

ارتباط بین استرپتوکوک بوویس و انتروکوک با سرطان کولورکتال

دکتر منیره رحیم خانی^{۱*}، دکتر محمد علی محقق^۲

چکیده

زمینه و هدف: سرطان کولورکتال از جمله سرطانهای شایع در سنین بالاتر از ۵۰ سال بوده که با هر دهه افزایش سن، خطر ابتلا دو برابر می گردد. علاوه بر ۵۰۰ نوع باکتری موجود در مدفوع تعدادی قارچ، مخمر، و ویروس نیز به عنوان فلور میکروبی در مدفوع وجود دارند. بررسیهای متعددی در مورد ارتباط بین فلور میکروبی مدفوع و ابتلا به سرطان کولورکتال انجام شده و در این زمینه وجود بعضی از میکروبیها و کارسینوژن بودن آنها به دلیل تولید متابولیتهای خاصی به اثبات رسیده است. به عنوان مثال بسیاری از تحقیقات نشان داده است که در فلور میکروبی مدفوع افرادی که به سرطان کولورکتال مبتلا هستند باکتریهای مانند استرپتوکوکوس بوویس، انتروکوکوس فکالیس بیشتر از افراد سالم وجود دارد. در تحقیق حاضر نیز بررسی بر روی ارتباط بین استرپتوکوک بوویس و انتروکوک با سرطان کولورکتال انجام گرفته است.

روش بررسی: در این طرح ۳۰ بیمار مبتلا به کانسر کولورکتال که با انجام معاینات بالینی، کولونوسکوپی، بررسیهای پاتولوژیک، و سایر آزمایشهای مربوطه وجود کانسر در آنها به اثبات رسیده بود انتخاب شده و نمونه مدفوع از آنها گرفته شد. علاوه بر آن ۳۰ فرد سالم که از نظر سن و جنس با گروه بیمار همخوانی داشتند انتخاب و نمونه گیری از آنها به عمل آمد. نمونه ها بر روی محیطهای مکانگی آگار و بلاداآگار کشت داده شدند و کلنی باکتریها توسط روشهای میکروب شناسی اختصاصی و بیوشیمیایی تعیین هویت گردیدند.

یافته ها: گروه بیمار شامل ۲۳ مرد و ۷ زن با میانگین سنی ۵۵/۹۷ سال و گروه کنترل شامل ۱۷ مرد و ۱۳ زن با میانگین سنی ۵۰/۷۳ سال بودند. بیشترین فراوانی بیمارانی و افراد کنترل در گروه سنی ۶۹-۶۰ سال قرار داشتند. نتایج آزمایشهای میکروبیشناسی نشان داد که استرپتوکوک بوویس، فلور غالب مدفوع ۹ بیمار مبتلا به کانسر کولورکتال (۳۹/۱٪) و ۶ فرد سالم (۲۶/۱٪) بوده است. هم چنین انتروکوک، فلور غالب مدفوع ۶ بیمار مبتلا به کانسر کولورکتال (۲۶/۱٪) و ۲ فرد سالم (۸/۷٪) بوده است.

نتیجه گیری: با توجه به تحقیق انجام گرفته و بر اساس تعداد نمونه های مورد بررسی و با به کارگیری تجزیه و تحلیلهای آماری و آزمون فیشر ارتباط معنی داری بین استرپتوکوک بوویس و انتروکوک به عنوان فلور غالب مدفوع با بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال به دست نیامد ($P = ۰/۶۵۷$).

واژه های کلیدی: کانسر کولورکتال، استرپتوکوک بوویس، انتروکوک

* نویسنده مسئول :

دکتر منیره رحیم خانی : دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

email: rrahimkhani@sina.tums.ac.ir

- دریافت مقاله : آبان ماه ۱۳۸۶ - پذیرش مقاله : دی ماه ۱۳۸۶

مقدمه

سرطان کولورکتال از جمله سرطانهای شایع در سنین بالاتر از ۵۰ سال بوده که با هر دهه افزایش سن، خطر ابتلا دو برابر می گردد.

در امریکا به عنوان دومین قاتل سرطانی، پس از سرطان پوست معروف بوده و سالانه سبب ۶۰۰۰۰ مورد مرگ و میر در این کشور می گردد. حداقل ۹۵٪ تومورهای بدخیم کولورکتال، کارسینوم و بقیه شامل لنفوم ها، کارسینوئیدها و سارکومهای مختلف هستند. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می دهد که تاثیرات محیطی خصوصا تغذیه نقش قابل توجهی را در ایجاد سرطان کولورکتال ایفا می کند. سرطان کولون در

^۱ استادیار دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۲ دانشیار مرکز تحقیقات سرطان بیمارستان امام خمینی (ره) دانشگاه علوم پزشکی تهران

کشورهای صنعتی که در تغذیه آنها مقادیر فراوانی چربی حیوانی، پروتئین و کربوهیدراتهای تصفیه شده وجود دارد، شایعتر از سایر کشورها است.

بررسیهای متعددی در مورد ارتباط بین فلور میکروبی مدفوع و ابتلا به سرطان کولورکتال انجام گرفته است. علاوه بر ۵۰۰ نوع باکتری موجود در مدفوع تعدادی قارچ، مخمر، و ویروس نیز به عنوان فلور میکروبی در مدفوع وجود دارند. به طور کلی وجود بعضی عوامل میکروبی و کارسینوژن بودن آنها به اثبات رسیده است. به عنوان مثال انتروکک عامل ایجاد استرس اکسیداتیو سلولی معرفی شده است (۱). در فلور میکروبی مدفوع افرادی که به سرطان کولورکتال مبتلا هستند باکتریهای مانند استرپتوکوکوس بوویس، انتروکوکوس فکالیس، باکتریوئیدس فراژیلیس، و کلسترییدیوم بسیار بیشتر از افراد سالم وجود دارد. در مورد مکانیسم و عملکرد این باکتریها نیز تحقیقات فراوانی انجام گرفته است. به طور کلی این باکتریها در چرخه تکثیر خود متابولیتهایی تولید می کنند که این متابولیتها سبب تحریک و تکثیر سلولهای پوششی مخاط کولون شده و در دراز مدت می تواند منجر به کانسر شود که در این بین تغذیه با مواد گوشتی و چربی سبب تحریک و تسریع در این عمل می گردد (۲،۳).

بررسی ها و تحقیقات فراوانی در ارتباط با فلور میکروبی مدفوع در سرطانهای دستگاه گوارش، خصوصاً سرطان کولورکتال انجام گرفته که دلالت بر اختلاف فلور میکروبی مدفوع بین این بیماران و افراد سالم دارد (۴،۵). از جمله باکتریهایی که در موارد سرطان کولورکتال بیشتر در مدفوع وجود دارد، استرپتوکک بوویس است که یک نان انتروکک است و نقش کارسینوژنیک بودن آن به اثبات رسیده است (۴،۵،۶).

در کولون ۱۵-۲۰٪ افراد سالم، استرپتوکک بوویس کلنیزه شده و از طریق سلولهای اپیتلیال می تواند به جریان خون راه پیدا کند. این احتمال وجود دارد که در سرطانهای کولورکتال از طریق این ضایعات باکتری وارد جریان خون شده و منجر به اندوکاردیت گردد (۷،۸). نتایج یک بررسی نشان داده که بر علیه آنتی ژنهای سطحی این باکتری در بدن آنتی بادها به وجود می آید که تشخیص این آنتی بادها می تواند به تشخیص زودرس سرطان کولورکتال کمک کند (۹،۱۰). اولین بار در سال ۱۹۵۱ **Mason** و **McCoy** ارتباط بین سرطان کولون و اندوکاردیت عفونی را عنوان کردند. در سال ۱۹۷۴ ارتباط بین استرپتوکک بوویس و سرطان کولورکتال به اثبات رسید. به طور تقریبی استرپتوکک بوویس از ۱۴٪ اندوکاردیتهای عفونی جدا می شود و منشأ بیشتر موارد اندوکاردیتهای عفونی، باکتریهای دستگاه گوارش هستند (۸).

در تحقیق دیگری با کشت تعداد کل ۶۳ نمونه مدفوع از بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال از ۳۵ مورد استرپتوکک بوویس جدا شد در حالی که از ۱۰۵ نمونه کنترل تنها در کشت مدفوع ۱۱ بیمار استرپتوکک بوویس رشد کرده بود (۱۱).

با بررسیهای به عمل آمده باکتری می با استرپتوکک بوویس، علاوه بر آنکه می تواند عاملی برای ابتلای فرد به سرطان کولورکتال باشد، باکتری می با این باکتری می تواند سبب سرطانهای خارج دستگاه گوارش نیز شود (۱۲).

در مورد انتروکک و ارتباط آن با سرطان کولورکتال بررسی های متعددی انجام گرفته است. بر اساس بررسی به عمل آمده انتروکک در دستگاه گوارش بر اثر فعالیتهای متابولیکی خود تولید سوپراکسید خارج سلولی (-O₂) می کند که همین رادیکال می تواند عامل پولیپ روده و یا کانسر کولورکتال باشد

$$N = \frac{2(1.645 + 1.28) * 0.5 * 0.5}{(0.4)} = 30$$

در این طرح ۳۰ بیمار مبتلا به کانسر کولورکتال که با انجام معاینات بالینی، کولونوسکوپی، بررسیهای پاتولوژیک، و سایر آزمایشهای مربوطه وجود کانسر در آنها به اثبات رسیده بود انتخاب شدند. ابتدا پرسش نامه مربوط به اطلاعات توسط بیماران تکمیل و نمونه مدفوع از آنها گرفته شد. در مورد گروه شاهد نیز پس از تکمیل پرسش نامه نمونه گیری مدفوع انجام گرفت. نمونه های مدفوع پس از الصاق برچسب نام و تاریخ نمونه گیری به آزمایشگاه ارسال شد. توسط سوآپ استریل مقداری از نمونه مدفوع به محیط کشت تایوگلیکولات انتقال داده شد. محیط تایوگلیکولات برای کشت اولیه از این جهت انتخاب شده است که استرپتوکوک بوویس و در مواردی انتروکوک جزء باکتریهای سخت رشد محسوب می شوند. خصوصاً اینکه بخواهیم آنها را از محیط مملو از میکروبی که شرایط تقریباً بیهوازی دارد مانند مدفوع جدا کنیم. بنابراین توصیه شده که برای جداسازی استرپتوکوک ها ابتدا آنها را در محیط تایو ببریم تا رشد اولیه بهتری داشته باشند. پس از انکوباسیون ۲۴ ساعته، حال می توان سوآپ را از محیط تایو خارج کرده و در محیط کشت مناسب پاساژ داد. در تحقیق حاضر نیز برای نمونه های مدفوع بیماران و افراد کنترل به این ترتیب عمل شد. سوآپ تایو بر روی محیطهای کشت BHI آگار، M.C، آگار و بلاد آگار کشت داده شد (به صورت کشت خطی و ایزوله) محیط BHI آگار را درون جار بیهوازی و محیطهای M.C آگار و بلاد آگار را در شرایط هوازی و همگی در انکوباتور قرار داده شدند (۷).

در مورد باکتریهای هوازی - بیهوازی اختیاری رشد کرده بر روی محیط های بلاد آگار و مکانگی آگار،

(۱۳،۱۴). همچنین در تحقیق مشابه دیگری انتروکوکوس فکالیس سبب تخریب DNA سلولهای پوششی روده می شود که این امر سلول را به سمت سرطانی شدن پیش می برد (۱۵). در تحقیق حاضر بر آن شدیم تا ارتباط بین وجود فلور میکروبی مدفوع، خصوصاً دو باکتری تحت بررسی استرپتوکوک بوویس و انتروکوک و ارتباط آنها با سرطان کولورکتال را در بین تعدادی از بیماران مبتلا به سرطان مورد تحقیق قرار دهیم و بررسی کنیم آیا دو باکتری یاد شده در افراد مبتلا به سرطان کولورکتال، فلور غالب مدفوع (نسبت به گروه شاهد) است یا خیر.

روش بررسی

تحقیق حاضر از نوع مطالعه مورد- شاهد بوده و جامعه مورد تحقیق از بین مراجعین به انستیتو کانسر انتخاب شدند. بدین ترتیب بیمارانی که در تحقیق قرا رگرفتند عبارت بودند از افرادی که با تشخیص احتمالی کانسر کولورکتال به انستیتو کانسر مراجعه کرده و پس از انجام آزمایشهای مربوطه از جمله کولونوسکوپی و بیوپسی وجود کانسر کولورکتال در آنها به اثبات رسید. علاوه بر آن تعدادی از افراد سالم که هیچ علامت یا مدرک پزشکی دال بر کانسر کولورکتال و یا هر بیماری التهابی روده در آنها وجود نداشته و از نظر سن و جنس با گروه بیمار همخوانی داشتند انتخاب شده و در مطالعه قرار گرفتند. پرسش نامه اطلاعاتی توسط گروه بیمار و کنترل تکمیل و سپس از آنها نمونه گیری به عمل آمد.

حجم نمونه و روش محاسبه آن: بر اساس تحقیقات انجام شده در سایر کشورها و با در نظر گرفتن تعداد باکتریهای مورد نظر به عنوان مواجهه، تعداد نمونه مورد مطالعه به شرح زیر برآورد گردید:

$$P1 = 0.3 \quad P0 = 0.7 \quad P = \frac{0.7 + 0.3}{2} = 0.5$$

انحراف معیار ۱۶/۷۱ سال است که در مقایسه گروههای مورد و شاهد همگن بودن گروههای مورد بررسی را تأیید می کند.

نتایج

۳۰ بیمار و ۳۰ نمونه شاهد در این تحقیق مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه گیری از مرداد ۱۳۸۴ شروع شده و در فروردین ۱۳۸۶ به پایان رسید.

میانگین سن در گروه بیمار ۵۵/۹۷ سال با انحراف میانگین ۱۷/۱۴ سال و در گروه کنترل ۵۰/۷۳ سال بوده است. جوان ترین بیمار ۱۸ سال و مسن ترین آنها ۷۹ سال و در گروه کنترل جوان ترین ۱۶ سال و مسن ترین ۷۸ بوده اند.

جدول شماره ۱ بیانگر توزیع فراوانی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بر حسب سن و جنس است. تعداد بیماران مرد در گروههای سنی مختلف در مجموع ۲۳ نفر و تعداد بیماران زن ۷ نفر بوده است که بیشترین فراوانی در گروه سنی (۶۰-۶۹) سال و کمترین فراوانی در گروه (۲۹-۰) سال بوده است.

ابتدا از کلنی ها لام تهیه کرده و برای تشخیص استرپتوکوک بوویس و انتروکوک از محیطهای بایل اسکولین و آبگوشت حاوی ۶/۵٪ نمک استفاده شد. به این ترتیب که از کلنی کوکسیهای گرم مثبت و کاتالاز منفی برداشت کرده و بر روی محیط بایل اسکولین به صورت خطی کشت داده و همچنین چند کلنی در آبگوشت حاوی ۶/۵٪ نمک کشت داده شد. پس از انکوباسیون ۲۴ ساعته استرپتوکوک بوویس قادر به رشد در محیط ۶/۵٪ نمک نبوده اما بایل اسکولین را هیدرولیز می کند. انتروکوک هم بایل اسکولین را هیدرولیز می کند و هم در محیط حاوی ۶/۵٪ نمک قادر به رشد و تکثیر بوده و محیط را کدر می کند (۱۳).

روش های آماری مورد استفاده در این تحقیق به کارگیری آزمون های دقیق فیشر بوده است.

جدول شماره ۲ نشان دهنده توزیع فراوانی گروه شاهد بر حسب سن و جنس است. تعداد افراد مورد مطالعه در گروه شاهد یا کنترل که بیماری سرطان کولورکتال در آنها به اثبات نرسیده، شامل ۱۷ مرد و ۱۳ زن بوده که در گروههای مختلف سنی قرار گرفته اند. میانگین سنی گروه شاهد برابر ۵۰/۷۳ با

جدول ۱. توزیع فراوانی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مراجعه کننده به

انستیتو کانسربرمسب سن و جنس

سن	جنس		مرد		زن		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۰ - ۲۹	۰	۰	۱	۳/۳	۱	۳/۳	۶/۷
۳۰ - ۳۹	۵	۱۶/۸	۱	۳/۳	۶	۲۰	۲۰
۴۰ - ۴۹	۲	۶/۷	۰	۰	۳	۱۰	۱۰
۵۰ - ۵۹	۲	۶/۷	۰	۰	۰	۲	۶/۷
۶۰ - ۶۹	۷	۱۳/۳	۳	۱۰	۱۰	۳۳/۳	۳۳/۳
+۷۰	۶	۲۰	۱	۳/۳	۷	۲۳/۳	۲۳/۳
جمع	۲۳	۷۶/۸	۷	۲۳/۲	۳۰	۱۰۰	۱۰۰

جدول ۲. توزیع فراوانی گروه شاهد (کنترل) مورد مطالعه بر حسب سن و جنس

سن	جنس		مرد		زن		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۲۹ - ۰	-	-	-	-	۳	۱۰	۳
۳۹ - ۳۰	۴	۱۳/۳	-	-	-	-	۴
۴۹ - ۴۰	۵	۱۶/۷	۳	۱۰	۸	۲۶/۷	۸
۵۹ - ۵۰	۱	۳/۳	۵	۱۶/۷	۶	۲۰	۶
۶۹ - ۶۰	۴	۱۳/۳	-	-	۴	۱۳/۳	۴
+۷۰	۳	۱۰	۲	۶/۷	۵	۱۶/۷	۵
جمع	۱۷	۵۶/۷	۱۳	۴۳/۳	۳۰	۱۰۰	۳۰

جدول ۳. مقایسه فلور میکروبی هوازی در هر دو گروه (مورد و شاهد) مورد مطالعه

نتیجه آزمون	میکروب هوازی		استریتوکوک بوویس		انتروکوک		جمع	نتیجه آزمون
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد		
گروه مورد	۹	۳۹/۱	۶	۲۶/۱	۱۵	۶۵/۲	۱۵	آزمون دقیق فیشر
گروه شاهد	۶	۲۶/۱	۲	۸/۷	۸	۳۴/۸	۸	$P=0/۰۶۵۷$
جمع	۱۵	۶۵/۲	۸	۳۴/۸	۲۳	۱۰۰	۲۳	

جدول ۳ نشان دهنده مقایسه فلور میکروبی هوازی برای هر دو گروه مورد و شاهد است که بیشترین فراوانی مربوط به استریتوکوکوس بوویس است که هر دو گروه را شامل می شود.

نتیجه گیری

سرطان کولورکتال از جمله سرطانهای شایع در سنین بالاتر از ۵۰ سال است که در امریکا به عنوان دومین عامل مرگ ناشی از سرطان عنوان می شود. تحقیقات فراوانی در مورد ارتباط بین سرطان کولورکتال و وجود باکتریهای خاصی در مدفوع انجام گرفته و یا در حال انجام است. باکتریهایی که از نمونه مدفوع بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بیشتر از افراد سالم جدا می شوند عبارتند از: باکتریهای هوازی - بیهوازی اختیاری، استریتوکوکوس بوویس و انتروکوک و از دسته باکتریهای بیهوازی مطلق، باکتریوئیدس فراژیلیس و کلسترییدیوم پرفریجنس. نظریه های

متفاوتی در مورد علت حضور بیشتر این باکتریها در دستگاه گوارش و به دنبال آن پیدایش سرطان ارائه شده از جمله اینکه باکتریهای یاد شده به دلیل تولید متابولیتهای کارسینوژن در طی چرخه تکثیر خود سبب شروع و یا پیشرفت سرطان کولورکتال در این دسته از بیماران می گردد (۱۶). چنانچه در بررسیهای به عمل آمده این باکتریها با ترشح فاکتور رشد عروقی سبب التهاب سلولهای پوششی دیواره روده شده و همین امر می تواند زمینه ساز ابتلا به سرطان کولورکتال گردد (۱۷).

در این طرح ۳۰ بیمار مبتلا به کانسر کولورکتال که با انجام معاینات بالینی، کولونوسکوپی، بررسیهای پاتولوژیک و سایر آزمایشهای مربوطه وجود کانسر در آنها به اثبات رسیده بود انتخاب شدند. و از آنها نمونه گیری مدفوع به عمل آمد. علاوه بر آن از ۳۰ فرد سالم که وجود سرطان کولورکتال در آنها به اثبات نرسیده بود نیز نمونه گیری مدفوع به عمل آمد. همان طور که

کنترل، انتروکوک باکتری غالب جدا شده از ۲ نمونه مدفوع این افراد بوده است. در این رابطه برای وجود و یا عدم وجود ارتباط معنی دار بین نتایج، آزمون دقیق فیشر انجام گرفته و با توجه به $P=0/657$ که بیشتر از ۰/۰۵ است بین فلور غالب استرپتوکوک بوویس و انتروکوک (در مورد هر دو باکتری) در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و افراد سالم ارتباط معنی داری به دست نیامد. بنابراین نتیجه تحقیق حاضر تا حدودی با نتایج سایر بررسیها متفاوت بوده، چرا که تقریباً ۵۰٪ مقالات منتشره حاکی از ارتباط معنی دار بین فلور غالب استرپتوکوک بوویس و انتروکوک با سرطان کولورکتال بوده است. بنابراین توصیه می شود برای انتشار آمار دقیق تر بررسیهای تکمیلی دیگری در آینده صورت گیرد.

در بخش روش اجرا ذکر شد نمونه های مدفوع از نظر وجود و یا عدم وجود باکتریهای استرپتوکوک بوویس و انتروکوک مورد آزمایشهای اختصاصی میکروبی شناسی قرار گرفتند.

روش تشخیص این دو باکتری عبارت بود از: روش رنگ آمیزی گرم از کلنی های مشکوک، تست کاتالاز، هیدرولیز بایل اسکولین و تحمل ۶/۵٪ نمک.

نتایج نشان داد که از کشت هوازی نمونه مدفوع ۹ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال، استرپتوکوکوس بوویس، باکتری غالب جدا شده از نمونه مدفوع آنها بود. در حالی که در کشت هوازی نمونه مدفوع افراد کنترل، استرپتوکوک بوویس باکتری غالب جدا شده از ۶ نمونه مدفوع بوده است. انتروکوک باکتری غالب جدا شده از کشت هوازی ۶ نمونه مدفوع بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بوده در حالی که در گروه

منابع

- 1- Verneuil N, Rincé A, Sanguinetti M, Posteraro B, Fadda G, Auffray Y, et al. Contribution of a perR-like regulator to the oxidative-stress response and virulence of *Enterococcus faecalis*. *Microbiology*. 2005 Dec 1; 151(12): 3997-4004.
- 2- Montalto M, Izzi D, La Regina M, Nucera G, Manna R, Gasbarrini G. Non-Life-Threatening Sepsis: Report of two Cases. *Am J Med Sci*. 2004 May; 327(5):275-7.
- 3- Trenkner SW, Braunstein EM, Lynn MD, Ike RW. Group G streptococcal arthristis and bowel disease: a rare enteropathic arthropathy. *Gastrointest Radiol*. 1987; 12(3): 265-7.
- 4- Van Tassell RL, Kingston DG, Wilkins TD. Metabolism of dietary genotoxins by the human colonic microflora; the fecapentaenes and heterocyclic amines. *Mutat Res*. 1990 May; 238(3):209-21.
- 5- Haralambie E. *Megasphaera elsdenii*-occurrence in 2255 fecal samples of humans, chimpanzees and mice. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]*. 1983 Feb; 253(4):489-94.
- 6- Potter MA, Cunliffe NA, Smith M, Miles RS, Flapan AD, Dunlop MG. A prospective controlled study of association of streptococcus bovis with colorectal carcinoma. *J Clin Pathol*. 1998 Jun; 51(6): 473-4.
- 7- Kanazawa K, Konishi F, Mitsuoka T, Terada A, Itoh K, Narushima S, et al. Factors influencing the development of sigmoid colon cancer. *Bacteriologic and biochemical studies*. *Cancer*. 1996 Apr 15; 77(8 Suppl): 1701-6.

- 8-Waisberg J, Matheus Cde O, Pimenta J. Infectious endocarditis from *Streptococcus bovis* associated with colonic carcinoma: case report and literature review. *Arq gastroenterol*. 2002 Jul-Sep; 39(3):177-80.
- 9-Wante AI, Lai HY, Mance T, Core S. Fecal steroids and bacterial flora in patients with polyposis coli. *Am J Surg*. 1976 Jan; 131(1): 42-6.
- 10- Tjalsma H, Schöller-Guinard M, Lasonder E, Ruers TJ, Willems HL, Swinkels DW. Profiling the humoral immune response in colon cancer patients: diagnostic antigens from streptococcus bovis. *Int J Cancer*. 2006 Nov 1; 119(9): 2127-35.
- 11- Klein RS, Recco RA, Catalano MT, Edberg SC, Casey JI, Steigbigel NH. Association of streptococcus bovis with carcinoma of the colon. *N Engl J Med*. 1977 Oct 13; 297(15): 800-2.
- 12- Gold JS, Bayar S and Salem RR. Association of streptococcus bovis bacteremia with colonic neoplasia and extracolonic malignancy. *Arch Surg*. 2004 Jul; 139(7): 760-5.
- 13-Winters MD, Schlinke TL, Joyce WA, Glore SR and Huycke MM. Prospective case-cohort study of intestinal colonization with enterococci that produce extracellular superoxide and the risk for colorectal adenomas or cancer. *Am J Gastroenterol*. 1998 Dec; 93(12): 2491-500.
- 14- Tzur T, Liberman S, Felzenstein I, Cohen R, Rivkind AI, Almogy G. Liver abscesses caused by *Streptococcus milleri*: an uncommon presenting sign of silent colonic cancer. *Isr Med Assoc J*. 2003 Mar; 5(3): 206-7.
- 15-Arimochi H, Morita K, Kataoka K, Nakanishi S, Kuwahara T, Ohnishi Y. Suppressive effect of clostridium perfringens-produced heat-stable substance(s) on proliferation of human colon adenocarcinoma HT29 cells in culture. *Cancer lett*. 2006 Sep 28; 241(2): 228-34.
- 16- Wentling GK, Metzger PP, Dozois EJ, Chua HK, Krishna M. Unusual bacterial infections and colorectal carcinoma-streptococcus bovis and clostridium septicum: report of three cases. *Dis Colon Rectum*. 2006 Aug; 49(8): 1223-1227.
- 17- Angelo LS, Kurzrock R. Vascular endothelial growth factor and its relationship to inflammatory mediators. *Clin Cancer Res*. 2007 May 15; 13(10): 2825-2830.