

## مقایسه پاسخ به درمان ضد هلیکوباکتر پیلوری در دو گروه

### بیماران واجد cagA Ab و فاقد آن

دکتر سیامک خالقی<sup>۱</sup>، دکتر مهشید طالبی طاهر<sup>۲</sup>، دکتر باران پرهیز کار<sup>۳</sup>، دکتر امیر حسین انتظاری<sup>۴</sup>

۱- استادیار گروه بیماریهای داخلی، بیمارستان رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲- استادیار گروه بیماریهای عفونی، بیمارستان رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (مؤلف مسؤول) تلفن تماس: ۰۲۱-۶۶۵۰۷۰۵۶  
Mtalebitaher2000@yahoo.com

۳- متخصص بیماریهای داخلی، بیمارستان رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۴- دستیار بیماریهای داخلی، بیمارستان رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** CagA در ۶۰ تا ۸۰٪ هلیکوباکترپیلوریها دیده می شود. سوش هایی که دارای CagA می باشند، به نظر می رسد دارای ویرولانسی بیشتری هستند. هدف از انجام این پژوهش مقایسه میزان ریشه کنی با رژیم چهار دارویی در ژنوتیپ های cagA<sup>+</sup> و cagA<sup>-</sup> بوده است.

**روش بررسی:** بیمارانی که به دلیل سوء هاضمه (Dyspepsia) در بخش آندوسکوپی بیمارستان حضرت رسول (ص) تحت آندوسکوپی قرار گرفته بودند و نتیجه آزمون هلیکوباکتر پیلوری آنها مثبت بود، وارد مطالعه شدند. در ۵۶ بیماری که تست اوره آز سریع (RUT) آنها مثبت گزارش گردید و مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری بودند، آزمون شناسایی آنتی بادی CagA انجام گردید. بیمارانی که RUT آنها مثبت بود به مدت ۲ هفته تحت درمان چهار دارویی (امپرازول/ مترونیدازول/ آموکسی سیلین/ بیسموت) قرار گرفتند. دو ماه پس از پایان دوره درمانی آزمون تنفسی اوره (UBT) انجام گرفت.

**یافته ها:** از مجموع ۵۶ بیمار مبتلا به عفونت HP ۳۶ فرد (۶۴/۳٪) دارای آنتی بادی علیه CagA بودند. در ۱۵ بیمار (۲۶/۸٪) علیرغم درمان نتیجه تست UBT مثبت بود و در ۴۱ نفر (۷۳/۲٪) آزمون منفی گزارش گردید. در گروهی که CagA<sup>+</sup> بودند، ۲۵ بیمار (۶۹/۴۴٪) ریشه کنی و در گروهی که CagA<sup>-</sup> بودند، ۱۶ بیمار (۸۰٪) ریشه کنی اتفاق افتاده بود. این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود (p>۰/۰۵).

**نتیجه گیری:** وجود CagA بعنوان فاکتور پیش آگهی دهنده موفقیت درمان در رژیم سه دارویی مطرح شده است ولی در مورد درمانهای چهار دارویی مطالعات کافی در دسترس نمی باشد. در مطالعه حاضر بین وجود CagA و ریشه کنی ارتباط معنی داری وجود نداشت.

**کلید واژه ها:** هلیکوباکتر پیلوری، آنتی بادی ضد cagA، درمان

وصول مقاله: ۸۸/۲/۲۸ اصلاح نهایی: ۸۸/۳/۱۹ پذیرش مقاله: ۸۸/۳/۲۱

### مقدمه

یکی از تفاوت های موجود ما بین سویه های هلیکوباکترپیلوری بیان (vacuolating cytotoxin) vacA می باشد که باعث آسیب سلولی می شود. همه

شیوع عفونت با هلیکو باکتر پیلوری در بزرگسالان کشورهای در حال توسعه بیش از ۸۰٪ است و این باکتری عامل اصلی خطر برای زخم های پپتیک، آدنو کارسینوم و لنفوم معده می باشد (۱).

مثبت یا منفی بودن آنتی‌بادی cagA و بررسی تأثیر آن در پاسخ به درمان چهار دارویی می‌باشد.

### روش بررسی

این مطالعه از نوع بررسی مداخله‌ای می‌باشد که در بیمارستان رسول اکرم (ص) در واحد آندوسکوپی انجام گرفت. روش نمونه‌گیری به صورت غیر احتمالی و در دسترس در فاصله زمانی ۸۷/۵/۱ لغایت ۸۷/۶/۳۱ صورت گرفته است و بیمارانی که بدلیل سوء هاضمه (Dyspepsia) تحت آندوسکوپی قرار گرفته بودند، دو نمونه بیوپسی از آنتروم معده جهت انجام آزمون Rapid urease test اخذ گردید. (RUT یک روش سریع برای تشخیص عفونت با هلیکوباکتر پیلوری می‌باشد) نمونه بیوپسی تهیه شده از آنتروم و یا تنه معده به محیط آگار با PH اسیدی که حاوی اوره می‌باشد وارد گردید. حضور اوره آز در نمونه بافتی منجر به تولید آمونیوم بر اثر تجزیه اوره شده که این واکنش منجر به تغییر رنگ از زرد به ارغوانی می‌شود، نمونه بیوپسی فاقد باکتری باعث تغییر رنگ نمی‌شود. هدف از انتخاب این تست برای تشخیص در مطالعه این بوده است که تمامی بیماران ما نیاز به آندوسکوپی داشته‌اند و در حین آندوسکوپی نمونه جهت تست سریع اوره‌آز برداشته می‌شود. در صورت مثبت بودن تست اوره‌آز سریع یک نمونه خون وریدی از بیماران گرفته شده و جهت بررسی cagA آنتی‌بادی به آزمایشگاه ارسال شد (این آنتی‌بادی به روش Elisa به صورت کمی توسط دستگاه اسپکتروفتومتر سنجیده شد)، حساسیت و ویژگی این تست ۹۰ تا ۹۵٪ و ۹۵ تا ۱۰۰٪ به ترتیب می‌باشد.

بیماران با تست اوره‌آز منفی از مطالعه حذف شدند. بیماران با تست اوره‌آز مثبت به مدت ۲ هفته

هلیکوباکترپیلوری‌ها دارای ژن کدکننده vacA می‌باشند ولی فقط سویه‌هایی که دارای cagA هستند قادر به بروز vacA به طور همزمان می‌باشند. vacA به صورت یک ناقل پاسیو اوره عمل کرده و نفوذ پذیری اپیتلیوم معده را به اوره افزایش می‌دهد، در نتیجه یک محیط مناسب برای عفونت‌زایی باکتری ایجاد می‌شود (۲).

cagA (cytotoxic associated gene) سیتوتوکسیک نمی‌باشد ولی هویت آنتی‌ژنی دارد و با آزمایش سرولوژی قابل شناسایی است. عملکرد آن نامعلوم است ولی چون حضور آن برای بیان vacA ضروری است ممکن است نقشی در رونویسی، بیان یا عملکرد سیتوتوکسین vacA داشته باشد (۳).

سویه‌هایی که تولید cagA و vacA می‌نمایند التهاب شدیدتری نیز ایجاد می‌کنند (۴)، بعلاوه باکتری‌هایی که cagA<sup>+</sup> می‌باشند تولیدکننده‌های قوی IL-8 هستند (۵).

۱۰۰-۸۵٪ از بیمارانی که زخم ناحیه دئودنوم دارند cagA<sup>+</sup> می‌باشند، در مقایسه با ۶۰-۳۰٪ بیماران آلوده به باکتری که دیس پپسی بدون زخم دارند (۶). همچنین سویه‌های cagA<sup>+</sup> افراد آلوده را در خطر کانسر معده قرار می‌دهند (۷). در مورد وجود یا فقدان cagA موفقیت درمانی، مطالعات متعددی با نتایج متفاوت وجود دارد. Zhao و همکارانش نشان داده‌اند که درمان ۳ دارویی در افراد cagA<sup>+</sup> موفق‌تر از افراد cagA<sup>-</sup> بوده است (۸). اما در مطالعه انجام شده در برزیل به این نتیجه رسیدند که افراد cagA<sup>+</sup> التهاب بیشتری در مخاط معده و دئودنوم دارند اما موفقیت درمان ارتباطی با مثبت یا منفی بودن cagA در سویه‌ها ندارد (۹). هدف از این مطالعه شناسایی غیر مستقیم این آنتی‌ژن در سرم از طریق

این مطالعه در معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران در کمیته اخلاق تصویب گردید.

### یافته‌ها

۵۶ بیمار وارد مطالعه گردیدند که همه این بیماران واجد عفونت با هلیکوباکتر پیلوری (HP) بودند. میانگین سنی بیماران  $42/92 \pm 12/77$  (Mean±SD) بدست آمد. ۱۶ بیمار (۲۸/۶٪) مرد و ۴۰ بیمار (۷۱/۴٪) زن بودند. نتیجه آندوسکوپی بیماران که همگی علائم سوء هاضمه (Dyspepsia) را داشتند به قرار زیر بود: در ۳۴ بیمار (۶۰/۷٪) زخم مشاهده نشد که در واقع NUD (Nonulcer Dyspepsia) بودند و در ۲۲ بیمار (۳۹/۳٪) زخم دیده شد که در گروه PUD (Peptic Ulcer Disease) قرار گرفتند.

از مجموع ۵۶ بیمار مبتلا به عفونت HP ۳۶ فرد (۶۴/۳٪) آنتی بادی علیه CagA در خونشان داشتند و در ۲۰ فرد (۳۵/۷٪) نیز آنتی بادی شناسایی نگردید.

دو ماه پس از درمان ۲ هفته‌ای با رژیم چهار دارویی از بیماران برای حضور در درمانگاه و انجام آزمون UBT دعوت به عمل آمد. در ۱۵ بیمار (۲۶/۸٪) علیرغم درمان نتیجه تست UBT مثبت بود و در ۴۱ نفر (۷۳/۲٪) آزمون منفی گزارش گردید. وجود یا عدم وجود آنتی بادی علیه CagA با سایر متغیرها ارتباط سنجی گردید:

بین جنس بیماران و آنتی بادی CagA ارتباط معنی داری مشاهده نشد ( $p=0/763$ ). بین وجود یا عدم وجود زخم در آندوسکوپی با آنتی بادی CagA ارتباط معنی داری مشاهده نشد. از ۳۶ بیماری که  $CagA^+$  بودند، ۲۱ بیمار (۵۸/۳۳٪) در گروه NUD و ۱۵ بیمار

تحت درمان چهار دارویی (امپرازول ۲۰ میلی گرم دو بار در روز - مترونیدازول ۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز - آموکسی سیلین یک گرم دو بار در روز - و بیسموت دو قرص چهار بار در روز) قرار گرفتند. علت انتخاب درمان چهار دارویی در بیماران ما پاسخ نامناسب به درمان سه دارویی می‌باشد. دو ماه پس از پایان دوره درمانی از بیماران جهت آزمون تنفسی اوره (UBT) دعوت بعمل آمد که تست مناسب برای پیگیری بیماران می‌باشد (اساس این آزمون بر پایه هیدرولیز اوره توسط اوره‌آز باکتری به دی اکسید کربن آمونیاک است). نتیجه منفی UBT به عنوان موفقیت در درمان و مثبت بودن آن شکست درمانی در نظر گرفته شد، حساسیت و ویژگی این تست به ترتیب ۸۸ تا ۹۵٪ و ۹۵ تا ۱۰۰٪ می‌باشد.

معیارهای خروج از مطالعه شامل: مصرف آنتی‌بیوتیک‌های کلاریترومایسین، آموکسی‌سیلین و بیسموت در طی یک ماه اخیر، درمان ضد هلیکوباکتر پیلوری در عرض یکسال گذشته، سابقه مصرف الکل، داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) و مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) و یا خونریزی گوارشی در دو هفته اخیر بوده است. لازم به ذکر است که رضایت بیماران جهت شرکت در مطالعه اخذ گردید.

اطلاعات مربوط به بیماران که در برگه‌های پرسشنامه جمع‌آوری گردیده بود با برنامه SPSS 16 آنالیز توصیفی و تحلیلی شد. متغیرهای کمی به صورت "انحراف از معیار ± میانگین" و متغیرهای کیفی بصورت فراوانی گزارش شدند. در آنالیز تحلیلی از آزمون مجذور کای ( $Chi^2$ ) و T تست استفاده شد. سطح معنی داری  $p < 0/05$  در نظر گرفته شد.

در این مطالعه ارتباط بین ریشه کنی (نتیجه UBT) با جنس و سیگار نیز ارزیابی گردید که در هر دو مورد ارتباط معنی دار نبود.

از ۱۵ بیماری که نتیجه UBT آنها مثبت بود (شکست درمان) ۶ نفر (۴۰٪) مرد و ۹ نفر (۶۰٪) زن بودند. در افرادی که نتیجه UBT آنها منفی بود (۴۱ فرد)، ۱۰ فرد (۲۴/۴٪) مرد و ۳۱ فرد (۵۷/۶٪) زن بودند. (p=۰/۲۵۲)

ارتباط سن نیز با آزمون UBT و وجود یا عدم وجود آنتی بادی علیه CagA بررسی گردید. در هر دو مورد اختلاف معنی دار نبود. (به ترتیب p=۰/۹۹۹ و p=۰/۳۹۳). در جدول ۱ برخی متغیرها در دو گروه موفق و ناموفق مقایسه شده اند.

در گروه PUD قرار گرفتند. در مقابل از ۲۰ بیماری که CagA<sup>-</sup> بودند ۱۳ بیمار (۶۵٪) در گروه NUD و ۷ بیمار (۳۵٪) در گروه PUD قرار داشتند. (p=۰/۶۲۵)

بین آنتی بادی و میزان ریشه کنی (فراوانی موارد UBT منفی و مثبت) نیز ارتباط آماری معنی داری دیده نشد. البته در گروهی که CagA<sup>+</sup> بودند، ۲۵ بیمار (۶۹/۴۴٪) ریشه کنی و در گروهی که CagA<sup>-</sup> بودند، ۱۶ بیمار (۸۰٪) ریشه کنی اتفاق افتاده بود. به عبارت دیگر درصد ریشه کنی باکتری HP در گروه CagA<sup>-</sup> در حدود ۱۱٪ بیشتر بود ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود (p=۰/۵۳۳).

جدول ۱- مقایسه متغیرهای مورد مطالعه در افراد با ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری موفق و ناموفق.

Pvalue	ریشه کنی ناموفق	ریشه کنی موفق	
P=۰/۹۹۹	۴۲/۹۳	۴۴/۰۲	سن (میانگین)
P=۰/۲۵۲	۹ زن (۶۰٪)	۳۱ زن (۷۵/۶٪)	جنس
P=۰/۵۸۱	۳۳/۳۳ زخم پپتیک (۵ نفر)	۴۱/۵ زخم پپتیک (۱۷ نفر)	آندوسکوپی
p=۰/۵۳۳	۳/۷۳ مثبت (۱۱ نفر)	۶۱ مثبت (۲۵ نفر)	CagA

## بحث

همراهی معنی دار داشت، اما مشابه مطالعه ما ارتباطی مابین cagA و جنسیت و یا سن بیماران نیز مشاهده نگردید (۹). علت این عدم ارتباط شاید تعداد کم بیماران مورد مطالعه ما و یا حساسیت پایین تست سرولوژی برای کشف آنتی بادی cagA باشد. برای تعیین وجود cagA روشهای حساس تر مانند Real time PCR با ارزش می باشند (۱۰).

تأثیر این رژیم های درمانی بر ضد هلیکوباکتر پیلوری به عوامل متعددی بستگی دارد، برخی

در این مطالعه بر خلاف مطالعات دیگر هیچ گونه ارتباط معنی داری مابین وجود یا عدم وجود زخم در آندوسکوپی با آنتی بادی cagA بدست نیامد (P=۰/۶۲۵). آنتی بادی ها علیه پروتیین Cag A در بافت معدی و سرم قابل شناسایی هستند و وجود آنها بیانگر عفونتهای ایجاد شده توسط باکتری های با ویرولانسی بالاتر می باشد. در مطالعه ای انجام شده در برزیل ۸۲ باکتری از نمونه های بیوپسی جدا شد. ژن cagA در ۸۱/۷٪ بیماران یافت شد. وجود این ژن با زخم دئودنوم

یک عامل شکست درمانی با ۳ دارو می‌باشد و وجود *cagA* با افزایش پاسخ التهابی در سطح مخاط معده همراه می‌باشد و این خصوصیت سویه‌های *cagA*<sup>+</sup> را به داروها حساس‌تر می‌نماید (۲۰). در اکثر مطالعاتی که از درمان ۳ دارویی استفاده شده است، وجود *cagA* را بعنوان عامل پیش آگهی دهنده موفقیت درمان ذکر کرده‌اند ولی در مورد درمانهای ۴ دارویی مطالعات کافی در دسترس نمی‌باشد.

### نتیجه‌گیری

در مطالعه ما نیز که بیماران با ۴ دارو درمان شده‌اند که علت آن میزان بالای عدم پاسخ دهی به درمان سه دارویی می‌باشد، ارتباط بین میزان ریشه‌کنی عفونت و آنتی‌بادی *cagA* معنی‌دار نبوده است ( $p=0/533$ ) و برای اثبات این ارتباط و یا رد آن مطالعات با حجم نمونه بالاتر در این زمینه پیشنهاد می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه در قالب پایان نامه دوره دکتری تخصصی دکتر باران پرهیزکار انجام پذیرفت. نویسندگان این مقاله بدینوسیله تشکر و امتنان خود را نسبت به معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران، ابراز می‌دارند.

از این عوامل مربوط به باکتری و برخی مربوط به میزبان می‌باشد (۸،۹،۱۱). یکی از عوامل مهم مربوط به باکتری *cagA* می‌باشد که اطلاعات بسیار متفاوتی در مورد نقش *cagA* و ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری وجود دارد (۱۹-۱۲). در بررسی متاآنالیزی که Suzuki و همکاران انجام دادند، ارتباط ما بین ریشه‌کنی باکتری و وجود *cagA* تحلیل شد (۱۴).

۱۴ مطالعه شامل ۱۵۲۹ بیمار بررسی شد، نسبت خطر عدم موفقیت ریشه‌کنی در سوش‌های *cagA*<sup>-</sup> نسبت به *cagA*<sup>+</sup> عدد ۲ بدست آمد (۰/۰۰۱/۲/۴-۱/۶ CI: در این مطالعه برآیند نتایج ۱۴ مطالعه این بوده است که وجود *cagA* یک عامل پیش آگهی برای ریشه‌کنی موفق باکتری می‌باشد (۱۲)، اما Eising و همکاران نشان دادند که ریشه‌کنی موفق عفونت ارتباطی با *vacA*, *cagA* ندارد (۱۳). همچنین در مورد بیماران مبتلا به ITP مزمن وجود و یا عدم وجود آنتی‌بادی *cagA* با پاسخ به درمان بیماران رابطه معنی‌داری ندارد (۱۴)، در مطالعه‌ای انجام شده در ترکیه ۱۸۴ بیمار مبتلا به گاستریت مزمن که آلوده به هلیکوباکتریلوری بودند تحت درمان یک هفته‌ای با لانزوپرازول، آموکسی‌سیلین و کلاریترومایسین قرار گرفتند، ۱۲۷ بیمار (۶۹/۱٪) از نوع *cagA*<sup>+</sup> بودند. میزان کلی ریشه‌کنی ۸۲/۶٪ بوده که در گروه *cagA*<sup>+</sup>، ۸۷/۴٪ و در گروه *cagA*<sup>-</sup>، ۷۱/۹٪ گزارش شد و می‌توان نتیجه گرفت که عدم وجود *cagA*

### References

1. Crowe SE. Helicobacter infection, chronic inflammation, and the development of malignancy. *Curr opin gastroenterol* 2005; 21: 32-8.
2. Tombola F, Morbiato L, Del Giudice G, Rappuoli R, Zoratti M, Papini E. The Helicobacter pylori VacA toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia. *J Clin Invest* 2001; 108: 929-37.
3. Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Petracca R, Burrone D, Macchia G, et al. Molecular characterizations of the 128 kDa immuno-dominant antigen of Helicobacter pylori associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5791-5.

4. Spechler SJ, Fischbach L, Feldman M. Clinical aspects of genetic variability in *Helicobacter pylori*. *JAMA* 2000; 283:1264-6.
5. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Imanishi J. *Helicobacter pylori* cagA gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. *Gastroenterology* 1996; 110: 1744-52.
6. Weel JF, van der Hulst RW, Gerrits Y, Roorda P, Feller M, Dankert J, et al. The interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and *Helicobacter pylori*-related diseases. *J Infect Dis* 1996; 173: 1171-5.
7. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Iruin EJ, Hunt RH. meta-analysis of relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *gastroenterology*. 2003; 125: 1636-44.
8. Zhao JJ, Wang JB, Yang L, Li Y. Influence of *Helicobacter pylori* genotype on triple eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2251-55.
9. Magalhaes AF, Carvalhaes A, Natan-Eisig J, Paraiso-Ferraz JG, Trevisan M, Zaterkaad S. CagA status and *Helicobacter pylori* eradication among dyspeptic patients. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 441-4.
10. Yamazaki S, Kato S, Matsukura N, Ohtani M, Ito Y, Suto H, et al. Identification of *Helicobacter pylori* and the cagA genotype in gastric biopsies using highly sensitive real-time PCR as a new diagnostic tool. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 2005; 44: 261-268.
11. Zambon CF, Fasolo M, Basso D, D'Odorico A, Stranges A, Navaqlia F, et al. Clarithromycin resistance, tumor necrosis factor alpha gene polymorphism and mucosal inflammation affect *H. pylori* eradication success. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1506-14.
12. Suzuki T, Matsuk, Sawaki A, Ito H, Hirose K, Wakai K, et al. systemic review and meta-analysis: importance of cagA status for successful eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment pharmacol ther* 2006; 24: 273-80.
13. Eisig JN, Zaterka S, Silva FM, Malfertheiner P, Mattar R, Rodriguez TN, et al. *Helicobacter pylori* recurrence in patients with duodenal ulcer: Clinical, endoscopic, histologic, and genotypic aspects. A 10-year Brazilian series. *Helicobacter* 2006; 11:431-5.
14. Suzuki T, Matsushima M, Masui A, Watanabe K, Takagi A, Ogawa Y, Shirai T, Mine T. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura-a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1265-70.
15. Xia HH, Talley NJ, Blum AL, O'Morain CA, Stolte M, Bolling-Sternevald E, Mitchell HM. Clinical and pathological implications of IgG antibody responses to *Helicobacter pylori* and its virulence factors in non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 935-43.
16. Russo F, Berloco P, Cuomo R, Caruso ML, Di Matteo G, Giorgio P, et al. *Helicobacter pylori* strains and histologically-related lesions affect the outcome of triple eradication therapy: a study from southern Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 421-8.
17. Chaudhuri S, Chowdhury A, Datta S, Mukhopadhyay AK, Chattopadhyaya S, Saha DR, et al. Anti-*Helicobacter pylori* therapy in India: differences in eradication efficiency associated with particular alleles of vacuolating cytotoxin (vacA) gene. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 190-5.
18. Rudi J, Reuther S, Sieg A, Hoerner M, Stremmel W. Relevance of underlying disease and bacterial vacA and cagA status on the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion* 2002; 65: 11-5.
19. Bommelaer G, Bruley Des Varannes S, Flejou JF, Matysiak T, Poynard T, Richard A, et al. CagA status and virulence of *Helicobacter pylori* strains. Results of a French multicentric prospective study. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: 1084-9.
20. Saru M, Goksel G, Ozkaya S, Guclu F, Ozbakkaloglu B, Yuceyar H. The effect of CagA status on response to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 1435-9.