

## بررسی تأثیر رژیم درمانی دارای عسل در ریشه‌کنی هلیکوباکتریپیلوری در مرکز طبی کودکان، سال ۸۳-۱۳۸۲

### چکیده

دکتر احمد خداداد<sup>۱\*</sup>

دکتر غلامرضا خاتمی<sup>۱</sup>

دکتر زینت‌نادیا حتمی<sup>۲</sup>

دکتر حسن کرمی<sup>۱</sup>

۱- گروه کودکان، مرکز طبی کودکان،

دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

**زمینه و هدف:** میلیون‌ها نفر در سال دچار بیماری پپتیک می‌شوند. این بیماری گستره‌ای از ازوفازیت، گاستریت، دئودینیت تا زخم معده و دوازدهه را در برمی‌گیرد. میکروب گرم منفی هلیکوباکتریپیلوری در سبب‌شناسی این بیماری به ویژه در زخم‌های دوازدهه و معده دخالت دارد. هدف درمان، ریشه‌کنی هلیکوباکتریپیلوری است که این هدف با به کار بردن رژیم درمانی چند دارویی به دست می‌آید. درمان چند دارویی موجب ایجاد عوارض، هزینه و مقاومت دارویی بالایی (به ویژه نسبت به مترونیدازول) می‌شود. پیشنهاد رژیم‌های درمانی که با حفظ کارایی دارای عوارض، هزینه و مقاومت دارویی کمتری باشند، از اولویت‌های درمان این بیماری است. در این پژوهش عسل جایگزین مترونیدازول در درمان چهار دارویی شده است و میزان مؤثر بودن آن بررسی شده است.

**روش بررسی:** یک بررسی از نوع مطالعه‌های مداخله‌ای طراحی شد. این بررسی مرحله دوم از بررسی‌های مداخله‌ای بر روی انسان است که برای اندازه‌گیری میزان مؤثر بودن یا effectiveness یک مداخله به کار می‌رود. حجم نمونه شامل ۱۵ کودک مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری بود که تشخیص آنها توسط بافت‌شناسی تأیید شده بود. رژیم درمانی شامل امپرازول، آموکسی‌سیلین، بیسموت و عسل بود. ۳-۴ هفته پس از درمان بیماران از نظر میزان ریشه‌کنی باکتری با انجام بیوپسی یا تست اوره‌آز تنفسی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** بیماران شامل ۹ پسر و ۶ دختر بودند. میانگین سنی آنها ۹/۴ سال بود. در ۱۲ بیمار از ۱۵ بیمار مورد بررسی (۸۰٪) ریشه‌کنی هلیکوباکتریپیلوری دیده شد و در ۳ بیمار (۲۰٪) شواهد ریشه‌کنی دیده نشد.

**نتیجه‌گیری:** رژیم درمانی دارای عسل از نظر میزان ریشه‌کنی میکروب هلیکوباکتر پیلوری شبیه رژیم‌های چهار دارویی متداول می‌باشد. در رژیم‌های متداول چهار دارویی پاسخ به درمان از ۷۰-۹۰ درصد متغیر است.

**کلمات کلیدی:** پپتیک اولسر، گاستریت، هلیکوباکتریپیلوری، رژیم چهار دارویی

\*نشانی: تهران، بلوار کشاورز، مرکز طبی

کودکان، تلفن: ۸۸۰۳۱۱۶۲، پست الکترونیک:

khodadadmd@yahoo.com

## مقدمه

بیماری‌های پپتیک دارای طیف وسیعی از تظاهرات مانند ازوفازیت، گاستریت، دئودنیت، زخم‌های معده، مری و روده هستند. عوارض این بیماری‌ها سبب مرگ‌ومیر و ناتوانی در بزرگسالان و کودکان می‌شود. هر سال در آمریکا پانصد هزار مورد جدید و چهار میلیون مورد عود بیماری دیده می‌شود [۱-۳]. این بیماری از نظر سبب‌شناختی به دو دسته اولیه و ثانویه تقسیم می‌شود که نوع اولیه آن ناشی از عفونت هلیکوباکتریپیلوری است. شیوع آلودگی با این میکروارگانیسم در کودکان کمتر از یک سال کشورهای توسعه یافته بر حسب شرایط اقتصادی بین ۵۰-۱۰ درصد متفاوت است [۲].

براساس مطالعه‌های مختلف، شیوع آلودگی میکروبی در ایران ۳۰-۴۰ درصد و در کودکان مبتلا به درد مزمن شکم در زمینه بیماری‌های پپتیک حدود ۸۰ درصد است. شیوع عفونت با افزایش سن بالا می‌رود. در کل ۵۰ درصد افراد در جهان آلودگی دارند [۳، ۴]. بررسی‌ها نشان می‌دهند که در زخم‌های اولیه اثنی عشر، در ۱۰۰-۸۰ درصد موارد می‌توان ردپای این میکروب را یافت و در گاستریت و زخم معده آلودگی ۷۰-۶۰ درصد است. راه انتقال میکروب در درجه اول مدفوعی-دهانی است که توجیه‌کننده شیوع خانوادگی آن است [۴-۶].

در مورد اولسر دئودنوم که در ۲۵-۲۰ درصد موارد سابقه خانوادگی وجود دارد، بخشی از آن ناشی از آلودگی با هلیکوپاکتریپیلوری است [۲، ۴]. بدون درمان، آلودگی با میکروب تا آخر عمر باقی می‌ماند که علاوه بر بیماری‌های پپتیک اولیه، شانس سرطان معده را تا ۶ برابر افزایش می‌دهد. در حالیکه ریشه‌کنی میکروب باعث بهبود طولانی مدت زخم دئودنوم و معده و گاستریت کودکان و بالغین می‌شود و از پیدایش سرطان معده جلوگیری می‌کند [۲، ۴]. خطر ایجاد اولسر پپتیک در افرادی که دچار عفونت هلیکوباکتریپیلوری

شده‌اند در تمام عمر بالاتر از ۱۰ درصد است، که لزوم درمان را ایجاب می‌کند. شانس بدخیمی برای بالغین آلوده ۸/۷-۲/۳ برابر می‌باشد. درصدی از بیماران آلوده با میکروب، سرطان معده می‌گیرند. ارتباط عفونت با این میکروب و نفوم درجه پایین معده مطرح شده است [۲، ۴، ۵]. درمان بیماری و ریشه‌کنی میکروب مشکل است و موفقیت درمان مستلزم به کارگیری چند داروی ضد میکروب است. هیچ درمانی ۱۰۰٪ هلیکوباکتر را ریشه‌کن نمی‌کند. این میکروب به وانکومایسین و نالیدیکسیک اسید مقاوم است و می‌تواند نسبت به مترونیدازول و به احتمال کمتر به کلاریترومایسین هم مقاوم گردد [۲، ۴، ۵، ۷]. رژیم‌های دارویی متعدد در درمان بیماران به کار رفته است از جمله درمان چهارگانه که شامل مترونیدازول، تتراسایکلین، آموکسی سیلین، بیسموت به اضافه مهارکننده پمپ پروتون است و با این داروها میکروب در ۷۵ تا ۹۰ درصد موارد ریشه‌کن شده است [۲، ۸، ۹].

رژیم انتخابی درمان با توجه به مقاومت دارویی هلیکوباکتریپیلوری در مناطق مختلف، متفاوت است و لذا توصیه می‌گردد در هر منطقه با توجه به مطالعات مربوطه، رژیم انتخابی جهت درمان مشخص شود. در بعضی مطالعات استفاده از مهارکننده پمپ پروتونی، آموکسی سیلین و کلاریترومایسین برای مدت ۲ هفته توصیه می‌گردد [۳، ۵، ۹] در حالی که مطالعات دیگری مصرف ۱۰ روزه آنها را توصیه کنند. می‌توان مترونیدازول را جایگزین آموکسی سیلین کرد ولی در بیماران با حساسیت به پنی سیلین، مقاومت به مترونیدازول نیز شایع است [۲، ۴، ۵]. استفاده از درمان دوگانه مهارکننده پمپ پروتونی و یک آنتی‌بیوتیک مثل آموکسی سیلین یا کلاریترومایسین در مقالات ذکر شده است. با این حال این رژیم درمانی در درمان اولیه به کار نمی‌رود زیرا میزان ریشه‌کنی میکروب با آن کم است (۸۵-۶۵ درصد موارد) [۱۰]. شکست درمان در ریشه‌کنی میکروب در روش‌های مختلف، تقریباً ۱۲-۵ است [۲، ۴]. با توجه به هزینه بالای درمان، عوارض دارویی و عدم تحمل

تنفسی، سرماخوردگی، بیماری‌های چشمی و بیماری‌های گوارشی به کار رفته است. در یک مطالعه اثر مفید درمان عسل در بیماران مبتلا به گاستروآنتریت با افزودن ۰.۵٪ عسل به محلول درمانی خوراکی (ORS) در کنترل عفونت‌های باکتریال سالمونلا، شیگلا و E-coli ثابت شده است. همچنین عسل در درمان سوءهاضمه، زخم‌های معده و اثنی‌عشر استفاده شده است [۱۵، ۱۶].

نمونه‌هایی از اثر عسل در درمان بیماری‌های مختلف گوارشی که توسط محققین اثبات شده عبارتند از:

**الف) عسل در درمان بیماری‌های مختلف دستگاه گوارش** به کار رفته است. در یک مطالعه در مورد اثرات مفید عسل در درمان گاستروآنتریت با افزودن ۰.۵٪ عسل به ORS در کنترل عفونت‌های باکتریال سالمونلا، شیگلا و E-coli، مشخص شده که زمان بهبودی (از زمان شروع درمان تا عبور مدفوع نرم طبیعی) به طور قابل توجهی با افزودن عسل کوتاه‌تر بوده است. ۵۸ ساعت در مقابل ۹۳ ساعت،  $P < ۰/۰۵$  [۱۵، ۱۷].

**ب) Somal et al** نشان دادند که رشد هلیکوباکتریلوری مشتق از اولسر معده در محیط آزمایشگاه توسط عسل حتی در غلظت ۰.۵٪ مهار می‌شود در حالی که محلول قندی کنترل حاوی همان مقدار قند و گلوکونیک اسید که در عسل وجود دارد هیچ اثر مهاری برای هلیکوباکتریلوری نداشته است [۱۶، ۱۷].

**پ) Boren et al** در سال ۱۹۹۳ نشان دادند که چسبیدن هلیکوباکتریلوری به دیواره معده بواسطه یک آنتی‌ژن تتراساکارید سیالولویس X است که فرم انتهایی چندین گلیکوپروتئین و گلیکولیپید مخاط معده است. در ادامه مطالعات در سال ۱۹۹۶ نشان داده شد که عسل مشابه گیرنده تتراساکارید عمل می‌کند و به گیرنده‌های سطحی میکروارگانیزم متصل می‌شود لذا از چسبیدن باکتری به جدار معده جلوگیری می‌کند [۱۷، ۱۸].

**ت) Wahdan** و همکاران نشان دادند که عسل ۲۱ تیپ از باکتری‌ها از جمله E-coli، استاف اورئوس، کلبسیلا پنومونیه،

دارو، در صورتی که بتوان جایگزین مناسب دارویی در رژیم درمانی پیدا کرد، کمک شایانی به بیماران شده است. در مورد سابقه مصرف عسل در درمان بیماری‌ها، قابل ذکر است که در مصر و یونان باستان از عسل به عنوان دارو در درمان زخم‌ها و بیماری‌های مختلف دستگاه گوارش استفاده می‌شده است. در سال‌های اخیر نیز توجه زیادی به غذاهای طبیعی از جمله عسل در درمان بیماری‌ها شده است [۱۱].

عسل محتوی ۸۰٪ کربوهیدرات (۳۵٪ گلوکز، ۴۰٪ فروکتوز، ۵٪ سوکروز) و ۲۰٪ آب می‌باشد. مهم‌ترین اثر عسل در درمان‌های پزشکی مختلف، خاصیت ضد میکروبی آن است و ساز و کار اثر، وابسته به اسمولاریتی بالا، اسیدیته و مهار کننده‌های موجود در عسل مثل پراکسید هیدروژن، اسیدهای فنولیک (اسید کافیک و اسید فرولیک) می‌باشد [۱۲]. علاوه بر این عسل حاوی ۲٪ مواد معدنی شامل آهن، منگنز، نقره، نیکل، سیلیس، کروم، آرسنیک، بیسموت، منیزیم، گوگرد، فسفر، پتاسیم، سدیم، آلومینیوم، مس و کلسیم است در عسل بیست نوع اسیدآمین شامل آلانین، اسیداسپارتیک، اسیدگلوتامیک، لوسین، ایزولوسین، گلیسین، متیونین، پرولین، تیروزین، هیدروکسی پرولین و سیستین وجود دارد [۱۳، ۱۴].

عسل محتوی یازده ویتامین به مقادیر قابل توجه می‌باشد. ویتامین B۱ (۱/۲ تا ۷/۴ میلی‌گرم درصد)، ویتامین B۲ (۵/۵ تا ۱۰ میلی‌گرم درصد)، ویتامین B۳ (۶۰ تا ۱۵۰ میلی‌گرم درصد)، ویتامین B۵ (۶۵ تا ۲۰۰ میلی‌گرم درصد)، ویتامین B۷ (۸۰ تا ۱۵۰ میلی‌گرم درصد)، ویتامین B۸ (۰/۹ تا ۳/۷ میلی‌گرم درصد)، ویتامین B۹ (۰/۲ تا ۰/۵ میلی‌گرم درصد)، ویتامین B۱۲ (۰/۱۵ درصد میلی‌گرم)، ویتامین C (۱۲ میلی‌گرم درصد)، ویتامین E (۰/۲ میلی‌گرم درصد) و ویتامین A (به مقدار بسیار کم) [۱۵-۱۳].

عسل محتوی اسیدهای چرب اشباع شده از جمله اسیداسپارتیک، سانددبویک، اسیدپانیک، اسیدفولیک نیز می‌باشد. عسل در درمان عفونت‌های پوستی، بیماری‌های

چرا که جذب سریع آن مانع تخمیر می‌گردد و اسیدهای آمینه آزاد آن به جذب چربی‌ها کمک می‌کند و همچنین باعث افزایش اشتها می‌گردد.

د) توسط Effem در سال ۱۹۸۸ عسل در درمان زخم‌های سطحی به کار رفت. در یک مطالعه اثر آن در بهبود زخم سطحی ناشی از سوختگی، با سیلورسولفادیاژین مقایسه و نشان داده شد که گاز آغشته به عسل با بهبود سریع‌تر زخم‌ها (۷ روز در مقایسه با ۱۳ روز) همراه بوده است. این اثر ترمیمی به خاصیت اسموتیک عسل و نقش ضد باکتری پراکسید هیدروژن نسبت داده شد. در مدل‌های تجربی حیوانات زخم‌هایی که با عسل خالص درمان شده‌اند بهبودی سریع‌تر داشته‌اند. در موش‌ها عسل باعث کاهش اندازه زخم و ضخامت گرانولاسیون شده است [۲۳].

با توجه به مطالعات ذکر شده اثر رژیم درمانی دارای عسل را در ریشه‌کنی هلیکوباکتری پیلوری مورد بررسی قرار دادیم.

### روش بررسی

یک مطالعه کارآزمایی بالینی، مرحله دوم از مطالعه‌های مداخله‌ای در انسان برای سنجش میزان مؤثر بودن<sup>۱</sup> روش درمانی پیشنهادی در یک گروه طراحی گردید. حجم نمونه تعداد ۱۵ کودک ۲ تا ۱۴ سال مراجعه کننده به مرکز طبی کودکان بودند. این کودکان مبتلا به درد مزمن شکمی و عفونت هلیکوباکتری پیلوری بودند که تشخیص آلودگی به میکروب توسط نمونه بافت‌شناسی تأیید شده بود. ۱۵ بیمار فوق با روش نمونه‌گیری<sup>۲</sup> وارد مطالعه شدند.

پس از کسب رضایت از والدین کودکان، فرم‌های ویژه طرح که دارای مشخصات فردی، تظاهرات بیماری، سابقه خانوادگی و سابقه درمان قبلی بودند تکمیل و جمع‌آوری

پسودومونا آئروژینوزا و دو تیپ از قارچ‌ها را به صورت وابسته به دوز از بین می‌برد [۱۷، ۱۹].

ث) در سال ۱۹۹۵، Marcucci نشان داد که Propolis که یک ماده رزینی است و توسط زنبور عسل از صمغ چسبی درختان جمع‌آوری می‌شود، خاصیت آنتی باکتریال دارد و این اثر ناشی از چند ترکیب شامل بنزوئیک اسید، سینامیک اسید و فلاونوئید است [۲۰].

ج) در سال ۱۹۶۳ توسط Schepartz, Subebvs, White مقاله‌ای منتشر شد که در آن گفته شده که اثر عمده آنتی‌میکروبیال عسل ناشی از پراکسید هیدروژن است که توسط گلوکز اکسیداز تولید می‌شود. اکسیداز توسط غده بزاقی زنبور عسل تولید می‌شود و انتظار آن است که سطح این آنزیم در اغلب انواع عسل در سراسر دنیا مشابه باشد. در سال ۱۹۹۴ توسط Somal et al نشان داده شد که عسل روی هلیکوباکتری پیلوری جدا شده از اولسرپیتیک (اولسر معده) انسان در محیط آزمایشگاه اثر مهاری دارد [۲۱].

چ) در تحقیقات Coley و همکاران مواد ضدباکتری عسل با روش‌های میکروبیولوژی و شیمیایی مشخص شد و نتایج نشان داد که دو نوع مهار کننده در عسل وجود دارد. یکی همان خاصیت تولید H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> در عسل است که به نور و گرما حساس می‌باشد و دیگری ماده ضدباکتری است که در برابر نور و گرما پایدار است. این ماده فلاوونون فعالی به نام Pinocembrin است که از ۱۲ نمونه عسلی که روی آنها آزمایش شد در ۱۱ نمونه وجود داشت [۱۶].

ح) در مطالعه دیگری در زلاندنو ۱۹۹۰ توسط Russel et al، ابتدا به کمک کروماتوگرافی و سپس کروماتوگرافی گاز و اسپکتروسکوپی ترکیباتی در عسل مشخص شد که فعالیت ضداستاف اورئوس داشتند [۲۲].

خ) دکتر لوتینجر متخصص اطفال آمریکا برای اسهال تابستانی کودکان مصرف یک قاشق مرباخوری عسل در یک چهارم لیتر عصاره جو را برای تغذیه کودکان توصیه کرد

1 - Effectiveness  
2 - convenient sampling

## یافته‌ها

تعداد ۱۵ بیمار به مدت ۲-۱ ماه تحت درمان با رژیم دارویی دارای عسل قرار گرفتند. ۴۰٪ بیماران (۶ بیمار) دختر و ۶۰٪ (۹ بیمار) پسر بودند. از ۱۲ بیماری که به درمان پاسخ داده بودند، ۷ نفر پسر و ۵ نفر دختر بودند. دو نفر از بیماران پاسخ به درمان نداشتند که ۵۰٪ پسر و ۵۰٪ آنها دختر بود.

میانگین سن بیماران ۹/۴ سال (۲/۹±) بود. به طور کلی در ۸۰ درصد بیماران (۱۲ بیمار از ۱۵ بیمار) ریشه‌کنی میکروب مشاهده شد (جدول ۱).

۳۳/۳ درصد (۵ بیمار) دچار گاستریت، ۲۰ درصد (۳ بیمار) دچار گاستروئودنیت، ۶/۷ درصد (۱ بیمار) دچار ازوفازوگاستروئودنیت و ۴۰ درصد (۶ بیمار) دچار ازوفازوگاستریت بودند. بیماران مبتلا به گاستروئودنیت و ازوفازوگاستروئودنیت به درمان پاسخ دادند. از سه بیماری که پاسخ به درمان در آنها مشاهده نشد، دو بیمار مبتلا به گاستریت و یک بیمار دارای ازوفازوگاستریت بود.

در ۴۰٪ بیماران (۶ نفر) التهاب شدید، ۲۰ درصد (۳ بیمار) التهاب متوسط و ۴۰ درصد (۶ مورد) التهاب خفیف دیده شد. میزان ریشه‌کنی در تمام موارد التهاب شدید، در ۶۰ درصد (دو مورد از سه مورد) بیماران با التهاب متوسط و ۶۶ درصد (۴ مورد از ۶ مورد) بیمار با التهاب خفیف دیده شد (جدول ۲). ریشه‌کنی میکروب در ۱۰۰٪ بیماران با گاستریت خفیف، ۷۵٪ بیماران با گاستریت متوسط، ۶۰٪ بیماران با گاستریت شدید و در ۱۰۰٪ بیماران دارای گاستریت فولیکولار مشاهده شد.

در بین بیمارانی که دارای درد شکم بودند (۱۴ بیمار)، ۱۱ بیمار (۷۹٪) ریشه‌کنی دیده شد و ۲۱٪ پاسخ به درمان نداشتند (جدول ۲).

در ۹۰٪ بیمارانی که دارای علامت استفراغ بودند (۱۱ بیمار)، ریشه‌کنی اتفاق افتاد و در ۵۰٪ بیماران فاقد این علامت، ریشه‌کنی دیده شد (جدول ۲).

گردیدند. سپس بیماران تحت اندوسکوپی فوقانی قرار گرفتند. پس از بررسی وضع مری، معده و دئودنوم، بیوپسی آنتروم انجام شده و نمونه‌های بافتی از نظر التهاب مخاطی و وجود هلیکوباکتریلوری بررسی شدند. بیماران آلوده به میکروب تحت درمان برای ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری قرار گرفتند. درمان ترکیبی شامل: امپرازول ( $30-40 \text{ mg/kg/day}$ )، آموکسی‌سیلین ( $50-30 \text{ mg/kg/day}$  در ۲ یا ۳ دوز منقسم)، بیسموت ( $480 \text{ mg/m}^2$ ) یک یا دو قرص خوراکی هر ۱۲ ساعت و عسل ۲۰ گرم هر ۸ ساعت، بود. مدت درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها دو هفته، عسل یک ماه و مهارکننده پمپ پروتونی یا  $H_2$  بلوکرها بر حسب پاتولوژی و علایم بالینی بیمار تعیین می‌شد. در پایان هفته دوم، آنتی‌بیوتیک قطع و سایر درمان‌ها تداوم می‌یافت. در حین دریافت داروها، بیماران از نظر عوارض دارویی و مصرف منظم داروها پیگیری شدند. ۳-۴ هفته پس از خاتمه درمان، بیماران از نظر ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری بررسی شدند. بیمارانی که موردی برای انجام اندوسکوپی مجدد داشتند، مانند بیماران با زخم پپتیک تحت اندوسکوپی قرار گرفتند و با انجام بیوپسی، ریشه‌کنی میکروب در آنها بررسی شد و گروه دیگر بیماران که الزامی برای انجام اندوسکوپی مجدد در آنها نبود میزان ریشه‌کنی و پاسخ به درمان در آنها با انجام تست اوره‌آز تنفسی (UBT) بررسی شد. داده‌های بدست آمده با نرم افزار SPSS نسخه ۱۱ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

## ملاحظات اخلاقی

رضایت‌نامه از والدین بیماران گرفته شد. آزمایش اضافه‌ای برای هیچ یک از بیماران انجام نشد. هزینه‌های طرح و هزینه‌های اضافه بر بیماران تحمیل نگردید.

جدول ۱- توزیع میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتری پیلوری در بیماران به طور کلی			
وضعیت ریشه‌کنی	ریشه‌کنی مشاهده شد	ریشه‌کنی مشاهده نشد	جمع
فراوانی			
تعداد	۱۲	۳	۱۵
درصد	۸۰	۲۰	۱۰۰

### بحث

فعالیت ضد میکروبی عسل با ده محور تشریح می‌شود که عبارتند از: جزء پراکسید هیدروژنی [۲۱، ۲۶-۲۴]، اسمولاریتی آن [۲۶، ۲۷]، اسیدیتی آن [۲۵، ۲۷]، مشتقات [۲۰] propolis، اجزای موم عسل<sup>۱</sup> [۲۰، ۲۶، ۲۷]، اجزای موجود در Nectar و شهد گل‌ها [۱۷]، تولید peroxyacid [۲۱، ۲۶، ۲۷] و وجود هفت مشتق تتراسیکلین و اسیدهای چرب [۱۱، ۲۸-۲۶]، به عنوان گیرنده هلیکوباکتری پیلوری در دیواره معده [۱۷، ۱۸]، و عوامل ناشناخته که نیاز به بررسی بیشتری دارند.

فعالیت ضد میکروبی عسل در بررسی‌های مختلف از جمله استفاده از عسل به عنوان درمان زخم‌های پوستی توسط Eftem در سال ۱۹۹۸ نشان داده شد [۲۳]. بررسی مشابهی در بیمارستان دکتر شریعتی و بقیه... بر روی مجروحین جنگی، در درمان گاستریت با افزودن ۵ درصد عسل به محلول خوراکی، در کنترل عفونت‌های سالمونلایی، شیگلایی، و E-coli گزارش شد [۱۵، ۱۷]. نقش درمانی عسل در بهبود عفونت‌های قارچی [۲۸، ۲۹]، بیماری پریدنتال، عفونت‌های تنفسی و سرماخوردگی، درمان عفونت‌های استافیلوکوکی مقاوم به متی‌سیلین [۳۰] نیز بررسی شده است.

بیش از بررسی حاضر مطالعه جامعی به طور اختصاصی برای بررسی عملکرد ضد میکروبی عسل بر روی هلیکوباکتری پیلوری

در ۷۰ درصد بیماران که ندولاریتی واضح در اندوسکوپی آنها مشاهده شد (۱۰ بیمار)، ریشه‌کنی میکروب رخ داد و در تمامی ۵ بیماری که بدون ندولاریتی بودند، ریشه‌کنی باکتری دیده شد (جدول ۲).

در ۶۰٪ بیماران که دارای سابقه خانوادگی بیماری پپتیک بودند (۳ بیمار) ریشه‌کنی دیده شد ولی در ۸۳٪ کودکان بدون سابقه خانوادگی ریشه‌کنی مشاهده شد (جدول ۲). میزان ریشه‌کنی در کودکانی که سابقه کاهش وزن نداشتند، بالاتر از کودکانی بود که دارای کاهش وزن بودند (۸۳/۳٪ در مقابل ۷۸٪) (جدول ۲). در کلیه کودکانی که سابقه مصرف دارو به علت درد شکمی داشتند (شامل ضداسپاسم‌ها و H2 بلاکر) (۲ بیمار)، ریشه‌کنی دیده شد؛ ولی در بیماران که سابقه مصرف دارو نداشتند، میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتری پیلوری ۷۷٪ بود (جدول ۲). از نظر علائم بالینی، تمام علائم درد شکمی، تهوع و استفراغ بیماران پس از اتمام دوره درمان بهبود یافت. بی‌اشتهایی بیماران بهبود نسبی نشان داد. وزن‌گیری بیماران (در مواردی که کاهش وزن وجود داشت) نیازمند پیگیری بیشتری بود. میانگین دوز عسل ۲۰ گرم سه بار در روز و عوارض جانبی گزارش نشد.

جدول ۲- توزیع میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری در زیر گروه‌های بیماران مورد بررسی

میزان ریشه‌کنی	تعداد بیمار در گروه	نوع درگیری گوارشی
٪۶۰	۵	گاستریت
٪۱۰۰	۳	گاستروئودنیت
٪۱۰۰	۱	ازوفاگوگاستروئودنیت
٪۸۳	۶	ازوفاگوگاستریت
		<b>شدت ضایعه التهابی</b>
٪۱۰۰	۶	شدید
٪۶۰	۳	متوسط
٪۶۶	۶	خفیف
		<b>شدت گاستریت</b>
٪۱۰۰	۳	خفیف
٪۷۵	۴	متوسط
٪۶۰	۵	شدید
٪۱۰۰	۳	گاستریت فولیکولار
		<b>درد شکمی</b>
٪۷۹	۱۴	دارای درد شکمی
٪۱۰۰	۱	بدون درد شکمی
		<b>استفراغ</b>
٪۹۰	۱۱	دارد
٪۵۰	۴	ندارد
		<b>ندولاریتی</b>
٪۷۰	۱۰	دارای ندولاریتی واضح
٪۱۰۰	۵	بدون ندولاریتی
		<b>سابقه خانوادگی</b>
٪۶۰	۳	دارای سابقه بیماری پپتیک
٪۸۳	۱۲	بدون سابقه بیماری پپتیک
		<b>کاهش وزن</b>
٪۷۸	۹	سابقه افت وزن
٪۸۳/۳	۶	بدون کاهش وزن
		<b>سابقه دارو</b>
٪۱۰۰	۲	دارای سابقه مصرف دارو
٪۷۷	۱۳	بدون سابقه مصرف دارو

[۳۳]. Cucchiara در سال ۱۹۹۶ با رژیم آموکسی‌سیلین، تینیدازول به مدت یک هفته، ۸۵٪ ریشه‌کنی هلیکوباکتر گزارش کرد [۳۴]. Huang در سال ۱۹۹۸ با رژیم آموکسی‌سیلین، مترونیدازول به مدت دو هفته ریشه‌کنی ۹۶٪ گزارش کرده است [۳۵]. Walch در سال ۱۹۹۷ با رژیم کلاریترومایسین، مترونیدازول به مدت یک هفته ریشه‌کنی ۹۵٪ گزارش کرده است [۳۶]. نتایج مطالعه حاضر با مطالعه Cucchiara, Pentson همخوانی دارد و نشان می‌دهد که عسل را می‌توان برای ریشه‌کنی میکروب به کار برد [۳۳، ۳۴].

پیشنهاد می‌شود که مطالعه‌های وسیع‌تر در مراکز مختلف و نیز مطالعه‌های با گروه شاهد و سه سوکور جهت بررسی دقیق میزان کارایی رژیم پیشنهادی در این مطالعه طراحی و اجرا شود.

همچنین پیشنهاد می‌شود که ترکیبات عسل‌های موجود در کشور ارزیابی شده و بهترین ترکیب جهت مصرف‌های درمانی معرفی شود.

انجام نشده بود. با استناد به مطالعه‌هایی که در مورد نقش گیرندگی هلیکوباکتریلوری توسط عسل انجام می‌شود و از این طریق حفاظت از جدار معده (توسط بعضی مشتقات جدا شده از عسل همچون Aglycones) صورت می‌پذیرد، به طراحی این مطالعه مبادرت شد و عسل به عنوان جایگزین مترونیدازول در نظر گرفته شد.

رژیم‌های درمانی متعددی در کودکان و بزرگسالان برای ریشه‌کنی هلیکوباکتر به کار می‌رود که میزان اثربخشی آنها از ۹۰-۶۰ درصد متفاوت است. در مطالعه حاضر رژیم دارای عسل در ۸۰٪ موارد منجر به ریشه‌کنی میکروب شد که این میزان اثرگذاری، قابل پذیرش می‌باشد. در مطالعه Tireno (۱۹۹۹) که رژیم درمانی امپرازول، آموکسی‌سیلین و کلاریترومایسین به مدت ۲ هفته به کار رفت، ریشه‌کنی هلیکوباکتر در ۷۵٪ موارد دیده شد [۳۱]. در مطالعه مشابهی در سال ۱۹۹۹ توسط Behrens با رژیم امپرازول، آموکسی‌سیلین، کلاریترومایسین به مدت ۲ هفته، ریشه‌کنی هلیکوباکتر در ۸۳٪ موارد دیده شد [۳۲].

Pentson در سال ۱۹۹۵ با رژیم بیسموت، آموکسی‌سیلین و مترونیدازول به مدت دو هفته، ۷۶٪ ریشه‌کنی گزارش کرد



## Effectiveness of combination therapy with honey in H.Pylori eradication in Pediatrics Medical Centre

### ABSTRACT

A. Khodadad \*<sup>1</sup>  
Gh.R. Khatami <sup>1</sup>  
Z.N. Hatmi <sup>2</sup>  
H. Karami <sup>1</sup>

1- Department Pediatrics, Pediatrics Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Public Medicine, School Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Background:** There are several million new cases of peptic disease annually. The disease has a various range of presentations. Gram negative helicobacter pylori bacilli is considered as an etiologic factor in this disease. Goal of treatment in peptic disease is eradication of the helicobacter pylori (HP).

Combination therapy has been implemented in the treatment of this disease. Different modalities have been recommended up to now. In order to lower adverse effects, cost and drug resistance, researchers have introduced a new combination therapy in which honey is substituted for metronidazole.

**Methods:** A step II of clinical trial was designed. The sample size was 15 children. Diagnosis of HP infection was confirmed with histopathology. Treatment regimen consisted of omeprazole, amoxicillin, bismuth and honey. After a 3-4 week follow- up, eradication was evaluated.

**Results:** 15 children completed the follow- up period. Mean age of patients was 9.4 years. Treatment effectiveness was 80 percent.

**Conclusion:** Combination therapy with 3 drugs along with honey has significant effectiveness on HP eradication.

**Keywords:** Helicobacter pylori, peptic disease, clinical trial

\* Pediatrics Medical Center, Keshavarz Blv., Tehran, Iran, Tel: +98(21)88031162, E-mail: khodadad@yahoo.com

## References

۱. قرآن کریم، سوره نحل، آیه ۶۹ و ۶۸.
2. Durie W., Walder H., Wathirvs S.H., Pediatric Gastrointestinal Disease. Pathophysiology diagnosis and management, in: marion-Rolano. Editors, Helicobacter Pylori and dpeptic Disease 4<sup>th</sup> edition, 2006; P:500-512.
3. Wylie/ Hym. Pediatric Gastrointestinal Disease Second Edition, Decker, New York 1999; P: 312-321.
4. Behrman Kligman Jensen. Nelson Textbook of pediatric. 16th edition NewYork, Saunders, 2004.
5. Valle J, et al. Long term course and con sequences of Helicobacter pylory gastritis. Results of a 32 yearfollow up study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 546-50.
6. Drumm B, et al. Peptic ulcer disease in children: etiology, clinical findings and clinical course. *Pediatrics* 1988; 82: 410-414.
7. Peterson WL. Helicobacter pylori and pediatric patient. *Gasteroentrol Clin North Am* 1993; 22: 169-182.
8. Kuipers EJ, et al. Sero conversion for HP. *Lancet* 1993; 342: 328-331.
9. Webb PM, et al. Relation between infection with HP and living conditions in childhood evidence for person to person to person transmission in early life. *BMJ* 1994; 308: 750-753.
10. guidelines for clinical trials in Helicobacter pylori. Working party of thes European Helicobacter. *pylori Gut* 1997; 41 (Suppl) 551-553.
11. The antibacterial effects of honey: Medical fact or fiction. *Amer 13ee J* 135(5): 341-342.
12. Somal N, Coley KE, Molan PC, Hancock BKM. Susceptibility of Helicobacter pylori to the anti bacterial activity of manuka honey. *J R Soc Med* 1994; 87: 9-12.
13. Composition and physical properties of Honey . In: E Crane, ed, Honey Review, Heineman, London 1975; p. 157-239.
۱۴. عقیلی خراسانی مخزنالادویسه: انتشارات و آموزش انقلاب اسلامی: ۱۳۷۱: صفحه ۳۰۶.
۱۵. مکارم شیرازی، تفسیر نمونه، چاپ ۱۳۷۲، جلد ۱۱ صفحه ۲۹۵-۳۰۸.
16. Somal N, Coley K, Emolan PC, Hancock BM. Susceptibility of helicobacter to the antibacterial activity of munuka honey. *J of Royal Society of Med* 1994; 86: 9-11.
17. Ares J, Outt PE, Randall JL, Johnston JN, Murray PD, Obrien LM, Weisshaar PS, EMS BL. Synthesis and biologic evaluation of havonoids and related compounds qs gasteroprotective agent, *bioorganic and Medical Chemistry Letters* 1996; 6: 995-998.
18. Boren T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S. Attachment of helicobacter pylori to human gastric epithelium mediated by blood group antigens, *Science* 1993 17; 262: 1892-1895.
19. Nzeako BC, Hamadi J. antimicrobial potential of honey on some microbial isolates. *Med Scie.* 2000; 2: 75-79.
20. Marcucci MC. Propolis: chemical composition biological properties and therapeutic activity. *Aoudikigue* 1995; 26: 89-99.
21. White JW, SUBERS MH, Schepartz AI. The identification of inhibite. The antibacterial factor in honey, as hydrogen peroxide and its origin in a honey glocose oxidase system. *Biochim Biophys Acta* 1963; 73: 57-70.
22. Swallow KW, Russell . and low: VIId analysis and quantization of carbohydrate in honey using high performance liquid chromatography. *J of Agricu and Food Chem* 1990; 38: 1828-1832.
23. Eftem Sites Clinical observation of the wound healing properties of honey. *Br J Surgery* 1988; 75: 679-681.
24. Doner LW. The sugars of Honey-: A review. *J of Scie and Agricul* 1977; 75: 679-681.
25. White JW JR Honey. In: grout RA ed. The hive and the honey bee, P, 491, 530. Dadant and Sons. Inc Hamolton I, 1975 Lanlan livg charcil.
26. Composition and physical properties of honey. In :E Crane ed. Honey review. Heinemann London 1975; p. 157-239.
27. Townsend GF. Preparation of Honey for market. 24 P. Ontario Department of Agriculture publications 1961: 544.
28. Molan PC. Potential of honey in the treatment of wound and burns. *AMJ Clin Dermatol* 2001; 2: 13-19.
29. Allen KL, Molan PG PC, Reid GM. A survey of the antibacterial activity of some New Zealand honeys. *J Pharm Pharmacol* 1991; 43: 817-822.
30. Willix DJ, Molan PC, Harfoot CG. A comparison of the sensitivity of wound infection species of bacteria to the antibacterial activity of manuka honey and other honey. *J Appl Bacterial* 1992; 73: 388-394.
31. Tiren U, Sandstedt B, Finkel Y. Hlicobacter pylori gastritis in children: efficacy of 2 weeks of treatment with clarithromycin, amoxicillin and Omeprazol. *Acta Paediatr* 1999; 88: 166-168.
32. Behrens R, et al. Dual versus triple therapy of Helicobacter pylori infection: results of a multicenter trial. *Arch Dis Child* 1999; 81: 68-70.
33. Penston JG. Review article: Helicobacter pylori eradication- understandatandable caution but no excuse for inertia. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 369-389.
34. S. Cucchiara, G. Salvia, N. Az-zeqeh, Helicobacter Pylori gasteritis and non-ulcer dyspepsia in childhood, efficacy of one-week triple antimicrobial therapy in eradicating the organism. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28 (8): 439-5.
35. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seroposetivity and gastric cancer, *Gastroenterology* 1998; 114: 1169-1179.
36. Walsh D, Gogggin N, Roland M, Durrin M, Moriarty S, Drumm B one week treatment of Helicobacter pylori infection. *Arch Dis Child* 1997; 79: 352-355.