مجله علمي دانشگاه علوم پزشكي كردستان/ دوره سيزدهم/ پائيز ۱۳۸۷/ ۶۹-۶۲

بررسي آثار مهاركنندگي پروبيوتيك‌ها بر هليكوباكترپيلوري به روش كشت مخلوط

دكتر سيدرضا حسيني دوست[۱]، دكتر اشرف محبتي مبارز[۲]، دكتر محسن اميني[۳]، فخري حقي تومتري[۴]

۱- دانشيار گروه ميكربشناسي، دانشگاه علوم پزشكي بقيه ا... (مؤلف مسؤول) تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۳۹۸۸۳ rhdoust@bmsu.ac.ir
۲- استاديار گروه باكتريشناسي، دانشكده علوم پزشكي، دانشگاه تربيت مدرس
۳- دانشيار و متخصص گوارش، دانشگاه علوم پزشكي بقيه ا...
۴- كارشناسي ارشد، گروه باكتريشناسي، دانشكده علوم پزشكي، دانشگاه تربيت مدرس

چكيده

زمينه و هدف: در اين مقاله اثر يك رژيم پروبيوتيكي بر روي H.pylori گزارش مي‌شود. از عوامل مهم در كاهش موفقيت رژيمهاي درماني بر ضد عفونتهاي هليكوباكترپيلوري مقاومت و اثرات سوء آنتي بيوتيكها مي‌باشد. لذا تلاشهاي عمده در سطح جهان بر روي شناسايي پروتكل‌هاي درماني جايگزين و موفق تر متمركز شده است.

روش بررسي: چهل سويه هليكوباكتر پيلوري از ۱۴۰ نمونه بيوپسي معده بيماران مبتلا به گاستريت جدا سازي شد. پس از كشت نمونه‌هاي بيوپسي در محيط اختصاصي بروسلا بلاد آگار و شناسايي باكتري با تست‌هاي تكميلي استاندارد، تست‌هاي حساسيت سنجي به دو روش ديسك ديفيوژن اصلاح شده و E. Test انجام شد. مقاومت سويه‌هاي هليكوباكترپيلوري به مترونيدازول، كلاريترومي‌سين، آموكسي‌سيلين و تتراسيكلين تعيين شد. سويه‌هاي هليكوباكترپيلوري در بروسلا براث كشت و سپس اثر آنتاگونيستي لاكتوباسيلوس اسيدوفيلوس جدا شده از ماست بر رشد هليكوباكترپيلوري با روش كشت توام مورد ارزيابي قرار گرفت.

يافته‌ها: ۲۵ (۵۵/۵ درصد) از ۴۵ سويه هليكوباكترپيلوري جدا شده از بيماران، مقاوم به آنتي بيوتيك بودند. ميزان مقاومت به مترونيدازول، كلاريترومي‌سين، آموكسي سيلين و تتراسيكلين به ترتيب ۶۵%، ۳۳%، ۲۲% و ۲۰ درصد بود. لاكتوباسيل اسيدوفيلوس توانست رشد ۲۶ (۵۷/۷%) سويه‌هاي هليكوباكترپيلوري را مهار كند. ۱۶ (۶۸/۲%) از آنها مربوط به سويه‌هاي حساس و ۱۰ (۳۱/۸%) مربوط به سويه‌هاي مقاوم به آنتي بيوتيك بودند.

نتيجه‌گيري: هر چند بيش از نيمي از سويه‌هاي هليكوباكتر توسط آثار مهار كنندگي لاكتوباسيل در شرايط آزمايشگاهي مهار شدند ولي در صد سويه‌هاي مهار نشده قابل توجه است. نتايج اين بررسي از اين نظر با نتايج تحقيقات مشابه بطور صد در صد همخواني ندارد. دلايل اين عدم تأثير براي ما مشخص نشد و براي درك اين موضوع تحقيقات بيشتري نياز است. ما تصور مي‌كنيم با استاندارد كردن شرايط كار و ادامه تحقيقات با استفاده از سويه‌هاي بيشتر ميزان واقعي تأثير مهاركنندگي تعيين خواهد شد. امروزه اثر مهاركنندگي لاكتوباسيل‌ها بر روي بعضي از پاتوژنهاي انتريك در كل پذيرفته شده است، منتهي ادامه اينگونه تحقيقات براي پي بردن به مكانيسم‌ها و فاكتورهاي دخيل در آن براي كاربردي كردن نتايج ضروري است.

كليد واژه‌ها: هليكوباكترپيلوري، لاكتوباسيلوس اسيدوفيلوس، مقاومت آنتي‌بيوتيكي، پروبيوتيك

وصول مقاله: ۸۷/۴/۱۲ اصلاح نهايي: ۸۷/۴/۲۷ پذيرش مقاله: ۸۷/۵/۲

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

مقدمه

عفونت طولانی مدت با هلیکوباکتر پیلوری می‌تواند به گاستریت مزمن (۱) منجر گردد که خود عامل اصلی اولسر پپتیک بوده و فاکتور مستعدکننده برای بدخیمی‌های گاستریک (۲) محسوب می‌گردد. پروبیوتیک عبارت است از میکروارگانیسم‌های زنده‌ای که پس از ورود به سیستم گوارش آثار مثبت بر روی میکرواکولوژی محیط داشته و به بهبود سلامتی فرد کمک می‌کند (۳). امروزه پروبیوتیک‌هایی که بیشتر از همه کانون تحقیقات قرار گرفته‌اند باکتری‌های تولیدکننده اسید لاکتیک بویژه گونه‌های لاکتوباسیل هستند (۴). تأثیر مثبت پروبیوتیک‌ها بر روی درمان بیماری‌های گاستروانتستینال همچون اسهال‌های حاد به اثبات رسیده است (۵). آثار مفید پروبیوتیک‌ها با مکانیسم‌های متعددی بروز می‌کند که مهمترین آنها عبارتند از: مکانیسم‌های غیر ایمونولوژیک (مواد ضد میکروبی، رقابت برای اتصال به سلول‌های هدف، کمک به تقویت سد مخاطی) و مکانیسم‌های ایمونولوژیک.

ترشح مواد و ترکیبات ضد باکتری توسط پروبیوتیک‌ها باعث مهار رشد و تکثیر H. pylori می‌شود. بعضی از لاکتوباسیل‌ها مواد ضد میکروبی شبه باکتریوسین‌ها تولید می‌کنند (۶). بعضی از محصولات نهایی ناشی از تخمیر لاکتیک اسیدها مثل اسید لاکتیک، اسید استیک و هیدروژن پراکساید نیز اثر ضد باکتری دارند (۷). ایجاد مقادیر نسبتاً زیاد لاکتات می‌تواند مهار H. pylori را در پی داشته باشد (۸). از طرف دیگر، اسید لاکتیک باعث کاهش pH محیط می‌شود که می‌تواند برروی اورآز H. pylori تأثیر کرده و از این طریق رشد آنرا مهار کند. با این حال آثار ذکر شده بین استرین‌های مختلف لاکتوباسیل متغیر و متفاوت می‌باشد. برای مثال L. johnsoni را در نظر بگیریم که سروتایپ L10 آن هیچگونه اثر مهارکننده‌ای بر روی ندارد هر چند که برابر سروتایپ L1 همین باکتری اسید لاکتیک تولید می‌کند. سایرگونه‌های لاکتوباسیل مثل L. acidophilus, L. casei, L. hohnsoni و L. lactic از طریق ایجاد اسید لاکتیک و کاهش pH برروی H. pylori اثر مهارکنندگی دارند (۹). تحقیقات متعدد نشان می‌دهند که پروتئینازهای مختلف خاصیت مهارکنندگی دارند (۱۰).

اتصال H. pylori با سلول‌های اپیتلیال گوارشی پیش شرط اساسی استقرار عفونت است. ارتباط ابتدایی و کنش‌های متقابل اولیه میان H. pylori و سلول‌های اپیتلیال مخاط گوارشی احتمالاً بواسطه مواد ترشحی باکتری و کیفیت اتصال با آن شروع می‌گردد (۱۱). مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهند که استرین‌های L. johnsoni, L. salivarius, L. acidophilus و W. confusa از اتصال H. pylori با سلول‌های HT29 روده ممانعت می‌کنند (۱۲). تحقق این امر منوط به وقوع مکانیسم‌های

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

متفاوتي است. بعضي از پروبيوتيك‌ها مثل L. johnsoni توسط ترشح مواد ضد ميكروبي (١٣) و بعضي ديگر مثل L. ruteri از طريق رقابت بر سر محل اتصال (١٤)، مانع اتصال مي‌شوند. L. ruteri از اتصال با asialo-GMI و sulfatide بعضي از گيرنده‌هاي اختصاصي گليكولي‌پيدي ممانعت مي‌كنند (١٥). در كل انسداد و يا اشغال غير اختصاصي گيرنده‌ها، محتمل ترين مكانيسم است زيرا لاكتوباسيل مي‌تواند اتصال طيف وسيعي از باكتري‌هاي پاتوژن را مهار نمايد، هرچند هركدام از باكتري‌ها به گيرنده ويژه‌اي بر سطح سلول متصل مي‌گردد (١٦). كلونيزاسيون قبلي موش‌هاي آزمايشگاهي با پروبيوتيك‌ها، عفونت H.pylori را مهار و يا كاهش داده است (١٧). بنابراين قطع نظر از مكانيسم‌هاي درگير در مهار اتصال H.pylori به سلول‌هاي اپيتليال، پروبيوتيك‌ها از طريق اتصال به سلول‌هاي اپيتليال مي‌توانند مانع از استقرار عفونت H.pylori گردند.

تحقيقات نشان داده كه L. plantarum و L.rhamnosus باعث افزايش بيان ژن‌هاي MUC2 و MUC3 شده (١٨) و ترشحات خارج سلولي موسين، متعاقب كلون آن شدند (١٩). اين ويژگي بواسطه توانايي باكتري‌هاي مذكور در امر بازآرايي قدرت نفوذ مخاط گوارشي (٢٠) و يا مهار اتصال باكتري‌هاي پاتوژن همچون H.pylori قلمداد شده است (٢١).

پاسخ‌هاي ايمني مربوط به (گاستريك) با آزاد شدن مديا‌تورهاي التهابي گوناگون مثل سيتوكين‌ها Cytokines و كموكين‌ها Chemokines مشخص مي‌گردند. البته در مجموع، اين پاسخ‌ها قادر به برطرف كردن عفونت و تخفيف التهاب‌هاي ناشي از آن نمي‌باشند. پروبيوتيك‌ها از طريق واكنش با سلول‌هاي اپيتليال و تحريك ترشح سيتوكين‌هاي ضد التهاب، كه خود كاهش فعاليت گاستريك و التهاب‌ها را درپي دارد پاسخ‌هاي ايمني را تقويت مي‌كنند (٢٢). آثار پروبيتيك‌ها احتمالاً نتيجه فرايندهاي ايمونورگولاسيون بخصوص كنترل توازن سيتوتوكسين‌هاي پرو ايفلاماتوري و آنتي‌اينفلاماتوري است كه نتيجه آن كاهش فعاليت گوارشي و التهابي مي‌باشد (٢٣). در پاره‌اي تحقيقات، كاهش IgG اختصاصي H.pylori متعاقب مصرف پروبيوتيك‌ها بموازات كاهش التهاب گوارشي ملاحظه شده است (٢٤). پروبيوتيك‌ها از طريق تحريك پاسخ‌هاي ايمني محلي و ترشح IgA قدرت سد دفاعي را مستحكم كرده و آثار ناشي از آنرا تثبيت مي‌كنند (٢٥). در اين تحقيق اثر مهاركنندگي بعضي از پروبيوتيك‌هاي موجود ماست بر روي هليكوباكتر پيلوري جدا شده از نمونه‌هاي باليني و مقاوم به آنتي‌بيوتيك، در شرايط آزمايشگاهي بررسي شده است.

روش بررسي

جدا سازي لاكتوباسيل از نمونه‌هاي ماست: براي جداسازي لاكتوباسيل‌هاي موجود در ماست، نمونه‌هاي ماست موجود در بازار تهيه و مطابق روشهاي استاندارد (٢٦) براي كشت آماده شدند. براي كشت از محيط

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

اختصاصي MRS (Rogosa & Sharpe medium) استفاده شد (۲۷). این محیط مطابق دستورالعمل شرکت سازنده (Merck) تهیه گردید. در ابتدا نمونه با استفاده از محلول رینگر و هموژیناتور بصورت کاملاً یکنواخت در آمد. سپس هر پلیت با ۱۰۰ میکرولیتر از هر نمونه تلقیح گردید. پلیت‌هاي تلقیح شده سپس بمدت ۴۸ ساعت در دماي ۳۷ درجه سانتیگراد در داخل جار بي‌هوازي (Anaerocult A, Merck) با استفاده از گاز پك انکوبه شدند. کلني‌هاي رشد کرده با استفاده از خصوصیات مرفولوژیك، آزمایش گرام و تست‌هاي بیوشیمیایي مثل تست کاتالاز و تخمیر قندها در دماي انکوباتور تعیین هویت شدند.

جداسازي هلیکوباکترپیلوري: بیماران مراجعه‌کننده به بخش فوق تخصصي گوارش در خلال شش ماه، توسط پزشك معاینه شده و پس از انجام تست اوراز سریع، بررسي‌هاي لازم براي انجام اندوسکپي و نمونه‌گیري انجام گردید. تعداد ۱۴۰ نمونه بیوپسي از آنتروم معده بیماران تهیه و در محیط انتقالي تیوگلیکولات به آزمایشگاه منتقل گردید. هر نمونه بلافاصله هموژن شده (۲۸) و بر روي محیط بروسلا بلاد آگار کشت و در شرایط میکروآئروفیلیك (10%, CO2) بمدت ۸-۶ روز در دماي ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه شدند. پس از این مدت، پلیت‌هاي مثبت بر اساس مرفولوژي، رنگ گرام و تست‌هاي اختصاصي (کاتالاز، اکسیداز و اوره‌آز) تعیین هویت و شناسایي شدند.

تعیین حساسیت آنتي‌بیوتیکي: دو روش دیسك دیفیوژن اصلاح شده (Modified disk diffusion Method) و E test مورد استفاده قرار گرفت و حساسیت سویه‌ها نسبت به مترونیدازول (5gμ)، کلاریترومایسین (2μg)، آموکسي سیلین (30μg) و تتراسیکلین (10gμ) (Mast, UK) بررسي شد. سپس MIC سویه‌هاي مقاوم براي آنتي بیوتیك‌هاي مورد نظر تعیین گردید.

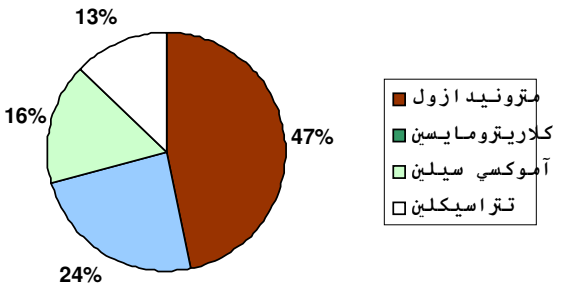
کشت توام لاکتوباسیل اسیدوفیلوس و هلیکوباکترپیلوري: بمنظور تعیین اثر مهارکنندگي لاکتوباسیل از محیط براث استفاده شد. ابتدا دو سوسپانسیون کشت تازه هلیکوباکتر پیلوري در ۵ میلي لیتر بروسلا براث غني شده با سرم جنین گوساله و لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس در ۵ میلي‌لیتر محیط MRS تهیه و بمدت ۴۸ ساعت در دماي میکروآئروفیلیك در انکوباتور شیکردار انکوبه شدند. سپس خلوص و عدم آلودگي آنها کنترل و OD هردو نمونه در طول موج ۶۲۵ نانومتر معادل یك مك فارلند (#108cfu) تنظیم گردید. در این مطالعه از سوش استاندارد هلیکوباکتر پیلوري (ATCC26695) بعنوان کنترل استفاده شد هر چند هدف اصلي تحقیق، بررسي اثر پروبیوتیك‌ها بر روي ایزوله‌هاي بالیني بود. از هر کدام از دو میکروارگانیسم که بدین ترتیب آماده شدند به نسبت مساوي در لوله آزمایش استریل منتقل شده و بدین ترتیب کشت همزمان تهیه و بمدت صفر، ۲۴ و ۴۸ ساعت در دماي ۳۷ درجه ساتیگراد و شرایط میکروآئروفیلیك انکوبه

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

شدند. پس از انكوباسيون، ١٠٠ ميكروليتر از هر نمونه كشت همزمان به پليتهاي بروسلا بلاد آگار و MRS تلقيح و مجدداً بمدت ٤٨ ساعت و دماي ٣٧ درجه سانتيگراد و شرايط ميكروآئروفيليك انكوبه مي‌شدند. براي تعيين اثر مهاركنندگي سوپر ناتانت لاكتوباسيلوس اسيدوفيلوس ابتدا هيدروژن پراكساید موجود در آن به كمك ٥ ميلي‌گرم در ميلي‌ليتر كاتالاز خنثي شده و بوسيله فيلتراسيون خنثي گرديد. يك ميلي‌ليتر از اين مايع با يك ميلي‌ليتر سوسپانسيون هليكوباكترپيلوري بمدت ٩٦، ٧٢ و ٤٨ ساعت تحت شرايط ذكر شده انكوبه شده و اثر ضد ميكروبي آن با كشت ١٠٠ ميكروليتر از هر نمونه بر روي بروسلابلاد آگار تعيين گرديد.

يافته‌ها

از مجموع نمونه‌هاي بيوپسي مشكوك (١٤٠ نمونه) مجموعا ٤٠ نمونه (٢٨/٦%) از نظر كشت هليكوباكتر پيلوري مثبت شدند. در كل تا حدود ٥٠ درصد هليكوباكترهاي جدا شده حداقل به يكي از آنتي‌بيوتيك‌هاي آزمايش شده مقاومت نشان دادند. در صد مقاومت ايزوله‌هاي هليكوباكتر پيلوري نسبت به هريك از آنتي‌بيوتيك‌ها در نمودار ١ ملاحظه مي‌گردد.



نمودار١: درصد مقاومت ايزوله‌هاي هليكوباكترپيلوري نسبت به آنتي بيوتيكها

پس از تهيه كشت توام (coculture) از لاكتوباسيلوس اسيدوفيلوس و هليكوباكترپيلوري و در پايان دوره انكوباسيون مقايسه OD زمانهاي مختلف انكوباسيون نشانگر سرعت رشد ١٠ برابري لاكتوباسيل در ٢٤ ساعت اول و حدوداً ٢٥ برابري آن پس از ٤٨ ساعت مي‌باشد. وقتي نتيجه اين كشت توام برروي محيط بروسلاآگار غني شده بررسي شد معلوم گرديد كه از رشد ٢٦ سويه (٥٧/٧%) از هليكوباكترها در كشت توام با لاكتوباسيلوس بكلي ممانعت بعمل آمد.

بحث

عفونت هليكوباكتر پيلوري از جمله عوامل مهم بيماري‌هاي گوارشي است. بعضي از

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

پروبیوتیک‌ها در شرایط آزمایشگاهی آثار مهارکنندگی خوبی برروی H.pylori نشان داده و حتی توانسته‌اند عوارض ناشی از عفونت هلیکوباکترپیلوری را در بیماران تخفیف دهند (۲۹). در این مقاله در ابتدا مقاومت سویه‌های هلیکوباکتر پیلوری جدا شده از نمونه‌های بالینی نسبت به آنتی بیوتیک‌های رایج و در حال تجویز نشان داده شد. با توجه به اینکه سویه‌های بالینی هلیکوباکترپیلوری بطور

روزمره نسبت به آنتی بیوتیکها مقاومت نشان می‌دهند بنابراین باید این واقعیت در درمان عفونت ناشی از آن برای هر بیمار در نظر گرفته شود. در این تحقیق نیمی از سویه‌های آزمایش شده حداقل به یکی از آنتی‌بیوتیک‌های مترونیدازول، کلاریترومایسین، آموکسی‌سیلین و تتراسیکلین مقاومت نشان دادند. بررسی‌ها نشان داده که لاکتوباسیل‌ها و یا محصولات متابولیک آنها در پیشگیری از عفونت و یا به تأخیر انداختن کلونیزه شدن مخاط گوارشی با هلیکوباکتر پیلوری مؤثر هستند. یافته‌های ارائه شده در این مقاله بخوبی این واقعیت را نشان می‌دهند. اکنون مشخص شده به تولید اسیدهای آلی، اسیدهای چرب آزاد، آمونیاک، اتانول، هیدروژن پراکساید و باکتریوسین‌ها مربوط می‌باشد (۱۰). در تحقیق حاضر از روش کشت مخلوط (mixed culture) برای تعیین اثر مهارکنندگی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس برروی هلیکوباکتر پیلوری استفاده شد. این اثر مهاری حداقل بعد از ۲۴ ساعت انکوباسیون معلوم گردید. کاهش رشد هلیکوباکتر پیلوری در کشت مخلوط با اسیدی شدن محیط (pH 6.2) همراه بود با اینحال وقتی این مسئله با تغییرات بوجود آمده در محیط بروسلا براث کنترل شد، مشخص گردید که این مقدار اسیدی شدن محیط به تنهایی تأثیری در کاهش رشد هلیکوباکتر پیلوری ندارد. بنابراین فاکتورها و عوامل دیگر همچون رقابت بین دو باکتری در مصرف مواد غذایی، تولید اسیدهای چرب و باکتریوسین‌ها می‌توانسته در این امر دخیل باشد که عمدتاً مربوط به اثر پروبیوتیکی لاکتوباسیلوس می‌باشند (۹). در این تحقیق اثر مهارکنندگی در مایع سوپرناتانت لاکتوباسیلوس (در غیاب هیدروژن پراکساید) نیز مشاهده گردید که در اینصورت تأثیر باکتریوسین‌ها را نمی‌توان نادیده گرفت. در مطالعه مشابهی که با استفاده از لاکتوباسیلوس سالیواریوس انجام گرفت با توجه به تولید مقادیر قابل توجه اسید لاکتیک، اثر مهارکنندگی به رشد هلیکوباکتر ارتباط داده شد (۳۰). تحقیق مشابهی نیز با استفاده از لاکتوباسیلوس شیروتا و با متد کشت مخلوط صورت گرفت که نتایج آن حاکی از تأثیر مهارکنندگی بر روی هلیکوباکتر پیلوری می‌باشد (۳۱). آثار مهارکنندگی سوپرناتانت کشت لاکتوباسیل بر روی هلیکوباکتر پیلوری نیز قبلا گزارش شده (۳۲) که نتایج تحقیق حاضر تاییدی است بر یافته‌های آنها است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس جزء باکتري‌هاي فلور نرمال دستگاه گوارش انسان است که قادر است شرایط اسیدي محیط معده را تحمل کرده و زنده بماند بنابراین همواره بعنوان یك پروبیوتیك قابل توجه از آن یاد شده و در تحقیقات زیادي مورد استفاده قرار گرفته است. در این تحقیق نیز ابتدا یك گروه از محصولات تخمیري شیر موجود در بازار مورد آزمایش قرار گرفت و لاکتوباسیلئس اسیدوفیلوس از آن ایزوله شد. ادامه این پروژه با استفاده از همین سویه لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس انجام گردید. بنابراین مي‌توان استنتاج نمود وجود این لاکتوباسیلوس در محصولات تخمیري شیر (ماست و ..) خود بخود در مصرف‌کنندگان بنوعي باعث محافظت آنها در برابر عفونت هلیکوباکتر پیلوري مي‌شود و باید مصرف عام اینگونه محصولات بیش از پیش مورد تشویق قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

از دانشگاه علوم پزشکي بقیه الله (عج) و دانشگاه تربیت مدرس (دانشکده علوم پزشکي) براي همکاریهاي همه جانبه در انجام این پروژه قدرداني مي‌نماییم.

References

1. Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, Bauer M, Appleman MD, Perez-Prez GI, and et al. Prevalence of helicobacter pylori infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. N Engl J Med 1989; 321: 1562-6.
2. Kashiwagi H. Ulcers and gastritis. Endoscopy 2003; 35: 9-14.
3. Plummer M, Franceschi S, Munoz N. Epidemiology of gastric cancer. IARC Sci Pub1 2004; 157: 311-26.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, and et al. Current concepts in the management of helicobacter pylori infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167-80.
5. Perri F, Qasim A, Marras I, O' Morain C. Treatment of helicobacter pylori infection. Helicobacter 2003; 8 (suppl 1): 53-6.
6. Lesbros-Pantoflickova D, Corthesy-Theulaz I, Andre LB. helicobacter pylori and probiotics. The J Nutr 2007; 137: 612s-818s.
7. Ernst PB, Golod BD. The disease spectruam of H pylori: The immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. Annu Rev Microbiol 2000; 54: 615-40.
8. Tokumaga Y, Shirahaze H, Hoppu T, Kitaoka A, Obsumi K. Density of helicobacter pylori infection evaluated semiquantitatively in gastric cancer. J clin Gastrornterol 2000; 31: 217-21.
9. Jack Rw, Tack JR, Ray B. Bacteriocin of gram positive bacteria. Microbiol Rev 1995; 59: 171-200.
10. Vanderbergh PA. Lactic acid bacteria, their metabolic products and interference with microbial growth. FEMS Mirobiol Rev 1993; 12: 39-85.
11. Michetii P, Dorta G, Wiesel PH, Brassart D, Verdu E, Herranz and et al. Effect of wheybased culture supernatant of Lactobacillus acidophilus (johnsoni) La1 on Helicobacter pylori infection in humans. Digestion 1999 ; 60 : 203-9.
12. Cats A, Kuipers EJ, Bosschaert MA, Pot RG, Vandenbroucke-Grauls CM, Kusters JG. Effect of frequent consumption of a Lactobacillus casei-containing milk drink in helicobacter pylori-colonized subjects. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 429-35.
13. Lorca GL, Wadstrom T, Valdez GF, Ljungh A. Lactobacillus acidophilus autolysins inhibit helicobacter pylori in vitro. Curr Microbiol 2001; 42: 39-4.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

14. Kim TS, Hur JW, Yu MA, Cheigh CI, Kim KN, Hwang JK, and et al. Antagonism of helicobacter pylori by bacteriocins of lactic acid bacteria. J Food Prot 2003; 66: 3-12.
15. Pinchuk IV, Bressollier P, Verneuil B, Fenet B, Sorokulova IB, Megraud F, and et al. In vitro anti-helicobacter pylori activity of the probiotic strain Bacillus subtilis 3 is due to secretion of antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3156-61.
16. Smoot DT. How does helicobacter pylori cause mucosal damage? Direct mechanisms. Gastroenterology 1997; 113 (suppl 6): S31-4.
17. Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Ohori H. Inhibition of binding of helicobacter pylori to the glycolipid receptors by probiotic Lactobacillus reuteri. FEMS Immunol Med Microbiol 2002; 32: 105-10.
18. Johnson-Henry KC, Mitchell DJ, Avitzur Y, Galindo-Mata E, Jones NL, Sherman PM. Probiotics reduce bacterial colonization and gastric inflammation in H. pylori-infected mice. Dig Dis Sci 2004; 49: 1095-102.
19. Byrd JC, Yunker CK, Xu QS, Sternberg LR, Bresalier RS. Inhibition of gastric mucin synthesis by Helicobacter pylori. Gastroenterology 2000; 118: 1072-9.
20. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic E coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. Am J Physiol 1999; 276: G941-G50.
21. Gotteland M, Cruchet S, Verbeke S. Effect of lactobacillus ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indomethacin in humans. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 7-11.
22. Harris PR, Smith PD. The role of the mononuclear phagocyte in H. pylori-associated infection. In: Ernst PB, Michetti P, Smith PD, editors. The immunology of H. pylori: From pathogenesis to prevention. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p. 127-37.
23. von Der WT, Bulliard C, Schiffrin EJ. Induction by a lactic acid bacterium of a population of $CD4^+$ T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor beta and interleukin 10. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8: 695-701.
24. Vitini E, Alvarez S, Medina M, Medici M, de Budeguer MV, Perdigon G. Gut mucosal immunostimulation by lactic acid bacteria. Biocell 2000; 24: 223-32.
25. Gill HS. Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003; 17: 755-73.
26. Batdorj B, Trinetta V, Dalgalarrondo M, Prévost H, Dousset X, Ivanova I, and et al. Isolation, taxonomic identification and hydrogen peroxide production by Lactobacillus delbrueckii subsp. lactis T31, isolated from Mongolian yoghurt: inhibitory activity on food-borne pathogens. J Appl Microbiol 2007; 103(3): 584-93.
27. Mobarez AM, Hosseini Doust R, Sattari M, Manteghi N. Antimicrobial effects of bacteriocin- like substances produced by L acidophilus from traditional yoghurt on P aeroginosa and S aureus. J Biologica Sciences 2008; 8 (1): 221-224.
28. Boyanova L. Influence of transport conditions and media on H pylori isolation. J Med Microbiol 2003; 52: 1120-30.
29. Miki K, Urita Y, Ishikawa F, Iino T, Shibahara-Sone H, Akahoshi R, and et al. Effect of Bifidobacterium bifidum fermented milk on helicobacter pylori and serum pepsinogen levels in humans. J Dairy Sci 2007; 90(6): 2630-40.
30. 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): 2097-2101.
31. Sgouras D, Maragkoudakis P, Petraka K, Martinez-Gonzalez B, Eriotou E, Michopoulos S, and et al. In vitro and in vivo inhibition of Helicobacter pylori by Lactobacillus casei strain Shirota. Appl Environ Microbiol 2004; 70: 518-526.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

32. Coconnier MH, Lievin V, Hermery E, and Servin AL. Antagonistic activity against Helicobacter infection in vitro and in vivo by the human Lactobacillus acidophilus strain LB. Appl Environ Microbiol 1998; 64: 4373-4380.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]