

POTENSI KOMBINASI NANOPARTIKEL FULLERENOL DAN INHIBITOR UREASE DALAM TATALAKSANA INFEKSI *HELICOBACTER PYLORI*: SEBUAH KAJIAN LITERATUR

Nathaniel Gilbert Dyson,¹ Aldithya Fakhri²

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Depok

ABSTRAK

Korespondensi:

Nathaniel Gilbert Dyson

Email Korespondensi:

nathanielgilbert88@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 07 Agustus 2021
Selesai revisi: 01 November
2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.441

Pendahuluan: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) menginfeksi lebih dari 50% populasi manusia di dunia. Hingga saat ini, tatalaksana farmakologis untuk infeksi *H. pylori* masih memiliki banyak tantangan, terutama resistansi antibiotik dan efek samping penggunaan PPI. Berbagai studi terbaru mengungkap bahwa nanopartikel fulleranol yang dimodifikasi dan dikombinasikan dengan inhibitor urease memiliki kemampuan untuk mengeradikasi *H. pylori*.

Metode: Pencarian literatur dilakukan pada tiga *database*, yaitu PubMed, Scopus, dan Google Scholar, dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan sebelumnya. Hasil pencarian dengan metode tersebut didapatkan 5 studi yang terpilih yang digunakan dalam kajian literatur ini.

Pembahasan: Nanopartikel fulleranol dapat mengalami proses *pinacol rearrangement* dan memiliki gugus fungsional karboksil atau karbonil yang dapat berperan menyerupai aktivitas enzim peroksidase untuk menghancurkan polisakarida pada dinding sel *H. pylori*. Biotoksitas dari nanopartikel fulleranol termodifikasi pada uji toksisitas dengan *Drosophila melanogaster* menunjukkan tidak adanya efek samping yang berarti. Inhibitor urease, seperti katekol dan p-benzonequinol, dapat menurunkan sintesis ammonia sehingga menurunkan pH lumen lambung. Kondisi ini akan menghambat pertumbuhan *H. pylori* dan meningkatkan kerja nanopartikel fulleranol termodifikasi. Biotoksitas dari inhibitor urease juga sangat rendah dibuktikan dengan terjadinya perubahan morfologis sel glioblastoma (GL-15) manusia secara *in vitro* konsentrasi di atas 200 μ M.

Simpulan: Nanopartikel fulleranol memiliki sifat seperti enzim peroksidase yang dapat menghancurkan dinding sel *H. pylori*. Sedangkan inhibitor urease mampu menurunkan sintesis ammonia sehingga menurunkan pH dan mencegah infeksi. Kombinasi antara nanopartikel fulleranol dan inhibitor urease sangat potensial sebagai alternatif tatalaksana infeksi *H. pylori*.

Kata Kunci: *H. pylori*, Inhibitor urease, Nanopartikel fulleranol

THE POTENCY OF FULLERENOL NANOPARTICLES AND UREASE INHIBITORS AS TREATMENT OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Background: Over 50% of global population have been infected by *H. pylori*. However, current pharmacological management of *H. pylori* infection still possess many challenges, especially antibiotic resistance and side effects of PPI drugs usage. Recent studies have found that fullereneol nanoparticles and urease inhibitors are potential to eradicate *H. pylori* infection.

Methods: Literature search is done from three international databases, namely PubMed, Scopus, and Google Scholar, independently with previously stated inclusion and exclusion criteria. The final search results in 5 eligible studies which will further be discussed.

Discussion: Fullereneol nanoparticles can undergo a pinacol rearrangement and have carboxyl or carbonyl functional group that can act similarly like peroxidase enzyme activity to destroy polysaccharides in the cell wall of *H. pylori*. Biototoxicity of the fullereneol nanoparticles in the toxicity test with the *Drosophila melanogaster* showed no significant side effects. On the other hand, urease inhibitors such as catechol and *p*-benzonequinol, can decrease ammonia synthesis and lower the pH in the gastric lumen. This condition inhibit growth of *H. pylori* and increase the work of fullereneol nanoparticles. Biototoxicity of urease inhibitors are also very low, proved by the morphological changes of human glioblastoma cells (GL-15) in vitro at concentrations above 200 M.

Conclusion: Fullereneol nanoparticles act similarly like proxidase enzyme to destroy the cell wall of *H. pylori*. On the other hand, urease inhibitors decrease ammonia synthesis and lower gastric lumen pH to prevent infection. Combination of fullereneol nanoparticles and urease enzyme inhibitors are highly potential as pharmacological treatment of *H. pylori*.

Keywords: Fullereneol nanoparticles, *H. pylori*, Urease inhibitors

1. PENDAHULUAN

Helicobacter pylori (*H.pylori*) merupakan bakteri gram negatif berbentuk batang spiral yang dapat ditemukan pada lambung manusia. Infeksi *H. pylori* dapat menyebabkan berbagai penyakit gastrointestinal, seperti gastritis kronis, penyakit tukak peptik, kanker laring, kanker lambung dan *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT) *lymphoma*. Selain itu, dalam beberapa studi lainnya, ditemukan pula bahwa infeksi *H. pylori* berhubungan dengan kondisi defisiensi vitamin B12, defisiensi zat besi, dan idiopathic thrombocytopenia.^[1,2]

Infeksi *H. pylori* merupakan salah satu isu kesehatan yang sangat urgen mengingat lebih dari 50% populasi manusia di dunia saat ini telah terinfeksi. Berdasarkan studi Syam et al (2015), prevalensi infeksi *H. pylori* di Indonesia

mencapai angka rata-rata 22,1%. Namun, angka ini sangat bervariasi pada etnis dan lokasi tinggal yang berbeda, dimana etnis Batak memiliki prevalensi tertinggi sebesar 40%.^[3,4]

Sifat patogenisitas yang dimiliki *H. pylori* terkait dengan kemampuannya untuk bertahan hidup di lingkungan yang sangat asam, seperti di lambung. *H. pylori* memiliki beberapa faktor virulensi, seperti membran vesikel, VacA dan CagA yang bersifat sangat toksik dan dapat memicu berbagai penyakit, termasuk kanker.^[5,6]

Hingga saat ini, tatalaksana farmakologis lini pertama yang diberikan kepada pasien terinfeksi *H. pylori* berupa *triple therapy*, yaitu kombinasi antibiotik, seperti tetrasiklin dan metronidazole dengan *proton pump inhibitor* (PPI). Dalam beberapa kasus dimana lini pertama pengobatan

mengalami kegagalan, penambahan bismuth diusulkan sebagai terapi lini kedua atau *quadruple therapy*.^[7]

Namun, penggunaan antibiotik dalam upaya eradikasi *H. pylori* memiliki banyak tantangan dalam penerapannya. Salah satu hal utama yang menjadi perhatian adalah timbulnya resistansi antibiotik. Kasus yang paling banyak dilaporkan adalah resistansi terhadap metronidazole dengan jumlah kasus lebih dari 70% pada beberapa negara, seperti China dan Iran.^[8,9] Beberapa negara lain juga mengalami kenaikan tingkat resistansi terhadap metronidazole, seperti Polandia yang mengalami kenaikan jumlah kasus dari 36% menjadi 83%.^[10] Resistansi metronidazol diketahui diperantarai oleh beberapa mekanisme, salah satunya adalah pengurangan penyerapan antibiotik dan peningkatan pengeluaran antibiotik melalui dinding sel bakteri.^[11] Tidak hanya itu, clarithromycin sebagai bagian dari lini pertama *triple therapy*, juga telah dilaporkan mengalami banyak kasus resistansi. Meskipun jumlah kasus ini tidak setinggi pada kasus resistansi metronidazole, namun kasus ini marak ditemui di sebagian besar negara, seperti Spanyol, Italia, Iran, dan Amerika Serikat.^[12] Beberapa negara lain, seperti Iran, Polandia, Maroko, dan Jerman juga memiliki nilai resistansi di atas 20%.^[13] Sedangkan jumlah kasus resistansi clarithromycin di Indonesia dilaporkan sebesar 9%.^[14] Resistansi terhadap clarithromycin diperantarai oleh adanya beberapa mutasi titik dalam domain gen V asam ribonukleat ribosom (23R) 23S sehingga dapat menurunkan afinitas ribosom untuk clarithromycin. Di sisi lain, antibiotik lainnya seperti tetrasiklin atau amoksisilin juga dilaporkan mengalami resistansi meskipun dalam jumlah kasus yang lebih rendah.^[15]

Hal lain yang harus diperhatikan juga adalah penggunaan *proton pump inhibitor* (PPI) sebagai pendamping antibiotik. Penggunaan PPI dalam jangka panjang pasca pengobatan infeksi *H. pylori*.^[16] Sebuah penelitian lain juga melaporkan bahwa terdapat peningkatan risiko kanker lambung pada pasien yang diberikan PPI dalam jangka waktu yang lama.^[17] Pada awalnya, diketahui bahwa obat PPI dapat

menginduksi hiperplasia sel *enterochromaffin-like* (ECL). Selain itu, pada sebagian pasien ditemukan adanya peningkatan gastrin meski tidak signifikan. Sebuah studi lain dari Finlandia menemukan bahwa pasien dengan jumlah gastrin yang tinggi dalam beberapa tahun kedepan memiliki peningkatan risiko kanker lambung.^[18] Dapat ditarik suatu kesimpulan bahwa efek karsinogenik pada pengobatan PPI disebabkan oleh peningkatan jumlah gastrin di lambung, dan hal ini tentunya merupakan masalah yang sangat serius dan membutuhkan kajian lebih lanjut.

Efek samping tatalaksana farmakologis yang sangat merugikan tersebut membuat penulis tertarik menelusuri lebih lanjut mengenai alternatif lain tatalaksana farmakologis untuk infeksi *H. pylori*. Salah satu teknologi baru dalam dunia kedokteran yang berkembang sangat pesat akhir-akhir ini adalah nanopartikel. Dalam beberapa studi terkini, dijelaskan bahwa nanopartikel sangat potensial sebagai alternatif pengobatan dengan antibiotik, termasuk untuk eradikasi bakteri. Selain itu, penggunaan nanopartikel memiliki banyak kelebihan dalam hal spesifisitas dan efektivitas yang jauh mengungguli tatalaksana konvensional.^[19]

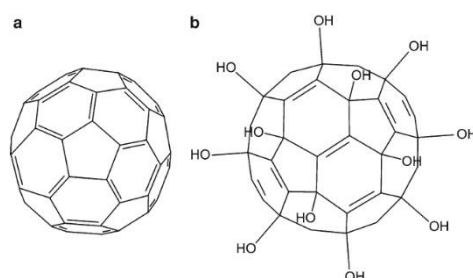
2. METODE

Kajian literatur ini disusun dengan menggunakan metode sebagai berikut oleh tim penelusuran literatur pada berbagai pusat data daring, yaitu PubMed, Scopus, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan adalah *H. pylori*, *fullerenol nanoparticles*, dan *urease inhibitors*. Kriteria inklusi yang digunakan dalam pencarian literatur ini yaitu literatur diterbitkan dalam kurun waktu 10 tahun terakhir, menguji efektivitas nanopartikel Fullerenol dan inhibitor urease terhadap eradikasi infeksi *H. pylori*, serta merupakan studi *in vivo* atau *in vitro*. Sedangkan kriteria eksklusi yang digunakan adalah studi yang tidak tersedia dalam bentuk akses penuh dan studi dalam bahasa selain Inggris dan Indonesia. Dari hasil pencarian literatur dengan metode tersebut,

3. PEMBAHASAN

3.1 Karakteristik Fisik dan Kimiawi Nanopartikel Fullerenol

Fullerena adalah kelompok molekul berukuran besar yang tersusun seluruhnya atas atom karbon hingga membentuk berbagai struktur, seperti bola (C60), elips (C70), atau silinder. Fullerena C60 memiliki struktur yang sangat khas, menyerupai bola sepak, sehingga sering disebut juga "buckyball". Fullerenol [C60(OH)_x] merupakan turunan polihidroksil dari Fullerena C60. Fullerenol memiliki diameter sekitar 1 nm dengan gugus hidroksil yang simetris pada setiap sisinya. Secara makroskopis, fullerenol tampak seperti zat amorf berwarna cokelat yang mudah larut dalam air maupun dimetil sulfoksida.^[21]



Gambar 1. Struktur (a) Fullerena C60 dan (b) Fullerenol C60(OH)₂₄^[21]

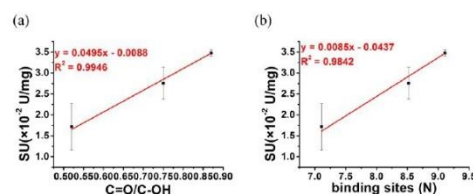
3.2 Mekanisme Kerja Nanopartikel Fullerenol

Dalam penelitian terbaru oleh Zhang *et al* (2020), Fullerenol yang dimodifikasi terbukti sangat potensial sebagai pengganti terapi lini pertama eradikasi *H. pylori* yang selama ini digunakan dalam dunia kedokteran. Fullerenol nanoparticles (FNPs) modifikasi tersebut memiliki sifat baru, yaitu dapat mengalami proses *pinacol rearrangement* yang mengubah gugus hidroksil vicinal menjadi gugus karbonil pada pH rendah/ asam. Hal tersebut ditunjukkan oleh adanya peningkatan rasio gugus C=O/C-O pada molekul FNPs. Perubahan bentuk molekul yang hanya terjadi pada lingkungan pH rendah ini menjadi keuntungan dalam segi spesifisitas dan efektivitas untuk eradikasi *H. pylori* pada lambung.^[20]

Menurut beberapa studi, ditemukan bahwa nanopartikel yang mengandung gugus fungsional karboksil

atau karbonil dapat berperan menyerupai aktivitas enzim peroksidase.^[22] Aktivitas peroksidase yang ditunjukkan oleh FNPs tersebut menunjukkan aktivitas eradikasi yang sangat baik terhadap *H. pylori*. Hal ini dilakukan FNPs dengan cara menghancurkan polisakarida pada dinding sel yang menyebabkan kehancuran dan kematian bakteri.^[20]

Selain itu, dalam studi lainnya oleh Wu *et al* (2010), ditemukan hubungan yang signifikan antara jumlah gugus karboksil molekul Fullerenol dengan kekuatan interaksi dengan protein. Hubungan ini ditunjukkan dalam hal semakin berkurangnya jumlah gugus karboksil pada molekul Fullerenol, maka kekuatan ikatan dengan protein akan semakin besar.^[23] Dalam hal ini, penurunan jumlah gugus karboksil yang diikuti peningkatan jumlah gugus karbonil pada FNPs ditemukan berhubungan dengan peningkatan kekuatan ikatan molekul FNPs dan enzim peroksidase dengan cara meningkatkan jumlah situs pengikatan aktif antara kedua molekul. Selain itu, peningkatan jumlah situs pengikatan yang aktif terbukti berhubungan dengan meningkatnya aktivitas peroksidase FNPs terhadap *H. pylori*.^[20] Dengan demikian, melalui modifikasi rasio C=O/C-O pada molekul FNPs, dapat dirancang sebuah sistem switch yang sangat spesifik dan efektif untuk mengaktifkan molekul FNPs hanya pada pH rendah.



Gambar 2. Hubungan rasio C=O/C-OH dengan special activity (unit aktivitas per milligram FNP) (a). Hubungan jumlah situs ikatan dengan special activity (b)^[20]

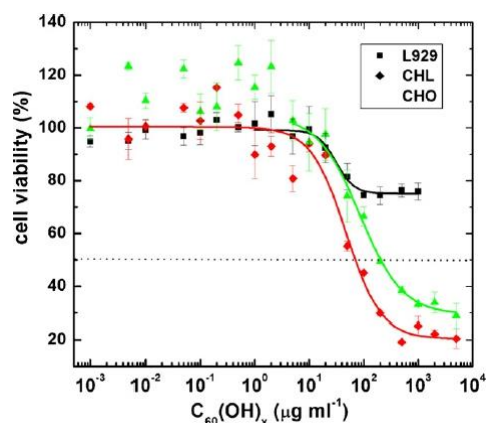
3.3 Metode Sintesis Nanopartikel Fullerenol

Fullerenol nanoparticles (FNPs) disintesis dari larutan Fullerena dan melibatkan beberapa tahapan. Pertama, Fullerena C60 ditambahkan ke dalam

larutan toluena (1,5 mg/mL). Setelah itu, larutan TBAH 40% dan NaOH ditambahkan ke dalam larutan Fullerena C60 dan toluena. Selanjutnya, dilakukan evaporasi vakum untuk mengeliminasi sisa komponen organik. Proses berikutnya adalah pencucian dengan MeOH sehingga didapatkan residu TBAH dan NaOH yang sekecil mungkin. Tahapan terakhir adalah purifikasi dengan menggunakan kromatografi. Produk FNP pun akan didapatkan setelah proses pengeringan beku (*freeze-drying*) dengan menggunakan *lyophilizer*.^[20,24]

3.4 Aspek Keamanan Nanopartikel Fullerenol

Terkait aspek keamanan atau *biosafety*, *Fullerenol nanoparticles* (FNPs) memiliki efek toksisitas yang jauh lebih rendah dibandingkan Fullerena C60.^[19] Dalam percobaan oleh Bolshakova *et al* (2019), uji toksisitas fullerenol C60(OH)₃₀ pada lalat *Drosophila melanogaster* menunjukkan tidak adanya efek samping yang berarti, selain sedikit gangguan kemampuan adhesi sel pada pemberian dosis yang sangat tinggi.^[25] Namun demikian, dalam beberapa studi lainnya, didapatkan bahwa sitotoksitas fullerenol C60(OH)_x bervariasi tergantung pada tipe sel atau *cell lines*. Su *et al* (2010) melakukan uji agregasi, serapan sel, dan uji toksisitas C60(OH)_x pada tiga tipe sel berbeda (L929, CHL dan CHO) dan ditemukan nilai LC-50 yang berbeda-beda dengan urutan CHL>CHO>L929. Pada sel L929, nilai LC50 sangat besar (>1000 µg/mL) sehingga dapat disimpulkan bahwa efek toksisitas sel tipe L929 sangat kecil dan dapat diabaikan. Menurut Su *et al* (2010), mekanisme toksisitas yang terjadi adalah melalui penghambatan siklus sel, khususnya pada fase G1.^[26]



Gambar 3. Sitotoksitas C60(OH)_x (x=22,24) dalam konsentrasi yang berbeda-beda pada tiga tipe sel (L929, CHL, CHO) selama 48 jam. Viabilitas sel kontrol dianggap 100%^[26]

3.5 Mekanisme Kerja Inhibitor Urease

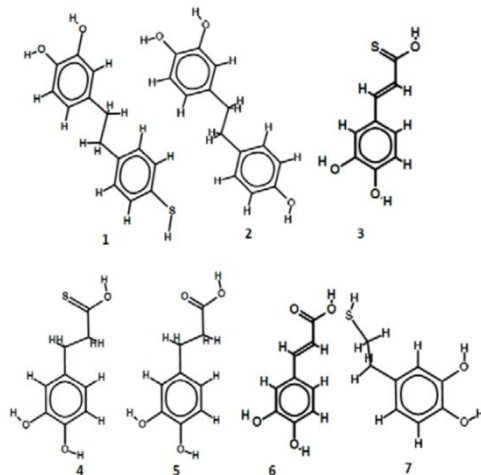
Menurut studi yang telah dilakukan, urease berperan penting dalam patogenesis infeksi *H. pylori*. Urease dapat menghidrolisis urea menjadi amonia sehingga menaikkan pH mukosa lambung dan memungkinkan kelangsungan hidup *H. pylori*. Amonia yang dihasilkan juga dapat menghasilkan efek sitotoksik terhadap sel epitel lambung. Selain itu, urease juga dapat memicu respons imun selama infeksi akut.^[27] Oleh karena itu, penggunaan penghambat/inhibitor urease sangat diperlukan dalam upaya eradikasi *H. pylori* untuk meningkatkan efektivitasnya.

Saat ini, sudah banyak penelitian yang mengungkapkan beberapa set dan ragam inhibitor urease. Namun, hal ini harus tetap ditelaah mengingat terdapat banyak inhibitor yang tidak dapat digunakan berkaitan dengan bioavailabilitas dan toksisitasnya pada uji klinis.^[28] Hingga saat ini, senyawa polifenolik adalah inhibitor urease yang paling menjanjikan dengan derivat, yaitu katekol dan p-benzonquinol.^[29] Mekanisme kerja dari katekol dan p-benzoquinon dapat diamati melalui pengamatan struktur kristalografi. Penelitian dilakukan dengan menggunakan *Sporosarcina pasteurii* urease (SPU) dan diamati bahwa kedua senyawa ini dapat terikat secara kovalen dengan residu Cys332 dan membentuk

jembatan sistein. Ikatan ini mencegah gerakan penutupan flap dan pembukaan sisi katalitik dari urease, sehingga menghambat fungsi enzim ini.

3.6 Aspek Keamanan Inhibitor Urease

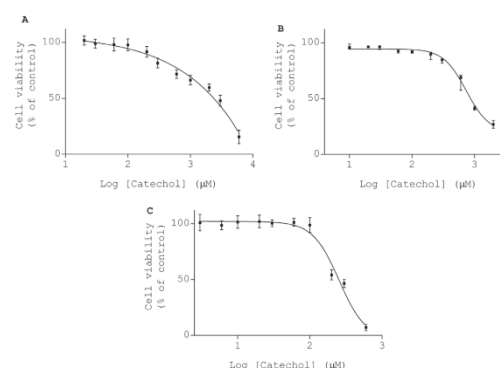
Sintesis inhibitor urease yang paling baik adalah menggunakan katekol sebagai struktur dasar dengan penambahan gugus alkil, seperti karboksilat, tiokarboksilat, sulfanyl, atau fenol pada posisi 4 dalam cincin katekol.^[29] Terdapat tujuh kemungkinan model yang dapat dibentuk menggunakan modul "Build" pada software HyperChem 8.0 Pro. Model nomor 2 diambil dari salah satu yang terbaik untuk inhibitor urease berbasis katekol dengan IC₅₀ sebesar 1,5 μ M. Dengan menggunakan prinsip desain ini, penambahan gugus alkil pada posisi 4 dari cincin catechol adalah desain inhibitor urease yang paling sukses pada level teoretis.^[29]



Gambar 4. Struktur model inhibitor urease dengan bahan dasar catechol^[29]

Katekol sebagai turunan dari benzena memiliki beberapa efek samping pada manusia. Efek samping benzena yang paling terkenal adalah toksisitas hematopoietik. Paparan benzena pada tubuh manusia berkontribusi dalam proses leukemogenik melalui mekanisme multimodal dan berhubungan dengan leukemia pada masa kanak-kanak.^[30] Ada juga sedikit informasi mengenai efek benzena pada sistem saraf pusat (SSP). Suatu penelitian menguji efek

toksitas dari katekol terhadap sel glioblastoma (GL-15) manusia. Katekol menginduksi efek sitotoksik yang tergantung pada waktu dan konsentrasinya. Perubahan morfologi yang diamati, seperti retraksi sitoplasma dan kondensasi kromatin nampak pada sel yang terpapar katekol dengan konsentrasi 200 μ M selama 48 jam. Paparan katekol dengan konsentrasi 600 μ M selama 48 jam menyebabkan 78,0% sel dengan kondensasi nukleus terkondensasi dan kerusakan DNA. Paparan katekol dengan konsentrasi yang lebih besar dari 100 μ M selama 48 jam menunjukkan adanya peningkatan kadar Bax dan penurunan kadar Bcl-2.^[31] Melalui informasi tersebut, dapat disimpulkan bahwa katekol dapat menginduksi kematian sel terutama oleh mekanisme apoptosis.



Gambar 5. Sitotoksitas katekol terhadap sel GL-15. Sel dikultur dalam medium pertumbuhan dengan atau tanpa katekol untuk periode waktu yang berbeda (A) Sel GL-15 dengan pemberian katekol selama 24 jam. (B) Sel GL-15 dengan pemberian katekol selama 48 jam. (C) Sel GL-15 dengan pemberian katekol 72 jam.^[31]

4. KESIMPULAN

Gugus karbonil pada FNP yang telah dimodifikasi dapat meningkatkan aktivitas mirip enzim peroksidase yang dapat menghancurkan dinding sel bakteri dan mengakibatkan kematian sel. Selain usaha dalam mengeradikasi *H. pylori*, terapi ini juga dapat dikombinasi dengan beberapa inhibitor urease, seperti katekol dan p-benzoquinone. Kombinasi FNP dan inhibitor enzim urease merupakan tatalakasana yang potensial karena

efektivitasnya untuk *mengeradikasi H. pylori* tanpa menunjukkan adanya resistensi.

Di sisi lain, struktur modifikasi *fullerenol nanoparticles* (FNP) belum menunjukkan hasil yang optimal pada penelitian sebelumnya. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan modifikasi struktur yang paling optimal sehingga tingkat keberhasilan eradikasi *H. pylori* semakin tinggi. Selain itu, kajian literatur ini juga merekomendasikan penelitian lebih lanjut mengenai aspek keamanan/*biosafety* struktur modifikasi FNPs dan inhibitor urease pada sel epitel lambung manusia terkait jumlah penelitian yang masih sangat terbatas saat ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Uwan WB, Syam AF, Lesmana CRA, Rumende CM. Perbedaan Prevalensi Infeksi *Helicobacter pylori* antara Etnis Tionghoa dan Dayak dengan Sindrom Dispepsia. *J Penyakit Dalam Indones*. 2017.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2017.
3. Syam AF, Miftahussurur M, Makmun D, Nusi IA, Zain LH, Zulkhairi, et al. Risk factors and prevalence of *Helicobacter pylori* in five largest islands of Indonesia: A preliminary study. *PLoS One*. 2015.
4. Delahay RM, Ruge M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 2012.
5. Backert S, Neddermann M, Maubach G, Naumann M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2016.
6. Matos JI, De Sousa HAC, Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M. *Helicobacter pylori* CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013.
7. Argueta EA, Moss SF. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2019.
8. Ji Z, Han F, Meng F, Tu M, Yang N, Zhang J. The Association of Age and Antibiotic Resistance of *Helicobacter Pylori*. *Medicine* (Baltimore). 2016.
9. Li L, Ke Y, Yu C, Li G, Yang N, Zhang J, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Chinese children: A multicenter retrospective study over 7 years. *Helicobacter*. 2017.
10. Karpiński TM, Andrzejewska E, Eder P, Linke K, Szkaradkiewicz A. Evaluation of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in the last 15 years in west Poland. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2015.
11. Hanafi A, Lee WC, Loke MF, Teh X, Shaari A, Dinarvand M, et al. Molecular and proteomic analysis of levofloxacin and metronidazole resistant *Helicobacter pylori*. *Front Microbiol*. 2016.
12. Di Giulio M, Di Campli E, Di Bartolomeo S, Cataldi V, Marzio L, Grossi L, et al. In vitro antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* to nine antibiotics currently used in Central Italy. *Scand J Gastroenterol*. 2016.
13. Goudarzi M, Heidary M, Azad M, Fazeli M, Goudarzi H. Evaluation of antimicrobial susceptibility and integron carriage in *Helicobacter pylori* isolates from patients. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench*. 2016.
14. Miftahussurur M, Syam AF, Nusi IA, Makmun D, Waskito LA, Zein LH, et al. Surveillance of *Helicobacter pylori* antibiotic susceptibility in Indonesia: Different resistance types among regions and with novel genetic mutations. *PLoS One*. 2016.
15. Chen D, Cunningham SA, Cole NC, Kohner PC, Mandrekar JN, Patel R. Phenotypic and molecular antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017.
16. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: A population-based study. *Gut*. 2018.

17. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: A nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2017.
18. Murphy G, Abnet CC, Choo-Wosoba H, Vogtman E, Weinstein SJ, Taylor PR, et al. Serum gastrin and cholecystokinin are associated with subsequent development of gastric cancer in a prospective cohort of Finnish smokers. *Int J Epidemiol*. 2017.
19. Safarov T, Kiran B, Bagirova M, Allahverdiyev AM, Abamor ES. An overview of nanotechnology-based treatment approaches against *Helicobacter Pylori*. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2019.
20. Zhang J, Chen Z, Kong J, Liang Y, Chen K, Chang Y, et al. Fullerenol Nanoparticles Eradicate *Helicobacter pylori* via pH-Responsive Peroxidase Activity. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020.
21. Injac R, Prijatelj M, Strukelj B. Fullerenol nanoparticles: Toxicity and antioxidant activity. *Methods in Molecular Biology*. 2013.
22. Sun H, Zhao A, Gao N, Li K, Ren J, Qu X. Deciphering a Nanocarbon-Based Artificial Peroxidase: Chemical Identification of the Catalytically Active and Substrate-Binding Sites on Graphene Quantum Dots. *Angew Chemie - Int Ed*. 2015.
23. Wu X, Yang ST, Wang H, Wang L, Hu W, Cao A, et al. Influences of the size and hydroxyl number of fullerenes/fullerenols on their interactions with proteins. *J Nanosci Nanotechnol*. 2010.
24. Semenov KN, Charykov NA, Keskinov VN. Fullerenol synthesis and identification. properties of the fullerenol water solutions. *J Chem Eng Data*. 2011.
25. Bolshakova O, Borisenkova A, Suyasova M, Sedov V, Slobodina A, Timoshenko S, et al. In vitro and in vivo study of the toxicity of fullerenols C60, C70 and C120O obtained by an original two step method. *Mater Sci Eng C*. 2019.
26. Su Y, Xu J ying, Shen P, Li J, Wang L, Li Q, et al. Cellular uptake and cytotoxic evaluation of fullerenol in different cell lines. *Toxicology*. 2010.
27. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomedical Journal*. 2016.
28. Hassan S, Šudomová M. The Development of Urease Inhibitors: What Opportunities Exist for Better Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Children? *Children*. 2017.
29. Xiao ZP, Ma TW, Fu WC, Peng XC, Zhang AH, Zhu HL. The synthesis, structure and activity evaluation of pyrogallol and catechol derivatives as *Helicobacter pylori* urease inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2010.
30. Smith MT. Advances in Understanding Benzene Health Effects and Susceptibility. *Annu Rev Public Health*. 2010.
31. De Oliveira DM, Pitanga BPS, Grangeiro MS, Lima RMF, Costa MFD, Costa SL, et al. Catechol cytotoxicity in vitro: Induction of glioblastoma cell death by apoptosis. *Hum Exp Toxicol*. 2010.