشاهده شد (شکل ۱). در تمام زمان‌های مورد آزمایش، ظرف‌های لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس رشد بسیار خوبی داشتند (شکل ۲)؛ درحالی‌که در محیط بروسلابراث، که pH آن کم شده بود، میزان کاهش رشد باکتری هلیکوباکتر پیلوری از 10^8 CFU/ml بعد از ۲۴ ساعت تنها به 10^7 CFU/ml کاهش یافته بود.



شکل ۱ مقایسه رشد هلیکوباکتر بعد از کشت مخلوط (کشت هم‌زمان) با لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس. ظرف ۱: در زمان صفر، ظرف ۲: بعد از ۲۴ ساعت انکوباسیون، ظرف ۳: بعد از ۴۸ ساعت انکوباسیون در بروسلا بلاد آگار



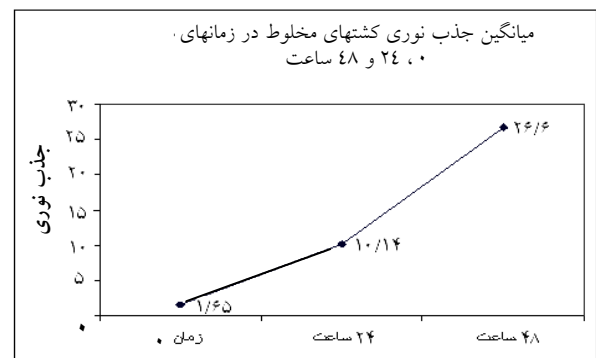
شکل ۲ رشد لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس انکوبه شده با هلیکوباکتر پیلوری در کشت مخلوط (کشت هم‌زمان) T1 در زمان صفر، T2 بعد از ۲۴ ساعت انکوباسیون و T3 بعد از ۴۸ ساعت انکوباسیون در MRS آگار

مابغ رویی کشت لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس هم که H_2O_2 آن خنثی شده بود، توانست مانع از رشد هلیکوباکتر پیلوری شده وهاله عدم رشد آن بین ۱۰-۲۴ میلی‌متر متغیر بود؛ ولی عصاره سونیکیت شده (Sonication) لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس تأثیری در مهار رشد هلیکوباکتر

گردید. میزان مقاومت به مترونیدازول، کلاریترومایسین، آموکسی‌سیلین و تتراسیکلین به ترتیب ۶۲/۵٪، ۲۲/۵٪، ۷/۵٪ و ۲/۵٪ بود.

۲-۳- نتایج حاصل از بررسی اثر مهار لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس روی هلیکوباکتر پیلوری

برای تعیین اثر لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس بر رشد هلیکوباکتر پیلوری با روش کشت مخلوط (Mixed culture)، نسبت ۱ به ۱ از سوسپانسیون هلیکوباکتر پیلوری و لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس تهیه شد. جذب نوری کشت‌های مخلوط در زمان‌های صفر، ۲۴ و ۴۸ ساعت انکوباسیون، در طول موج ۶۲۵ نانومتر خوانده شد (نمودار ۱).



نمودار ۱ میانگین جذب نوری کشت‌های مخلوط در زمان‌های مختلف

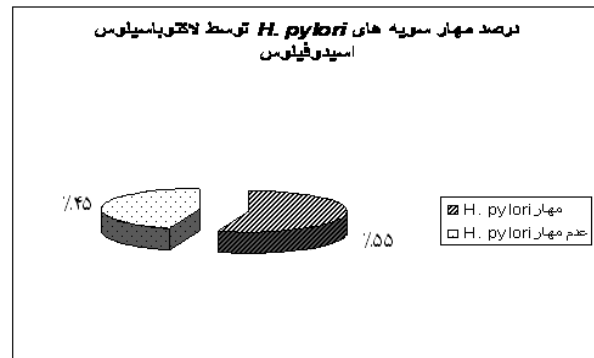
بعد از ۴۸ ساعت انکوباسیون، pH محیط MRS حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس از ۶/۵ به ۴ رسید و در بروسلابراث حاوی هلیکوباکتر پیلوری، pH در ۷/۲ ثابت بود؛ درحالی‌که در کشت مخلوط، میزان pH بعد از ۴۸ ساعت انکوباسیون کاهش یافته و حدود ۶/۵ بود که این می‌تواند عامل کاهش رشد هلیکوباکتر پیلوری باشد. در بررسی سوسپانسیون کشت مخلوط، در زمان صفر، ظرف‌های کشت هلیکوباکتر پیلوری همچون ظرف‌های لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس رشد داشتند (10^8 CFU/ml). ولی بعد از ۲۴ ساعت میزان رشد هلیکوباکتر پیلوری کاهش یافت و به 10^2 CFU/ml رسید ($p < 0.02$). بعد از ۴۸ ساعت هم انکوباسیون مهار کامل رشد هلیکوباکتر پیلوری در بروسلا

کاهش رشد هلیکوباکتر پیلوری در حضور لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس همراه با کاهش pH تا حدود ۶/۲ بود، اما در مقایسه با محیط بروسلابرات در pHهای مختلف که تأثیر چندانی در کاهش رشد این باکتری نداشت، بیانگر این نکته بود که علاوه بر کاهش pH، عوامل دیگری همچون اثر رقابتی باکتری‌ها باهم، مصرف مواد غذایی، تولید اسیدهای چرب و باکتریوسین‌های مختلف نیز در مهار رشد هلیکوباکتر پیلوری در حضور لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس تأثیر داشته است. البته مایع رویی کشت لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس نیز توانست از رشد هلیکوباکتر پیلوری در عدم حضور H_2O_2 ممانعت کند که احتمالاً این امر به دلیل حضور باکتریوسین‌های مختلفی است که به وسیله این باکتری تولید می‌شود.

در بررسی آیبا (Aiba) و همکاران مشخص شد که لاکتوباسیلوس سالیواریوس (*Lactobacillus salivarius*) توانایی تولید مقادیر زیادی اسید لاکتیک و در نتیجه مهار رشد هلیکوباکتر در این‌ویوو را دارند [۱۱]. اسگوراس (Sgouras) و همکاران اثر مهار لاکتوباسیلوس شیروتا (*Lactobacillus shirota*) را روی ایزوله‌های بالینی هلیکوباکتر پیلوری با روش کشت مخلوط نشان دادند [۱۲].

کوکونیر (Coconnier) و همکاران نشان دادند که مایع رویی کشت لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس توانایی زنده ماندن هلیکوباکتر در این‌ویوو را به میزان زیادی کاهش می‌دهد [۱۳]. لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس از باکتری‌های فلور دستگاه گوارش انسان است که قادر به تحمل شرایط اسیدی معده می‌باشد [۱۳، ۱۴]، لذا می‌تواند به عنوان یک پروبیوتیک مؤثر در مهار هلیکوباکتر پیلوری همراه با مواد غذایی و یا داروها مورد استفاده قرار گیرد [۱۵]. در این مطالعه، ضمن بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی هلیکوباکتر پیلوری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج و مشاهده افزایش مقاومت این باکتری نسبت به مترونیدازول و کلاریترومایسین، از لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس جدا شده از نمونه ماست در ایران استفاده شد. در بررسی اثر مهار لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس روی ۴۰ گونه هلیکوباکتر پیلوری جدا شده از بیماران مبتلا به ورم

پیلوری نداشت. از ۴۰ گونه هلیکوباکتر پیلوری که اثر مهار لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس در مورد آنها بررسی شد، در ۲۲ (۵۵٪) مورد لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس دارای اثر مهار روی گونه‌های هلیکوباکتر پیلوری بود، که (۶۸/۲٪) ۱۵ مورد مربوط به گونه‌های حساس به آنتی‌بیوتیک و (۳۱/۸٪) ۷ مورد دیگر مربوط به گونه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک بود (نمودار ۲).



نمودار ۲ از ۴۰ گونه هلیکوباکتر پیلوری، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس در ۲۲ مورد (۵۵٪) اثر مهار داشت و در ۱۸ مورد (۴۵٪) اثر مهار مشاهده نشد.

۴- بحث

مقاومت آنتی‌بیوتیکی هلیکوباکتر پیلوری، نیاز به معرفی آنتی‌بیوتیک‌های جدید، درمان جایگزین یا کشت و حساسیت سنجی قبل از انتخاب رژیم‌های درمانی دارد.

مطالعات نشان داده که لاکتوباسیلوس‌ها و محصولات متابولیکی آنها در پیشگیری و به تأخیر انداختن کلونیزه شدن هلیکوباکتر پیلوری مؤثر می‌باشند. این خصوصیت مهار لاکتوباسیلوس‌ها در این‌ویوو وابسته به تولید اسیدهای آلی، اسیدهای چرب آزاد، آمونیاک، اتانول، H_2O_2 ، آنزیم‌های باکتریایی و باکتریوسین‌ها (Bacteriocins) می‌باشد و در این‌ویوو نیز با سازوکاری همچون مهار رقابتی (Antagonism)، تولید و ترشح ترکیبات ضد میکربی، برقراری تعادل میکربی و تنظیم پاسخ‌های ایمنی سبب مهار هلیکوباکتر پیلوری می‌شوند [۹، ۱۰].

در این تحقیق که با روش کشت مخلوط انجام گرفت اثر مهار لاکتوباسیل اسیدوفیلوس، زمانی که دو باکتری حداقل به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شدند، مشاهده شد. هر چند که

وسيله لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس مهار شوند. با توجه به نتایج این تحقیق می‌توان استفاده از محصولات پروبیوتیکی حاوی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس را همراه با سایر رژیم‌های درمانی به‌منظور ریشه‌کنی موفق هلیکوباکتر پیلوری معرفی نمود.

۵- تقدیر و تشکر

از دانشگاه تربیت مدرس به خاطر پرداخت هزینه مواد، وسایل و امکانات آزمایشگاهی و از بیمارستان بقیه‌... برای همکاری در تهیه نمونه‌برداری از بیماران تشکر می‌نمایم.

معدۀ ۲۲ ایزوله بالینی (۵۵٪) هلیکوباکتر پیلوری به وسیله لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس مهار شدند، که ۶۸/۲٪ از آنها مربوط به گونه‌های حساس به آنتی‌بیوتیک و ۳۱/۸٪ بقیه مربوط به گونه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک بود. این تحقیق برای اولین بار اثرات مهارتی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس جدا شده از ماست بر روی گونه‌های مختلف هلیکوباکتر پیلوری تفکیک شده از بیماران را مورد بررسی قرار می‌دهد. در این مطالعه صرفاً نقش مهارکنندگی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس بر روی گونه‌های حساس و مقاوم به آنتی‌بیوتیک هلیکوباکتر پیلوری به طور جداگانه مورد بررسی قرار گرفت که نتایج نشان داد گونه‌های حساس و مقاوم به آنتی‌بیوتیک می‌توانند به

۶- منابع

- [1] Go MF. Natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment pharm Ther* 2002; 16: 1-15.
- [2] Telford JL, Ghiara P, Dellorco M, Comanducci M, Burroni D, Bugnoli M, Tecce MF, Censini S, Covacci A, Xiang Z. Gene structure of the *Helicobacter pylori* cytotoxin and evidence of its key role in gastric disease. *J Exp Med* 1994; 179: 1653-8.
- [3] Aiba Y, Suzuki N, Kabir MA, Takagi A, Koga Y. Lactic acid mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model. *J Gastroenterology* 1998; 11: 2097-103.
- [4] Kabir AM, Aiba Y, Takagi A, Kamiya S, Miwa T, Koga Y. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by *Lactobacilli* in a gnotobiotic murine model. *Gut* 1997; 41(1): 49-55.
- [5] Madden JA, Plummer SF, Tang J, Garaiova I, Plummer NT, Herbison M, Hunter JO, Shimada T, Cheng L, Shirakawa T. Effect of probiotics on preventing disruption of the intestinal microflora following antibiotic therapy: A double-blind, placebo-controlled pilot study. *Int Immunopharmacol* 2005; 5(6): 1091-7.
- [6] Donaldson RM, Toskes PP. The relationship of enteric bacterial populations to gastrointestinal function and disease, 1989; pp.107-113. In: M.H. Sleisenger and J.S. Fordtran(ed.), *Gastrointestinal disease*, 4th ed. The W.B. Saunders Co., philadelphia.
- [7] Andrzejewska E, Szkaradkiewicz A. Evaluation of the antagonistic effect of *Lactobacillus acidophilus* on clinical strains of *Helicobacter pylori*. *Med Dosw Microbiol* 2007; 59(1): 59-64.
- [8] Vilaichone RK, Mahachai V, Tumwasorn S, Nunthapisud P, Kullavanijaya P. Inhibitory effect of *Lactobacillus acidophilus* on *H. pylori* in peptic ulcer patients. *J Med Asso Thai* 2002; 85(1): 9-84.
- [9] Cuchet SM, Obregon C, Salazar G, Diaz E, Gotteland M. Effect of the ingestion of a dietary product containing *Lactobacillus johnsonii* La1 on *Helicobacter pylori* colonization in children. *Nutrition* 2003; 19: 716-21.
- [10] Kim TS, Hur JW, Yu MA, Cheigh CIKN, Houang JK, Pyun YR. Antagonism of *Helicobacter pylori* by bacteriocins of lactic acid bacteria. *J Food Prot* 2003; 66(1): 3-12.
- [11] Aiba Y, Suzuki N, Kabir AM, Takagi A, Koga Y. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter*

- pylori by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(11): 2097-101.
- [12] Sgouras D, Maragkoudakis P, Petraki K, Martinez-Gonzalez B, Eriotou E, Michopoulos S, Kalantzopoulos G, Tsakalidou E, Mentis A. In vitro and in vivo inhibition of *Helicobacter pylori* by *Lactobacillus* strain shirota. *AEM* 2004; 70(1): 518-26.
- [13] Coconnier MH, Lievin V, Hemery E, Servin AL. Antagonistic activity against *Helicobacter* infection in vitro and in vivo by human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64(11): 4573-80.
- [14] Felly C, Michetti P. Probiotics and *Helicobacter pylori*. *Best. Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 785-91.
- [15] Hamilton-Miller JMT. The role of probiotics in the treatment and prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 360-6.
- [16] Drasar BS. Gut bacteria in health and disease. *Proceeding of the first Asian congress on anaerobic bacteria in health and disease. India, Bombay, 1987; P: 1-10.*