

فاکتور بیماری‌زای *iceA1* هلیکوباکتر پیلوری و عوارض کلینیکی ایجاد شده توسط آن در ایرانیان: یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز

پذیرش: ۱۴۰۱/۰۷/۰۵

دریافت: ۱۴۰۱/۰۵/۲۶

مسعود کیخا^۱، محسن کربلایی^{۲*}

۱. دانشجوی باکتری‌شناسی پزشکی، گروه میکروب‌شناسی و ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران ۲. استادیار، گروه میکروب‌شناسی و ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جیرفت، جیرفت، ایران

چکیده

مقدمه و هدف: بر اساس مطالعات انجام شده در کشورهای غربی، ژن بیماری‌زای *iceA1* را به‌عنوان یک ریسک فاکتور برای زخم‌های گوارشی در نظر می‌گیرند. مطالعه حاضر را با هدف ارزیابی تأثیر ژن *iceA1* در تعیین علائم بالینی عفونت با هلیکوباکتر پیلوری مانند زخم‌های گوارشی و سرطان معده در بین جمعیت ایران انجام دادیم.

روش کار: یک جستجوی سیستماتیک با استفاده از پایگاه‌های استنادی ملی و بین‌المللی انجام شد و کلیه مقاله‌های چاپ شده مربوط به ارتباط ژن *iceA1* و بیماری‌های دستگاه گوارش در جمعیت ایرانی از آگوست ۲۰۰۸ تا آگوست سال ۲۰۲۲ جمع‌آوری شدند.

یافته‌ها: تعداد ۱۰ مقاله شامل ۱۹۶۷ بیمار در جستجوی مطالعات به‌عنوان مقالات واجد شرایط در نظر گرفته شدند. بر اساس یافته‌های این مطالعه میزان کلونیزاسیون با هلیکوباکتر پیلوری دارای ژن *iceA1* در بیماران دارای زخم‌های گوارشی و سرطان معده به‌ترتیب ۵۰/۳٪ و ۵۷/۷٪ اندازه‌گیری شد. ما ارتباط معنی‌داری بین ژن *iceA1* و پیشرفت بیماری اولیه به سمت زخم گوارشی را در جمعیت ایرانیان مشاهده کردیم. همچنین بر اساس subgroup analysis نیز مشخص شد که ژن *iceA1* خطر پیشرفت بیماری به سمت زخم معده و زخم دئودنوم را افزایش می‌دهد، در حالی که بر اساس نتایج حاضر ارتباط معکوس بین حضور این ژن و پیشرفت بیماری به سمت سرطان معده مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که ژن *iceA1* به طرز معنی‌داری ریسک ابتلا به زخم‌های گوارشی را افزایش می‌دهد و می‌توان آن را به‌عنوان فاکتور خطر برای ابتلا به بیماری‌های گوارشی در نظر گرفت.

کلیدواژه‌ها: هلیکوباکتر پیلوری، ژن *iceA1*، زخم گوارشی، سرطان معده، ایران

* نویسنده مسئول: استادیار، گروه میکروب‌شناسی و ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جیرفت، جیرفت، ایران
ایمیل: mohsen.karbalaee@jmu.ac.ir تلفن: ۰۳۴۴۳۳۱۷۹۰۶ نمابر: ۰۳۴۴۳۳۱۶۴۹۰

مقدمه

هلیکوباکتر پیلوری یکی از موفق‌ترین پاتوژن‌های انسانی می‌باشد که در لایه مخاطی معده نیمی از جمعیت جهان کلونیزه شده است، و به‌طور معمول با گاستریت (تورم معده) مزمن همراه می‌باشد (۱). با این حال میزان عفونت با این باکتری در کشورهای در حال توسعه بالاست، به عنوان مثال میزان کلونیزاسیون در جمعیت ایرانیان حدود ۹۰٪ برآورد شده است (۲). در سال ۱۹۹۴ سازمان بهداشت جهانی (WHO) این باکتری را به‌عنوان کلاس یک کارسینوژن معرفی کرد (۳). امروزه هلیکوباکتر پیلوری را به عنوان عامل اتیولوژیک برای زخم گوارشی (peptic ulcer)، گاستریت (gastritis)، سرطان معده (gastric cancer) و لنفومای بافت لنفاوی مرتبط با مخاط (MALT lymphoma) در نظر می‌گیرند (۴). علی‌رغم اینکه جمعیت زیادی به این باکتری آلوده می‌باشند، اما علائم بالینی مانند زخم‌های گوارشی و سرطان معده تنها در ۲۰٪ افراد مشاهده می‌شوند و اکثر افراد به صورت بدون علامت باقی می‌مانند (۵). در سال‌های اخیر مشخص شده است که کلونیزاسیون با سویه‌های هلیکوباکتر پیلوری که دارای ژن‌های بیماری‌زای *vacA*، *cagA*، *oipA*، *dupA*، *babA* و *sabA* می‌باشند به طرز معنی‌داری خطر ابتلا به بیماری‌های گوارشی را افزایش می‌دهند (۶). ژن *iceA* (induced by contact with epithelium) اولین بار توسط Peek و همکاران در سال ۱۹۹۸ معرفی شد (۷). این فاکتور بیماری‌زا به دنبال تماس مستقیم سطحی هلیکوباکتر پیلوری با مخاط معده بیان می‌شود (۸). ژن *iceA* دارای دو آلل شامل *iceA1* و *iceA2* می‌باشد، آلل *iceA1* یک پروتئین مشابه آنزیم اندونوکلئاز نایسریا لاکتامیا کد می‌کند در حالی که آلل *iceA2* کد کننده یک پروتئین ۵۹ اسید آمینه‌ای فاقد عملکرد بیولوژیک می‌باشد (۸). در برخی از مطالعات یک ارتباط مثبت بین *iceA1* و حضور سایر فاکتورهای بیماری‌زا (ویرولانسی) به خصوص *vacA* و *cagA* نشان داده شده است، و این ژن به عنوان فاکتور خطر برای پیشرفت عفونت به سمت علائمی مانند زخم‌های گوارشی و سرطان معده در نظر گرفته می‌شود (۹). بر اساس متون، ژن *iceA1* در کشورهای غربی با زخم‌های گوارشی ارتباط معنی‌داری دارد (۱۰، ۱۱). با این حال نتایج تأثیر این ژن در تعیین علائم بالینی در میان بیماران ایرانی متناقض می‌باشد، به طوری که ژن *iceA1* در برخی از

مطالعات با زخم‌های گوارشی و سرطان معده مرتبط بوده در حالی که در برخی دیگر از مطالعات با هیچ یک از بیماری‌های گوارشی ارتباط معنی‌داری ندارد (۱۲، ۱۳). هدف از این مطالعه ارزیابی تأثیر کلونیزاسیون با سویه‌های بیان‌کننده ژن *iceA1* و ارتباط آن با علائم بالینی مانند زخم گوارشی و سرطان معده در جمعیت ایرانیان بود.

روش کار

استراتژی جستجو

در این مطالعه جستجوی سیستماتیک با استفاده از پایگاه‌های اطلاعاتی داخلی مانند IranDoc، SID، ISC و IranMedex و همچنین پایگاه‌های اطلاعاتی بین‌المللی مانند Google Scholar، Embase، Scopus و PubMed انجام شد. کلیه مطالعات مرتبط با نقش *iceA1* در ایجاد عوارض بالینی در جمعیت ایرانیان تا آگوست ۲۰۲۲ جمع‌آوری شدند. در این مطالعه ما از کلید واژه‌های "*Helicobacter pylori*"، "*H. pylori*"، "*iceA1*"، "*Iran*"، "*Peptic ulcer*" و "*Gastric cancer*" برای جستجوی مقالات استفاده نمودیم شد.

معیارهای ورود

در مطالعه حاضر معیارهای ورود عبارت بودند از: ۱) کلیه مطالعات مورد-شاهدی و مقطعی مرتبط با تأثیر ژن *iceA1* در ایجاد عوارض بالینی مانند زخم‌های گوارشی و سرطان معده؛ ۲) مطالعات چاپ شده به زبان فارسی و انگلیسی؛ ۳) مطالعاتی که فقط بر روی جمعیت ایرانیان انجام شده بودند؛ ۴) مطالعات دارای داده‌های کافی؛ ۵) مطالعاتی که حضور ژن *iceA1* را با روش PCR مورد شناسایی قرار داده بودند. کلیه مطالعات توسط دو نویسنده و به صورت جداگانه مورد بررسی قرار گرفتند.

معیارهای خروج

در مطالعه حاضر معیارهای خروج شامل این موارد شدند: ۱) مقالات مروری، گزارش مورد، کنگره‌ها و خلاصه مقاله؛ ۲) مطالعات دارای روش کار و نتایج مبهم؛ ۳) مقالات بر روی نمونه‌های حیوانی.

استخراج و ارزیابی (نقد) اطلاعات

کیفیت داده‌ها براساس آزمون Newcastle-Ottawa scale (NOS) ارزیابی شدند؛ به طوری که مقالاتی که امتیاز ۱-۳ را گرفتند به عنوان مقالات با کیفیت پایین، مقالاتی با امتیاز ۴-۶ به عنوان مقالات با کیفیت متوسط و مقالات با امتیاز ۷-۹ نیز به عنوان مقالات با کیفیت بالا در نظر گرفته شدند. داده‌های مورد نیاز برای استخراج از مقالات، شامل این موارد بودند: نویسنده اول، مکان مطالعه، سال انتشار، تعداد بیماران، سن/جنس بیماران، تعداد نمونه‌های دارای هلیکوباکتر پیلوری، تعداد ایزوله‌های دارای *iceAI* در هر گروه و روش شناسایی. اطلاعات مطالعات واجد شرایط در جدول شماره ۱ لیست شده‌اند (۱۲-۲۱).

آنالیز آماری داده‌ها

برای ارزیابی اثر *iceAI* پیشرفت عفونت اولیه به سمت زخم‌های گوارشی و سرطان معده، شاخص odds ratio (OR) در مطالعات به همراه فاصله اطمینان ۹۵٪ مورد استفاده قرار گرفت. در این مطالعه از نرم افزار Comprehensive Meta-analysis ورژن ۲ استفاده شد. ناهمگونی (heterogeneity) بین مطالعات با استفاده از Cochran Q test و I^2 index مورد ارزیابی قرار گرفت. موارد دارای p value > 0.05 و I^2 > 25٪ به عنوان موارد با ناهمگونی بالا در نظر گرفته شدند (۲۲). در این موارد OR با استفاده از

random-effect models اندازه گیری شد. وجود انحراف (Bias) نیز با استفاده از نمودار فانل پلات و مدل‌های رگرسیون Egger's و Beggs مورد شناسایی قرار گرفتند (۲۳).

یافته‌ها

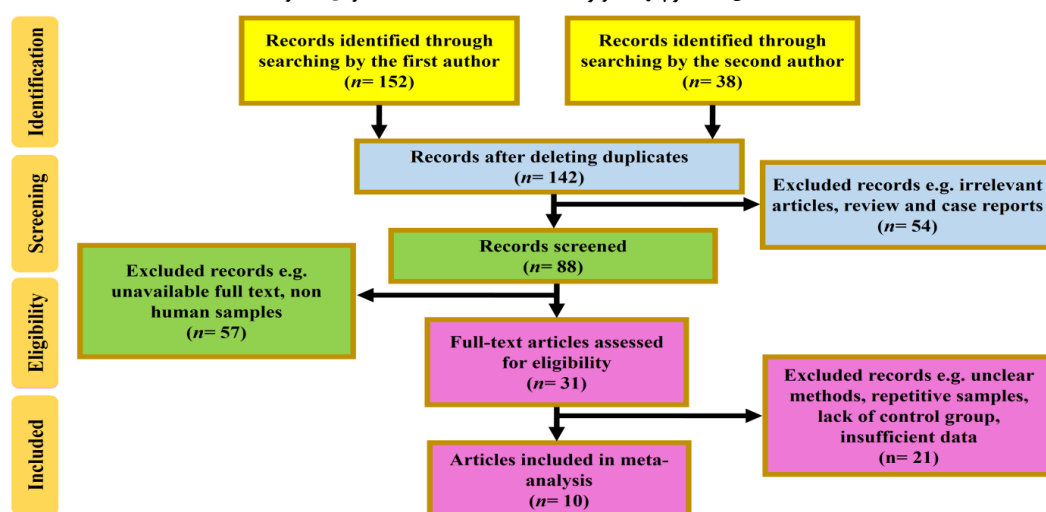
انتخاب مطالعات واجد شرایط

طی مراحل جستجوی اولیه، تعداد ۷۸ مقاله جمع آوری شد، که از این تعداد تنها ۱۰ مطالعه شرایط ورود به متاآنالیز حاضر را داشتند (شکل ۱).

آنالیز حساسیت

مطالعات انتخاب شده در بازه زمانی ۲۰۰۸-۲۰۱۸ انجام شده بودند. در برخی از این مطالعات عفونت با هلیکوباکتر پیلوری با استفاده از کشت و آزمایشات بیوشیمیایی مورد تایید قرار گرفته بود. با این حال در برخی از مطالعات نیز برای تشخیص عفونت با این باکتری از تست‌های اوره آز سریع و PCR مستقیم روی بیوپسی استفاده شده بود. طی این مطالعه داده‌های ۱۹۶۷ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند؛ میانگین سنی بیماران حدود $49/5 \pm 7$ سال اندازه گیری شد و تقریباً ۵۱٪ جمعیت بیماران را زنان تشکیل می‌دادند. نتایج مطالعات ارزیابی شده در جدول ۲ لیست شده‌اند. پنج مطالعه با کیفیت متوسط و پنج مطالعه نیز با کیفیت بالا اندازه گیری شد. همچنین نتایج مربوط به ارتباط ژن *iceAI* بیماری‌های شدید گوارشی در جدول ۳ لیست شده‌اند.

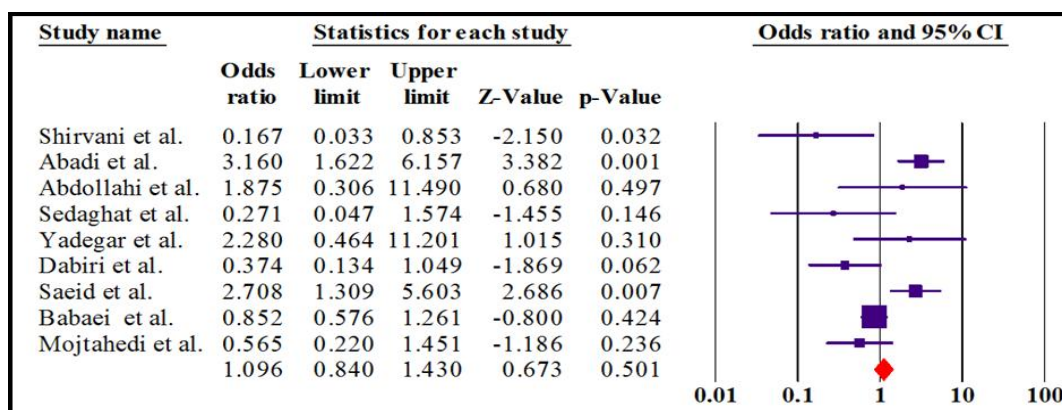
شکل ۱. فلوجارت مربوط به مطالعات انتخاب شده برای آنالیز.



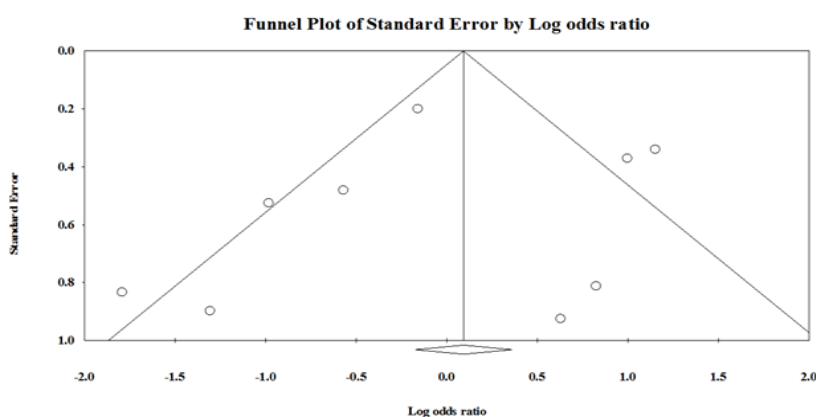
گوارشی از نوع زخم معده نقشی داشته باشد (شکل ۲). علاوه بر این بر اساس روش subgroup analysis نیز ارتباط این ژن را با علائمی مانند زخم‌های دئودنوم و سرطان معده مورد ارزیابی قرار دادیم، که بر اساس نتایج جدید ارتباط معنی‌داری بین *iceAI* و زخم دئودنوم مشاهده شد (OR: 1.28; 0.6-2.73 with 95% CIs; p -Value: 0.05; I^2 : 0.00; Q -Value: 0.45; p -Value: 0.76; Egger's p -Value: 0.31; Begg's p -Value: 0.5). با این حال، ارتباط معنی‌داری بین این ژن و زخم معده مشاهده نشد (OR: 1.79; 0.94-3.44 with 95% CIs; p -Value: 0.07; I^2 : 86.94; Q -Value: 15.31; p -Value: 0.01; Egger's p -Value: 0.58; Begg's p -Value: 0.50). در مطالعات مورد بررسی سوگیری انتشاراتی معنی‌داری مشاهده نشد (شکل ۳).

ارتباط بین حضور ژن *iceAI* و پیشرفت به سمت زخم‌های گوارشی (زخم معده و زخم دئودنوم)

فراوانی حضور *iceAI* در سویه‌های هلیکوباکتر پیلوری جدا شده از بیماران دارای زخم دستگاه گوارش (زخم معده و زخم دئودنوم) حدود ۵۲/۴٪ (47.9-56.9 with 95% CI) تخمین زده شد. بر اساس نتایج حاضر یک ارتباط مثبت بین وضعیت ژن *iceAI* و پیشرفت عفونت به سمت زخم‌های گوارشی از نوع زخم معده مشاهده نشد (OR: 1.09; 0.84-1.43 with 95% CI; p -Value: 0.5; I^2 : 74.89; Q -Value: 31.97; p -Value: 0.01; Egger's p -Value: 0.32; Begg's p -Value: 0.40). بنابراین به نظر نمی‌رسد که حضور این ژن در افزایش ریسک ابتلا به زخم‌های



شکل ۲. نتایج فارست پلات مربوط به ارتباط ژن *iceAI* با زخم‌های گوارشی از نوع زخم معده

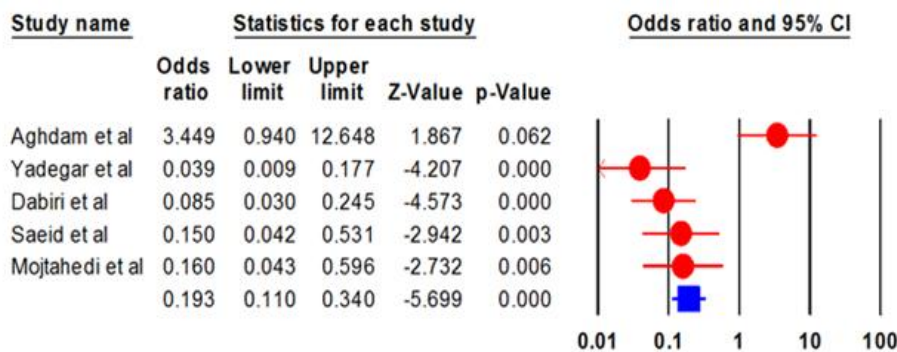


شکل ۳. نتایج فانل پلات مربوط به ارتباط ژن *iceAI* با زخم معده

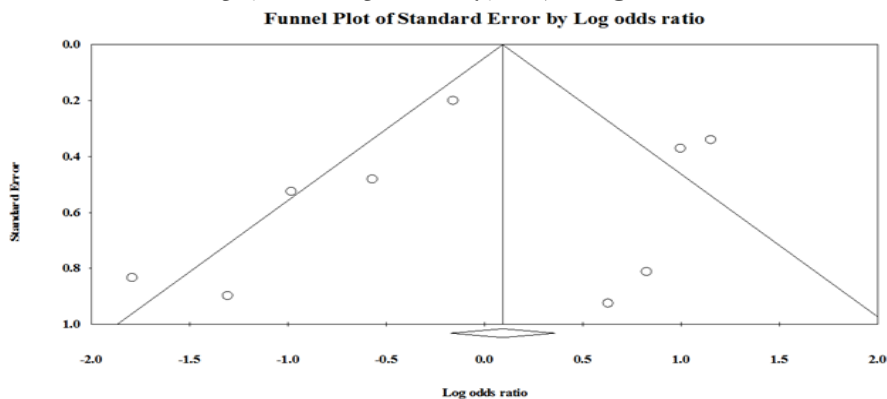
شکل (Egger's p -Value: 0.46; Begg's p -Value: 0.5) (شکل ۴). اگرچه در این رابطه سوگیری انتشاراتی معنی‌داری وجود نداشت، اما میزان ناهمگونی بین مطالعات قابل ملاحظه بود (شکل ۵). ژن *iceAI* می‌تواند با تحریک التهاب و القای ترشح اسید معده از هیپوکلریدی و در نتیجه بروز سرطان معده جلوگیری کند.

ارتباط بین حضور ژن *iceAI* و پیشرفت به سمت سرطان معده

بر اساس برآوردهای آماری، فراوانی ژن *iceAI* در بیماران مبتلا به سرطان معده تقریباً ۵۷٪ (38.9-74.5) اندازه‌گیری شد. به دنبال بررسی‌های انجام شده، یک ارتباط معکوس معنی‌داری بین حضور ژن *iceAI* و سرطان معده مشاهده کردیم (OR : 0.19; 0.11-0.34 with 95% CIs; p -Value: 0.01; I^2 : 84.45; Q -Value: 25.73; p -Value: 0.01;



شکل ۴. نتایج فارست پلات مربوط به ارتباط ژن *iceAI* با سرطان معده.



شکل ۵. نتایج فانل پلات مربوط به ارتباط ژن *iceAI* با سرطان معده.

کیخا و کربلایی / عوارض کلینیکی *iceAI* هلیکوباکتری پیلوری در ایران

جدول ۱. مشخصات مقالات وارد شده در مطالعه.

First author	City	Year	Patients number	Age (yr) Mean± SD	Sex (male/female)	<i>H. pylori</i> strains			<i>iceAI</i>			<i>cagA</i>	Diagnostic method
						GC	PUD	NUD	GC	PUD	NUD	N (%)	
Shirvani (14)	Babol	2008	50	NR	NR	NR	18	12	NR	6	9	24 (80%)	Culture-PCR
Abadi (13)	Mazandaran	2010	89	NR	NR	NR	75	NR	NR	48	NR	NR	Culture-PCR
Abdollahi (15)	Kerman	2013	191	NR	NR	NR	6	57	NR	2	12	NR	Culture-PCR
Sedaghat (16)	Kashan	2013	222	44.69 ± 18	99/123	NR	8	29	NR	2	16	23 (62.2%)	Culture-PCR
Aghdam (17)	Tabriz	2014	86	55 ± 8	45/41	37	NR	49	13	NR	7	NR	PCR
Yadegar (18)	Tehran	2014	126	NR	NA	5	8	48	3	3	10	52 (85.2%)	RUT-PCR
Dabiri (12)	Tehran	2017	160	45.5 ± 17	79/81	15	40	105	7	5	29	34 (83%)	Culture-PCR
Saeid (19)	Tehran	2017	257	53.1	132/125	5	123	41	3	78	16	143 (84.6%)	Culture-PCR
Babaei (20)	Tehran	2017	500	NR	NR	NR	200	NR	NR	96	NR	NR	PCR
Mojtahedi (21)	Rasht	2018	300	NR	NR	18	36	36	14	18	23	NR	Culture-PCR

GC: Gastric Cancer; PUD: Peptic Ulcer Disease; NUD: Non-Ulcer Dyspepsia; NR: Not report; RUT: Rapid Urease Test; PCR: Polymerase Chain Reaction

جدول ۲. ارزیابی کیفیت مقالات واجد شرایط بر اساس Newcastle-Ottawa-Scale (NOS)

Study number	First author	Year	Selection bias assessment (Maximum 4 stars)				Comparability (Maximum 2 stars)		Outcome (Maximum 3 stars)			Total score (Maximum 10 stars)
			Is the case definition adequate?	Representativeness of the cases	Selection of controls	Definition of controls	Comparability of cases and controls on the basis of design or analysis	Assessment of the exposure	Same method of ascertainment for cases and controls	Non-response rate		
											Score	
1	Shirvani	2008	1	1	0	1	1	0	1	1	6	
2	Abadi	2010	1	1	0	0	1	1	0	0	4	
3	Abdollahi	2013	1	0	1	0	1	1	1	0	5	
4	Sedaghat	2013	1	0	1	1	2	1	1	1	8	
5	Aghdam	2014	1	0	1	1	1	1	1	0	6	
6	Yadegar	2014	1	1	1	1	1	1	1	0	7	
7	Dabiri	2017	1	1	1	1	1	1	1	1	8	
8	Saeid	2017	1	1	1	1	1	1	1	0	7	
9	Babaei	2017	1	0	0	0	1	0	1	1	4	
10	Mojtahedi	2018	1	1	1	1	2	1	1	0	8	

جدول ۳. نتایج ارتباط بین *iceAI* و عوارض شدید گوارشی.

Comparisons	Random effects model		Heterogeneity			Publication bias	
	OR	95% CI	<i>Q</i> value	<i>p</i> value	<i>I</i> -squared	Egger's <i>p</i> value	Begg's <i>p</i> value
Peptic ulcer	1.09	0.84-1.43	31.97	0.001	74.89	0.32	0.40
Gastric ulcer	1.79	0.94-3.44	15.31	0.01	86.34	0.5	0.5
Duodenal ulcer	1.28	0.6-2.73	0.45	0.76	0.00	0.31	0.5
Gastric adenocarcinoma	0.19	0.11-0.34	25.73	0.01	84.45	0.46	0.5

مطالعات پیشین نشان داده شده است که قطعه کامل این ژن فقط در بخش کوچکی (۲۰/۴٪) از سویه‌های هلیکوباکتر پیلوری وجود دارد (۲۷). از این رو تصور می‌شود که ارتباط بین ژن‌های *iceAI* و *cagA* به طور کاذب می‌تواند منجر به افزایش خطر ابتلا به زخم‌های گوارشی توسط سویه‌های بیان کننده ژن *iceAI* شود (۲۸، ۲۹). با این وجود، در مطالعه متآنالیز چاپ شده اخیر Shiota و همکاران ارتباط معنی‌داری بین ژن‌های *iceAI* و *cagA* مشاهده نشد، بنابراین این فرضیه رد شد (۱۱). در برخی از مطالعات انجام شده بر روی جمعیت ایرانیان هر دو ژنوتیپ *iceAI* و *iceA2* شناسایی شدند که این می‌تواند به دلیل آلوده شدن یک فرد با سویه‌های مختلف هلیکوباکتر پیلوری باشد؛ میزان کلونیزاسیون در کشورهای در حال توسعه مانند ایران بالا می‌باشد (۱۸، ۳۰). اگرچه که اطلاعات متناقضی در رابطه با تأثیر ژن *iceA2* در ایجاد بیماری‌های گوارشی وجود دارد، با این حال بر اساس دیگر مطالعات به نظر نمی‌رسد که این ژن در بروز بیماری‌های زخم‌های گوارشی و سرطان معده نقش داشته باشد (۱۱، ۲۹، ۳۱).

به طور کلی ما در مطالعه حاضر نشان دادیم که ژن *iceAI* می‌تواند ریسک پیشرفت بیماری اولیه به سمت زخم‌های گوارشی را در جمعیت ایرانیان افزایش دهد. مطالعه ما چندین محدودیت داشت که عبارتند از: ۱) پایین بودن تعداد مطالعات مورد آنالیز؛ ۲) کم بودن تعداد نمونه‌های مثبت؛ ۳) بالا بودن میزان ناهمگونی؛ ۴) عدم دسترسی به اطلاعات خام برخی از مقالات برای بررسی ارتباط بین ژن *iceAI* و سایر فاکتورهای بیماری‌زا؛ ۵) وجود سوگیری انتشار. برای تأیید نتایج مطالعه حاضر نیازمند انجام مطالعات بیشتر با تعدد نمونه‌های بیشتر هستیم تا یافته‌های این مطالعه تأیید شوند.

نتیجه گیری

براساس نتایج این مطالعه، یک ارتباط مثبت بین حضور ژن

بحث

هلیکوباکتر پیلوری یکی از مهمترین باکتری‌های بیماری‌زا می‌باشد که از طریق دهانی-مدفوعی به انسان منتقل می‌شود و در افراد علامت‌دار عموماً با بیماری‌های شدید گوارشی همراه است (۲۴). ایجاد علائم بالینی توسط این باکتری به عوامل زیادی از قبیل سویه ایجاد کننده عفونت، ژنتیک میزبان، پاسخ امینی میزبان و حتی شرایط محیطی بستگی دارد (۲۵، ۲۶). در این مطالعه ما برای اولین بار ارتباط بین حضور فاکتور ویرولانسی *iceAI* هلیکوباکتر پیلوری را با خطر بروز عوارض گوارشی شدید در جمعیت ایرانیان را مورد ارزیابی قرار دادیم. نتایج این مطالعه نشان داد که حضور ژن *iceAI* موجب افزایش معنی‌دار خطر بروز زخم‌های دئودنوم در جمعیت ایرانیان می‌شود. با این حال ما ارتباط معکوس معنی‌داری بین حضور ژن *iceAI* و خطر بروز سرطان معده را در این مطالعه نشان دادیم. ژن *iceAI* می‌تواند با تحریک التهاب و القای ترش اسید معده از هیپوکلریدی و در نتیجه بروز سرطان معده جلوگیری کند.

در مطالعه حاضر ارتباط بین حضور ژن *iceAI* و پیامدهای بالینی مرتبط با آن مورد ارزیابی قرار گرفت. بر اساس نتایج مطالعه حاضر عفونت با سویه‌های هلیکوباکتر پیلوری بیان کننده ژن *iceAI* می‌تواند ریسک ابتلا به زخم‌های دوازدهه را در جمعیت ایرانیان افزایش دهد. در مطالعات پیشین نیز نشان داده شد که ژن *iceAI* در کشورهای غربی با زخم‌های گوارشی ارتباط مثبت دارد (۸). Shiota و همکاران با یک مطالعه متآنالیز بر روی جمعیت کشورهای غربی و آسیایی نشان دادند که *iceAI* با افزایش خطر زخم دستگاه گوارش به خصوص زخم دئودنوم ارتباط معنی‌داری دارد (۱۱). نتایج مطالعه ما بر روی جمعیت ایرانیان نیز یافته‌های مطالعات قبلی را تأیید می‌کند.

مکانیسم دقیق تأثیر ژن *iceAI* در ایجاد بیماری زخم دستگاه گوارش هنوز به درستی شناخته نشده است، به طوری که در

تشکر و قدردانی

این مقاله توسط نویسندگان دانشگاه‌های علوم پزشکی جیرفت و مشهد نوشته شده است. از دانشگاه علوم پزشکی جیرفت به واسطه حمایت در راستای نگارش مقاله تشکر می‌نماییم.

تضاد منافع

هیچ گونه تضاد منافی بین نویسندگان وجود ندارد.

References

1. Ansari S, Yamaoka Y. Role of vacuolating cytotoxin A in *Helicobacter pylori* infection and its impact on gastric pathogenesis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2020;18(10):987-96.
2. Alborzi A, Soltani J, Pourabbas B, Oboodi B, Haghighat M, Hayati M, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children (south of Iran). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2006;54(4):259-61.
3. Cancer IAfRo. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*: IARC Lyon; 1994.
4. Keikha M. Is there a relationship between *Helicobacter pylori* vacA i1 or i2 alleles and development into peptic ulcer and gastric cancer? A meta-analysis study on an Iranian population. *New Microbes and New Infections*. 2020;36:100726.
5. Karbalaei M, Khorshidi M, Sisakht-pour B, Ghazvini K, Farsiani H, Youssefi M, et al. What are the effects of IL-1 β (rs1143634), IL-17A promoter (rs2275913) and TLR4 (rs4986790) gene polymorphism on the outcomes of infection with *H. pylori* within as Iranian population; A systematic review and meta-analysis. *Gene Reports*. 2020;20:100735.
6. Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Rafieian-Kopaei M, Rahimian G, Asadi-Samani M, Shirzad H. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* virulence factors in Iranian patients with gastrointestinal diseases. *Microbial Pathogenesis*. 2016;100:154-62.
7. Peek Jr RM, Thompson SA, Donahue JP, Tham KT. Adherence to Gastric Epithelial Cells Induces Expression of a *Helicobacter pylori* Gene, *iceA*. 1998.
8. Peek Jr RM, Doorn LJ, Donahue JP, Tham KT, Figueiredo C, Blaser MJ, et al. Quantitative detection of *Helicobacter pylori* gene expression in vivo and relationship to gastric pathology. *Infection and Immunity*. 2000;68(10):5488-95.

iceAI و پیشرفت عفونت هلیکوباکتر پیلوری به سمت زخم های دئودنوم وجود دارد. همچنین ما یک ارتباط معکوس معنی دار بین حضور ژن *iceAI* و سرطان معده در جمعیت ایرانیان مشاهده کردیم. روی هم رفته این گونه به نظر می‌رسد که ژن *iceAI* می‌تواند به عنوان یک کاندیدای کلیدی جهت بروز زخم های دئودنوم در جمعیت ایرانیان در نظر گرفته شود.

9. Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, Plaisier A, Schneeberger P, de Boer W, et al. Clinical relevance of the *cagA*, *vacA*, and *iceA* status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1998;115(1):58-66.
10. Zheng P, Hua J, Yeoh K, Ho B. Association of peptic ulcer with increased expression of Lewis antigens but not *cagA*, *iceA*, and *vacA* in *Helicobacter pylori* isolates in an Asian population. *Gut*. 2000;47(1):18-22.
11. Shiota S, Watada M, Matsunari O, Iwatani S, Suzuki R, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori iceA*, clinical outcomes, and correlation with *cagA*: a meta-analysis. *PloS One*. 2012;7(1):e30354.
12. Dabiri H, Jafari F, Baghaei K, Shokrzadeh L, Abdi S, Pourhoseingholi MA, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori vacA*, *cagA*, *cagE*, *oipA*, *iceA*, *babA2* and *babB* genotypes in Iranian dyspeptic patients. *Microbial Pathogenesis*. 2017;105:226-30.
13. Taghvaei T. An investigation of the prevalence of *iceA* genotypes in *Helicobacter pylori* strains isolated from peptic ulcer patients in Sari (2008). *Arak Medical University Journal*. 2010;13(3):84-90.
14. Shokri SJ, Rajabnia R, Tohidi F, Asmar M, Taheri H. Outbreak of *cagA* and *iceA* in *H. pylori* strains isolated from patients with gastro duodenal diseases in Babol city. *Iranian Journal of Public Health*. 2014;43(2):189.
15. Abdollahi H, Shokoohi M, Savari M. The prevalence of *Helicobacter pylori babA2*, *iceA1* and *iceA2* genes and their association with clinical outcomes in patients with chronic gastritis, ulcerative diseases and non-ulcer dyspepsia in south east of Iran. 2013, 1-5.
16. Sedaghat H, Moniri R, Jamali R, Arj A, Zadeh MR, Moosavi SGA, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori vacA*, *cagA*, *cagE*, *iceA*, *babA2*, and *oipA* genotypes in patients with upper gastrointestinal diseases. *Iranian Journal of Microbiology*. 2014;6(1):14.
17. Aghdam SM, Sardari Z, Safaralizadeh R, Bonyadi M, Abdolmohammadi R, Moghadam MS,

- et al. Investigation of association between oipA and iceA1/iceA2 genotypes of Helicobacter pylori and gastric cancer in Iran. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2014;15(19):8295-9.
18. Yadegar A, Mobarez AM, Alebouyeh M, Mirzaei T, Kwok T, Zali MR. Clinical relevance of cagL gene and virulence genotypes with disease outcomes in a Helicobacter pylori infected population from Iran. World Journal of Microbiology and Biotechnology. 2014;30(9):2481-90.
19. Saeidi Y, Pournajaf A, Gholami M, Hasannejad-Bibalan M, Yaghoubi S, Khodabandeh M, et al. Determination of Helicobacter pylori virulence-associated genes in duodenal ulcer and gastric biopsies. Medical Journal of the Islamic Republic of Iran. 2017;31:95.
20. Babaei V, Saghaei Y, Gohardani HZ, Vali F, Teimourian S. Effects of different environmental factors and virulence factors, dupA and iceA genes, of Helicobacter pylori on peptic Ulcer. Jundishapur Journal of Microbiology. 2017;10(5).
21. Mojtahedi A, Asl SF, Aminian K, Pourvahedi M, Saadat F, Karkan MF. The association between iceA and vacA allelic gene variations of Helicobacter pylori strains and gastric disorders. Gene Reports. 2018;13:94-8.
22. Higgins JP. Commentary: Heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. International Journal of Epidemiology. 2008;37(5):1158-60.
23. Karbalaeei M, Keikha M. Potential association between the hopQ alleles of Helicobacter pylori and gastrointestinal diseases: a systematic review and meta-analysis. Meta Gene. 2020;26:100816.
24. Youssefi M, Tafaghodi M, Farsiani H, Ghazvini K, Keikha M. Helicobacter pylori infection and autoimmune diseases; Is there an association with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune atrophy gastritis and autoimmune pancreatitis? A systematic review and meta-analysis study. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2021;54(3):359-69.
25. Safaralizadeh R, Dastmalchi N, Hosseinpourfeizi M, Latifi-Navid S. Helicobacter pylori virulence factors in relation to gastrointestinal diseases in Iran. Microbial pathogenesis. 2017;105:211-7.
26. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: Helicobacter pylori virulence factors. Nature reviews Gastroenterology and hepatology. 2010;7(11):629-41.
27. Xu Q, Morgan R, Roberts R, Xu S, Van Doorn L, Donahue J, et al. Functional analysis of iceA1, a CATG-recognizing restriction endonuclease gene in Helicobacter pylori. Nucleic Acids Research. 2002;30(17):3839-47.
28. Miehle S, Yu J, Schuppler M, Frings C, Kirsch C, Negraszus N, et al. Helicobacter pylori vacA, iceA, and cagA status and pattern of gastritis in patients with malignant and benign gastroduodenal disease. The American Journal of Gastroenterology. 2001;96(4):1008-13.
29. Ashour AAR, Birchal Collares G, Nogueira Mendes E, Ribeiro de Gusmao Vr, Queiroz DMdMe, Prazeres Magalhaes P, et al. iceA genotypes of Helicobacter pylori strains isolated from Brazilian children and adults. Journal of Clinical Microbiology. 2001;39(5):1746-50.
30. Salimzadeh L, Bagheri N, Zamanzad B, Azadegan-Dehkordi F, Rahimian G, Hashemzadeh-Chaleshtori M, et al. Frequency of virulence factors in Helicobacter pylori-infected patients with gastritis. Microbial Pathogenesis. 2015;80:67-72.
31. Kidd M, Peek R, Lastovica A, Israel D, Kummer A, Louw J. Analysis of iceA genotypes in South African Helicobacter pylori strains and relationship to clinically significant disease. Gut. 2001;49(5):629-35.

***Helicobacter pylori iceA1* and its clinical outcomes in the Iranian population: a systematic review and meta-analysis**

Received: 17 Aug 2022

Accepted: 27 Sep 2022

Masoud Keikha¹, Mohsen Karbalaee^{2*}

1. PhD Student in Medical Bacteriology, Department of Microbiology and Virology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran 2. Assistant Professor, Department of Microbiology and Virology, School of Medicine, Jiroft University of Medical Sciences, Jiroft, Iran

Abstract

Introduction: According to the studies conducted in Western countries, the *iceA1* gene is considered as a risk factor for peptic ulcer. The present study was conducted with the aim of investigating the effect of *iceA1* gene on determining the final clinical outcomes of *H. pylori* infection such as peptic ulcers (duodenum ulcer and gastric ulcer) and gastric cancer in the Iranian population.

Materials and Methods: A systematic search was conducted using national and international databases. All studies on the association between *iceA1* and gastrointestinal diseases in the Iranian population were collected by August 2022.

Results: A total of 10 articles including 1,967 patients were considered as eligible studies. Based on the findings of this study, the rate of colonization with the *H. pylori* strains containing *iceA1* in patients affected by peptic ulcers (gastric ulcer and duodenum ulcer) and gastric cancer was measured at 50.3% and 57.7%, respectively. In this study, a significant relationship was not observed between *iceA1* gene and progression of primary infection to gastric ulcer in the Iranian population. In addition, according to subgroup analysis, it was found that *iceA1* gene can increase the risk of duodenum ulcer, while there is an inverse relationship between this gene and progression to gastric cancer.

Conclusion: The results of this meta-analysis revealed that the *iceA1* gene significantly increases the risk of duodenum ulcers and can be considered as a risk factor for gastrointestinal diseases in the Iranian population.

Keywords: *Helicobacter pylori*; *iceA* gene; Gastric ulcer; Duodenum ulcer; Gastric cancer; Iran

***Corresponding Author:** Assistant Professor, Department of Microbiology and Virology, School of Medicine, Jiroft University of Medical Sciences, Jiroft, Iran

Email: mohsen.karbalaee@jmu.ac.ir

Tel: +983443317906

Fax: +9843316490