

## بررسی اثرات اسید ایکوزاپنتانویک (EPA) بر ریشه کنی عفونت هلیکوباکتریپلوری، برخی فاکتورهای التهابی و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی سرم

نفیسه خاندوزی: کارشناس ارشد علوم تغذیه، گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. n-khandouzi@razi.tums.ac.ir

\*دکتر فرزاد شیدفر: استاد و متخصص تغذیه، گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، مرکز تحقیقات گوارش و کبد (واحد بیمارستان رسول اکرم)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. (\*نویسنده مسئول) f-shidfar@tums.ac.ir

دکتر شهرام آگاه: دانشیار و فوق تخصص گوارش و کبد، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد (واحد بیمارستان رسول اکرم)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. sh-agah@sina.tums.ac.ir

آغا فاطمه حسینی: مربی و کارشناس ارشد آمار، گروه E.D.O، دانشکده آمار و اطلاع رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. hosseini\_f@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۱/۶/۴ تاریخ پذیرش: ۹۱/۷/۱۶

### چکیده

**زمینه و هدف:** باتوجه به شیوع بالای عفونت هلیکوباکتریپلوری و عوارض ناشی از مزمن شدن آن، همچنین فعالیت ضدباکتریایی علیه هلیکوباکتریپلوری و خواص ضدالتهابی اسیدهای چرب امگا-۳، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر مکمل یاری با اسیدایکوزاپنتانویک (EPA= Eicosapentaenoic Acid) بر ریشه کنی هلیکوباکتریپلوری، سطح برخی نشانگرهای التهابی و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی سرم انجام گرفت.

**روش کار:** در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی کنترل شده (IRCT: 201101122709N16)، ۶۴ بیمار آلوده به هلیکوباکتریپلوری (۳۱ مورد و ۳۳ شاهد)، در کنار درمان ۴ دارویی عفونت، به طور تصادفی روزانه ۲ گرم مکمل EPA یا روغن MCT (Medium Chain Triglycerides) به عنوان دارو، به مدت ۱۲ هفته دریافت کردند. دریافت غذایی افراد توسط یادآمد ۲۴ ساعته خوراکی (24 hour food recall) جمع آوری و با نرم افزار Nutritionist IV آنالیز شد. نمونه گیری از خون ناشتا و اندازه گیری وزن، قد و سطح فعالیت بدنی در ابتدا و انتهای مطالعه انجام گرفت.

**یافته ها:** توزیع جنسیت، میانگین سن، وزن، دریافت روزانه انرژی، درشت مغذی ها، ریزمغذی های مرتبط با وضعیت آنتی اکسیدانی، سطح فعالیت بدنی و متغیرهای بیوشیمیایی، در ابتدای مطالعه بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. تفاوت معنی داری نیز در وزن، سطح فعالیت بدنی و دریافت غذایی روزانه، قبل و بعد از مطالعه در دو گروه دیده نشد. میزان ریشه کنی عفونت، سطح اینترلوکین-۶ (IL-6)، اینترلوکین-۸ (IL-8) و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی TAC (Total Antioxidant Capacity) بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت، در حالی که سطح پروتئین واکنش گر C باحساسیت بالا (hs-CRP: high sensitivity C-Reactive Protein) در گروه EPA به طور معنی دار کاهش داشت (p=۰/۰۲).

**نتیجه گیری:** ۱۲ هفته مکمل یاری با اسیدایکوزاپنتانویک، بر ریشه کنی عفونت هلیکوباکتریپلوری، سطح سرمی IL-6، IL-8 و TAC تأثیر معنی داری نداشته و می تواند سطح hs-CRP را کاهش دهد.

**کلیدواژه ها:** هلیکوباکتریپلوری، اسیدایکوزاپنتانویک، ریشه کنی، فاکتورهای التهابی سرم، ظرفیت تام آنتی اکسیدانی سرم.

### مقدمه

عفونت هلیکوباکتریپلوری مهم ترین علت بیماری زخم پپتیک و دلیل مهم دیگر اختلالات گوارشی است (۱). این عفونت شایع ترین عفونت مزمن باکتریایی در جهان بوده، حدود نیمی از جمعیت جهان حامل این ارگانیزم می باشند (۲ و ۳). شیوع عفونت در کشورهای دارای امکانات تشخیص، پیشگیری و درمان ۱۰٪ و در کشورهای در حال توسعه ۸۰٪-۹۰٪ می باشد (۴). شیوع در میان جمعیت بزرگسال خاورمیانه ۷۰٪-۹۰٪ است (۱). شیوع عفونت هلیکوباکتریپلوری در ایران در

مطالعه ای در سال ۲۰۰۹، ۶۹٪ (بالا تر از کشورهای توسعه یافته) گزارش شد (۴). پیامد عفونت به تداخلات پیچیده بین باکتری و میزبان، مانند بیماری زایی گونه عفونت، توالی ژنتیک و سن میزبان، فاکتورهای محیطی و عادات غذایی بستگی دارد (۵). چندین مطالعه پیشنهاد کرده اند که عفونت هلیکوباکتریپلوری می تواند در بیماری زایی برخی اختلالات خارج گوارشی درگیر باشد. این باکتری با اثراتی مانند آسیب اندوتلیال، تکثیر عضله صاف و التهاب موضعی دیواره عروق خونی و اثر بر متابولیسم لیپید، ریسک فاکتور

اثر مفید مکمل یاری با اسید چرب امگا-۳ در بهبود شرایط این بیماران، این مطالعه با هدف بررسی اثر مکمل یاری با EPA بر ریشه کنی هلیکوباکتریلوری و سطح برخی نشانگرهای التهابی سرم انجام گرفت.

### روش کار

پژوهش حاضر کارآزمایی بالینی کنترل شده با دارونما بوده و به روش تصادفی دو سو کور انجام شد (IRCT: 201101122709N16). جامعه آماری این پژوهش بیماران بزرگسال ۲۰-۶۰ ساله مراجعه کننده به مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران (واحد بیمارستان رسول اکرم (ص)) بودند که عفونت هلیکوباکتریلوری در آنها توسط پزشک فوق تخصص گوارش و کبد و بر اساس نتیجه پاتولوژی نمونه بیوپسی شده از بافت معده تشخیص داده شده و شرایط ورود به مطالعه را داشتند. سایر معیارهای ورود به پژوهش عبارت بودند از: نداشتن سابقه درمان دارویی جهت ریشه کنی عفونت هلیکوباکتریلوری، عدم جراحی معده، عدم وجود سابقه زخم پپتیک، نداشتن هرگونه بیماری که باعث ایجاد التهاب و افزایش سطح نشانگرهای التهابی شود مانند دیابت، بیماریهای قلبی عروقی، التهابات تنفسی مانند آسم و ...، عدم مصرف انواع داروها غیر از داروهای تجویز شده طی دوره مطالعه، عدم دریافت آنتی بیوتیک یا بیسموت طی ۲ ماه گذشته، عدم مصرف مکمل های آنتی اکسیدانی مثل سلنیم، روی و بتاکاروتن حداقل ۳ ماه قبل از شروع مطالعه، عدم مصرف مکمل امگا-۳ حداقل ۳ ماه قبل از شروع مطالعه، عدم مصرف سیگار و داشتن شاخص توده بدنی کمتر از ۳۰. معیارهای خروج از پژوهش عبارت بودند از: تغییر در نوع یا میزان داروهای مصرفی طی دوره مطالعه، تغییر در رژیم غذایی یا برنامه فعالیت بدنی روزانه طی دوره مطالعه، مصرف هرگونه مکمل آنتی اکسیدانی طی دوره مطالعه و مصرف کمتر از ۸۰٪ مکمل های تحویل داده شده به بیمار، طی دوره مطالعه.

در این پژوهش ابتدا از میان بیماران مراجعه کننده به مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان

بیماری های قلبی عروقی محسوب می شود (۷، ۲، ۱). در ایران مطالعاتی انجام گرفته است که حاکی از رابطه این باکتری با بروز بیماری های آترواسکلروز، سنگ کیسه صفرا، سوء هاضمه، سندرم متابولیک، دیابت نوع یک و مقاومت انسولینی بود (۸).

مطالعات بسیاری نشان داده اند عفونت هلیکوباکتریلوری باعث القاء و افزایش تولید برخی سیتوکین های پیش التهابی، تنظیم کننده های ایمنی و نیز تعدادی از کموکین های پپتیدی مانند اینترلوکین- $1\beta$ ، اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸، اینترلوکین-۱۲، فاکتور نکروزه کننده تومور آلفا ( $TNF-\alpha$ )، اینترفرون گاما ( $INF-\gamma$ ) و پروتئین واکنش گر C با حساسیت بالا در سلول های اپی تلیال معده می شود (۹-۱۵).

اثرات مفید امگا-۳ نتیجه خواص ضد التهابی، ضد ترومبوزی، ضد آریتمی، هیپولیپیدمیک و ازودیلاتوری است (۱۶). ملاحظه شده است که اسیدهای چرب امگا-۳ با ممانعت از تولید ایکوزانوئیدهای (eicosanoids) مشتق از اسید آراشیدونیک، (acid arachidonic)، عملکرد ضد التهابی دارند (۱۷). اسید چرب EPA با رقابت با اسید آراشیدونیک برای پیوستن به ذخیره لیپید بدن مخصوصا فسفولیپیدهای غشای سلول و نیز آنزیم های درگیر در سنتز ایکوزانوئیدها، اثرات ضد التهابی و ضد آترواسکلروزی دارد. این اثرات شامل تنظیم کاهشی سیتوکین های پیش التهابی است (۱۸). مطالعات کشت سلولی نیز نشان می دهند EPA (Eicosapentaenoic Acid) و DHA (Docosahexaenoic Acid) می توانند از تولید سیتوکین های التهابی مانند  $TNF-\alpha$ ، IL- $1\beta$ ، IL-6 و IL-8 توسط مونوسیت ها، ماکروفاژها و سلول های اندوتلیال ممانعت کنند (۱۷).

در برخی مطالعات دیده شده است که اسیدهای چرب بلند زنجیره ی امگا-۳ (EPA و DHA) در برخی شرایط فعالیت ضد باکتریایی علیه هلیکوباکتریلوری دارند (۱۹-۲۱).

بنابراین با توجه به شیوع بالای عفونت هلیکوباکتریلوری، افزایش سطح نشانگرهای التهابی در بیماران مبتلا به این عفونت و احتمال

آنها خواسته شد کپسول ها را به تعداد ۲ عدد در روز میل نمایند.

بیماران در هر ۲ گروه، به مدت ۱۲ هفته، درمان مرسوم ۴ دارویی ریشه کنی عفونت هلیکوباکتریلوری را دریافت کردند. این برنامه دارویی شامل مترونیدازول (500 mg دو بار در روز)، آموکسی سیلین (1 gr دو بار در روز)، بیسموت (240 mg دو بار در روز) و امپرازول (20 mg دو بار در روز) بود.

مکمل یک گرمی morEPA با ۷۵٪ خلوص حاوی 750 mg اسید چرب امگا-۳، تولید شرکت minami nutrition کشور بلژیک و شامل 580 mg EPA، 83 mg DHA و 87 mg سایر اسیدهای چرب امگا-۳ بود. دارونمای مصرفی، روغن MCT بود که در کپسول های یک گرمی با درجه خلوص ۱۰۰٪، تولید شرکت viva کشور کانادا بوده و از نظر شکل ظاهری کاملاً با کپسول امگا-۳ شبیه سازی شده بود. قبل از شروع پژوهش، مجموعه قوطی های حاوی کپسول ها توسط فردی غیر از پژوهشگر کدگذاری شد تا عدم اطلاع بیمار و پژوهشگر مراعات گردد.

دریافت کل کالری، کربوهیدرات، پروتئین، چربی، اسیدهای چرب اشباع (SFA: Saturated Fatty Acid)، اسیدهای چرب تک غیر اشباع (MUFA: Monounsaturated Fatty Acid)، اسیدهای چرب چند غیر اشباع (PUFA: Polyunsaturated Fatty Acid)، کلسترول رژیمی، فیبر غذایی، ویتامین های A، C، E، بتاکاروتن، آهن، مس، روی، سلنیم و منگنز، در ابتدا، هفته چهارم، هفته هشتم و انتهای مطالعه توسط پرسشنامه یادآمد ۲۴ ساعته خوراک جمع آوری و با نرم افزار Nutritionist IV تجزیه و تحلیل شد. میزان فعالیت بدنی افراد در ابتدا و انتهای مطالعه توسط پرسشنامه بین المللی فعالیت بدنی (IPAQ: International Physical Activity Questionnaire) از طریق مصاحبه با افراد به دست آمد. از بیماران خواسته شد در طول مطالعه در رژیم غذایی و فعالیت بدنی معمول خود تغییری ایجاد نکنند.

در مدت ۱۲ هفته مداخله، با بیماران تماس

رسول اکرم (ص)، که با استناد به نتیجه آزمایش کشت بافت، ابتلا به عفونت هلیکوباکتریلوری در آنها تشخیص داده شده بود، تعدادی بیمار که واجد شرایط ورود و همچنین داوطلب شرکت در مطالعه بودند، انتخاب شده و برای شرکت در مطالعه از آنها دعوت به عمل آمد. این افراد پس از شرکت در جلسه معرفی طرح و تکمیل رضایت نامه کتبی وارد مطالعه شدند.

برای تعیین حجم نمونه از داده های اولیه استفاده شد. برای متغیر وابسته کیفی ریشه کنی عفونت، از مطالعه مایر و برای متغیرهای وابسته کمی، از تحقیقات باربوسا و سیف الله (۲۳) به کار گرفته شد (۲۳، ۱۹، ۲۲). به گونه ای که بتوان فرضیه عدم تفاوت در میزان ریشه کنی عفونت و سطح نشانگرهای التهابی سرم بین دو گروه را در سطح احتمال خطای نوع اول  $\alpha=0.05$  و با توان آزمون  $1-\beta=0.80$  رد کرد. سپس برای اطمینان از این که با حجم نمونه مورد استفاده، میتوان میزان تغییرات ایجاد شده در همه متغیرهای وابسته را پس از اعمال مداخله به خوبی نشان داد، بیشترین تعداد نمونه محاسبه شده در نظر گرفته شد. به این ترتیب حجم نمونه در هر گروه ۳۰ نفر محاسبه شد که با احتساب ۱۵٪ ریزش، ۳۵ نفر در هر گروه انتخاب شدند.

در ابتدای پژوهش فرم جمع آوری اطلاعات عمومی با روش مصاحبه تکمیل شد. برای هریک از افراد، وزن با استفاده از ترازوی seca، با لباس سبک و با دقت ۰/۵ کیلوگرم و قد با استفاده از متر نواری در حالت ایستاده و مستقیم توسط خط کشی که روی سر فرد قرار داده شده، بدون کفش و با دقت ۰/۵ سانتی متر اندازه گیری و نمایه توده بدن با تقسیم نمودن وزن (کیلوگرم) به مجذور قد (متر مربع) محاسبه شد.

در شروع مطالعه، از افراد پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی ۱۰ سی سی نمونه خون گرفته شد.

پس از انجام بررسی های لازم، مدت پژوهش ۱۲ هفته در نظر گرفته شد و افراد بر اساس گروهی که به طور تصادفی در آن قرار گرفتند، ۱۶۸ کپسول حاوی امگا-۳ یا دارونما دریافت کرده و از

گرفت. مقایسه تفاوت در ریشه کنی عفونت بین دو گروه توسط آزمون کای اسکور صورت گرفت. مقایسه تفاوت در فراسنج‌های بیوشیمیایی خون، قبل و بعد از مداخله در هر گروه، در متغیرهای با توزیع نرمال توسط آزمون t زوج (Paired T-test) و در متغیرهای با توزیع غیر نرمال توسط آزمون Wilcoxon و در ابتدا و انتهای مطالعه بین دو گروه، در متغیرهای با توزیع نرمال توسط آزمون t مستقل (Independent T-test) و در متغیرهای با توزیع غیر نرمال توسط آزمون Mann-Whitney انجام شد. اختلافات با  $p \leq 0.05$  به عنوان اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد.

انجام این پژوهش از نظر اخلاقی فاقد اشکال بوده و از نظر رعایت اصول اخلاقی، مورد تأیید کمیته اخلاق دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران (شماره نامه ۲۴۰۲ به تاریخ ۱۳۸۹/۷/۱۸) قرار گرفت و در مرکز ثبت کارآزمایی ایرانیان با شماره IRCT 201101122709N16 به ثبت رسید.

### یافته‌ها

از ۷۰ نفری که وارد پژوهش شدند، ۶۴ نفر (۳۱ نفر در گروه آزمون و ۳۳ نفر در گروه کنترل) پژوهش را به پایان رسانده و ۶ نفر خارج شدند. دلایل خروج افراد شامل مهاجرت، عوارض ناشی از مصرف دارو و مکمل و عدم تمایل به ادامه

تلفنی گرفته می‌شد تا ضمن رفع مشکلات احتمالی، از مصرف داروهای تجویز شده و مکمل‌ها اطمینان حاصل شود. پس از پایان ۱۲ هفته از بیماران خواسته شد برای تست ریشه کنی هلیکوباکتریلوری و آزمایش خون مجدد در حالت ناشتا مراجعه کنند. کلیه بررسی‌های اولیه به جز قد تکرار شد.

سطح سرمی IL-6 و IL-8 با روش ELISA و با استفاده از کیت شرکت Bendermed ساخت کشور اتریش به ترتیب با حساسیت 0.92 pg/ml و 2.0 pg/ml، سطح hs-CRP با روش ELISA و با استفاده از کیت شرکت IBL ساخت کشور آلمان با حداقل غلظت قابل تشخیص 0.02 µg/ml و سطح TAC با روش رنگ‌سنجی (FRAP: Fluorescence Recovery After Photobleaching) و با استفاده از معرف (2,4,6-tri[2-pyridyl]-s-triazine) ساخت شرکت سیگمای کشور آمریکا با حداکثر غلظت قابل اندازه‌گیری 3000 nmol/lit محاسبه شده است.

ورود اطلاعات و آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد. در مورد متغیرهای کمی، داده‌ها به کمک میانگین و انحراف میانگین (به صورت  $x \pm SD$ ) نمایش داده شدند. در مورد متغیرهای کمی، نرمال بودن توزیع ابتدا با استفاده از آزمون کولموگوروف اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov) مورد ارزیابی قرار

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار متغیرهای سن، جنس، وزن و نمایه توده بدن در ابتدا و انتهای مطالعه به تفکیک دو گروه دریافت کننده مکمل ایکوزاپنتانویک اسید (EPA) و دارونمای MCT

متغیر	زمان	اسید چرب EPA (۳۱ نفر)	دارونما (۳۳ نفر)	p-value*
سن (سال)	ابتدای مطالعه	۹/۱۵±۳۵/۵۴	۱۰/۹۲±۳۸/۶۰	۰/۴۱
جنس	مذکر	۳۸/۷٪ (۱۲)	۳۶/۴٪ (۱۲)	۰/۹۲
	مؤنث	۶۱/۳٪ (۱۹)	۶۳/۶٪ (۲۱)	
وزن (کیلوگرم)	ابتدای مطالعه	۶۸/۱۱±۱۲/۳۵	۷۳/۸۱±۱۱/۰۰	۰/۱۷
	انتهای مطالعه	۶۹/۲۳±۱۱/۲۴	۷۱/۷۲±۱۱/۴۲	۰/۲۶
p-value**		۰/۱۳	۰/۲۳	—
نمایه توده بدن (مترمربع/کیلوگرم)	ابتدای مطالعه	۲۴/۱۷±۳/۵۲	۲۶/۲۲±۳/۴۲	۰/۰۴
	انتهای مطالعه	۲۴/۳۵±۳/۷۲	۲۶/۲۰±۳/۰۹	۰/۰۵۳
p-value**		۰/۱۸	۰/۱۹	—

\* بر اساس آزمون t مستقل (Independent T-Test) از نظر توزیع سن، جنس و وزن، بین گروه آزمون و کنترل، در ابتدای پژوهش، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت، در حالی که از نظر نمایه توده بدنی، بین دو گروه در ابتدای مطالعه تفاوت معنی‌دار وجود داشت.

\*\* بر اساس آزمون t زوج (paired t-test) از نظر توزیع وزن و نمایه توده بدن، درون هر دو گروه، بین ابتدا و انتهای پژوهش، تفاوت معنی‌دار وجود نداشت.

p-value*	دارونما (نفر ۳۳)	اسید چرب EPA (نفر ۳۱)	گروه متغیر / زمان	
			ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه
۰/۳۶	۱/۵۵ ± ۲/۳۷	۱/۱۳ ± ۱/۶۱	ابتدای مطالعه	IL-6 (pg/ml)
۰/۵۲	۰/۸۲ ± ۱/۲۰	۰/۶۵ ± ۰/۷۷	انتهای مطالعه	p-value**
—	۰/۰۰۲	۰/۰۰۵		
۰/۲۲	۶/۴۵ ± ۷/۰۰	۵/۱۱ ± ۷/۲۵	ابتدای مطالعه	IL-8 (pg/ml)
۰/۱۴	۵/۲۸ ± ۵/۰۸	۳/۸۲ ± ۵/۲۸	انتهای مطالعه	p-value**
—	۰/۷۸	۰/۰۱		
۰/۵۶	۴/۳۷ ± ۳/۸۱	۳/۶۶ ± ۳/۵۶	ابتدای مطالعه	hs-CRP (μg/ml)
۰/۰۲	۳/۵۲ ± ۲/۷۰	۲/۱۸ ± ۲/۱۱	انتهای مطالعه	p-value**
—	۰/۴۵	۰/۰۰۲		
۰/۵۳	۶۴۶/۶۵ ± ۱۶۹/۲۱	۶۲۲/۹۱ ± ۱۳۰/۷۰	ابتدای مطالعه	TAC (nmol/lit)
۰/۲۹	۶۵۴/۴۵ ± ۱۳۳/۰۹	۶۲۱/۹۱ ± ۱۱۰/۶۳	انتهای مطالعه	p-value**
—	۰/۷۱	۰/۹۶		

\* در مورد متغیرهای IL-6، IL-8، hs-CRP به علت غیر نرمال بودن توزیع متغیرها، از آزمون من-ویتنی (Mann-Whitney) و در مورد متغیر TAC به علت نرمال بودن توزیع متغیر از آزمون t مستقل (Independent T Test) استفاده شد.

\*\* در مورد متغیرهای IL-6، IL-8، hs-CRP به علت غیر نرمال بودن توزیع متغیرها، از آزمون ویلکاکسون (Wilcoxon) و در مورد متغیر TAC به علت نرمال بودن توزیع متغیر از آزمون t زوج (Paired t-test) استفاده شد.

مطالعه اثر معنی داری داشته باشد و اثر آن به عنوان مخدوش کننده در تفسیر نتایج مطرح نمی‌باشد.

مقایسه رژیم غذایی بیماران در ابتدای پژوهش نشان داد دریافت کل کالری، کربوهیدرات، پروتئین، چربی، اسیدهای چرب اشباع (SFA)، اسیدهای چرب تک غیر اشباع (MUFA)، اسیدهای چرب چند غیر اشباع (PUFA)، کلسترول رژیم، فیبر غذایی، ویتامین های A، C، E، بتاکاروتن، آهن، مس، روی، سلنیم و منگنز بین دو گروه در ابتدای مطالعه تفاوت معنی داری نداشت ( $p \geq 0.05$ ). به علاوه، در هر دو گروه، تفاوت معنی داری در شاخص های نام برده قبل و بعد از مداخله مشاهده نشد ( $p \geq 0.05$ ). همچنین تفاوتی در سطح متغیرهای بیوشیمیایی مورد بررسی در ابتدای مطالعه بین دو گروه دیده نشد (جدول ۲).

در پایان پژوهش و پس از انجام مداخله، میزان ریشه کنی عفونت بین گروه دریافت کننده EPA و گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت ( $p = 0.8$ ) (جدول ۳).

بررسی یافته های پژوهش نشان داد سطح سرمی hs-CRP ( $p = 0.027$ ) در گروه دریافت

همکاری بود.

گروه آزمون شامل ۱۲ مرد و ۱۹ زن با میانگین سنی  $35/54 \pm 9/15$  و گروه کنترل شامل ۱۲ مرد و ۲۱ زن با میانگین سنی  $38/60 \pm 10/92$  سال بود. از نظر توزیع سن، جنس، وزن و میزان فعالیت بدنی، بین گروه آزمون و کنترل، درابتدای پژوهش، تفاوت معنی داری وجود نداشت ( $p \geq 0.05$ ). در حالی که از نظر نمایه توده بدنی تفاوت معنی دار بود. در حقیقت میانگین نمایه توده بدنی افراد در گروه شاهد به طور معنی دار بیشتر از گروه EPA بود ( $p = 0.04$ ). همچنین در میانگین وزن، نمایه توده بدنی و میزان فعالیت بدنی هر دو گروه، طی مدت پژوهش، تغییر معنی داری مشاهده نشد ( $p \geq 0.05$ ) (جدول ۱).

از آنجا که این احتمال وجود داشت که تفاوت معنی دار در میانگین نمایه توده بدنی بین دو گروه مطالعه به عنوان عامل مخدوشگر بر شاخص های مورد مطالعه تأثیر داشته باشد، از آنالیز آماری Cochran's & Mantel-Haenszel کمک گرفته شد. نتایج این آنالیز نشان داد تفاوت میانگین نمایه توده بدنی بیماران در دو گروه مطالعه نمی تواند بر معنی داری شاخص های مورد

جدول ۳- یافته های مربوط به میزان ریشه کنی عفونت هلیکوباکتریپیلوری در بیماران به تفکیک دو گروه دریافت کننده مکمل ایکوزاپنتانویک اسید (EPA) و

دارونمای MCT

p-value*	مجموع (۶۴ نفر)		دارونما (۳۳ نفر)		اسید چرب EPA (۳۱ نفر)		گروه وضعیت ریشه کنی
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۰/۸	۳۲	۵۰	۱۷	۵۱/۵	۱۵	۴۸/۴	ریشه کنی عفونت
	۳۲	۵۰	۱۶	۴۸/۵	۱۶	۵۱/۶	عدم ریشه کنی عفونت
	۶۴	۱۰۰	۳۳	۱۰۰	۳۱	۱۰۰	مجموع

\* بر اساس آزمون کای اسکوئر (chi-square) تفاوت معنی داری در میزان ریشه کنی عفونت بین دو گروه پس از پایان پژوهش وجود ندارد.

داروهای پنتوپرازول و کلاریترومایسین در رژیم ۳ دارویی ریشه کنی عفونت، به مدت ۷ روز، در ریشه کنی عفونت مفید باشد که با نتایج مطالعه ما همخوانی داشت (۱۹). محققین این مطالعه دلیل عدم تأثیر این نوع اسید چرب امگا-۳ را بر ریشه کنی عفونت هلیکوباکتریپیلوری به این صورت توضیح دادند که ممکن است القاء آنزیم های متابولیک خانواده سیتوکروم P450 توسط مکمل Eicosapen منجر به کاهش غلظت پلاسمایی داروهای مورد استفاده در درمان عفونت شده باشد. القاء آنزیم های خانواده سیتوکروم P450 توسط مکمل Eicosapen اخیرا در موش ها توصیف شده است. ایزوفرم های سیتوکروم P450 در متابولیسم داروهای مورد استفاده در ریشه کنی عفونت در مطالعه مایر درگیر هستند (۱۹). اهمیت بیان آنزیم سیتوکروم P450 2C19 برای اثر بخشی ریشه کنی هلیکوباکتریپیلوری اخیرا نشان داده شده است (۱۹). برخی مطالعات حداقل میزان ریشه کنی عفونت پس از دریافت PUFAs را ناشی از میزان ناکافی PUFA و یا مدت درمان کوتاه ذکر کرده اند (۲۰). در مطالعه دیگری نشان داده شد که اینکوباسیون هلیکوباکتریپیلوری در شرایط میکروآتروفیل با محدوده ای از اسیدهای چرب چندغیراشباع (PUFAs) شامل اسید لینولئیک، اسید آراشیدونیک، اسید لینولنیک (n-6)، اسید لینولنیک (n-3) و EPA اثر مهاری بر رشد این میکروب دارد. در مطالعات با اسید لینولنیک در غلظت های 0.001 M، تقریبا همه میکروارگانیزم ها کشته شدند. در غلظت های پایین تر PUFAs، ممانعت از حرکت هلیکوباکتریپیلوری مشاهده شد. البته تحقیق حاضر اثر مهاری مصرف PUFAs را

کننده EPA نسبت به گروه کنترل به طور معنی دار کاهش داشت، در حالی که سطح IL-6، IL-8 و TAC ( $p \geq 0.05$ ) بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت (جدول ۲).

بررسی فاکتورهای سرمی در گروه دریافت کننده EPA، قبل و بعد از مداخله، نشان داد سطح سرمی IL-6 ( $p=0.005$ )، IL-8 ( $p=0.01$ ) و hs-CRP ( $P=0.002$ ) کاهش معنی دار داشته است در حالی که تغییرات سطح TAC ( $p=0.29$ ) معنی دار نبود. همچنین سطح IL-6 سرم در گروه شاهد نیز به طور معنی دار کاهش یافته بود ( $p=0.002$ ) (جدول ۲).

### بحث و نتیجه گیری

یافته های پژوهش حاضر نشان داد مکمل یاری با مکمل morEPA اثری بر میزان ریشه کنی عفونت هلیکوباکتریپیلوری نداشت. همچنین این نوع مکمل کاهش معنی داری در سطح سرمی hs-CRP ایجاد کرد، در حالی که باعث تغییر معنی داری در سطح IL-6 و IL-8 نشد.

با توجه به این که در برخی مطالعات دیده شده است که اسیدهای چرب بلند زنجیره ای امگا-۳ (EPA و DHA) در برخی شرایط فعالیت ضد باکتریایی علیه هلیکوباکتریپیلوری دارند، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر مکمل یاری با EPA بر ریشه کنی هلیکوباکتریپیلوری و سطح برخی نشانگرهای التهابی سرم انجام شد (۱۹-۲۱). در این پژوهش، مکمل یاری با مکمل morEPA اثری بر میزان ریشه کنی عفونت هلیکوباکتریپیلوری نداشت. در تحقیقی دریافت روزانه ۱/۵ گرم مکمل Eicosapen به جای داروی مترونیدازول، در کنار

مدت مداخله بیش از مطالعه ما بود، ولی غلظت پایه فاکتورهای مورد بررسی در بیماران این مطالعه پایین تر از پژوهش ما بوده و کاهش مشاهده شده پس از انجام مداخله به لحاظ آماری معنی دار گزارش نشد؛ این مسئله می تواند علت عدم تأثیر مداخله فوق بر متغیرهای وابسته باشد (۲۸). نتایج مطالعه سیف الله، بر خلاف نتایج تحقیق ما، حاکی از این بود که دریافت روزانه 1.3g مکمل EPA+DHA به نسبت ۲:۱ در بیماران همودیالیزی به مدت ۱۲ هفته باعث کاهش معنی دار در سطح CRP سرم می شود. در این مطالعه نیز غلظت پایه فاکتورهای مورد بررسی در بیماران بسیار بیشتر از بیماران پژوهش ما بود و شاید به همین دلیل، با وجود استفاده از دوز (میزان) کمتر از مطالعه ما، کاهش مشاهده شده در فاکتور التهابی مورد بررسی معنی داری آماری داشته است؛ زیرا این مطالعه بر این اعتقاد است که اثرات ضد التهابی PUFAs امگا-۳ در افرادی که سطح پایه CRP سرم آنها بالاتر باشد، بهتر نمایان می شود (۲۳). نتایج مطالعه دیگری، مشابه با یافته های پژوهش ما، نشان داد دریافت پیراروده ای مخلوطی از روغن ها، حاوی ۶/۴ گرم اسید چرب امگا-۳ به مدت ۵ روز در بیماران سپتیک، باعث کاهش معنی دار غلظت IL-6 می شود (۲۲). با این که مدت مداخله در این مطالعه بسیار کوتاهتر از مطالعه ما بود، به علت میزان بالای امگا-۳ و غلظت سرمی بسیار بالاتر IL-6 در بیماران سپتیک نسبت به بیماران مطالعه ما، نتایج معنی داری مشاهده شد (۲۸). مکانیسم هایی که توسط آن اسیدهای چرب امگا-۳ ممکن است از تولید سیتوکین های پیش التهابی ممانعت کنند، به وسعت بررسی شده است. اثرات امگا-۳ بر بیان ژن سیتوکین های التهابی از مسیری اثر می گذارند که فعالیت فاکتورهای رونویسی، به احتمال بیشتر، گیرنده های پراکسیزومی تکثیر شونده فعال شده (PPAR: Peroxisome Proliferator Activated Receptor) و فاکتور هسته ای kappa B (NF-kB: Nuclear Factor kappa-B) را تعدیل کند. PPAR- $\gamma$  در یک حالت ضد التهابی عمل کرده، مستقیماً بیان ژن التهابی را تنظیم

بر رشد هلیکوباکتریپیلوری به صورت *in vivo* نشان نداد که مشابه یافته های پژوهش ما بود. علت احتمالی اثر مثبت PUFAs بر مهار رشد هلیکوباکتریپیلوری این گونه ذکر شده است. هنگامی که PUFAs در محیط کشت بی هوازی با باکتری های گرم منفی اینکوبه (Incubation) می شوند، به درون غشاهای خارجی تر سلول ارگانسیم گرم منفی وارد شده و سیالیت غشا را به طور معنی دار افزایش می دهند. با باز شدن کانال های نفوذپذیری، بین ارگانسیم و محیط اطراف، شیب غلظتی (برای مثال برای یون هیدروژن) ایجاد شده و باعث از هم پاشیدگی سول ارگانسیم و در نتیجه مرگ آن می شود (۲۱).

در پژوهش حاضر، مکمل یاری با مکمل morEPA کاهش معنی داری در سطح سرمی hs-CRP ایجاد کرد، در حالی که باعث تغییر معنی داری در سطح IL-6 و IL-8 نشد. البته یافته های این پژوهش نشان داد میانگین سطح IL-6 سرم علاوه بر گروه EPA، در گروه شاهد نیز به طور معنی دار کاهش یافته است. از آنجا که برخی مطالعات نشان داده اند، سطح IL-6 سرم تا زمانی که عفونت هلیکوباکتریپیلوری وجود داشته باشد بالا بوده و غلظت آن پس از درمان دارویی عفونت به تدریج کاهش خواهد یافت و با توجه به این که در مطالعه ما بیماران گروه شاهد نیز همانند گروه مداخله، پروتکل دارویی ریشه کنی عفونت را دریافت کرده اند، پدیده مشاهده شده می تواند به علت اثر درمان دارویی عفونت بر سطح این فاکتور التهابی باشد (۲۵ و ۲۶).

با توجه به این که تاکنون مطالعه ای بر روی اثر اسیدهای چرب امگا-۳ بر فاکتورهای التهابی یا ظرفیت تام آنتی اکسیدانی سرم در بیماران آلوده به هلیکوباکتریپیلوری انجام نشده است، به بررسی اثرات متفاوت این نوع اسید چرب در بیماری های مختلف می پردازیم.

داده های مطالعه ای در بیماران مبتلا به آلزایمر هیچ اثری از دریافت روزانه ۴ گرم مکمل امگا-۳ (حاوی 150 mg EPA و 430 mg DHA) به مدت ۶ ماه بر سطح پلاسمایی IL-6 و hs-CRP نشان نداد (۲۷). در این تحقیق اگرچه میزان مکمل و

کاتالاز (آنزیم آنتی اکسیدانی) را در پراکسی زوم ها و سیتوپلاسم افزایش داده و بنابراین موجب بهبود دفاع در برابر رادیکال های آزاد شوند.

۲) مکمل یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ موجب جایگزینی آنها به جای اسیدهای چرب PUFA می شود که مورد حمله رادیکال های اکسیژن قرار گرفته اند.

۳) از طریق مهار بیان ژنی و تجزیه DNA باعث مهار استرس اکسیداتیو ایجاد کننده آپوپتوز می شود.

۴) سایر مکانیسم ها مانند تغییر در سنتز پروستاگلاندین ها، تغییر در رونویسی ژن، جلوگیری از انتقال اسیدهای چرب امگا-۶ و تنظیم آنزیم های آنتی اکسیدانی و آپوپتوز (۳۲ و ۳۴).

البته اختلاف در نتایج مطالعات ممکن است به دلیل روش های متفاوت به کار رفته برای اندازه گیری این شاخص باشد، اما به هر حال باید توجه داشت که میزان غلظت PUFAs به ویژه EPA عامل تعیین کننده ای در ایجاد خطر استرس اکسیداتیو است (۳۵).

به طور کلی پژوهش حاضر نشان داد مکمل یاری با مکمل امگا-۳ EPA اثری بر ریشه کنی عفونت هلیکوباکترپیلوری، سطح نشانگرهای سری IL-6، IL-8 و TAC نداشت، در حالی که سطح سری hs-CRP را به طور معنی دار کاهش داد.

این تحقیق، اولین بررسی اثر اسید چرب امگا-۳ بلندزنجیره EPA بر ریشه کنی عفونت هلیکوباکترپیلوری، غلظت سری چندین سیتوکین ضد التهابی و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی در این بیماران بود. همچنین اطلاعات مربوط به چندین مخدوشگر بالقوه، شامل دریافت غذایی و سطح فعالیت بدنی برای همه شرکت کنندگان در دسترس بود. البته این پژوهش نقاط ضعفی نیز داشت؛ تعدادی از بیماران شرکت کننده در طول مطالعه، از پژوهش فوق خارج شده و ریزش داشتند. عدم اندازه گیری غلظت پلاسمایی اسیدهای چرب امگا-۳ برای کنترل بهتر پذیرش مکمل یاری بیماران نیز نقطه ضعف دیگری محسوب می شود. همچنین تعدد معیارهای ورود به مطالعه به ویژه عدم ابتلا به هرگونه بیماری

می کند، همچنین با فعال سازی NF-kB مداخله می کند (۲۹). NF-kB نیز نقش اصلی را در پاسخ های التهابی و ایمنی از طریق تنظیم ژن های کد کننده سیتوکین های پیش التهابی، مولکول های چسبنده، کموکین ها، فاکتورهای رشد و آنزیم های القا شونده مانند سیکلواکسیژناز (cyclooxygenase) و نیتریک اکسید سنتاز (nitric oxide syntase) دارد (۳۰). اسیدهای چرب امگا-۳ می توانند به PPAR آلفا و گاما که بیان ژن های هدف را تنظیم می کنند، باند شده و آنها را فعال کنند. PPAR ها نیز می توانند بیان ژن را از طریق تداخل با مولکول های سیگنالینگ مانند فاکتور هسته ای  $\kappa$  B (NF-kB) مهار کرده، بنابراین تولید سیتوکین های پیش التهابی را ممانعت می کنند (۳۱). تحقیقاتی که توانسته اند اثر دریافت امگا-۳ را بر نشانگرهای التهابی سرم نشان دهند، غالباً این مکانیسم را ذکر کرده اند (۲۲، ۲۳ و ۲۷).

در پژوهش حاضر، مکمل یاری با مکمل morEPA تفاوت معنی داری در سطح TAC سرم ایجاد نکرد. مطالعه تورنگ نیز نشان داد دریافت روزانه 2714 mg اسید چرب امگا-۳ (1548 mg EPA و 828 mg DHA) به مدت ۸ هفته بر ظرفیت تام آنتی اکسیدانی سرم بیماران مبتلا به دیابت نوع دو بی تأثیر است که مشابه نتایج مطالعه ما بود (۳۲). در پژوهش دیگری محققین اثر دریافت مکمل ۳ گرمی EPA به مدت ۳ ماه را بر افزایش ظرفیت تام آنتی اکسیدانی و آنتی اکسیدان های آنزیمی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو معنی دار یافته اند که با نتایج مطالعه ما تناقض داشت (۳۳). تحقیق دیگری نیز در مداخله ای بالینی به اثر دریافت مکمل ۳ گرمی حاوی 1.8 gr EPA+1.2 gr DHA به مدت ۱/۵ ماه بر افزایش سطح ظرفیت تام آنتی اکسیدانی سرم و ممانعت از تشدید استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به سرطان معده تحت شیمی درمانی پی برد (۳۴). مطالعاتی که اثر مثبت امگا-۳ را بر افزایش ظرفیت تام آنتی اکسیدانی سرم نشان داده اند، مکانیسم های متعددی را ذکر نموده اند:

۱) اسیدهای چرب امگا-۳ ممکن است سطح

3. Fuccio L, Laterza L, Zagari R M, Cennamo V, Grilli V, Bazolli F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ*. 2008;337: 746-50.

4. Nouraie M, Latifi-Navid S, Rezvan H, Radmard AR, Maghsudlu M, Zaer-Rezaii H, et al. Childhood hygienic practice and family education status determine the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Iran. *Helicobacter*. 2009 Feb;14(1): 40-6.

5. Bergonzelli G E, Donnicola D, Porta N, Corthésy-Theulaz I E. Essential Oils as Components of a Diet-Based Approach to Management of *Helicobacter* Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 October; 47(10): 3240-3246.

6. Laurila A, Bloigu A, Nayha S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P. Association of *Helicobacter pylori* Infection with elevated serum lipids. *Atherosclerosis*. 1999;142(1): 207-10.

7. Gillum R F. Infection with *Helicobacter pylori*, coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and systemic inflammation: the Third National Health and Nutrition Examination survey. *J Natl Med Assoc*. 2004 November; 96(11): 1470-1476.

8. Bone K. *Helicobacter*: a hidden factor in cardiovascular, digestive, autoimmune, and skin disorders. *Townsend Letter for Doctors and Patients*. 2006.

9. Houghton J, Macera-Bloch L S, Harrison L, Kim KH, Korah RM. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-1beta up-regulate gastric mucosal Fas antigen expression in *Helicobacter pylori* infection. *Infect Immun*. 2000 Mar; 68(3): 1189-95.

10. Basso D, Scrigner M, Toma A, Navaglia F, Di Mario F, Rugge M, Plebani M. *Helicobacter pylori* infection enhances mucosal interleukin-1 beta, interleukin-6, and the soluble receptor of interleukin-2. *Int J Clin Lab Res*. 1996; 26(3): 207-10.

11. Noach LA, Bosma NB, Jansen J, Hoek FJ, van Deventer SJ, Tytgat GN. Mucosal tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8 production in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol*. 1994 May;29(5): 425-9.

12. Karttunen RA, Karttunen TJ, Yousefi MM, el-Zimaity HM, Graham DY, el-Zaatari FA. Expression of mRNA for interferon-gamma, interleukin-10, and interleukin-12 (p40) in normal gastric mucosa and in mucosa infected with *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol*. 1997 Jan;32(1): 22-7.

13. Jung HC, Kim JM, Song IS, Kim CY. *Helicobacter pylori* induces an array of pro-inflammatory cytokines in human gastric epithelial cells: quantification of mRNA for interleukin-8, -1 alpha/beta, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor-alpha. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997 Jul;12(7): 473-80.

متابولیک، عدم مصرف هرگونه مکمل آنتی اکسیدانی و مکمل امگا-۳ و عدم سابقه ابتلای قبلی به عفونت مورد نظر، به کاهش هرچه بیشتر تعداد بیماران واجد شرایط شرکت در مطالعه منجر شده و فرآیند بیماریابی را با مشکلات بسیاری مواجه کرد.

انجام مطالعات مشابه با تعداد افراد بیشتر و مدت طولانی تر جهت مشاهده بهتر اثر امگا-۳ بر فاکتورهای التهابی، اجرای پژوهشی با استفاده از میزان متفاوت اسیدهای چرب امگا-۳ برای بررسی اثرات وابسته به میزان نشانگرهای التهابی و اندازه گیری غلظت اسیدهای چرب امگا-۳ در پلاسما میسر است. بیماران پس از دریافت مکمل برای اطمینان از میزان پذیرش مکمل، جذب مؤثر و شرح مکانیسم عمل ترکیبات پیشنهاد می شود.

### تقدیر و تشکر

این مقاله بخشی از پایان نامه خانم نفیسه خاندوزی در مقطع کارشناسی ارشد رشته تغذیه به راهنمایی آقای دکتر فرزاد شیدفر و مشاوره آقای دکتر شهرام آگاه و سرکار خانم آغا فاطمه حسینی در سال ۱۳۹۱ و کدپ ۱۱۰۱ می باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی تهران اجرا شده است. بدین وسیله نویسندگان مراتب قدردانی خود را از مسئولین محترم شرکت Minami-nutrition بلژیک، به دلیل اهدای مکمل های امگا-۳ به این پژوهش، پرسنل محترم اسکویی و درمانگاه مرکز آموزشی درمانی رسول اکرم (ص) و کلیه شرکت کنندگان در این پژوهش که اجرای این طرح جز با همکاری و مساعدت ایشان امکان پذیر نبود، اعلام می نمایند.

### منابع

1. Khadem Ansari MH, Omrani MD, Sayyah B, Khadem Ansari S. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the lipid, lipoproteins, apolipoprotein A-1, lipoprotein (a) and apolipoprotein-B in patients with gastritis. *African Journal of Microbiology Research*. 2010;4(1): 84-87.

2. Arabi MH, Alvani S, Ehteram H. Lipid Profile in Subjects with *Helicobacter pylori* Infection. *Iranian Journal of Pathology*. 2010; 5(4): 199-203.

25. Crabtree J E, Shallcross TM, Heatley RV, Wyatt J I. Mucosal tumour necrosis factor and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Gut*.1991; 32: 1473-1477.
26. Hong Lu, Jeng Yih Wu, Takahiko Kudo, Tomoyuki Ohno, David Y Graham, Yoshio Yamaoka. Regulation of Interleukin-6 Promoter Activation in Gastric Epithelial Cells Infected with *Helicobacter pylori*. *Molecular Biology of the Cell*.2005 Oct; 16: 4954-4966.
27. Freund-Levi Y, Hjorth E, Lindberg C, Cederholm T, Faxen-Irving G, Vedin I, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Inflammatory Markers in Cerebrospinal Fluid and Plasma in Alzheimer's Disease: The OmegaAD Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009. 27: 481-490.
28. Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Andridge R, Malarkey WB, Glaser R. Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: A randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2011 July: 11-20.
29. Luigi Ferrucci, Antonio Cherubini, Stefania Bandinelli, Benedetta Bartali, Annamaria Corsi, Fulvio Lauretani, et al. Relationship of Plasma Polyunsaturated Fatty Acids to Circulating Inflammatory Markers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 439-446.
30. Lawrence T, Willoughby DA, Gilroy DW. Anti-inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation. *Immunology*. 2002 Oct;2: 787-795.
31. De Caterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr*.2000; 71(suppl): 213S-23S.
32. Toorang F, Djazayeri A, Jalali M, Eshraghian MR, Farvid M, Pooya SH, et al. The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on HbA1c, total antioxidant capacity and superoxide dismutase and catalase activity in type 2 diabetic patients. *Iranian Journal of Food Sciences and Technology*.1387;3(4): 1-8. (Persain).
33. Sarbolouki SH, Djalali M, Dorosty AR, Djazayeri SA, Eshraghian MR, SAR Ebadi, et al. Effects of EPA and vitamin E on serum enzymatic antioxidants and peroxidation indices in patients with type II Diabetes Mellitus. *Iranian J Publ Health*.2010;39(3): 82-91.
34. Mahdavi R, Nemati A, Faizi I, Amani M, Alimohammadi Asl H, Mazani M, et al. Effect of  $\omega$ -3 Fatty Acid Supplementation on Oxidative Stress in Gastric Cancer Patients Undergoing Chemotherapy. *J Ardabil Univ Med Sci*. 2011;11(2): 166-175. (Persain).
35. Mori TA, Woodman RJ, Burke V, Puddey IB, Croft KD, Beilin LJ. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated- hypertensive type 2 diabetic subjects. *Free Radic Biol Med*. 2003 Oct; 35 (7): 772-781.
14. Yan CH, Lundgren A, Azem J, Sjöling A, Holmgren J, Svennerholm AM, et al. Natural killer cells and *Helicobacter pylori* infection: bacterial antigens and interleukin-12 act synergistically to induce gamma interferon production. *Infect Immun*. 2005 Mar; 73(3): 1482-90.
15. Jafar zadeh A, Hassan shahi GH, Nemati M. Serum Levels of High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) in *Helicobacter pylori*-Infected Peptic Ulcer Patients and Its Association with Bacterial CagA Virulence Factor. *Dig Dis Sci*. 2009 Jan 22. [Epub ahead of print]
16. Turner D, Prakesh S, Shah A, Hillary Steinhart, Stanley Zlotkin, Anne M. Griffiths. Maintenance of remission in inflammatory bowel disease using omega-3 fatty acids (fish oil): A Systematic Review and Meta-analyses. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17: 336-345.
17. Philip C Calder. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in and old tale. *Biochimie*.2009;91: 791-795.
18. Friedman A, Moe S. Review of the effects of omega-3 supplementation in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1: 182-192.
19. Meier R, Wettstein A, Drewe J, Geiser HR. Fish oil (Eicosapen) is less effective than metronidazole, in combination with pantoprazole and clarithromycin, for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15: 851-855.
20. Giuseppe F, Maria Teresa P, Alessandra P, Dina M, Adriana M, Renzo C, et al. Polyunsaturated Fatty Acid Dietary Supplementation: An Adjuvant Approach to Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Nutrition Research*. 2000; 20(7): 907-916.
21. Thompson L, Cockayne A, Spiller R C. Inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on the growth of *Helicobacter pylori*: a possible explanation of the effect of diet on peptic ulceration. *Gut*.1994 November;35(11): 1557-1561.
22. Barbosa Vera M, Miles EA, Calhau C, Lafuente E, Calder PC. Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial. *Critical Care*. 2010;14(5): 1-11.
23. Akber Saifullah, Bruce AWatkins, Chandan Saha, Yong Li, Sharon MMoe, Allon NFriedman. Oral fish oil supplementation raises blood omega-3 levels and lowers C-reactive protein in haemodialysis patients—a pilot study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22: 3561-3567.
24. Tomoyuki O, Masakazu K, Yoshio Y, Shigeyoshi I, Toshiro Y, Shoji M, et al. Antimicrobial Activity of Essential Oils against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*.2003; 3(8): 207-215.

## The effects of Eicosapentaenoic Acid (EPA) on *Helicobacter pylori* eradication, some serum inflammatory factors and total antioxidant capacity

**Nafiseh Khandouzi**, MSc. Nutritionist, Nutrition and Biochemistry Group, Health Faculty, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. [n-khandouzi@razi.tums.ac.ir](mailto:n-khandouzi@razi.tums.ac.ir)

\***Farzad Shidfar**, MD. Associate Professor of Nutrition, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. (\*Corresponding author). [f-shidfar@tums.ac.ir](mailto:f-shidfar@tums.ac.ir)

**Shahram Agah**, MD. Associate Professor of Gastroenterology and Hepatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. [sh-agah@sina.tums.ac.ir](mailto:sh-agah@sina.tums.ac.ir)

**Agha Fatemeh Hosseini**, MSc of Statistics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. [hosseini\\_f@tums.ac.ir](mailto:hosseini_f@tums.ac.ir)

### Abstract

**Background:** As regard to high prevalence of *Helicobacter pylori* infection and complication of its persistence, as well as anti-bacterial activity against of it and anti-inflammatory properties of n-3 FAs, the present study was done with purpose of the effects of supplementation with EPA on the eradication of *H.pylori*, level of some serum inflammatory markers and total antioxidant capacity.

**Methods:** Inadouble-blind, placebo-controlled clinical trial, 64 *H. pylori* positive patients (31 patients in intervention group and 33 patients in control group), along with tetra-drugs *H.pylori* eradication regimen, randomly received daily 2 grams EPA supplement or MCT oil as placebo for 12 weeks. Dietary intake data was collected by 24hour food recall and analyzed by Nutritionist IV software. Fasting blood, weight, height and level of physical activity were sampled and measured at the first and the end of the study.

**Results:** Distribution of sex and mean of age, weight, daily intake of energy, macronutrients, micronutrients related to antioxidant status, level of physical activity and biochemical variables, didn't have any differences between 2 groups at the first of the study. Furthermore, significant differences in weight, level of physical activity and daily food intake was not seen in any of 2 groups before and after study. Eradication rate of infection, the level of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and total antioxidant capacity (TAC) didnot have significant difference between 2 groups. The level of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) statistically was decreased in EPA group ( $p=0.02$ ).

**Conclusions:** 12 weeks supplementation with EPA didnot have significant effect on eradication of *H.pylori*, serum level of IL-6, IL-8 and TAC, while it can decrease the level of hs-CRP.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, EPA, Eradication, Serum inflammatory factors, TAC.