Effects of *H. pylori* Virulence Factors (vacA, cagA, oipA and iceA) on Its Pathogenicity in Patients Suffering from Gastroduodenal Disorders

Farid Zandi[1], Amin Talebi Bezmin Abadi [2], Ashraf Mohabbati Mobarez[3], Mohammad Abdi[4]

1. Ph.D. Candidate, Department of Bacteriology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0003-3053-4460

2. Assistant Professor, Department of Bacteriology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran., (Corresponding Author), Tel: +98-21-82884830, Email: amin.talebi@modares.ac.ir. ORCID ID: 0000-0001-5209-6436

3. Professor, Department of Bacteriology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0002-1224-6134

4. Assistant Professor, Department of Clinical biochemistry, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj. Iran. ORCID ID: 0000-0002-4766-0423

ABSTRACT

Background and Aim: *H. pylori* can cause digestive problems and eventually can lead to gastric cancer. This study deals with the relationship between *H. pylori* virulence factors and pathological findings in the patients with gastroduodenal disorders in a particular geographical area in the west of Iran.

Materials and Methods: In this study, gastric biopsies were taken from 120 patients with indigestion (60 patients with gastritis and 60 patients with peptic ulcer). *H. pylori* virulence factors, vacA, cagA, oipA and iceA were determined by polymerase chain reaction (PCR). SPSS 16.0 software was used for data analysis. $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The frequencies of the genotypes were as following: vacA (s1 51.7 %, s2 21.7%, s1s2 15.8 %, m1 32.51 %, m2 45 %, m1m2 7.5 %, s1m1 29.2 %, s1m2 27.5%, s2m1 7.5 %, s2m2 7.5 %), cagA 64.2%, oipA 57.5 %, iceA2 55% and iceA1/iceA2 15% respectively. Also, a significant relationship was observed between virulence factors such as cagA (p=0.013), vacA (p=0.041) and iceA (p=0.035) on one hand, and type of disorder (gastritis and peptic ulcer) on the other hand. Considering the relationships between the virulence factors and pathological findings, a significant relationship was found between *iceA* and acute inflammation (p=0.039). Also *oipA* and *vacA* showed significant relationships with bacterial density of *H. pylori* (p=0,000) and (p=0.011) respectively.

Conclusion: The results of this study showed role of vacA and cagA in the type of disease and the impact of oipA and iceA in microscopic findings.

Keywords: *H. pylori*, Gastritis, VacA, CagA, IceA

Received: Sep 1, 2021 **Accepted:** Oct 10, 2021

How to cite the article: Farid Zandi, Amin Talebi Bezmin Abadi, Ashraf Mohabbati Mobarez, Mohammad Abdi. Effects of *H. pylori* Virulence Factors (vacA, cagA, oipA and iceA)on Its Pathogenicity in Patients Suffering from Gastroduodenal Disorders.SJKU 2022;27(2):74-86.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.52547/sjku.27.2.74]

بررسی اثر فاکتورهای بیماریزای هلیکوباکترپیلوری (*vacA*، *cagA*، *oipA* و *iceA*) بر روند بیماریزایی این باکتری در بیماران مبتلا به سوء هاضمه

فرید زندی[۱]، امین طالبی بزمین آبادی[۲]، اشرف محبتی مبارز[۳]، محمد عبدی[۴]

۱. دانشجوی دکتری، گروه باکتری شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۳۰۵۳-۴۴۶۰

۲. دانشیار، گروه باکتری شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.، پست الکترونیک: amin.talebi@modares.ac.ir، (نویسنده مسئول) **تلفن:** ۰۲۱-۸۲۸۸۴۸۳۰ ، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۱-۵۲۰۹-۶۴۳۶

۳. استاد، گروه باکتری شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۱۲۲۴-۶۱۳۴

۴. دانشیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۴۷۶۶-۰۴۲۳

چکیده

زمینه و هدف: هلیکوباکتر پیلوری، باکتری مسبب مشکلات گوارشی و سوء هاضمه می باشد که در نهایت می تواند منجر به سرطان معده شود. ژنهای مربوط به فاکتورهای بیماریزای هلیکوباکتر پیلوری عبارتند از : vacA، cagA، oipA و iceA. این مطالعه در غرب ایران و در بیماران مبتلا به سوء هاضمه، با در نظر گرفتن فراوانی فاکتورهای بیماری زای هلیکوباکترپیلوری، به ارتباط این فاکتورها با یافته های پاتولوژیک مربوطه تمرکز کرده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۱۲۰ بیماران مبتلا به سوء هاضمه (۶۰ بیمار دارای التهاب معده و ۶۰ بیمار دارای پپتیک اولسر) نمونه های بیوپسی معده به عمل آمد. ژنوتایپ فاکتورهای بیماری زای هلیکوباکترپیلوری با استفاده از روش واکنش زنجیره ای پلیمراز انجام گردید. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS 16.0 انجام شد. مقادیر $p\leq$ ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتایپ های بررسی شده در این مطالعه به ترتیب عبارتند از: vacA (۵۱/۷ % s1، ۲۱/۷ % s2، ۱۵/۸ s1s2 %، ۳۲/۵۱ % m1، ۴۵ %m2، ۷/۵ % m1m2، ۲۹/۲% s1m1، ۲۷/۵% s1m2، ۷/۵% s2m1، ۷/۵ % s2m2)، ۶۴/۲ % cagA، ۵۷/۵% oipA، ۵۵% iceA2 و ۱۵% iceA1/iceA2. همچنین بین حضور فاکتورهای بیماری زای cagA (۰/۰۱۳ =p)، vacA (۰/۰۴۱ =p) و iceA (۰/۰۳۵ =p) و نوع بیماری (گاستریت و پپتیک اولسر) از سوی دیگر ارتباط معنی داری مشاهده گردید. ارتباط معنی دار بین فاکتورهای بیماریزا و یافته های پاتولوژیک عبارتند از: فاکتور iceA با التهاب حاد (۰/۰۳۹ =p) و همچنین فاکتورهای oipA (۰/۰۰۰ =p) و vacA (۰/۰۱۱ =p) با میزان تراکم باکتریایی هلیکوباکترپیلوری به ترتیب (۰/۰۰۰ =p) و (۰/۰۱۱ =p) را دارند.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این مطالعه نقش فاکتورهای vacA و cagA را بصورت شاخص تر در نوع بیماری و نقش فاکتورهای oipA و iceA را بعنوان فاکتورهای موثر در نتایج میکروسکوپی (یافته های پاتولوژی) نشان می دهد.

کلمات کلیدی: هلیکوباکترپیلوری، گاستریت، VacA، CagA، IceA

وصول مقاله:۱۴۰۰/۶/۱۰ اصلاحیه نهایی:۱۴۰۰/۷/۱۰ پذیرش:۱۴۰۰/۷/۱۸

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.52547/sjku.27.2.74]

مقدمه

هلیکوباکتر پیلوری (*Helicobacter pylori, H. pylori*) یک میکروارگانیسم با سابقه چند هزار ساله در همزیستی با مخاط گوارشی انسان می باشد (۱). بر اساس آمار های اپیدمیولوژیک موجود، *H. pylori* بیش از ۵۰ درصد جمعیت جهان را آلوده کرده است (۲). این باسیل مارپیچی گرم منفی ارتباط مستقیمی با بروز التهاب معده، زخم معده و سرطان معده در حاملین آن دارد (۳). سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization, WHO)، *H. pylori* را به عنوان عامل سرطان زای کلاس ۱ در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده طبقه بندی کرده است (۴). پیامد عفونت ناشی از *H. pylori* یک بیماری پیچیده و چند عاملی است که در آن ترکیبی از عوامل محیطی، میزبانی و باکتریایی بر روند سیر بیماری دخالت فعالی دارد (۵). مطالعات روی ژنوم *H. pylori* وجود یک خانواده پروتئینی محافظت شده وسیع را در جنس *Helicobacter* نشان می دهد (۶). با وجود قالب های خوانش ژنی (open reading frames, ORF) فراوان در باکتریهای جنس هلیکوباکتر، منطقه پلاستیسیته (plasticity zone) در *H. pylori* بسیار متغیر است (۷). طی سال های اخیر، در مطالعات صورت گرفته بر روی *H. pylori*، توجه ویژه ای به برخی فاکتورهای بیماری زای باکتری مانند: cagA، vacA، oipA و iceA شده است (۸). CagA یک پروتئین رمزگذاری شده توسط جزایر پاتوژنز (Pathogenicity islands, PAI) *H. Pylori* است که توسط سیستم ترشحی نوع چهار (type IV secretion system) ترشح می شود (۹). این پروتئین پس از تزریق به سلولهای اپیتلیال، سیگنالینگ سلولی را از طریق روند فسفوریلاسیون و دفسفریلاسیون تغییر می دهد؛ بطوریکه نقش مهمی در التهاب ناشی از عفونت *H. pylori* ایفا می کند (۱۰). مطالعات نشان داده است که cagA موجب آزاد سازی سایتوکاین IL-8 به عنوان یک سایتوکاین التهابی فعال کننده NF-κB می شود (۱۱). از سوی دیگر ، تزریق CagA به داخل سلولهای دندریتیک باعث افزایش IL-10 شده، که در نهایت پاسخ ایمنی میزبان را سرکوب می کند (۱۲). مسلما cagA بر اساس تغییر در سیگنالینگ سلولی می تواند نقش پیش التهابی و ضد التهابی داشته باشد. VacA فاکتور ویرولانس دیگری است که به عنوان یکی از عوامل مهم بیماری زای *H. pylori* شناخته می شود (۱۳). باور عمومی بر این است که فاکتور بیماری زایی vacA نقش اصلی در روند بیماری های معده ای-روده ای ایفا می کند (۱۴). بر این اساس، عملکرد این پروتئین باکتریایی به عنوان یک توکسین ترشحی بدین گونه است که پس از تزریق به غشای سلول میزبان موجب سنتز حفره های متعدد در غشاء سلول شده که در پی آن مجرای ایجادشده در بازه زمانی اندکی سبب لیز سلولی می شود (۱۵). ژن vacA در واقع یک توکسین ایجاد کننده حفره (Pore-forming toxins, PFTs) در سلول است که بصورت اتوترانسپورت ترشح می شود (۱۴). مکانیسم دیگر توکسین زایی vacA بدین صورت است با اتصال به گیرنده های هدف در سطح سلول یوکاریوتی، میتوکندری را بعنوان محل شکل گیری آپوپتوز اولیه و تشکیل واکوئل هدف قرار می دهد (۱۴). بعلاوه این فاکتور ویرولانس منجر به افزایش گونه های فعال اکسیژن، التهاب، آسیب میتوکندریایی و در نهایت تسهیل بقای درون سلولی *H. pylori* می شود (۱۳). چهار فرم آللی مربوط به vacA شامل m1، m2، s1 و s2 می باشد. این آلل ها در حالتهای مختلف، می توانند با هم ترکیب شوند که ترکیب آللی s1/m1 بیماریزاترین حالت آن می باشد. این در حالی است که ترکیبهای آللی دیگر، شامل ژنوتیپ های s1/m2، s2/m1 و s2/m2 اثرات بیماری زایی کمتری را نشان می دهند (۱۴). فاکتور ویرولانس OipA یکی از پروتئین های چسبنده *H. pylori* است که به HopH یا OMP13 نیز معروف است (۱۶). تصور بر این است که این فاکتور ویرولانس یک پروتئین ۳۵ کیلو دالتونی با عملکرد پیش التهابی است؛ اما نقش دقیق آن به خوبی شناخته نشده است (۱۷). OipA ترشح IL-8 را از

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.52547/sjku.27.2.74]

سلول های معده افزایش می دهد (۱۸). این پروتئین به همراه cag موجب تحریک التهاب از طریق فسفوریلاسیون مسیرهای سیگنالینگ سلولی می شود (۱۹). برخی مطالعات اخیر ارتباط این پروتئین با گاستریت و سرطان معده را نشان می دهند (۲۰). فاکتور بیماری زای دیگر این باکتری، iceA می باشد که ژن آن برای اولین بار در *H. pylori* جدا شده از بیماران مبتلا به سوء هاضمه شناسایی گردید. این ژن بصورت دو آلل اصلی iceA1 و iceA2 وجود دارد. علاوه بر این، بیان اصلی ژن iceA زمانی القاء می شود که *H. pylori* در تماس با سطح اپیتلیوم گوارشی قرار گیرد (۲۱). البته باید اشاره کرد که برخی از مطالعات نشان داده اند که iceA ممکن است به طور قابل توجهی با بیماری های دستگاه گوارش ارتباط داشته باشد (۲۲). با توجه به مطالب بالا می توان اینگونه استنتاج نمود که ارزیابی شیوع ژنوتیپ های *H. pylori* دارای اهمیت بالایی بوده و قادر خواهد بود که تعیین کننده رابطه بین عوامل بیماری زای *H. pylori* و پیامدهای ناشی از آن در افراد و بالطبع در یک منطقه جغرافیایی باشد. بر این اساس مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر فاکتورهای شاخص بیماری زای باکتری مذکور شامل: cagA، vacA، iceA و oipA بر یافته های پاتولوژیک، در دو گروه بیماران دارای گاستریت و زخم معده مبتلا به عفونت *H. pylori* در شهرستان سنندج انجام شده است.

مواد و روش‌ها

نمونه گیری:

در این مطالعه ۱۲۰ بیمار در بیمارستان توحید سنندج، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کردستان تحت مطالعه قرار گرفتند (کد اخلاق: IR.MODARES.REC.1397.276). در روند انجام نمونه گیری و در حین انجام آندوسکوپی ۴ نمونه بیوپسی از بیماران جهت انجام تست اوره آز سریع (Rapid Urease Test, RUT)، بررسی های پاتولوژی، ارزیابی فاکتورهای ویرولانس و تشخیص هلیکوباکتر پیلوری گرفته شد. در ادامه ۱۲۰ فرد آلوده دارای مشکلات گوارشی که از طریق آزمایش RUT، تست PCR مربوط به ژنهای 16s rRNA، glmM (۲۳) و همچنین بررسی های پاتولوژی بیوپسی بدست آمده از بیمار، وجود هلیکوباکترپیلوری در آنها به اثبات رسیده بود (در صورت مثبت شدن ۴ تست تشخیصی یک بیمار) به عنوان افراد آلوده به *H. pylori* در نظر گرفته شدند.

پروتکل این مطالعه به دقت بررسی و در نهایت توسط کمیته اخلاق دانشگاه تربیت مدرس مورد تأیید قرار گرفت و کلیه شرکت کنندگان در این مطالعه فرم رضایت آگاهانه شرکت در این مطالعه را امضا کردند. در ادامه روند مطالعه، بیماران به دو گروه شامل بیماران دارای پپتیک اولسر (۳۹ مرد و ۲۱ زن با میانگین سنی ۱۵/۸±۴۹/۱۵ سال) و بیماران دارای گاستریت (۲۶ مرد و ۳۴ زن با میانگین سنی ۱۵/۶±۴۹/۸۳ سال) تقسیم شدند.

بررسی های پاتولوژی:

بیوپسی های بدست آمده از آندوسکوپی در فرآیند نمونه گیری در فرمالین قرار داده شد تا به منظور بررسی گاستریت و تشخیص *H. pylori* ، رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین (H&E) و گیمسا بر روی آنها انجام شود. همچنین شدت التهاب بافتی از نرمال تا شدید با توجه به ارتشاح سلولهای تک هسته ای (MNC) و سلولهای چند هسته ای (PMN) و همچنین آتروفی بافتی بر اساس طبقه بندی سیدنی بصورت ۰ (طبیعی)، ۱ (خفیف)، ۲ (متوسط) و ۳ (شدید) در ۴ مقیاس طبقه بندی گردید (۲۴).

استخراج DNA و واکنش زنجیره ای پلیمراز(PCR)

به منظور انجام PCR، ژنوم باکتریایی از بیوپسی های بدست آمده با استفاده از کیت استخراج DNA ژنومی از بافت Biospin (BioFlux ، ساخت ژاپن) استخراج گردید. به منظور انجام واکنشهای PCR، پرایمرهای مربوط به ژنهای مختلف در جدول ۱ نشان داده شده است (۲۸-۲۵). همچنین

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.52547/sjku.27.2.74]

کمیت و کیفیت DNA بدست آمده با استفاده از دستگاه نانودراپ مورد ارزیابی قرار گرفت (NanoDrop، Thermo Scientific، Waltham، MA). PCR ژنهای مختلف با استفاده از دستگاه ترموسایکلر PCR (شرکت Eppendorf، آلمان) بر اساس روش توصیف شده انجام گردید. جهت ارزیابی فاکتورهای vacA، iceA و cagA برنامه فرآیند PCR در ۳۵ سیکل شامل واسرشتگی (Denaturation) به مدت ۳۰ ثانیه در دمای ۹۴ درجه سانتی گراد، اتصال (Annealing) به مدت ۳۰ ثانیه در دمای ۵۶ درجه سانتیگراد، گسترش (Extension) به مدت ۳۰ ثانیه در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد و گسترش نهایی (final extension) به مدت ۵ دقیقه در ۷۲ درجه سانتیگراد انجام شد. همچنین به منظور بررسی فاکتور oipA واکنش PCR در ۳۵ سیکل شامل Denaturation به مدت ۳۰ ثانیه در دمای ۹۴ درجه سانتی گراد، Annealing به مدت ۳۰ ثانیه در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد، Extension به مدت ۳۰ ثانیه در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد و final extension به مدت ۵ دقیقه در ۷۲ انجام گردید.

جدول ۱. پرایمرهای واکنش PCR جهت تشخیص *H.pylori* و فاکتورهای بیماری زا. پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه حاضر همچنین توالی هر پرایمر و اندازه محصول هر پرایمر در جدول زیر نشان داده شده است.

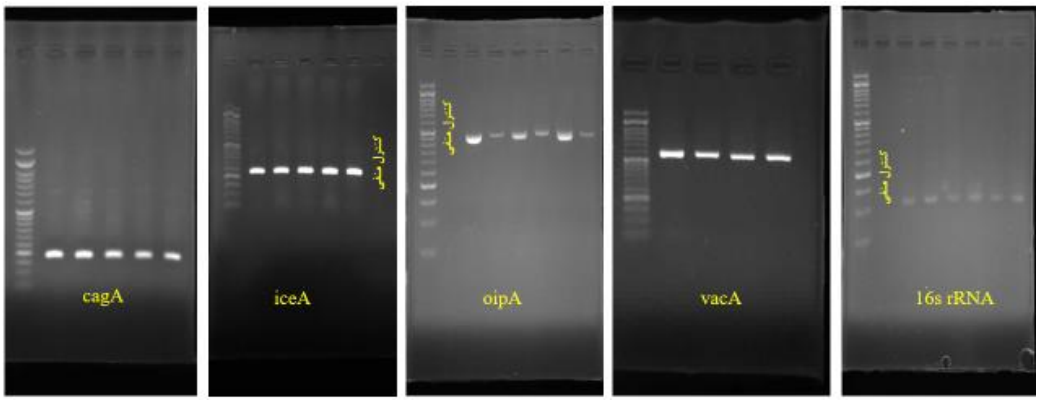
پرایمرها	توالی پرایمر	اندازه محصول PCR (جفت باز)
16srRNA	F: CTGGAGAGACTAAGCCCTCC R: ATTACTGACGCTGATTGTGC	۱۰۹
glmM (ureA)	F:AAGCTTTTAGGGGTGTTAGGGGTTT R: AAGCTTACTTTCTAACACTAACGC	۲۹۴
vacA m1/m2	F: CAATCTGTCCAATCAAGCGAG R: GCGTCTAAATAATTCCAAGG	(m1) ۵۶۷ (m2) ۵۴۲
vacA s1/s2	F: ATGGAAATACAACAAACACAC R: CTGCTTGAATGCGCCAAA	(s1) ۲۵۹ (s2) ۲۸۶
cagA	F: ATGACTAACGAAACTATTGATC R: CAGGATTTTTGATCGCTTTATT	۲۳۲
oipA	F: GTTTTTGATGCATGGGATTT R: GTGCATCTCTTATGGCTTT	۴۰۱
iceA1	F: GTGTTTTTAACCAAAGTATC R: CTATAGCCASTCTCTTTGCA	۲۴۷
iceA2	F: GTTGGGTATATCACAATTTAT R: TTRCCCTATTTTGTAGTAGGT	۲۲۹

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.52547/sjku.27.2.74]

تشخیص هلیکوباکتر پیلوری و فاکتورهای بیماریزا در بافت مخاط معده :

در مطالعه حاضر، دو جفت پرایمر برای تشخیص *H. pylori* و یک جفت پرایمر جداگانه جهت انجام PCR برای هر کدام از فاکتورهای بیماری زای cagA، vacA، oipA و iceA در مخاط معده بیماران مورد استفاده قرار گرفت (شکل ۱).



شکل ۱. تصویر محصول الکتروفورز حاصل از واکنش PCR ژنهای *H. Pylori* را بر روی ژل آگارز نشان می دهد. این تصویر از سمت چپ به راست به ترتیب: cagA قطعه ۲۳۲ جفت بازی (bp)، iceA1 قطعه ۲۴۷ جفت بازی (bp)، oipA قطعه ۴۰۱ جفت بازی (bp)، vacA m1 قطعه ۵۶۷ جفت بازی (bp) و 16s rRNA قطعه ۱۰۹ جفت بازی (bp) را نشان می دهد.

تحلیل آماری:

داده ها بدست آمده از این مطالعه با استفاده از نرم افزار SPSS 16.0 (SPSS Inc, Chicago) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت مطالعه آماری سن در گروه بیماران گاستریت و پپتیک اولسر از آزمون t-test (student's t-test)، همچنین جهت بررسی ارتباط فاکتورهای بیماری زا با نوع بیماری (گاستریت و پپتیک اولسر) و یافته های پاتولوژیک (درجه تراکم *H.pylori*، درجه التهاب حاد و درجه التهاب مزمن) از تست آماری chi-square و تست Fisher استفاده گردید. مقادیر $p\leq$ ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

شیوع فاکتورهای بیماریزا در بین گروه های دارای گاستریت و پپتیک اولسر آلوده به *H.pylori*:

فراوانی فاکتورهای بیماری زا شامل cagA، vacA، iceA و oipA در گروههای گاستریت و پپتیک اولسر مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۲). بر این اساس بین ژنوتایپ های cagA، vacA، iceA و نوع بیماری (گاستریت و پپتیک اولسر) ارتباط معنی دار مشاهده شد ($p\leq$ ۰/۰۵). بدین معنی که ژنوتیپ های s1m1 و +cagA و iceA2 (+)بیشترین فراوانی را در در گروه پپتیک اولسر دارد. از سوی دیگر آنالیز داده های آماری نشان می دهد بین oipA و نوع بیماری (گاستریت و پپتیک اولسر) ارتباط معنی داری وجود ندارد ($p\geq$ ۰/۰۵)، بدین ترتیب فراوانی این فاکتور بیماری زا در دو گروه گاستریت و پپتیک اولسر اختلاف معنی داری ندارد. وضعیت ارتباط فاکتورهای بیماری زای مورد مطالعه در بیماران مبتلا به گاستریت و پپتیک اولسر در جدول ۲ نشان داده شده است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.52547/sjku.27.2.74]

جدول ۲. فراوانی ژنوتایپهای cagA، vacA، iceA و oipA هلیکوباکترپیلوری در بین گروه های بیمار. گروه های بیمار شامل دو گروه بیماران داری گاستریت و پپتیک اولسر هستند. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری آماری در نظر گرفته شده است.

ژنوتایپ های هلیکوباکترپیلوری	بیماری پپتیک اولسر	بیماری گاستریت	P-value
vacA			
s1	۳۲ (۵۷/۱)	۳۰ (۵۸/۸)	۰/۷۷۹
s2	۱۵ (۲۶/۸)	۱۱ (۲۱/۶)	
s1s2	۹ (۱۶/۱)	۱۰ (۱۹/۶)	
m1	۱۷ (۲۹/۸)	۲۲ (۴۸/۹)	۰/۱۴۱
m2	۳۴ (۵۹/۶)	۲۰ (۴۴/۴)	
m1m2	۶ (۱۰)	۳ (۶/۷)	
s1m1	۲۴ (۴۹)	۱۱ (۲۹/۷)	۰/۰۴۱
s1m2	۲۰ (۴۰/۸)	۱۳ (۳۵/۱)	
s2m1	۲ (۴/۱)	۷ (۱۸/۹)	
s2m2	۳ (۶/۱)	۶ (۱۶/۲)	
cagA+	۴۵ (۷۵)	۳۲ (۵۳/۳)	۰/۰۱۳
cagA⁻	۱۵ (۲۵)	۲۸ (۴۶/۷)	
iceA1+	۳۳ (۵۵)	۲۴ (۴۰)	۰/۱
iceA1-	۲۷ (۴۵)	۳۶(۶۰)	
iceA2+	۳۶ (۶۰)	۳۰ (۵۰)	۰/۲۷۱
iceA2-	۲۴ (۴۰)	۳۰ (۵۰)	
iceA1 (+)	۲۳ (۳۸/۳)	۲۱ (۳۵)	۰/۰۳۵
iceA2 (+)	۲۴ (۴۰)	۱۷ (۲۸/۳)	
iceA1/iceA2+	۱۰ (۱۶/۷)	۸ (۱۳/۳)	
iceA1/iceA2⁻	۳ (۵)	۱۴ (۲۳/۳)	
oipA+	۳۷ (۶۱/۷)	۳۲ (۵۳/۳)	۰/۳۵۶
oipA-	۲۳ (۳۸/۳)	۲۸ (۴۶/۷)	

ارتباط بین فاکتورهای بیماریزا و یافته های پاتولوژی در بیوپسی های افراد آلوده به *H. pylori*

در بررسی ارتباط بین یافته های پاتولوژی (فعالیت نوتروفیلی (التهاب حاد)، فعالیت لنفوسیتی (التهاب مزمن) و تراکم بافتی هلیکوباکترپیلوری) و آلل های بیماریزای vacA (m1، m2، m1m2، s1، s2، s1s2)، cagA، iceA (iceA1+، iceA2+، iceA1/iceA2+) ارتباط معنی داری مشاهده نشد (p> ۰/۰۵) بدین معنی که فراوانی فاکتورهای مذکور در رابطه با این سه شاخص پاتولوژیکی اختلاف معنی داری ندارد. این در حالی است که بین iceA (iceA1+، iceA2+، iceA1/iceA2+) و فعالیت نوتروفیلی (التهاب حاد) ارتباط معنی داری وجود داشت (p= ۰/۰۳۹) بطوریکه فراوانی بیماران دارای فاکتور بیماری

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.52547/sjku.27.2.74]

زای +iceA2 با درجه التهاب حاد در مقایسه با سایر آللهای این فاکتور بیماری زا بیشتر است. از طرفی بین آلل های vacA (s1m1، s1m2، s2m1، s2m2) و تراکم هلیکوباکتر پیلوری (p= ۰/۰۱۱) همچنین بین oipA و تراکم هلیکوباکتر پیلوری (p= ۰/۰۰۰) ارتباط معنی داری مشاهده گردید که بدین معناست فراوانی فاکتور بیماری زای vacA s1m2 **و** (+) oipA در افراد دارای درجه ی شدید تراکم هلیکوباکتر پیلوری بیشتر است. نتایج ارزیابی فاکتورهای بیماری زا و یافته های پاتولوژی در در جدول ۳ نشان داده شده است.

جدول ۳. ارتباط بین یافته های پاتولوژی و فاکتورهای بیماری زایی *H. pylori* a : پارامترهای پاتولوژی درجه بندی شده از ۰ (طبیعی)، ۱(خفیف)، ۲(متوسط) و ۳ (شدید). b : پارامترهای پاتولوژی درجه بندی شده از ۰ (طبیعی)، ۱(خفیف)، ۲(متوسط) و ۳ (شدید). c : آزمون خی دو (کای اسکوئر) که در آن مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری آماری در نظر گرفته شده است.

پارامترهای پاتولوژیک/ ژنوتایپ های هلیکوباکترپیلوری	تراکم هلیکوباکترپیلوری در بافت معده [b] (%) تعداد			التهاب مزمن (فعالیت لنفوسیتی) (%) تعداد			التهاب حاد (فعالیت نوتروفیلی)[a] (%) تعداد		
	شدید	متوسط	خفیف	شدید	متوسط	خفیف	شدید	متوسط	خفیف	طبیعی
cagA (+)	۱۷ (۷۷/۳)	۲۲ (۷۱)	۳۱ (۵۴/۴)	۲۲ (۷۸/۶)	۳۲ (۶۲/۷)	۲۳ (۵۶/۱)	۶ (۷۵)	۲۰(۶۲/۵)	۴۴ (۶۹/۸)	۷ (۴۱/۲)
cagA (-)	۵ (۲۲/۷)	۹ (۲۹)	۲۶ (۴۵/۶)	۶(۲۱/۴)	۱۹ (۳۷/۳)	۱۸ (۴۳/۹)	۲ (۲۵)	۱۲ (۳۷/۵)	۱۹ (۳۰/۲)	۱۰ (۵۸/۸)
P [c]	۰/۱۸۸			۰/۱۵۵			۰/۱۵۵			
vacA m1	۶ (۲۸/۶)	۱۳ (۴۱/۹)	۱۷ (۴۲/۵)	۱۲ (۴۶/۲)	۱۶ (۳۸/۱)	۱۱ (۳۲/۴)	۴ (۵۰)	۱۲ (۴۱/۴)	۲۱ (۳۹/۶)	۲ (۱۶/۷)
vacA m2	۱۴ (۶۶/۷)	۱۶ (۵۱/۶)	۱۸ (۴۵)	۱۲ (۴۶/۲)	۲۵ (۵۹/۵)	۱۷ (۵۰)	۴ (۵۰)	۱۳ (۴۴/۸)	۲۸ (۵۲/۸)	۹ (۷۵)
vacA m1m2	۱ (۴/۸)	۲ (۶/۵)	۵ (۱۲/۵)	۲ (۷/۷)	۱ (۲/۴)	۶ (۱۷/۶)	۰ (۰)	۴ (۱۳/۸)	۴ (۷/۵)	۱ (۸/۳)
P	۰/۷۵۵			۰/۱۹۱			۰/۵۷۴			
vacA s1	۱۵ (۷۱/۴)	۱۴(۵۱/۹)	۲۷ (۵۵/۱)	۱۹ (۷۰/۴)	۲۷ (۶۰)	۱۶ (۴۵/۷)	۶ (۷۵)	۱۸	۳۱ (۵۳/۴)	۷ (۵۳/۸)
vacA s2	۳ (۱۴/۳)	۱۰ (۳۷)	۹ (۱۸/۴)	۴ (۱۴/۸)	۸ (۱۷/۸)	۱۴ (۴۰)	۰ (۰)	(۶۴/۳)	۱۷ (۲۹/۳)	۲ (۱۵/۴)
vacA s1s2	۳ (۱۴/۳)	۳ (۱۱/۱)	۱۳ (۲۶/۵)	۴ (۱۴/۸)	۱۰ (۲۲/۲)	۵ (۱۴/۳)	۲ (۲۵)	۷ (۲۵)	۱۰ (۱۷/۵۲)	۴ (۳۰/۸)
P	۰/۱۴۸			۰/۰۹۷			۰/۴۰۶	۳ (۱۰/۷)		
vacA s1m1	۳(۱۵/۸)	۸ (۳۰/۸)	۲۰ (۶۲/۵)	۵ (۲۵)	۱۵ (۴۱/۷)	۱۵ (۵۰)	۲ (۲۸/۶)	۱۰ (۳۷)	۲۲ (۵۰)	۱ (۱۲/۵)
vacA s1m2	۱۲ (۶۳/۲)	۱۰ (۳۸/۵)	۸ (۲۵)	۹ (۴۵)	۱۵ (۴۱/۷)	۹ (۳۰)	۵(۷۱/۴)	۱۰ (۳۷)	۱۴ (۳۱/۸)	۴ (۵۰)
vacA s2m1	۱ (۵/۳)	۳ (۱۱/۵)	۴ (۱۲/۵)	۴ (۲۰)	۳ (۸/۳)	۲ (۶/۷)	۹ (۰)	۵ (۱۸/۵)	۳ (۶/۸)	۱ (۱۲/۵)
vacA s2m2	۳ (۱۵/۸)	۵ (۱۹/۲)	۰ (۰)	۲ (۱۰)	۳ (۸/۳)	۴ (۱۳/۳)	۰ (۰)	۲ (۷/۴)	۵ (۱۱/۴)	۲ (۲۵)
P	۰/۰۱۱			۰/۵۰۳			۰/۲۷۴			

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.52547/sjku.27.2.74]

iceA1 (+)	۱۴ (۶۳/۶)	۱۵ (۴۸/۴)	۲۲ (۳۸/۶)	۱۸ (۶۴/۳)	۲۱ (۴۱/۲)	۱۸ (۴۳/۹)	۵ (۶۲/۵)	۲۰	۲۶ (۴۱/۳)	۶ (۳۵/۳)
iceA1 (-)	۸ (۳۶/۴)	۱۶ (۵۱/۶)	۳۵ (۶۱/۴)	۱۰ (۳۵/۷)	۳۰ (۵۸/۸)	۲۳ (۵۶/۱)	۳ (۳۷/۵)	(۶۲/۵)	۳۷ (۵۸/۷)	۱۱ (۶۴/۷)
P								۱۲ (۳۷/۵)		
		۰/۱۹۱			۰/۱۲۳				۰/۱۳۵	
iceA2 (+)	۱۳ (۵۹/۱)	۱۹ (۶۱/۳)	۲۹ (۵۰/۹)	۱۶ (۵۷/۱)	۲۷ (۵۲/۹)	۲۳ (۵۶/۱)	۶ (۷۵)	۱۶ (۵۰)	۳۵ (۵۵/۶)	۹ (۵۲/۹)
iceA2 (-)	۹(۴۰/۹)	۱۲ (۳۸/۷)	۲۸ (۴۹/۱)	۱۲ (۴۲/۹)	۲۴ (۴۷/۱)	۱۸ (۴۳/۹)	۲(۲۵)	۱۶ (۵۰)	۲۸ (۴۴/۴)	۸ (۴۷/۱)
P		۰/۷۶۸			۰/۹۲۳				۰/۶۸۵	
iceA1 (+) iceA2 (+)	۷ (۳۱/۸)	۱۱ (۳۵/۵)	۲۱ (۳۶/۸)	۹ (۳۱)	۱۹ (۳۷/۳)	۱۶ (۳۹)	۱ (۱۲/۵)	۱۹	۲۰ (۳۱/۷)	۴ (۳۲/۵)
iceA1/iceA 2+	۶ (۲۷/۳)	۱۴ (۴۵/۲)	۱۹ (۳۳/۳)	۹ (۳۱)	۱۷ (۳۳/۳)	۱۶ (۳۹)	۲ (۲۵)	(۵۹/۴)	۲۵ (۳۹/۷)	۷ (۴۱/۲)
iceA1/iceA 2⁻	۷ (۳۱/۸)	۴ (۱۲/۹)	۵ (۸/۸)	۸ (۲۷/۶)	۵ (۹/۸)	۵ (۱۲/۲)	۴ (۵۰)	۷ (۲۱/۹)	۸ (۱۲/۷)	۲ (۱۱/۸)
	۲ (۹/۱)	۲ (۶/۵)	۱۲ (۲۱/۱)	۳ (۱۰/۳)	۱۰ (۱۹/۶)	۴(۹/۸)	۱ (۱۲/۵)	۴ (۱۲/۵)	۱۰ (۱۵/۹)	۴ (۲۳/۵)
P		۰/۲۴۱			۰/۳۷۹			۲ (۶/۲)	۰/۰۳۹	
oipA (+)	۱۹ (۸۶/۴)	۲۱(۶۷/۷)	۲۱ (۳۶/۸)	۲۱ (۷۵)	۲۵ (۴۹)	۲۳ (۵۶/۱)	۶ (۷۵)	۲۱	۳۶ (۵۷/۱)	۶ (۳۵/۳)
oipA (-)	۳ (۱۳/۶)	۱۰ (۳۲/۳)	۳۶ (۶۳/۲)	۷ (۲۵)	۲۶ (۵۱)	۱۸ (۴۳/۹)	۲ (۲۵)	(۶۵/۶)	۲۷ (۴۲/۹)	۱۱ (۶۴/۷)
P								۱۱ (۳۴/۴)		
		۰/۰۰۰			۰/۰۸۰				۰/۱۶۱	

بحث

شدت بیماری ناشی از *H. pylori* با فاکتورهای بیماری زای متعدد در این باکتری مرتبط می باشد؛ در این رابطه ژنوتایپهای خاصی از سویه های *H. pylori* نقش مهمی را ایفا می کنند (۲۹). فاکتورهای بیماریزای *H. pylori* نه تنها در ایجاد پاسخ های التهابی دخیل هستند، بلکه پاسخ هایی را نیز را که موجب حفظ التهاب مزمن در میزبان می شوند، کنترل و تنظیم می کنند. بطوریکه این فاکتورهای بیماری زا باعث تجمع و بقای باکتری در مخاط معده می شوند. که این امر منجر به فرار بیشتر باکتری از سیستم ایمنی و در نهایت ایجاد تغییرات قبل از بدخیمی بافتی در معده می شود. *H. pylori* مجموعه گسترده ای از مکانیسم ها سلولی را در بافت معده تحت تأثیر قرار می دهد که منجر به تغییر پاسخهای سلولی میزبان و مسیرهای سیگنالینگ سلولی می شود (۳۰). با وجود اهمیت بالینی این باکتری، اطلاعات کمی از خصوصیات ژنتیکی سوشهای *H. pylori* در ایران در دسترس می باشد. در مطالعه حاضر اثر فاکتورهای بیماری زای *H. pylori* شامل: cagA، vacA، iceA و oipAدر مراحل اولیه عفونت ناشی از *H. pylori* در بین بیماران تحت آندوسکوپی معده بررسی شده است. در این مطالعه دو گروه بیمار شامل گاستریت و پپتیک اولسر مورد مطالعه قرار گرفتند، یافته های ما نشان می دهد که فاکتور بیماری زای متشکل از ترکیب آللی s و m (s1m1)، iceA، همچنین فاکتور cagA ممکن است در ایجاد پپتیک اولسر نقش داشته باشند. فاکتورهای بیماری زای vacA (۵۱/۷٪ s1، ۲۱/۷٪ s2، ۱۵/۸٪ s1s2، ۳۲/۵٪ m1، ۴۵٪ m2، ۷/۵٪ m1m2)، ۷۲٪ cagA و ۵۶/۴٪ oipA در ایجاد تغییرات پاتولوژی طبق معیار سیدنی دخالت معنی دار ندارد. از طرفی فاکتورهای بیماری زای متشکل از ترکیب آللی s و m (s1m1) و فاکتور oipA میزان تجمع *H. pylori* را در بافت معده تحت تأثیر می دهند. مطالعات نشان می دهند که سویه های vacA مثبت با شیوع بیشتری

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.52547/sjku.27.2.74]

در افراد مبتلا همراه است و در ضایعات پیش از بدخیمی معده و همچنین سرطان معده در ژنوتیپهای مختلف vacA مثبت نیز ممکن است با شدت التهاب ناشی از *H. pylori* مرتبط باشند(۳۱, ۳۲). این نتایج با نتیجه مطالعه ما که بیانگر نقش ژنوتیپهای vacA در مرحله اولسر افراد آلوده به *H. pylori* است، همخوانی دارد.

نتایج مطالعات مشابه نشان می دهد که وجود cagA معمولاً با شیوع بیشتر پاسخ های التهابی و آسیب بیشتر ناشی از مخاط معده همراه است. با این حال، وضعیت cagA به تنهایی، عامل تعیین کننده در اختلالات گوارشی ناشی از *H. pylori* نمی باشد (۳۰). یافته های ما در مورد ارتباط iceA1 با یافته های پاتولوژی بیانگر این مطلب است که این فاکتور بیماری زا ممکن است موجب ارتشاح نوتروفیلها در بافت شده و در نتیجه آن موجب التهاب حاد در بافت معده می شود. مطالعات مشابه نشان می دهد که بیان iceA در حین اتصال *H. pylori* با سلولهای اپیتلیال معده افزایش می یابد و ممکن است با ایجاد بیماری پپتیک اولسر مرتبط باشد (۳۰). همچنین سویه های iceA1 مثبت قادر به تولید مقادیر قابل توجهی از IL-8 پیش التهابی هستند که در موارد سویه های iceA1 منفی مشاهده نشده است (۳۰). نتایج مطالعه حاضر بیانگر این مطلب است که فاکتور بیماری زای oipA ممکن است مسیر عفونت *H. pylori* را به سمت التهاب مزمن پیش ببرد و در میزان تجمع بافتی *H. pylori* نیز تأثیر گذار باشد. این نتیجه با مطالعات دیگر هم خوانی دارد که نشان می دهد سویه های *H. pylori* مثبت oipA (۵۵/۷٪) در مقایسه با سویه های oipA منفی (۴۴/۳٪) مستعد ایجاد التهاب شدیدتر در مخاط معده هستند (۳۰). نتایج حاصل از مطالعات مشابه انجام شده بیانگر این موضوع است که تولید لنفوسیت های B به عنوان سلول های تک هسته ای (Mononuclear cells, MNCs) که در التهاب مزمن دخیل هستند نیز در بین افراد مبتلا به گاستریت آلوده به *H. pylori* در مقایسه با افراد مبتلا به پپتیک اولسر شایع تر است (۳۳). این یافته ممکن است با بخشی از یافته های مطالعه ما سازگار باشد، زیرا در مطالعه حاضر شواهد نشان می دهد که فاکتور بیماری زای oipA مسیر عفونت *H. pylori* را به سمت ارتشاح MNCs سوق می دهد. سویه های *H. pylori*، oipA مثبت در مقایسه با سویه های oipA منفی بیشتر مستعد التهاب شدیدتر در مخاط معده هستند.

نتیجه‌گیری

اگرچه تصور بر این است که cagA، vacA، iceA و oipA فاکتورهای شاخص بیماری زای *H. pylori* هستند و همچنین هر یک از فاکتورهای مذکور نقش بارزی در نوع بیماری و تغییرات پاتولوژیکی بافت معده دارند، از نتایج این مطالعه این گونه بر می آید که ارتباط فاکتورهایی مانند iceA و oipA بیشتر در نتایج میکروسکوپی تغییرات پاتولوژی بافت معده بیشتر خود را نشان می دهند. از طرفی ارتباط حضور فاکتورهای cagA و vacA بیشتر در جنبه ماکروسکوپی روند بیماری زایی افراد مبتلا به *H. pylori* نمود پیدا می کندکه می تواند بیانگر اهمیت و تأثیر بیشتر این فاکتورها باشد. در نهایت باید خاطر نشان کرد که افزایش دانش ما در مورد ارتباط فاکتورهای بیماری زای *H. pylori* با نوع عارضه گوارشی و نتایج پاتولوژیک، می تواند در روند درمان و پیشگیری ناشی از عفونت هلیکوباکترپیلوری موثر باشد. در این راستا، ما پیشنهاد می کنیم تحقیقات بیشتری در این زمینه با بهره گیری از تکنولوژی های جدید حوزه مولکولار بیولوژی در آینده انجام شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از یافته های رساله دکتری تخصصی رشته باکتری شناسی پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس با کد اخلاق:

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.52547/sjku.27.2.74]

IR.MODARES.REC.1397.276 می باشد که با حمایتهای مالی آن دانشگاه انجام شده است. نویسندگان بر خود فرض می دانند از بیماران شرکت کننده در پژوهش به دلیل همکاری در گردآوری داده ها و دانشگاه علوم پزشکی کردستان، بابت حمایت هایشان صمیمانه تشکر و قدردانی نمایند. لازم به ذکر است که هیچ کدام از نویسندگان این مطالعه تعارض منافعی برای انتشار این مقاله ندارند.

منابع

1. Lin K-D, Chiu G-F, Waljee AK, Owyang SY, El-Zaatari M, Bishu S, et al. Effects of anti–Helicobacter pylori therapy on incidence of autoimmune diseases, including inflammatory bowel diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(10):1991-99.
2. Mounsey A, Leonard EA. Noninvasive Diagnostic Tests for *Helicobacter pylori* Infection. Am Fam Physician. 2019;100(1):16-19.
3. Byun SH, Min C, Hong SJ, Choi HG, Koh DH. Analysis of the relation between periodontitis and chronic gastritis/peptic ulcer: a cross-sectional study using KoGES HEXA data. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(12):4387-94.
4. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. Gastroenterology. 2018;155(5):1372-82. e17.
5. Ansari S, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. Toxins. 2019;11(11):677-85.
6. Maixner F, Thorell K, Granehäll L, Linz B, Moodley Y, Rattei T, et al. *Helicobacter pylori* in ancient human remains. World J Gastroenterol. 2019;25(42):6289-95.
7. Sugiyama N, Miyake S, Lin MH, Wakabayashi M, Marusawa H, Nishiumi S, et al. Comparative proteomics of *Helicobacter pylori* strains reveals geographical features rather than genomic variations. Genes Cells. 2019;24(2):139-50.
8. Šterbenc A, Jarc E, Poljak M, Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. World J Gastroenterol. 2019;25(33):4870-6.
9. Lettl C, Haas R, Fischer W. Kinetics of CagA type IV secretion by *Helicobacter pylori* and the requirement for substrate unfolding. Mol Microbiol. 2021;116(3):794-807.
10. Pachathundikandi SK, Gutiérrez-Escobar AJ, Tegtmeyer N. Tailor-Made Detection of Individual Phosphorylated and Non-Phosphorylated EPIYA-Motifs of *Helicobacter pylori* Oncoprotein CagA. Cancers. 2019;11(8):1163-9.
11. Pachathundikandi SK, Tegtmeyer N, Arnold IC, Lind J, Neddermann M, Falkeis-Veits C, et al. T4SS-dependent TLR5 activation by *Helicobacter pylori* infection. Nat Commun. 2019;10(1):1-11.
12. Sato M, Miura K, Kageyama C, Sakae H, Obayashi Y, Kawahara Y, et al. Association of host immunity with *Helicobacter pylori* infection in recurrent gastric cancer. Infect Agent Cancer. 2019;14(1):4-8.
13. Capurro MI, Greenfield LK, Prashar A, Xia S, Abdullah M, Wong H, et al. VacA generates a protective intracellular reservoir for *Helicobacter pylori* that is eliminated by activation of the lysosomal calcium channel TRPML1. Nat Microbiol. 2019;4(8):1411-23.
14. Idowu A, Mzukwa A, Harrison U, Palamides P, Haas R, Mbao M, et al. Detection of *Helicobacter pylori* and its virulence genes (cag A, dup A, and vac A) among patients with gastroduodenal diseases in Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, South Africa. BMC Gastroenterol. 2019;19(1):1-10.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.52547/sjku.27.2.74]

15. Kusters JG, Van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Rev. 2006;19(3):449-90.
16. Keikha M, Eslami M, Yousefi B, Ghasemian A, Karbalaei M. Potential antigen candidates for subunit vaccine development against *Helicobacter pylori* infection. J Cell Physiol. 2019;234(12):21460-70.
17. Waskito LA, Salama NR, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2018;23:12516-22.
18. Uotani T, Murakami K, Uchida T, Tanaka S, Nagashima H, Zeng XL, et al. Changes of tight junction and interleukin-8 expression using a human gastroid monolayer model of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2019;24(3):12583-91.
19. Tegtmeyer N, Neddermann M, Asche CI, Backert S. Subversion of host kinases: a key network in cellular signaling hijacked by *Helicobacter pylori* CagA. Mol Microbiol. 2017;105(3):358-72.
20. Sallas ML, Dos Santos MP, Orcini WA, David ÉB, Peruquetti RL, Payão SLM, et al. Status (on/off) of oipA gene: Their associations with gastritis and gastric cancer and geographic origins. Arch Microbiol. 2019;201(1):93-7.
21. Akbarovna DD, Akramovich AA, Utkurovna TS. Distribution of *Helicobacter pylori* genotypes in two areas of Uzbekistan with different gastric cancer risk. Eur Sci Rev. 2019;2(1-2):3-6.
22. Huang X, Deng Z, Zhang Q, Li W, Wang B, Li M. Relationship between the iceA gene of *Helicobacter pylori* and clinical outcomes. Ther Clin Risk Manag. 2016;12:1085-94.
23. Šeligová B, Lukáč Ľ, Bábelová M, Vávrová S, Sulo P. Diagnostic reliability of nested PCR depends on the primer design and threshold abundance of *Helicobacter pylori* in biopsy, stool, and saliva samples. Helicobacter. 2020;25(2):12680-91.
24. Sipponen P, Price AB. The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26:31-4.
25. Ohyama H, Yoshimura D, Hirotsu Y, Amemiya K, Amano H, Miura Y, et al. Rapidly declining trend of signet ring cell cancer of the stomach may parallel the infection rate of *Helicobacter pylori*. BMC gastroenterol. 2019;19(1):178-88.
26. Wang M-y, Shao C, Li J, Yang Y-C, Wang S-b, Hao J-l, et al. *Helicobacter pylori* with the Intact dupA Cluster is more Virulent than the Strains with the Incomplete dupA Cluster. Curr Microbiol. 2015;71(1):16-23.
27. Pereira JN, Orcini WA, Peruquetti RL, Smith MA, Payão SL, Rasmussen LT. Prevalence of *Helicobacter pylori* cagA and sabA Genotypes in Patients with Gastric Disease. Adv Microbiol. 2019;9(3):239-47.
28. Mashak Z, Jafariaskari S, Alavi I, Shahreza MS, Dehkordi FS. Phenotypic and Genotypic Assessment of Antibiotic Resistance and Genotyping of vacA, cagA, iceA, oipA, cagE, and babA2 Alleles of *Helicobacter pylori* Bacteria Isolated from Raw Meat. Infect Drug Resist. 2020;13:257-67.
29. Ishaq S, Nunn L. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2015;8(Suppl 1): 6-14.
30. Baj J, Forma A, Sitarz M, Portincasa P, Garruti G, Krasowska D, et al. *Helicobacter pylori* virulence factors—mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment. Cells. 2021;10(1):27.
31. McClain MS, Beckett AC, Cover TL. *Helicobacter pylori* vacuolating toxin and gastric cancer. Toxins. 2017;9(10):316-24.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.52547/sjku.27.2.74]

32. Rahimian G, Sanei MH, Shirzad H, Azadegan-Dehkordi F, Taghikhani A, Salimzadeh L, et al. Virulence factors of *Helicobacter pylori* vacA increase markedly gastric mucosal TGF-β1 mRNA expression in gastritis patients. Microb Pathog. 2014;67:1-7.
33. Nahid-Samiei M, Rahimian G, Shafigh M, Taheri F, Karami-Hurestani M, Sanaei M-j, et al. Enhanced frequency of CD19+ IL-10+ B cells in human gastric mucosa infected by *Helicobacter pylori.* Am J Med Sci. 2020;359(6):347-53.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-04]

[DOI: 10.52547/sjku.27.2.74]