Arak Medical University Journal (AMUJ) *Original Article*
Autumn 2010; 13(3): 84-90

An investigation of the prevalence of iceA genotypes in Helicobacter pylori strains isolated from peptic ulcer patients in Sari (2008)

Talebi Bezmin Abadi A(MSc)[1], Mohabati Mobarez A(PhD)[1]*, Taghvaei T(MD)[2]

1- Department of Bacteriology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modarres University, Tehran, Iran
2- Department of Internal Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Mazandaran, Iran

Received 17 Jan 2010 Accepted 10 March 2010

Abstract

Background: Helicobacter pylori iceA gene has been reported to be a genetic marker for the development of peptic ulcer in western populations. The aim of this study was to investigate the prevalence of iceA genotypes and their relationship with peptic ulcer in Iran.

Materials and Methods: This observational study was carried out on 75 patients. Biopsy specimens were evaluated for the presence of Helicobacter pylori through rapid urease test. GlmM gene and iceA1 and iceA2 genotypes allelic verification and variation culture were determined via PCR.

Results: In this study, $iceA_1$ and $iceA_2$ alleles were identified in peptic ulcer disease (PUD) patients. $IceA_1$ genotype (64%) was more prevalent than $iceA_2$ (21.3%). $IceA_1$ strains were more observable in patients with PUD. No significant relationships were seen between iceA genotypes and the clinical outcomes following infection (p= 0.71).

Conclusion: This study revealed a significant two-tailed correlation between iceA genotypes and PUD occurrence. The results indicate that $iceA_1$ gene can be used as a reliable marker in predicting the clinical outcomes of Helicobacter pylori infection. Therefore, further in-vitro and in-vivo investigations are needed for reaching general consensus in this regard.

Keywords: Helicobacter pylori, IceA, PCR, Peptic ulcer

*Corresponding author:
Email: mmmobarez@modares.ac.ir
Address: Tarbiat Modares University, Dept of Bacteriology, P.O. Box:14115-111, Tehran, Iran

Archive of SID

www.SID.ir

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک

سال 13، شماره 3 (شماره پیاپی 52)، پاییز 1389، 90-84

شیوع ژنوتیپ‌های *iceA* هلیکوباکتر پیلوری جدا شده از بیماران مبتلا به زخم معده شهرستان ساری در سال 1388

امین طالبی بزمین آبادی[1]، دکتر اشرف محبتی مبارز[2*]، دکتر ترنگ تقوایی[3]

1- کارشناس ارشد میکروب شناسی، گروه باکتری شناسی، دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، تهران ، ایران

2- دانشیار، میکروب شناسی، گروه باکتری شناسی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

3- استادیار، فوق تخصص گوارش، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران ، ایران

تاریخ دریافت 88/10/27، تاریخ پذیرش 88/12/19

چکیده

زمینه و هدف: در جوامع غربی ژن iceA هلیکوباکتر پیلوری به عنوان یک مارکر ژنتیکی مرتبط با زخم معده گزارش شده است. هدف از این مطالعه، بررسی شیوع ژنوتیپ‌های iceA هلیکوباکتر پیلوری و ارتباط آن با زخم معده در ایران بوده است.

مواد و روش‌ها: پژوهش حاضر با روش مشاهده‌ای بر روی 75 نفر بیمار انجام شده است. نمونه‌های بیوپسی بیماران جهت حضور هلیکو باکتر پیلوری با تست اوره آز، ژن glmM و کشت تایید و تغییرات آللیک ژنوتیپ‌های $iceA_1$ و $iceA_2$ نیز با PCR تعیین شدند.

یافته‌ها: در این مطالعه دو الل $iceA_1$ و $iceA_2$ در بیماران مبتلا به زخم معده شناسایی شدند. ژنوتیپ $iceA_1$ (64 درصد) فراوانی بالاتری نسبت به از ژنوتیپ $iceA_2$ (21/3 درصد) داشت. سویه‌های $iceA_1$ بیشتر در بیماران دارای زخم معده مشاهده شدند. در این پژوهش هیچ گونه ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ‌های iceA با عواقب کلینیکی بعد عفونت مشاهده نشد(p=0/71).

نتیجه گیری: این مطالعه ارتباط معنی‌دار دو طرفه‌ای را بین ژنوتیپ‌های iceA و وقوع بیماری زخم معده (PUD) را تایید می‌کند. نتایج حاکی از آنست که ژن $iceA_1$ می‌تواند به عنوان یک مارکر قابل اطمینان در پیش‌گویی عواقب کلینیکی عفونت هلیکوباکتر پیلوری مورد استفاده قرار گیرد. لذا تحقیقات بیشتر invitro و invivo برای رسیدن به یک توافق عمومی در این مورد ضروری به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: هلیکوباکترپیلوری، iceA ، PCR ، زخم معده

***نویسنده مسئول:** تهران، بزرگراه جلال آل احمد، دانشگاه تربیت مدرس، گروه باکتریشناسی

Email:mmmobarez@modares.ac.ir

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

هلیکوباکتر پیلوری یک باسیل، اکسیداز، کاتالاز و اوره آز مثبت است که بیش از 50 درصد مردم دنیا به آن آلوده می‌باشند. عفونت هلیکوباکتر پیلوری به عنوان عامل اصلی ایجاد زخم معده، دوازدهه و همچنین عامل خطر بالقوه در شروع آدنوکارسینومای معده شناخته شده است. در سال 1994 سازمان بهداشت جهانی (WHO) این باکتری را به عنوان یکی از عوامل تیپ یک کارسینوژن طبقه‌بندی و معرفی کرد(1). در قاره آسیا هلیکوباکتر پیلوری شیوع بسیار بالایی دارد و آدنوکارسینومای معده کشنده‌ترین سرطان در خاوردور محسوب می‌شود(2). طیف وسیعی از عوارض گوارشی متعاقب ابتلای به این باکتری دال بر این حقیقت است که برخی خصوصیت‌های باکتری در کنار عوامل محیطی بر تظاهرات نهایی عفونت ناشی از این باکتری تاثیرگذار است(5-3). علی رغم تاثیر ژن‌های متعدد در ویرولانس باکتری(7-4) مطالعات گسترده هنوز یک ارتباط قطعی بین عواقب کلینیکی عفونت با یک ژن خاص مشخص نکرده است. در هر صورت این باور در بین محققان وجود دارد که سویه‌های ویرولانت توانایی بیشتری در ایجاد بیماری‌های گوارشی به ویژه زخم معده دارند(8). یکی از این ژن‌های مورد نظر iceA است که به عنوان یکی از کاندیدهای موثر در پاتوژنز هلیکوباکتر پیلوری معرفی شده است(9). عملکرد ژن iceA یا (Induced by contact with epithelium) که معمولا به دنبال تماس مستقیم سطحی هلیکوباکتر پیلوری با مخاط معده بیان می‌شود تاکنون ناشناخته باقی مانده است(14-10). اولین بار این ژن توسط پیک و همکاران معرفی شد(12). ژن iceA دارای دو آلل به نام‌های $iceA_2$ و $iceA_1$ می‌باشد. آلل $iceA_1$ مولد یک پروتئین مشابه آنزیم اندونوکلئاز نایسریا لاکتامیکا می‌باشد در حالی که محصول آلل $iceA_2$ یک پروتئین با 59 آمینو اسید است؛ این دو محصول هیچ ارتباطی با یکدیگر ندارند. نتایج برخی مطالعات حاکی از ارتباط بین آلل $iceA_1$ با زخم‌های گوارشی است(15، 16). از این رو پژوهش حاضر نیز با هدف تعیین شیوع ژنوتیپ‌های iceA هلیکوباکترپیلوری جدا شده از بیماران مبتلابه زخم معده شهرستان ساری صورت پذیرفته است.

مواد و روش ها

پژوهش حاضر با روش مشاهده ای برروی 75 بیمار انجام شده است. ابتدا از 89 بیمار مبتلا به اختلال گوارشی دارای اندیکاسیون اندوسکوپی و بدون سابقه مصرف آنتی بیوتیک نمونه‌گیری به عمل آمده که در نهایت 75 بیمار مبتلا به زخم معده بر اساس یافته‌های بالینی اندوسکوپی شده و برای بررسی وارد مطالعه شدند.

برای کشت و جداسازی باکتری ابتدا نمونه‌های بیوپسی تهیه شده از آنتروم بیماران درون محیط تایوگلیکولات استریل و فلاسک محتوی یخ قرار داده شد و ظرف 3 ساعت جهت بررسی بیشتر به آزمایشگاه میکروب شناسی دانشگاه مازندران انتقال یافتند. بیوپسی‌ها بعد از هموژنیزاسیون روی محیط کلمبیا آگار (Merck, Germany) غنی شده با 7 درصد خون دفیبرینه گوسفندی، 7 درصد سرم جنینی گاو، آنتی بیوتیک‌های منتخب (ونکومایسین، تری متوپریم و آمفوتریسین B) (MAST, UK) در شرایط میکروآئروفیل 7 درصد دی اکسید کربن (Binder, USA) رطوبت اشباع و همچنین در دمای $37^{\circ}C$ بمدت 7-6 روز انکوبه شدند. بعد از انکوباسیون بر اساس مورفولوژی کلنی‌ها، تست‌های مثبت اکسیداز، کاتالاز، اوره آز و مشخصات میکروسکوپیک مشخص گردید. به دنبال جداسازی اولیه (Primary Isolation)، در کشت‌های ثانویه کشت کلنی‌های تک با هدف جلوگیری از ورود چندین سویه از یک فرد به مطالعه ژنتیکی انجام شد.

استخراج DNA و تکثیر ژن‌های $iceA_2$ و $iceA_1$ با روش PCR و استخراج DNA به کمک کیت تجاری شرکت Bioneer از کشور کره جنوبی انجام شد. غلظت DNA استخراج شده در OD 260 بررسی شد. در این مطالعه از ژن glmM برای تائید حضور هلیکوباکتر پیلوری استفاده گردید. واکنش‌های زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) با استفاده از پرایمرهای ذیل(جدول1) صورت پذیرفت. کلیه پرایمرهای این تحقیق توسط شرکت Bioneer از کشور کره جنوبی سنتز شدند.

Archive of SID

www.SID.ir

جدول1. پرایمرهای مورد استفاده به همراه سکانس و وزن مولکولی محصولPCR

ژن	سکانس قطعه تکثیر شده	وزن محصول PCR
glmM	F: AAGCTTTTAGGGGTGTTAGGGGTTT R: AAGCTTACTTTCTAACACTAACGC	294bp
iceA1	F: GTGTTTTTAACCAAAGTATC R: CTATAGCCATTATCTTTGCA	247bp
iceA2	F: GTTGGGTATATCACAATTTAT R: TTTCCCTATTTTCTAGTAGGT	229bp

حجم کلی واکنش PCR 20 میکرولیتر بود که شامل 18 میکرولیتر مخلوط مستر، 1 میکرولیتر DNA و 0/5 میکرولیتر از هرکدام پرایمرها را شامل می‌شود. برنامهPCR ژن‌های $iceA_1$ و $iceA_2$ شامل 4 دقیقه در 90 درجه جهت باز شدن DNA و سپس 1 دقیقه در 57 درجه جهت اتصال پرایمرهای مربوطه، و در نهایت 2 دقیقه جهت طویل سازی رشته محصول در دمای 72 درجه در 32 سیکل انجام پذیرفت. همچنین برنامه PCR ژن glmM شامل 1 دقیقه در 90 درجه جهت باز شدن DNA و سپس 45 ثانیه در 56 درجه جهت اتصال پرایمرهای مربوطه و در پایان هم 45 ثانیه جهت طویل سازی رشته محصول در دمای 72 درجه در 31 سیکل مورد استفاده قرار گرفت. واکنش‌های PCR برای ژن‌های نامبرده شده به صورت جداگانه انجام و محصولات PCR بر روی ژل آگاروز 2 درصد با ولتاژ 80 به مدت 45 دقیقه الکتروفورز شدند. از ژل مزبور تحت نور UV عکس گرفته و باندهای مربوطه مورد بررسی قرار گرفتند لازم به ذکر است که کلیه نمونه ها موافقت خود را با شرکت در این مطالعه اعلام داشته و از تمام آنها رضایت‌نامه کتبی اخذ گردیده است.

داده‌های این مطالعه از طریق از نرم افزار SPSS نسخه 15 و با استفاده از آزمون کای اسکویر مورد تجزیه تحلیل قرار گرفتند.

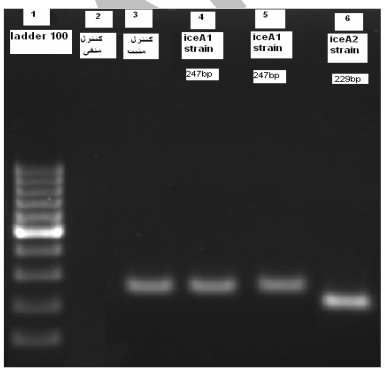
یافته‌ها

در پژوهش حاضر از 89 بیمار مبتلا به زخم معده 84/5 درصد آنها برای هلیکوباکتر پیلوری مثبت بودند که این ایزوله‌ها بعداز کشت با اوره آز، کاتالاز، اکسیداز و حضور ژن glmM تایید شدند. حضور ژن iceA و آلل‌های آن به ترتیب برای $iceA_1$ و $iceA_2$ در PCR با محصول سایز 229bp و 247 bp مورد مطالعه قرار گرفت(شکل1).

فراوانی ژن‌های $iceA_1$ و $iceA_2$ در هلیکوباکتر پیلوری‌های بیماران مبتلا به زخم معده به ترتیب 64 درصد و 21/3 درصد مشاهده گردید. ژنوتیپ $iceA_1$ (64 درصد) دارای فراوانی بالاتری نسبت به ژنوتیپ $iceA_2$ (21/3 درصد) بوده است (جدول 2). در این پژوهش 2 سویه (2/6 درصد) دارای هر دو آلل بودند و 7 سویه (9 درصد) نیز دارای هیچ یک از آلل‌ها نبودند. هیچ گونه ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ‌های iceA با عواقب کلینیکی بعد از عفونت مشاهده نشد($p=0/71$). فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف در جمعیت مورد مطالعه به طور خلاصه در جدول 2 آمده است.

جدول 2 . فراوانی ژنوتیپ های مختلف در جمعیت مورد مطالعه

ترکیب ژنوتیپ ها	$iceA_1$(-) $iceA_2$(-)	$iceA_1$(+) $iceA_2$(-)	$iceA_1$(-) $iceA_2$(+)	$iceA_1$(+) $iceA_2$(+)
فراوانی ژنوتیپ در بیماران	9%	64%	21/3%	2/6%



شکل1. الکتروفورز محصولات PCR، از چپ به راست؛ چاهک 1 شامل مارکر100 جفت بازی، چاهک 2 شامل کنترل منفی، چاهک3 شامل کنترل مثبت، چاهکهای ٤،٥ شامل ایزوله های کلینیکی iceA1 مثبت (247bp) و چاهک 6 (ایزوله iceA2 مثبت (229 bp)

Archive of SID
www.SID.ir

در مطالعه حاضر هیچگونه ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ $iceA_1$ و $iceA_2$ و جنسیت جمعیت مشاهده نشد($p=0/71$). همچنین در این مطالعه یک ارتباط معنی‌دار مشخص بین ژنوتیپ‌های $iceA_1$ و $iceA_2$ با بروز زخم‌های گوارشی مشاهده شد($p=0/03$).

بحث

هلیکوباکتر پیلوری از عوامل مهم اتیولوژیک زخم‌های گوارشی شناخته شده است. هرچند افراد زیادی به این ارگانیسم پیچیده آلوده می‌شوند اما تنها 15 درصد آنها به انواع بیماری‌های گوارشی مبتلا می‌شوند(17). عوامل ویرولانس متعددی در هلیکوباکتر پیلوری معرفی شده‌اند(7-5). اما ادهسین‌های این باکتری نظیر alpA, SabA, SabB, BabA، و iceA همواره مورد توجه و مطالعه بوده‌اند(18). ژن iceA یک فاکتور ویرولانس و ادهسینی مهم در این باکتری است که دارای دو آلل $iceA_2$ و $iceA_1$ است، که فعالیت اصلی این ژن تاکنون شناخته نشده اما گزارش شده که در تماس باکتری با سلول‌های اپی تلیال معده این ژن بیان می‌شود(14-10). از طرفی مطالعات اپیدمیولوژی مختلف نیز ارتباط این ژن و الل‌های مختلف آن را با زخم معده، زخم دئودنال و سرطان معده در نواحی جغرافیایی مختلف به اثبات رسانیده است(15، 16). اخیراً گزارش شده که $iceA_1$ در تماس با اپیتلیوم معده تحریک و غلظت IL8 نیز افزایش می‌یابد(12). نتایج این مطالعه حاکی از حضور درصد بالای آلل $iceA_1$ در بیماران مبتلا به زخم معده بوده؛ درحالی که میزان $iceA_2$ درصد کمی مشاهده شد. درباره ارتباط بین حضور این ژن و زخم معده ، زخم دئودنال و سرطان معده در دنیا گزارشات ضد و نقیضی وجود دارد. یاماکا و همکاران در ژاپن (19) هرگونه ارتباط بین آلل‌های $iceA_2$ و $iceA_1$ با بروز اختلال‌های گوارشی را رد کرده‌اند؛ در حالی که در هلند(16) و امریکا(20) این ارتباط تایید شده است. البته در بعضی از گزارشات فراوانی ژنوتیپ $iceA_2$ در بیماران مبتلا به زخم معده گزارش شده است(21). در ایران، در شهرستان بابل و نیز در بین 20 بیمار، میزان شیوع ژنوتیپ $iceA_1$ در حدود 66/7 درصد، و میزان ژنوتیپ $iceA_2$ نیز حدود 23/8 درصد گزارش شده است(22). در ترکیه نیز $iceA_1$ در 32/2 درصد سویه‌ها و $iceA_2$ نیز در 13/8 درصد سویه‌های هلیکوباکتر پیلوری گزارش شده است(23). نتیجه این تحقیقات نشان می‌دهد که ژن iceA همچنان می‌تواند به عنوان یک مارکر مناسب در تشخیص و تمیز برخی سویه‌های ویرولانت در ایجاد زخم معده مورد مطالعه قرار گیرد و همچنین اختلافات مشاهده شده در این تحقیقات می‌تواند بخوبی مبین تنوع ژنتیکی اقلیم‌های گوناگون و سطوح مختلف اقتصادی اجتماعی زندگی در نواحی مختلف دنیا باشد. با توجه به اهمیت این ژن، مطالعات invitro و invivo روی عملکرد ژن iceA به منظور کشف ارتباطات دقیق آن با سایر جنبه‌های ارتباط میکروب و میزبان ضروری است. از طرفی لازم است، ارتباط قطعی همزمانی بروز هر یک از آلل‌های ژن iceA با اختلالات گوارشی در مطالعه‌ای با حجم نمونه بالا به همراه سایر مطالعات ژنتیک مولکولی انجام پذیرد.

نتیجه گیری

ژن $iceA_1$ می‌تواند مارکر مناسبی در پیش‌گویی عواقب کلینیکی عفونت هلیکوباکتر پیلوری مورد استفاده قرار بگیرد. لذا تحقیقات بیشتر invitro و invivo برای رسیدن به یک توافق عمومی در این مورد ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

از دانشگاه تربیت مدرس و دانشگاه علوم پزشکی مازندران به دلیل حمایت مالی طرح و همچنین خانم عبدولی که در تایپ و ویراستاری همکاری نموده اند، تشکر و قدردانی می گردد.

منابع

1. Infection with Helicobacter pylori. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994; 61: 177-240.

2. Nguyen L, Uchida T, Murakami K, Fujioka T, Moriyama M. Helicobacter pylori virulence

Archive of SID

www.SID.ir

and the diversity of gastric cancer in Asia. J Med Microbiol. 2008 Dec;57(Pt 12):1445-53.
3. Nguyen T, Barkun A, Fallone C. Host determinants of Helicobacter pylori infection and its clinical outcome. Helicobacter. 1999 Sep; 4(3): 185-97.
4. De Luca A, Iaquinto G. Helicobacter pylori and gastric diseases: a dangerous association. Cancer Lett. 2004 Sep;213(1):1-10.
5. Salehi Z, Jelodar M, Rassa M, Ahaki M, Mollasalehi H, Mashayekhi F. Helicobacter pylori cagA status and peptic ulcer disease in Iran. Dig Dis Sci. 2009 Mar;54(3):608-13.
6. Oliveira M, Costa A, Costa A, Henriques L, Suriano G, Atherton J, et al. Helicobacter pylori induces gastric epithelial cell invasion in a c-Met and type IV secretion system-dependent manner. Journal of Biological Chemistry. 2006; 281(46): 34888.
7. Nguyen L, Uchida T, Tsukamoto Y, Kuroda A, Okimoto T, Kodama M, et al. Helicobacter pylori dupA gene is not associated with clinical outcomes in the Japanese population. Clin Microbiol Infect. 2010 Aug;16(8):1264-9.
8. Boyanova L, Markovska R, Yordanov D, Marina M, Ivanova K, Panayotov S, et al. High prevalence of virulent Helicobacter pylori strains in symptomatic Bulgarian patients. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009 Aug; 64(4): 374-80.
9. 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): 30-6.
10. Jiang X, Doyle M. Growth supplements for Helicobacter pylori. J Clin Microbiol. 2000 May; 38(5): 1984-7.
11. Ito Y, Azuma T, Ito S, Suto H, Miyaji H, Yamazaki Y, et al. Sequence analysis and clinical significance of the iceA gene from Helicobacter pylori strains in Japan. J Clin Microbiol. 2000 Feb; 38(2): 483-8.
12. Peek RJ, van Doorn L, Donahue J, Tham K, Figueiredo C, Blaser M, et al. Quantitative detection of Helicobacter pylori gene expression in vivo and relationship to gastric pathology. Infect Immun. 2000 Oct; 68(10): 5488-95.
13. Ashour A, Collares G, Mendes E, de Gusmão V, Queiroz D, Magalhães P, et al. iceA genotypes of Helicobacter pylori strains isolated from Brazilian children and adults. J Clin Microbiol. 2001 May;39(5):1746-50.
14. McNulty C, Owen R, Tompkins D, Hawtin P, McColl K, Price A, et al. Helicobacter pylori susceptibility testing by disc diffusion. J Antimicrob Chemother. 2002 Apr;49(4):601-9.
15. Lu J, Perng C, Shyu R, Chen C, Lou Q, Chong S, et al. Comparison of five PCR methods for detection of Helicobacter pylori DNA in gastric tissues. J Clin Microbiol. 1999 Mar;37(3):772-4.
16. van Doorn L, Figueiredo C, Sanna R, Plaisier A, Schneeberger P, de Boer W, et al. Clinical relevance of the cagA, vacA, and iceA status of Helicobacter pylori. Gastroenterology. 1998 Jul; 115(1):58-66.
17. Makola D, Peura D, Crowe S. Helicobacter pylori infection and related gastrointestinal diseases. J Clin Gastroenterol. 2007 Jul; 41(6): 548-58.
18. Erzin Y, Koksal V, Altun S, Dobrucali A, Aslan M, Erdamar S, et al. Prevalence of Helicobacter pylori vacA, cagA, cagE, iceA, babA2 genotypes and correlation with clinical outcome in Turkish patients with dyspepsia. Helicobacter. 2006 Dec;11(6):574-80.
19. Yamaoka Y, Kodama T, Gutierrez O, Kim J, Kashima K, Graham D. Relationship between Helicobacter pylori iceA, cagA, and vacA status and clinical outcome: studies in four different countries. J Clin Microbiol. 1999 Jul; 37(7): 2274-9.
20. Miehlke S, Yu J, Schuppler M, Frings C, Kirsch C, Negraszus N, et al. Helicobacter pylori vacA, iceA, and cagA status and pattern of gastritis in patients with malignant and benign gastroduodenal disease. Am J Gastroenterol. 2001 Apr;96(4):1008-13.
21. Xu Q, Blaser M. Promoters of the CATG-specific methyltransferase gene hpyIM differ between iceA1 and iceA2 Helicobacter pylori strains. J Bacteriol. 2001 Jul;183(13):3875-84.
22. Shokri Shirvani J, Rajabnia R,Tohidi F, Asmar M,Taheri H. Outbreak of caga and icea in h. pylori strains isolated from patients with gastro duodenal diseasesin babol city. Journal Of Babol University Of Medical Sciences

Archive of SID

www.SID.ir

(JBUMS). 2008 APRIL-MAY; 10(1 (42)):46-53.
23. Baglan P, Bozdayi G, Ozkan M, Ahmed K, Bozdayi A, Ozden A. Clarithromycin resistance prevalence and Icea gene status in Helicobacter Pylori clinical isolates in Turkish patients with duodenal ulcer and functional dyspepsia. Journal of microbiology. 2006;44(4):409-16.

Archive of SID

www.SID.ir