مجله دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دوره دوازدهم، شماره سوم، پاییز ۱۳۹۱، صفحات ۲۳۰ تا ۲۳۸

بررسی غلظت پلاسمایی آنزیم ماتریکس متالوپروتئیناز در مبتلایان به عفونت هلیکوباکترپیلوری

*غلامحسین اتحاد[۱]، ندا پرستار[۲]، یاسمین پهلوان[۳]، مجتبی امانی[٤]**

[۱] گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران [۲] دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

[۳] دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران [٤] گروه بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰٤۵۱۵۵۱۲۷۸۸ فاکس: ۰٤۵۱۵۵۱۰۰۵۷ E-mail: m.amani@arums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) خانواده‌ای از آنزیم‌های پروتئولیتیک هستندو باعث تخریب ماتریکس خارج سلولی (ECM) و غشای پایه می‌شوند و از این لحاظ در فرایندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی دارای اهمیت می‌باشند. افزایش غلظت پلاسمایی MMP-9 در انواعی از تومورهای بدخیم مانند سرطان معده، سرطان پستان، سرطان کلون، سرطان ریه، سرطان های سر و گردن و غیره مشاهده شده است. هدف از مطالعه حاضر بررسی غلظت پلاسمایی آنزیم ماتریکس متالوپروتئیناز در مبتلایان به عفونت هلیکوباکترپیلوری می‌باشد.

روش کار: در یک مطالعه توصیفی از کلیه افراد مراجعه کننده جهت آزمایش مدفوع و آزمایش خون به طور همزمان به صورت تصادفی نمونه گیری انجام شد. افراد فاقد بیماری خاص و بدون محدودیت سنی و جنسی بودند. پس از اخذ رضایت, پرسشنامه ای شامل مشخصات فردی و اطلاعات مربوط به سن، جنسیت، شغل ,قد، وزن، استعمال دخانیات و بیماری خاص خود فرد و سابقه بیماری خاص در بستگان درجه یک با ذکر نسبت فامیلی و نوع بیماری از شخص مصاحبه شونده تهیه و تکمیل شد. بلافاصله سرم نمونه‌های خونی جدا و در یخچال ۷۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان سنجش غلظت MMP-9 به روش الایزا نگهداری شد. نمونه‌های مدفوع نیز به منظور تعیین آلودگی به عفونت *H.pylori* با روش تست آنتی‌ژن *H.pylori* مورد استفاده قرار گرفت.

یافته ها: مبتلایان، افراد مشکوک و سالم از نظر ابتلا به *H.pylori* به ترتیب ۵۲/۳۸٪، ۲۹/۷۶٪ و ۱۷/۸۵٪ از داوطلبین را شامل می‌شدند. بین دو گروه سالم و مبتلا تغییر معنی داری از نظر غلظت MMP-9 مشاهده نشد.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج مطالعه حاضر هرچند افزایشی در غلظت سرمی MMP-9 افراد مبتلا به *H.pylori* در مقایسه با افراد سالم مشاهده می‌شود، اما این افزایش معنی دار نمی‌باشد. بین دو گروه خانه دار و رانندگان تفاوت معنی‌دار مشاهده شد. افزایش غلظت MMP-9 می‌تواند قبل از سرطانی شدن معده در افراد مبتلا به *H.pylori* اتفاق بیافتد.

کلمات کلیدی: آنزیم ماتریکس متالوپروتئیناز، هلیکوباکترپیلوری، سرطان معده، سرم

دریافت: ۹۰/۸/۱۲ **پذیرش:** ۹۱/۲/۱۲

مقدمه

سرطان معده دومین سرطان شایع در سطح جهان می‌باشد. میزان شیوع سرطان معده در مناطق و نژادهای مختلف متفاوت می‌باشد. در مناطق شمال غرب ایران (اردبیل) به طور بارز شایع تر از مناطق مرکزی کشور (یزد) می‌باشد [۱]. مطالعات مختلف

* این مقاله حاصل پایان نامه دانشجویی رشته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل می‌باشد.

لطفاً به این مقاله به شکل زیر ارجاع دهید:

Ettehad GH, Parastar N, Pahlavan Y, Amani M. Serum Level of Metalloproteinase in Patients Infected with Helicobacter Pylori in Ardabil. J Ardabil Univ Med Sci. 2012; 12(3): 230-238. (Full Text in Persian)

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2022-10-04]

حاکی از آن است که اپیدمیولوژی عفونت با *H.pylori*[1] مشابه اپیدمیولوژی سرطان معده می‌باشد [۱]. افزایش بروز سرطان معده به دنبال عفونت با *H.pylori* حدود ٤ برابر گزارش شده است [۱]. عفونت مزمن با هلیکوباکترپیلوری می‌تواند منجر به آتروفی مخاطی، متاپلازی روده ای، دیسپلازی و در نهایت سرطان معده شود [۲]. این باکتری ارتباط نزدیک و شناخته شده ای با چند فرایند آسیب شناختی در دستگاه گوارش فوقانی دارد که از آن جمله می‌توان گاستریت فعال مزمن، اولسرپپتیک، لنفوم اولیه معده و کانسر معده را نام برد. همچنین گاهی اوقات گاستریت پس از انجام یک عمل جراحی مهم یا یک آسیب روحی، سوختگی یا ابتلا به عفونت‌های شدید بروز می‌کند. برخی از بیماری‌های خاص نیز مانند کم‌خونی شدید، اختلالات دستگاه ایمنی خودکار موجب ابتلا به گاستریت می‌شود [۳].

سرطان بیماری بسیار پیچیده ای است که اغلب با به هم خوردن و از تنظیم خارج شدن تنظیمات هموستاتیک داخل سلولی و بین سلولی شروع می‌شود و در مراحل پیشرفته سرطان و متاستاز آن، علاوه بر به هم خوردن این مسیرهای مولکولی از نظم خارج شده، ترکیبات ماتریکس سلولی هضم شده و سلول مهاجم برای جایگزینی با بافت هدف بر هم کنش نموده و متاستاز می نماید [٤]. پیشرفت سرطان به طور بسیار شدیدی بقاءِ بیمار را به خطر می اندازد و استراتژی های درمانی را با شکست مواجه می‌کند. نقش کلی پروتئاز ها و به خصوص ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs[2]) در متاستاز و تهاجم سلولهای توموری کاملاً اثبات شده است مشخص شده که این آنزیم ها با تسهیل شکستن اتصالات بین سلولی بافت همبند و هضم ترکیبات ماتریکس خارج سلولی به این فرایند کمک می‌کنند [۷-۵]. برای بازآرایی ماتریکس خارج سلولی در جریان التیام زخمها و هر گونه نقص بافتی، تعادل بین MMPs و TIMPs[3] (مهار کننده بافتی MMPs) نیاز است و در تهاجم و متاستاز تومورهای بدخیم یک عدم تعادل بین این دو جزءِ دیده می‌شود [۸]. ماتریکس متالوپروتئینازها خانواده‌ای از آنزیم‌های پروتئولیتیک هستند و باعث تخریب ماتریکس خارج سلولی و غشای پایه می‌شوند و از این لحاظ در فرایندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی دارای اهمیت می‌باشند. همچنین این آنزیم‌ها برای فعالیت به یون روی (Zn^{+2}) به عنوان کوفاکتور وابسته هستند و به چند گروه اصلی تقسیم بندی می‌شوند [۱۱-۹]. از بین MMPها، MMP-9 (ماتریکس متالوپروتئیناز-۹) تنها عضو این خانواده است که به خاطر دارا بودن ساختار ۳ تایی فیبرونکتین قادر به اتصال و هضم کلاژن تیپ IV به عنوان مهمترین ترکیب غشا پایه است و از این نظر تغییرات بیانی ژن این آنزیم‌ها می‌تواند در سرطانی شدن سلولها و تغییر رفتار آنها نقش مهمی داشته باشد [۱۳-۱۱]. افزایش غلظت پلاسمایی MMP-9 در انواعی از تومورهای بدخیم مانند سرطان معده،سرطان پستان، سرطان کلون، سرطان ریه، سرطان های سر و گردن و غیره مشاهده شده است [١٤]. مطالعات حاکی از آن است که در بیشتر بیماران مبتلا به پپتیک اولسر، درمان آنتی بیوتیکی هلیکوباکتر پیلوری منجر به بهبود زخم‌های معده و اثنی‌عشر و گاهی پسرفت انواعی از تومورها می‌شود، در این راستا مطالعه بایردروفر[4] و همکارانش روی بیماران مبتلا به لنفوم MALT[5] حاکی از پسرفت تومور در پی ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری بود [۱۵]. ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) یکی از بزرگترین کلاس آنزیم های پروتئولیتیک هستند و وابسته به یون های Zn^{+2} و

[1] *Helicobacter pylori*
[2] Matrix Metalloproteinases
[3] Tissue Inhibitors of Metalloproteinases
[4] Bayerdorffer
[5] Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2022-10-04]

Ca^{+2} می‌باشد. در محیط خارج سلولی بافتهای مختلف یافت می‌شوند. تا به حال بیش از ۲۶ آنزیم از خانواده MMP در انسان شناسایی شده است که از نظر ساختاری شباهت زیادی به هم دارند. MMP ها در روند مهاجرت سلولهای لنفوئیدی و میلوئیدی، ترمیم زخمها و بازآرایی فیزیولوژیکی بافتها از جمله فرایند رشد نرمال، رشد جنینی و ارگانوژنز، آنژیوژنز، تخمک گذاری نقش مهمی ایفا می‌کنند [۱۷،۱۶]. MMP ها فرایند آپوپتوز سلولهای سرطانی را با مکانیسم های مختلف از جمله مهار N.k cell و غیر فعال کردن رسپتور Fas که دریافت کننده پیام مرگ سلولی است، مهار می‌کند [۱۶]. هلیکوباکتر پیلوری تقریبا در معده نیمی از جمعیت جهان کلونیزه شده است و به مدت طول عمر میزبان در بدن افراد باقی می‌ماند. کلونیزه شدن باکتری در موکوس معدی در دوران بچگی اتفاق می‌افتد و در حدود ۱۰٪ افراد آلوده بیماریهایی از گاستریت و زخم معده تا لنفوم MALT و سرطان معده ایجاد می‌نماید [۱۸]. مطالعات در سایر کشورها نشان می‌دهد که التهاب و آسیب بافتی ایجاد شده در معده توسط هلیکوباکتر پیلوری باعث افزایش میزان آنزیم پروتئولیتیک MMP-9 در معده می‌شود که تا بحال در این مورد در کشور ایران، با توجه به شیوع بالای سرطان معده مخصوصاً در مناطق شمال غرب کشور، مطالعه‌ای انجام نشده است. مطالعات قبلی بر اساس بیوپسی و کشت سلولی بوده است اما مطالعه حاضر بر اساس سنجش آنتی ژن *H.pylori* و تعیین غلظت سرمی MMP-9 می‌باشد. در صورت اثبات این مسئله، با استفاده از مهار کننده های اختصاصی MMP-9 می‌توان میزان سرطان‌زایی ناشی از ابتلا به *H.pylori* و متاستاز سرطان را کاهش داد و نتیجه ای که از این مطالعه حاصل خواهد شد راه را برای طراحی مطالعات تکمیلی و تحقیقات کاربردی هموار خواهد کرد.

روش کار

روش نمونه گیری و حجم نمونه: در یک مطالعه توصیفی- تجربی از کلیه افراد مراجعه کننده به آزمایشگاه مرکزی بیمارستان امام خمینی اردبیل (تعداد ٤٨ نمونه) بعد از اخذ رضایت، جهت آزمایش مدفوع و آزمایش خون همزمان به به صورت تصادفی نمونه گیری انجام شد. افراد داوطلب فاقد بیماری خاص و بدون محدودیت سنی و جنسی بودند. سپس براساس نتایج تست مدفوع آنتی‌ژن در دو گروه مبتلا و سالم قرار گرفتند. تمام نمونه‌ها پرسشنامه‌ای شامل مشخصات فردی واطلاعات مربوط به سن، جنسیت، شغل، قد، وزن، استعمال دخانیات و بیماری خاص خود فرد، و سابقه بیماری خاص در بستگان درجه یک با ذکر نسبت فامیلی و نوع بیماری از شخص مصاحبه شونده تهیه و تکمیل شد و از افراد سالم و فاقد هر گونه ناراحتی حاد یا مزمن نمونه خون جهت سنجش آنزیم MMP-9 در سرم و نمونه مدفوع جهت تعیین آلودگی به عفونت *H.pylori* تهیه گردید.

جمع آوری نمونه ها: ۲ سی سی خون از افراد مورد مطالعه تهیه وسرم آن بلافاصله جدا شد و نمونه مدفوع نیز تهیه گردید. پس از جمع آوری نمونه ها، در فریزر با دمای ۷۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد و بعد از تهیه کیتهای مربوطه, نمونه ها از فریزر خارج و مورد استفاده قرار گرفت. جهت سنجش آنزیم MMP-9 از کیت شرکت آمریکایی R&D System و جهت تعیین آلودگی به عفونت هلیکوباکترپیلوری از H.Pylori Stool ELISA KIT شرکت ACON استفاده گردید.

سنجش آنتی ژن HP در مدفوع: در این مرحله یک سی سی از محلول استخراج شده۱ درون لوله مخصوص۲ اضافه می‌شد، سپس درب را باز نموده با قاشقک مخصوص آن در سه نقطه مختلف از نمونه

[1] Extraction Solution
[2] Extraction Tube

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2022-10-04]

مدفوع اقدام به نمونه برداری می‌شد. درحدود ۳۰ میلی گرم از نمونه را برداشت می‌شد. سپس درب لوله بسته و به وسیله شیکر[1] کاملاً مخلوط می‌شد. نمونه‌های آماده شده بر اساس پروتکل موجود در جعبه کیت الایزا[2] شرکت آکون[3] برای سنجش آنتی‌ژن *H.Pylori* بکار رفت.

منحنی استاندارد آنتی ژن *H.Pylori*: منحنی استاندارد بدست آمده برای آنتی ژن *H.Pylori* برای غلظت های بین ۵ تا ۰/۵ $^{Mg}/_{ml}$ (میکروگرم در میلی لیتر) خطی بود آزمایش برای هر غلظت دو بار تکرار شد.

سنجش آنزیم mmp-9 در سرم: برای این منظور محلولها آماده سازی و بعد از انجام آزمایشات مربوطه منحنی استاندارد آنزیم MMP-9 رسم شد.

تجزیه و تحلیل آماری: داده های به دست آمده با استفاده از نرم افزار Excel و میانگین ± انحراف معیار و آزمون t-test گزارش شده است.

یافته ها

بر اساس نتایج حاصل از مطالعه حاضر ۳۱/۴۲٪ افراد مورد مطالعه زیر ۲۰ سال، ۴۱/۴۲٪ افراد مورد مطالعه ۲۰-۴۰ سال و ۲۷/۱۴٪ افراد مورد مطالعه برابر یا بالای ۴۰ سال بودند. در این مطالعه ۶۸/۵۷٪ افراد مورد مطالعه زن و ۳۱/۴۲٪ مرد بودند (جدول ۱).

جدول۱. درصد فراوانی سنی و جنسی و بیماری خاص در تمام افراد مورد مطالعه

مشخصات نمونه ها		درصد فراوانی	
سن	<۲۰	٪۳۱/۴۲	٪۱۰۰
	۲۰-۴۰	٪۴۱/۴۲	
	≤۴۰	٪۲۷/۱۴	
جنس	زن	٪۶۸/۵۷	٪۱۰۰
	مرد	٪۳۱/۴۲	
بیماری خاص	مثبت	٪۲۷/۱۵	٪۱۰۰
	منفی	٪۷۲/۸۵	

غلظت آنزیم MMP-9

مقایسه غلظت آنزیم MMP-9، بین دو گروه سنی زیر ۲۰ سال و ۲۰-۴۰ سال و بین دو گروه سنی ۲۰-۴۰ سال و بالای ۴۰ سال از نظر آماری تفاوت معنی داری را نشان نداد. مقایسه غلظت آنزیم MMP-9، بین جنس زن و مرد از نظر آماری تفاوت معنی داری را نشان نمی‌دهد. ۷/۱۴٪ افراد مورد مطالعه سیگاری و ۹۲/۸۵٪ افراد مورد مطالعه غیر سیگاری بودند. مقایسه غلظت آنزیم MMP-9، در دو گروه سیگاری و غیر سیگاری، از نظر آماری تفاوت معنی داری را نشان نمی‌دهد. ۲۷/۱۴٪ افراد مورد مطالعه دارای بیماری جسمی مانند دیابت، فشار خون، چربی خون و ۷۲/۸۵٪ افراد مورد مطالعه فاقد بیماری خاص بودند (جدول۱). مقایسه غلظت آنزیم MMP-9، در دو گروه واجد بیماری خاص و فاقد بیماری، (p= ۰/۷۷) از نظر آماری تفاوت معنی داری را نشان نمی‌دهد. از نظر شغلی، ۱۱/۴۲٪ کارمند، ۲/۸۵٪ راننده، ۷/۱۴٪ شغل آزاد، ۴۴/۲۸٪ خانه دار، ۱/۴۲٪ بازنشسته، ۲۵/۷۲٪ دانش آموز یا دانشجو و ۷/۱۴٪ بیکار بودند. غلظت آنزیم MMP-9، از نظر شغلی بین دو گروه خانه دار (۳۷ نفر) و راننده (۲ نفر) از نظر آماری افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد (p=۰/۰۰۱). مقایسه غلظت آنزیم MMP-9، از نظر BMI بین دو گروه BMI زیر ۱۹ و ۱۹-۲۵ و بین دو گروه ۱۹-۲۵ و مساوی یا بالای ۲۵ از نظر آماری تفاوت معنی داری را نشان نمی‌دهد.

عفونت هلیکوباکترپیلوری

از نظر ابتلا به عفونت هلیکوباکترپیلوری، ۵۲/۳۸٪ مثبت (۴۴)، ۲۹/۷۶٪ منفی (۲۵نفر) و ۱۷/۸۵٪ (۱۵ نفر) مشکوک بودند (جدول۲).

[1] Shaker
[2] ELISA
[3] ACON

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2022-10-04]

جدول۲. درصد فراوانی ابتلا به عفونت هلیکوباکترپیلوری درافراد مورد مطالعه

عفونت H.P	درصد فراوانی
مثبت	٪۵۲/۳۸
منفی	٪۲۹/۷۶
مشکوک	٪۱۷/۸۵
درصد کلی	٪۱۰۰

جدول ۳. میانگین میزانMMP-9 در افراد H.P مثبت ومنفی مورد مطالعه

عفونت هلیکوباکترپیلوری	میانگین	انحراف معیار (SD)
مثبت	۳۸/۲۲	۸/۶۵
منفی	۳٤/۷۷	۱۱/۷۶

مقایسه غلظت آنزیم MMP-9، از نظر ابتلا به عفونت هلیکوباکترپیلوری بین دو گروه مثبت و منفی و بین دو گروه مشکوک و منفی از نظر آماری تفاوت معنی داری را نشان نمی‌دهد.

بحث

بر اساس نتایج حاصل از مطالعه حاضر ارتباط معنی داری بین سطح آنزیم MMP-9 در سرم و ابتلا به عفونت هلیکوباکترپیلوری در معده یافت نشد. مقایسه غلظت آنزیم MMP-9، از نظر ابتلا به عفونت هلیکوباکترپیلوری بین دو گروه مثبت و منفی و بین دو گروه مشکوک و منفی از نظر آماری تفاوت معنی داری را نشان نداد. در مطالعه حاضر برای تشخیص عفونت هلیکوباکترپیلوری از روش سنجش آنتی ژن باکتری در مدفوع استفاده شده است که حساسیت ۸۹٪ و اختصاصیت ۹٤٪ برای این روش گزارش شده است ولی محدودیتهایی از جمله عدم مصرف آنتی بیوتیک در یک ماه اخیر، در این روش وجود دارد.

نتایج مطالعات یاسوکو[1] و همکاران [۱۹]، موری[2] و همکاران [۲۰]، برگین[3] و همکاران [۹]، توری[4] و همکاران [۲۱] نشان داده که عفونت با هلیکوباکترپیلوری باعث بالا رفتن چندین فاکتور آنژیوژنیک و آنزیم های پروتئاز از جمله MMP-9 در سلولهای مخاط معده میشود. در تمامی این مطالعات برای تشخیص عفونت هلیکوباکترپیلوری از بیوپسی و کشت سلولی و برای سنجش آنزیم MMP-9 از روشهای سرولوژیک از جمله الایزا و PCR استفاده شده است.

نتایج مطالعات محققان دیگر، افزایش ۱۹ برابر در سطح آنزیم MMP-9 در سلولهای مخاط معده آلوده به هلیکوباکترپیلوری را نشان داده است که در این مطالعه جهت تشخیص عفونت هلیکوباکترپیلوری از بیوپسی و کشت سلولی و برای سنجش آنزیم MMP-9 از روش ایمنوهیستوشیمیایی و PCR استفاده شده است [۹].

همچنین در مطالعه محققان دیگر، گزارش شده که سطوح بالارفته آنزیم MMP-9 در سلولهای مخاط معده آلوده به هلیکوباکترپیلوری با درمان و ریشه کنی عفونت، قابل برگشت است. در این مطالعه جهت تشخیص عفونت هلیکوباکترپیلوری از بیوپسی و کشت سلولی و برای سنجش آنزیم MMP-9 از روش الایزا استفاده شده است [۲۲].

در هیچکدام از مطالعات انجام شده افراد از نظر سن و جنس و شغل و غیره تفکیک و بررسی نشده اند و با توجه به حساسیت ۹۵-۷۰٪ و اختصاصیت ۱۰۰٪ بیوپسی و کشت از مخاط معده، اکثر محققین از این روش برای تشخیص عفونت هلیکوباکترپیلوری در معده استفاده می‌کنند. در مطالعه حاضر برای تشخیص عفونت هلیکوباکترپیلوری از روش سنجش آنتی ژن باکتری در مدفوع استفاده شده است که حساسیت ۸۹٪ و اختصاصیت ۹٤٪ برای این روش گزارش شده است ولی محدودیتهایی از جمله عدم مصرف آنتی بیوتیک در یک ماه اخیر، در این روش

[1] Yasuhico
[2] Mori
[3] Bergin
[4] Torii

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2022-10-04]

وجود دارد. در مقایسه با مطالعات مشابه انجام شده، در مطالعه حاضر ارتباط معنی داری بین سطح آنزیم MMP-9 در سرم و ابتلا به عفونت هلیکوباکترپیلوری در معده یافت نشد. همچنین مقایسه غلظت آنزیم MMP-9 در بین زیرگروههای سنی و بین جنس زن و مرد و مصرف یا عدم مصرف سیگار و بین زیرگروههای BMI از نظر آماری اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

در بین گروههای شغلی، مقایسه غلظت آنزیمMMP-9، تنها بین شغل رانندگی و خانه داری معنی‌دار بود هر چند با توجه به تعداد کم نمونه‌ها با شغل رانندگی نمی‌توان با قاطعیت در زمینه ارتباط بین مشاغل افراد و MMP-9 اظهار نظر نمود. با توجه به اینکه در مطالعات اپیدمیولوژیک احتمال انتقال فرد به فرد هلیکوباکترپیلوری و انتقال توسط حیوانات، آب و مواد غذایی مطرح شده است. در کشور ما که جزو کشورهای در حال توسعه می‌باشد انتقال مدفوعی-دهانی از روشهای اصلی انتقال عفونت در نظر گرفته می‌شود. عدم رعایت بهداشت فردی، آلودگی آب آشامیدنی و مصرف مواد غذایی غیر خانگی و غیر بهداشتی توسط رانندگان میتواند توجیه کننده علت ابتلاءِ آنها به عفونت هلیکوباکترپیلوری و معنی‌دار بودن اختلاف غلظت آنزیم MMP-9 از نظر آماری در بین دو گروه شغلی راننده و خانه دار باشد. همچنین با توجه به اینکه انتقال مدفوعی-دهانی به عنوان روش اصلی انتقال در منطقه ما محسوب می‌شود به نظر میرسد که افزایش میزان MMP-9 ناشی از ابتلا به سرطان نبوده بلکه ممکن است قبل از ابتلا غلظت این آنزیم افزایش یافته و زمینه بروز سرطان را فراهم آورد.

نتیجه گیری

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، ارتباط معنی‌داری بین سطح آنزیم MMP-9 در سرم و ابتلا به عفونت هلیکوباکترپیلوری در معده یافت نشد. همچنین مقایسه غلظت آنزیم MMP-9 در بین زیرگروههای سنی و بین جنس زن و مرد و مصرف یا عدم مصرف سیگار و داشتن یا نداشتن بیماری خاص و بین زیرگروههای BMI از نظر آماری اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. ابتلاءِ به عفونت هلیکوباکترپیلوری و همچنین غلظت آنزیم MMP-9 در دو گروه شغلی راننده و خانه دار اختلاف معنی داری مشاهده شد.

پیشنهادات

با توجه به شیوع بالای عفونت هلیکوباکترپیلوری و سرطان معده در شمال غربی کشور و به خصوص در استان اردبیل و نقش اثبات شده هلیکوباکترپیلوری به عنوان کارسینوژن در ایجاد سرطان معده و همچنین نقش اثبات شده آنزیم MMP-9 در پروسه‌ی سرطان زایی پیشنهاد می‌شود.

از سوی دیگر، هرچند که مطالعات ما افزایش معنی‌داری از نظر غلظت MMP-9 بین افراد سالم و مبتلا نشان نداد اما این افزایش ممکن است در گروههای همگن‌تر به صورت معنی داری بروز نماید لذا پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی گروههای همگنی که بیشتر در معرض ابتلا سرطان معده قرار دارند مانند افراد با سن بالای ٤٠ سال، افراد با سابقه خانوادگی و اعتیاد به سیگار از نظر غلظت MMP-9 مورد بررسی قرار گیرند.

References

1- Mikaeli J, Malek Zadeh R, Zeiad Alizadeh B, Valizadeh Tosi M, Khonche A, Masarat Mashhadi M. *Helicobacter pylori* prevalence in two Iranian provinces with high and low incidence of gastric carcinoma. Tehran University Medical Journal. 1999; 57(1) : 34-38 (Full text in Persian)

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2022-10-04]

2- Talebkhan Y, Mohamadi M, Khalili G. Detection of *Helicobacter pylori* infection by imported IgG ELISA kits in comparison with Iranian Homemade kit. Govaresh.2006 Summer, 11(2):120-125
3- Follmer C. Ureases as a target for the treatment of gastric and urinary infections. J Clin Pathol. 2010 May; 63(5):424-30.
4- Crowe DL, Tsang KJ, Shemirani B. Jun N-terminal kinase 1 mediates transcriptional induction of matrix metalloproteinase 9 expression. Neoplasia. 2001 Jan-Feb; 3(1):27-32.
5- Jurasz P, Sawicki G, Duszyk M, Sawicka J, Miranda C, Mayers I, et al. Matrix metalloproteinase 2 in tumor cell-induced platelet aggregation: Regulation by nitric oxide. Cancer Res. 2001 Jan; 61(1):376-82.
6- Sheu BC, Hsu SM, Ho HN, Lien HC, Huang SC, Lin RH. A novel role of metalloproteinase in cancer-mediated immunosuppression. Cancer Res. 2001 Jan;61(1):237-42.
7- Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinase in cancer progression. Nat Rev Cancer.2002 Mar, 2:161-74.
8- Shim KN, Jung SA, Joo YH. Clinical significance of tissue levels Matrix metalloproteinase and tissue inhibitors of Matrix metalloproteinase in gastric cancer. J Gastroenterology.2007; 42(2):120-8.
9- Bergin PJ, Raghavan S, Svensson H, Starckx S, Van Aelst I, Gjertsson I, et al. Gastric gelatinase B/matrix metalloproteinase-9 is rapidly increased in Helicobacter felis-induced gastritis. FEMS Immunol Med Microbiol. 2008 Jan; 52(1):88-98
10- Mroczko B, Lukaszewicz-Zając M, Gryko M, Kędra B, Szmitkowski M. Clinical significance of serum levels of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) and its tissue inhibitor (TIMP-2) in gastric cancer. Folia Histochem Cytobiol. 2011;49(1):125-31.
11- Folgueras AR, Pendás AM, Sánchez LM, López-Otín C. Matrix metalloproteinases in cancer: from new functions to improved inhibition strategies. Int J Dev Biol. 2004;48(5-6):411-24.
12- Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, biochemistry. Circ Res. 2003 Aug;92:827-839.
13- Murphy G, Nguyen Q, Cockett MI, Atkinson SJ, Allan JA, Knight CG, et al. Assessment of the role of the fibronectin-like domain of gelatinase A by analysis of a deletion mutant. J Biol Chem. 1994 Mar; 269(9):6632-6.
14- Stetler-Stevenson WG. Type IV collagenases in tumor invasion and metastasis. Cancer Metastasis Rev. 1990 Dec;9(4):289-303.
15- Bayerdörffer E, Rudolph B, Neubauer A, Thiede C, Lehn N, Eidt S, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. The Lancet. 1995 Jun 345(8965), 1591 - 1594
16- Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, Boni M, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet. 1993 Sep; 342(8871):575-7.
17- Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: Regulators of the tumor microenvironment. Cell. 2010 Apr; 141(1):52-67.
18- Mandell G L, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed- Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone. 2005:154-9.
19- Kitadai Y, Sasaki A, Ito M, Tanaka S, Oue N, Yasui W,et al. Helicobacter pylori infection influences expression of genes related to angiogenesis and invasion in human gastric carcinoma cells. Ochem Biophys Res Commun. 2003 Nov 28; 311(4):809-14.
20- Mori N, Sato H, Hayashibara T, Senba M, Geleziunas R, Wada A, et al. *Helicobacter pylori* induces Matrix Metalloproteinase-9 through activation of nuclear factor kappa B. Gastroenterology. 2003 Apr; 124(4):983-92.

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2022-10-04]

21- Torii A, Kodera Y, Uesaka K, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Yamamura Y. Plasma concentration of matrix metalloproteinase 9 in gastric cancer. Br J Surg. 1997 Jan;84(1):133-6.
22- Kubben FJ, Sier CF, Schram MT, Witte AM, Veenendaal RA, van Duijn W, et al. Eradication of Helicobacter pylori infection favourably affects altered gastric mucosal MMP-9 levels. Helicobacter. 2007 Oct; 12(5):498-504.

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2022-10-04]

Serum Level of Metalloproteinase in Patients Infected with *Helicobacter Pylori* in Ardabil

Ettehad GH[1], Parastar N[2], Pahlavan Y[3], Amani M*[4]

[1] Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
[2] General practitioner, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
[3] Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
[4] Department of Biochemistry & Biophysics, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

* Corresponding Author. Tel: +984515512788 Fax: +984515510057 E-mail: m.amani@arums.ac.ir

Received: 2 November 2011 Accepted: 1 May 2012

ABSTRACT

Background & Objectives: Matrix Metalloproteinases (MMPs), a member of photolytic enzyme family, degrade the extra cellular matrix. MMPs have very important roles in physiological and pathological processes. It has been reported that MMPs concentration increase in malignancies such as stomach, breast, colon, lung, head and neck cancers. Infection with *Helicobacter pylori* is risk factor for gastric cancer and may increase the serum level of MMP-9. The aim of this study was to measure the concentration of MMP-9 in sera of patients infected with *H. pylori*.

Methods: In a descriptive-experimental study, apparent healthy individuals who were refereed for stool and blood tests were randomly selected and their stools and sera samples were collected. A questionnaire containing age, sex, smoking and special diseases in family and type of their diseases was filled for every volunteer. The sera collected immediately after blood sampling and stored in -70°C until used. The concentration of MMP-9 was assessed using ELISA. Stool samples were used for detection of *H. pylori* antigen.

Results: *H. pylori* positive, negative and equivocal volunteers were 52.38%, 29.76% and 17.85%, respectively. Differences between MMP-9 concentration and *H. pylori* negative and positive groups were not significant (p=0.25). A significant increase in MMP-9 concentration was found in sera from drivers in compare with housewives.

Conclusion: Although there was an increase in serum concentration of MMP-9 in *H. pylori* infected person, differences between *H. pylori* negative and positive groups were not significant. The raised concentration of MMP-9 in drivers may arise from difference in their health condition in compare with the housewives. This study suggests that MMP-9 level in serum may increase before initiation of gastric cancer in *H. pylori* infected individuals.

Key words: Metalloproteinase Enzyme; *Helicobacter pylori;* Gasteric Cancer; Serum

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2022-10-04]