

## بررسی نقش هلیکو باکتر پیلوری در رینوسینوزیت مزمن

دکتر محمد نعیمی\*، دکتر محمد سیدی\*\*، دکتر کیارش قزوینی\*\*\*

محمود باقری\*\*\*\*، دکتر منور افضل آقایی\*\*\*\*\*

### چکیده:

**زمینه و هدف:** ریفلاکس لارنگوفارنژیال (LPR) محتویات معده موجب ایجاد علائم و بیماری‌های متفاوتی می‌گردد که از آن جمله رینوسینوزیت مزمن (CRS) است. در تعیین پاتوفیزیولوژی ریفلاکس لارنگوفارنژیال به نقش هلیکو باکتر پیلوری توجه شده است ولی در مورد آن اتفاق نظر وجود ندارد. بنابراین در این مطالعه به نقش هلیکو باکتر پیلوری در رینوسینوزیت مزمن و ارتباط آن با آلودگی هلیکو باکتر پیلوری معده پرداختیم.

**مواد و روش‌ها:** این تحقیق یک مطالعه بالینی کوهورت است، که در آن یک گروه ۱۸ نفری از بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن با گروه ۱۸ نفری افراد شاهد از نظر وجود هلیکو باکتر پیلوری در سینوس و معده مورد مقایسه قرار گرفتند و از تست (Polymerase Chain Reaction) PCR با حساسیت و ویژگی بالا برای یافتن DNA هلیکو باکتر پیلوری استفاده شده است.

**یافته‌ها:** در نمونه‌های سینوس فقط در دو مورد از گروه بیمار هلیکو باکتر پیلوری مثبت بود که این میزان در گروه شاهد ۶ مورد بود که این دو ارتباط معنی‌داری در جهت معکوس با هم داشتند و در هر گروه به تنهایی بین موارد مثبت معده و سینوس ارتباطی وجود نداشت ( $P < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** هلیکو باکتر پیلوری نقشی در رینوسینوزیت مزمن ندارد و سینوس فقط به عنوان مخزن، میزان هلیکو باکتر پیلوری بدون ایجاد بیماری‌زایی در آن است.

واژه‌های کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، رینوسینوزیت مزمن، رفلکس گاستروازوفازیا، لارنگو فارنژیال ریفلاکس

نویسنده پاسخگو: دکتر محمد نعیمی

تلفن: ۰۵۱۱-۸۴۴۹۸۸۸

Email: Er.naeimi@gmail.com

\* دانشیار گروه جراحی گوش و گلو و بینی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بیمارستان امام قائم (عج)

\*\* متخصص گروه جراحی گوش و گلو و بینی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بیمارستان امام قائم (عج)

\*\*\* استادیار گروه جراحی گوش و گلو و بینی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بیمارستان امام قائم (عج)

\*\*\*\* کارشناس آزمایشگاه، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بیمارستان امام قائم (عج)

\*\*\*\*\* اپیدمیولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بیمارستان امام قائم (عج)

تاریخ وصول: ۱۳۸۵/۰۳/۱۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۰۹/۲۸

## زمینه و هدف

مطالعه بر روی دو گروه ۱۸ نفری انجام شد. گروه شاهد بیمارانی بودند که به دلیل وجود جسم خارجی در مری تحت آندوسکوپی رژید مری قرار گرفتند. افرادی را که بر اساس شرح حال بالینی و معاینه فیزیکی شواهدی مبنی بر وجود سینوزیت یا آلرژی داشتند یا داروهای آنتی ریفلاکس و ضد اسید استفاده می کردند را از مطالعه کنار گذاشتیم.

از گروه شاهد در زمانی که برای خارج کردن جسم خارجی تحت بیهوشی بودند، از مخاط معده و بولاتموتید نمونه‌هایی ظریف با وسایل جداگانه برداشته شد.

گروه مطالعه، بیمارانی بودند که به دلیل رینوسینوزیت مزمن مقاوم به درمان طبی، تحت عمل جراحی آندوسکوپی سینوس [Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS)] قرار گرفتند. موارد Cystic Fibrosis (CF) و پولیبوز شدید بینی کنار گذاشته شدند. این افراد به دلیل رینوسینوزیت مزمن، ۴ هفته درمان آنتی بیوتیکی کوآموکسی کلاو با دوز ۶۲۵ میلی گرم هر ۸ ساعت و استروئید موضعی بکلومتازون دریافت کرده بودند و عدم پاسخ به درمان موجب کاندید شدن ایشان برای جراحی FESS گردید که در تمامی موارد بلافاصله بعد از قطع دارو، سی تی اسکن انجام شد و در صورت عدم وجود بهبود علائم طبی و معیارهای رادیولوژی عمل جراحی FESS بعد از ۳ هفته از قطع دارو، به منظور حذف اثر مخدوش کننده آنتی بیوتیک بر نتایج PCR، برای بیماران انجام گردید. هیچ یک از بیماران از داروهای ضد اسید و ضد ریفلاکس استفاده نکرده بودند. التهاب مزمن سینوس در سی تی اسکن و هنگام عمل در تمام بیماران فوق اثبات گردید. در زمان عمل FESS قبل از کار بر روی سینوس‌ها با آندوسکوپی معده با کوچکترین سایز پنس بیوپسی انعطاف پذیر، ذراتی با ابعاد یک در یک میلی متر از مخاط معده (فوندوس) گرفته می شد و سپس عمل FESS آغاز می گردید تا احتمال آلودگی از سینوس به معده و بر عکس به حداقل برسد. سپس با استفاده از گزیلوکائین ۱٪ و اپی نفرین یک در ۱۰۰۰۰۰ و ایجاد انقباض مخاط و عروق عمل جراحی آغاز می گردید. در این بیماران از مخاط سینوس‌های مبتلاء با راهنمایی سی تی اسکن نمونه برداری مستقیم انجام می شد. تمامی

اخیراً توجه بسیار زیادی به اثرات گاسترو ازوفاژیال تحت نام ریفلاکس لارنگوفارنژیال (LPR) در سیستم راه‌های تنفسی فوقانی شده است و نقش آن در علائم و بیماری‌های حنجره و سایر نقاط راه‌های تنفسی - گوارش فوقانی مورد بررسی و اثبات قرار گرفته است.<sup>۱</sup>

در بررسی بیماران با علائم بالینی ریفلاکس لارنگوفارنژیال که تحت PH مونیتورینگ قرار گرفته بودند، شواهدی از ریفلاکس اسید معده به فارنکس و حتی نازوفارنکس به صورت متناوب یافت شده<sup>۲و۳</sup> و نقش ریفلاکس لارنگوفارنژیال در پاتولوژی رینوسینوزیت مزمن مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است.<sup>۴و۵</sup> به علاوه این نکته که درمان ضد ریفلاکس و همچنین استفاده از امپرازول در درمان ریفلاکس موجب بهبود علائم رینوسینوزیت مزمن شده است، مطلب فوق را تأیید و تقویت می کند.<sup>۴و۵</sup>

تئوری‌های متعددی برای اثرات ریفلاکس لارنگوفارنژیال در سینوزیت‌های مزمن بیان شده است و از آنجایی که مایع ریفلاکس حاوی باکتری هلیکو باکتر پیلوری می باشد و معده از مخازن مهم است<sup>۶</sup> این تئوری توسط محققین مطرح شده است که هلیکو باکتر پیلوری محتویات ریفلاکس به عنوان عامل عفونی می تواند در رینوسینوزیت مزمن نقش داشته است.<sup>۷و۸</sup>

در مطالعه حاضر، با استفاده از Polymerase Chain Reaction (PCR) که روشی بسیار دقیق و حساس است،<sup>۹</sup> نقش هلیکو باکتر پیلوری را به عنوان عامل در رینوسینوزیت مزمن و ارتباط آن را با محتویات معده مورد بررسی قرار دادیم.

## مواد و روش‌ها

این تحقیق یک مطالعه هم گروهی (Cohort) است که با بودجه دانشگاه علوم پزشکی مشهد و در بیمارستان قائم (عج) در سال‌های ۸۴-۱۳۸۵ انجام گردید. این طرح توسط شورای پژوهشی مورد تأیید قرار گرفت و از تمامی افراد شرکت کننده در طرح، بعد از دادن اطلاعات کامل از طرح رضایت نامه کتبی اخذ شد و در هیچ یک از بیماران شرکت کننده در طرح عوارضی ثبت نگردید.

از ۱۸ بیمار گروه کنترل، ۶ مورد (۳۳/۶٪) مثبت هلیکو باکتر پیلوری در سینوس یافت گردید که از میان اینها فقط ۲ مورد (۱۱٪) به طور همزمان نمونه معده مثبت داشتند و در همین گروه کنترل ۷ مورد (۳۹٪)، نمونه مثبت معده یافت شد و همانطور که ذکر شد فقط در ۲ مورد (۱۱٪) همزمان نتایج نمونه سینوس و معده مثبت بود. در گروه بیمار ۲ مورد (۱۱٪) مثبت در سینوس یافت شد که در هیچکدام نمونه معده مثبت نبود و در نمونه‌های حاصل از معده ۴ مورد (۲۲٪) مثبت گردید که هیچ کدام نمونه مثبت همزمان در سینوس نداشتند (جدول ۱). در مطالعات تحلیلی، ارتباط آماری معنی‌داری بین گروه مورد و شاهد وجود داشت و جالب اینکه نتایج مبین اثر محافظتی هلیکو باکتر پیلوری در سینوس بود ( $P=0.05$ )، ولی در مقایسه درون گروهی بین معده و سینوس در گروه شاهد و کنترل ارتباطی بین آلودگی معده و سینوس وجود نداشت ( $P>0.05$ )، همچنین در بررسی آماری ارتباطی بین آلودگی معده و سینوس در مقایسه بین دو گروه با هم یافت نشد ( $P > 0.05$ ).

جدول ۱- موارد مثبت هلیکو باکتر پیلوری در نمونه سینوس و معده گروه شاهد و مورد

گروه	سینوس	معده	موارد مثبت همزمان در معده و سینوس	$P$ value
شاهد	۶	۷	۲	$P>0.05$
مورد	۲	۴	۰	$P>0.05$
	$P=0.05$	$P=0.006$	$P>0.05$	

### بحث

در سال‌های اخیر ریفلاکس لارنگوفارنژیال مورد توجه خاص متخصصین گوش و گلو و بینی قرار گرفته است. برخی علائم غیر معمول مرتبط با ریفلاکس یافت شده‌اند که از آن جمله می‌توان به دیسفاژی، اودینوفاجی، ترشحات حلقی، خشونت صدا و لارنگواسپاسم اشاره نمود.<sup>۱۱</sup> از بیماری‌هایی که مرتبط با عوارض Supraesophageal است می‌توان به لارنژیت مزمن و سرطان‌های حنجره اشاره کرد.<sup>۱۱</sup> مطالعات متعددی وجود دارند که به خوبی مؤید اثر ریفلاکس لارنگوفارنژیال در ایجاد رینوسینوزیت مزمن است.<sup>۴۳</sup> در

نمونه‌های حاصل از معده و سینوس تمامی بیماران گروه شاهد و کنترل بلافاصله به آزمایشگاه PCR منتقل و در دمای ۴۰ درجه سانتیگراد زیر صفر، منجمد می‌شدند. DNA از نمونه‌های فروزن که شامل ۷۲ نمونه بود استخراج گردید. به این ترتیب که یخ نمونه‌ها باز می‌شد و نمونه‌ها با آب استریل شسته می‌شدند و سانتریفوژ می‌گردیدند سپس نمونه‌ها در بافرلیز کننده (100mM NaCl, 10mM Tris-Hcl, 25mM EDTA, 0.05% Sodium Dodecyl Sulfate) و ۱۰ μL پروتئیناز K قرار می‌گرفتند. آنکوباسیون در درجه حرارت ۵۰ درجه سانتیگراد به مدت ۲۰ ساعت انجام می‌گردید و فرایند توسط استخراج با فنل کلروفرم و رسوب با اتانول ادامه می‌یافت. نمونه حاصل مجدداً با ۵۰ μL آب مقطر استریل مخلوط می‌شدند. نمونه‌ها جهت یافتن آل‌های VacA و CagA توسط اسپکتروفتومتر در فرکانس ۲۶۰nm مورد بررسی قرار می‌گرفتند. ژن‌های VacA و CagA توسط کیت تشخیصی PCR (پژوهش آزما، ایران) بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده در یک Techne thermal Cycler، تقویت (Amplification) می‌شدند. محصولات حاصل از تقویت مکان‌های ژنی DNA، نوکلئوتید ۶۸۲ جفتی برای CagA و نوکلئوتید ۵۶۵ جفتی برای VacA بود که توسط الکتروفورز در محیط آگاروز ژل و با رنگ آمیزی Ethidium Bromide زیر نور UV با طول موج کوتاه بررسی و نمونه‌هایی که در باند ۶۸۲ یا ۵۶۵ بودند مثبت تلقی می‌گردیدند. برای حذف موارد کاذب از وسایل جداگانه برای نمونه‌گیری استفاده شد و تمام آزمایشات در محیط عاری از DNA انجام گردید. همچنین عملیات آزمایشات در ۳ اتاق متفاوت (یکی برای آماده کردن بافرها، یکی برای جدا سازی DNA و دیگری برای تقویت و الکتروفورز انجام شد).

نتایج حاصل از PCR با استفاده از نرم‌افزارهای آماری و به روش‌های Square, MC Nemar, Exact Fischer's test و Chi تحلیل آماری گردید.

### یافته‌ها

گروه کنترل با متوسط سن ۳۱/۶ سال، شامل ۸ مرد و ۱۰ زن بود گروه بیمار با متوسط سنی ۲۸/۳ سال، شامل ۹ مرد و ۹ زن بود. در مطالعات دموگرافیک، سن و جنس در ابتلا به سینوزیت و ارتباط آن با وضعیت معده تأثیرگذار نبود.

بود که البته با توجه به تعداد کم نمونه و عدم وجود گروه شاهد، مطالعه مذکور فقط توصیفی و غیرقابل تحلیل بود. در مطالعه‌ای که بر روی ۱۵ مورد و ۵ کنترل توسط Borges و همکاران<sup>۱۳</sup> انجام شد نقش سببی برای هلیکو باکتر پیلوری یافت نشد، که البته در این مطالعه نیز تعداد گروه کنترل کم بود و تحلیل آماری مناسبی نداشت. در بررسی ما که نقطه قوت آن شاهددار بودن و تعداد نمونه بالاتر آن است، نتایج جالب بود. بدین معنی که در گروه کنترل میزان هلیکو باکتر پیلوری به صورت معنی‌داری بالاتر از گروه مورد بود که نه تنها سببی بودن هلیکو باکتر پیلوری را رد می‌کند بلکه کمی فراتر رفته است و اثر محافظتی را مطرح می‌کند. البته به نظر می‌رسد این یافته حاصل مصرف آنتی‌بیوتیک نزد بیماران رینوسینوزیت مزمن می‌باشد که همانطور که ذکر شد تمامی بیماران مورد مطالعه رینوسینوزیت مزمن، قبل از FEES دوره ۴ هفته‌ای آنتی‌بیوتیک شامل کوآموکسی کلاو دریافت کرده بودند از طرفی در اکثر مطالعات برای درمان هلیکو باکتر پیلوری در معده بر درمان سه دارویی دو هفته‌ای که یکی از آنها کوآموکسی کلاو است تأکید شده است.<sup>۱۴</sup>

بنابراین می‌تواند مطرح‌کننده این موضوع باشد که آنتی‌بیوتیک موجب از بین رفتن هلیکو باکتر پیلوری در سینوس شده است و این مطلب که حتی با وجود از بین رفتن هلیکو باکتر پیلوری علائم بهبود نیافته است بر این مسئله تأکید می‌کند که هلیکو باکتر پیلوری عامل سینوزیت مزمن نیست از طرفی توجیه دیگر این است که در حضور باکتری‌های دیگر عامل رینوسینوزیت مزمن مانند استاف اورئوس و استاف کوآگولاز منفی و گرم منفی‌ها رشد هلیکو باکتر پیلوری متوقف می‌گردد که این مسئله نیاز به مطالعات بیشتری دارد. در این جا ممکن است سؤالی مطرح شود که با این فرض، چرا نمونه‌های معده در گروه بیمار که کوآموکسی کلاو مصرف کرده‌اند به شکل معنی‌داری کمتر از موارد مثبت معده در گروه کنترل نیست؟ ( $P=0.06$ ) پاسخ به این سؤال می‌تواند این باشد که این میزان ( $P=0.06$ ) نزدیک به معنی‌دار است و اگر تعداد نمونه‌ها بیشتر شود احتمال زیادی دارد که این موضوع هم معنی‌دار گردد. از طرفی در این افراد از درمان‌های ضد اسید استفاده نشده است که همانطور که ذکر شد برای حذف هلیکو باکتر پیلوری از معده ضروری است. نکته حائز اهمیت دیگر این سؤال است که چرا در سینوس گروه کنترل در یک سوم موارد هلیکو باکتر پیلوری

مورد پاتوفیزیولوژی ایجاد رینوسینوزیت مزمن حاصل از ریفلاکس لارنگوفارنژیال تئوری‌های زیادی مطرح است همانند آسیب ناشی از اسید و پپسین موجود در محتویات ریفلاکس و ایجاد پاسخ‌های نوروفیزیولوژیک بر سیستم اعصاب اتونوم بینی و ایجاد رینیت وازوموتور و همچنین ایجاد التهاب مزمن ناشی از آن است.<sup>۱۲</sup> یک عامل جالب توجه وجود هلیکو باکتر پیلوری در محتویات ریفلاکس است که اخیراً توجه زیادی را به خود معطوف کرده است. تاکنون در ۳ مطالعه در مورد نقش هلیکو باکتر پیلوری به عنوان عامل رینوسینوزیت مزمن بحث شده است.<sup>۷، ۸، ۱۳</sup> در مطالعه حاضر و سه مطالعه قبلی، اساس و پایه تشخیص بر روی PCR بنا شده است. دقت و حساسیت تشخیص PCR به قدری بالا است که حتی وجود ۲۰ مولکول ژنی یا ۱۰ باکتری را می‌تواند تشخیص دهد.<sup>۹</sup> در مطالعه ما فقط دو مورد از ۱۸ مورد گروه بیمار (۱۱٪) نتایج مثبت در PCR نمونه سینوسی داشتند در حالی که در گروه کنترل در ۶ مورد ۳۳٪ مثبت گردید مهمتر این که حتی وجود هلیکو باکتر پیلوری اثر محافظتی بر رینوسینوزیت دارد ( $P=0.05$ ).

در ضمن در بررسی ما، ارتباطی بین آلودگی سینوس با آلودگی معده درون هر گروه و بین دو گروه وجود نداشت ( $P>0.05$ ). این نتیجه اساساً با مطالعه Ozdek و همکاران<sup>۷</sup> متفاوت بود به این ترتیب که در مطالعه آنها که البته تعدادشان بسیار کمتر از مطالعه حاضر است در ۴ مورد از ۱۲ بیمار مورد مطالعه در گروه رینوسینوزیت مزمن هلیکو باکتر پیلوری مثبت بود و در گروه شاهد مورد مثبتی وجود نداشت برتری مطالعه حاضر نسبت به مطالعه قبلی بهبود روش و اختصاصی بودن ژن‌های مورد استفاده در PCR است. همچنین مطالعه حاضر براساس مسائل عینی بوده است و نمونه معده جهت ارتباط با بیماری سینوس مورد استفاده قرار گرفتند در حالی که مطالعه Ozdek بر اساس شکایت‌های غیر اختصاصی علامتی ریفلاکس لارنگوفارنژیال استوار است و در نهایت به این نتیجه رسیدند که هلیکو باکتر پیلوری می‌تواند عامل سینوزیت باشد.

مطالعه دیگری توسط Morinaka و همکاران<sup>۸</sup> جهت بررسی اثر هلیکو باکتر پیلوری در سینوزیت مزمن انجام گردید در این مطالعه که بدون گروه شاهد انجام شده بود هلیکو باکتر پیلوری در ۲ نفر از ۱۱ بیمار مورد مطالعه یافت شد که فقط در یک مورد نتایج حاصل از بیوپسی معده مثبت

### نتیجه‌گیری

هلیکو باکتر پیلوری به عنوان عامل سینوزیت در ریفلاکس لارنگوفارنژیال نمی‌باشد و سینوس‌ها می‌توانند مخزن هلیکو باکتر پیلوری باشند بدون آنکه این باکتری در آن بیماری‌زایی داشته باشد.

مثبت شده است و ارتباطی آماری معنی‌داری بین موارد مثبت همزمان سینوس و معده وجود ندارد؟ شاید پاسخی که به این سؤال می‌توان داد این باشد که خود سینوس‌ها مانند معده می‌توانند مخزن کلونیزاسیون هلیکو باکتر پیلوری باشند آنچنانکه در مورد حفره دهان ذکر شده است.<sup>۱۵</sup>

**Abstract:**

## The Role of H.Pylori in Chronic Rhino Sinusitis

*Naeimi M. MD<sup>\*</sup>, Seyedi M. MD<sup>\*\*</sup>, Ghazvini K. MD<sup>\*\*\*</sup>, Bagheri M<sup>\*\*\*\*</sup>, Afzalaghaee M. MD<sup>\*\*\*\*\*</sup>*

**Introduction & Objective:** Laryngopharyngeal Reflux (LPR) of gastric content, causes a spectrum of disease including Chronic Rhinosinusitis (CRS). Chronic infection due to H. Pylori is one of the suspected pathophysiology of CRS. Accordingly, this study was planned to determine the role of H. Pylori in CRS and LPR.

**Materials & Methods:** This is a clinical cohort study. In this study a group of 18 patients with CRS is compared with a group of 18 controls with regards to H. Pylori role in CRS and LPR. PCR, a highly sensitive and specific diagnostic test is used to detect H.Pylori.

**Results:** H. Pylori was positive only in 2 of 18 CRS patients. This number was 6 for control group. Unexpectedly, there was a reverse correlation between H. Pylori and CRS. Besides, there was no significant relation between positive cases of sinus and gastric samples in each group and between two groups.

**Conclusions:** H. Pylori has no role in CRS and sinus is just a reservoir of H. Pylori without being afflicted.

***Key Words: H. Pylori, Chronic Rhinosinusitis, Gastro Esophageal Reflux, Laryngopharyngeal Reflux***

*\* Associate Professor of ENT Surgery, Mashhad University of Medical Sciences and Health Services, Gaem Hospital, Mashhad, Iran*

*\*\* Specialist of ENT Surgery, Mashhad University of Medical Sciences and Health Services, Gaem Hospital, Mashhad, Iran*

*\*\*\* Assistant Professor of ENT Surgery, Mashhad University of Medical Sciences and Health Services, Gaem Hospital, Mashhad, Iran*

*\*\*\*\* Laboratory Specialist, Mashhad University of Medical Sciences and Health Services, Gaem Hospital, Mashhad, Iran*

*\*\*\*\*\* Epidemiologist, Mashhad University of Medical Sciences and Health Services, Gaem Hospital, Mashhad, Iran*

## References:

1. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux (LPR). *Ear Nose Throat J* 2002; 81: 1-23.
2. Contencin P, Narcy P. Nasopharyngeal PH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1991; 22: 24-56.
3. Delgado JM. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2005; 115: 946-57.
4. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS et al. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children. A prospective analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 831-6.
5. Basic JK, olusola BF, Huereter JV et al. Role of GERD in chronic resistant sinusitis. *Am J Gastroentrol* 2002; 97: 843-50.
6. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2003; 347: 1175-1186.
7. Ozdek A, Yalinay CM, Samin E et al. A possible role of *Helicobacter pylori* in chronic rhinosinusitis: A preliminary report. *Laryngoscope* 2003; 113: 679-682.
8. Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. Detection of *Helicobacter pylori* in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2003; 113: 1557-1563.
9. Pacheco N, Mago V, Gomes I, et al. Comparison of PCR and common clinical tests for the diagnosis of *H. pylori* in dyspeptic patients. *Diage Microbiol Infect Dis* 2001; 39:207-210.
10. Tauber S, Gross M, Issing WJ. Association of laryngopharyngeal symptoms with gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 2002; 112: 879-886.
11. Aygenç E, Selçuk A, Celikkanat S et al. The role of *Helicobacter pylori* infection in the cause of squamous cell carcinoma of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125: 520-521.
12. Loehrl TA, Smith TL, Darling RJ et al. Autonomic dysfunction vasomotor rhinitis and extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126: 382-7
13. Borges PD, Subtil J. *Helicobacter pylori* and laryngopharyngeal reflux in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 67-72.
14. megraud F, Marshall BJ. How to treat *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 759-773.
15. Allaker RP, Young KA, Hardie JM, Domizio P, Meadows NJ. Prevalence of *Helicobacter pylori* at oral and gastrointestinal sites in children: evidence for possible oral-to-oral transmission. *J Med Microbiol* 2002; 51: 312-317.