



بررسی ارتباط کلونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری در مخاط سینوس‌های اطراف بینی با سینوزیت مزمن

چکیده

زمینه: هلیکوباکتر پیلوری پاتوژنی است که اخیراً در بیماری‌های سیستم تنفسی فوقانی من جمله سینوس‌ها مورد توجه زیادی قرار گرفته است. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط کلونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری در مخاط سینوس‌های پارانازال در بیماران با سینوزیت مزمن انجام شده است.

روش کار: در این مطالعه مورد شاهدهی که طی سال‌های 87-1386 در بیمارستان طالقانی تهران به انجام رسید، بیماران مبتلا به سینوزیت مزمن با شکست درمان دارویی (32 بیمار) به عنوان گروه مورد انتخاب شده و حین جراحی آندوسکوپیک سینوس نمونه‌هایی از مخاط سینوس درگیر گرفته شد. بیماران غیر مبتلا به سینوزیت مزمن که با تشخیص انحراف سپتوم بینی کاندید عمل سیتوپلاستی بودند (65 بیمار) گروه شاهد را تشکیل داده و نمونه‌هایی از بولا اتموئیدالیس آنها حین عمل اخذ گردید. نمونه‌ها جهت ارزیابی از لحاظ وجود هلیکوباکتر پیلوری با آزمون زنجیره پلیمرز (PCR) ارسال و نتایج به دست آمده از دو گروه با یکدیگر مقایسه گردید.

یافته‌ها: در این مطالعه تعداد 97 بیمار (61٪ مرد و 39٪ زن) با دامنه سنی 12 تا 53 سال و میانگین سنی 29.6 در دو گروه مورد و شاهد بررسی شدند. در گروه مورد (CRS)، 32 بیمار (56٪ مرد و 44٪ زن) با دامنه سنی 12 تا 53 سال و میانگین سنی 32.16 و در گروه شاهد (انحراف سپتوم) 65 بیمار (63٪ مرد و 37٪ زن) با دامنه سنی 16 تا 50 سال و میانگین سنی 28.34 قرار داشتند. پس از بررسی نمونه‌های اخذ شده از دو گروه، 16 بیمار از 32 بیمار گروه مورد (50 درصد) و 7 بیمار از 65 بیمار گروه شاهد (10.7 درصد) دارای کلونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری در مخاط سینونازال بودند که این از نظر آماری معنی‌دار است ($P > 0.001$ ، محدوده اطمینان 95 درصد: 2.9-23.59 و Odds Ratio = 8.28).

نتیجه‌گیری: میزان کلونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری در مخاط سینونازال مبتلایان به سینوزیت مزمن به طور معنی‌داری بیش از افراد غیرمبتلا به سینوزیت مزمن در گروه کنترل بوده است.

واژگان کلیدی: سینوزیت مزمن، هلیکوباکتر پیلوری، مخاط سینونازال، اتیولوژی.

دکتر سعیدا... نوحی 1
دکتر علیرضا سلیمانی ابیانہ
*2
دکتر رضا خازی 2
مونا نوحی 3

1- استادیار گروه گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
2- دستیار گروه گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
3- دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، پژوهشگر

* نشانی نویسنده مسؤل:
تهران، خیابان ولنجک، بیمارستان آیتا... طالقانی، بخش گوش و حلق و بینی و جراحی سروگردن

تلفن: 09121196243
فاکس: 021-88214962

نشانی الکترونیکی:

dr.abyaneh@hotmail.com

مقدمه

بیماران این مطالعه) قابل استناد نیستند [10 و 11]. کشت به علت زمان بر بودن و سرولوژی به علت میزان قابل توجه عفونت‌های سرونگاتیو به عنوان خط اول تشخیص مورد استفاده قرار نمی‌گیرند [12 و 13]. این در حالی است که آزمون زنجیره پلیمرز (PCR) امکان تشخیص هلیکوباکتر را در نمونه‌های کوچک با تعداد اندک باکتری فراهم نموده و به همین دلیل برای نمونه‌های اخذ شده از پلاک‌های دندانی، بزاق و سایر بافت‌های خارج معدوی مناسب‌تر است [8].

هدف ما در این مطالعه تشخیص وجود کلونیزاسیون هلیکوباکتریلوری در مخاط بینی بیماران با سینوزیت مزمن و مقایسه آن با گروه کنترل با استفاده از *ureC (glmM) gene PCR* است که حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین متد PCR می‌باشد [14].

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه مورد-شاهدی (case-control) است که طی سال‌های 87-1386 صورت گرفت. در این مطالعه کلیه بیمارانی که با علائم CRS (نظیر احتقان بینی، انسداد بینی، ترشح چرکی از بینی، درد یا احساس فشار در صورت، آنوسمی / هایپوسمی و غیره) به مدت بیش از 12 هفته به درمانگاه گوش، حلق و بینی بیمارستان طالقانی تهران مراجعه کردند به مدت 4 هفته تحت درمان آنتی‌بیوتیکی قرار گرفتند. آن دسته از بیمارانی که پس از این دوره درمان بهبودی نداشتند و این امر با مشاهده کدورت سینوس در CT اسکن سینوس‌های پارانازال تأیید شد به عنوان گروه مورد انتخاب شدند و با اندیکاسیون CRS مقاوم به درمان تحت جراحی آندوسکوپیک سینوس قرار گرفتند. دریافت‌کننده‌های داروهای ضد هلیکوباکتر پیلوری یا آنتی‌اسید وارد مطالعه نشدند.

در همین بازه زمانی کلیه بیماران مراجعه‌کننده به این درمانگاه که با تشخیص انحراف سپتوم بینی بدون سینوزیت همزمان یا سابقه سینوزیت مزمن تحت عمل سینوپلاستی قرار می‌گرفتند به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. دریافت‌کنندگان داروهای ضد هلیکوباکتر پیلوری یا آنتی‌اسید از این گروه نیز حذف گردیدند.

بیماران هر دو گروه تحت بیهوشی عمومی مورد جراحی قرار گرفتند. برای هیچ یک از بیماران لوله معده استفاده نشد و هیچ یک در مراحل قبل و حین عمل دچار تهوع یا استفراغ نشدند. در حین جراحی گروه مورد، نمونه‌هایی از مخاط سینوس‌های درگیر اخذ گردید. در گروه شاهد نیز نمونه‌هایی از بولاتمئیدالیس یا کونکابولوزا تهیه شد. نمونه‌های به دست آمده جهت ارزیابی از لحاظ

رینوسینوزیت مزمن (Chronic Rhinosinusitis یا CRS) از جمله بیماری‌های مزمن بسیار شایع در سراسر جهان است. میزان شیوع CRS در جوامع مختلف از 5 تا 14 درصد متغیر بوده [1 و 2] و میزان بروز آن رو به افزایش است [3]. CRS جزء 10 بیماری اول ناتوان‌کننده به حساب آمده و می‌تواند منجر به اختلالات فیزیکی و عملکردی جدی در بیماران شود [4]. درمان CRS اغلب مشکل و با عودهای مکرر همراه است. حدود 200,000 آمریکایی در سال تحت جراحی سینوس قرار می‌گیرند و اندیکاسیون چنین جراحی‌هایی اغلب سینوزیت مزمنی است که به درمان دارویی پاسخ مناسب نداده است [5].

تعیین پاتوژن‌ها و مکانیسم دقیق پاتوژن بیماری مهم‌ترین گام در تشخیص و درمان صحیح بیماری است. بر خلاف سینوزیت حاد، باکتریولوژی سینوزیت مزمن دقیقاً مشخص نیست ولی پاتوژن‌های باکتریال متفاوتی به ویژه استافیلوکوک طلایی، استافیلوکوک کواگولاز منفی، گرم منفی‌ها و بی‌هوازی‌ها در مطالعات مختلف از نمونه‌های بافتی سینونازال بیماران مبتلا به CRS جدا شده‌اند [6]. یکی از باکتری‌هایی که اخیراً در بیماری‌های دستگاه تنفسی فوقانی مورد توجه زیادی قرار گرفته است یک باکتری میکروآئروفیلیک گرم منفی و فزری شکل است به نام هلیکوباکتریلوری که محل اصلی زندگی آن بافت‌های مخاطی معده می‌باشد. فرض بر این است که مایع معدی آلوده به هلیکوباکتر پیلوری به واسطه بیماری ریفلاکس گاستروازوفازال وارد حفره نازوفارنکس شده و در پلاک‌های دندانی و بافت‌های لوزه و آدنوئید کلونیزه شده و سپس به سمت گوش میانی و سینوس‌های پارانازال صعود می‌کند. جداسازی باکتری هلیکوباکتر پیلوری از مخاط سینونازال بیماران مبتلا به CRS این فرضیه را مطرح کرده است که این ارگانیزم می‌تواند در پاتوژن CRS نقش داشته باشد [7].

این مطالعه به منظور بررسی کلونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری در مخاط سینونازال مبتلایان به CRS انجام گرفت. آزمون‌های متعددی برای تشخیص هلیکوباکتریلوری وجود دارند، که عموماً به دو دسته تهاجمی یا نیازمند نمونه بافتی (هیستولوژی، کشت، تست سریع اوره آز و آزمون زنجیره پلیمرز) و غیر تهاجمی (سرولوژی و تست تنفس اوره) طبقه‌بندی می‌شوند [8]. انجام هیستولوژی نیازمند نمونه‌های متعدد بافتی از مناطقی از معده است که دارای تراکم زیاد هلیکوباکتر پیلوری می‌باشد [9]. تست سریع اوره آز و تست تنفس اوره در بیمارانی که تحت درمان آنتی‌بیوتیکی قرار گرفته‌اند (نظیر

یافته‌ها

در فاصله زمانی دو ساله اجرای این مطالعه تعداد 97 بیمار (59 مرد و 38 زن) با دامنه سنی 12 تا 53 سال و میانگین سنی 8.8 ± 29.6 در دو گروه مورد و شاهد بررسی شدند. در گروه مورد 32 بیمار (CRS) (18 مرد و 14 زن) با دامنه سنی 12 تا 53 سال و میانگین سنی 32.16 و در گروه شاهد (انحراف سپتوم) 65 بیمار (41 مرد و 24 زن) با دامنه سنی 16 تا 50 سال و میانگین سنی 28.34 قرار داشتند. توزیع جنسی در دو گروه مورد و شاهد تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد (جدول 1).

وجود هلیکوباکتر پیلوری با آزمون زنجیره پلیمرز (PCR) به آزمایشگاه مرکز تحقیقات گوارش بیمارستان طالقانی تهران ارسال گردید. اطلاعات به دست آمده پس از گردآوری در لیست ثبت، و با استفاده از برنامه SPSS 17 for Windows وارد کامپیوتر گردید. با استفاده از Fisher's exact test میزان Odds Ratio محاسبه شده و در محدوده اطمینان 95٪ گزارش گردید. علاوه بر این، بر حسب مورد از آزمون‌های آماری کای و آزمون تی مستقل نیز استفاده و مقادیر p کمتر از 0.05 از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

جدول 1- توزیع فراوانی سنی و جنسی

P	گروه شاهد	گروه مورد	سن
0.4	28.34 ± 8.35	32.16 ± 9.42	سن
0.5	63 درصد (n=41)	56 درصد (n=18)	جنس مذکر

کونکا بولوزا و هایپرتروفی شاخک تحتانی بود. در گروه شاهد، شایع‌ترین یافته‌های بالینی شامل گرفتگی بینی (65 بیمار، 100 درصد) و هایپوسمی (11 بیمار، 23.1 درصد) می‌باشند. میزان فراوانی شکایات و نشانه‌های بالینی مطرح‌کننده ریفلاکس گاستروازوفازیتال در گروه مورد 53.1 درصد (17 بیمار) و در گروه شاهد 21.5 درصد (14 بیمار) به دست آمد (جدول 2).

از لحاظ شکایات و نشانه‌های بالینی، شایع‌ترین یافته در گروه مورد گرفتگی بینی (31 بیمار، 96.9 درصد) بود و متعاقب آن به ترتیب فراوانی ترشحات پشت حلق (29 بیمار، 90.6 درصد)، ترشحات چرکی در مئآتوس میانی (29 بیمار، 90.6 درصد)، سرفه (24 بیمار، 75 درصد)، throat clearing، ترشحات چرکی در مئآتوس فوقانی، سردرد و درد صورت، هایپوسمی، هایپرتروفی شاخک میانی،

جدول 2- توزیع علائم و نشانه‌ها

P	گروه انحراف سپتوم	گروه CRS	
0.1	100 درصد (n=65)	96.9 درصد (n=31)	گرفتگی بینی
0.001	3.1 درصد (n=2)	90.6 درصد (n=29)	ترشحات پشت حلق
0.3	23.1 درصد (n=15)	31.3 درصد (n=10)	هایپوسمی / آنوسمی
0.02	16.9 درصد (n=11)	37.5 درصد (n=12)	سردرد / درد صورت
0.001	1.5 درصد (n=1)	40.6 درصد (n=13)	صاف کردن گلو
0.001	-	75 درصد (n=24)	سرفه
0.1	-	3.1 درصد (n=1)	گلودرد مزمن
0.001	21.5 درصد (n=14)	53.1 درصد (n=17)	علائم ریفلاکس
0.001	-	90.6 درصد (n=29)	چرک در مئآتوس میانی
0.001	-	37.5 درصد (n=12)	چرک در مئآتوس فوقانی

0.9	9.2 درصد (n=6)	9.4 درصد (n=3)	هایپرتروفی شاخک تحتانی
0.007	1.5 درصد (n=1)	15.6 درصد (n=5)	هایپرتروفی شاخک میانی
0.9	1.5 درصد (n=1)	15.6 درصد (n=5)	کونکا بولوزا

بودند که این از لحاظ آماری معنی دار است ($P < 0.001$). با توجه به odds ratio برابر 8.28 (محدود اطمینان 95 درصد: 2.9-23.59) شانس مثبت شدن نمونه‌های مخاطی از نظر کلونیزاسیون هلیکوباکتری پیلوری در بیماران CRS حدود 8.28 برابر بیش از بیماران غیر مبتلا به CRS است. ارتباط آماری معنی‌داری بین کلونیزاسیون هلیکوباکتری پیلوری و محل سینوس درگیر وجود نداشت (جدول 3).

شایع‌ترین سینوس‌های درگیر سینوس‌های فرونتال و اسفنوئید بودند (هر یک با فراوانی 75 درصد) و پس از آنها به ترتیب سینوس‌های اتموئید (18 بیمار، 56.2 درصد) و ماگزیلاری (11 بیمار، 34.4 درصد) قرار داشتند. در 9 بیمار (28.1 درصد) پان سینوزیت وجود داشت.

بیمارانی که براساس نتایج آزمون زنجیره پلیمرز (PCR) دارای کلونیزاسیون هلیکوباکتری پیلوری بودند دارای توزیع 50 درصد (16 بیمار) در گروه شاهد و تنها 11.1 درصد (7 بیمار) در گروه مورد

جدول 3- توزیع فراوانی کلونیزاسیون هلیکوباکتری پیلوری در سینوس‌های مختلف

کلونیزاسیون هلیکوباکتری پیلوری	فراوانی	سینوس درگیر
11 بیمار (45.8 درصد)	24 بیمار (75 درصد)	فرونتال
10 بیمار (55.5 درصد)	18 بیمار (56.2 درصد)	اتموئید
7 بیمار (63.6 درصد)	11 بیمار (34.4 درصد)	ماگزیلاری
11 بیمار (45.8 درصد)	24 بیمار (75 درصد)	اسفنوئید
5 بیمار (62.5 درصد)	9 بیمار (28.1 درصد)	پان سینوزیت

کلونیزاسیون هلیکوباکتری پیلوری در بافت‌های مخاطی بینی و سینوس ماگزیلاری را در بیماران با رینوسینوزیت مزمن به روش PCR مورد بررسی قرار دادند. این مطالعه نشان داد که هلیکوباکتری پیلوری می‌تواند در نمونه‌های بافتی بینی و سینوس بیماران با رینوسینوزیت مزمن با عفونت همزمان هلیکوباکتری پیلوری وجود داشته باشد [16]. در سال 2006 مطالعه‌ای در پرتغال توسط Dinis به انجام رسید. او و همکارانش چنین نتیجه گرفتند که با توجه به یافتن هلیکوباکتری پیلوری در مخاط سینوس هر دو گروه مورد و شاهد، نمی‌توان این ارگانیزم را به عنوان عامل پاتوژن در رینوسینوزیت مزمن تلقی کرد [17]. در اخیرترین مطالعه که در کره جنوبی به انجام رسید، Kim و همکارانش به بررسی شیوع هلیکوباکتری پیلوری در حفره بینی بیماران با رینوسینوزیت مزمن پرداختند. در این مطالعه نمونه‌های اخذ شده با روش‌های اوراژ و ایمونوهیستوشیمی بررسی گردید و نشان داد که هلیکوباکتری پیلوری در مخاط سینوزال افراد مبتلا به رینوسینوزیت مزمن شیوع بیشتری نسبت به افراد سالم دارد [18].

از نظر بررسی آماری کلونیزاسیون سینوس‌های پارانازال با هلیکوباکتری پیلوری و نشانه‌های ریفلاکس گاستروازوفازیتال در گروه مورد، در 10 بیمار (62.5 درصد) از مجموع 16 بیمار دارای کلونیزاسیون هلیکوباکتری پیلوری و در 7 بیمار (43.75 درصد) از مجموع 16 بیمار بدون کلونیزاسیون علائم ریفلاکس وجود داشت. با توجه به $P = 0.2$ ارتباط معنی‌داری در این زمینه وجود ندارد.

بحث

در مطالعه‌ای که Ozdek و همکارانش در سال 2002 در ترکیه انجام دادند، با استفاده از PCR به بررسی وجود هلیکوباکتری پیلوری در مخاط بیماران با و بدون رینوسینوزیت مزمن پس از یک دوره یکماهه درمان آنتی‌بیوتیکی پرداخته شد. ایشان چنین نتیجه گرفتند که می‌توان هلیکوباکتری پیلوری را از مخاط سینوس بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن جدا کرد [15]. در مطالعه‌ای دیگر که در سال 2003 در ژاپن منتشر شد Morinaka و همکاران وی

هلیکوباکتر نتیجه بررسی منفی و در نتیجه عفونت به طور کاذب منفی گزارش گردد.

از نظر ارتباط کلونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری در مخاط سینونزال علائم ریفلاکس گاستروازوفاژیال در بیماران مبتلا به سینوزیت مزمن، در این مطالعه 62.5 درصد بیماران دارای کلونیزاسیون دارای علائم مطرح کننده ریفلاکس بودند و در مقابل میزان وجود این علائم در گروه فاقد کلونیزاسیون 56.25 بود. این تفاوت از نظر آماری معنی دار نیست.

در مطالعه ما بررسی ریفلاکس گاستروازوفاژیال به صورت عینی صورت نگرفت و وجود هلیکوباکتر در معده مشخص نشده است. از آنجا که برخی علائم ریفلاکس نظیر دیسفاژی، گلوبوس فارنژیوس، اذینوفاجی، گرفتگی صدا، گلودرد، سرفه، صاف کردن گلو، لارنگواسپاسم و خستگی صدا با علائم CRS همپوشانی دارد، از علائم کلاسیک ریفلاکس یعنی سوزش سردل، رگورژیتاسیون و ترش کردن برای غربالگری از نظر ریفلاکس گاستروازوفاژیال استفاده شد. با توجه به مورد فوق و نیز وجود موارد بدون علامت ریفلاکس در جامعه، فراوانی ریفلاکس در جامعه مورد مطالعه کمتر از حد واقعی تخمین زده شده است.

نتیجه گیری

براساس نتایج این مطالعه میزان کلونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری در مخاط سینونزال بیماران مبتلا به سینوزیت مزمن به طور قابل توجه و معنی داری بیش از افراد غیر مبتلا در گروه شاهد بوده است. این یافته احتمال وجود هلیکوباکتر پیلوری را به عنوان عامل اتیولوژیک سینوزیت مزمن مطرح می کند.

مطالعه ما به بررسی کلونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری در مخاط سینونزال مبتلایان به رینوسینوزیت مزمن با استفاده از متد ureC gene PCR (glmM) می پردازد:

با مقایسه الگوی توزیع سن و جنس در دو گروه مورد و شاهد درمی یابیم که تفاوت آماری معنی داری از این نظر وجود ندارد. عدم معنی داری تفاوت سنی و جنسی در دو گروه هموژن بودن را نشان داده و در نتیجه به معنی عدم مخدوش کنندگی آنها می باشد.

از نظر الگوی توزیع یافته های بالینی، شایع ترین شکایت در گروه مورد گرفتگی بینی و ترشحات پشت حلق بوده و در گروه شاهد گرفتگی بینی می باشد. با توجه به ماهیت بیماری های مورد بررسی شیوع علائم فوق غیراختصاصی بوده و توجیه منطقی دارد.

از نظر الگوی توزیع سینوس درگیر، بنا بر شواهد رادیولوژیک موجود در CT اسکن بیماران گروه مورد شایع ترین سینوس ها، سینوس های فرونتال و اسفنوئید (هر کدام 75 درصد) می باشد.

مطالعه ما نشان داد که تفاوت آماری معنی داری از نظر وجود کلونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری بین دو گروه مورد و شاهد وجود دارد، به نحوی که شانس کلونیزاسیون در گروه مورد 8.28 برابر بیش از گروه شاهد است.

جدا شدن هلیکوباکتر پیلوری از مخاط سینونزال بیماران مبتلا به CRS مطرح کننده نقش احتمالی این باکتری در پاتوژنز سینوزیت مزمن است. تفاوتی که در نتایج مطالعات مختلف مشاهده می شود می تواند ناشی از تفاوت در توزیع اپیدمیولوژیک عفونت با هلیکوباکتر در مناطق مختلف و همچنین تفاوت در روش های به کار گرفته شده جهت اثبات کلونیزاسیون آن باشد.

مسئله دیگری که در بررسی نتایج حائز اهمیت است ماهیت کلونیزاسیون patchy هلیکوباکتر پیلوری است. از آنجا که این باکتری در نقاط مختلف مخاط به صورت patchy کلونیزه می شود، ممکن است در یک نمونه بیوپسی مخاطی علیرغم عفونت کلی با

مراجعه

- 1- Chen Y, Dales R, Un M. The Epidemiology of Chronic Rhinosinusitis In Canadians; *Laryngoscope*. 2003; (113): 1199-205.
- 2- Anand VK, Osguthorpe JD, Rice D. Surgical Management of Adult Rhinosinusitis; *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997; (117): 850-2.
- 3- NIH Data Book 1990. Bethesda, MA: US Department of Health and Human Services; 1990. Table 44, Publication 90-1261.
- 4- Goetzel RZ. The Health and Productivity Cost Burden of the "Top Ten" Physical and Mental Health Conditions Affecting Six Large US Employees in 1990s; *J Occup Environ Med*. 2003; (45): 5-14.
- 5- Subramanian H, Schechtman KB, Hamilos DL. A Retrospective Analysis of Treatment Outcomes and Time to Relapse After Intensive Medical Treatment for Chronic Rhinosinusitis; *Am J Rhinol*. 2002; (16): 303-12.
- 6- Ferguson BJ, Johnson JT. Infectious Causes of Rhinosinusitis. In: Schuller DE, editor. *Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery*, 4th ed. Baltimore: Elsevir Mosby. 2005; P:1185.
- 7- Kurtaran H, Uyar ME, Kasapoglu B, Turkey C, Yilmaz T, Akcay A, et al. Role of Helicobacter Pylori In Pathogenesis of Upper Respiratory System Diseases; *J Natl Med Assoc* 2008; 100(10): 1224-30.
- 8- Bravos ED, Gilman RH. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. Other tests. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29:925-9.
- 9- El-Zimaity HM, Graham DY. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of Helicobacter pylori or intestinal metaplasia: role of the Sydney System. *Hum Path* 1999; 30:72-7.
- 10- Midolo P, Marshall RJ. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. Urease tests. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29:871-8.
- 11- Chey WD, Woods M, Scheiman JM, et al. Lansoprazole and ranitidine affect the accuracy of the 14C-urea breath test by a pH-dependent mechanism. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:446-50.
- 12- Perez-Perez GI. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. Culture, including transport. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29:879-84.
- 13- Cutler AF, Prasad VM, Santogade P. Four-year trends in Helicobacter pylori IgG serology following successful eradication. *Am J Med* 1998; 105:18-20.
- 14- Lu JJ, Perng CL, Shyu RY, Chen CH, Lou Q, Chong SKF, et al. Comparison of Five PCR Methods for Detection of Helicobacter pylori DNA in Gastric Tissues. *J Clin Microbiol*. 1999 March; 37(3): 772-774.
- 15- Ozdek A, Cirak MY, Samim E, Bayiz U, Safak MA, Turet S. A possible role of Helicobacter pylori in chronic rhinosinusitis: a preliminary report. *Laryngoscope*. 2003; 113(4):679-82.
- 16- Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. Detection of Helicobacter pylori oin nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 2003; 113(9):1557-63.
- 17- Dinis PB, Subtil J. Helicobacter pylori and laryngopharyngeal reflux in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 134(1):67-72.
- 18- Kim HY, Dhong HJ, Chung SK, Chung YJ, Jang KT. Intranasal Helicobacter pylori colonization does not correlate with the severity of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 136(3):390-95.