

## Effect of curcumin on eradication of *Helicobacter pylori* infection

Mohammad Barari<sup>1</sup>, Pezhman Sharifi<sup>2</sup>, Vahid Yousefinejad<sup>3</sup>, Asrin Babahajian<sup>4</sup>, Bayazid Ghaderi<sup>5</sup>, Pedram Ataee<sup>6</sup>, Naser Rashadmanesh<sup>7</sup>, Farshad Sheikhesmaeili<sup>8</sup>

1. Specialist in Infectious Disease, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0001-9456-4816

2. Master of Microbiology Science, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0001-7953-9487

3. Assistant Professor of Forensic and Toxicology, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-9928-938X

4. Master of Anatomical Science, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0003-0278-1560

5. Associate Professor of Oncology, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0001-9174-829X

6. Assistant Professor of Pediatric Gastroenterology, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0003-1201-8868

7. Master of Environmental health, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-7945-1845

8. Assistant Professor of Adult Gastroenterology, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran, (Corresponding Author), Tel: 087-33247855, Email: Dr\_S\_Smaili@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0003-2067-5032

### ABSTRACT

**Background and Aim:** *Helicobacter pylori* is a gram-negative bacillus which causes stomach ulcer and chronic gastritis. Curcumin is the effective component of turmeric. Considering the high prevalence of *Helicobacter pylori* and also safety and antimicrobial effects of turmeric we investigated the effect of curcumin on patients with *Helicobacter pylori* infection.

**Materials and Methods:** We selected 40 patients with gastrointestinal symptoms suspected of *Helicobacter pylori* infection. These patients had undergone endoscopy, and their biopsies were positive for RUT. Serum specimens of the participants were tested for serum Hpylori IgG. Patients who had positive samples for both tests were considered positive for *Helicobacter pylori*. We gave the three-drug treatment regimen including clarithromycin, amoxicillin, and omeprazole as the treatment base to both groups for two weeks. Curcumin capsule (500 mg) was administered for the treatment group and placebo for the control group in addition to the therapeutic regimen. Then PPI treatment was started for one and a half months after cessation of the three-drug regimen. UBT test was performed two weeks after cessation of the medications in both groups.

**Results:** The mean age of the patients was  $41.53 \pm 12.65$  years. There were no significant differences between the two groups in terms of gender ( $P = 0.32$ ) and age ( $P = 0.6$ ). Also, no significant differences were found between the two groups in relation to other demographic data and risk factors ( $P > 0.05$ ). Also, eradication rates of the infection in the two groups showed no significant difference ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** The addition of curcumin as a supplement to the standard treatment regimen for *Helicobacter pylori* infection is not effective in the treatment and eradication of the infection.

**Keywords:** Curcumin, Eradication, *Helicobacter pylori*, Clinical trial

**Received:** May 5, 2019

**Accepted:** Sep 10, 2020

**How to cite the article:** Mohammad Barari, Pezhman Sharifi, Vahid Yousefinejad, Asrin Babahajian, Bayazid Ghaderi, Pedram Ataee, Naser Rashadmanesh, Farshad Sheikhesmaeili. Effect of curcumin on eradication of *Helicobacter pylori* infection. SJKU 2020;25(4):57-67.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

## بررسی اثر کور کومین بر ریشه‌کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری

محمد براری<sup>۱</sup>، پژمان شریفی<sup>۲</sup>، وحید یوسفی نژاد<sup>۳</sup>، اسرین باباحاجیان<sup>۴</sup>، بایزید قادری<sup>۵</sup>، پدram عطایی<sup>۶</sup>، ناصر رشادمش<sup>۷</sup>، فرشاد شیخ

اسماعیلی<sup>۸</sup>

۱. متخصص بیماری‌های عفونی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران، کد ارکید: ۴۸۱۶-۹۴۵۶-۰۰۰۱-۰۰۰۰

۲. کارشناس ارشد میکروپ شناسی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران، کد ارکید: ۹۴۸۷-۹۴۵۳-۰۰۰۱-۰۰۰۰

۰۰۰۰

۳. استادیار پزشکی قانونی و مسمومیت‌ها، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران، کد ارکید: ۹۳۸ X-۹۹۲۸-۰۰۰۰-۰۰۰۲

۰۰۰۰-۰۰۰۲

۴. کارشناس ارشد آناتومی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران، کد ارکید: ۱۵۶۰-۰۲۷۸-۰۰۰۳-۰۰۰۰

۵. دانشیار آنکولوژی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران، کد ارکید: ۸۲۹ X-۹۱۷۴-۰۰۰۱-۰۰۰۰

۶. استادیار گوارش کودکان، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران، کد ارکید: ۸۸۶۸-۱۲۰۱-۰۰۰۳-۰۰۰۰

۷. کارشناس ارشد بهداشت محیط، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران، کد ارکید: ۱۸۴۵-۷۹۴۵-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۰۰۰۰

۸. استادیار گوارش بزرگسالان، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (نویسنده مسئول)، تلفن ثابت:

۰۰۰۰-۰۰۰۳-۲۰۶۷-۵۰۳۲، ایمیل: Dr\_S\_Smaili@yahoo.com، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۲۰۶۷-۵۰۳۲

### چکیده

**زمینه و هدف:** هلیکوباکتر پیلوری، باسیل گرم منفی ایجادکننده زخم معده و گاستریت مزمن است. کور کومین ماده مؤثر موجود در زردچوبه است. نظر به شیوع بالای هلیکوباکتر پیلوری و با توجه به بی‌خطر بودن و اثرات ضد میکروبی زردچوبه در این مطالعه به بررسی تأثیر کور کومین بر بیماران دارای عفونت هلیکوباکتر پیلوری پرداختیم.

**مواد و روش‌ها:** ۴۰ بیمار با علائم گوارشی مشکوک به هلیکوباکتر که اندوسکوپی شده و پس از نمونه برداری، آزمایش RUT مثبت داشتند را انتخاب و تست Hpylori IgG سرم برایشان انجام شد. نمونه‌های مثبت از نظر هر دو تست، هلیکوباکتر پیلوری مثبت، تلقی شدند. رژیم درمانی سه دارویی شامل کلاریترومایسین، آموکسی سیلین و امپرازول به‌عنوان پایه درمان، برای هر دو گروه به مدت دو هفته تجویز شد. به گروه درمان کپسول کور کومین ۵۰۰ میلی گرمی و در گروه کنترل نیز پلاسبو به رژیم درمانی پایه اضافه شد. سپس درمان با PPI به مدت ۱/۵ ماه بعد از اتمام رژیم درمانی، انجام پذیرفت. پس از دو هفته عدم دریافت دارو از بیماران تست UBT به عمل آمد.

**یافته‌ها:** میانگین سنی کل بیماران ۴۱/۵۳±۱۲/۶۵ سال بود. از نظر جنس (P=۰/۳۲) و سن (P=۰/۰۶) بین دو گروه تفاوت معنادار نبود. از نظر اطلاعات دموگرافیک دیگر و عوامل خطر ابتلا نیز در هیچ کدام از دو گروه تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند (P>۰/۰۵). وضعیت ریشه‌کنی عفونت در دو گروه مداخله و کنترل نیز تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند (P>۰/۰۵).

**نتیجه‌گیری:** افزودن کور کومین به عنوان یک مکمل به رژیم استاندارد درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری، در درمان و ریشه‌کنی این عفونت، مؤثر نیست.

**کلمات کلیدی:** کور کومین، ریشه‌کنی، هلیکوباکتر پیلوری، کار آزمایشی بالینی

وصول مقاله: ۹۸/۲/۱۵ اصلاحیه نهایی: ۹۹/۶/۴ پذیرش: ۹۹/۶/۲۰

## مقدمه

هلیکوباکتر پیلوری، باسیل گرم منفی، متحرک و اووره آز مثبت ساکن مخاط ایتالیایی معده در بیش از ۵۰ درصد جمعیت دنیاست (۱). این باکتری، عامل ایجادکننده زخم معده و گاستریت مزمن است. همچنین ارتباط هلیکوباکتر پیلوری با اذنوکارسینومای معده نیز به عنوان یکی از عوامل مهم مرگ و میر در دنیا همواره مورد بحث بوده است (۲، ۱). در صورت عدم درمان کلونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری، گاستریت حاد بعد از چند هفته، ایجاد شده و سپس تبدیل به گاستریت مزمن می گردد. در صورت عدم درمان مناسب این باکتری، ریشه کنی کامل آن روی نخواهد داد و فرد تا آخر عمر، هلیکوباکتر پیلوری مثبت خواهد ماند (۳، ۲). فراوانترین پروتئین موجود این باکتری اووره آز است که عاملی مهم و اساسی در کلونیزاسیون و بقای این میکروب در مخاط معده است. عملکرد آنزیم اووره آز به این گونه است که با شکستن مولکول اووره به مولکولهای دی اکسید کربن و آمونیاک، شرایط بافری را برای سیتوزول و نواحی اطراف باکتری فراهم آورد که همین ویژگی مهم موجب می شود که هلیکوباکتر پیلوری از نظر رشد و زندگی در محیط اسیدی معده باکتری منحصر بفرد باشد (۴).

روش های مختلفی برای شناسایی عفونت با هلیکوباکتر پیلوری وجود دارد یک سری از آنها بر پایه بیوپسی های تهیه شده هنگام آندوسکوپی از مخاط معده (کشت، بررسی هیستوپاتولوژی مخاط با رنگ آمیزی روتین، تست اووره آز سریع) بوده، روش های دیگر هم بر پایه یافتن آنتی بادی های ضد هلیکوباکتر در سرم، آنتی ژن های باکتری یا ساکنس های DNA باکتری در مدفوع و تست تنفسی اووره آز است (۵). روش های هیستولوژی حساسیتی بین ۷۰ تا ۹۰ درصد دارند. کشت نیز نیازمند شرایط ویژه ای بوده و

حساسیت متغیر تا ۸۰ درصد دارد (۶). تست اووره آز سریع نیز به تنهایی، حساسیت آن به علت احتمال خطای نمونه گیری همیشه نتایج آن مورد رضایت نیست و حساسیتی حدود بیش از ۹۰ درصد دارد. آزمون سرولوژی برای شناسایی آنتی بادی های این باکتری نیز، حساسیت ۸۵ درصد و ویژگی ۷۹ درصد دارد (۷). آزمون های آنتی ژن مدفوعی نیز حساسیت ۹۱ تا ۹۳ درصد و ویژگی ۹۳ تا ۹۸/۶ درصد دارند (۸). تست اووره تنفسی، استاندارد طلایی برای تشخیص هلیکوباکتر به شمار می رود که اختصاصیت، حساسیت و ویژگی آن حدود ۱۰۰ درصد است (۹).

زردچوبه (Turmeric) با نام علمی *Curcuma longa* گیاهی است از خانواده زنجبیل که ریزوم های خشک شده آن، مورد استفاده غذایی و دارویی دارد. این گیاه بومی نواحی گرم آسیا مانند هندوستان، پاکستان و اندونزی است و در ایران رویش ندارد (۱۰). زردچوبه در طول تاریخ، هم به عنوان دارو و هم به عنوان غذا مورد استفاده مردم بوده است و در طب سنتی نیز به عنوان گیاهی دارویی موثر بر عفونت ها در طول تاریخ شناخته شده اند (۱۱).

ماده مؤثر موجود در زردچوبه کورکومین (Curcumin) است که نام شیمیایی آن، diferuloylmethane (با فرمول شیمیایی  $C_{12}H_{20}O_6$ ) است. علاوه بر کورکومین ترکیبات شیمیایی متعددی از جمله روغن های فرار، آلفا و بتا تورمرین، زینجیبرن، گلوکز، فروکتوز، آرابینوز و نشاسته در ریزوم گیاه زردچوبه وجود دارد. رنگ زردچوبه هم مربوط به مواد رنگی نظیر کورکومین، دس متوکسی کورکومین و بیس دس متوکسی است (۱۲). زردچوبه همچنین ترکیبات متعدد محلول در آب با خواص آنتی اکسیدانی دارد که مهم ترین این ترکیبات، کورکومین است (۱۴، ۱۳). کورکومین، علاوه بر فعالیت آنتی اکسیدانی، دارای خواص ضد التهابی و ضد

مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی درمان‌های بسیار مناسبی باشند، از این رو در این مطالعه، به دنبال یافتن روش درمانی مطمئن، بی‌خطر و بدون عارضه‌ای برای مقابله با آن این مشکل باشیم.

## مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه:

این مطالعه که به صورت کار آزمایشی بالینی تصادفی شده با ویژگی دو سو کور طراحی شده است بر روی بیماران با علائم گوارشی نظیر دیس پپسی، تهوع، استفراغ و سوزش اپی گاستر، مشکوک به هلیکوباکتر پیلوری مراجعه‌کننده به درمانگاه فوق تخصصی گوارش بیمارستان توحید سنندج انجام شد. پروتکل اجرای این طرح توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران به تصویب رسیده است (IR.MUK.REC.1397/255) و نیز در پایگاه کار آزمایشی بالینی ایران به ثبت رسیده است (No. IRCT20190415043279N1). قبل از انجام مطالعه رضایت‌نامه آگاهانه از همه شرکت‌کنندگان به صورت کتبی اخذ شد و اصول محرمانگی داده‌ها بر اساس معاهده هلسینکی توسط پژوهشگران رعایت گردید.

بیماران (Patients):

افراد واجد شرایط زنان و مردان ۱۵ تا ۸۰ سال، با علائم گوارشی نظیر دیس پپسی، تهوع، استفراغ و سوزش اپی گاستر، مشکوک به هلیکوباکتر پیلوری مراجعه‌کننده به درمانگاه فوق تخصصی گوارش بیمارستان توحید سنندج در بازه زمانی آبان ماه تا اسفند ماه سال ۱۳۹۸، که از آن‌ها آندوسکوپی انجام گرفت و پس از نمونه‌برداری، روی نمونه‌های آن‌ها، آزمایش اوره آز سریع (Rapid Urease Test, RUT) صورت گرفت و تست RUT آن‌ها مثبت شد را انتخاب نموده و از آن‌ها نمونه‌گیری خون به مقدار ۵ سی سی به عمل آمده و پس از جدا کردن سرم برای آن‌ها، تست Hpylori IgG گذاشته شد. (تست Hpylori IgG جهت حذف میزان اندک موارد مثبت کاذب تست اوره آز سریع

سرطانی (۱۶، ۱۵)، خواص پروآپتوتیک (۱۶) و همچنین دارای خاصیت ضد میکروبی و حتی دارای اثرات ضد دیابتی است (۱۷). بیشتر مطالعات در مورد تأثیر زردچوبه بر هلیکوباکتر پیلوری در حد مطالعات سلولی و در محیط آزمایشگاه (in vitro) و روی نمونه‌های حیوانی انجام شده است (۲۳-۱۸) و کمتر مطالعه انسانی در این مورد انجام شده است (۲۷-۲۴) که در آن‌ها کورکومین به‌عنوان ماده ای که سبب مهار تکثیر هلیکوباکتر پیلوری در شرایط آزمایشگاهی و همچنین در مدل موشی عفونت هلیکوباکتر پیلوری می‌شود گزارش شده است و حتی در مدل موشی سبب ترمیم آسیب‌های گاستریک ناشی از عفونت هلیکوباکتر پیلوری شده است (۲۸). Han و همکاران (۲۰۰۶)، در مطالعه‌ای نشان دادند که کورکومین به‌عنوان یک مهارکننده غیر رقابتی آنزیم (Shikimate dehydrogenase, SDH) عمل می‌کند که این آنزیم توسط ژن hliE هلیکوباکتر پیلوری کدگذاری می‌شود (۲۹). در معدود مطالعات انسانی انجام شده، در مطالعه Judaki و همکاران (۲۰۱۷) در ایلام (۲۴) و Abbas و همکاران (۲۰۱۸) در عراق (۲۵) مشاهده کردند که کورکومین بر ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری مؤثر بود اما در مطالعه Koosirirat و همکاران (۲۰۱۰) در تایلند (۲۷) این ماده در ریشه کن کردن باکتری فوق مؤثر نبود.

این موضوع که زردچوبه ماده‌ای افزودنی به غذای روزانه انسان‌ها در اکثر جوامع است و همچنین اینکه تاکنون عوارض جانبی خطرناکی با مصرف این ماده گزارش نشده است (۳۰) و اینکه با توجه به شیوع بالای هلیکوباکتر پیلوری و مشکلات ناشی از آن در جوامع امروزی، با توجه به بی‌خطر بودن و ارزان بودن زردچوبه و در نظر داشتن اثرات ضد میکروبی زردچوبه بر هلیکوباکتر پیلوری، طبق مطالعات آزمایشگاهی گذشته، مطالعه‌ای در سطح انسانی و in vivo بسیار محدود انجام شده و همچنین ذکر این نکته حائز اهمیت است که امروزه درمان‌های گیاهی می‌تواند به‌عنوان درمان‌های جایگزین با بروز مشکلات مهم درمانی مانند بروز

در این مطالعه رژیم درمانی استاندارد سه دارویی (تریپل) هلیکوباکتر پیلوری، شامل کلاریترومایسین، آموکسی سیلین و امپرازول به عنوان پایه درمان، برای هر دو گروه مداخله و کنترل به مدت دو هفته تجویز شد. شرکت کنندگان در گروه مداخله، علاوه بر این رژیم درمانی، کورکومین را به صورت کپسول‌های ۵۰۰ میلی‌گرمی یک بار در روز به مدت دو هفته (۱۴ روز) دریافت نمودند و در گروه کنترل نیز مشابه با پروتکل گروه مداخله، بیماران پلاسبو دریافت کردند. سپس درمان با داروهای PPI در هر دو گروه به مدت یک ماه و نیم بعد از اتمام رژیم سه دارویی، انجام پذیرفت. پس از اتمام این مدت، بیماران شرکت کننده در طرح باید به مدت دو هفته دارویی (مخصوصاً داروهای نظیر آنتی‌بیوتیک‌ها و همچنین داروهای نظیر بیسموت، آنتی‌اسیدها، داروهای مهارکننده پمپ پروتون (PPI) مثل امپرازول، پنتوپرازول، رابی پرازول و مهارکننده‌های رسپتور هیستامین مثل رانیتیدین، سایمتیدین و فاموتیدین) دریافت نکردند. چنانچه گفته شد در هر گروه ۲۲ بیمار قرار گرفت که در نهایت ۲۱ بیمار از گروه مداخله و ۱۹ بیمار از گروه کنترل (تعداد کل ۴۰ بیمار) برای انجام تست نهایی UBT و کنترل نهایی وضعیت هلیکوباکتر پیلوری خود مراجعت نمودند. همچنین به این نکته هم می‌بایست اشاره نمود که در هیچ‌کدام از دو گروه که جهت انجام تست UBT مراجعت نمودند هیچ‌گونه عوارض دارویی مشاهده نشد.

ارزیابی پاراکلینیکی:

پس از این دو هفته در نهایت از بیماران تست اوره آز تنفسی (Urea Breath Test, UBT) جهت سنجش وجود عفونت با هلیکوباکتر پیلوری به عمل آمد (۳۱). بر این اساس بیماران، زمانی که برای انجام تست UBT مراجعه می‌کردند می‌بایست حداقل ۶ ساعت ناشتا می‌بودند. همچنین بیماران ضرورت داشت که یک ساعت قبل از انجام آزمایش استعمال دخانیات نداشته باشند. دستگاه UBT مورد استفاده جهت انجام این مطالعه، دستگاه Heli FAN plus (ساخت

انجام می‌گیرد). نمونه‌هایی که تست اوره آز سریع آن‌ها مثبت بوده و همچنین آنتی‌بادی IgG آن‌ها نیز مثبت بود، از نظر عفونت هلیکوباکتر پیلوری مثبت تلقی شدند. افراد مبتلا به HIV، انواع کانسرها، خونریزی‌های حاد گوارشی، افراد مصرف کننده آنتی بیوتیک در یک ماه اخیر، مصرف کنندگان داروهای مهارکننده پمپ پروتون (Proton-pump inhibitors, PPI) در یک ماه اخیر، خانم‌های باردار یا خانم‌های در سنین شیردهی، افراد دارای آلرژی به زردچوبه و خانواده زنجبیل از این مطالعه خارج شدند.

حجم نمونه بر اساس مطالعات پیشین (۲۷) با در نظر گرفتن  $p_1=0.78$  و  $p_2=0.35$  و آلفای ۰/۰۵ و بتای ۰/۲۰ حجم نمونه در هر گروه ۱۸ نفر در نظر گرفته شد که برای افزایش دقت ۲۰ نفر در هر گروه مورد بررسی قرار گرفتند. روش نمونه‌گیری نیز به صورت تصادفی-سیستماتیک انجام شد. لازم به ذکر است که به علت امکان اینکه تعدادی از بیماران از طرح خارج شوند و ریزشی در تعداد آن‌ها وجود داشته باشد ۲۲ بیمار در هر گروه قرار گرفت.

روش‌های درمانی و مداخله:

در این مطالعه از کپسول زردچوبه (کورکومین) به صورت کپسول ۵۰۰ میلی‌گرمی ساخت شرکت داروسازی کارن استفاده شد. افراد واجد شرایط به طور تصادفی (روش بلوک‌بندی تصادفی چهارتایی) به دو گروه دریافت کننده کورکومین و پلاسبو (نسبت ۱:۱) تقسیم شدند. لیست تصادفی سازی (randomization) به صورت کامپیوتری ایجاد شد و کپسول‌های کورکومین و دارونما توسط فردی که از ماهیت مطالعه آگاهی نداشت در بطری‌های (bottles) مشابه و شماره‌گذاری شده طبق لیست بسته‌بندی شدند. بطری‌های شماره‌گذاری شده محتوی داروها توسط شخص دیگری که از توالی‌های تصادفی (random sequences) آگاه نبود در اختیار شرکت کنندگان قرار داده شد. فرد مورد مطالعه نیز از محتویات بطری‌ها آگاهی نداشتند.

۲۵ نفر (۶۱/۵٪) زن بودند. از نظر جنس هم بین دو گروه تفاوت معنی‌دار نبود ( $P=0/۳۲$ ). همچنین از نظر سن هم بین دو گروه تفاوت معنی‌دار وجود نداشت ( $P=0/۶۰$ ). از نظر BMI هم میانگین کل بیماران  $۲۶/۷۴ \pm ۳/۹۲$  بود که حداقل آن  $۱۸/۲۰$  و حداکثر  $۳۷/۶۰$  بود.

همچنین در پرسشنامه‌ای که به بیماران داده شد سؤالات دیگری مطرح شد این سؤالات شامل اطلاعات دموگرافیک دیگر و عوامل خطر ابتلا به هلیکوباکتر پیلوری از بیماران پرسیده شد که مواردی مانند وجود بیماری زمینه‌ای، مصرف سیگار، مصرف دارو، مصرف الکل، مصرف غذا در خارج از منزل، استفاده از ظروف مشترک، سابقه ابتلا به اولسر پپتیک، سابقه ابتلا به بیماری‌های گوارشی، وجود علائم گوارشی و سابقه ابتلا به کانسره‌های گوارشی در بستگان و مقدار BMI و تعداد اعضای خانواده در آن وجود داشت. این متغیرها هم پس از آنالیز آماری مشخص شد که در هیچ کدام از دو گروه تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند ( $P>0/۰۵$ ).

شرکت فیشر آنالایزر آلمان) است. تست UBT، تستی غیرتهاجمی و ارزان بوده و دارای اختصاصیت، حساسیت و ویژگی ۱۰۰٪ است و می‌توان گفت که این تست کم خطرترین، سریع‌ترین و مناسب‌ترین تست از نظر تشخیص ابتلا و تشخیص درمان هلیکوباکتر است.

آنالیز آماری: تجزیه و تحلیل آماری نتایج حاصل از مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شد. برای تحلیل فرضیات متغیرهای کیفی به صورت فراوانی (درصد)، متغیرهای کمی با میانگین (SE) محاسبه شدند. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه از تی تست و مقایسه متغیرهای کیفی از Chi-Square استفاده شد. P-Value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

اطلاعات دموگرافیک بیماران در ابتدای مطالعه:

میانگین سنی کل بیماران  $۴۱/۵۳ \pm ۱۲/۶۵$  سال از حداقل ۲۱ سال تا حداکثر ۷۲ سال بود که در آن‌ها ۱۵ نفر (۳۷/۵٪) مرد و

جدول ۱. مقایسه متغیرهای کمی در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه کنترل	گروه مداخله	P - Value
سن	$۴۰/۴۲ \pm ۱۲/۱۸$	$۴۲/۵۲ \pm ۱۳/۲۸$	۰/۶۰
BMI	$۲۷/۱۱ \pm ۴/۳۲$	$۲۶/۴۰ \pm ۳/۵۹$	۰/۵۷

\* T-test

جدول ۲. مقایسه خصوصیات دموگرافیک و عوامل خطر (متغیرهای کیفی) ابتلا به هلیکوباکتر پیلوری در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه کنترل	گروه مداخله	P - Value
<b>جنس</b>			
زن	۱۰ (۵۲/۶٪)	۱۵ (۷۱/۴٪)	۰/۳۲
مرد	۹ (۴۷/۴٪)	۶ (۲۸/۶٪)	
<b>وضعیت تأهل</b>			
مجرد	۳ (۱۵/۸٪)	۳ (۱۴/۳٪)	>0/۹۹
متأهل	۱۶ (۸۴/۲٪)	۱۸ (۸۵/۷٪)	
<b>محل سکونت</b>			
شهر	۱۸ (۹۴/۷٪)	۱۹ (۹۰/۵٪)	>0/۹۹

	۲ (%/۹/۵)	۱ (%/۵/۳)	روستا
	<b>سطح تحصیلات</b>		
	۳ (%/۱۴/۳)	۲ (%/۱۰/۵)	بی سواد
	۲ (%/۹/۵)	۴ (%/۲۱/۱)	ابتدایی
۰/۷۷	۹ (%/۴۳)	۶ (%/۳۲)	سیکل / زیر دیپلم
	۶ (%/۲۸/۶)	۵ (%/۲۶/۳)	دیپلم
	۹ (%/۴۲/۹)	۶ (%/۳۱/۶)	دانشگاهی
	<b>مصرف سیگار</b>		
>۰/۹۹	۲ (%/۹/۵)	۲ (%/۹/۵)	بله
	۲ (%/۹۰/۵)	۱۷ (%/۸۹/۵)	خیر
	<b>مصرف الکل</b>		
۰/۳۶	۱ (%/۴/۸)	۱ (%/۵/۳)	بله
	۲۰ (%/۹۵/۲)	۱۸ (%/۹۴/۷)	خیر
	<b>مصرف دارو</b>		
۰/۲۰	۱۸ (%/۸۵/۷)	۱۱ (%/۵۷/۹)	بله
	۳ (%/۱۴/۳)	۸ (%/۴۲/۱)	خیر
	<b>استفاده از ظروف مشترک</b>		
۰/۷۳	۷ (%/۳۳/۳)	۵ (%/۲۶/۳)	بله
	۱۴ (%/۶۶/۷)	۱۴ (%/۷۳/۷)	خیر
	<b>سابقه ابتلا به اولسر پپتیک</b>		
>۰/۹۹	۵ (%/۲۳/۸)	۵ (%/۲۶/۳)	بله
	۱۶ (%/۷۶/۲)	۱۴ (%/۷۳/۷)	خیر
	<b>سابقه درمان قبلی</b>		
>۰/۹۹	۷ (%/۳۳/۳)	۷ (%/۳۶/۸)	بله
	۱۴ (%/۶۶/۷)	۱۲ (%/۶۳/۲)	خیر
	<b>سابقه ابتلا به بیماری‌های گوارشی</b>		
۰/۷۴	۷ (%/۳۳/۳)	۸ (%/۴۲/۱)	بله
	۱۴ (%/۶۶/۷)	۱۱ (%/۵۷/۹)	خیر
	<b>سابقه ابتلای بستگان</b>		
۰/۵۱	۸ (%/۳۸/۱)	۵ (%/۲۶/۳)	بله
	۱۳ (%/۶۱/۹)	۱۴ (%/۷۳/۷)	خیر

\* Chi-square

جدول ۳. مقایسه وضعیت پس از درمان هلیکوباکتر پیلوری در دو گروه درمان

P - Value	گروه مداخله	گروه کنترل	
>۰/۹۹	۷ (%/۳۳/۳)	۶ (%/۳۱/۶)	UBT+
	۱۴ (%/۶۶/۷)	۱۳ (%/۶۸/۴)	UBT-

پس از پایان مداخله و انجام تست UBT در دو گروه، در گروه مداخله (کورکومین) تعداد ۱۴ نفر (۶۶/۷٪) و در گروه کنترل تعداد ۱۳ نفر (۶۸/۴٪) بهبود یافتند که از مقایسه دو گروه مداخله و کنترل از نظر درمان هلیکوباکتر پیلوری بین دو گروه از لحاظ آماری تفاوت معنی داری دیده نمی شود (۰/۹۹ > P).

### بحث

یافته‌های مطالعه نشان می‌دهد که میانگین سنی کل بیماران  $41/53 \pm 12/65$  سال از حداقل ۲۱ سال تا حداکثر ۷۲ سال بود که در آن‌ها ۱۵ نفر (۳۷/۵٪) مرد و ۲۵ نفر (۶۱/۵٪) زن بودند. از نظر BMI هم میانگین کل بیماران  $26/74 \pm 3/92$  بود که حداقل آن ۱۸/۲۰ و حداکثر ۳۷/۶۰ بود.

همچنین تفاوت معنی داری بین اطلاعات دموگرافیک بیماران و عوامل خطر ابتلا به هلیکوباکتر پیلوری مانند وجود بیماری زمینه‌ای، مصرف سیگار، مصرف دارو، مصرف الکل، استفاده از ظروف مشترک، سابقه ابتلا به اولسر پپتیک، سابقه ابتلا به بیماری‌های گوارشی، وجود علائم گوارشی و سابقه ابتلا به کانسره‌های گوارشی در بستگان و مقدار BMI و تعداد اعضای خانواده در دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت ( $P > 0/05$ ). که این نتایج، با نتایج مطالعات انجام شده Judaki و همکاران (۲۰۱۷) و Abbas و همکاران (۲۰۱۸) همخوانی داشت (۲۴، ۲۵). از نظر وضعیت درمان و ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری در دو گروه مورد مطالعه نیز، دو گروه مداخله (رژیم استاندارد سه دارویی + کورکومین) و کنترل (رژیم سه دارویی) با هم تفاوت معنی داری نداشتند ( $P > 0/05$ ). میزان موارد منفی از نظر عفونت هلیکوباکتر پیلوری (UBT منفی) در این دو گروه آن‌چنان تفاوت معنی داری با هم نداشت. در گروه مداخله (مصرف کننده کورکومین) نیز، در آن‌ها ریشه‌کنی و میزان منفی شدن عفونت هلیکوباکتر پیلوری نسبت به گروه کنترل آن‌چنان

تفاوت معنی داری با هم ندارند و می‌توان گفت که کورکومین تأثیری بر ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری ندارد و به‌عنوان مکمل در درمان و ریشه‌کنی این باکتری، نمی‌تواند مؤثر باشد که این نتیجه با نتایج مطالعات انجام گرفته به وسیله Judaki و همکاران (۲۰۱۷)، Khonche و همکاران (۲۰۱۶) و Di Mario و همکاران (۲۰۰۷) کاملاً مطابقت داشت (۳۲، ۲۶، ۲۴) که در این مطالعات نیز کورکومین بر ریشه‌کنی و از بین بردن عفونت هلیکوباکتر پیلوری مؤثر نبود، ولی با مطالعات Pattiyathane و همکاران (۲۰۰۹)، Vetvicka و همکاران (۲۰۱۶)، Abbas و همکاران (۲۰۱۸)، De و همکاران (۲۰۰۹) و Santos و همکاران (۲۰۱۸) این موضوع همخوانی نداشت (۳۳، ۲۸، ۲۵، ۲۱، ۲۰). در این مطالعات فوق، کورکومین روی هلیکوباکتر پیلوری مؤثر بوده و دارای خاصیت مهارری روی این باکتری بود که دلیل این ناهمخوانی، متفاوت بودن نوع آن مطالعات، با مطالعه حاضر است. مطالعات انجام شده توسط Vetvicka و همکاران (۲۰۱۶)، De و همکاران (۲۰۰۹) و Santos و همکاران (۲۰۱۸) روی مدل موشی و در فاز حیوانی انجام شده‌اند و در آن‌ها، تأثیر کورکومین بر ریشه‌کنی و مهار هلیکوباکتر پیلوری بر روی مدل موشی، سنجیده شده است (۳۳، ۲۸، ۲۱). مطالعه انجام شده به‌وسیله Pattiyathane و همکاران (۲۰۰۹) نیز، به مانند مطالعه‌ای Kundu و همکاران (۲۰۱۱) در محیط آزمایشگاهی و روی رده کشت سلولی صورت پذیرفته است که این امر، با نوع مطالعه حاضر که به‌صورت کار آزمایشی بالینی و در سطح انسانی و روی بیماران دارای عفونت هلیکوباکتر پیلوری انجام شده است تفاوت دارد (۳۴، ۲۰). مطالعه انجام شده توسط Abbas و همکاران (۲۰۱۸)، نیز که تنها مطالعه انسانی است (۲۵) که نتایج آن با مطالعه ما همخوانی نداشت و در آن، گروه دریافت کننده کورکومین نسبت به گروه دریافت کننده درمان استاندارد، از نظر عفونت هلیکوباکتر بهبودی قابل ملاحظه‌ای پیدا کردند و کورکومین

ایمن، در مطالعات پژوهشی دیگر توسط محققین و پژوهشگران مورد توجه قرار گیرد.

### نتیجه گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که افزودن کورکومین، به عنوان مکمل به رژیم دارویی استاندارد درمان بیماران مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری، در از بین بردن و ریشه کنی این باکتری مؤثر نیست و رژیم‌های دارویی استاندارد برای این امر کفایت می‌کند.

### تشکر و قدردانی

از دانشگاه علوم پزشکی کردستان، بابت حمایت مالی از این طرح تحقیقاتی که با کد IR.MUK.REC.1397/255 در این دانشگاه مصوب شد و مقاله حاضر از آن مستخرج شده است، تشکر و قدردانی می‌شود. این مطالعه در ابتدا توسط مرحوم دکتر کامبیز یزدان پناه آغاز شد و در میانه‌های راه با درگذشت ناگهانی ایشان به وسیله سایر همکاران طرح به سرانجام رسید که همگی بر خود لازم می‌دانند ضمن آرزوی مغفرت برای ایشان، مطالعه حاضر را به ایشان تقدیم کنند.

مکمل مؤثری برای افزودن به رژیم درمانی این بیماران بود که علت این ناهمخوانی نیز، می‌تواند به علت متفاوت بودن نوع تست تشخیصی نهایی در مطالعه فوق‌الذکر باشد که تشخیص نهایی منفی شدن عفونت هلیکوباکتر پیلوری و مؤثر بودن درمان در آن، برخلاف مطالعه حاضر، به روش شناسایی آنتی ژن هلیکوباکتر پیلوری مدفوع به روش سریع انجام شده که قطعاً روش UBT روش دقیق‌تر و قابل اعتمادتری برای سنجش مؤثر بودن رژیم دارویی برای درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری در مقایسه با آن است که نقطه قوت این مطالعه نیز استفاده از همین روش بسیار دقیق و بی‌خطر است.

با توجه به نتایج فوق و بی‌تأثیر بودن کورکومین بر عفونت هلیکوباکتر پیلوری، پیشنهاد می‌شود تنها از درمان‌های دارویی استاندارد در جهت ریشه کنی و از بین بردن این عفونت استفاده شود. به علت خواص فراوان آنتی‌اکسیدانی و درمانی کورکومین و همچنین در دسترس بودن و بی‌خطر بودن آن، می‌توان اثرات درمانی آن بر بهبود بیماری‌های دیگر گوارشی با علائم مشابه، به عنوان یک مکمل یا ادجوانت ارزشمند و

### منابع

- 1.Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Rev. 2006;19(3):449-90.
- 2.Herrera V, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric adenocarcinoma. Clin Microbiol Infect. 2009;15(11):971-6.
- 3.Graham DY, Trespacios AA. Treatment of *Helicobacter pylori* in Latin America. The Lancet. 2012;379(9814):408.
- 4.McCathy SN, Shomer NH, Schrenzel MD, Whary MT, Taylor NS, Fox JG. Colonization and Tissue Tropism of *Helicobacter pylori* and a Novel Urease-Negative *Helicobacter* Species in ICR Mice Are Independent of Route of Exposure. Helicobacter. 1999;4(4):249-59.
- 5.Leodolter A, Wolle K, Malfertheiner P. Current standards in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Dig Dis. 2001;19(2):116-22.
- 6.Kisa O, Albay A, Mas MR, Celasun B, Doganci L. The evaluation of diagnostic methods for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens. Diagn Microbiol Infect Dis. 2002;43(4):251-5.

7. Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, Talley NJ. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(6):1138-44
8. Al-Humayed SM, Ahmed M, Bello CS, Tayyar M. Comparison of 4 laboratory methods for detection of *Helicobacter pylori*. 2008:530-2.
9. Perri F, Manes G, Neri M, Vaira D, Nardone G. *Helicobacter pylori* antigen stool test and 13C-urea breath test in patients after eradication treatments. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(11):2756-62.
10. Countries A. Standard of ASEAN herbal medicine vol. 1. Jakarta: Aksara Buana Printing. 1993:116-28.
11. Nourizadeh E, Shokouhi B. Anti-bacterial effects of ginger and clove on *Helicobacter Pylori*. *Res J Ardabil Univ Med Sci*. 2002;4(1):19-26.
12. Ammon H, Wahl M. Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Med*. 1991;57:1-7.
13. Zargari A. Herbal medicine. Tehran: Tehran University publishres; 1993.
14. Masuda T, Toi Y, Bando H, Maekawa T, Takeda Y, Yamaguchi H. Structural identification of new curcumin dimers and their contribution to the antioxidant mechanism of curcumin. *J Agric Food Chem*. 2002;50(9):2524-30.
15. Duvoix A, Blasius R, Delhalle S, Schnekenburger M, Morceau F, Henry E ,et al. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Lett*. 2005;223(2):181-90.
16. Sarkar A, De R, Mukhopadhyay AK. Curcumin as a potential therapeutic candidate for *Helicobacter pylori* associated diseases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(9):2736-48
17. Saravanan R, Pari L. Antihyperlipidemic and antiperoxidative effect of Diasulin, a polyherbal formulation in alloxan induced hyperglycemic rats. *BMC Complement Altern Med*. 2005;5(1):14.
18. Koch A, Krause TG, Krogfelt K, Olsen OR, Fischer TK ,Melbye M. Seroprevalence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in Greenlanders. *Helicobacter*. 2005;10(5):433-42.
19. Mitchell H, Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2002;7:8-16.
20. Pattiyathane P, Vilaichone R-k, Chaichanawongsaroj N. Effect of curcumin on *Helicobacter pylori* biofilm formation. *Afr J Biotechnol*. 2009;8(19):5106-15
21. Vetvicka V, Vetvickova J, Fernandez-Botran R. Effects of curcumin on *Helicobacter pylori* infection. *Ann Transl Med*. 2016; 4(24):479.
22. Dehghan M, Noorizadeh E, latifi Navid M. Survey of anti-bacterial effects of turmeric, ginger, clove and cardamom on *Helicobacter pylori*. *J Ardabil Univ Med Sci*. 2002;2(2):19-26
23. Mahady GB, Pendland S, Yun G, Lu Z. Turmeric (*Curcuma longa*) and curcumin inhibit the growth of *Helicobacter pylori*, a group 1 carcinogen. *Anticancer Res*. 2002;22(6C):4179-81.
24. Judaki A, Rahmani A, Feizi J, Asadollahi K, Hafezi Ahmadi MR. Curcumin in combination with triple therapy regimes ameliorates oxidative stress and histopathologic changes in chronic gastritis-associated *Helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(3):177-82.
25. Abbas SH, Abdulridha MK, Najeb AA. Response to *Helicobacter pylori* Eradication Triple Therapy in Peptic Ulcer Disease Patients on Curcumin Supplement According to different ABO Phenotypes. *KPHRS*. 2018(15):11-31.
26. Khonche A, Biglarian O, Panahi Y, Valizadegan G, Soflaei S, Ghamarchehreh M, et al. Adjunctive therapy with curcumin for peptic ulcer: a randomized controlled trial. *Drug Res (Stuttg)*. 2016;66(08):444-8.

27. 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;7(10): 815-8
28. De R, Kundu P, Swarnakar S, Ramamurthy T, Chowdhury A, Nair GB, et al. Antimicrobial activity of curcumin against Indian *Helicobacter pylori* and also during mice infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009.
29. 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*. *The FEBS journal*. 2006;273(20):4682-92.
30. Fallah Huseini H, Zahmatkash M, Haghghi M. A Review on Pharmacological Effects of *Curcuma longa* L. (Turmeric). *J Med Plants*. 2010;1(33):1-15.
31. Chey WD, Spybrook M, Carpenter S, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Prolonged effect of omeprazole on the 14 C-urea breath test. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(1):92-89.
32. 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(3):238-43.
33. Santos AM, Lopes T, Oleastro M, Pereira T, Alves CC, Seixas E, et al. Cyclooxygenase inhibition with curcumin in *Helicobacter pylori* infection. *Nutrire*. 2018;43(1):7.
34. Kundu P, De R, Pal I, Mukhopadhyay AK, Saha DR, Swarnakar S. Curcumin alleviates matrix metalloproteinase-3 and-9 activities during eradication of *Helicobacter pylori* infection in cultured cells and mice. *PloS one*. 2011;6(1):e16306.