BRIEF REPORT

Presence of cagA Gene in Patients with Gastric Cancer and Gastritis with Helicobacter pylori Infection

Fateme Sadat Mirtalebi Roknabadi[1],
Mahya Teymoori[1],
Saeed Shams[2],
Ahmad Hormati[3],
Mahdieh Ghoddoosi[4],
Somaye Kermani[5]

[1] MSc in Genetics, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Qom Branch, Qom, Iran
[2] Assistant Professor, Cellular and Molecular Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran
[3] Assistant Professor, Gastroenterology and Hepatology Disease Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran
[4] Assistant Professor, Department of Pathology, Shahid Beheshti Hospital, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran
[5] MSc in Microbiology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Qom Branch, Qom, Iran

(Received May 15, 2018 ; Accepted August 12, 2019)

Abstract

Background and purpose: *Helicobacter pylori* is a gram-negative, micro-aerophilic, and spiral-shaped bacillus. Infection with this bacterium can lead to gastritis, ulcers, and even gastric cancer. This study was conducted to evaluate the presence of the *cagA* gene among patients with gastritis and gastric cancer.

Materials and methods: This study was performed in patients with gastritis (n=40) and gastric cancer (n=40). Presence of *H. pylori* infection in gastritis specimens and in cancerous tissues was investigated by urease test and Giemsa staining, respectively. Using PCR, 16S rRNA and *cagA* genes were investigated.

Results: Pain and weight loss were the most common complaints of patients. Dyspepsia and duodenal ulcer were the most frequent endoscopic findings. According to pathologic results, intestinal-type G1 adenocarcinoma was detected in most cases. All positive-*H. pylori* cases were also positive for 16S rRNA. The *cagA* gene in patients with gastritis and stomach cancer was present in 13 (32.5%) and 11 (27.5%) cases, respectively.

Conclusion: Compared to other studies, low presence of the *cagA* gene in Qom could be an indication of less virulent strains in this province, but, further studies are recommended to evaluate other genes.

Keywords: *Helicobacter pylori*, *cagA*, gastritis, gastric cancer

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (177): 214-221 (Persian).

* **Corresponding Author: Saeed Shams, Ahmad Hormati -** Cellular and Molecular Research Center, Faculty of Medicine, Pardis Campus, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran and Gastroenterology and Hepatology Disease Research Center, Shahid Beheshti Hospital, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran (E-mail: sshams@muq.ac.ir and Hormatia@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و نهم شماره ۱۷۷ مهر سال ۱۳۹۸ (۲۲۱-۲۱۴)

ارزیابی حضور ژن *cagA* در دو گروه از بیماران با سرطان معده و گاستریت مبتلا به عفونت *هلیکوباکتر پیلوری*

فاطمه سادات میرطالبی رکن آبادی[۱]
محیا تیموری[۱]
سعید شمس[۲]
احمد حرمتی[۳]
مهدیه قدوسی[۴]
سمیه کرمانی[۵]

چکیده

سابقه و هدف: *هلیکوباکترپیلوری* باکتری گرم منفی، میکروآئروفیل و مارپیچی شکل است و عفونت با این باکتری می‌تواند منجر به گاستریت، زخم و حتی سرطان معده شود. لذا این مطالعه با هدف ارزیابی حضور ژن *cagA* در بین بیماران با گاستریت و سرطان معده انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مورد– شاهدی، بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به گاستریت و ۴۰ بیمار مبتلا به سرطان معده انجام پذیرفت. وجود عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* در نمونه‌های گاستریت با تست اوره آز و در بافت‌های سرطانی با رنگ‌آمیزی گیمسا بررسی گردید. با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) دو ژن 16s rRNA و *cagA* مورد بررسی قرارگرفت.

یافته‌ها: درد و کاهش وزن بیشترین شکایات بیماران و دیس پپسیا و زخم دوازدهه بیش‌ترین موارد از یافته‌های آندوسکوپیک در گروه گاستریت بودند. طبق نتایج پاتولوژی، آدنوکارسینومای نوع Intestinal با گرید تومور G1 بیش‌ترین موارد را به خود اختصاص دادند. از مجموع بافت‌های مورد بررسی، همه موارد آلوده به *هلیکوباکترپیلوری*، 16S rRNA نیز مثبت بودند. فراوانی ژن *cagA* در بیماران مبتلا به گاستریت ۱۳ مورد (۳۲/۵ درصد) و در بیماران سرطانی ۱۱ مورد (۲۷/۵ درصد) گزارش گردید.

استنتاج: با توجه به نتایج به دست آمده در این مطالعه، حضور پایین ژن *cagA* (نسبت به مطالعات مشابه) در قم می‌تواند نشان دهنده سویه‌های کم‌تر پاتوژن در استان باشد. مطالعات بیش‌تر برای بررسی سایر ژن‌ها در آینده توصیه می‌گردد.

واژه های کلیدی: *هلیکوباکتر پیلوری*، *cagA*، گاستریت، سرطان معده

مقدمه

هلیکوباکترپیلوری یک پاتوژن گرم منفی و متحرک بوده و اوره آز، کاتالاز و اکسیداز مثبت می‌باشد(۱). در بیش‌تر افراد آلوده، *هلیکوباکترپیلوری* علامت خاصی ایجاد نمی‌کند، اما در طولانی مدت می‌تواند باعث

مولف مسئول: سعید شمس و احمد حرمتی – قم: مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی- دانشکده پزشکی- مجتمع پردیس و قم: مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، بیمارستان شهید بهشتی قم
E-mail: sshams@muq.ac.ir , hormatia@yahoo.com
۱. کارشناس ارشد ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، قم، ایران
۲. استادیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران
۳. استادیار، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران
۴. استادیار، گروه پاتولوژی، بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران
۵. کارشناس ارشد میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، قم، ایران
تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۲/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۸/۳/۴ تاریخ تصویب: ۱۳۹۸/۵/۲۰

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

عوارض مانند التهاب معده، سرطان معده، زخم معده و لنفومای بافت لنفوییدی مربوط به مخاط یا (MALT) Mucosa-Associated Lymphoid Tissue شود(۳،۲). تظاهرات بالینی و برخی عوارض خارج از دستگاه گوارش همراه با این باکتری (از جمله میگرن، پارکینسون، آنمی و ...) نیز گزارش شده است(۴-۶). *هلیکوباکترپیلوری* چندین فاکتور بیماریزایی از قبیل اوره آز، CagA، VacA، HP-NAP و ... داشته که هر کدام نقش مهمی در پاتوژنیسیتی و اتصال آن به سلول‌های اپیتلیال معده بازی می‌کنند(۹-۷) در میان این فاکتورها، سویه‌های *هلیکوباکترپیلوری* دارای پروتئین CagA، از قدرت بیماریزایی بالاتری برخوردار هستند(۱۰). ژن کد کننده پروتئین CagA، در یک مجموعه ژنی به نام *cag*PAI یا cag pathogenicity island قرار گرفته است و این ناحیه دارای ۳۱-۲۷ ژن مختلف بوده که شامل ژن *cagA* و ژن‌های کدکننده اجزای سیستم ترشحی نوع IV (T4SSs) می‌باشد(۱۱). سرطان معده یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌ها در سراسر جهان می‌باشد. در سال ۲۰۱۲ حدود ۹۵۱ هزار مورد سرطان معده و حدود ۷۲۳ هزار مورد مرگ و میر رخ داده است. بالاترین میزان ابتلا به سرطان معده و مرگ و میر در میان مردان و زنان در آسیای شرقی و غربی، آمریکای لاتین و برخی از کشورهای اروپایی یافت می‌شود. در میان مردان، میزان بروز در ژاپن (۶۶/۷ مورد در ۱۰۰ هزار) و کره (۶۴/۶ مورد در ۱۰۰ هزار) دو برابر بیش‌تر از بالاترین میزان در ایران بوده است (استان گلستان، ۳۰/۴ مورد در ۱۰۰ هزار). در میان زنان، میزان بروز در ژاپن و کره ۶۰ درصد بیش‌تر از بالاترین میزان آن در اکوادور و کاستاریکا می‌باشد. عفونت مزمن با *هلیکوباکتر پیلوری* حدود ۹۰ درصد موارد سرطان معده Noncardia در سراسر جهان را تشکیل می‌دهد و در نتیجه، نقش مهمی در شکل دادن تغییرات منطقه‌ای در سرطان معده دارد(۱۲). مطالعات ارتباط بین وجود ژن *cagA* با افزایش بیماری‌زایی و قابلیت ایجاد تغییرات مورفولوژیکی در سلول‌های معده انسان را نشان می‌دهد(۱۳). همچنین برخی مطالعات از حضور این ژن و افزایش خطر ابتلا به سرطان معده گزارش می‌دهند(۱۷-۱۴). این مطالعه با هدف ارزیابی ملکولی حضور ژن *cagA* در بین بیماران با گاستریت و سرطان معده، برای اولین بار در استان قم انجام پذیرفت.

مواد و روش ها

این مطالعه مورد/شاهدی (Case/Control)، بر روی بیماران مراجعه‌کننده به بخش آندوسکوپی بیمارستان شهید بهشتی قم (فروردین تا تیر ماه ۱۳۹۷)، بعد از اخذ رضایت نامه آگاهانه از بیماران و با کد اخلاق IR.IAU.Qom.REC.1397.007، صورت گرفت. در گروه مورد بیماران داری آدنوکارسینوم معده و *هلیکوباکتر پیلوری* مثبت (۴۰ بیمار) و گروه شاهد بیماران بدون سرطان (گاستریت) و دارای عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* (۴۰ نفر) بودند.

در گروه شاهد از بافت بیوپسی بیماران استفاده گردید و تشخیص اولیه عفونت در بیماران با گاستریت بوسیله انجام تست اوره آز سریع (مرک-آلمان) روی نمونه‌های بیوپسی صورت گرفت. نمونه‌های مثبت جهت استخراج ژنوم و ارزیابی ژن *cagA* در شرایط ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. ارزیابی عفونت در نمونه‌های آدنوکارسینوم با استفاده از بررسی میکروسکوپی لام‌های رنگ‌آمیزی شده با گیمسا و زیرنظر یک متخصص پاتولوژی انجام شد. پس از تایید سرطان معده و عفونت به صورت همزمان، برش‌هایی از بلوک گرفته و برای استخراج DNA و ارزیابی ملکولی در ۲۰- درجه سانتی‌گراد قرار گرفت.

پرایمرهای استفاده شده

پرایمرهای ژن 16s rRNA از مطالعه Saeidi و همکاران استفاده شد(۱۵). پرایمرهای جدید ژن *cag*A نیز در این مطالعه با استفاده از سایت NCBI (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/) و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

نـــرم افـــزارهـــای (CLC bio ،Aarhus ،Denmark) CLC sequence viewer 7.6 soft ware و Gene Runner ارزیابی و طراحی گردید.

استخراج DNA و PCR

از هـــر دو گـــروه اســـتخراج DNA بـــا اســـتفاده از کیـت استخـــــراج DNA از بافـت ™ FavorPrep (FAVORGEN,Thailand) طبـــــق دســـــتورالعمل کیـت اسـتخراج انجـام گردیـد. جهـت تاییـد عفونـت *هلیکوباکترپیلوری*، PCR ژن 16S rRNA بـا اسـتفاده از پرایمرهای اختصاصی باکتری انجام شد. تمام نمونه‌هـای مثبـت 16S rRNA، بـرای حضـور یـا عـدم حضـور ژن ویرولانس *cagA* با استفاده از پرایمرهای مربوطه بررسی شدند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: پرایمرهـای 16S rRNA و *cagA* استفاده شـده در این مطالعه

Gene	Primers (5´–>3´)	Size of amplified product	شماره منبع
16S rRNA	F: CTGGAGAGACTAAGCCCTCC R: ATTACTGACGCTGATTGTGC	110 bp	(۱۸)
cagA	F: CGGTATCAGTGGCTAAAGC R: AGCAACTTGAGCGTAAATG	377 bp	مطالعه حاضر

واکـــنش زنجیـــره ای پلیمـــراز، در حجـــم ۲۵ میکرولیتـر شـامل ۱۰ میکـرو لیتـر از Master Mix 2X (Ampliqon, Denmark)، ۱ میکرو لیتر از هـر کـدام از پرایمرها(Metabion,Germany) (۱۰ pmol/µl)، ۳ میکرولیتر از DNA اسـتخراج شـده و ۱۰ میکرولیتـر از آب مقطـر استریل در نظر گرفته شد. واکنش در شـرایط دمـایی بـه صورت واسرشت شدن اولیه (۹۵ درجه–۱۰ دقیقه) و در ۳۳ سیکل شامل مراحل واسرشت (۹۵ درجه– ۱۵ ثانیه)، اتصـال (۵۴ درجـه بـرای ژن *cagA* و ۵۶ درجـه بـرای ژن 16s rRNA– ۳۰ ثانیه)، طویل شـدن (۷۲ درجـه–۳۰ ثانیـه) و طویـل شـدن نهـایی (۷۲ درجـه–۱۰ دقیقـه) در ترموسایکلر (Eppendorf,Germany) انجام شد. سن بـا اسـتفاده از میـانگین± انحـراف معیـار محاسـبه گردیـد. جنسیت، علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی و مقایسه آن‌ها در دو گروه بیماران بـا اسـتفاده از نرم‌افـزار SPSS نسـخه ۱۷ و از طریـق T-test و Chi-square محاسـبه گردید و P کم‌تر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنـی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته ها و بحث

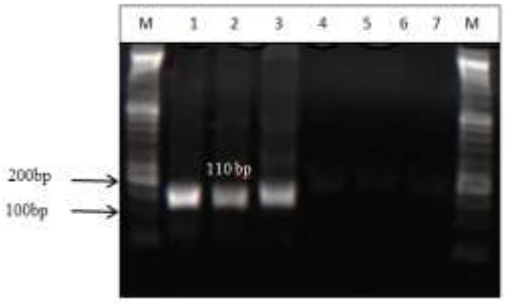
در این مطالعه در مجموع ۸۰ بیمـار مـورد بررسـی قرار گرفتند. میانگین سنی ± انحراف معیـار بیمـاران در گـروه مـورد ۱۸/۵۴±۴۹/۱۲ سـال و در گـروه شـاهد ۱۴/۹۰±۴۵/۱۴ سال مشخص شد. از نظر سـنی، بیشـترین افراد مبتلا به سرطان معده و گاستریت در محدوده سـنی ۶۰–۵۱ سـال بودنـد (۱۷مـورد–۲۱/۵ درصـد) و هـیچ اختلاف معنی‌داری بـین گـروه‌هـا و سـن افـراد مشـاهده نشـد (P > ۰/۰۵). همچنـین از نظـر جنسـیت، در گـروه گاسـتریت (۷۲/۵ درصـد مـرد و ۲۷/۵ درصـد زن) و در گـروه بیمـاران بـا سـرطان معـده (۷۵ درصـد مـرد و ۲۵ درصـد زن) بودنـد و هـیچ اخـتلاف معنـی‌داری بـین دو گروه و جنسیت دیده نشد. شیوع عفونت در کشـورهای مختلف با توجه به سن متغیر می‌باشد و همه سنین ممکن است درگیر با این باکتری باشـند. در مجمـوع مطالعـات نشان می‌دهند که بیمـاران بـا سـن کمتـر از ۱۰ سـال ۱/۳ برابر بیش‌تر مستعد به عفونت هلیکوباکتر مـی‌باشـند(۱۹). در ایران، سرطان دومین گروه از بیماری‌های غیر واگیـر مزمن و سومین علـت مـرگ بعـد از بیمـاری‌هـای قلبـی، حوادث و سایر پدیده‌های طبیعی می‌باشد. طبق یک مطالعـه انجام شده در سال ۲۰۱۹، میزان سرطان معده در ایران و حتی استان قم در مردان بیش‌تر از زنان بوده و شـیوع آن در بخش‌های جنوب شرقی و شمال غربی ایران بالاتر از هر منطقه دیگری گزارش شده است(۲۱،۲۰).

در این مطالعه، درد و کاهش وزن بیش‌ترین شـکایات بیماران در گروه شاهد به ترتیب با ۶۱/۶ و ۲۷/۹ درصـد گزارش شده است که مشابه با مطالعـه Allaker و همکـاران بود. در مطالعه Allaker درد مزمن شـکم، تظـاهر اصـلی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

در بیماران آلوده به عفونت بوده است(۲۲). به علاوه، دیس پپسیا (۴۴/۲ درصد) و زخم دوازدهه (۲۳/۳ درصد) بیش‌ترین موارد یافته‌های آندوسکوپیک در گروه شاهد بوده است. این یافته همچنین به عنوان یکی از یافته‌های شاخص آندوسکوپیک در سایر مطالعات بوده است. در مطالعه Misra نشان داده شد که دیس پپسیا بالاترین یافته به دست آمده از بیماران دارای عفونت *H. pylori* بوده است(۲۳).

طبق نتایج پاتولوژی، آدنوکارسینوما نوع Intestinal (۳۴ مورد–۸۵ درصد) و نوع Diffuse (۶ مورد–۱۵ درصد) شناسایی شد. مشابه با دیگر مطالعات، بیماران با عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* و گاستریت آتروفیک شدید و یا گاستریت corpus-predominant (یا هر دو) همراه با متاپلازیا Intestinal در خطر بالای ابتلا به سرطان معده نوع Intestinal قرار دارند. پیشرفت گاستریت آتروفیک می‌تواند ناشی از عفونت مزمن *H. pylori* باشد(۲۵،۲۴). در مجموع در این مطالعه، میزان آدنوکارسینوما در مردان (۳۰ مورد– ۷۵ درصد) شیوع بالاتری را نسبت به زنان (۱۰ مورد– ۲۵ درصد) نشان داد و اختلاف بین دو جنس معنی‌دار بوده است(P= ۰/۰۰۸). همچنین گرید تومور G1 با ۲۰ مورد (۵۰ درصد) بالاترین یافته پاتولوژی شناسایی شد. در این مورد نیز اختلاف معنی‌داری بین مردان (۱۵ مورد–۷۵ درصد) نسبت به زنان (۵ مورد–۲۵ درصد) به‌دست آمد (P< ۰/۰۵). روش‌های متنوعی برای تشخیص باکتری استفاده می‌شود که به دو دسته روش‌های تهاجمی (اندوسکوپی، پاتولوژی، کشت، تست اوره آز سریع و تست‌های ملکولی) و روش‌های غیرتهاجمی (تست‌های سرولوژی، تست اوره آز تنفسی) که هر کدام دارای حساسیت و ویژگی متفاوت می‌باشند(۲۷،۲۶). در این مطالعه از PCR برای تشخیص در کنار روش‌های اوره آز و پاتولوژی استفاده شد. همه ۸۰ بیمار برای تایید عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* با استفاده از ژن 16s rRNA مورد ارزیابی قرار گرفتند. وجود عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* با تکثیر یک باند ۱۱۰ جفت بازی در PCR مورد تایید قرار گرفت (تصویر شماره ۱). نتایج نشان داد که همه موارد عفونت *H. pylori* بررسی شده با تست اوره آز و لام پاتولوژی، با PCR هم مثبت شناسایی شدند (۱۰۰ درصد)، که نشان می‌دهد تست اوره آز و رنگ‌آمیزی گیمسا دارای حساسیتی مشابه با PCR بوده و موارد منفی و یا مثبت کاذب در این مطالعه دیده نشد.



تصویر شماره ۱: تأیید ملکولی هلیکوباکتر پیلوری، M: مارکر bp ۵۰، چاهک شماره ۱: کنترل مثبت 16S rRNA، چاهک های شماره ۲ و ۳: نمونه های بالینی 16S rRNA مثبت، چاهک شماره ۶، ۵ و۴: نمونه های بالینی 16S rRNA منفی، چاهک شماره ۷: کنترل منفی

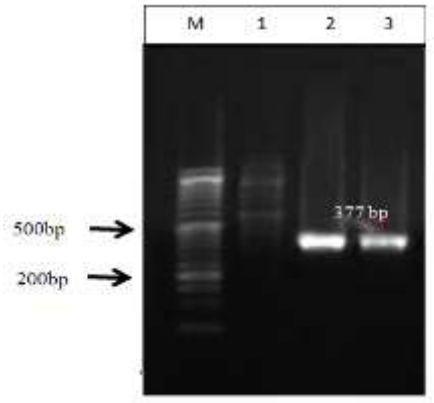
در PCR ژن *cagA* نیز وجود یک باند با طول ۳۷۷ جفت باز به عنوان نمونه مثبت در نظر گرفته شد (تصویر شماره ۲). بر خلاف انتظار، نتایج نشان داد که فراوانی حضور ژن *cagA* در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری نداشته است (P> ۰/۰۵) وشیوع آن درنمونه‌های غیر سرطانی بالاتر (۱۳ مورد–۳۲/۵ درصد) از بیماران سرطانی (۱۱ مورد–۲۷/۵ درصد) بود. این یافته شیوع کم‌تری را در مقایسه با دیگر مطالعات نشان می‌دهد. در مطالعه He در چین و Feliciano در کوبا، شیوع ژن *cagA* را ۸۵/۳ و ۵۶ درصد گزارش شد(۲۹،۲۸). در گزارش دیگر توسط Chen، میزان موارد مثبت *cagA* حدود ۹۶/۲ درصد گزارش گردید و در گزارش دیگری از آلمان، شیوع این ژن در بین افراد *هلیکوباکتر پیلوری* مثبت، ۴۳/۳ درصد مشخص شد(۳۱،۳۰). در یک مطالعه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

دیگر در کاشان، شیوع ژن *cagA* در میان بیماران، ۶۲/۲ درصد گزارش شده است(۳۲). این نتایج نشان می‌دهد که شیوع این ژن در بین سویه‌ها از مناطق مختلف دنیا متفاوت می‌باشد. همچنین، در این مطالعه هیچ ارتباط معنی‌داری بین علائم بالینی، یافته‌های آندوسکوپی و پاتولوژی با حضور ژن *cagA* دیده نشد (P>۰/۰۵). این یافته نیز در راستای مطالعه Shavalipour و همکاران در تهران-ایران می‌باشد که شیوع ژن *cagA* در بیماران GERD، ۴۴/۴ درصد بود در صورتی که در گروه کنترل ۸۷ درصد مشخص گردید(۳۳). در مجموع، حضور کم ژن *cagA* نسبت به مطالعات مشابه در قم می‌تواند نشان دهنده وجود سویه‌های کم‌تر پاتوژن در استان باشد. به علاوه، عدم وجود ارتباط بین حضور ژن مذکور و سرطان نیز ممکن است ناشی از نقش سایر عوامل محیطی، ژنتیکی و دیگر فاکتورهای بیماریزای باکتری باشد که نیاز به بررسی بیش‌تر در آینده دارد.

سپاسگزاری

نویسندگان از شورای محترم پژوهشی مرکزی دانشگاه علوم پزشکی قم و دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم به خاطر حمایت از این مطالعه تشکر می نمایند.



تصویر شماره ۲: PCR ژن *cagA هلیکوباکتر پیلوری*، M: مارکر bp ۵۰، چاهک شماره ۱: نمونه بیمار *cagA* منفی، چاهک های شماره ۲ و ۳: نمونه بیمار *cagA* مثبت

References

1. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clin Microbiol Rev 2006; 19(3): 449-490.
2. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1(8336): 1273-1275.
3. Abdollahi H, Shams S, Zahedi MJ, Darvish Moghadam S, Hayatbakhsh MM, Jafarzadeh A. IL-10, TNF-alpha and IFN-gamma levels in serum and stomach mucosa of Helicobacter pylori-infected patients. Iran J Allergy Asthma Immunol 2011; 10(4): 267-271.
4. Akbari N, Hormati A, Sharifipour E, Hejazi SA, Jafari F, Mousavi-Aghdas SA, et al. Migraine, dyspepsia, and Helicobacter pylori: Zeroing in on the culprit. Iran J Neurol 2019; 18(1): 19-24.
5. Hormati A, Akbari N, Sharifipour E, Hejazi SA, Jafari F, Alemi F, et al. Migraine and gastric disorders: Are they associated? J Res Med Sci 2019; 24-60.
6. Wong F, Rayner-Hartley E, Byrne MF. Extraintestinal manifestations of Helicobacter pylori: a concise review. World J Gastroenterol 2014; 20(34): 11950-11961.
7. Hohenberger P, Gretschel S. Gastic cancer. Lancet .2003; 362(9380): 305-315.
8. Kraft C, Stack A, Josenhans C, Niehus E, Dietrich G, Correa P, et al. Genomic Changes during Chronic Helicobacter pylori Infection. J Bacteriol 2006; 188(1): 249-254.
9. Ueda T, Volinia S, Okumura H, Shimizu M, Taccioli C, Rossi S, et al. Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis. Lancet Oncol 2010; 11(2): 136-146.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

10. Chang WL, Yeh YC, Sheu BS. The impacts of H. pylori virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. J Biomed Sci 2018; 25(1): 68.
11. Backert S, Tegtmeyer N, Fischer W. Composition, structure and function of the Helicobacter pylori cag pathogenicity island encoded type IV secretion system. Future Microbiol 2015; 10(6): 955-965.
12. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2016; 25(1): 16-27.
13. Alfizah H, Ramelah M. Variant of Helicobacter pylori CagA proteins induce different magnitude of morphological changes in gastric epithelial cells. Malays J Pathol 2012; 34(1): 29-34.
14. Kuipers EJ, Uyterlinde AM, Pena AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, et al. Long-term sequelae of Helicobacter pylori gastritis. Lancet 1995; 345(8964): 1525-1528.
15. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002; 347(15): 1175-1186.
16. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative Helicobacter pylori infection. Gut 1997; 40(3): 297-301.
17. Zabaleta J. Multifactorial etiology of gastric cancer. Cancer Epigenetics: Springer; 2012; 863: 411-435.
18. Saeidi E, Sheikhshahrokh A. vacA Genotype Status of Helicobacter pylori Isolated from Foods with Animal Origin. Biomed Res Int 2016; 2016: 8701067.
19. Venerando R, Rasmussen LT, de Labio RW, Gatti LL, Francisco O, Viani GA, et al. Relationship between Helicobacter pylori detection and an increased risk of infection in childhood. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis 2012; 18(4): 369-374.
20. Farhood B, Geraily G, Alizadeh A. Incidence and Mortality of Various Cancers in Iran and Compare to Other Countries: A Review Article. Iran J Public Health 2018; 47(3): 309-316.
21. Jenabi E, Saatchi M, Khazaei S, Mansori K, Ayubi E, Soheylizad M, et al. National Distribution of Stomach Cancer Incidence in Iran: A Population-Based Study. Adv Hum Biol 2019; 9(1): 89-93.
22. Allaker RP, Young KA, Hardie JM, Domizio P, Meadows NJ. Prevalence of Helicobacter pylori at oral and gastrointestinal sites in children: evidence for possible oral-to-oral transmission. J Med Microbiol 2002; 51(4): 312-317.
23. Misra R, Bhagat M, Ahmed N. Helicobacter pylori in Dyspepsia–Antibiotic sensitivity and virulence patterns. Med J Armed Forces India 2006; 62(1): 22-26.
24. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001; 345(11): 784-789.
25. Yamagata H, Kiyohara Y, Aoyagi K, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, et al. Impact of Helicobacter pylori infection on gastric cancer incidence in a general Japanese population: the Hisayama study. Arch Intern Med 2000; 160(13): 1962-1968.
26. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of Helicobacter pylori: invasive and non-invasive tests. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007; 21(2): 299-313.
27. Shams S, Vesali Jamshid Z, Shahbazi T, Hasani M, Shams E, Ragolia S. Comparison of Serum IgG and IgA Levels against Helicobacter

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

Pylori in Patients with Gastrointestinal Symptoms. IEM 2018; 4(3): 105-108.

28. He Y, Hu P, He X, Zeng Z, Cui Y, Li C. Prevalence of cag A and vac A subtypes of Helicobacter pylori in Guangzhou. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2000; 39(12): 818-820.
29. Feliciano O, Gutierrez O, Valdes L, Fragoso T, Calderin AM, Valdes AE, et al. Prevalence of Helicobacter pylori vacA ,cagA, and iceA Genotypes in Cuban Patients with Upper Gastrointestinal Diseases. Biomed Res Int 2015; 2015: 753710.
30. Chen XJ, Yan J, Shen YF. Dominant cagA/ vacA genotypes and coinfection frequency of H-pylori in peptic ulcer or chronic gastritis patients in Zhejiang Province and correlations among different genotypes, coinfection and severity of the diseases. Chin Med J 2005; 118(6): 460-467.
31. Wex T, Venerito M, Kreutzer J, Gotze T, Kandulski A, Malfertheiner P. Serological prevalence of Helicobacter pylori infection in Saxony-Anhalt, Germany, in 2010. Clin Vaccine Immunol 2011; 18(12): 2109-2112.
32. Sedaghat H, Moniri R, Jamali R, Arj A, Razavi Zadeh M, Moosavi SG, et al. Prevalence of Helicobacter pylori vacA, cagA, cagE, iceA, babA2 ,and oipA genotypes in patients with upper gastrointestinal diseases. Iran J Microbiol 2014; 6(1): 14-21.
33. Shavalipour A, Malekpour H, Dabiri H, Kazemian H, Zojaji H, Bahroudi M. Prevalence of cytotoxin-associated genes of Helicobacter pylori among Iranian GERD patients. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2017; 10(3): 178-183.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]