

## Original Article

### Role of helicobacter pylori in the middle ear fluid among children with otitis media with effusion

Seyed Javad Seyed Toutounchi<sup>1\*</sup>, Shahin Abdollahi Fakhim<sup>1</sup>, Manoochehr Zangeneh<sup>1</sup>, Safar Farajnia<sup>2</sup>,  
Negisa Seyed Toutounchi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of ENT, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup>Department of Anesthesiology, School of Para Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>3</sup>School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

\*Corresponding author; E-mail: javadtotonchi@yahoo.com

Received: 26 February 2016 Accepted: 7 June 2016 First Published online: 5 February 2018

Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2018 April-May; 40(1):38-42

#### Abstract

**Background:** Helicobacter pylori are known as the most common species affecting human. This bacterium is main cause of peptic and duodenal ulcer. This infection is highly prevalent in the third world countries like Iran. This bacterium is found in dental plaque, salivary, adenoid and tonsil tissue, nasal polyps, nasal mucus, and maxillary sinus. These organs are near to the eustachian tube and middle ear, for this reason it is possible to find this bacteria in middle ear. PCR method is used for amplifying a particular piece of target DNA which can be a single gene or pieces of a gene.

**Methods:** This descriptive-analytical methods study was performed on 40 children between 2-13 years old with serous otitis media hospitalized in Tabriz Children Hospital (2007-2010). Serous fluids were collected from paracentesis of middle ear of patients was investigated for the PCR.

**Results:** The patients were at the age of 2-13 years old and the average age was 6.57 years old. 21 patients (52.5%) were male and 19 patients (47.5%) were female. From 40 children with otitis media, helicobacter pylori were found in 3 children who showed no causality between helicobacter pylori and middle ear.

**Conclusion:** We can only assume a possible role for Helicobacter pylori infection at occurrence of middle ear infection. If this role is proved in the serous otitis resistant to common cures, antibiotics effective against H.pylori can be helpful.

**Keywords:** Helicobacter Pylori, Serous Otitis Media, PCR (Polymerase Chain Reaction)

**How to cite this article:** Seyed Toutounchi S.J, Abdollahi Fakhim Sh, Zangeneh M, Farajnia S, Seyed Toutounchi N. [Role of helicobacter pylori in the middle ear fluid of children with otitis media with effusion]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2018 April-May;40(1):38-42. Persian.

## مقاله پژوهشی

## نقش هلیکوباکتر پیلوری در مایع گوش میانی در کودکان مبتلا به اوتیت مدیا با افیوژن

سید جواد سید توتونچی<sup>۱\*</sup>، شهین عبدالهی فخیم<sup>۱</sup>، منوچهر زنگنه<sup>۱</sup>، صفر فرجنیا<sup>۱</sup>، نگیسا سید توتونچی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> گروه گوش و حلق و بینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۲</sup> گروه بیهوشی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۳</sup> دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
 \* نویسنده مسئول؛ ایمیل: javadtotonchi@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۷ پذیرش: ۱۳۹۵/۳/۱۸ انتشار برخط: ۱۳۹۶/۱۱/۱۶  
 مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۷ فروردین و اردیبهشت: ۴۰(۱):۳۸-۴۲

## چکیده

**زمینه:** هلیکوباکتر پیلوری شایع‌ترین موجود ذره‌بینی است که انسان‌ها را مبتلا می‌کند. باکتری مذکور عامل اصلی بیماری‌هایی مثل زخم معده و ابتدای روده کوچک محسوب می‌شود. آمار مبتلایان به این میکروب در کشورهای جهان سوم و ایران بسیار بالا است. این باکتری در پلاک دندانی، بزاق، بافت آدنوئید و لوزه، پولیپهای بینی، موکوس بینی و سینوس ماگزیلری یافت شده است. به خاطر نزدیکی این ارگانها به شیپور استاش و گوش میانی گمان می‌رود که این باکتری در گوش میانی یافت شود. PCR برای مشخص کردن باکتری یا تکه ای از DNA آن بکار می‌رود که می‌تواند یک ژن مستقل یا تکه ای از یک ژن DNA هدف باشد.

**روش کار:** این مطالعه یک متد توصیفی-تحلیلی است که در مرکز آموزشی درمانی کودکان تبریز (۸۹-۱۳۸۶) بر روی ۴۰ کودک مبتلا به اوتیت مدیای با افیوژن در سنین بین ۱۳-۲ سال انجام شده است. مایع سروژ جمع‌آوری شده بعد پاراستز از گوش میانی بیماران از نظر وجود هلیکوباکتر پیلوری با متد PCR بررسی شد.

**یافته‌ها:** در این مطالعه سن بیماران بین ۱۳-۲ سال با متوسط ۶/۵۷ سال بود و ۲۱ بیمار (۵۲/۵٪) پسر و ۱۹ بیمار (۴۷/۵٪) دختر بودند. از ۴۰ بیمار مبتلا به اوتیت مدیا با سروژ در ۳ بیمار هلیکوباکتر پیلوری پیدا شد و بر اساس بررسی آماری ارتباطی بین هلیکوباکتر پیلوری و اوتیت مدیای با افیوژن پیدا نشد. **نتیجه‌گیری:** می‌توان نقش هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد اوتیت سروژ با افیوژن را فقط به صورت احتمال مطرح کرد. در صورت اثبات این ارتباط، اوتیت سروژهایی که به درمانهای معمولی جواب نمی‌دهند ممکن است با تجویز آنتی بیوتیک‌های مؤثر بر این باکتری، پاسخ خوبی بگیرند.

**کلید واژه‌ها:** هلیکوباکتر پیلوری، اوتیت مدیای سروژ، PCR

**نحوه استناد به این مقاله:** سید توتونچی س.ج، عبدالهی فخیم ش، زنگنه م، فرجنیا ص، سید توتونچی ن. نقش هلیکوباکتر پیلوری در مایع گوش میانی در کودکان مبتلا به اوتیت مدیا با افیوژن. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۷؛ ۴۰(۱):۳۸-۴۲

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

## مقدمه

به علت نابالغی سیستم ایمنی و وجود بافت آدنوئید و کوتاهی، پهنی، عرضی و سطحی تر بودن شیپور استاش نسبت به بالغین اوتیت مدیا در بچه‌ها خیلی شایع است (۱). اوتیت سرورز یک بیماری شایع در اکثر جوامع می‌باشد. تقریباً تمام بچه‌ها حداقل یک نوبت تجربه مایع گوش میانی قبل از ۳ سالگی را دارند. در افراد مبتلا به افیوژن گوش میانی ۳۰٪ موارد گوش میانی استریل بوده ولی در ۷۰٪ بقیه اثراتی از باکتری یافت می‌شود. شایعترین باکتریها هموفیلوس آنفلوانزا، استرپتوکوکوس پنومونیا و مورسلاکتاتارالیس هستند (۲). هلیکوباکتر پیلوری گونه‌ای از باکتری هلیکوباکتر، گرم منفی، غیر متهاجم و میکروایروپیلیک می‌باشد که در معده انسان کولونیزه شده و نقش بسیار مهمی در زخم معده دارد. این باکتری غلظت پایینی از آنزیمهای هیدروژناز، اکسیداز، کاتالاز و اوره آز تولید می‌کند (۳). تراکم جمعیت، وضعیت بد اقتصادی، عدم رعایت مسائل بهداشتی و تماس با محتویات معده افراد آلوده از عواملی هستند که احتمال بروز این عفونت را در افراد بالا می‌برند. انتقال این بیماری از راه فرد به فرد، و عمدتاً از راه‌های دهانی - دهانی یا دهانی-مدفوعی انجام می‌شود (۴). این باکتری در پلاک دندان، بزاق، بافت آدنوئید و لوزه، پولیپهای بینی، موکوس بینی و سینوس ماگزیلری یافت شده است. به خاطر نزدیکی این ارگانها به شیپور استاش و گوش میانی گمان می‌رود که این باکتری در گوش میانی یافت شود (۵). برای درمان عفونتهای ناشی از این ارگانسیم معمولاً مهارکننده‌های پمپ پروتئین (PPI) همراه با ۲ یا ۳ آنتی بیوتیک برای ۱ یا ۲ هفته داده می‌شود. بعضی از آنتی بیوتیکهای موثر شامل کلاریترومایسین، آموکسی سیلین، مترونیدازول و تتراسایکلین می‌باشند. روشهای تشخیصی این ارگانسیم شامل تست اوره آز، کشت سلول، بافت شناسی و سرولوژی است (۶). کشت سلولی روش استاندارد طلایی در تعیین هلیکوباکتر پیلوری است و حضور باکتری زنده را نشان می‌دهد ولی PCR متدی برای نشان دادن DNA باکتری است. این باکتری در محیط کشت بسیار سخت رشد می‌کند لذا از این روش کمتر استفاده می‌شود (۷). PCR نام خود را از یکی از ترکیبات کلیدی خود به نام DNA پلیمرز می‌گیرد که جهت کپی برداری از یک رشته DNA بکار گرفته می‌شود. وقتی کپی‌های اولیه از یک قطعه DNA گرفته شد، به عنوان الگو استفاده شده و به میزان بسیار زیادی قطعه DNA ساخته می‌شود. تقریباً در همه PCR ها از یک نوع DNA پلیمرز مقاوم به حرارت جهت پلیمریزاسیون استفاده می‌شود که یکی از مهمترین آنها آنزیم Taq DNA Polymerase است که از باکتری *Thermus Aquaticus* که در چشمه‌های آب گرم جوشان زندگی می‌کند به دست می‌آید (۸). در اکثر روشهای PCR از چرخه‌های حرارتی (Thermal Cycling) استفاده می‌شود. PCR جهت تقویت و تکثیر یک ناحیه و یا قطعه خاصی از DNA به کار گرفته می -

شود، به همین منظور به یک نمونه DNA، چرخه حرارتی و آنزیمهای پلیمرز DNA نیاز داریم. در این مطالعه درصد فراوانی عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در کودکان ۲ تا ۱۳ ساله با اوتیت مدیای سرورز را بررسی کردیم تا در صورت مثبت شدن وجود هلیکوباکتر پیلوری و معنی دار بودن نتایج بتوان افیوژن‌ها را به صورت آنتی بیوتیک ترکیبی (حداقل دو دارویی چون هلیکوباکتر پیلوری به درمان تک دارویی جواب نمی‌دهد) در موارد مقاوم به درمان تک دارویی درمان نمود.

## روش کار

این مطالعه توصیفی-تحلیلی بر روی ۴۰ کودک بین سن ۱۳-۲ سال با اوتیت سرورز گوش میانی (Serous Otitis Media, SOM) بستری شده در مرکز آموزشی درمانی کودکان تبریز بین سالهای ۸۹-۱۳۸۶ انجام شده است. پس از گرفتن رضایت از والدین بیماران جهت برداشتن نمونه از ترشحات گوش میانی، به اتاق عمل انتقال داده شدند و پس از شستشوی گوش‌ها با بتادین و سرم استریل انسیزیون در ربع تحتانی - خلفی یا تحتانی-قدامی داده شد و ترشحات گوش میانی با ساکشن استخراج شده و به داخل لوله آزمایش استریل منتقل و سپس به آزمایشگاه بیوتکنولوژی ارسال شدند تا نمونه‌ها با PCR از نظر وجود هلیکوباکتر بررسی شوند. در کلیه مراحل کار از سرسپلرهای فیلتردار جهت جلوگیری از آلودگی نمونه‌ها استفاده شد. پرایمرهای مورد استفاده از شرکت Sigma Aldrich تهیه شده و به صورت لیوفلیزه ارسال گردیده بود. در هر کدام از مراحل PCR جهت کنترل آلودگی و کنترل صحت انجام واکنش، کنترل‌های مناسب در نظر گرفته شد. در هر واکنش PCR یک کنترل فاقد DNA به منظور کنترل عدم آلودگی واکنش به همراه یک کنترل مثبت که از نظر هلیکوباکتر پیلوری مثبت است وارد واکنش PCR گردید. بیماران با احتمال اختلال ایمنی که ۱۰-۱۴ روز قبل عمل آنتی بیوتیک دریافت کرده بودند و همچنین بیمارانی که مبتلا به بدخیمی بودند از مطالعه خارج شدند. نتایج توسط برنامه اکسل میکروسافت و SPSS ترسیم شد. قسمت تحلیلی توسط نرم افزار SPSS ورژن ۱۶ با آزمون کای اسکور انجام شد و PV کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد. برای بررسی ارتباط بین عفونت هلیکوباکتر پیلوری و افیوژن گوش میانی و نیز برای یافتن ارتباط بین طول دوره بیماری و سن بیماران از آزمون مجذور کای اسکور استفاده شد.

## یافته‌ها

سن بیماران شرکت کننده در این مطالعه بین ۲ تا ۱۳ سال با میانگین سنی ۶/۵۷ سال بود (جدول ۱). در این مطالعه ۱۹ بیمار (۴۷/۵٪)

وجود هلیکوباکتری پیلوری در نازوفارنکس و فضای گوش میانی را تایید کرد اما نقش این باکتری در بروز اوتیت مدیا با مایع را تایید نکرد (۹). در این مطالعه هلیکوباکتری پیلوری در ۱۰ تا از ۵۴ بیمار گروه مطالعه بدست آمد اما در مطالعه ما هلیکوباکتری پیلوری در ۳ مورد از ۴۰ بیمار وجود داشت. در یک مطالعه گذشته‌نگر که توسط Karlidag در ترکیه انجام شد ۳۸ بیمار ۲ الی ۱۲ ساله (۱۵ بیمار دختر و ۲۳ بیمار پسر بودند) تحت جراحی میرنگوتومی (با یا بدون قرار دادن لوله تهویه) قرار گرفتند و نمونه‌ها با متد PCR آنالیز شدند. در ۹ تا از ۵۵ نمونه (۳/۱۶٪) هلیکوباکتری پیلوری بدست آمد (۱۰). این مطالعه اشاره به نقش احتمالی هلیکوباکتری پیلوری در مایع گوش میانی می‌کند. مطالعه ما خیلی شبیه به این مطالعه است که هلیکوباکتری پیلوری در ۳ بیمار از ۴۰ مورد پیدا شد که یک نشانه ضعیفی از نقش احتمالی هلیکوباکتری پیلوری در مایع گوش میانی می‌باشد. یک مطالعه آینده نگر توسط Kutluhan و همکاران در گوشهای مبتلا به اوتیت مدیای مزمن انجام گرفت و ۸۳ بیمار مبتلا به اوتیت مدیای مزمن با توجه به پاتولوژی گوشهایشان تحت انواع ماستوئیدکتومی قرار گرفتند و نمونه‌های بیوپسی از گوش میانی، آنتر و دهانه تمپانیک شیپور استاش برداشته شد و با استفاده از PCR، DNA هلیکوباکتر پیلوری یافت گردید (۱۱). این مطالعه بسیار شبیه به مطالعه ما می‌باشد چون روش این مطالعه مانند مطالعه ما PCR و تعداد نمونه نیز نزدیک به تعداد نمونه مطالعه ما می‌باشد و در این مطالعه مانند مطالعه ما در گوش میانی ۳ بیمار وجود هلیکوباکتری پیلوری تایید شد. اما در مطالعه Sutton و همکاران کلساتوم ۳۰ بیمار جراحی شده را جمع‌آوری و از نظر هلیکوباکتری پیلوری بررسی کردند که تمام موارد منفی بود و لذا در ایجاد کلساتوم نقشی برای کلساتوم قائل نیستند (۱۲). در مطالعه دیگر که در ژاپن توسط Setsuko و همکاران انجام شد، به صورت غیر تصادفی مایع گوش میانی بیماران مبتلا به اوتیت سروز کشیده شده و تحت بررسی با آنتی بادی ضد هلیکوباکتر قرار گرفت و همچنین رنگ آمیزی گیمسا و گرم و تست اوره آز سریع (CLO) بر روی آنها انجام شد، ۱۲ مورد از ۱۵ اسمیر تهیه شده به روش ایمنوهیستوکمیکال هلیکوباکتر را نشان دادند و ۱۴ مورد در رنگ‌آمیزی گیمسا که در رنگ‌آمیزی گرم (Gram) از نظر هلیکوباکتر منفی شده بودند، مثبت شدند و در ۳ مورد از آنهايي که از نظر ایمنوهیستوکمیکال مثبت بودند تست CLO آنها مثبت شد. نتیجه آنها این بود که هلیکوباکتر ممکن است در مایع گوش میانی بعضی بیماران مثبت باشد. نتیجه نهایی این مطالعه هم مانند مطالعه ما نقشی احتمالی را به هلیکوباکتری پیلوری در افیوژن گوش میانی قائل می‌باشد (۱۳). در مطالعه Mehmet Dogru و همکاران ۳۱ کودک با اوتیت مدیای با افیوژن مطالعه شدند و سطح پپسینوژن در مایع گوش میانی تمام بیماران را اندازه‌گیری و با سطح سرمی پپسینوژن مقایسه کردند.

هیپرتروفی آدنوتونسیلر و ۷ بیمار اوتیت سروز عود کننده داشتند (جدول ۲).

جدول ۱: طول مدت اوتیت سروز

مدت بیماری	تعداد	درصد	پسر	دختر	یکطرفه	دوطرفه
۱ ماه	۶	۱۵٪	۳	۳	۰	۶
۲ ماه	۴	۱۰٪	۳	۱	۰	۴
۳ ماه	۷	۱۷/۵٪	۴	۳	۱	۶
۴ ماه	۷	۱۷/۵٪	۳	۴	۱	۶
۵ ماه	۶	۱۵٪	۲	۴	۰	۶
بیش از ۶ ماه	۱۰	۲۵٪	۶	۴	۱	۹

جدول ۲: مشکلات همراه اوتیت سروز

پاتولوژی	تعداد	درصد
هیپرتروفی آدنوتونسیلر	۱۹	۴۷/۵٪
هیپرتروفی آدنوتید	۴	۱۰٪
اوتیت مدیای حاد	۵	۱۲/۵٪
اوتیت سروز عود کننده	۷	۱۷/۵٪
ترمیم شکاف لب و کام	۵	۱۲/۵٪

هلیکوباکتر پیلوری در ۳ نفر از ۴۰ بیمار با اوتیت سروز پیدا شد که در ۲ مورد اوتیت سروز عود کننده و در یک مورد هیپرتروفی آدنوتونسیلر وجود داشت. مدت بیماری در این بیماران به ترتیب ۲ و ۴ و ۵ ماه بود. بر اساس آنالیز ارتباط معنی‌داری بین طول مدت بیماری و عفونت هلیکوباکتر پیدا نشد. سن بیماران آلوده یکی ۷ ساله و دیگری ۱۲ ساله و سومی ۴ ساله بودند ولی ارتباط معنی‌داری بین سن و عفونت هلیکوباکتر مشاهده نشد. از نظر جنسی ۲ مورد پسر بودند که یکی اوتیت سروز عود کننده و دیگری هیپرتروفی آدنوتونسیلر داشت و یک بیمار دختر با اوتیت سروز عود کننده بود. ارتباط بین عفونت هلیکوباکتر پیلوری و افیوژن گوش میانی در آزمون مجذور کای که با استفاده از نرم افزار SPSS ورژن ۱۶ اندازه‌گیری شد در این مطالعه رد شد و بین این دو نمی‌توانیم رابطه علت معلولی قائل باشیم. اما از آنجا که قصد اصلی ما در این مطالعه اثبات وجود هلیکوباکتر پیلوری در مایع گوش میانی بود و در این مطالعه به دنبال رابطه علت معلولی نبودیم، می‌توانیم نقش احتمالی هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد افیوژن گوش میانی را مطرح کنیم و همچنین وجود هلیکوباکتر پیلوری را در مایع گوش میانی ثابت کنیم.

## بحث

مطالعات کمی در مورد نقش هلیکوباکتر پیلوری در اوتیت مدیا انجام شده است. در یک مطالعه در دانشگاه ویرجینیا توسط Fancy بیماران به دو گروه تقسیم شدند: گروه مطالعه (بیمارانی که تحت آدنوتیدکتومی با مایع گوش میانی بودند) و گروه کنترل (بیمارانی که تحت آدنوتیدکتومی بدون مایع گوش میانی بودند). این مطالعه

آمده، قابل اثبات نمی‌باشد ولی در صورت اثبات این ارتباط، اوتیت سروزهایی که به جراحی جواب نمی‌دهند و مکرراً عود می‌نمایند و یا به درمان‌های آنتی‌بیوتیکی جواب نمی‌دهند ممکن است با تجویز آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر این باکتری، پاسخ خوبی بگیرند. متد PCR یک روش خیلی خوب در تعیین عفونت هلیکوباکتر می‌باشد. مطالعات بیشتری با حجم نمونه بیشتر برای شناخت ارتباط احتمالی بین شیوع اوتیت سروز و هلیکوباکتریلوری لازم بوده و توصیه می‌شود.

### قدردانی

از کلیه همکارانی که در طول اجرای تحقیق و تدوین مقاله زحمت کشیدند و نیز همکاران محترم مجله پزشکی تبریز و جناب آقای دکتر قوجازاده که راهنمایی لازم را به عمل آوردند نهایت تشکر را دارم. این مقاله از پایان‌نامه تصویب شده در دانشکده پزشکی تبریز به شماره ۳/۸۵-۴/۲ استخراج شده است. پروتکل این مطالعه شامل ملاحظات اخلاقی نمی‌شود. حمایت مالی از این طرح تحقیقاتی تحت شماره گرت ۳/۸۵-۴/۲ از طرف موسسه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز صورت پذیرفته است. مؤلف اظهار می‌دارد که منافع متقابلی از تالیف و یا انتشار این مقاله ندارد.

مایع گوش میانی تمام بیماران از نظر وجود هلیکوباکتریلوری جستجو و ارتباط بین سطوح پپسینوژن و هلیکوباکتر مثبت در مایع گوش میانی را بررسی کردند. متوسط سطح پپسینوژن گوش میانی بیشتر از سطح پپسینوژن سرم در بیماران مبتلا به افیوژن گوش میانی بود. مایع گوش میانی ۶ بیمار (۱۹٪) از نظر هلیکوباکتریلوری مثبت بودند. آنها نشان دادند که سطح پپسینوژن گوش میانی در اوتیت سروز با افیوژن مثبت از نظر هلیکوباکتر بیشتر از سطح پپسینوژن در گوش میانی با افیوژن بدون هلیکوباکتر بود و از نقش رفلاکس لارنگوفارنژال در ایجاد اوتیت مدیا با افیوژن حمایت کردند (۱۴). در ۲ بیمار ما که به طور مکرر دچار اوتیت سروز می‌شدند و تحت تعبیه VT (Ventilation Tube) قرار گرفتند هلیکوباکتریلوری یافت شد که می‌تواند بیان‌کننده این باشد که کودکانی که مبتلا به اوتیت سروز مکرر می‌شوند شاید رفلاکس و در نتیجه هلیکوباکتریلوری در پاتوژن و عودهای مکرر آن دخیل باشد.

### نتیجه‌گیری

در مطالعه صورت گرفته یک نقش احتمالی برای هلیکوباکتریلوری در پاتوژن افیوژن گوش میانی مشخص شد، ولی اینکه آیا هلیکوباکتریلوری یک نقش قطعی در پاتوژن اوتیت سروز ایفا می‌نماید با توجه به ارقامی که در این مطالعه بدست

### References

- Olson JW, Maier RJ. "Molecular hydrogen as an energy source for helicobacter pylori". *Science* 2002; **298**(5599): 1788-1790. doi: 10.1126/science.1077123
- Richardson M, Flint P, Haughey B, Lund V, Niparko K J, Robbins J. *Cummings Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 3-Volume Set*. 5<sup>th</sup> ed. 2010; **3**: 2761-2776. Expert Consult: Online and Print
- Kusters JG, Van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; **19**(3): 449-490. doi: 10.1128/cmr.00054-05
- Asaka M, Kimura T, Kudo M, Takeda H, Mitani S, Miyazaki T, et al. Relationship of helicobacter pylori to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992; **102**(3): 760. doi: 10.1016/0016-5085(92)90156-s
- Viala J, Chaput C, Bonece IG, Cardona A, Girardin SE, Moran AP, et al. "Nod 1 responds to peptidoglycan delivered by the helicobacter pylori cag pathogenicity island". *Nat Immunology* 2004; **5**(11): 1168-1174. doi: 10.1038/ni1131
- Harrison T R, Braunwald K, Hauser F, Jameson L. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup> ed. 2008; **2**: 1749-1752. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01837.x
- Veres G, Pehlivanoglu E. Helicobacter pylori infection pediatrics Helicobacter. *The Author's Journal Complication* 2007; **1523-5378**: 38-44.
- Chien A, Edgar DB, Trela JM. "Deoxyribonucleic acid polymerase from the extreme thermophile thermos aquaticus". *J Bacteriol* 1976; **127**(3): 1550-1557. doi: 10.1128/jb.168.1.318-321.1986
- Fancy T, Mathers PH, Ramadan HH. "Otitis media with effusion: a possible role for Helicobacter Pylori"? *Otolaryngol Head and Surg* 2009; **140**(2): 256-258. doi: 10.1016/j.otohns.2008.11.023
- Karlidag T, Bulut Y, Keles E, Kaygusuz I, Yalcins G, Ozdarendeli A. helicobacter pylori in children with otitis media with effusion: a preliminary report". *Laryngoscope* 2005; **115**(7): 1262-1265. doi: 10.1097/01.mlg.0000165697.83921.2b
- Kutluhan A, Yurttas V, Akarca Ulus S. "Possible role of helicobacter pylori in the etiopathogenesis of chronic otitis media". *Otology & Neurology* 2005; **26**(6): 1125-1127. doi: 10.1097/01.mao.0000169046.31136.1a
- Sutton C, Fonseca A, Kane A, DeBlieux T, Craver R. "Does Helicobacter Pylori have a role in Cholesteatoma?". *Journal of Otology & Rhinology* 2015; **4**(2): 1-3.
- Setsuko M, Masayuki T, Hiroyuki N. "Detection of helicobacter pylori in the middle ear fluid of patients with otitis media with effusion". *Otolaryngeal Head & Neck Surgery* 2005; **133**(5): 791-794. doi: 10.1016/j.otohns.2005.05.050
- Doğru M, Kuran G, Haytoğlu S, Dengiz R, Kurşat Arıkan O. "Role of Laryngopharyngeal Reflux in the Pathogenesis of Otitis Media with Effusion". *Int Adv Otol* 2015; **11**(1): 66-71. doi: 10.5152/iao.2015.642