

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 followed 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]

فراوانی ژن‌های *cagA* و *babA* در ایزوله‌های هلیکوباکتریلوری 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 هلیکوباکتریلوری مثبت در معرض ابتلا به گاستریت آتروفیک نیستند؛ اما شواهد موجود اندک هستند. عفونت هلیکوباکتریلوری 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 ویروالانس 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 هلیکوباکتریلوری 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، ۶ بیمار (۲۶ 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 ۳۴ درصد به دست 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 هلیکوباکتریلوری حامل ژن *cagA* در بیماران مبتلا به گاستریت آتروفیک با فراوانی بالایی قابل جداسازی هستند. **کلید واژه‌ها:** هلیکوباکتریلوری، *cagA*، *babA*، 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: ۱۳۹۸/۸/۱۴

مقدمه

سوی موفق‌تری پیش خواهد رفت (۸-۶). در حوزه تحقیقاتی یافتن عوامل ویروالانس 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 رکامیناسیون کرده و در معرض نسبت بالایی از موتاسیون‌های مفید و غیرمفید قرار گیرد (۱۱). شاید بیشترین مطالعات تا به امروز در مسیر یافتن عوامل ویروالانس برای این عفونت باکتریایی برای ژن *cagA* صورت پذیرفته که شاید بتوان آن را عامل ویروالانس کلاسیک هلیکوباکتریلوری پذیرفت (۱۲ و ۱۳). اوره آز، فلاژل و همچنین برخی توکسین‌های باکتریایی نیز می‌توانند به‌عنوان عامل ویروالانس باکتری سهمی در پاتوژن آن داشته باشند؛ ولی نکته مورد اهمیت آن است که بیشتر بررسی‌های

هلیکوباکتریلوری به عنوان میکروارگانیسم متحرک و گرم منفی که ساکن مخاط گوارشی بیش از نیمی از مردم دنیا است؛ 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 (۲۰۱). از ابتدای کشف این میکروارگانیسم توسط مارشال و وارن، یافتن عوامل ویروالانس 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

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 ویروالانس 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 برآیم تا برای اولین بار فراوانی دو ژن اصلی ویروالانس هلیکوباکتریلوری 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 לבافی 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 آندوسکوپی 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 آندوسکوپی 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 آندوسکوپی 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 برات در دمای

ایدمیولوژیک حاکی از ارزش بالای پروتئین *cagA* در پاتوژن 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 ۶۰ درصد برای آن در میان سویه‌های بالینی متفاوت جدا شده از بیماران گاستروئودنال است (۱۶ و ۱۵). یافته‌های بیولوژیک پیرامون عملکرد این ژن حاکی از سهم آن در تولید تیپ ۴ سیستم ترشحی باکتری دارد (۱۷ و ۱۸). 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 هلیکوباکتریلوری، 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 هلیکوباکتریلوری اتخاذ شود. از دیگر عواملی که برای یافتن عامل ویروالانس هلیکوباکتریلوری بسیار بدان توجه شد؛ یکی از مولکول‌های مسؤؤل چسبندگی سطحی آن به‌نام *babA* (group antigen binding Adhesin-B) است (۱۹). توانایی اصلی این پروتئین مرتبط با اتصال آن به آنتی‌ژن‌های گروه خونی لوئیس b و تسهیل کلونیزاسیون باکتریایی در سایت عفونت آن است که در مورد هلیکوباکتریلوری این محل مخاط گوارشی و در سطح سلول‌های سنگفرشی معده است. از این رو بیان این ژن را می‌توان مساوی با افزایش ویروالانس باکتریایی دانست. از نظر پراکنش جغرافیایی چندان اطلاعات روزآمد شده‌ای پیرامون این آدهسین هلیکوباکتریلوری در میان بیماران ایرانی مراجعه کننده به کلینیک‌های گوارش وجود ندارد و این فاکتور پیشنهادی ویروالانس را می‌توان به‌عنوان یکی از عوامل کلیدی در پاتوژن باکتریایی و مواردی که ارزش بررسی فراوانی دارد؛ در لیست‌های تحقیقاتی قرار داد. بررسی عوامل ویروالانس 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

جدول ۱: پرایمرهای مورد استفاده برای انجام PCR

ژن	سکانس	شرایط PCR	محصول	رفرانس
<i>ureC</i>	AAGCTTTTAGGGGTGTAGGGGTTT AAGCTTACTTCTAACACTAACGC	94° C, 1 min; 59° C, 1 min; 72° C, 1 min (35 cycles)	۲۹۴ جفت باز	(۲۱)
<i>cagA</i>	ATAATGCTAAATTAGACAACCTTGAGCGA TTAGAATAATCAACAAACATCACGCCAT	94° C, 1 min; 57° C, 1 min; 72° C, 1 min (32 cycles)	۲۹۸ جفت باز	(۲۱)
<i>babA</i>	AATCCAAAAAGGAGAAAAAGTAAA TGTTAGTGATTCGGTGTAGGACA	94° C, 1 min; 58° C, 1 min; 72° C, 1 min (36 cycles)	۸۲۲ جفت باز	(۲۱)

آتروفیک بودند و مابقی به سایر بیماری ها نظیر زخم معده و گاستریت حاد تعلق داشت. پراکنش بیماران بر اساس ژنوتیپ های مورد شناسایی در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲: پراکنش ژنوتیپ های متنوع هلیکوباکتریلوری جدا شده از بیماران مبتلا به گاستریت آتروفیک

ژنوتیپ		بیماری
<i>babA</i>	<i>cagA</i>	
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۵ (۵۰)	۱ (۱۰)	گاستریت آتروفیک (n=۱۰)
۱ (۱۶)	۲ (۳۳)	گاستریت حاد (n=۶)
۲ (۲۸)	۲ (۲۸)	زخم معده (n=۷)

در کل فراوانی ژن *cagA* در بین نمونه های کشت مثبت بررسی حاضر ۵۲ درصد تعیین شد. این میزان برای ژن *babA* بسیار کمتر و در حدود ۳۴ درصد بود. همچنین میزان فراوانی ژن *cagA* جدا شده از بیماران گاستریت حاد و زخم معده نیز به ترتیب ۳۳ درصد و ۲۸ درصد تعیین گردید. بررسی آماری موجود حاکی از ارتباط معنی دار ($P < 0.05$) بین حضور ژن *cagA* و گزارش بیماری گاستریت آتروفیک است. همچنین بررسی ما نشان داد که حضور ژن *babA* با این که در گروه گاستریت آتروفیک تا حدی معنی دار است؛ لیکن برای دو گروه دیگر قابلیت بالایی در شناسایی و تمیز بیماری ندارد.

بحث

در این مطالعه بیماران مبتلا به گاستریت آتروفیک بر اساس عوامل ویروالانس مهم مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۰ بیمار ایرانی این بررسی در مدت یک سال با مراجعه به کلینیک های تخصصی گوارش و طی مراحل نهایی به عنوان گروه اصلی مورد بررسی و تایید قرار گرفتند.

عفونت هلیکوباکتریلوری از مواردی است که شاید بتوان آن را بعد عامل سرماخوردگی، شایع ترین عفونتی دانست که بشر موفق به شناخت آن در حوزه علم پزشکی شده است. از یافته هایی که بشر با سیر تحقیقات خود طی دو دهه اخیر موفق به شناخت بیشتر آن شده می توان به عوامل ویروالانس باکتری اشاره نمود که وجود آن به نوعی ضامن پاتوژنز متعاقب کلونیزاسیون باکتریایی است (۲۴ و ۲۳). نکته بسیار با اهمیت در بحث فراوانی هلیکوباکتریلوری در بین جمعیت های انسانی آن است که علی رغم فراوانی بسیار بالا در میان انسان ها، تنها درصد اندکی از افراد آلوده، دچار ناخوش احوالی هایی چون گاستریت، زخم معده و یا حتی سرطان معده می شوند (۲۸-۲۵). این پدیده که به نوعی مسبب پدیدار شدن گونه های متعدد از این باکتری در طبیعت نیز شده؛ قادر است موجب بروز تفاوت هایی در حاملیت برخی ژن ها از جمله *cagA* نیز

۴ درجه سانتی گراد ظرف مدت ۳ ساعت از زمان انجام اندوسکوپی به آزمایشگاه هلیکوباکتریلوری دانشگاه تربیت مدرس ارسال گردید. بیوپسی ارسالی به آزمایشگاه برای انجام تست های تاییدی بیوشیمیایی نظیر کاتالاز، اکسیداز و اوره آز 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 کلمیبا آگار (مرک، آلمان) حاوی ۵ درصد سرم کشته گوسفندی، ۱۰ درصد خون گوسفندی و ساپلمنت های تجاری آماده (Selectab, MAST, UK) منتقل شد و برای انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و با دی اکسید کربن ۷ درصد به انکوباتور منتقل شدند (۲۲). مدت زمان این انکوباسیون ۱۰-۷ روز بود و کلیه نمونه های مشکوک باکتریایی برای تایید نیازمند مثبت شدن تست های بیوشیمیایی کاتالاز، اکسیداز و اوره آز در کنار تست ژنتیکی مثبت برای PCR ژن *ureC* بود. جدول پرایمرهای مورد استفاده به همراه شرایط PCR به صورت خلاصه در جدول یک آمده است. Marker size مورد استفاده در این بررسی ۱۰۰ جفت بازی و محصول ما برای ژن *babA* حدود ۸۲۲ جفت باز بود. نمونه های کنترل مثبت و منفی (سویه های ۹۹ز و ۲۶۶۹۵) به صورت هدیه از کشور هلند دریافت شد.

PCR توسط دستگاه ترموسایکلر ساخت شرکت اپندروف آلمان انجام شد. الکتروفورز محصولات نهایی PCR بر روی ژل آگاروز ۲ درصد 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 به عنوان معیار برای مثبت اعلام نمودن نتیجه یک واکنش به کار رفت.

داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-18 و آزمون کای اسکوئر در سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها

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

هیچ مقادیر معنی دار آماری برای گروه سنی خاص و ابتلای به عفونت باکتریایی هلیکوباکتریلوری 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 هلیکوباکتریلوری آنها به صورت ژنوتیپی و فنوتیپی مورد تایید قرار گرفت؛ تعداد ۱۰ نمونه از بیماران دارای عارضه گاستریت

آمار ۳۴ درصدی به دست آمده در مطالعه حاضر است. در این راستا، گروه تحقیقاتی از ژاپن نیز درصد بالای ۸۰ درصد را برای ژن *babA* در سویه‌های بالینی هلیکوباکتریلوری 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 این گونه 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 هلیکوباکتریلوری در افراد دیس پپسیا بالا بوده و افراد نان - پپسیا معمولاً از فراوانی کمتری برخوردار بوده است (۳۲). به‌رحال با کم بودن فراوانی عفونت هلیکوباکتریلوری این موضوع منطقی به نظر 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 هلیکوباکتریلوری 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. بدین وسیله 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. Malferteiner 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

شود. پروتئین تولید شده از این ژن نقش به‌سزایی در تشکیل تیپ ۴ ترشحی باکتریایی داشته و می‌تواند در صورت حضور بر محتوی ویرولانسی باکتریایی به‌شدت بیفزاید (۴۰). ژن *babA* نیز که مولد یک آدهزین سطحی برای هلیکوباکتریلوری است را باید دومین عامل ویرولانسی مورد توجه در این حوزه دانست. تاکنون مطالعات گسترده‌ای بر اهمیت وجود این عامل سطحی به‌عنوان تسهیل‌گر کلونیزاسیون موفق باکتری در معده انسان تاکید داشته‌اند (۲۹ و ۳۰).

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 هلیکوباکتریلوری 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 هلیکوباکتریلوری 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 ۵۲ درصد که برای سویه‌های هلیکوباکتریلوری در این بررسی به‌عنوان آمار کلی به‌دست آمد؛ نه تنها 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* هلیکوباکتریلوری 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

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 Microbiology*. 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.mmm.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. Ackermack 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, Guillemain 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-1 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, Ghojzadeh M. Association between *Helicobacter pylori*, *cagA*, and *vacA* Status and Clinical Presentation in Iranian Children. *Iran J Pediatr*. 2013 Oct; 23(5): 551-56.