



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکتراى حرفه‌ای رشته پزشکی

عنوان:

بررسی تغییرات بیان ژن hTERT در بافت معده بیماران مبتلا به

عفونت هلیکوباکتر پیلوری

نگارش:

محمد رضا فصاحتی

اساتید راهنما:

دکتر امیراحمد عرب زاده

دکتر علیرضا شایگان نژاد

اساتید مشاور:

دکتر یاسمین پهلوان

دکتر فرهاد پورفری

خرداد ۱۴۰۲

شماره پایان نامه:

۰۱۰۳۵

گواهی اصالت پایان نامه

اینجانب دانشجوی مقطع دکتری رشته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تایید می‌نمایم که:

- این پایان نامه بر اساس نتایج بررسیها/ تحقیقات انجام یافته توسط اینجانب تحت راهنمای بوده و بوسیله خودم انشا گردیده است و در صورت استفاده از نتایج پژوهش‌ها و یا آثار دیگران بلافاصله به مرجع مورد استفاده استناد شده است و در قسمت منابع و مأخذ مشخصات مرجع به طور کامل ذکر گردیده است.

- مسئولیت صحت مطالب مندرج در این پایان‌نامه به طور کامل با اینجانب است.

- این پایان نامه قبلاً برای دریافت هیچ مدرک تحصیلی (هم سطح، پایین تر یا بالاتر) در سایر دانشگاه‌ها و موسسات آموزش عالی ارائه نشده است.

- کلیه حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه و هر گونه محصول مستخرج از آن اعم از مقالات، چاپ کتاب و ثبت اختراع به دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تعلق دارد و هرگونه استفاده از اطلاعات و یا نتایج، واگذاری اطلاعات به افراد دیگر، چاپ، تکثیر، نسخه‌برداری، ترجمه و اقتباس از این پایان‌نامه بدون اخذ اجازه کتبی از دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ممنوع است.

- کلیه مقالات مستخرج از این پایان‌نامه تحت نام دانشگاه علوم پزشکی اردبیل (Ardabil University of Medical sciences) به عنوان وابستگی نویسنده اول یا مسئول و با اطلاع و اجازه تمامی اساتید راهنما و مشاور به چاپ رسیده یا خواهد رسید.

- چنانچه در هر مقطع زمانی، خلاف موارد فوق ثابت شود، عواقب ناشی از آن را می‌پذیرم و دانشگاه مجاز است با اینجانب مطابق با ضوابط و مقررات رفتار نموده و در صورت برخورد قانونی، هیچ گونه ادعایی نخواهم داشت.

نام و نام خانوادگی دانشجو

امضا و تاریخ

- بدینوسیله اصال و صحت نتایج این پایان‌نامه مورد تایید اینجانب، استاد راهنما می‌باشد.

نام و نام خانوادگی استادراهنما

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده.....
۳	فصل اول مقدمه.....
۴	۱-۱- اهمیت موضوع و انگیزه تحقیق.....
۶	۱-۲- اهداف پژوهش.....
۶	۱-۲-۱- هدف کلی.....
۶	۱-۲-۲- اهداف اختصاصی.....
۷	۱-۳- سوالات و فرضیات مطالعه.....
۷	۱-۴- تعریف واژه‌ها.....
۹	فصل دوم بررسی متون.....
۱۰	۲-۱- عفونت هلیکوباکتر پیلوری.....
۱۰	۲-۱-۱- اپیدمیولوژی.....
۱۱	۲-۱-۲- انتقال.....

- ۱۲..... ۲-۱-۳- محل های کولونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری.....
- ۱۳..... ۲-۱-۴- پاتوژنز.....
- ۱۵..... ۲-۱-۵- اوره آز و بقا تحت شرایط اسیدی معده.....
- ۱۶..... ۲-۱-۶- تاژک ها و حرکت به سمت سلول های اپی تلیوم.....
- ۲۰..... ۲-۱-۷- ادهزین ها و اتصال به گیرنده های سطح سلولی.....
- ۲۰..... ۲-۱-۸- توکسین و آسیب بافتی میزبان.....
- ۲۰..... ۲-۱-۸-۱- ژن وابسته به سیتوتوکسین A.....
- ۲۲..... ۲-۱-۸-۲- سیتوتوکسین واکوئل زای A.....
- ۲۳..... ۲-۱-۹- عوارض بالینی عفونت هلیکوباکتر پیلوری.....
- ۲۴..... ۲-۱-۱۰- تشخیص.....
- ۲۵..... ۲-۱-۱۰-۱- آزمایشات غیرتهاجمی.....
- ۲۶..... ۲-۱-۱۰-۲- آزمایشات تهاجمی.....
- ۲۷..... ۲-۱-۱۱- درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری.....
- ۳۰..... ۲-۲- تلومراز ترانس کریپتاز معکوس.....
- ۳۵..... ۲-۳- فعالیت آنزیم تلومراز و تومور معده و پاتوژنز هلیکوباکتر پیلوری.....
- ۳۶..... ۲-۴- بررسی متون.....

۴۰..... فصل سوم مواد و روش کار.....

- ۴۱..... ۳-۱- نوع پژوهش.....

- ۳-۲- جمعیت مورد مطالعه و زمان انجام مطالعه..... ۴۱
- ۳-۳- حجم نمونه ۴۱
- ۳-۴- معیارهای ورود به مطالعه ۴۳
- ۳-۵- معیار خروج از مطالعه ۴۳
- ۳-۶- روش گردآوری اطلاعات ۴۳
- ۳-۷- روش تجزیه و تحلیل داده‌ها و بررسی آماری..... ۴۵
- ۳-۸- ملاحظات اخلاقی ۴۶
- ۳-۹- جدول متغیرهای مطالعه ۴۶

فصل چهارم نتایج ۴۷

- ۴-۱- اطلاعات دموگرافیک و خصوصیات بالینی گروه‌ها ۴۸
- ۴-۲- نتایج بیان ژن hTERT در بیماران مبتلا به عفونت هلیکوباکتریلوری ۴۹
- ۴-۲-۱- ارزیابی کیفی RNA استخراج شده ۴۹
- ۴-۲-۲- بیان ژن hTERT در بیماران مبتلا به عفونت هلیکوباکتریلوری ۵۰
- ۴-۲-۳- بیان میزان بیان ژن hTERT در زیرگروه‌های مورد مطالعه ۵۲

فصل پنجم بحث ۵۴

- ۵-۱- بحث ۵۵
- ۵-۲- محدودیت‌های مطالعه ۵۹

۶۰.....۳-۵- نتیجه گیری

۶۱.....۴-۵- پیشنهادات

۶۲.....۵-۵- ترجمان دانش

۶۳..... منابع

فهرست جدول‌ها

جدول ۱-۲: رژیم های مورد استفاده در درمان عفونت هلیکوباکتر ۲۳
پیلوری.....

جدول ۱-۳: متغیرهای ۴۴
مطالعه.....

جدول ۱-۴. مشخصات دموگرافیک، بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به عفونت
هلیکوباکتر ۴۶
پیلوری.....

فهرست شکل ها و نمودارها

- شکل ۲-۱: محل هایی در بدن با شواهد وجود هلیکوباکتر پیلوری..... ۱۳
- شکل ۲-۲: دیاگرام شماتیک عفونت و پاتوژنز هلیکوباکتر پیلوری..... ۱۴
- شکل ۲-۳: مدل کنونی آبشار تنظیم کننده رونوسی فلاژلار برای بیوسنتز تاژک هلیکوباکتر پیلوری..... ۱۹
- شکل ۲-۴: TERT مهم ترین زیر واحد تلومراز..... ۳۳
- شکل ۴-۱: الکتروفورز نمونه های RNA استخراج شده..... ۴۸
- شکل ۴-۲: تصویر نمونه ای از منحنی ذوب داده های حاصل از اندازه گیری بیان hTERT. ۴۸
- شکل ۴-۳: مقایسه میزان بیان ژن hTERT در بیماران مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری.. ۴۹
- شکل ۴-۴: میزان بیان ژن hTERT در زیرگروه های مورد مطالعه..... ۵۰

فهرست علائم اختصاری

BabA: Pylori antigen binding adhesin

CagA: Cytotoxin associated gene A

cagPAI: Helicobacter pylori cag Pathogenicity Island

DNA: Deoxyribonucleic acid

Fl: Flagellin

hTERT: human Telomerase Reverse Transcriptase

IL: Interleukin

MET: Mesenchymal-epithelial transition factor

NAP: Neutrophil-activating protein

NF- κ B : Nuclear factor kappa B

pH: Potential of Hydrogen

Pse: pseudaminic acid

RNA: Ribonucleic acid

SabA: Sialic acid-binding adhesin

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TERC: Telomerase RNA component

TERT: Telomerase Reverse Transcriptase

TNF α : Tumor necrosis factor alpha

ure: urea channel

VacA: vacuolating cytotoxin A

بررسی تغییرات بیان ژن hTERT در بافت معده بیماران مبتلا به عفونت

هلیکوباکتر پیلوری

چکیده

زمینه: تلومراز ریورس ترانسکریپیتاز (hTERT)، زیرواحد کاتالیتیک آنزیم تلومراز است و از کوتاه شدن انتهای کروموزوم ها در هنگام همانندسازی DNA جلوگیری می کند. اختلال بیان ژن hTERT در آپوپتوز، استرس اکسیداتیو و ناپایداری کروموزوم ها و در پاتوژنز بیماری ها نقش بسیار مهمی دارد. عفونت هلیکوباکتر پیلوری، تولید رادیکال های آزاد اکسیژن را در التهاب مزمن تحریک می کند. در مطالعات گذشته، نقش هلیکوباکتر پیلوری در تنظیم بیان ژن hTERT در بافت معده بیماران بررسی نشده است.

هدف: تعیین تغییرات بیان ژن hTERT در بافت معده بیماران مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری

مواد و روش کار: در این مطالعه مقطعی ۱۰۰ نمونه شامل ۵۰ نمونه مثبت از نظر ابتلا به هلیکوباکتر پیلوری و ۵۰ نمونه منفی از نظر ابتلا به هلیکوباکتر پیلوری تهیه گردید. از بافت های تهیه شده RNA استخراج شد. سپس cDNA از آن تهیه گردید و در انتها میزان بیان ژن hTERT با استفاده از روش Real Time PCR اندازه گیری شد. تحلیل میزان بیان ژن ها با استفاده از آزمون sample t-test در محیط نرم افزار SPSS 22 انجام شد.

یافته ها: میانگین سنی افراد شرکت کننده ۴۵/۲±۱۴/۳ سال بود و ۴۵ نفر (۴۵٪) مرد و ۵۵ نفر (۵۵٪) زن بودند. ۳۵ شرکت کننده (۳۵٪) سیگاری بودند. ۳۸ شرکت کننده (۳۸٪) سابقه عود علائم را ذکر می کردند و ۵۷ شرکت کننده (۵۷٪) از افراد تحت درمان آنتی بیوتیکی قرار

گرفته بودند. در این مطالعه میزان بیان ژن hTERT در گروه بیماران مبتلا به عفونت هلیکوباکتری پیلوری درمقایسه با افراد سالم کاهش معناداری را نشان داده است ($P < 0.05$).
نتیجه: عفونت هلیکوباکتری پیلوری، بیان ژن hTERT را کاهش می دهد. کاهش سطح بیان ژن hTERT با کوتاه شدن تلومر در انتهای کروموزوم ها مرتبط است که بر تکثیر و تمایز سلول ها تاثیر داشته و به این ترتیب در پاتوژنز بیماری می تواند نقش داشته باشد.
کلمات کلیدی: هلیکوباکتری پیلوری، hTERT، گاستریت.