Feyz Medical Sciences Journal
2023, Volume 27, Issue 6
Pages: 679-687
Doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.6.679
Original Article

Human papillomavirus and *Helicobacter pylori* co-infection in gastric cancer patients

Mohammad Reza Pourmohammad [1], Hosseinali Jomeh [2], Mohammadreza Khakzad [3], Jina Khayatzadeh [2*], Elham Mokhtari Amirmajdi [4]

[1] Department of Medical Parasitology, Faculty of Paramedicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
[2] Department of Biology, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran
[3] Innovative Medical Research Center and Department of Immunology, Faculty of Medicine, Mashad Medical Science Islamic Azad University, Mashhad, Iran
[4] Department of Internal Medicine, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

[*]**Corresponding author: Jina Khayatzadeh**, Department of Biology, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran
Email: j.khayatzadeh@mshdiau.ac.ir

Received: 5 October 2023 **Revised:** 24 December 2023 **Accepted:** 24 December 2023

Abstract

Background and Aim: Recent research has highlighted the potential interplay between human papillomavirus (HPV) and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infections in gastric cancer patients. This study aimed to investigate the prevalence of *H. pylori* and HPV co-infection and its association with tumor characteristics in individuals diagnosed with gastric cancer.

Methods: In this descriptive study, 32 gastric cancer tissue samples and 32 healthy gastric tissue samples were collected from people referred to a hospital in Iran. DNA extraction was performed using a Biogen kit, and Real-time PCR was utilized to detect HPV and *H. pylori* infections through L1 and *cagA* gene primers, respectively.

Results: Over 50% of the cancer samples were classified as stage III. *Helicobacter pylori* infection was detected in 26 cancer tissues (81.2%) and 22 healthy tissues (67.8%). Additionally, four cancer tissue samples (12.5%) tested positive for HPV infection, while no HPV infection cases were observed in the control group. A significant association was found between *H. pylori* infection and various tumor characteristics, including staging, grade, tumor size, lymph node involvement, and histology in gastric cancer patients. Moreover, HPV infection showed a significant correlation with gastric cancer staging. However, no significant relationship was observed between the co-infection of *H. pylori* and HPV with gastric cancer.

Conclusion: The study results did not reveal a significant association between the co-infection of *H. pylori* and HPV with gastric cancer. Nevertheless, a notable relationship between *H. p*ylori and HPV co-infection and gastric cancer staging was observed, highlighting the complexity of interactions between these infectious agents in gastric carcinogenesis.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Human papillomavirus, Stomach Neoplasms, Real-time PCR

Copyright© 2023. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۲۷، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۴۰۲
صفحات: ۶۸۷-۶۷۹
Doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.6.679
اصیل پژوهشی

نقش عفونت پاپیلوما ویروس انسانی و ارتباط آن با عفونت هلیکوباکترپیلوری در بیماران مبتلا به سرطان معده

محمدرضا پورمحمد [۱]، حسینعلی جمعه [۲]، محمدرضا خاکزاد [۳]، جینا خیاط زاده [۲*]، الهام مختاری امیرمجدی [۴]

[۱] گروه انگل شناسی پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
[۲] گروه زیست شناسی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران
[۳] مرکز تحقیقات نوآوری پزشکی و گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، واحد مشهد، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، مشهد، ایران
[۴] گروه داخلی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۷/۱۳ **اصلاح مقاله:** ۱۴۰۲/۱۰/۳ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۲/۱۰/۳

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات اخیر، نقش پاپیلوما ویروس انسانی (HPV) را در احتمال ابتلا همزمان با عفونت هلیکوباکترپیلوری (H.Pylori) مطرح می‌کنند. هدف از مطالعه حاضر، تعیین شدت عفونت همزمان H.Pylori و HPV و ارتباط این عفونت‌ها با سایز و گرید تومور، درگیری غدد لنفاوی و میزان عمق نفوذ تومور در بیماران مبتلا به سرطان معده بود.

روش‌ها: در این مطالعه توصیفی، ۳۲ بافت سرطانی معده و ۳۲ بافت سالم معده از افراد مراجعه کننده به بیمارستان جمع آوری شد. استخراج DNA با استفاده از کیت کمپانی بیوژن انجام شد. عفونت HPV و H.Pylori به‌ترتیب با استفاده از پرایمر ژن‌های L_1 و cagA با روش Real-time PCR بررسی گردید.

یافته‌ها: بیش از ۵۰ درصد از نمونه‌های سرطانی در فاز III قرار داشتند. ۲۶ نمونه (۸۱/۲ درصد) از بافت‌های سرطانی و ۲۲ نمونه (۶۷/۸ درصد) از بافت‌های سالم از نظر H.Pylori مثبت بودند. همچنین ۴ نمونه (۱۲/۵ درصد) از بافت‌های سرطانی از نظر ابتلا به HPV مثبت بودند و هیچ موردی از نظر ابتلا به HPV در گروه شاهد مشاهده نشد. ارتباط معناداری بین عفونت H.Pylori با تقسیم‌بندی مرحله سرطان، گرید تومور، وسعت تومور اولیه، گسترش تومور به اطراف غدد لنفاوی و بافت شناسی تومور در بیماران مبتلا به سرطان معده ثبت شد. همچنین ارتباط معناداری بین عفونت HPV با تقسیم‌بندی مرحله سرطان معده گزارش گردید. ارتباط معناداری بین عفونت H.Pylori با HPV در سرطان معده مشاهد نشد.

نتیجه‌گیری: طبق یافته‌های مطالعه حاضر، ارتباط معناداری بین عفونت H.Pylori با HPV در سرطان معده گزارش نشد. با این وجود، ارتباط معناداری بین عفونت H.Pylori و عفونت HPV با تقسیم‌بندی مرحله سرطان معده ثبت شد.

کلیدواژه‌ها: هلیکوباکترپیلوری، پاپیلوما ویروس انسانی، سرطان معده، Real-Time PCR

*نویسنده مسئول: **جینا خیاط زاده**. پست الکترونیک: j.khayatzadeh@mshdiau.ac.ir
آدرس: گروه زیست شناسی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

مقدمه

بر اساس گزارش آژانس تحقیقاتی سرطان (IARC) تخمین زده می‌شود ۱۸ درصد از سرطان های ایجاد شده در دنیا با یک عامل عفونی باکتریایی، ویروسی یا انگلی ارتباط دارد [۱]. سرطان‌های دستگاه گوارش در مجموع به‌عنوان کشنده‌ترین سرطان‌ها در سراسر جهان تلقی می‌شوند و به شدت با التهاب مزمن مرتبط هستند [۲]. از نظر اپیدمیولوژیکی هلیکوباکترپیلوری جزو عوامل ایجادکننده بیماری‌های عفونی معمول در جهان است. این باکتری عامل ۹۵ درصد التهاب مزمن معده، ۷۰ تا ۸۰ درصد گاسترودئودنال و سرطان معده می‌باشد [۳].

هلیکوباکترپیلوری باکتری گرم منفی، خمیده و مارپیچی شکل است که با بررسی میکروسکوپی اپیتلیوم معده بیماران مبتلا به گاستریت مزمن فعال در سال ۱۹۸۳کشف شده است. از جمله فاکتورهای ویرولانس هلیکوباکترپیلوری می‌توان Cag A (سیتوتوکسین) و Vac A (سیتوتوکسین واکوئله کننده) را نام برد. [۴]. این سموم ساختار سلول‌های معده را تغییر داده و باعث می‌شود باکتری‌ها آسان‌تر به آنها بچسبند. مدت طولانی در معرض Cag A بودن باعث التهاب مزمن بافت می‌شود [۵]. تنوع قابل توجه‌ای در ۴ ناحیه ژن Vac A وجود دارد که ممکن است نقش مهمی در ایجاد پیامدهای بالینی متفاوت در بیماران آلوده به عفونت هلیکوباکترپیلوری داشته باشند [۶].

هلیکوباکترپیلوری شایع‌ترین عامل ایجاد عفونت باکتریایی مزمن و عامل اصلی ایجاد زخم پپتیک گاستریت فعال مزمن در دنیا است، به طوری که در معده بیش از ۵۰ درصد مردم جهان به‌صورت تجمع یافته وجود دارد. دلیل بیش از ۶۰ درصد از موارد سرطان معده، آلودگی با این باکتری می‌باشد [۷]. سازمان بهداشت جهانی (WHO) هلیکوباکترپیلوری را به‌عنوان یک عامل سرطان‌زای کلاس یک طبقه بندی کرده است [۸].

آدنوکارسینوم معده معمولا در ناحیه دیستال معده (آنتروم و تنه) دیده می‌شود و قویاً با هلیکوباکترپیلوری ارتباط دارد. سرطان ناحیه پروگزیمال (کاردیا و محل اتصال گاستروازوفاژیال) ویژگی‌های پاتولوژیک و اپیدمیولوژیک متفاوتی دارند و معمولاً در قسمت‌هایی که هلیکوباکترپیلوری شیوع زیادی ندارد دیده می‌شود. بیشترین ارتباط آدنوکارسینوم معده با هلیکوباکترپیلوری در ساب تایپ‌های روده‌ای دیده می‌شود [۹،۱۰].

نوع روده‌ای، نوع رایج در کشورهای در حال توسعه بوده و از تبدیل ضایعات پره کانسرو (مثل گاستریت مزمن سطحی، گاستریت آتروفیک، متاپلازی روده‌ای و دیس پلازی) به سرطان، ایجاد می‌شود. نوع منتشر نوع غیرتمایز یافته‌ای است که سلول‌های تومورال به هم ریخته داشته و ساختمان غددی کمتری دارد و با ضایعات پره کانسرو ارتباط ندارد [۱۱].

عفونت مزمن هلیکوباکترپیلوری ممکن است همراه با گاستریت مزمن، بیماری‌های پپتیک اولسر و آدنوکارسینومای گاستریت باشد. بروز سالیانه عفونت هلیکوباکترپیلوری در کشورهای در حال توسعه ۴ تا ۱۵ درصد ولی در کشورهای صنعتی ۰/۵ درصد است [۱۲]. عفونت هلیکوباکترپیلوری در سراسر جهان گسترش یافته است و به نظر می‌رسد که حتی در دورافتاده ترین نقاط روی زمین، حتی یک جمعیت وجود ندارد که اعضای آن کاملاً عاری از هلیکوباکترپیلوری باشند [۱۳].

پاپیلوما ویروس‌ها، ویروس‌هایی با ژنوم DNA دو رشته‌ای حلقوی با حدود ۸۰۰۰ نوکلئوتید و به شکل آیکوزاهدرال در خانواده پاپیلوما ویریده هستند [۱۴]. ژنوم پاپیلوما ویروس‌ها به ۳ منطقه تقسیم می‌شود ۱. ناحیه اولیه (E) ۲. ناحیه تاخیری (ثانویه L) ۳. ناحیه کنترل کننده و غیرکدشونده URR یا LCR15 [۱۵]. این ویروس ها، جزو ویروس‌های هتروژن هستند که هر نوع از آن‌ها با ضایعه خاصی در ارتباط است. آنها از طریق تماس با زخم‌های کوچک پوست وارد بدن می‌شوند و باعث القای هایپرپرولیفراسیون سلول‌های اپی تلیال پوست و مخاط شده و ایجاد پاپیلوما می کنند. پاپیلوما یا زگیل اغلب خوش خیم می‌باشد اما ممکن است با وجود فاکتورهای محیطی و ژنتیکی، برخی از آن‌ها در انسان و حیوانات به شکل بدخیم تغییر پیدا کنند [۱۶]. نئوپلازی‌های وابسته به پاپیلوما ویروس‌ها شامل سرطان آنوژنیتال، سرطان سلول سنگفرشی پوست در انسان‌ها می‌باشند [۱۷]. عفونت‌های انسان بعد از چند ماه با فعال‌سازی سیستم ایمنی میزبان علیه آنتی ژن-های ویروسی پاکسازی می‌شوند [۱۸] اما گاهی زخم‌های ایجاد شده بهبود نمی یابند و به سمت سرطان پیشرفت می‌کنند.

ویروس پاپیلومای انسانی با تغییر پروتوانکوژن و تومور ساپرسور ژن‌ها باعث تغییر شکل سلول شده و منجر به ایجاد سرطان میشوند. انکوژن‌ها، فعال‌کننده‌های پروتوانکوژن‌های سلولی هستند. این ژن‌ها، کدکننده پروتئین‌هایی هستند که مستقیماً در تنظیم رشد و تکثیر سلولی دخالت دارند. انکوژن‌ها یا از موتاسیون پروتوانکوژن‌ها یا از بیان غیرنرمال آنها حاصل می‌شوند. در نتیجه این تغییرات انکوژن‌ها باعث تکثیر غیرنرمال سلول‌ها و توسعه تومور می‌شوند [۱۹].

انکوپروتئین‌های E6 و E7 با اختلال در عملکرد این پروتئین‌های سلولی باعث تکثیر غیرطبیعی سلول‌ها می‌شوند. در اکثر سرطان‌های وابسته به HPV، DNA ویروسی به‌صورت تصادفی شکسته و به فرم خطی تغییر شکل پیدا می‌کند و در داخل ژنوم میزبان ادغام می‌شود [۲۰]. ظاهراً جایگاه ورود ژنوم ویروسی به درون ژنوم سلول میزبان اختصاصی نیست و گاهی اوقات ورود ژنوم، در غیاب انکوژن‌های سلولی رخ می‌دهد [۱۹]. این امر اغلب از طریق شکسته شدن ژنوم میزبان از ناحیه E2 اتفاق می‌افتد. ادغام شدن، نه تنها به انکوپروتئین‌های E6 و E7 اجازه بیان شدن می‌دهد، بلکه به علت از دست رفتن خاصیت تنظیمی ژن E2 باعث افزایش بیان آن‌ها نیز می‌شود [۲۱].

ویروس پاپیلومای انسانی دارای تعداد زیادی انکوژن است و

ارتباط آن با بسیاری از سرطان‌ها از جمه دهانه رحم، پستان، پروستات ثابت گردیده است [۱۹]. بنابراین ضرورت بررسی شیوع این ویروس در بافت‌های سرطانی و مقایسه آن با بافت‌های سالم احساس می‌شود تا در صورت وجود ارتباط بین ویروس پاپیلومای انسانی و سرطان معده از واکسن ضد ویروس HPV برای گروه‌های پر خطر استفاده شود. همچنین در بسیاری از مطالعات پیشین ارتباط هلیکوباکترپیلوری با التهاب معده، سرطان معده، و زخم معده به اثبات رسیده است [۱۳]. مطالعه حاضر با هدف تعیین شدت عفونت همزمان H.Pylori و HPV و ارتباط این عفونت‌ها با سایز و گرید تومور، درگیری غدد لنفاوی و میزان عمق نفوذ تومور در بیماران مبتلا به سرطان معده انجام شد.

روش‌ها

مطالعه توصیفی- مقطعی حاضر در سال ۱۴۰۰ تا ۱۴۰۱ در بیمارستان‌های امام رضا (ع) و امید مشهد انجام شد. جامعه هدف را بیماران با سرطان معده (که بر اساس پرونده پزشکی، نظر پزشک متخصص و بررسی‌های آسیب شناسی تشخیص قطعی داده شده بودند) و افراد سالم (فاقد هرگونه سابقه سرطان در خود فرد و بستگان درجه اول و دوم) تشکیل دادند. روش نمونه‌گیری از نوع تصادفی ساده بود. حجم نمونه در هر یک از گروه ها ۳۲ نفر تعیین شد. معیار خروج از مطالعه داشتن هر گونه بدخیمی گزارش نشده دیگر در بیماران، ابتلا به بیماری‌های سیستم ایمنی و پرونده ناقص بود.

در ابتدا از طریق آندوسکوپی، چند نمونه بافت تومورال از بیماران گرفته شد. همچنین از افرادی که به دلیل مشکلات گوارشی غیرمرتبط با سرطان به بیمارستان مراجعه کرده بودند، با رضایت آگاهانه، چند بیوپسی از بافت معده اخذ شد.

آسیب شناسی بافت های معده

یک نمونه بافت معده برای بررسی پاتولوژیکی به مدت یک شبانه روز در محلول فرمالین قرار داده شد تا تثبیت گردد. سپس به ضخامت ۳ میکرومتر برش داده شد تا تحت رنگ‌آمیزی هماتوکسیلن ائوزین قرار گیرد. این برش‌ها توسط دو متخصص پاتولوژی بررسی شدند. سپس متغیرهای پاتولوژیکی از جمله مرحله، گرید، اندازه، و مکان تومور توسط متخصصین آسیب‌شناسی ثبت شدند.

استخراج DNA

برای تشخیص هلیکوباکترپیلوری و ویروس پاپیلومای انسانی در نمونه‌های بیوپسی شده از بافت معده سرطانی و سالم، DNA بافت‌ها تخلیص شد. برای استخراج DNA، با استفاده از میکروتوم برشهای ۱۰ میکرونی به تعداد ۴ تا ۵ عدد از هر بلوک تهیه و در میکروتیوب های استریل قرار داده شد. برای پارافین‌زدایی ۱۰۰۰ میکرولیتر گزیلن به تیوب اضافه گردید و مخلوط به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق قرار داده شد تا پارافین از بین برود. پس از تکرار این مرحله، ۵۰۰ میکرولیتر الکل با درجات ۵۰، ۷۰، ۱۰۰ و درنهایت آب مقطر هر یک به مدت ۱۰ ثانیه به تیوب‌ها اضافه گردید. سپس نمونه‌ها به‌مدت ۵ دقیقه در دور g ۸۰۰۰ سانتریفوژ شده و پس از آن آب روی رسوب گرفته و باقی ماندند تا کاملاً خشک شوند. در نهایت ۲۵ میلی‌گرم از بافت به میکروتیوب جدید منتقل شد و بقیه مراحل استخراج DNA با استفاده از کیت آلمانی (Roche, GmbH) مطابق با پروتکل موجود در کیت صورت انجام شد و سپس DNA های استخراج شده تغلیظ گردید. نمونه‌های به دست آمده تا مراحل بعدی تحقیق در ۲۰- نگه داری شدند.

واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (Reaction Chain Polymerase) برای تشخیص هلیکوباکترپیلوری (H.Pylori)

برای تشخیص هلیکوباکترپیلوری از پرایمر *cagA* استفاده شد. بر این اساس ۱ میکرولیتر DNA الگو، ۵،۵ میکرولیتر Master Mix ساخته شرکت Cinnagen ، ۱۰/۵ میکرولیتر آب مقطر استریل، ۱ میکرولیتر پرایمر Forward (GATAACAGGCAAGCTTTTGA) و ۱ میکرولیتر پرایمر Reverse (CTGCAAAAGATTGTTTGGCA) باهم ترکیب شدند [۲۲]. برنامه زمان‌بندی PCR برای تشخیص هلیکوباکترپیلوری عبارت بود از: یک مرحله دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت ۴ دقیقه، به دنبال آن ۳۰ سیکل واسرشت در دمای ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت ۴۵ ثانیه، اتصال در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد به‌مدت ۳۰ ثانیه و طویل سازی در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد به‌مدت ۹۰ ثانیه و در انتها طویل سازی نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد به‌مدت ۴ دقیقه انجام گرفت. در پایان محصولات PCR بر روی ژل آگاروز ۱ درصد حاوی اتیدیوم بروماید منتقل و الکتروفورز گردیدند [۲۳]. در تمامی مراحل این پژوهش از سویه هلیکوباکتر پیلوری ATCC43504 به عنوان کنترل مثبت و سالمونلا تایفی موریوم ATCC14028 به عنوان کنترل منفی که از بانک میکروبی دانشگاه علوم پزشکی ایران خریداری شده بود، استفاده شد [۲۲].

واکنش زنجیره‌ای پلی مراز (Reaction Chain Polymerase) برای تشخیص ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)

برای تشخیص ویروس HPV از پرایمرهای MY09، MY11 مربوط به ژن L_1 ویروس استفاده گردید [۲۴]. بر این اساس، ۱۰میکرولیتر Master Mix از شرکت Cinaclone، ۸ میکرولیتر آب مقطر استریل ، ۵ میکرولیتر DNA استخراج شده، ۱ میکرولیتر پرایمر Forward (CGTCCMARRGGAWACTGATC) و ۱ میکرولیتر پرایمر Reverse (GCMCAGGGWCATAAYAATGG) از شرکت پیشگام باهم ترکیب شدند. برنامه زمان‌بندی PCR برای تشخیص HPV عبارت بود از: یک مرحله دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵ درجه

سانتی گراد به‌مدت ۵ دقیقه، به دنبال آن ۳۰ سیکل واسرشت در دمای ۹۵ درجه سانتی گراد به‌مدت ۳۰ ثانیه، اتصال در دمای ۴۸ درجه سانتی گراد به‌مدت ۳۰ ثانیه و طویل سازی در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد به‌مدت ۱ دقیقه و در انتها طویل سازی نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد به مدت ۵ دقیقه انجام گرفت. در پایان محصولات PCR بر روی ژل آگاروز ۱ درصد حاوی اتیدیوم بروماید منتقل و الکتروفورز گردیدند [۲۵]. DNA ژنومی رده سلولی HeLa حاوی توالی HPV از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران خریداری شد و به‌عنوان نمونه کنترل مثبت بکار رفت. همچنین مخلوط واکنش PCR بدون افزودن DNA الگو (به جای DNA، آب مقطر اضافه شد) بعنوان نمونه کنترل منفی مورد استفاده قرار گرفت [۲۶].

محاسبات آماری

داده‌ها با نرم افزار SPSS ویرایش ۲۰ مورد تحلیل قرار گرفتند. روش‌های آماری مورد استفاده شامل آزمون شاپیرو–ویلک (Shapiro-Wilk)، آزمون من ویتنی (Mann–Whitney)، آزمون تی استیودنت (T student) و آزمون فیشر (Fishers Exact Test) بود. همچنین از میانگین، خطای معیار، و نمودار های ستونی جهت توصیف اطلاعات استفاده شد. سطح معناداری آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

بعد از تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی آزاد مشهد با کد IR.IAU.MSHD.REC.1400.022، پرسشنامه تخصصی (شامل عدم انجام هرگونه اقدام رادیوتراپی و یا شیمی درمانی، وضعیت تغذیه ای، اعتیاد و...) و رضایت نامه آگاهانه توسط هر بیمار تکمیل و کد اختصاصی به ایشان تعلق گرفت.

نتایج

برای تعیین ارتباط هلیکوباکترپیلوری با ویروس پاپیلومای انسانی در افراد مبتلا به سرطان معده ، ۳۲ بافت سرطانی با میانگین سنی ۹/۲±۶۱/۱ سال و ۳۲ بافت سالم (افراد مراجعه کننده به‌دلیل مشکلات گوارشی غیرمرتبط با سرطان) با میانگین سنی ۷/۴ ±۵۸/۲ سال از بیمارستان‌های امام رضا (ع) و امید در مشهد جمع آوری شد. پس از بررسی‌های آسیب شناسی، مشخص شد که بیش از ۷۵ درصد از بافت‌های سرطانی در فاز III و IV قرار دارند.

بررسی توزیع فراوانی عفونت هلیکوباکترپیلوری در بافت تومور معده بیماران مبتلا به سرطان آدنوکارسینوما نشان داد که بر اساس یافته‌های آسیب شناسی و نتایج به‌دست آمده از PCR طبق ارزیابی از ژن CagA در بیماران مبتلا به سرطان، ۲۶ نفر (۸۱/۳ درصد) دارای عفونت هلیکوباکترپیلوری و ۶ نفر (۱۸/۸ درصد) فاقد عفونت هلیکوباکترپیلوری در بافت تومور معده بودند. همچنین در گروه سالم، ۲۲ نفر (۶۸/۷ درصد) دارای عفونت هلیکوباکترپیلوری و ۱۰ نفر (۳۱/۲ درصد) فاقد عفونت هلیکوباکترپیلوری در بافت معده بودند. جدول ۱ توزیع فراوانی عفونت هلیکوباکترپیلوری در رابطه با متغیرهای آسیب شناسی در بافت تومور معده بیماران مبتلا به سرطان آدنوکارسینوما را نشان می‌دهد. بنابر یافته های آسیب شناسی و نتایج به‌دست آمده از PCR بر اساس ارزیابی ژن CagA در تقسیم‌بندی مرحله سرطان، اختلاف معناداری بین ابتلا به سرطان معده و عفونت هلیکوباکترپیلوری وجود دارد. همچنین ارتباط معناداری در متغیرهای سن، گرید تومور، وسعت تومور اولیه، گسترش تومور به اطراف غدد لنفاوی و بافت شناسی تومور بین ابتلا به سرطان معده و عفونت هلیکوباکترپیلوری ثبت گردید.

بررسی فراوانی عفونت پاپیلوما ویروس انسانی در بافت تومور معده بیماران مبتلا به سرطان معده نشان داد که بر اساس یافته‌های آسیب شناسی و نتایج به‌دست آمده از PCR طبق ارزیابی از ژن L_1 در بیماران، ۴ نفر (۱۲/۵ درصد) دارای عفونت پاپیلوما ویروس انسانی و ۲۸ نفر (۸۷/۵ درصد) فاقد عفونت پاپیلوما ویروس انسانی در بافت تومور معده بودند. در گروه شاهد هیچ موردی با پاپیلوما ویروس انسانی آلوده نبود. جدول ۲ توزیع فراوانی عفونت پاپیلوما ویروس انسانی در رابطه با متغیرهای آسیب شناسی در بافت تومور معده بیماران مبتلا به سرطان آدنوکارسینوما را نشان می‌دهد. بنا بر یافته‌های آسیب شناسی و نتایج به‌دست آمده از PCR بر اساس ارزیابی ژن L_1 در تقسیم بندی مرحله سرطان، اختلاف معناداری بین ابتلا به سرطان معده و عفونت پاپیلوما ویروس انسانی وجود دارد. اما بین سایر متغیرها در ابتلا به سرطان معده و عفونت پاپیلوما ویروس انسانی رابطه معناداری مشاهده نشد.

جدول ۱. ارتباط هلیکوباکترپیلوری با متغیرهای دموگرافی و آسیب شناسی در افراد مبتلا به سرطان معده

متغیر		منفی		مثبت		آزمون آماره مقداراحتمال
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	
سن	کمتر از ۶۰	۵	۳۸	۰	۶۱/۵	Fishers Exact Test P=۰/۰۲۹*
	۶۰ و بیشتر	۱	۵/۳	۱۸	۹۴/۷	
جنسیت	زن	۳	۳۷/۵	۵	۶۲/۵	Fishers Exact Test P=۰/۱۴۸
	مرد	۳	۱۲/۵	۲۱	۸۷/۵	
مرحله سرطان	II	۶	۸۵/۷	۱	۱۴/۳	Fishers Exact Test=۲۰/۴ P=۰/۰۰۰۱**
	III	۰	۰	۱۹	۱۰۰	
	IV	۰	۰	۶	۱۰۰	

درجه بافت‌شناسی	I	۱	۷/۱	۱۳	۹۲/۹	Fishers Exact Test=۵/۴۴ P=۰/۰۴۸*
	II	۵	۴۱/۷	۷	۵۸/۳	
	III	۰	۰	۶	۱۰۰	
وسعت تومور اولیه	T2	۲	۶۶/۷	۱	۳۳/۳	Fishers Exact Test=۶/۸۲ P=۰/۰۱۷*
	T3	۴	۲۳/۵	۱۳	۷۶/۵	
	T4	۰	۰	۱۲	۱۰۰	
گسترش به اطراف غدد لنفاوی	N0	۳	۶۰	۲	۴۰	Fishers Exact Test=۵/۹۹ P=۰/۰۲۹*
	N1	۳	۱۵/۸	۱۶	۸۴/۲	
	N2	۰	۰	۸	۱۰۰	
اندازه تومور	کمتر یا مساوی۵	۴	۲۲/۲	۱۴	۷۷/۸	Fishers Exact Test P=۰/۶۷۲
	بیش تر از۵	۲	۱۴/۳	۱۲	۸۵/۷	
محل آناتومیکی سرطان	کاردیا	۳	۳۰	۷	۷۰	Fishers Exact Test P=۰/۳۴۶
	غیر کاردیا	۳	۱۳/۶	۱۹	۸۶/۴	
بافت شناسی	روده ای	۲	۸/۳	۲۲	۹۱/۷	Fishers Exact Test P=۰/۰۲۳*
	منتشره	۴	۵۰	۴	۵	

جدول ۲. ارتباط پاپیلوما ویروس انسانی با متغیرهای دموگرافی و آسیب شناسی در افراد مبتلا به سرطان معده

متغیر		**کمترین**	**بیشترین**	**میانگین**	**انحراف معیار**	**آماره آزمون** (مقداراحتمال)
سن	کمتر از ۶۰	۲۳/۹۸	۴۴/۴۵	۳۷/۸	۷/۱۶	U=-۰/۰۶۹
	۶۰ و بیش‌تر	۳۲/۲۸	۴۵/۳۴	۴۰/۷۸	۳/۱۱	P=۰/۴۸۳
جنسیت	زن	۲۳/۹۸	۴۳/۳۲	۳۹/۳	۶/۳۶	U=-۰/۱۵
	مرد	۲۴/۸۶	۴۵/۳۴	۳۹/۶۶	۵	P=۰/۸۷۹
مرحله سرطان	II	۳۸/۹۴	۴۵/۳۴	۴۲/۴۱	۲/۵۶	F=۶/۵۳
	III	۳۲/۲۸	۴۴/۴۵	۴۰/۳۴	۲/۹۱	P=۰/۰۰۵**
	IV	۲۳/۹۸	۴۴/۴۲	۳۳/۸۱	۹/۹۴	
درجه بافت شناسی	I	۲۹/۳۴	۴۴/۴۵	۳۹/۳	۴/۱۷	H=۱/۷۸ P=۰/۴۱۰
	II	۲۴/۸۶	۴۴/۴۲	۳۹/۶۳	۵/۳	
	III	۲۳/۹۸	۴۵/۳۴	۴۰/۰۸	۸/۰۱	
وسعت تومور اولیه	T2	۳۸/۹۴	۴۵/۳۴	۴۲/۵۳	۳/۲۷	H=۳/۰۳ P=۰/۲۲۰
	T3	۳۲/۲۸	۴۴/۴۵	۴۰/۷۵	۳/۲۴	
	T4	۲۳/۹۸	۴۴/۴۲	۳۷/۱۶	۷/۰۷	
گسترش به اطراف غدد لنفاوی	N0	۳۸/۹۴	۴۵/۳۴	۴۲/۵۳	۳/۲۷	H=۰/۵۳ P=۰/۷۶۸
	N1	۳۲/۲۸	۴۴/۴۵	۴۰/۷۵	۳/۲۴	
	N2	۲۳/۹۸	۴۴/۴۲	۳۷/۱۶	۷/۰۷	
اندازه تومور	کمتر یا مساوی۵	۳۲/۲۸	۴۴/۴۲	۴۰/۰۹	۲/۹	U=-۰/۶۷ P=۰/۵۰۵
	بیش تر از۵	۲۳/۹۸	۴۵/۳۴	۳۸/۹	۷/۳۶	
محل آناتومیکی سرطان	کاردیا	۳۸/۹۴	۴۵/۳۴	۴۱/۶۱	۲/۳۴	U=-۱/۲۴ P=۰/۲۱۴
	غیر کاردیا	۲۳/۹۸	۴۴/۴۲	۳۸/۶۴	۵/۹۷	
بافت شناسی	روده ای	۲۳/۹۸	۴۵/۳۴	۳۹/۱۲	۵/۳۷	U=-۱/۴۲ P=۰/۱۵۶
	منتشره	۲۹/۳۴	۴۴/۴۲	۴۰/۹۲	۵/۰۱	

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ارتباط معناداری بین متغیرهای آسیب شناسی سرطان معده از جمله مرحله سرطان، گرید تومور، وسعت تومور اولیه، گسترش تومور به اطراف غدد لنفاوی و بافت شناسی تومور با عفونت هلیکوباکترپیلوری وجود دارد. همچنین ارتباط معناداری بین مرحله سرطان معده با عفونت پاپیلوما

ویروس انسانی گزارش شد. اما رابطه معناداری در زمینه تعداد غدد لنفاوی درگیر (N)، مرحله سرطان و گرید تومور، در عفونت HPV در بیماران همزمان مبتلا به عفونت هلیکوباکترپیلوری مشاهده نشد. همچنین ارتباط معناداری بین عفونت هلیکوباکترپیلوری با آلودگی به ویروس پاپیلوما انسانی ثبت نشد.

ارتباط پاپیلوما ویروس انسانی با برخی سرطان‌ها به اثبات رسیده است. حسین پور و همکاران مطالعه ای با هدف تعیین ارتباط بین عفونت HPV در نمونه‌های سرطان پستان انجام دادند. نتایج آنها نشان داد ارتباط معناداری بین حضور ویروس HPV با سرطان پستان وجود دارد. آنها پیشنهاد کردند با انجام تحقیقات مولکولی بیشتر می‌توان جمعیت‌های پر خطر را شناسایی کرده و با استفاده از واکسن ضد ویروس HPV گروه‌های پر خطر را علیه این ویروس واکسینه نمود [۲۷]. همچنین در تحقیقی که توسط شریعت و همکاران بر روی ارتباط پاپیلوما ویروس انسانی با سرطان پروستات در اهواز انجام شد، آنها نشان دادند که ارتباط معناداری بین آلودگی با ویروس HPV و سرطان پروستات وجود دارد [۲۸]. نتایج تحقیق ساده و همکاران نیز نشان داد که اختلاف معناداری بین سرطان دهانه رحم با عفونت پاپیلوما ویروس انسانی وجود دارد. آنها پیشنهاد کردند که با توجه شیوع بالای این ویروس در ایران، تشخیص به موقع و درمان سریع آن می‌تواند از تبدیل زخم‌های پیش سرطانی به سرطان پیشرفته جلوگیری نماید [۲۹]. به نظر می‌رسد یافته های پژوهش حاضر با مطالعات فوق هم راستا باشد. در این پژوهش بررسی شیوع پاپیلوما ویروس انسانی در نمونه‌های سرطانی معده انجام شد. همانند مطالعات پیشین، ارتباط معناداری بین مرحله سرطان معده با عفونت HPV گزارش شد اما ارتباط معناداری بین سایر متغیرهای سرطان معده با عفونت HPV مشاهده نگردید. در تحقیقی که توسط Bozdayi و همکاران انجام شد، نشان دادند که عفونت هلیکوباکترپیلوری می‌تواند باعث تسهیل عفونت پاپیلوما ویروس انسانی در بافت معده شود. آنها اظهار داشتند که پاپیلوما ویروس انسانی می‌تواند نقش کلیدی در ابتلا به سرطان معده داشته باشد [۳۰]. Yuan و همکاران نیز در تحقیقی به تهیین نقش عفونت HPV در بیماران مبتلا به سرطان معده پرداختند. آنها بر روی نمونه های بیوپسی ۹۸ بیمار مبتلا به سرطان معده، بررسی عفونت‌های HPV و HBV و هلیکوباکترپیلوری را انجام دادند. از این تعداد ۲۱ بیمار با ژنوتایپ‌های مختلف HPV آلودگی داشتند. با این حال آنها گزارش کردند که مطالعات بیشتری باید در مورد ارتباط احتمالی عفونت های HPV و سرطان معده انجام شود [۳۱]. همچنین de Souza و همکاران مطالعه‌ای با هدف تعیین ارتباط عفونت ویروس پاپیلوما انسانی و هلیکوباکترپیلوری در سرطان معده انجام دادند. نتایج آنها نشان داد که ۸۷ درصد به عفونت هلیکوباکترپیلوری و ۳ درصد به عفونت HPV مبتلا بودند. بر این اساس آنها گزارش کردند که ارتباط معناداری بین عفونت HPV با سرطان معده وجود ندارد [۳۲]. به نظر می‌رسد نتایج حاضر با مطالعات فوق هم راستا باشد. طبق این پژوهش ارتباط معناداری بین ابتلا به سرطان معده با عفونت هلیکوباکترپیلوری گزارش شد اما بین ابتلا به سرطان معده با عفونت ویروس پاپیلوما انسانی ارتباط معناداری مشاهده نشد. Kamangar و همکاران با بررسی سرولوژیک بیماران مبتلا به سرطان معده در چین پیشنهاد کردند که HPV به‌ویژه تایپ ۱۶ می‌تواند نقش مهمی در ابتلا به سرطان داشته باشد. نتایج آنها نشان داد که کمتر از ۱۵ درصد بیماران مبتلا به سرطان معده، دارای آنتی بادی ضد HPV در سرم خود بودند، اما ارتباط معناداری بین نتایج سرولوژیک با ریسک ابتلا به عفونت HPV وجود نداشت [۳۳]. همچنین فخرایی و همکاران مطالعه‌ای با هدف تعیین ارتباط بین عفونت HPV در نمونه های سرطان معده در مازندران انجام دادند. نتایج آنها نشان داد تنها ۵ درصد از بیماران به ویروس HPV مبتلا بودند. در مطالعه آنها بررسی همزمان عفونت‌های HPV و H.Pylori مورد بررسی قرار نگرفته بود [۳۴]. به نظر می‌رسد نتایج حاضر با مطالعات فوق هم راستا باشد. طبق پژوهش حاضر ارتباط معناداری بین ابتلا همزمان به سرطان معده و عفونت ویروس پاپیلوما انسانی گزارش نشد. در تحقیقی که توسط جعفری و همکاران بر روی ۵۰ نمونه سرطانی بافت معده انجام شد، نشان دادند که اختلاف معناداری بین سرطان معده با عفونت پاپیلوما ویروس انسانی وجود دارد. آنها اظهار داشتند که با انجام تحقیقات بیشتر می‌توان از پاپیلوما ویروس انسانی به عنوان فاکتور خطری برای ابتلا به سرطان معده استفاده نمود [۳۵]. به نظر می‌رسد نتایج حاضر با مطالعه فوق مغایر باشد. در پژوهش حاضر ارتباط معناداری بین ابتلا به سرطان معده و عفونت ویروس پاپیلوما انسانی مشاهده نشد. از جمله دلایل اختلاف در نتایج مطالعات را می‌توان به مرحله تشخیص بیماری، وجود سیستم‌های غربالگری بیماران از نظر وجود مارکرهای انکوژنی و انکوپروتئین‌ها، سطح بهداشت و اختلافات جغرافیایی اشاره کرد. با این حال همچنان مطالعات متاآنالیز انجام شده درباره نقش عفونت HPV و سرطان معده نشان می‌دهد که عفونت HPV نقش مهمی برای ابتلا به سرطان معده دارد و از این نظر می‌تواند به مکانیسم‌های مولکولی و اتیولوژی سرطان معده کمک نماید.

نتیجه‌گیری

طبق یافته‌های مطالعه حاضر، ارتباط معناداری بین عفونت H.Pylori با HPV در سرطان معده مشاهد نشد. با این وجود، ارتباط معناداری بین عفونت H.Pylori با تقسیم‌بندی مرحله سرطان، گرید تومور، وسعت تومور اولیه، گسترش تومور به اطراف غدد لنفاوی و بافت شناسی تومور در بیماران مبتلا به سرطان معده ثبت شد. همچنین ارتباط معناداری بین عفونت HPV با تقسیم‌بندی مرحله سرطان معده گزارش گردید. در نهایت، تحقیقات بیشتری نیاز است تا نقش HPV در ایجاد بدخیمی‌های متفاوت از جمله سرطان معده مشخص شود.

تشکر و قدردانی: در راستای پیشبرد این طرح لازم می‌دانیم از پرسنل محترم بیمارستانهای امام رضا (ع) و امید بویژه سرکارخانم خدیجه افشون تشکر و قدردانی نماییم.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Usui Y, Taniyama Y, Endo M, Koyanagi YN, Kasugai Y, Oze I, et al. Helicobacter pylori, homologous-recombination genes, and gastric cancer. New England J Med. 2023; 388(13): 1181-90. doi:10.1056/NEJMoa2211807 PMid:36988593
2. Ahmadi Hedayati M, Khani D. Relationship of Social Risk Factors and Helicobacter pylori Infection with Pathological Characteristics of Gastric Carcinoma. Iran J Med Microbiol. 2020; 14(1): 43-30. doi:10.30699/ijmm.14.1.43
3. Ganjali A, Fakheri B A, Bahari A, Fahmideh L, valadan R. An unexplored triangle: Helicobacter pylori Infection, Inflammation and Gastric Cancer. IJCA 2021; 2(2): 62-73.
4. Khakzad MR, Saffari A, Mohamadpour N, Sankian M, Varasteh A, Salari F, et al. TLR4 and TLR2 expression in biopsy specimens from antral and corporal stomach zones in Helicobacter pylori infections. Rep Biochem Mol Biol. 2014; 3(1):29-37.
5. Esmaeilzadeh M, Yadegar A, Kafilzadeh F, Kargar M, Asadzadeh Aghdaei H. The interaction between Helicobacter pylori and autophagy: A putative mechanism involved in gastric carcinogenesis. J Microbial World. 2020; 13(4): 305-21.
6. Gottaslou R, Kazemi B, Megraud F, Eliasi H, Zargarizadeh A, Rakhshan M, et al. Value of Urease Test in the detection of Helicobacter pylori infections. Pars J Med Sci. 2022; 2(2): 6-11 doi:10.29252/jmj.2.2.3
7. Bidel Niko R, Pakzad S, Mahmoudlou R, Mahmoudzadeh L. Evaluation of the relationship between the prevalence of helicobacter pylori in the gallbladder mucosa and clinical symptoms in patients with symptomatic cholelithiasis. Studies Med Sci 2022; 33(8): 603-9 doi:10.52547/umj.33.8.603
8. Torabi R, Tebyanian H, Heiat M, Choopani A. Seroepidemiological prevalence of Helicobacter pylori in the south of Tehran, Iran. Novel Clin Med 2022;1(1):55-58. doi: 10.22034/ncm.2022.140810
9. Arif M, Syed S. Association of Helicobacter pylori with carcinoma of stomach. JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association. 2007; 57(7):337-41.
10. Ghotaslou R, Pirzadeh T, Esmailkhani A, Zahedi Bialvaie A, Ebrahimzadeh Leylabadlo H. Recent advances in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. J Sabzevar Univ Med Sci 2022; 29(2): 179-94.
11. Van Der Kaaij RT, Koemans WJ, Van Putten M, Snaebjornsson P, Luijten JC, Van Dieren JM, et al. A population-based study on intestinal and diffuse type adenocarcinoma of the oesophagus and stomach in the Netherlands between 1989 and 2015. Eur J Cancer. 2020; 130: 23-31 doi:10.1016/j.ejca.2020.02.017 PMid:32171106
12. Aumpan N, Vilaichone RK, Nunanan P, Chonprasertsuk S, Siramolpiwat S, Bhanthumkomol P, et al . Predictors for development of complete and incomplete intestinal metaplasia (IM) associated with H. pylori infection: A large-scale study from low prevalence area of gastric cancer (IM-HP trial). Plos One. 2020; 15(10): e0239434. doi:10.1371/journal.pone.0239434 PMid:33002050 PMCid:PMC7529201
13. Yang H, Hu B. Immunological perspective: Helicobacter pylori infection and gastritis. Mediators Inflamm. 2022; 17(4): 2-10. doi:10.1155/2022/2944156 PMid:35300405 PMCid:PMC8923794
14. Moody C, Laimins L. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. Nat Rev Cancer. 2010. 10(4): 550-60. doi:10.1038/nrc2886 PMid:20592731
15. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2013; 382(9895): 889-99. doi:10.1016/S0140-6736(13)60022-7 PMid:23618600
16. Hu Z, Ding W, Zhu D, Yu L, Jiang X, Wang X, et al . TALEN-mediated targeting of HPV oncogenes ameliorates HPV-related cervical malignancy. Clin Investig. 2015; 125(1): 425-36doi:10.1172/JCI78206 PMid:25500889 PMCid:PMC4382249
17. Kahn JA. HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. New England J Med 2009; 361(3): 271-8. doi:10.1056/NEJMct0806938 PMid:19605832
18. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(4): 38-49. doi:10.1093/annonc/mdw350 PMid:27664260
19. Yang D, Shi Y, Tang Y, Yin H, Guo Y, Wen S, et al. Effect of HPV infection on the occurrence and development of laryngeal cancer: a review. J Cancer. 2019; 10(19): 44-55. doi:10.7150/jca.34016 PMid:31528209 PMCid:PMC6746124
20. Hoppe-Seyler K, Bossler F, Braun JA, Herrmann AL, Hoppe-Seyler F. The HPV E6/E7 oncogenes: key factors for viral carcinogenesis and therapeutic targets. Trends Microbiol. 2018; 26(2): 158-68. doi:10.1016/j.tim.2017.07.007 PMid:28823569
21. McBride AA, Warburton A. The role of integration in oncogenic progression of HPV-

associated cancers. PLoS Pathogens. 2017; 13(4): e1006211. doi:10.1371/journal.ppat.1006211 PMid:28384274 PMCid:PMC5383336
22. Ahmadi E, Amini K, Sadeh M. Prevalence of CagA, CagT, CagE, vacA and hrgA genes in Helicobacter pylori strains isolated from patients with gastric cancer in Karaj city, 2016. Feyz Med Sci J. 2018; 21(6): 562-8.
23. Nafisi MR, Alipour Shadbad M, Rahimian GA, Karimi A. Comparison Three Methods, PCR Method, Cultyre and Rapid Urease Test to Detect Helicobacter pylori in the Gastric Biopsy. Med J Tabriz Univ Med Sci Health Services 2016; 38(5): 70-75.
24. Albatineh A, Sohrabi R, Baghi V, Ghanei Gheshlagh R. Effect of vitamin D on Helicobacter pylori infection and eradication: An updated systematic review and meta-analysis. Novel Clin Med, 2023; 2(3): 155-162. doi: 10.22034/ncm.2023.385278.1074
25. Joharinia N, Mousavi-Nejad SA, Farhadi A, Safaei A, Hosseini SY, Sarvari J. The Frequency of High-Risk and Low-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Different Grades of Cervical Lesions in Shiraz, South-West of Iran. Iran J Med Microbiol. 2023; 17(2): 161-6. doi:10.30699/ijmm.17.2.161
26. Abdolmaleki N, Khodabandehloo M, Ramezanzadeh R, Roshani D. No association between human papillomavirus and prostate cancer. Int J Cancer Manag. 2018; 11(4): doi:10.5812/ijcm.10049
27. Hosseinpouri P, Hejazi SH, Hadi F. 'Relationship between human papillomavirus and breast cancer in women with this cancer in Khuzestan province'. Iran J Obstetrics Gynecol Infertil. 2020; 23(8): 66-74. doi:10.22038/ijogi.2020.17297
28. Shariat, A., Arzani, P., Shirali, M. Studying the Association between Human Papillomavirus and Prostate Cancer by Immunohistochemistry and PCR Techniques in Ahvaz Hospitals. Jundishapur Sci Med J. 2020; 19(4): 425-34. doi:10.22118/jsmj.2020.229601.2074
29. Sadeh M, Falsafi S, Amini K. The Prevalence of Papillomavirus-16 and -18 isolated from women with cervical cancer using Multiplex PCR. Yafte. 2019; 20 (4): 1-7.
30. Bozdayi G, Dinc B, Avcikucuk H, Turhan N, Altay-Kocak A, Ozkan S, et al. Is Human Papillomavirus and Helicobacter pylori Related in Gastric Lesions? Clin Lab. 2019; 65(10). doi:10.7754/Clin.Lab.2019.181244
31. Yuan XY, Wang MY, Wang XY, Chang AY, Li J. Non-detection of Epstein-Barr virus and Human Papillomavirus in a region of high gastric cancer risk indicates a lack of a role for these viruses in gastric carcinomas. Genet Mol Biol. 2013; 36: 183. doi:10.1590/S1415-47572013005000018 PMid:23885199 PMCid:PMC3715283
32. de Souza CR, Almeida MC, Khayat AS, da Silva EL, Soares PC, Chaves LC, et al. Association between Helicobacter pylori, Epstein-Barr virus, human papillomavirus and gastric adenocarcinomas. World J Gastroenterol. 2018; 24(43): 4928. doi:10.3748/wjg.v24.i43.4928 PMid:30487702 PMCid:PMC6250917
33. Kamangar F, Qiao YL, Schiller JT, Dawsey SM, Fears T, Sun XD, et al. Human papillomavirus serology and the risk of esophageal and gastric cancers: Results from a cohort in a high-risk region in China. Int J Cancer 2006; 119(3): 579-84. doi:10.1002/ijc.21871 PMid:16496409
34.Fakhraei F, Haghshenas MR, Hosseini V, Rafiei A, Naghshvar F, Alizadeh-Navaei R. Detection of human papillomavirus DNA in gastric carcinoma specimens in a high-risk region of Iran. Biomedical Reports. 2016; 5(3): 371-5. doi:10.3892/br.2016.728 PMid:27588180 PMCid:PMC4998129
35. Jafari-Sales A, Shariat A, Bannazadeh-Baghi H, Baradaran B, Jafari B. Human Papillomavirus (HPV) Prevalence and E6 Protein Expression in Gastric Cancer Tissue Samples Compared with Non-malignant and Control Groups in East Azerbaijan Province, Iran. Iran J Med Microbiol. 2021; 17(1): 58-65. doi:10.30699/ijmm.17.1.58

How to Cite this Article:
Pourmohammad M, Jomeh H, khakzad M, Khayatzadeh J, Mokhtari Amirmajdi E. Human papillomavirus and Helicobacter pylori co-infection in gastric cancer patients. Feyz Med Sci J. 2023; 27 (6) :679-687 doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.6.679