مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره سیزدهم/ پائیز ۱۳۸۷/ ۲۷-۲۱

بررسی فراوانی ژنوتیپ $babA_2$ در هلیکوباکترپیلوری و ارتباط آن با بیماریهای دستگاه گوارش در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان الزهراء اصفهان

مرتضی اسحاقی[1]، حاجیه قاسمیان صفائی[2]، علی اصغر هوائی[2]، فرخ تاج نواب اکبر[2]، رسول صالحی[3]، حمید توکلی[4]، اکبر حسن‌زاده[5]

۱- کارشناس ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، (مؤلف مسؤول) تلفن: ۸۲-۳۲۲۲۰۸۱-۰۸۶۶ meshaghi@yahoo.com

۲- دکترای میکروبیولوژی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۳- دکترای ژنتیک عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۴- فوق تخصص گوارش عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۵- کارشناس ارشد آمار حیاتی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

چکیده

زمینه و هدف: هلیکوباکتر پیلوری ارگانیسم خمیده شکل گرم منفی است که در دستگاه گوارش انسان مستقر می‌شود و باعث بروز عوارض مختلف دستگاه گوارش از جمله زخم اثنی‌عشر،گاستریت شده و با آدنو کارسینوما در ارتباط است. این باکتری برای اتصال به جداره مخاط دستگاه گوارش چندین نوع ملکول چسبان (Adhesion) دارد که مهمترین آنها پروتئین BabA است. این پروتئین به آنتی ژن گروه خونی لوئیسb در سطح سلولهای اپی‌تلیال معده متصل می‌شود. این پروتئین توسط ژنی بنام $babA_2$ رمز دهی می‌شود. هدف از مطالعه حاضر بررسی فراوانی ژنوتیپ $babA_2$ در هلیکوباکترپیلوری‌های جدا شده از بیماران و ارتباط این ژنوتیپ با بیماریهای زخم اثنی‌عشر،گاستریت و آدنوکارسینوما بود.

روش بررسی: با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) فراوانی ژنوتیپ $babA_2$ در ۸۱ هلیکوباکترپیلوری جدا شده از نمونه‌های بیوپسی بیماران مبتلا به گاستریت (۴۴ نفر)، زخم اثنی‌عشر (۲۷ نفر) و آدنوکارسینوما (۱۰ نفر) مورد بررسی قرار گرفت. آزمون آماری مورد استفاده کای- اسکوئر بود.

یافته‌ها: فراوانی این ژنوتیپ در هلیکوباکترپیلوری‌های جدا شده از بیماران مبتلا به گاستریت، زخم اثنی‌عشر و آدنوکارسینوما به ترتیب ۶۸/۲، ۷۴/۱ و ۸۰ درصد بود. ارتباط معناداری بین ژنوتیپ $babA_2$ و گاستریت و زخم اثنی‌عشر مشاهده نشد ($p<۰/۰۵$). اما ارتباط بین این ژنوتیپ با آدنوکارسینوما مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: تحقیقات بیشتری در مورد بررسی فراوانی این ژنوتیپ در چند منطقه جغرافیایی و قومیت‌های مختلف داخل کشور و در میان کودکان و بررسی ارتباط این ژنوتیپ با آپوپتوزیس و با سرطان معده با نمونه‌های بیشتر توصیه می‌شود.

کلید واژه‌ها: هلیکوباکترپیلوری، ژنوتیپ $bab\ A_2$، گاستریت، زخم دئودنوم، آدنوکارسینوما

وصول مقاله: ۸۷/۳/۱۲ اصلاح نهایی: ۸۷/۵/۷ پذیرش مقاله: ۸۷/۵/۱۴

مقدمه

هلیکوباکترپیلوری، باکتری خمیده شکل گرم منفی است که اولین بار در سال ۱۹۸۲ جدا سازی شد. این باکتری مهمترین علت بیماریهای معده‌ای- روده‌ای از جمله گاستریت، زخم اثنی‌عشر و سرطان معده است (۱,۲). در سال ۱۹۹۴ میلادی هلیکوباکترپیلوری در اولین گروه عوامل مولد سرطان طبقه‌بندی شد (۳). مطالعات متعددی نشان داده است که فاکتورهای مختلف مربوط به میزبان و باکتری در بروز عوارض پاتولوژیک و کلینیکی دخیل هستند. در میان عوامل باکتریائی توانائی باکتری در اتصال به

Archive of SID

www.SID.ir

سلولهای پوششی برای شروع پاسخهای التهابی معده بسیار حیاتی است (۶-۴).

یکی از مهمترین ملکولهای چسبان (Adhesin)، در هلیکوباکتر پیلوری پروتئین BabA (Blood group antigen binding Adhesin) است که توسط ژن $babA_2$ رمز دهی می‌شود. تحقیقات متعددی نشان داده است که این ملکول چسبان مسئول اتصال هلیکو باکتر پیلوری به آنتی ژنهای گروه خونی لوئیسb است. این آنتی‌ژنهای فوکوزیله شده روی سطح سلولهای پوششی معده قرار دارند. پروتئین BabA یکی از پروتئین‌های غشاء خارجی هلیکوباکتر پیلوری است. توانائی اتصال این پروتئین به آنتی ژنهای گروه خونی لوئیسb، استقرار باکتری را در معده تسهیل می‌کند و ممکن است مستقیماً در بیماریزائی نقش داشته باشد (۷,۸). پروتئین BabA ۷۵ کیلودالتون وزن دارد. دو آلل ژن babA شناسائی شده است که عبارتند از $babA_1$ و$babA_2$. از بین دو آلل ذکر شده تنها ژن $babA_2$ فعال بوده، پروتئین BabA را رمزدهی می‌کند (۹).

طبق تحقیقات صورت گرفته، مشخص شده است که بین وجود این ژن و بعضی بیماریهای دستگاه گوارش از جمله زخم اثنی‌عشر ارتباط وجود دارد. فراوانی این ژن در باکتریهای جداشده از نقاط مختلف جهان متفاوت است (۲۰-۱۴,۱۶-۱,۵,۱۱).

با توجه به متفاوت بودن این فراوانی این ژن در نقاط مختلف جهان و اهمیت این ژن در بیماریزائی و از طرفی بدلیل اینکه از این ژن بعنوان کاندید واکسیناسیون نام برده شده است (۱۷). لذا برآن شدیم تا فراوانی این ژن را در سویه‌های جدا شده از منطقه اصفهان بررسی کنیم.

روش بررسی

این مطالعه از نوع توصیفی-تحلیلی می‌باشد.

جمعیت مورد مطالعه بیماران دچار عوارض گوارشی مراجعه‌کننده به بخش آندوسکوپی بیمارستان الزهراء اصفهان بودند. در این مطالعه از بیمارانی که تحت درمان آنتی‌بیوتیکی قرار نگرفته بودند و یا سه ماه از مصرف آنتی‌بیوتیک آنها گذشته بود نمونه‌گیری بعمل آمد.

در این مطالعه ۱۷۷ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که ۱۰۵ نفر مرد و ۷۲ نفر زن بودند و میانگین سنی آنها ۴۳ سال بود. ۹۹ نفر از این بیماران مبتلا به گاستریت، ۶۳ نفر مبتلا به زخم اثنی‌عشر و ۱۵ نفر مبتلا به آدنوکارسینوما بودند.

کشت وجداسازی باکتری:

نمونه‌های بیوپسی توسط پزشک متخصص از بیماران تهیه شده، به داخل ظروف شیشه‌ای حاوی سرم فیزیولوژی استریل منتقل می‌شد. حداکثر تا سه ساعت پس از نمونه‌گیری، نمونه‌های بیوپسی جهت انجام آزمایشات میکروبیولوژیک و کشت به آزمایشگاه میکربیولوژی ارسال می‌شدند. ابتدا نمونه‌های بیوپسی تحت شرایط استریل قطعه قطعه و هموژنیزه شده، قسمتی از آن روی محیط کشت انتخابی کشت داده می‌شد و قسمت دیگری از آن، جهت رنگ‌آمیزی گرم و تست اوره‌آز سریع مورد استفاده قرار می‌گرفت. محیط کشت انتخابی شامل محیط پایه کلمبیا آگار (oxoid انگلستان)، مکمل انتخابی کمپیلوباکتر (مرک آلمان)، سرم جنینی گوساله ۱۰-۷ درصد (شرکت سیناژن) و گلبول قرمز فشرده (۱۰-۷ درصد) بود. پس از کشت نمونه هموژنیزه شده روی محیط کشت انتخابی، پلیت‌ها در

Archive of SID

www.SID.ir

شرایط میکروآئروفیلیک قرار می‌گرفتند که شرائط میکروآئروفیلیک با استفاده از گازپک C (AnaeracultC) (مرک آلمان) تأمین می‌شد. اتمسفر ایده‌آل برای رشد باکتری ۱۰درصد دی اکسیدکربن، ۸۰ درصد ازت، ۵ درصد اکسیژن و رطوبت اشباع است. پس از ۵-۴ روز پلیت‌ها از نظر وجود کلنی باکتری مورد بررسی قرار می‌گرفت و باکتریها بر اساس شکل کلنی رنگ‌آمیزی گرم، آزمایش اکسیداز، کاتالاز و تست اوره‌آز سریع تشخیص داده می‌شدند. سپس کشت مجدد برای تهیه کلنی‌های خالص انجام می‌شد. کلنی‌های خالص به محیط کشت نگهدارنده BHI براث (Gibco) حاوی ۴۰ درصد گلیسرول و ۱۰-۷ درصد سرم جنینی گوساله منتقل می‌شد و در برودت ۷۰- درجه سانتی‌گراد جهت آزمایشات بعدی نگهداری می‌شدند.

استخراج و جداسازی DNA و تکثیر ژن babA2 با استفاده از روش PCR:

DNA باکتری‌های جدا شده با استفاده از کیت استخراج DNA (Roche آلمان) و بر اساس دستورالعمل آن انجام شد. OD_{260} نمونه‌های DNA استخراج شده اندازه‌گیری شد و از نظر کیفی نیز با استفاده از روش الکتروفورز مورد بررسی قرار گرفت. واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) با استفاده از پرایمرهای ذیل انجام شد:

5'AAT CCA AAA AGG AGA AAA AGT AAA-3'

5'TGT TAG TGA TTT CGG TGT AGG ACA-3'

پرایمرهای فوق‌الذکر از رفرنس‌های موجود اقتباس شد (۱,۹,۱۱,۱۲,۱۴).

حجم کل محلول PCR (Master Mix) ۵۰ میکرولیتر بود که حاوی ۲ واحد taq polymerase، ۳ دهم میکروگرم DNA، ۱۰ پیکومول پرایمر، ۲ میلی مول $MgCl_2$ و ۲ دهم میلی مول dNTP بود که تحت شرائط ذیل تکثیر ژن صورت می‌گرفت: دناتوراسیون اولیه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، ۹۰ درجه سانتی‌گراد ۱ دقیقه، ۵۵ درجه سانتی‌گراد ۱ دقیقه، ۷۲ درجه سانتی‌گراد ۱ دقیقه و گسترش اضافه (extention) در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه که طی ۳۰ سیکل انجام می‌شد (۱,۵,۹). دستگاه ترموسایکلر مورد استفاده ساخت شرکت اپندروف آلمان بود.

الکتروفورز محصولات PCR روی آگار ۱/۵ درصد با استفاده از بافر TBE(Tris Borate EDTA) با غلظت 0.5x و تانک الکتروفورز نوع Hybaid انجام شد. زمان الکتروفورز یک ونیم ساعت و ولتاژ مورد استفاده ۸۰ ولت بود. size marker مورد استفاده ۱۰۰ جفت بازی (100bp) و وزن محصول تکثیر یافته ۸۳۳ جفت بازی بود. نمونه‌های کنترل مثبت و منفی بصورت هدیه از کشور آلمان دریافت شد.

یافته‌ها

از بین ۱۷۷ بیمار، نتیجه کشت ۸۱ نفر مثبت بود و هلیکوباکترپیلوری از نمونه‌های بیوپسی آنها جداسازی شد که ۴۴ نمونه متعلق به بیماران مبتلا به گاستریت، ۲۷ نمونه متعلق به بیماران مبتلا به زخم اثنی‌عشر و ۱۰ نمونه متعلق به بیماران مبتلا به ادنوکارسینوما بود.

فراوانی کلی این ژن از بین ۸۱ مورد باکتریهای جدا شده ۷۱/۶ درصد بود. فراوانی این ژن در بین باکتریهای جدا شده از بیماران مبتلا به گاستریت، زخم اثنی‌عشر و آدنوکارسینوما به ترتیب: ۶۸/۲ درصد، ۷۴/۱ درصد و ۸۰ درصد بود. (جدول ۱)

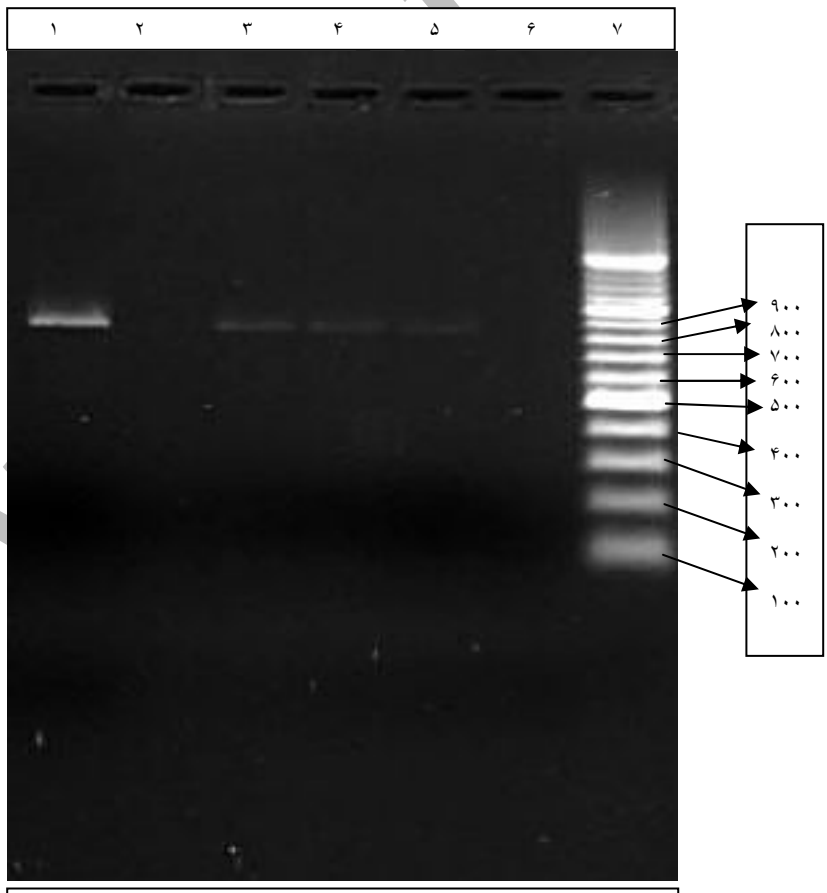
Archive of SID

www.SID.ir

تعداد هلیکوباکتر پیلوریهای دارای ژنوتیپ $babA_2$ و درصد فراوانی این ژنوتیپ را به تفکیک نوع بیماری نشان می‌دهد. (شکل ۱) مربوط به الکتروفورز محصولات PCR است. با استفاده از آزمون chi-square و توسط نرم افزار SPSS ارتباط بین ژنوتیپ $babA_2$ و گاستریت، زخم اثنی‌عشر و آدنوکارسینوما مورد بررسی قرار گرفت که ارتباطی بین این ژنوتیپ و زخم اثنی‌عشر و گاستریت مشاهده نشد ($p=0.673$). لیکن با آدنوکارسینوما ارتباط وجود داشت ($p<۰/۰۵$).

جدول ۱: توزیع فراوانی ژنوتیپ $babA_2$ در هلیکوباکتر پیلوریهای جدا شده از بیماران مبتلا به گاستریت، زخم اثنی‌عشر و آدنوکارسینوما

نوع بیماری / ژنوتیپ $babA_2$	گاستریت		زخم اثنی‌عشر		آدنوکارسینوما	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
+	۳۰	۶۸/۲	۲۰	۷۴/۱	۸	۸۰
–	۱۴	۳۱/۸	۷	۲۵/۹	۲	۲۰
جمع کل	۴۴	۱۰۰	۲۷	۱۰۰	۱۰	۱۰۰



شکل ۱: تصویر الکتروفورز محصولات PCR ژن $babA_2$. چاهک ۱ و ۲ به ترتیب مربوط به کنترل های مثبت و منفی ، چاهک های ۳ و ۴و ۵ مربوط به نمونه های دارای ژن $babA_2$ و چاهک ۶ مربوط به نمونه فاقد ژن$babA_2$ و چاهک ۷ مربوط به سایز مارکر ۱۰۰ جفت بازی است. وزن قطعه ژنی $babA_2$ ۸۳۳ جفت باز است.

www.SID.ir

بحث

هلیکوباکتر پیلوری بیش از ۵۰ درصد جمعیت جهان را آلوده می‌کند، اما فقط ۱۰ درصد از آنها علائم کلینیکی بیماریهای دستگاه گوارش را بروز می‌دهند و اکثرا بدون نشانه هستند و یا اینکه علائم گاستریت مزمن را بروز می‌دهند. در ایجاد بیماری و بروز علائم گوارشی فاکتورهای مربوط به میزبان و فاکتورهای مربوط به باکتری دخالت دارند. یکی از عوامل مربوط به باکتریها ملکولهای چسبان هستند. تاکنون چندین نوع ملکول چسبان در هلیکوباکتر پیلوری شناخته شده است از جمله AlpA وAlpB، HopZ، SabA که مهمترین آنها ملکول چسبان BabA است. این ملکول ممکن است بطور مستقیم و غیرمستقیم از طریق برانگیختن پاسخ ایمنی باعث تحریک سلولهای پوششی معده و بروز التهاب شود (۱۹).

پروتئین BabA یکی از پروتئینهای غشای خارجی است و ۷۵ کیلو دالتون وزن دارد و واسطه اتصال باکتری به آنتی‌ژنهای گروه خونی لوئیس b در مخاط معده است. ژن babA دوآلل به نامهای $babA_1$ و $babA_2$ دارد که توالیهای هر دو شناخته شده است. این دو آلل بسیار شبیه یکدیگر هستند لیکن در آلل $babA_1$ یک افتادگی (Deletion) ده جفت بازی در ناحیه کدکننده توالی نشانه (Signal Sequence) وجود دارد که در $babA_2$ این توالی بعنوان جایگاه شروع ترجمه عمل می‌کند لذا از نظر بیولوژیک تنها آلل $babA_2$ فعال است (۵,۷).

پرایمر مورد استفاده در این تحقیق مربوط به ناحیه کدکننده توالی نشانه ژن $babA_2$ است که در ژن $babA_1$ وجود ندارد و مانع از کد شدن این ژن می‌شود. طی تحقیقی که Yan Bai و همکارانش در سال ۲۰۰۳ میلادی انجام دادند، گزارش کردند که پروتئین BabA در موش، خاصیت ایمنوژنیک دارد و احتمالاً می‌توان از آن جهت ایمنی‌زائی و واکسیناسیون استفاده کرد (۱۷).

با توجه به اینکه فراوانی این ژن در سویه‌های جدا شده از مناطق مختلف جغرافیائی جهان متفاوت است و شیوع یکسانی ندارد و از طرفی چون در چندین مقاله گزارشات متفاوتی در باره ارتباط این ژن با عوارض مختلف دستگاه گوارش از جمله زخم اثنی‌عشر و سرطان معده ارائه شده است، لذا بر آن شدیم تا درصد فراوانی ژنوتیپ $babA_2$ را در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان الزهراء بررسی کنیم. فراوانی کلی این ژنوتیپ ۷۱/۶ درصد بود که به تفکیک در بیماران مبتلا به گاستریت، زخم اثنی‌عشر و آدنوکارسینوما به ترتیب ۶۸/۲، ۷۴/۱ و ۸۰ درصد بود.

از زمان کشف ژن $babA_2$ توسط Dag و Ilver در سال ۱۹۹۷ میلادی تحقیقات بسیار زیادی در مورد ارتباط این ژنوتیپ با عوارض مختلف گوارشی انجام شده است که در ادامه به چند مورد آن اشاره می‌گردد.

Markus Gerhard و همکارانش در سال ۱۹۹۷ مقاله‌ای درباره ارتباط ژنوتیپ $babA_2$ با عوارض کلینیکی دستگاه گوارش ارائه دادند که فراوانی کلی ژنوتیپ $babA_2$ را ۷۱/۹ درصد اعلام نموده ارتباط بین این ژن با سرطان معده را گزارش کردند (۵).

Mizushima و همکارانش در سال ۲۰۰۱ در کشور ژاپن فراوانی کلی این ژنوتیپ را در بین ۱۷۹ هلیکوباکتر پیلوری جدا شده، ۸۴/۹ درصد گزارش

Archive of SID

www.SID.ir

کردند که فراوانی آن در زخم اثنی‌عشر و گاستریت و سرطان معده به ترتیب ۸۵/۴ و ۸۴ و ۹۰ درصد گزارش شده است. در این تحقیق ارتباطی بین ژنوتیپ $babA_2$ و زخم اثنی‌عشر، گاستریت و سرطان معده یافت نشده است (۱۴).

Lai و همکارانش از کشور تایوان و Yu به اتفاق همکارانش از هنگ‌کنگ در سال ۲۰۰۲ و Han به همراه همکارانش از کشور چین در سال ۲۰۰۴ یافته‌هایی تقریباً مشابه در مورد فراوانی این ژنوتیپ و عدم ارتباط آن با عوارض کلینیکی دستگاه گوارش ارائه کردند (۱۶,۱۸,۱۹). در گزارش ارائه شده توسط Yu همچنین بیان شده است که سویه‌هایی که ژنوتیپ $babA_2$ را دارند در مقایسه با سویه‌هایی که این ژن را ندارند باعث افزایش آتروفی در ناحیه آنتریوم شده‌اند و شاخص پرولیفراسیون را افزایش داده‌اند لیکن با آپوپتوزیس ارتباطی گزارش نشده است (۱۹).

نکته قابل تأمل، کاهش چشمگیر فراوانی این ژنوتیپ در سویه‌های جدا شده از کودکان در دو مطالعه صورت گرفته توسط Oleastro و Podzorski و همکارانشان در کشورهای پرتغال و آمریکا به سال ۲۰۰۳ میلادی است (۹,۱۲) که این سؤال را در ذهن ایجاد می‌کند که چه عاملی در افزایش بروز این ژن در بزرگسالان نقش دارد.

Oliveira و همکارانش در سال ۲۰۰۳ در مطالعه‌ای از کشور برزیل (۱) و Erzin در سال ۲۰۰۶ میلادی از کشور ترکیه ارتباط بین ژنوتیپ $babA_2$ و سرطان معده را گزارش کرده‌اند (۲۰).

در مطالعه حاضر درصد فراوانی ژنوتیپ $babA_2$و عدم ارتباط آن با بیماریهای گاستریت و زخم اثنی‌عشر با کشورهای آسیای شرقی مشابه است ولی با نتایج بدست آمده در آمریکا و آمریکای جنوبی و برخی کشورهای اروپایی مطابقت ندارد. اما نکته قابل توجه، ارتباط بین این ژنوتیپ و بیماری سرطان معده است که در اکثر مطالعات، مشابه تحقیق حاضر به آن پرداخته‌اند و همانطور که قبلاً اشاره شد با توجه به آنکه تعداد نمونه‌های مربوط به مبتلایان به سرطان معده در تحقیق حاضر کم بوده است برای رسیدن به یک نتیجه مطلوب نیاز به تحقیقات بیشتر و وسیعتری است.

در نهایت بنظر می‌رسد تحقیقات بیشتر در مورد بررسی فراوانی این ژنوتیپ در چند منطقه جغرافیایی و قومیتهای مختلف داخل کشور و کودکان، ارتباط این ژنوتیپ با آپوپتوزیس و ارتباط آن با سرطان معده (با تعداد نمونه‌های بیشتر) قابل تأمل و تحقیق باشد.

تقدیرو تشکر

بدینوسیله از پرسنل بخش ژنتیک و بخش میکروب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و سرکار خانم گیلدا امینی تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Oliveira AG, Santos A, Guerra JBG, Maria RA. $BabA_2$ and CagA- positive helicobacter pylori strains are associated with duodenal ulcer and gasteric carcinoma in Brazil. J Clin. Microbiol 2003; 41: 3964-3966.

2. Non Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. NIH Consesus Conference. J Am Med Assoc 1994; 272: 65-69.

Archive of SID

www.SID.ir

3. IARC monograph on the Evaluation of Caecirogenic Risk to Human, Vol 61. Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori. Lyon. France. International agency for research on cancer 1994 (b).
4. Olfat FO, Zheng Q, Oleastro M, Voland P, Boren T bet alls. Correlation of the helicobacter pylori adherence factor $BabA_2$ with duodenal ulcer in four Europian country, FEMS 2004; Vol 44, pp 151-156.
5. Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, Boren T, Rad R, Schepp W, Miehlke S. Clincal relevance of the helicobacter pylori gene for blood group antigen binding adhesion. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 12778-83.
6. Hessey SJ, Spencer J, Wyatt JI, Sobala G, Rathbone BY, Axon AT, Dixon MF. Bacterial adhesin and disease activity in helicobacter associated chronic gastritis. Gut 1990; 31: 134-138.
7. Ilver D, Arnqvist A, Organ J, Frick IM, Kersulyte D, Engin T. Helicobacter pylori adhesion binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. Science 1998; 279: 373-377.
8. Logan RPH. Adherence of helicobacter pylori. Aliment Pharmacology, Suppleinent, 1996; 10: PP: 3-15.
9. Parsonnet J, Blaser MJ. Parasitism by the "slow" bacterium helicobacter pylori leads to altered gastric homestasis and neoplasia. J Clin Invest 1994; 94: 4-8.
10. Prina C, Schoniger M, Rad R, Becker I, et al. Key importance of the Helicobacter Pylori adherence factor blood group antigen adhesion during chronic gastric inflammation. Cancer Res 2001; 61: 1903-1909.
11. Podzorski RP, Podzorski DS, Ann Wureth, Tolia V. Analysis of the Vac A, Cag A, CagE, iceA and $BabA_2$ genes in helicobacter pylori from sixty pediatric patients from the Midwestern United state. Diag Microbiol Infect Dis 2003; 46: 83-88.
12. Segal E, Falkow DS, and Tompkinz LS. Helicobacter pylori attachment to the gastric cells induced cytoskeletal rearrangement and tyrosin phosphorilation of host cell protein. Proc Natl Acad Sci USA. 1996; 93: 1246-1259.
13. Mizushima Sugiyama T, Komatsu T, Ishizuka Y, kato J, and Asaka M. Clinical relevance of the $BabA_2$ genotype of helicobacter pylori in Japanese clinical isolates. J Clin Microbiol 2001; 7: 2463-2465.
14. Thoerson AC, Hamlet A, Celik J, Bystrom M, Nystrom S, Olbe Lars et au. Difference in surface exposed antigen between helicobacter pylori strains isolates from duodenal ulcer patients and from asymptomatic subjects. J Clin Microbiol 2000; 33: 3436-3441.
15. Lai CH, Kuo CH, Chen YC, Chao FY, Poon SK, Chang CS. High prevalence of Cag- and $BabA_2$ positive helicobacter pylori clinical isolates in Taiwan. J Clin Microbiol 2001; 40: 3860-3862.
16. Yang Bai, Ya- Li Zhang, Ye Chen, Jian- Feng Jin, Zhao-Shan zhang, Dian-Yuan zhou. Cloning and expression and immunogenicity of helicobacter pylori $BabA_2$ gene. World J Gasteroenterol 2004; 10(17): 2560-2562.
17. Han YH, Liu WZ, Zhu HY & Xiao SD. Clinical relevance of iceA and $babA_2$ genotypes of helicobacter pylori in Shanghai population. Chinese Journal of Digestive Diseases 2004; 5: 181-185.
18. Yu J, W K Leung, MY Y Go, M C W Chan, K F To, E K W Ng and et al. Relationship between helicobacter pylori $babA_2$ status with gastric epithelial cell turn over and premalignant gastric lesions. Gut; 51: 480-484.
19. Y Erzin V Koksal, Altan S, Dobrucali A, Aslan M, Erdmar S, Dirican A, Prevalence of helicobacter pylori vacA, cagA, cagE, iceA, $babA_2$ genotype and correlation with clinical outcome in Turkish patients with Dispepsia. Helicobacter, 2006; 11: pp. 574-580.

Archive of SID

www.SID.ir