

## TIỂU ĐẢO BỆNH SINH CỦA HELICOBACTER PYLORI Ở UNG THƯ DẠ DÀY TẠI VIỆT NAM

Vũ Văn Khiên<sup>1</sup>, Trần Thị Huyền Trang<sup>1</sup>, Phạm Hồng Khánh<sup>2</sup>, Phan Quốc Hoàn<sup>1</sup>, Nguyễn Quang Duật<sup>2</sup>, Trần Thanh Huyền<sup>1</sup>, Trịnh Xuân Hùng<sup>1</sup>, Bùi Thanh Thuyết<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Nhiễm vi khuẩn *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) có liên quan đến một số bệnh dạ dày. Gen *cag-PAI* được xếp là một trong yếu tố độc lực quan trọng của *H. pylori*. Các nghiên cứu cho biết tần suất của *cag-PAI* chiếm 60-70% trong tổng các chủng *H. pylori* phương Tây và 100% cho các chủng *H. pylori* Đông Á. Tại Việt Nam, gen *cag-PAI* chưa được nghiên cứu nhiều. **Mục tiêu:** Nghiên cứu tìm hiểu vai trò của *cag-PAI* trong bệnh lý dạ dày và mối liên quan của *cag-PAI* với ung thư dạ dày tại Việt Nam. **Đối tượng & phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang trên 623 bệnh nhân nhiễm *H. pylori* trong đó có: UTDD (n=154), LDD (n=129), LTT (n=161) và VDDM (n=179). Chẩn đoán UTDD và VDDM dựa mô bệnh học. Tình trạng *cag-PAI* được xác định bằng kỹ thuật Realtime-PCR. **Kết quả:** Tỷ lệ *cag-PAI* (+) ở UTDD tăng cao nhất (100%) so với *cag-PAI* (+) ở bệnh nhân: LDD (89,9%), LTT (90%), VDDM (78,2%). Tỷ lệ *cag-PAI* nguyên vẹn tăng cao có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ) ở bệnh nhân UTDD (90,3%), LDD (88,4%), LTT (87,6%) so với *cag-PAI* nguyên vẹn ở VDDM (76,5%). Tỷ lệ *cag-PAI* nguyên vẹn tăng cao có ý nghĩa ở UTDD tít III so với *cag-PAI* nguyên vẹn ở UTDD tít I-II. Tỷ lệ gen *cag-PAI* nguyên vẹn ở bệnh nhân UTDD thể lan tỏa-hỗn hợp tăng cao hơn có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ) so với *cag-PAI* nguyên vẹn ở UTDD thể ruột. **Kết luận:** Tỷ lệ *cag-PAI* nguyên vẹn tăng cao ở bệnh nhân UTDD, liên quan chặt chẽ đến hình thái nội soi và mô bệnh học ở bệnh nhân ung thư dạ dày tại Việt Nam

**Từ khóa:** *Helicobacter pylori*, *cag* pathogenicity island, ung thư dạ dày, viêm dạ dày mạn, loét dạ dày, loét tá tràng.

### SUMMARY

#### THE HELICOBACTER PYLORI CAG PATHOGENICITY ISLAND IN GASTRIC CANCER IN VIETNAM

**Background:** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is associated with some gastric diseases. *cag-PAI* gene is classified as one of the important virulence factors of *H. pylori*. Studies show that the frequency of *cag-PAI* accounts for 60-70% of all Western *H. pylori* strains and 100% for East Asian *H. pylori* strains. In Vietnam, the *cag-PAI* gene has not been studied

much. **Aim:** Study on the role of *cag-PAI* in gastric pathology and the association of *cag-PAI* with gastric cancer in Vietnam. **Subjects and methods:** A cross-sectional study of 623 patients with *H. pylori* infection, including: Gastric cancer (n = 154), gastric ulcer (n = 129), duodenal ulcer (n = 161) and chronic gastritis (n = 179). Diagnosis of gastric cancer and chronic gastritis based on histopathology. *Cag-PAI* status was determined by Realtime-PCR technique. **Results:** The rate of *cag-PAI* (+) in gastric cancer (100%), significantly higher than *cag-PAI* (+) in patients with gastric ulcer (89.9%), duodenal ulcer (90%), chronic gastritis (78.2%). The rate of intact *cag-PAI* was significantly increased ( $p < 0.05$ ) in patients with gastric cancer (90.3%), gastric ulcer (88.4%), duodenal ulcer (87.6). % compared with intact *cag-PAI* in chronic gastritis (76.5%). The percentage of intact *cag-PAI* was significantly increased ( $p < 0.05$ ) in type III gastric cancer compared with intact *cag-PAI* in type I-II gastric cancer. The percentage of intact *cag-PAI* gene in patients with diffuse-mixed gastric cancer was significantly higher ( $p < 0.05$ ) than intact *cag-PAI* in intestinal gastric cancer. **Conclusion:** The rate of intact *cag-PAI* is high in gastric cancer patients, closely related to endoscopic morphology and histopathology in gastric cancer patients in Vietnam..

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, *cag* pathogenicity island, gastric cancer, chronic gastritis

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đảo bệnh sinh *cag* (*cag* pathogenicity island, viết tắt: *cag PAI*) là cụm gene khoảng 40kb, được phát hiện bởi Censini S và cs vào năm 1996. Cụm gen gồm 2 đoạn: đoạn *cag I* xuôi dòng (downstream *cag I*) chứa 16 gene và đoạn *cag II* ngược dòng (upstream *cag II*) chứa 16 gene [1]. Gen *cag-PAI* được xếp là một trong yếu tố độc lực quan trọng của vi khuẩn *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Các nghiên cứu cho biết tần suất của *cag-PAI* chiếm 60-70% trong tổng các chủng *H. pylori* phương Tây và 100% cho các chủng *H. pylori* Đông Á [1]. Phần lớn, các chủng vi khuẩn *H. pylori* đều có thể gây viêm dạ dày mạn, nhưng những chủng chứa *cag-PAI* (+) thì có nguy cơ gây viêm dạ dày mạn, viêm teo niêm mạc dạ dày, dị sản ruột, loạn sản ruột và ung thư dạ dày cao hơn so với những chủng *H. pylori* có *cag-PAI* (-) [1]. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về *cag-PAI* của *H. pylori* ở bệnh nhân có bệnh lý dạ dày chưa được thực hiện. Từ năm 2019, được sự tài trợ của Bộ Khoa học

<sup>1</sup>Bệnh viện TWQĐ 108

<sup>2</sup>Học viện Quân Y

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Văn Khiên

Email: vuvankhien108@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài: 20.5.2023

Ngày phản biện khoa học: 12.5.2023

Ngày duyệt bài: 25.5.2023

Công nghệ Việt Nam, đề tài nghị định thư Việt Nam- Nhật Bản đã được triển khai tại Viện nghiên cứu khoa học Y Dược lâm sàng 108 mang tên mã số: NĐT.66.JPN/16. Đề tài nghiên cứu với mục tiêu: tỷ lệ cag-PAI ở bệnh lý dạ dày và mối liên quan giữa cag-PAI với ung thư dạ dày.

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng.** Đối tượng nghiên cứu gồm 623 bệnh nhân, bao gồm: UTDD (n = 154), loét dạ dày (n = 129), loét tá tràng (n = 161), VDDM (n = 179), đến khám bệnh và điều trị tại bệnh viện TWQĐ 108 và bệnh viện 103- Học viện Quân y từ 8/2019 đến 5/2022. Chẩn đoán UTDD và VDDM dựa mô bệnh học. Chẩn đoán loét dạ dày, loét tá tràng dựa trên hình ảnh nội soi. Chẩn đoán nhiễm H. pylori khi cả 2 phương pháp urease nhanh và PCR trên mẫu sinh thiết dương tính.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Đã phẫu thuật dạ dày tá tràng, đã dùng các thuốc (kháng sinh, bismuth, NSAIDs) trong vòng 4 tuần, đã dùng thuốc (kháng thụ thể H2, ức chế bơm proton) trong vòng 2 tuần trước khi nghiên cứu.

**2.2. Phương pháp**

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả, cắt ngang  
 - Các bước tiến hành: Lập hồ sơ, nội soi dạ dày, nhận định tổn thương, lấy mẫu sinh thiết theo quy trình đã thống nhất. Hình ảnh đại thể: UTDD (phân loại Borrmann), hình ảnh VDDM (phân loại của Sydney cập nhật 1999). Hình ảnh mô bệnh học theo phân loại Lauren. Mảnh sinh thiết xét nghiệm PCR chẩn đoán H. pylori và kiểu gen oipA được cố định trong môi trường vận chuyển (transport medium), cắt ngay vào tủ lạnh 4<sup>o</sup>C trong vòng 24 giờ, sau đó chuyển sang lưu giữ ở -80<sup>o</sup>C và xử lý tại khoa Sinh học phân tử - Bệnh viện TWQĐ 108.

- DNA của H. pylori từ mảnh sinh thiết được tách bằng kit Monarch<sup>®</sup> Genomic DNA Purification Kit (NEB, Mỹ), được tinh sạch. Cag-PAI được xác định thông qua 2 trạng thái: cag-PAI dương tính và âm tính

**2.3. Xử lý số liệu:** Theo thuật toán thống kê y học bằng phần mềm STATA 14.2.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**Bảng 3.1. Tỷ lệ và đặc tính của gen cag-PAI**

Đối tượng	cag-PAI (+) n (%)	Cag-PAI nguyên vẹn n (%)	Cag-PAI một phần n (%)	Cag-PAI (-) Âm tính
UTDD (n = 154)	154/154 (100)	139/154 (90,3)	15/154 (9,7)	
Loét dạ dày (n = 129)	116/129 (89,9)	114/129 (88,4)	2/129 (1,5%)	13/129 (10,1)
Loét tá tràng (n = 161)	145/161 (90,0)	141/161 (87,6)	4/161 (2,4)	16/161 (10)
VDDM (n = 179)	140/179 (78,2)	137/179 (76,5)	3/179 (1,7)	39/179 (21,8)
<b>Tổng (n = 623)</b>	<b>555/623 (89,0)</b>	<b>531/623 (85,2)</b>	<b>24/623 (3,8)</b>	68/623 (10,9)

**Nhận xét:** Tỷ lệ cag-PAI (+) ở bệnh nhân UTDD tăng cao hơn có ý nghĩa so với cag-PAI (+) ở bệnh nhân loét dạ dày, loét tá tràng và VDDM (p < 0,05).

**Bảng 3.2. Tỷ lệ cag-PAI của H. pylori ở 4 nhóm nghiên cứu**

Đối tượng	cag-PAI nguyên vẹn n (%)	cagT (+) n (%)	cagE (+) n (%)
UTDD (n = 154)	139/154 (90,3)	138/154 (89,6)	139/154 (90,3)
Loét dạ dày (n = 129)	114/129 (88,4)	118/129 (91,5)	114/129 (88,4)
Loét tá tràng (n = 161)	141/161 (87,6)	140/161 (86,9)	141/161 (87,6)
VDDM (n = 179)	137/179 (76,5)	135/179 (75,4)	138/179 (77,0)
<b>Tổng (n = 623)</b>	<b>531/623 (85,2)</b>	<b>531/623 (85,2)</b>	<b>532/623 (85,4)</b>

**Nhận xét:** Tỷ lệ các gen: cag-PAI, cagT, cagE dương tính ở cả 3 nhóm bệnh nhân: UTDD, loét dạ dày và loét tá tràng đều tăng cao hơn có ý nghĩa (p < 0,05) so với tỷ lệ gen: cag-PAI, cagT, cagE dương tính ở bệnh nhân VDDM.

**Bảng 3.3. Mối liên quan gen cag-PAI với đặc điểm UTDD**

Hình ảnh nội soi	Gen cag-PAI		Tổng	p
	Dương tính (n, %)	Âm tính (n, %)		
Nữ	29/31 (93,5)	2/31 (6,5)	31	> 0,05
Nam	110/123 (89,4)	13/123 (10,6)	123	
< 50 tuổi	84/93 (90,3)	9/93 (9,7)	93	> 0,05
≥ 50 tuổi	55/61 (90,1)	6/61 (9,9)	61	
Borrmann týp I-II	40/51 (78,4)	11/51 (21,6)	51	< 0,05
Borrmann týp III	99/103 (90,3)	10/103 (9,7)	103	

Thể ruột	74/86 (86,0)	12/86 (124,0)	86	< 0,05
Lan tỏa & hỗn hợp	65/68 (95,6)	3/68 (4,4)	68	

**Nhận xét:** Tỷ lệ gen cag-PAI dương tính ở bệnh nhân UTDD tít III tăng cao hơn có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ) ở UTDD tít I-II. Tỷ lệ gen cag-PAI dương tính ở bệnh nhân UTDD thể lan tỏa-hỗn hợp tăng cao hơn có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ) ở UTDD thể ruột.

#### IV. BÀN LUẬN

**4.1. Tỷ lệ cag-PAI của H. pylori ở nhóm nghiên cứu.** Ung thư dạ dày là một loại ung thư khá phổ biến trên thế giới và nguy cơ tử vong rất cao, nếu như bệnh nhân không được phát hiện sớm. Nhiễm khuẩn H. pylori đã được coi là một trong tác nhân số I gây UTDD trên thế giới. Tuy nhiên, khả năng gây bệnh của H. pylori thì phụ thuộc vào yếu tố độc lực của vi khuẩn hay là tính đa hình gen (genetic polymorphism) của H. pylori. Đảo gây bệnh sinh cagA (cag-pathogenicity island: cag-PAI) là một tổ hợp gene, có 3 chức năng chính [2-5]:

- Chứa gen cagA- một gen quan trọng có khả năng cao gây UTDD
- Mã hóa hệ thống tiết tít IV để vận chuyển các thành phần của vi khuẩn như protein cagA, peptidoglycan và các thành phần vào trong tế bào của vật chủ gây tổn thương niêm mạc dạ dày
- Kích thích giải phóng các cytokine viêm từ các tế bào vật chủ, trong đó có Interleukine 8 (IL-8).

Ba đặc tính này phối hợp chặt chẽ với nhau, đưa đến phản ứng viêm, dị sản ruột, loạn sản ruột và UTDD. Tuy nhiên, cho đến nay, các nghiên cứu tổng thể về cag-PAI còn ít [3-5] và hầu như đều lấy kết quả xét nghiệm về cagA là đại diện cho sự hiện diện của cag-PAI. Mức độ thể hiện của cag-PAI ở 3 mức độ: cag-PAI nguyên vẹn (intact cag-PAI), cag-PAI bị xóa một phần (Partially deleted cag-PAI) và cag-PAI bị xóa hoàn toàn (completely deleted cag-PAI) hay còn gọi là cag-PAI âm tính. Cag-PAI được có là dương tính bao gồm: cag-PAI nguyên vẹn và cag-PAI một phần

Kết quả trong bảng 3.1 cho biết tỷ lệ cag-PAI (+) ở bệnh nhân UTDD chiếm tỷ lệ 154/154 (100%), cao hơn so với cag-PAI (+) ở bệnh nhân LDD (89,9%), LHTT (90%) và VDDM (78,2%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Kết quả cũng cho biết tỷ lệ cag-PAI nguyên vẹn ở bệnh nhân UTDD (90,3%), LDD (88,4%), LTT (87,6%) đều tăng cao hơn có ý nghĩa ( $p < 0,05$ )

so với tỷ lệ cag-PAI nguyên vẹn ở bệnh nhân VDDM (76,5%).

Bảng 3.2. trình bày về cag-PAI nguyên vẹn và 2 gen khác: cagT và cagE. Kết quả nghiên cứu cho biết, tỷ lệ gen cag-PAI dương tính ở bệnh nhân UTDD (90,3%), loét dạ dày (88,4%), loét tá tràng (87,6%) đều tăng cao hơn có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ) so với tỷ lệ gen cag-PAI dương tính ở bệnh nhân VDDM (76,5%). Cũng tương tự như vậy, tỷ lệ gen cagT, cagE dương tính ở cả 3 nhóm (UTDD, loét dạ dày, loét tá tràng) đều tăng cao có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ) so với tỷ lệ gen cagT, cagE dương tính ở bệnh nhân VDDM

Các nghiên cứu ở Nhật Bản và Hàn Quốc [6],[7], nơi có tỷ lệ mắc UTDD cao trên thế giới cũng thấy rằng tỷ lệ gen cag-PAI và các gen đơn lẻ của cag-PAI đều tăng cao ở bệnh nhân UTDD, loét dạ dày và loét tá tràng.

Năm 2001, Ikenoue T và cs [16] khi nghiên cứu trên 204 mẫu H. pylori ở người Nhật Bản. Kết quả nghiên cứu cho biết tỷ lệ cag-PAI nguyên vẹn ở bệnh nhân loét dạ dày là 53/53 (100%), ở ung thư dạ dày là: 55/55 (100%). Riêng đối với bệnh nhân viêm dạ dày mạn thì tỷ lệ cag-PAI nguyên vẹn, bị xóa một phần và xóa hoàn toàn là: 89/96 (92,7%); 5/96 (5,2%) và 2/96 (2,1%). Kết quả nghiên cứu cũng cho biết tỷ lệ dương tính cho từng gen riêng rẽ cũng cao, cụ thể như sau: Tỷ lệ cagT, cagE và cagA dương tính tương ứng là: 197/204 (96,6%); 197/204 (96,6%) và 202/204 (99,0%).

Trong nhiều thập kỷ qua, Hàn Quốc là một quốc gia có tỷ lệ mắc UTDD rất cao và có sự khác biệt rõ rệt so với các châu lục khác và ngay cả trong khu vực châu Á. Năm 2002, Hsu PI và cs [7] tiến hành nghiên cứu sự hiện diện về tỷ lệ cag-PAI và các gen cụ thể ở 120 mẫu H. pylori ở người Hàn Quốc ( $n = 60$ ) và Columbia ( $n = 60$ ). Kết quả nghiên cứu cho biết tỷ lệ của các alen tại vị trí đoạn cag I xuôi dòng và cag II ngược dòng ở người Hàn Quốc đều tăng cao có ý nghĩa so với người Columbia. Kết quả này được thể hiện trên bảng 4.1.

**Bảng 4.1. Phân bố alen cag-PAI ở người Hàn Quốc & Columbia [199]**

Cag-PAI	Tổng ( $n = 120$ )	Người Hàn Quốc ( $n = 60$ )	Người Columbia ( $n = 60$ )	p
Khu vực cag I				

cagA	109 (93%)	60 (100%)	49 (82%)	0,010
cagE	107 (89%)	58 (97%)	49 (82%)	0,016
cagG	104 (87%)	56 (93%)	48 (80%)	0,032
cagM	107 (89%)	58 (97%)	49 (82%)	0,016
<b>Khu vực cag II</b>				
cagT	108 (90%)	59 (98%)	49 (82%)	0,004
ORF 13	108 (90%)	59 (98%)	49 (82%)	0,004
ORF 10	108 (90%)	59 (98%)	49 (82%)	0,004

Những kết quả này cho thấy cag-PAI đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của dạ dày và giải thích một phần lý do làm tăng tỷ lệ mắc UTDD tại Nhật Bản và Hàn Quốc.

Tuy nhiên, cũng tại châu Á, tần suất mắc UTDD không giống nhau và được chia thành 3 mức mắc bệnh khác nhau: Cao, trung bình, thấp. Ấn độ, nơi tần suất mắc *H. pylori* và UTDD ở mức thấp. Do vậy, kết quả xét nghiệm về cag-PAI có khác so với các nước có tần suất mắc UTDD mức cao và trung bình. Nghiên cứu của Ali M và cs [8] tại Ấn Độ (năm 2005) trên 174 bệnh nhân gồm: loét tá tràng (n =58), loét dạ dày (n=46), UTDD (n = 14) và VDDM (n = 56). Kết quả nghiên cứu cho biết: Tỷ lệ cag-PAI nguyên vẹn (dương tính) ở bệnh nhân UTDD và loét dạ dày chiếm tỷ lệ khá cao, tương ứng là: 85,7% và 97,8%. Trong khi đó, cag-PAI nguyên vẹn (dương tính) ở bệnh nhân loét tá tràng và VDDM chiếm tỷ lệ rất thấp, tương ứng là: 6,9% và 7,1%. Tác giả cho rằng gen cag-PAI của *H. pylori* có liên quan đến UTDD, LDD tại Ấn Độ.

Do cag-PAI của *H. pylori* đóng vai trò quan trọng trong bệnh lý dạ dày nói chung và trong UTDD nói riêng, chúng tôi đã trình bày về mối liên quan giữa cag-PAI với đặc điểm ở bệnh nhân UTDD. Kết quả nghiên cứu trình bày trong bảng 3.2. cho biết tỷ lệ cag-PAI dương tính có liên quan đến đặc điểm hình thái của UTDD (theo phân loại của Borrmann) và theo đặc điểm về mô bệnh học của UTDD (theo phân loại của Lauren). Kết quả nghiên cứu cụ thể trong bảng 3.2 cho biết tỷ lệ cag-PAI dương tính ở UTDD tít III: 74/87 (86,0%) tăng cao hơn có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ) so với tỷ lệ cag-PAI dương tính ở UTDD tít I-II: 40/51 (78,4%). Cũng tương tự như vậy, tỷ lệ cag-PAI dương tính ở UTDD thể lan tỏa-hỗn hợp tăng hơn so với thể ruột ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, các công bố nghiên cứu về cag-PAI với hình ảnh đại thể và mô bệnh học UTDD còn rất ít và tập trung chủ yếu dựa trên nghiên cứu về cagA, một gen chủ đạo của cag-PAI.

## V. KẾT LUẬN

\* Tỷ lệ các gen: cag-PAI, cagT, cagE dương

tính ở cả 3 nhóm bệnh nhân: UTDD, loét dạ dày và loét tá tràng đều tăng cao hơn có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ) so với tỷ lệ gen: cag-PAI, cagT, cagE dương tính ở bệnh nhân VDDM.

\* Tỷ lệ gen cag-PAI dương tính ở bệnh nhân UTDD tít III tăng cao hơn có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ) ở UTDD tít I-II (theo phân loại Borrmann). Tỷ lệ gen cag-PAI dương tính ở bệnh nhân UTDD thể lan tỏa-hỗn hợp tăng cao hơn có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ) ở UTDD thể ruột.

## VI. LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Bộ Khoa học và Công nghệ trong đề tài nghị định thư Việt Nam – Nhật Bản, đề tài mã số NĐT.66.JPN/19 (Chủ nhiệm đề tài PGS. TS Vũ Văn Khiên).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Noto JM, Richard MPJ.** The Helicobacter pylori cag Pathogenicity Island. *Methods Mol Biol* 2012; 921: 41-50
2. Maeda S, Yoshida H, Ikenoue T, et al. Structure of cag pathogenicity island in Japanese Helicobacter pylori isolates. *Gut* 1999;44: 336-341
3. **Nguyen LT, Uchida T, Murakami K, et al.** Helicobacter pylori virulence and the diversity of gastric cancer in Asia. *Journal of Medical Microbiology* 2008;57: 1445-1453
4. **Cover TL.** Helicobacter pylori diversity and gastric cancer risk. *Minireview* 2016;7(1): e01869-15
5. **Liévano FC, Gama ET, Hernández MMB, et al.** Cag-PAI pathogenicity island of Helicobacter pylori and its association to preneoplastic lesions and gastric cancer. *Revista U.D.C.A Actualidad & Divulgación Científica* 2018;21(2): 309-318
6. **Ikenoue T, Maeda S, Ogura K, et al.** Determination of Helicobacter pylori virulence by simple gene analysis of the cag Pathogenicity Island. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2001;8(1): 181-186
7. **Hsu PI, Il-ran Hwang, Cittelly D, Yamaoka Y, et al.** Clinical presentation in relation to diversity within the Helicobacter pylori cag Pathogenicity Island. *The American Journal of Gastroenterology* 2002;97(9): 2231-2238
8. **Ali M, Khan AA, Tiwari SK, et al.** Association between cag-pathogenicity island in Helicobacter pylori isolates from peptic ulcer, gastric carcinoma, and nonulcer dyspepsia subjects with histological changes. *World J Gastroenterol* 2005;11(43): 6815-6822