مجله علمی- پژوهشی زیست فناوری میکروبی دانشگاه آزاد اسلامی
بهار 1391، دوره چهارم، شماره دوازدهم، صفحه 34-29

اثر cagA و عفونت هلیکوباکتر پیلوری بر آسیب DNA سرمی در بیماران مبتلا به زخم معده

اکرم سادات طباطبائی پناه[1]، زهره خدایی[2]، سید محمد حسین قادریان [2]، رضا اکبرزاده نجار [2]

1. باشگاه پژوهشگران جوان، دانشگاه آزاد اسلامی- واحد تهران شرق ، تهران، ایران
2. گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

نویسنده مسوول: سید محمد حسین قادریان. گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران
s.ghaderian@yahoo.com

دریافت:91/1/17 پذیرش: 91/3/25

چکیده

زمینه و هدف: باکتری هلیکوباکتر پیلوری یکی از شایع ترین عفونت های گوارشی در جهان به شمار می رود که می تواند باعث موارد پاتولوژیکی متفاوت، افزایش استرس اکسیداتیو و در نتیجه پاسخ های التهابی در مخاط معده شود. تشخیص بیماریزایی ***H.pylori*** به دلیل تخمین خطر علائم بالینی اهمیت زیادی دارد. هدف از این مطالعه، بررسی شیوع ژن ***cagA*** متعلق به هلیکو باکتر پیلوری و اندازه گیری سطوح سرمی 8-هیدروکسی-2- دئوکسی گوانوزین (8-OHdG) به عنوان یک مارکر حساس برای آسیب DNA اکسیداتیو در عفونت ***H.pylori*** با علائم بالینی متفاوت بود.

روش بررسی: از وسترن بلاتینگ برای ردیابی IgG های ضد پروتئین CagA، واکنش زنجیره ای پلیمراز1 (PCR) برای تعیین حضور ژن cagA متعلق به هلیکو باکتر پیلوری و آزمون آسیب DNA اکسیداتیو با استفاده از سطوح سرمی 8-OHdG استفاده گردید.

یافته ها: زمانیکه هر دو تست اوره آز و کشت باکتریایی به ترتیب نتایج مثبت و منفی داشتند، نمونه ها به عنوان H.pylori مثبت ثبت گردیدند. H.pylori و cagA مثبت در تمام نتایج بالینی غالب بودند. ارتباط معنی داری بین شیوع آنتی بادی ضد آنتی ژن CagA یا ژن cagA و نتایج بالینی وجود نداشت. سطوح سرمی 8-OHdG در بیماران H.pylori مثبت در مقایسه با افراد H.pylori منفی بالاتر بود.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه سویه های cagA مثبت غالب بوده، هرچند ارتباطی بین cagA با علائم بالینی و با پیشرفت PUD دیده نشد. بعلاوه، آزمایش های سرولوژیکی مانند وسترن بلاتینگ در تشخیص افراد آلوده شده با سویه های H.pylori در PUD و NUD مفید است. آلودگی H.pylori ممکن است با افزایش استرس اکسیداتیو و افزایش 8-OHdG سرمی در ارتباط باشد.

واژه‌های کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، cagA ،بیماری اولسر پپتیک، آسیب DNA اکسیداتیو

www.SID.ir

مقدمه

H. pylori، یک باکتری گرم منفی معده است که مطالعات نشان می دهد دلیل اصلی گاستریتیس فعال مزمن و PUD بوده و با سرطان معده در ارتباط است (۲،۱) .*H.pylori* به عنوان یک پاتوژن معده اختصاصی انسان شناخته می شود که باعث التهاب طولانی شامل فیلتراسیون داخل غده ای در مخاط معده بوسیله نوتروفیل ها، لنفوسیت ها و پلاسما سل ها می شود. به علت اینکه اکثر افراد دارای آلودگی بدون نشانه هستند یا یافته های اندوسکوپی خاصی ندارند، تشخیص بالینی آلودگی *H.pylori* ممکن است مشکل باشد. بعلاوه، به دلیل نتایج متغیر اوره آز یا آزمایش های هیستولوژیکی، آزمایش های ایمونولوژیکی و مولکولی می تواند به عنوان تشخیصی قابل اطمینان عفونت های *H.pylori* مورد استفاده قرار گیرند.

عفونت *H.pylori* ایجاد کننده بیماری معده، مسبب پاسخ های ایمنی در میزبان است. پروتئین های باکتریایی و یا گونه اکسیژن فعال (ROS) باعث آسیب DNA می گردد که با مکانیسم های سرطانزای میانجی گری شده با التهاب در ارتباط است(3). جهش در ژن های کلیدی، ناهنجاری های کروموزومی و نقص در ترمیم DNA می تواند به علت ژنوتوکسیسیته و پاسخ های سلولی باشد که یک مرحله ابتدایی در سرطان زایی است. مطالعه آسیب DNA در سلول های اپیتلیال معده انسان در بیماران آلوده شده با *H.pylori* می تواند به درک دقیق تر و بررسی فاکتورهای خطر بیماری زای باکتریایی کمک نماید که باعث دست یافتن به راهکارهای محافظتی و درمانی مناسب می گردد(4).

شواهد نشان می دهند که مجموعه های متنوع از فاکتورهای بیماریزا در سوش های *H.pylori* مسئول نوع بیماری ایجاد شده هستند. فاکتور بیماریزایی مانند پروتئین مربوط به سم سلولی (CagA) شناخته شده است (۶،۵). *cagA* در تمام سوش ها وجود ندارد و می تواند به عنوان یک مارکر برای تشخیص بیماری زایی *H.pylori* استفاده شود . ژن *cagA* با افزایش بیماری زائی سوش های *H.pylori* در ارتباط است (7). به دلیل افزایش در آسیب DNA با استرس اکسیداتیو در بیماران *H.pylori* مثبت، ممکن است که سطح 8-OHdG سرم با حالت اکسیداتیو در عفونت *H.pylori* در ارتباط باشد(8). هدف از انجام این مطالعه، بررسی 8-OHdG سرم به عنوان یک مارکر سرمی قابل اطمینان در مورد آسیب DNA اکسیداتیو و همچنین مطالعه فرکانس مثبت بودن CagA و بررسی ژن *cagA* در بیماران مبتلا به PUD و افراد NUD بود.

روش بررسی

طراحی مطالعه: افراد مطالعه شامل 157 بیمار مبتلا به PUD و NUD (99 مرد، سن 8/2± 41/8 سال و 58 زن، سن 6/4± 40/4 سال، گستره 64- 25 سال) بودند.از 171 بیمار غربال شده، 164 نفر متعاقبا ثبت نام شدند. دو بیمار از ثبت نام در این مطالعه انصراف داده و دو بیمار به علت فقدان اطلاعات آماری از مطالعه کنار گذاشته شدند. سه بیمار هم پردازش نامناسب نمونه های آزمایشگاهی اولیه داشتند و از مطالعه خارج شدند. اطلاعات فرم ها و نحوه و علت استفاده از نمونه های افراد بیمار و سالم تایید گردید.

تشخیص *H.pylori*: حضور *H.pylori* در بیوپسی بوسیله آزمایش اوره آز سریع و کشت باکتریایی از بیوپسی تعیین گردید. بیماران در صورت مثبت بودن آزمایش اوره آز و کشت باکتریایی، به عنوان *H.pylori* مثبت مشخص شدند.

آزمون الایزا برای تشخیص 8-OHdG سرم: سرم بیماران *H.pylori* مثبت و منفی توسط سانتریفیوژ نمونه های خون بدست آمدند و در 85- درجه سانتیگراد تا زمان انجام آزمایش نگهداری شدند. سطوح سرمی 8-OHdG بوسیله کیت الایزا (GENTAUR, Japan) اندازه گیری شدند(9) . اندازه گیری بر طبق دستوالعمل کیت انجام گردید.

ارزیابی وسترن بلاتینگ: برای ردیابی آنتی بادی IgG بر ضد پروتئین CagA ، تمام نمونه های *H.pylori* مثبت تعیین شده توسط آزمایش اوره آز سریع و کشت باکتریایی، با روش وسترن بلاتینگ با استفاده از کیت (Euroimmun, Germany) ارزیابی شدند (10). نمونه ها پس از آماده سازی بر روی ژل پلی آکریل آمید، بارگذاری شدند و سپس بر روی غشاء نیتروسلولز انتقال پیدا کردند. سپس مراحل ردیابی بر اساس دستوالعمل کیت انجام گردید.

استخراج DNA ژنومی و PCR: نمونه های *H.pylori* از بیماران جدا گردیده و PCR با DNA استخراج شده از نمونه های بیوپسی با استفاده از کیت(PCR (Qiagen, Germany انجام شد.PCR دو مرحله ای به شکل زیر انجام شد: (a): 95°C به مدت 12 دقیقه (1 چرخه) ، (b): 95°C به مدت 15 دقیقه و (c): 60°C به مدت 1 دقیقه (40 چرخه). پس از انجام

www.SID.ir
Archive of SID

PCR نمونه‌ها به روی ژل آگارز 2% برده شدند و بررسی حضور ژن *cagA* بر طبق مقالاتی که در قبل منتشر شده بود، انجام گرفت(۱۲،۱۱) .

ارزیابی آماری: تمام داده ها به صورت میانگین ± SEM بیان شدند. مربع کای (χ^2) و آزمایش Fisher's exact برای ارزیابی داده های متغیر گروهی و مقایسه تفاوت ها در شیوع ژنوتیپ های *H.pylori* استفاده گردید. ارزیابی آماری توسط SPSS نسخه 16 ، برنامه نرم افزار آماری و ANOVA برای بقیه داده ها انجام گردید. *P* value کمتر از 0/05 ، از لحاظ آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

برای انتخاب *H.pylori* مثبت، 157 بیمار در این مطالعه ثبت نام شدند که خصوصیات آماری آنها در جدول 1 خلاصه شده است. از این 157 بیمار، 47 بیمار مبتلا به اولسر دئودنتال (DU)، 36 بیمار مبتلا به اولسر گاستریک (GU)، 35 بیمار مبتلا به گاستریتیس و 39 نفر، NUD بودند. هنگامی که آزمایش اوره آز و یا کشت باکتریایی نتایج مثبت و منفی دادند، بیوپسی ها به ترتیب به عنوان *H.pylori* مثبت و *H.pylori* منفی در نظر گرفته شدند. از 157 بیمار، تنها 17 بیمار (10/8%)، *H.pylori* منفی بوده و 140 نفر (89/2%)، *H.pylori* مثبت بودند(Fisher's exact test , *P*=1) . بیوپسی های *H.pylori* مثبت شامل 43 نفر (91/5%) از 47 بیمار مبتلا به DU، 30 نفر (83/3%) از 36 بیمار مبتلا به GU ، 32 نفر (91/4%) از 35 بیمار مبتلا به گاستریتیس و 35 (89/8%) از 37 نفر قرار گرفته در NUD بودند.

جدول 1. خصوصیات آماری افراد اولسر دئودنتال (DU) ، اولسر گاستریک (GU)، گاستریتیس و غیر اولسر پپتیک (NUD)

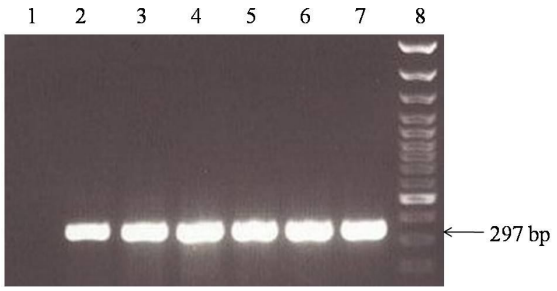
گروه/ n[a] (%)	جنسیت (مرد/زن) n (%)	سن (سال)/مرد/زن
اولسر دئودنتال (DU)/47 (30)	26 (55/3) / 21 (44/7)	42/1±6/6 / 42/6±7/4
اولسر گاستریک (GU)/36 (23)	23 (63/9) / 13 (36/1)	40/9±4/8 / 37/8±7/6
گاستریتیس/35 (22/2)	24 (68/6) / 11 (31/4)	35/8±8/6 / 47/7±5/9
غیر اولسر پپتیک (NUD)/39 (24/8)	26 (66/7) / 13 (33/3)	41/7±4/7 / 39/3±8/3
مجموع/157 (100)	99 (63) / 58 (37)	40/4±6/4 / 41/8±8/2

n : تعداد

حضور ژن *cagA* بوسیله PCR در 140 بیمار *H.pylori* مثبت تعیین شد که در جدول 2 خلاصه شده و در شکل 1 نشان داده شده است. در کل، ژن *cagA* در 81/4%، 70%، 56/3% و 68/6% به ترتیب در بیماران مبتلا به GU، DU ، گاستریتیس وNUD حضور داشت($\chi^2 = 5.57, P = 0.134$).

جدول 2. حالات ژن H.pylori cagA در بیماران مبتلا به اولسر دئودنتال (DU) ، اولسر گاستریک (GU)، گاستریتیس و غیر اولسر پپتیک (NUD) P value بوسیله مقایسه نتایج بالینی متفاوت (اولسر دئودنتال، اولسر گاستریک، گاستریتیس و غیراولسر پپتیک) محاسبه شده است.n : تعداد، cagA : پروتئین مربوط به سایتوتوکسین

گروه/ ژنوتایپ	اولسر دئودنتال n (%)	اولسر گاستریک n (%)	گاستریتیس n (%)	غیر اولسر پپتیک n (%)	مجموع (گروه) n (%)	*P* value *
H. pylori- مثبت	43 (91/5)	30 (83/3)	32 (91/4)	35 (89/8)	140 (89/2)	1
H. pylori- منفی	4 (8/5)	6 (16/7)	3 (8/6)	4 (10/2)	17 (10/8)	
cagA-مثبت	35 (81/4)	21 (70)	18 (56/3)	24 (68/6)	98 (70)	0/134
cagA-منفی	8 (18/6)	9 (30)	14 (43/7)	11 (31/4)	42 (30)	



Archive of SID

www.SID.ir

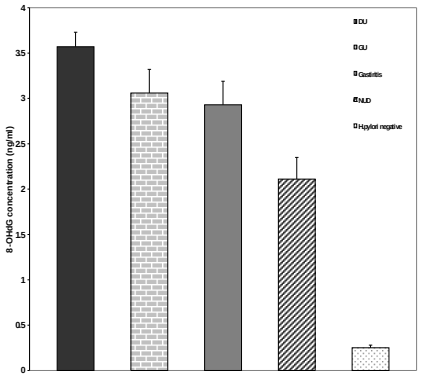
شکل 1. تشخیص ژن cagA توسط PCR . Lane1 : کنترل منفی، Lane 2-7: نمونه های مثبت cagA (297 bp) ، Lane 8: مارکر 100 bp

مقدار میانگین ± SEM در مورد غلظت 8-OHdG در بیماران *H.pylori* مثبت مبتلا به GU،DU ، گاستریتیس و NUD به ترتیب،0/16 ±3/57، 0/26 ±3/06، 0/26 ±2/93 و 0/24 ±11/ 2 بود. در بیماران *H.pylori* منفی همچنین مقدار میانگین ± SEM در مورد غلظت 8-OHdG، 0/03 ±0/25بود (جدول 3 و شکل 2). نتایج الایزا برای اندازه گیری سطوح سرمی 8-OHdG ، تفاوت های معنی داری در سطوح 8-OHdG در بیماران *H.pylori* مثبت در مقابل افراد *H.pylori* منفی نشان داد ($P < 0.05$).

جدول 3. غلظت مقادیر 8-OHdG در سرم (ng/ml) در بیماران مبتلا به اولسر دئودنتال (DU) ، اولسر گاستریک (GU)، گاستریتیس و غیر اولسر پپتیک (NUD) و افراد H.pylori منفی

گروه ها	اولسر دئودنتال(DU)	اولسر گاستریک (GU)	گاستریتیس	غیر اولسر پپتیک (NUD)	*H. pylori* منفی
غلظت 8-OHdG (ng/ml)	۳/۵۷±۰/۱۶ *	۳/۰۶±۰/۲۶ *	۲/۹۳±۰/۲۶ *	۲/۱۱±۰/۲۴ *	۰/۲۵±۰/۰۳

* $P< 0.05$



شکل 2. چارت غلظت مقادیر 8-OHdG در سرم (ng/ml) در بیماران مبتلا به اولسر دئودنتال (DU) ، اولسر گاستریک (GU)، گاستریتیس و غیر اولسر پپتیک (NUD)و افراد H.pylori منفی

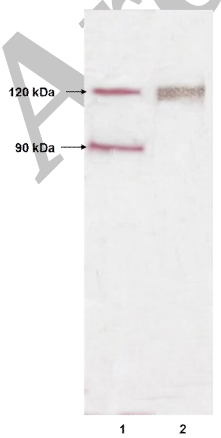
سپس بوسیله روش وسترن بلاتینگ، حضور آنتی بادی بر ضد CagA با استفاده از افراد *H.pylori* مثبت تعیین گردید. تعیین کیفی آنتی بادی های IgG بر ضد CagA (120 کیلودالتون) در مطالعه حاضر با استفاده از کیت وسترن بلاتینگ انجام گردید که درصد واکنشگری سرمی به آنتی ژن CagA در بیماران مختلف مبتلا به PUD و افراد NUD در جدول 4 و شکل 3 خلاصه شده است. درصد IgG ضد CagA در نتایج بالینی متفاوت، 29 از 43 (67/4%)،17 از 30 (56/6%)، 15 از 32 (46/8%) و 21 از 35 (60%) به ترتیب درDU، GU، گاستریتیس و NUD بود ($\chi^2 = 3.27$, $P = 0.351$). همچنین هیچ تفاوت معنی داری در واکنشگری سرمی فاکتور بیماری زای CagA بین تمام نتایج بالینی وجود نداشت.

جدول 4. درصد anti-CagA IgG تعیین شده توسط ارزیابی وسترن بلاتینگ در بیماران مبتلا به اولسر دئودنتال (DU) ، اولسر گاستریک (GU)، گاستریتیس و غیر اولسر پپتیک (NUD)

P value بوسیله مقایسه نتایج بالینی متفاوت (اولسر دئودنتال، اولسر گاستریک، گاستریتیس و غیراولسر پپتیک) محاسبه شده است.

n : تعداد، *cagA* : پروتئین مربوط به سایتوتوکسین

گروه / آنتی بادی	اولسر دئودنتال(DU)	اولسر گاستریک (GU)	گاستریتیس	غیر اولسر پپتیک (NUD)	*P* value*
Anti-CagA IgG	29 (67/4)	17 (56/6)	15 (46/8)	21 (60)	0/351



شکل 3. تشخیص آنتی بادی IgG بر علیه CagA بوسیله ارزیابی وسترن بلاتینگ. Lane 1: مارکر(Sigma,USA)، 2 Lane: CagA IgG positive (120 kDa)

Archive of SID

www.SID.ir

بحث

سه یافته مهم در مطالعه حاضر بدست آمد. ابتدا، هیچ ارتباطی بین *cagA* و نتایج بالینی مختلف شامل DU، GU، گاستریتیس و NUD در بیماران وجود نداشت. دوم اینکه، سطوح سرمی 8-OHdG در بیماران *H.pylori* مثبت در مقایسه با افراد *H.pylori* منفی به طور معنی داری افزایش یافت. سوم اینکه، شیوع آنتی بادی علیه CagA از لحاظ آماری معنی دار نبود. *H.pylori* به عنوان یک میکروارگانیسم بیماریزای مهم در انسان پذیرفته شده است که معمولا باعث التهاب فعال مزمن و القاء آسیب مخاط معده و تغییر شکل بافت پوششی می شود. *H.pylori* همچنین باعث پیشرفت سرطان معده، PUD یا گاستریتیس مزمن می گردد (13)، اما تمام بیماران آلوده به چنین بیماری هایی مبتلا نمی شوند. بیشتر از نیمی از جمعیت جهان به شکل مزمن با این باکتری بدون هیچ علائمی آلوده شده اند و تنوع های مهمی در شیوع *H.pylori* بین کشورهای مختلف وجود دارد. ژنتیک، بیماریزائی سوش های باکتریایی و فاکتورهای محیطی، نقش های مهمی در آسیب شناسی بیماری های مربوط به *H.pylori* ایفا می کنند و با توجه به این مسئله، تشخیص مناسب عفونت *H.pylori* در بیمارانی با این عفونت بسیار با اهمیت است. بعلاوه، مطالعات گذشته، ارتباط بین عفونت *H.pylori* و ROS را نشان می دهد که باعث استرس اکسیداتیو در مخاط معده می گردد. افزایش استرس اکسیداتیو هم در نمونه های بافتی و نمونه های پلاسما نشان داده شده است(14). بنابراین در این مطالعه، روش های بالینی مفیدی برای تشخیص عفونت *H.pylori* در نمونه های سرمی بیماران بررسی شد. بر اساس اطلاعات ما، این مطالعه، اولین ردیابی مارکر قابل اعتماد استرس اکسیداتیو (8-OHdG) در بیماران ایرانی *H.pylori* مثبت و *H.pylori* منفی است. هرچند، شیوع ژن *cagA* و همچنین حضور پروتئین CagA مورد ارزیابی قرار گرفت.

H.pylori نوع I ، CagA را تولید می کند که فاکتور بیماریزای مهم *H.pylori* هستند که در بیماریزائی باکتری *H.pylori* *دخیل است*، در حالیکه نوع II ، اینگونه نیستند (15). پروتئینCagA ، محصولی از ژن *cagA* و به عنوان یک فاکتور بیماریزای مهم *H.pylori* ، با خطر پیشرفت بیماری های مختلف مربوط به *H.pylori* ،در نظر گرفته می شود. سوش های بیان کننده CagA ، در القاء فراوان پاسخ های التهابی موضعی سهیم هستند. این پروتئین نقش مهمی در پیشرفت PUD و سرطان معده بازی می کند(15) . توزیع متفاوتی از ژن *cagA* در سوش های *H.pylori* در نقاط مختلف دنیا وجود دارد(16). مطالعات گذشته نشان داده اند که ژن *cagA* در 70-50% از سوش های *H.pylori* در کشورهای غربی وجود دارد، در حالیکه این ژن در بیشتر از 90% سوش های جمعیت های شرقی حاضر است (17). در این مطالعه، بیشتر از 70% از بیماران آلوده، با سوش های *cagA* مثبت تشخیص داده شدند که با برخی از گزارش ها از ایران مشابه است(۱۸،۱۱) ، اما با گزارش های آسیای شرقی و جنوبی که حضور *cagA* و ارتباط آن با نتایج بالینی بیشتر از 90 است، متفاوت می باشد(۱۹،۱۲). تحقیقات نشان داده است که شیوع سوش *cagA* مثبت در امریکا و اروپا بین 70-60% است(20) که نتایج این مطالعه بیشتر شبیه به این کشورها است و مشابه بخش های مختلف آسیا نیست. هرچند، ارتباطی بین حضور ژن *cagA* و نتایج بالینی در مطالعات گوناگون در آسیا وجود ندارد و آنها نتیجه گیری کرده اند که شیوع این آنتی ژن در پیش بینی نتایج بالینی در بسیاری از کشورهای آسیایی، مفید نیست (22-21).

در مطالعه حاضر، هیچ تفاوت معنی داری در مثبت بودن سرمی CagA بین بیماران مبتلا به PUD و افراد NUD وجود نداشت. هرچند، سطوح سرمی 8-OHdG در بیماران *H.pylori* مثبت بیشتر از افراد *H.pylori* منفی بود. 8-OHdG سرم با افزایش استرس اکسیداتیو ارتباط دارد. افزایش تولید ROS می تواند با *H.pylori* مربوط باشد که باعث استرس اکسیداتیو در مخاط معده می گردد. شواهدی وجود دارد که ROS می تواند تکثیر سلولی، آپوپتوزیس و در دوزهای بالا، مرگ سلول های نکروزی را القا کند(23). همچنین *H.pylori* ، تولید ROS را توسط سلول های پوششی معده القا می کند که باعث افزایش آسیب در مخاط می گردد.8-OHdG یک مارکر حساس برای آسیب DNA اکسیداتیو است که یکی از فراوان ترین آسیب های DNA القا شده توسط ROS است. بیمارانی با سوش های *cagA H.pylori* مثبت، سطوح 8-OHdG بالاتری نسبت به بیماران *H.pylori* منفی و *cagA* منفی دارند (23) . همچنین عفونت *H.pylori* باعث التهاب معده و القاء پاسخ های ایمنی میزبان به ارگانیسم شده و التهاب مزمن با فیلتراسیون سلول های التهابی (لنفوسیت ها، ماکروفاژها/مونوسیت ها، پلاسماسل ها و ائوزینوفیل های برانگیخته شده) را در مخاط معده انسان باعث می شود . شکل گیری رادیکال های آزاد اکسیژن از نوتروفیل ها و

Archive of SID
www.SID.ir

ماکروفاژها/ مونوسیت ها باعث آسیب DNA سلول های مجاور می گردد (24) . آسیب DNA نقش محوری در بیماریزائی منجر به تغییرات ژن که بالقوه جهش زا یا سرطان زا هستند، ایفا می کند. بنابراین، سطوح سرمی افزایش یافته 8-OHdG که در مطالعه حاضر نشان داده شد، ممکن است یک مارکر آسیب DNA باشد که در عفونت *H.pylori* انتظار می رود.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه پیشنهاد می کند که سوش های *cagA* مثبت در بیماران ایرانی غالب هستند. هرچند، هیچ ارتباطی بین *cagA* مثبت یا منفی بودن با علائم بالینی بیماری زخم معده یافت نشد. بعلاوه، آزمایش های سرولوژیکی مانند وسترن بلاتینگ در تشخیص افراد آلوده شده با سوش های *H.pylori* در PUD و NUD مفید هستند. همچنین سطوح 8-OHdG به عنوان یک مارکر آسیب DNA می تواند برای تشخیص عفونت استفاده شود.

References

1. Van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, Pena S, Midolo P, Ng EK, et al . *Expanding allelic diversity of Helicobacter pylori vacA*. J Clin Microbiol. 1998;36:2597-2603.
2. Blaser MJ.*Role of vacA and the cagA locus of Helicobacter pylori in human disease. Aliment Pharmacol Ther 10 Suppl* .1996; 1:73-77.
3. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. *Radical causes of cancer. Nat Rev Cancer* .2003; 3:276-285.
4. Everett SM, White KL, Schorah CJ, Calvert RJ, Skinner C, Miller D, et al . *In vivo DNA damage in gastric epithelial cells*. Mutat Res. 2000; 468:73-85.
5. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. Clin Microbiol Rev .1997; 10:720-741.
6. Cover TL, Dooley CP, Blaser MJ. *Characterization of and human serologic response to proteins in Helicobacter pylori broth culture supernatants with vacuolizing cytotoxin activity*. Infect Immun .1990; 58:603-610.
7. Atherton JC. *H. pylori virulence factors*. Br Med Bull. 1998; 54:105-120.
8. Shinya T .*Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology*. Pathol Int .1999; 49:91-102.
9. Shimoike T, Inoguchi T, Umeda F, Nawata H, Kawano K, Ochi H . *The meaning of serum levels of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy*. Metabolism 2000; 49:1030-1035.
10. Erzin Y, Altun S, Dobrucali A, Aslan M, Erdamar S, Dirican A, Tuncer M, Kocazeybek B . *Analysis of serum antibody profile against H pylori VacA and CagA antigens in Turkish patients with duodenal ulcer*. World J Gastroenterol .2006; 12:6869-6873.
11. Dabiri H, Maleknejad P, Yamaoka Y, Feizabadi MM, Jafari F, Rezadehbashi M, Nakhjavani FA, Mirsalehian A, Zali MR . *Distribution of Helicobacter pylori cagA, cagE, oipA and vacA in different major ethnic groups in Tehran, Iran*. J Gastroenterol Hepatol .2009; 24:1380-1386.
12. Tan HJ, Rizal AM, Rosmadi MY, Goh KL . *Distribution of Helicobacter pylori cagA, cagE and vacA in different ethnic groups in Kuala Lumpur, Malaysia.* J Gastroenterol and Hepatol .2005;20:589-594.
13. Leunk RD . *Production of a cytotoxin by Helicobacter pylori*. Rev Infect Dis 13 Suppl. 19918:S686-689
14. Khanzode SS, Khanzode SD, Dakhale GN . *Serum and plasma concentration of oxidant and antioxidants in patients of Helicobacter pylori gastritis and its correlation with gastric cancer*. Cancer Lett .2003;95:27-31.
15. Peek RM, Jr . *Intoxicated cells and stomach ulcers*. Nat Genet. 2003;33:328-330.
16. Matteo MJ, Granados G, Perez CV, Olmos M, Sanchez C, Catalano M . *Helicobacter pylori cag pathogenicity island genotype diversity within the gastric niche of a single host*. J Med Microbiol .2007;56:664-669.
17. Bolek BK, Salih BA, Sander E . *Genotyping of Helicobacter pylori strains from gastric biopsies by multiplex polymerase chain reaction. How advantageous is it?* Diagn Microbiol Infect Dis .2007; 58:67-70.
18. Jafarzadeh A, Rezayati MT, Nemati M . *Specific serum immunoglobulin G to H pylori and CagA in healthy children and adults (south-east of Iran*). World J Gastroenterol. 2007;13:3117-3121.
19. Chomvarin C, Namwat W, Chaicumpar K, Mairiang P, Sangchan A, Sripa B, Tor-Udom S, Vilaichone RK . *Prevalence of Helicobacter pylori vacA, cagA, cagE, iceA and babA2 genotypes in Thai dyspeptic patients. Int J Infect Dis*. 2008;12:30-36.
20. Miehlke S, Kirsch C, Agha-Amiri K, Gunther T, Lehn N, Malfertheiner P, Stolte M, Ehninger G, Bayerdorffer E. *The Helicobacter pylori vacA s1, m1 genotype and cagA is associated with gastric carcinoma in Germany*. Int J Cancer. 2000;87:322-327.
21. Kuo CH, Wu DC, Lu CY, Su YC, Yu FJ, Lee YC, Wu IC, Lin SR, Liu CS, Jan CM, Wang WM . *Low molecular weight protein of Helicobacter pylori and its relation to gastroduodenal diseases. Hepatogastroenterology*. 2003;50:897-901.
22. Qiao W, Hu JL, Xiao B, Wu KC, Peng DR, Atherton JC, Xue H . *cagA and vacA genotype of Helicobacter pylori associated with gastric diseases in Xi'an area*. World J Gastroenterol .2003;9:1762-1766.
23. Farinati F, Cardin R, Russo VM, Busatto G, Franco M, Rugge M . *Helicobacter pylori CagA status, mucosal oxidative damage and gastritis phenotype: a potential pathway to cancer?* Helicobacter .2003; 8:227-234.
24. Weitzman SA, Gordon LI . *Inflammation and cancer: role of phagocyte-generated oxidants in carcinogenesis*. Blood .1990; 76:655-663.

www.SID.ir
Archive of SID