Original Paper

Prevalancy of *cagA* and *babA* of *Helicobacter pylori* isolated from gastric atrophic patients

Sekineh Safarnejad, M.Sc Student in Medical Bacteriology, Department of Bacteriology, Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0002-0108-2875

***Amin Talebi Bezmin Abadi**, **Corresponding Author**, Assistant Professor, Department of Bacteriology, Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran. **E-mail: amin.talebi@modares.ac.ir** ORCID ID: 0000-0001-5209-6436

Abstract

Background and Objective: The infection of *Helicobacter pylori (H. pylori)* is one of the most complex items addressed in the clinical microbiology. Although *H. pylori* positive subjects are bound to develop into atrophic gastritis, current body of evidences is rare. Due to the high prevalence of this bacterium worldwide, finding the true virulence factors as biomarkers for severe gastroduodenal diseases was the priority in recent researches. This study was carried out to determine the prevalancy of *cagA* and *babA* of *Helicobacter pylori* isolated from gastric atrophic patients.

Methods: This descriptive – analytical study was conducted on 100 patients with gastroduodenal disorders in Labafinejad hospital in Tehran, Iran during 2018. Identification of each patient and also bacterial isolation were undertaken according to the standard protocols.

Results: *H. pylori* were isolated in 23% of patients. 10 patients affected by atrophic gastritis followd by gastric ulcer (7 patients) and acute gastritis (6 patients). In totally, the rate of cagA gene and *babA* in *H. pylori* isolated with positive results was 52% and 34%, respectively. There was a significant association between the presence of *cagA* positive strains and patients with gastric atrophic ($P<0.05$). The *babA* gene did not correlate with the presence of gastric atrophic patients.

Conclusion: This study showed that various carrying *cagA* positive *H. pylori* can be recovered from patients with gastric atrophy.

Keywords: *Helicobacter pylori*, *cagA*, *babA*, Gastric cancer, Gastric atrophy

Received 7 Apr 2019 **Revised** 30 Oct 2019 **Accepted** 5 Nov 2019

Cite this article as: Safarnejad S, Talebi Bezmin Abadi A. [Prevalancy of *cagA* and *babA* of *Helicobacter pylori* isolated from gastric atrophic patients]. J Gorgan Univ Med Sci. 2020 Spring; 22(1): 82-87. [Article in Persian]

تحقیقی

فراوانی ژن‌های *cagA* و *babA* در ایزوله‌های هلیکوباکترپیلوری کلونیزه در بیماران مبتلا به گاستریت آتروفیک

سکینه صفرنژاد، دانشجوی کارشناسی ارشد رشته باکتری شناسی پزشکی، گروه باکتری شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران. ORCID ID: 0000-0002-0108-2875

*** دکتر امین طالبی بزمین آبادی**، استادیار، گروه باکتری شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران. ORCID ID: 0000-0001-5209-6436

چکیده

زمینه و هدف: *اگرچه افراد هلیکوباکترپیلوری مثبت در معرض ابتلا به گاستریت آتروفیک نیستند؛ اما شواهد موجود اندک هستند. عفونت هلیکوباکترپیلوری جز پیچیده‌ترین مواردی است که تاکنون به لحاظ میکروبیولوژیک و بالینی بشر با آن روبرو شده است. با توجه درصد بالای ابتلای مردم دنیا به این باکتری، یافتن عوامل ویرولانس باکتریایی به‌عنوان شناساگر بیماری‌های گوارشی شدید نظیر سرطان معده نیز یکی از اولویت‌های تحقیقاتی روز دنیا است. این مطالعه به منظور تعیین فراوانی ژن‌های **cagA** و **babA** در ایزوله‌های هلیکوباکترپیلوری کلونیزه در بیماران مبتلا به گاستریت آتروفیک انجام شد.*

روش بررسی: *این مطالعه توصیفی تحلیلی روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به ناخوشی‌های گوارشی مراجعه کننده به بخش آندوسکوپی بیمارستان مهراد و لبافی نژاد تهران در سال ۱۳۹۷ انجام شد. تایید بیماران به عنوان گاستریت آتروفیک و نیز جداسازی باکتری به روش کشت و **PCR** بر اساس پروتکل‌های معتبر صورت پذیرفت.*

یافته‌ها: *از تعداد ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه، نتیجه کشت باکتری برای ۲۳ بیمار مثبت بود و از این میان ۱۰ بیمار (۴۳ درصد) دارای گاستریک آتروفیک، ٦ بیمار (٢٦ درصد) گاستریک حاد و ۷ بیمار (۳۱ درصد) زخم معده داشتند. در کل فراوانی ژن **cagA** در بین نمونه‌های کشت مثبت بررسی حاضر به میزان ۵۲ درصد تعیین گردید. این میزان برای ژن **babA** به میزان ۳٤درصد به‌دست آمد. بین حضور ژن **cagA** و بیماری گاستریت آتروفیک ارتباط آماری معنی‌دار یافت شد ($P<0/05$). حضور ژن **babA** با این که در گروه گاستریت آتروفیک معنی‌دار بود؛ ولی برای گروه‌های دارای گاستریت حاد و زخم معده قابلیت بالایی در شناسایی و تمیز بیماری نداشت.*

نتیجه‌گیری: *گونه‌های هلیکوباکترپیلوری حامل ژن **cagA** در بیماران مبتلا به گاستریت آتروفیک با فراوانی بالایی قابل جداسازی هستند.*

کلید واژه‌ها: *هلیکوباکترپیلوری ، **babA** ، **cagA** ، گاستریت آتروفیک ، سرطان معده*

* نویسنده مسؤول : امین طالبی بزمین آبادی ، پست الکترونیکی amin.talebi@modares.ac.ir

نشانی : تهران، جنب پل گیشا، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه باکتری شناسی، تلفن ۰۲۱-۸۲۸۸۴۸۰۳

وصول مقاله: ۱۳۹۸/۱/۱۸ ، اصلاح نهایی: ۱۳۹۸/۸/۸ ، پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۸/۱٤

مقدمه

هلیکوباکترپیلوری به عنوان میکروارگانیسم متحرک و گرم منفی که ساکن مخاط گوارشی بیش از نیمی از مردم دنیاست؛ قادر است با ایجاد طیف وسیعی از بیماری‌های مرتبط با لوله گوارش نظیر گاستریت حاد، زخم معده و دوازدهه و سرطان معده موجب بروز مشکلات و ناخوشی‌هایی برای افراد حامل آن شود (۱و۲). از ابتدای کشف این میکروارگانیسم توسط مارشال و وارن، یافتن عوامل ویرولانس مورد استفاده برای یافتن بیومارکرهای باکتریایی و درمان موفق آنتی‌بیوتیکی دو موضوعی است که بسیار مورد توجه محققین قرار گرفته‌اند (۵-۳).

وضعیت مقاومت آنتی‌بیوتیکی و طراحی رژیم درمانی برای این باکتری طی سال‌های گذشته با ارایه چندین راهنمای درمان (Guideline) وارد فاز جدیدی شده و به‌طور خلاصه باید ابراز داشت که سالانه با ارایه راهنماهای جدید روند درمان به سمت و سوی موفق‌تری پیش خواهد رفت (۸-۶). در حوزه تحقیقاتی یافتن عوامل ویرولانس مناسب برای این باکتری یک چالش بزرگ روبروی محققین وجود داشته و آن نیز تنوع ژنتیکی بالای این میکروارگانیسم است (۱۱-۹). تنوع ژنتیکی مورد اشاره سبب شده که همواره با اعمال فشار طبیعی شامل شرایط اسیدی معده، فشار اسموتیک و مواجهه با آنتی‌بیوتیک و فلزات سنگین، این باکتری با فراوانی بالایی شروع به افزایش رکامبیناسیون کرده و در معرض نسبت بالایی از موتاسیون های مفید و غیرمفید قرار گیرد (۱۱). شاید بیشترین مطالعات تا به امروز در مسیر یافتن عوامل ویرولانس برای این عفونت باکتریایی برای ژن *cagA* صورت پذیرفته که شاید بتوان آن را عامل ویرولانس کلاسیک هلیکوباکترپیلوری پذیرفت (۱۲و۱۳). اوره آز، فلاژل و همچنین برخی توکسین‌های باکتریایی نیز می‌توانند به‌عنوان عامل ویرولانس باکتری سهمی در پاتوژنز آن داشته باشند؛ ولی نکته مورد اهمیت آن است که بیشتر بررسی‌های

اپیدمیولوژیک حاکی از ارزش بالای پروتئین *cagA* در پاتوژنز این باکتری مرموز لوله گوارش انسان است (۱۴). *cagA* مولد یک لوکوس ژنتیکی است که ابتدا در سال ۱۹۸۹ معرفی و اعلام شد. آنچه از اول در مورد فراوانی این محصول ژنی مطرح شده؛ حاکی از درصد بالای ۶۰درصد برای آن در میان سویه‌های بالینی متفاوت جدا شده از بیماران گاسترودئودنال است (۱۵و۱۶). یافته‌های بیولوژیک پیرامون عملکرد این ژن حاکی از سهم آن در تولید تیپ۴ سیستم ترشحی باکتری دارد (۱۷و۱۸). از دیگر اثرات ترشح پروتئین *cagA* این که سبب ازدیاد بیان سیتوکائین‌های التهابی نظیر اینترلوکین‌های ۶، ۱ و ۸ می‌شود (۱۸). به دلیل تنوع بالای فراوانی مشاهده شده برای این ژن از میان سویه‌های بالینی هلیکوباکترپیلوری، این موضوع همواره مورد توجه بوده که بایستی اطلاع دقیقی از این شیوع در میان جمعیت‌های مختلف و متنوع جغرافیایی تعیین شود. در کشور ما نیز مطالعاتی تاکنون صورت پذیرفته؛ ولی لازم است به‌طور دقیق سالانه این شیوع بررسی و احتمالاً تصمیماتی جدید در حوزه مدیریت عفونت مشکل‌زای هلیکوباکترپیلوری اتخاذ شود. از دیگر عواملی که برای یافتن عامل ویرولانس هلیکوباکترپیلوری بسیار بدان توجه شد؛ یکی از مولکول‌های مسؤول چسبندگی سطحی آن به‌نام *babA* (group antigen binding Adhesin-B) است (۱۹). توانایی اصلی این پروتئین مرتبط با اتصال آن به آنتی‌ژن‌های گروه خونی لوئیسb و تسهیل کلونیزاسیون باکتریایی در سایت عفونت آن است که در مورد هلیکوباکترپیلوری این محل مخاط گوارشی و در سطح سلول‌های سنگفرشی معده است. از این رو بیان این ژن را می‌توان مساوی با افزایش ویرولانس باکتریایی دانست. از نظر پراکنش جغرافیایی چندان اطلاعات روزآمد شده‌ای پیرامون این ادهسین هلیکوباکترپیلوری در میان بیماران ایرانی مراجعه کننده به کلینیک‌های گوارش وجود ندارد و این فاکتور پیشنهادی ویرولانس را می‌توان به‌عنوان یکی از عوامل کلیدی در پاتوژنز باکتریایی و مواردی که ارزش بررسی فراوانی دارد؛ در لیست‌های تحقیقاتی قرار داد. بررسی عوامل ویرولانس تاکنون بیشتر بر روی گروه‌هایی صورت گرفته که یا مبتلا به سرطان معده و یا زخم معده بوده‌اند و این مطالب را به‌خوبی می‌توان در پایگاه‌های استنادی به‌وفور یافت؛ اما نکته مهم پژوهش حاضر به اهمیت گروهی تحت عنوان بیماران مبتلا به گاستریت آتروفیک بر می‌گردد که از نظر مرحله (Stage) بیماری در آستانه ابتلای به سرطان معده هستند. بررسی این گروه از بیماران از آن رو مورد توجه دوچندان است که با تعیین الگوی عوامل ویرولانس این گروه با اهمیت می‌توان به شناسایی افرادی پرداخت که در مدت زمان کوتاهی در خطر بالای ابتلای به سرطان معده هستند. بیماران گاستریت آتروفیک که شاید کمتر مورد توجه قرار داشته‌اند را می‌توان از میان بیماران با پیش‌آگهی بد از افراد مراجعه کننده به کلینیک‌های گوارش جدا نمود. در این بررسی برآنیم تا برای اولین بار فراوانی دو ژن اصلی ویرولانس هلیکوباکترپیلوری شامل *cagA* و *babA* را در میان دارای گاستریت آتروفیک انجام دهیم.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی تحلیلی روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به ناخوشی‌های گوارشی مراجعه کننده به بخش آندوسکوپی بیمارستان مهراد و لبافی نژاد تهران با تایید پزشک متخصص گوارش در سال ۱۳۹۷ انجام شد.

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیستی دانشگاه تربیت مدرس (IR.TMU.REC.1395.426) قرار گرفت.

از شرکت کنندگان در مطالعه فرم رضایت نامه شرکت آگاهانه در تحقیق اخذ شد. همه بیماران از نظر پاسخ آزمایشگاه پاتولوژی مورد بررسی و آنالیز قرار گرفتند.

معیار ورود به مطالعه شامل بیماران دارای گزارشات اولیه‌ای از اختلالات گوارشی بود که بعد از یک بار مراجعه به پزشک متخصص گوارش برای بررسی‌های دقیق تر به منظور انجام اندوسکوپی برگزیده شدند. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل سن زیر ۱۸ سال و سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک و امپرازول در ۳ هفته ختم به زمان عمل اندوسکوپی بودند.

گروه کنترل شامل ۱۳ بیمار دارای گاستریت حاد بودند که برای قیاس و کنترل بالینی مورد بررسی قرار گرفته بودند. گروه کنترل فاقد هرگونه یافته اندوسکوپی و یا پاتولوژیک تایید کننده گاستریک آتروفیک بودند (۲۰).

برای کشت باکتری و تشخیص مولکولی با PCR، نمونه‌های بیوپسی آنترال توسط پزشک فوق تخصص گوارش از بیماران واجد شرایط گرفته شد و در ظروف حاوی تایوگلیکولات براث در دمای

جدول ۱: پرایمرهای مورد استفاده برای انجام PCR

ژن	*سکانس*	*شرایط PCR*	*محصول*	*رفرانس*
ureC	*AAGCTTTTAGGGGTGTTAGGGGTTT* *AAGCTTACTTTCTAACACTAACGC*	*94° C, 1 min; 59° C, 1 min; 72° C, 1 min (35 cycles)*	*۲۹٤جفت باز*	*(۲۱)*
cagA	*ATAATGCTAAATTAGACAACTTGAGCGA* *TTAGAATAATCAACAAACATCACGCCAT*	*94°C, 1 min; 57° C, 1 min; 72° C, 1 min (32 cycles)*	*۲۹۸ جفت باز*	*(۲۱)*
babA	*AATCCAAAAAGGAGAAAAAGTAAA* *TGTTAGTGATTTCGGTGTAGGACA*	*94° C, 1 min; 58° C, 1 min; 72° C, 1 min (36 cycles)*	*۸۲۲جفت باز*	*(۲۱)*

۴ درجه سانتی‌گراد ظرف مدت ۳ ساعت از زمان انجام اندوسکوپی به آزمایشگاه هلیکوباکترپیلوری دانشگاه تربیت مدرس ارسال گردید. بیوپسی ارسالی به آزمایشگاه برای انجام تست‌های تاییدی بیوشیمیایی نظیر کاتالاز، اکسیداز و اوره‌آز و البته کشت باکتریایی مورد استفاده قرار گرفتند (۲۲).

برای پروتکل کشت باکتریایی، بافت هموژنیزه شده بیوپسی در حجم ۱۰۰ میکرولیتر به روی محیط کشت جامد کلمبیا آگار (مرک، آلمان) حاوی ۵ درصد سرم کشنده گوسفندی، ۱۰ درصد خون گوسفندی و ساپلمنت های تجاری آماده (Selectab, MAST, UK) منتقل شد و برای انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و با دی اکسید کربن ۷ درصد به انکوباتور منتقل شدند (۲۲). مدت زمان این انکوباسیون ۱۰-۷ روز بود و کلیه نمونه‌های مشکوک باکتریایی برای تایید نیازمند مثبت شدن تست‌های بیوشیمیایی کاتالاز، اکسیداز و اوره‌آز در کنار تست ژنتیکی مثبت برای PCR ژن ureC بود. جدول پرایمرهای مورد استفاده به همراه شرایط PCR به‌صورت خلاصه در جدول یک آمده است. Marker size مورد استفاده در این بررسی ۱۰۰جفت بازی و محصول ما برای ژن *babA* حدود ۸۲۲ جفت باز بود. نمونه‌های کنترل مثبت و منفی (سویه‌های j99 و ۲۶۶۹۵) به‌صورت هدیه از کشور هلند دریافت شد.

PCR توسط دستگاه ترموسایکلر ساخت شرکت اپندروف آلمان انجام شد. الکتروفورز محصولات نهاییPCR بر روی ژل آگاروز ۲درصد و با استفاده از بافر EDTA Borate Tris (TBE) با غلظت نیم برابر و در تانک الکتروفورز انجام گردید. در نهایت با کمک UV نمایشگر باندهای قابل شناسایی مورد بررسی و آنالیز آماری قرار گرفتند. وجود باندهای مشخص برای هر نمونه بالینی به منزله مثبت بودن حضور ژن به‌عنوان معیار برای مثبت اعلام نمودن نتیجه یک واکنش به‌کار رفت.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-18 و آزمون کای‌اسکوئر در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

از تعداد ۱۰۰ بیمار مورد بررسی، نتیجه کشت هلیکوباکترپیلوری برای ۲۳ بیمار (۱۳ مرد و ۱۰ زن) مثبت بود.

هیچ مقادیر معنی‌دار آماری برای گروه سنی خاص و ابتلای به عفونت باکتریایی هلیکوباکترپیلوری مشاهده نگردید.

تمامی ۲۳ نمونه با بررسی ژنتیکی ژن ureC مورد آنالیز قرار گرفتند و حضور باکتری تایید شد. از این ۲۳ نمونه مثبت که هلیکوباکترپیلوری آنها به‌صورت ژنوتیپی و فنوتیپی مورد تایید قرار گرفت؛ تعداد ۱۰ نمونه از بیماران دارای عارضه گاستریت آتروفیک بودند و مابقی به سایر بیماری‌ها نظیر زخم معده و گاستریت حاد تعلق داشت. پراکنش بیماران بر اساس ژنوتیپ‌های مورد شناسایی در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲ : پراکنش ژنوتیپ‌های متنوع هلیکوباکترپیلوری جدا شده از بیماران مبتلا به گاستریت آتروفیک

بیماری	ژنوتیپ	
	cagA تعداد (درصد)	*babA* تعداد (درصد)
گاستریت آتروفیک (n=۱۰)	۸ (۸۰)	۵ (۵۰)
گاستریت حاد (n=٦)	۲ (۳۳)	۱ (۱٦)
زخم معده (n=۷)	۲ (۲۸)	۲ (۲۸)

در کل فراوانی ژن *cagA* در بین نمونه‌های کشت مثبت بررسی حاضر ۵۲ درصد تعیین شد. این میزان برای ژن *babA* بسیار کمتر و در حدود ۳۴درصد بود. همچنین میزان فراوانی ژن *cagA* جداشده از بیماران گاستریت حاد و زخم معده نیز به ترتیب ۳۳درصد و ۲۸درصد تعیین گردید. بررسی آماری موجود حاکی از ارتباط معنی‌دار (P<۰/۰۵) بین حضور ژن *cagA* وگزارش بیماری گاستریت آتروفیک است. همچنین بررسی ما نشان داد که حضور ژن *babA* با این که در گروه گاستریت آتروفیک تا حدی معنی‌دار است؛ لیکن برای دو گروه دیگر قابلیت بالایی در شناسایی و تمیز بیماری ندارد.

بحث

در این مطالعه بیماران مبتلا به گاستریت آتروفیک براساس عوامل ویرولانس مهم مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۰ بیمار ایرانی این بررسی در مدت یک سال با مراجعه به کلینیک‌های تخصصی گوارش و طی مراحلی نهایتاً به عنوان گروه اصلی مورد بررسی و تایید قرار گرفتند.

عفونت هلیکوباکترپیلوری از مواردی است که شاید بتوان آن را بعد عامل سرماخوردگی، شایع‌ترین عفونتی دانست که بشر موفق به شناخت آن در حوزه علم پزشکی شده است. از یافته‌هایی که بشر با سیر تحقیقات خود طی دو دهه اخیر موفق به شناخت بیشتر آن شده می‌توان به عوامل ویرولانس باکتری اشاره نمود که وجود آن به‌نوعی ضامن پاتوژنز متعاقب کلونیزاسیون باکتریایی است (۲۳و۲۴). نکته بسیار با اهمیت در بحث فراوانی هلیکوباکترپیلوری در بین جمعیت‌های انسانی آن است که علی‌رغم فراوانی بسیار بالا در میان انسان‌ها، تنها درصد اندکی از افراد آلوده، دچار ناخوش احوالی‌هایی چون گاستریت، زخم معده و یا حتی سرطان معده می‌شوند (۲۸-۲۵). این پدیده که به نوعی مسبب پدیدار شدن گونه‌های متعدد از این باکتری در طبیعت نیز شده؛ قادر است موجب بروز تفاوت‌هایی در حاملیت برخی ژن‌ها از جمله *cagA* نیز

شود. پروتئین تولید شده از این ژن نقش به‌سزایی در تشکیل تیپ ۴ ترشحی باکتریایی داشته و می‌تواند در صورت حضور بر محتوی ویرولانس باکتریایی به‌شدت بیفزاید (۱و۴). ژن *babA* نیز که مولد یک ادهزین سطحی برای هلیکوباکترپیلوری است را باید دومین عامل ویرولانس مورد توجه در این حوزه دانست. تاکنون مطالعات گسترده‌ای بر اهمیت وجود این عامل سطحی به عنوان تسهیل‌گر کلونیزاسیون موفق باکتری در معده انسان تاکید داشته‌اند (۲۹و۳۰).

در مطالعه حاضر، بیوپسی‌ها از بین یک گروه ۱۰۰ نفری جمع‌آوری شد که در نهایت با بروز مشکلات در کشت و حتی عدم تکرارپذیری در یافته‌های ارایه شده، مجبور به تایید تنها ۱۰ بیمار حامل هلیکوباکترپیلوری و وضعیت گاستریت آتروفیک شدیم. این اتفاق که می‌توان آن را از محدودیت‌های این مطالعه نیز نام برد؛ سبب شد تا تعداد زیادی از نمونه‌ها را به‌خاطر منفی بودن جواب کشت از بررسی خارج نماییم. بهرحال کشت مشکل و هزینه‌ساز هلیکوباکترپیلوری همواره جز معضلات کار تحقیقاتی است؛ ولی چون این بررسی اولین مطالعه بر روی این بیماران بوده است؛ آمار ارایه شده آن می‌تواند بدیع محسوب شده و در بررسی‌های بعدی مورد استناد قرار گیرد. این یافته با این که تاکنون بر روی گروه گاستریت آتروفیک در کشور ایران انجام نشده بود؛ ولی با نتایج به‌دست آمده از بسیاری از دیگر مطالعات ایرانی همخوانی دارد (۲۸-۲۵). فراوانی ۵۲درصد که برای سویه‌های هلیکوباکترپیلوری در این بررسی به عنوان آمار کلی به‌دست آمد؛ نه‌تنها به‌صورت مشابه در بسیاری از مطالعات ایرانی به‌دست آمده؛ بررسی‌های انجام شده در گروه‌های خارج کشور نیز تقریباً همین آمار را برای فراوانی ژن *cagA* هلیکوباکترپیلوری نشان داده‌اند (۲۸). گروه Gerhard و همکارانش از آلمان در سال ۱۹۹۹ برای اولین بار به تعیین اهمیت بیولوژیک ژن *babA* پرداختند و آمار این گروه از این ژن در جمعیت آلمانی حدود ۷۰ درصد تعیین شد (۳۰) که بسیار بالاتر از آمار ۳۴ درصدی به‌دست آمده در مطالعه حاضر است. در این راستا، گروه تحقیقاتی از ژاپن نیز درصد بالای ۸۰ درصد را برای ژن *babA* در سویه‌های بالینی هلیکوباکترپیلوری مشخص نمودند (۲۹) که بسیار بالاتر از آمار تعیین شده در مطالعه حاضر است. این موضوع را تنها با تفاوت عمده جمعیت‌های دو کشور ایران و ژاپن می‌توان توجیه نمود. برخی مطالعات این‌گونه اظهار کرده‌اند که فراوانی این ژنوتیپ‌ها در بین کودکان و بالغین از تفاوت معنی‌داری برخوردار بوده و می‌تواند بسیار معنی‌دار باشد (۳۱). این موضوع در بررسی ما قابل آنالیز نبود و از این منظر می‌توان در مطالعات بعدی ایران این موضوع را به‌عنوان یک پیشنهاد مناسب ارایه داد. در برخی مطالعات فراوانی هلیکوباکترپیلوری در افراد دیس پپشیا بالا بوده و افراد نان - پپشیا معمولاً از فراوانی کمتری برخوردار بوده است (۳۲). به‌هرحال با کم بودن فراوانی عفونت هلیکوباکترپیلوری این موضوع منطقی به‌نظر می‌رسد که انتظار داشته باشیم؛ برخی ژن‌ها نیز با فراوانی‌های بالا یا پایین نیز گزارش شوند. تحقیق با حجم نمونه بیشتر برای یافتن ارتباط آماری معنی‌دار بین ژنوتیپ *cagA* مثبت بیماران آتروفیک ایرانی و غیرایرانی قابل توصیه است.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که *cagA* جداشده از سویه‌های هلیکوباکترپیلوری در میان بیماران آتروفیک گاستریت فراوانی بالایی دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه پایان‌نامه (شماره ۶۴۸۹) خانم سکینه صفرنژاد برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته باکتری‌شناسی پزشکی از دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس بود و با حمایت مالی معاونت پژوهشی آن دانشگاه به انجام رسید. بدین‌وسیله از همکاران متخصص در بیمارستان‌های لبافی‌نژاد و مهراد که ما را در تهیه نمونه‌های بیوپسی یاری نمودند؛ صمیمانه تشکر می‌نماییم.

References

1. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clin Microbiol Rev. 2006 Jul; 19(3): 449-90. doi: 10.1128/CMR.00054-05

2. Marcus EA, Scott DR. Gastric colonization by H. pylori. In: Kim N. Helicobacter pylori. Chap 2. 1st ed. Singapore: Springer. 2016; pp: 23-34. doi: 10.1007/978-981-287-706-2_2

3. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther. 2002 Feb; 16(2): 167-80. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01169.x

4. Hatakeyama M, Higashi H. Helicobacter pylori CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis. Cancer Sci. 2005 Dec; 96(12): 835-43. doi: 10.1111/j.1349-7006.2005.00130.x

5. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984 Jun; 1(8390): 1311-15. doi: 10.1016/s0140-6736(84)91816-6

6. Graham DY. Illusions regarding Helicobacter pylori clinical trials and treatment guidelines. Gut. 2017 Dec; 66(12): 2043-46. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314744

7. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol. 1998 Dec; 93(12): 2330-38. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00684.x

8. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, Stockbrugger R, Gullini S, Annibale B, et al. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. Dig Liver Dis. 2015 Nov; 47(11): 903-12. doi: 10.1016/j.dld.2015.06.010

9. Cai H, Li W, Shu X, Peng K, Zhang Y, Jiang M. Genetic variation of Helicobacter pylori in the oral cavity and stomach detected using thymine adenine cloning in children with chronic gastritis. Pediatr Infect Dis J. 2014 Jan; 33(1): e1-6. doi: 10.1097/INF.0000000000000017

10. Draper JL, Hansen LM, Bernick DL, Abedrabbo S,

Underwood JG, Kong N, et al Fallacy of the Unique Genome: Sequence Diversity within Single Helicobacter pylori Strains. American Society for Microbilogy. 2017; 8(1): e02321-16. doi: 10.1128/mBio.02321-16

11. Mocellin S, Verdi D, Pooley KA, Nitti D. Genetic variation and gastric cancer risk: a field synopsis and meta-analysis. Gut. 2015 Aug; 64(8): 1209-19. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309168

12. Ajami A, Shadman M, Rafiei A, Hosseini V, Talebi Bezmin Abadi A, Alizadeh A, et al. Prevalence of EPIYA motifs in Helicobacter pylori strains isolated from patients with gastroduodenal disorders in northern Iran. Reseach in Molecular Medicine. 2013; 1(1): 29-34. doi: 10.18869/acadpub.rmm.1.1.29

13. Honarmand-Jahromy S, Siavoshi F, Malekzadeh R, Sattari TN, Latifi-Navid S. Multiple repeats of Helicobacter pylori CagA EPIYA-C phosphorylation sites predict risk of gastric ulcer in Iran. Microb Pathog. 2015 Dec; 89: 87-92. doi: 10.1016/j.micpath.2015.09.005

14. Lin CJ, Liao WC, Lin HJ, Hsu YM, Lin CL, Chen YA, et al. Statins Attenuate Helicobacter pylori CagA Translocation and Reduce Incidence of Gastric Cancer: In Vitro and Population-Based Case-Control Studies. PLoS One. 2016 Jan; 11(1): e0146432. doi: 10.1371/journal.pone.0146432

15. Ackermark P, Kuipers EJ, Wolf C, Breumelhof R, Seldenrijk CA, Timmer R, et al. Colonization with cagA-positive Helicobacter pylori strains in intestinal metaplasia of the esophagus and the esophagogastric junction. Am J Gastroenterol. 2003 Aug; 98(8): 1719-24. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07585.x

16. Amieva MR, Vogelmann R, Covacci A, Tompkins LS, Nelson WJ, Falkow S. Disruption of the epithelial apical-junctional complex by Helicobacter pylori CagA. Science. 2003 May; 300(5624): 1430-34. doi: 10.1126/science.1081919

17. Peterson WL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. N Engl J Med. 1991 Apr; 324(15): 1043-48. doi: 10.1056/NEJM199104113241507

18. Park JY, Forman D, Waskito LA, Yamaoka Y, Crabtree JE. Epidemiology of Helicobacter pylori and CagA-Positive Infections and Global Variations in Gastric Cancer. Toxins (Basel). 2018 Apr; 10(4) pii: E163. doi: 10.3390/toxins10040163

19. Ansari S, Yamaoka Y. Helicobacter pylori BabA in adaptation for gastric colonization. World J Gastroenterol. 2017 Jun; 23(23): 4158-69. doi: 10.3748/wjg.v23.i23.4158

20. Singh R, Taneja VL, Verma KS, Dung R. Chronic Gastritis: Helicobacter pylori Infection: A Clinico-Endoscopic and Histological evaluation. Global Journal for Research Analysis. 2017 Feb; 6(2): 32-35.

21. Chomvarin C, Namwat W, Chaicumpar K, Mairiang P, Sangchan A, Sripa B, et al. Prevalence of Helicobacter pylori vacA, cagA, cagE, iceA and babA2 genotypes in Thai dyspeptic patients. Int J Infect Dis. 2008 Jan; 12(1): 30-36. doi: 10.1016/j.ijid.2007.03.012

22. Mégraud F, Lehours P. Helicobacter pylori Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. Clin Microbiol Rev. 2007 Apr; 20(2): 280-322. doi: 10.1128/CMR.00033-06

23. Huang JY, Goers Sweeney E, Guillemin K, Amieva MR. Multiple Acid Sensors Control Helicobacter pylori Colonization of the Stomach. PLoS Pathog. 2017 Jan; 13(1): e1006118. doi: 10.1371/journal.ppat.1006118

24. Rhee KH, Park JS, Cho MJ. Helicobacter pylori: bacterial strategy for incipient stage and persistent colonization in human gastric niches. Yonsei Med J. 2014 Nov; 55(6): 1453-66. doi: 10.3349/ymj.2014.55.6.1453

25. Sgouras DN, Trang TT, Yamaoka Y. Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. Helicobacter. 2015 Sep;20 Suppl 1:8-16. doi: 10.1111/hel.12251

26. Hong J-B, Zuo W, Wang A-J, Lu N-H. Helicobacter pylori infection synergistic with IL-1β gene polymorphisms potentially contributes to the carcinogenesis of gastric cancer. Int J Med Sci. 2016; 13(4): 298-303. doi: 10.7150/ijms.14239

27. Zhang R-G, Duan G-C, Fan Q-T, Chen S-Y. Role of Helicobacter pylori infection in pathogenesis of gastric carcinoma. World J Gastrointest Pathophysiol. 2016 Feb; 7(1): 97-107. doi: 10.4291/wjgp.v7.i1.97

28. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. Cancer Lett. 2014 Apr; 345(2): 196-202. doi: 10.1016/j.canlet.2013.08.016

29. Bugaytsova JA, Björnham O, Chernov YA, Gideonsson P, Henriksson S, Mendez M, et al. Helicobacter pylori Adapts to Chronic Infection and Gastric Disease via pH-Responsive BabA-Mediated Adherence. Cell Host Microbe. 2017 Mar; 21(3): 376-89. doi: 10.1016/j.chom.2017.02.013

30. Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, Borén T, Rad R, Schepp W, et al. Clinical relevance of the Helicobacter pylori gene for blood-group antigen-binding adhesin. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Oct; 96(22): 12778-83. doi: 10.1073/pnas.96.22.12778

31. Gold BD, van Doorn LJ, Guarner J, Owens M, Smith DP, Song Q, et al. Genotypic, Clinical, and Demographic Characteristics of Children Infected with Helicobacter pylori. J Clin Microbiol. 2001 Apr; 39(4): 1348-52. doi: 10.1128/JCM.39.4.1348-1352.2001

32. Rafeey M, Ghotaslou R, Milani M, Farokhi N, Ghojazadeh M. Association between Helicobacter pylori, cagA, and vacA Status and Clinical Presentation in Iranian Children. Iran J Pediatr. 2013 Oct; 23(5): 551-56.