

상부기관식도점막 질환에서 요소호기검사를 이용한 헬리코박터 파이로리 감염 연구

고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

권혁성 · 전형진 · 최창재 · 조재구 · 백승국 · 채성원 · 권순영 · 정광운 · 우정수

The Helicobacter Pylori Infection in Upper Aerodigestive Tract Mucosal Disease by Urea Breath Test(UBT)

Hyuck Sung Kwon, MD, Hyung Jin Jun, MD, Chang Jae Choi, MD, Jae Gu Cho, MD, Seung-Kuk Back, MD,
Sung Won Chae, MD, Soon-Young Kwon, MD, Kwang-Yoon Jung, MD and Jeong-Soo Woo, MD
Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

—ABSTRACT—

Introduction and Objectives : *Helicobacter pylori* is a slow-growing, microaerophilic, high motile, gram-negative spiral or helical organism. The most striking biochemical characteristic is the abundant production of urease. This enzyme is an important colonization factor and an indirect marker of the organism. *H. pylori* infection is related with gastritis, peptic ulcer disease, gastric adenocarcinoma, and mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in stomach. This study investigated that the positive rate of *H. pylori* infection and the degree of infection can reflect the severity of disease by use of 14C-Urea breath test (UBT) in the upper aerodigestive tract mucosal disease and focused only in the laryngeal disease. **Materials and Methods** : From August 2003 to December 2005, 237 patients with upper aerodigestive tract mucosal disease were included in this study. These cases were as follows, 165 cases of benign mucosal disease, 12 cases of premalignant disease and 60 cases of malignant disease. We performed two protocols ; Protocol 1 is on the whole upper aerodigestive tract mucosal disease and Protocol 2 is on the laryngeal disease only. Characteristics of the bacteria expression in patients were checked up by 14C-Urea breath test. The risk estimate analysis was done in sex, age, smoking use, and alcohol consumption by *H. pylori* infection positivity. Subgroup analyses were done among the cases by tumor site, stage, or differentiation in the incidence of *H. pylori* infection positivity. **Results** : The UBT positivity was similar between benign, premalignant and malignant disease in upper aerodigestive mucosal disease group and laryngeal mucosal disease group (Chi-square test, Protocol 1 $p=0.7188$, Protocol 2 $p=0.6845$). The infection severity in three types of diseases was not shown significant differences in both protocols either (ANOVA test, Protocol 1 $p=0.3121$, Protocol 2 $p=0.4975$). As far as concerned in malignant disease, only the nodal metastasis showed correlation with the infectivity other than the tumor site, differentiation in tumor factors of 59 malignant cases. We could notice also that there is an increased tendency of infection in the higher stage ($p=0.06$). **Conclusions** : We conclude that *H. pylori* infection doesn't play a role in the pathogenesis of upper aerodigestive tract mucosal diseases nor impact on the laryngeal carcinogenesis. However, repetitive work on the nodal status or stage of head and neck cancers may be informative. (J Clinical Otolaryngol 2008;19:72-78)

KEY WORDS : Helicobacter pylori · Urea · Breath tests · Upper aerodigestive tract · Mucosa.

논문접수일 : 2008년 3월 25일

심사완료일 : 2008년 4월 29일

교신저자 : 우정수, 136-705 서울 구로구 구로동 80번지 고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

전화 : (02) 2626-1286 · 전송 : (02) 868-0475 E-mail : diakonos@korea.ac.kr

서 론

Helicobacter pylori (이하 *H. pylori*) 는 1983년 Warren과 Marshall에 의하여 만성 활동성 위염 환자의 위 내시경 생검조직에서 처음 발견되었다.¹⁾²⁾ *H. pylori*는 그람 음성 나선형 미생물로 미세호기성이며 운동성이 있다. 또한 생물학적으로는 요소분해효소(urease)를 생산하는 특징이 있어 이는 위점막에서 *H. pylori*가 군체형성(colonization)을 하는데 중요한 역할을 한다. 현재까지 *H. pylori*가 위점막에 염증반응 및 위점막 손상을 일으키는 기전에 대해 완전히 밝혀지지는 않았으나 이 세균 감염은 만성위염, 소화성 궤양, 및 위선암의 중요한 발생인자로 알려져 있다.³⁾ 최근 *H. pylori*가 소화기계 질병 외에도 성장장애나 심혈관질환, 두통, 레이노드 증후군, 당뇨 및 담석증을 일으킬 수 있다는 가능성이 제기되었다.⁴⁾⁵⁾

상부기관식도점막인 구강, 구인두, 비인두, 하인두, 후두와 식도는 위와 연결되어 있는 구조물로서 빈번한 인후두 역류증의 경우 위산이 상부 기관식도점막까지 이동할 수 있어 상부기관식도점막 질환과 *H. pylori* 감염이 연관될 수 있으나 검사방법의 제한성과 다양성으로 현재까지 이에 대한 연구결과는 아직 논란이 있다. 본 연구는 요소호기검사(Urea Breath Test, UBT)를 사용하여 상부기관식도점막 질환에서 *H. pylori* 감염여부(양성과 음성)와 감염정도(infection severity)를 측정하였다. 요소호기검사는 *H. pylori* 감염 유무를 확인할 수 있는 기존의 검사방법에 비해 간단하고, 비침습적이며, 민감도와 특이도가 우수하여 본 연구에 사용하였다. 또한 *H. pylori* 감염 정도를 정량적으로 반영하여,⁶⁾ *H. pylori* 감염과 상부기관식도 점막질환이나 후두에 국한된 점막질환 발병과의 연관성을 알아보았고 다시 이들 각각의 대상을 양성질환, 암전구성질환, 암질환으로 세분하여 이들의 발병과 *H. pylori* 감염과의 연관성 및 암화 과정(carcinogenesis)과 감염 정도와의 관련 여부도 확인하였다.

대상 및 방법

2003년 8월부터 2005년 12월 까지 조직학적으로 확

진된 상부기관식도점막 질환 환자들을 대상으로 *H. pylori* 감염여부를 확인 하기 위하여 요소호기검사를 시행하다. 연구대상은 165명의 양성질환군과 12명의 암전구성질환군 그리고 60명의 암질환군으로 총 237명이었다(Table 1). 상부기관식도점막 질환 중 후두점막에 발생한 질환들을 선별하여 점막 질환의 발생 부위에 따른 *H. pylori* 감염에 차이가 있는지를 확인하고자 하였다. 전체 상부기관식도점막 질환을 대상으로 시행한 경우를 Protocol 1으로, 이 중 후두점막 질환만을 대상으로 검사한 경우를 Protocol 2로 재차 분류하였다. 요소호기검사를 1회 시행하여 헬리코박터 감염 여부(양성과 음성)와 감염정도(Infection severity)를 조사하였다. 과거에 위수술을 받았거나 최근 1개월 내에 요소분해효소를 억제한다고 알려진 항생제, H₂ 수용체 차단제, 양성자 펌프 차단제를 복용한 환자, 검사협조가 불가능한 치매환자, 30일 이내에 요소호기검사를 받은 경우, 임신이나 모유수유중인 경우는 대상에서 제외되었다.

요소호기검사 방법으로는 6시간 금식 후 1 마이크로 퀴리(1 μ Ci)의 ¹⁴C가 포함된 요소캡슐(urea capsule, 37 kBq(1 μ Ci), Helicap, Noster System, AB Stockholm, Sweden)을 25 cc의 미지근한 물과 복용한 후 10분 뒤 카트리지(Heliprobe Breathcard)를 이용하여 호기 속에 있는 ¹⁴C를 카트리지에 모아 전용 가이어-필러 검출기(Heliprobe analyzer, Noster System AB)로 결과를 얻었다(Fig. 1). 측정값은 d값(density)으로 표현되며 counter per minute(CPM) 단위로 25 CPM미만은 감염되지 않은 상태이며, 25 CPM 이상은 감염된 상태를 의미하고 d값은 *H. pylori* 감염 정도를 정량적으로 반영한다.⁶⁾⁷⁾

상부기관식도점막 질환군과 후두점막질환군에 대하여 연구에서 사용한 통계방법으로는 양성질환, 암전구성질환, 암질환에 따른 요소호기검사 양성율 차이 확인을 위해 카이제곱(Chi-square) 검사를 사용하였으며 다변양로지스틱회귀분석(Multivariate logistic regression)을 이용하여 *H. pylori*의 요소호기검사 양성률과 성별, 연령, 흡연, 음주에 따른 요소를 보정하여 *H. pylori*의 요소호기검사 결과값에 차이가 있는지 확인하였다. 양성질환에서 암전구성질환 및 암질환으로 변함에 따라 CPM값도 증가하는지 Anova test를 사용하여 검사하였다. 암발생

Table 1. Number of studied subjects according to pathology

Benign		Premalignant		Malignant	
Protocol 1 : Whole upper aerodigestive tract mucosal disease					
Vocal nodule	38	Vocal cord SD [†]	12	Tongue SCC	6
Vocal polyp	47			Tonsil SCC	5
Intracordal cyst	17			Nasopharynx SCC	4
Reinke's edema	10			Supraglottic SCC	9
Contact granuloma	2			Glottic SCC	14
Pharyngolaryngeal cyst	18			Transglottic SCC	14
Squamous papilloma	9			Hypopharynx SCC	5
Multi-diagnosed lesions*	24			Soft palate SCC	1
				Base of tongue ACC	1
				Esophagus SCC	1
Protocol 2 : Laryngeal disease only					
Vocal nodule	38	Vocal cord SD [†]	12	Supraglottic SCC	9
Vocal polyp	47			Glottic SCC	14
Intracordal cyst	17			Transglottic SCC	14
Reinke's edema	10				
Contact granuloma	2				
Pharyngolaryngeal cyst	3				
Squamous papilloma	2				
Multi-diagnostic lesions*	24				

*Multi-diagnosed lesions : vocal nodule and vocal polyp (N=12), vocal polyp and intracordal cyst (N=2), vocal nodule and intracordal cyst (N=2), vocal polyp and Reinke's edema (N=2), vocal nodule and Reinke's edema (N=3), vocal polyp and laryngeal cyst (N=1), vocal nodule and laryngeal cyst (N=2), † : Severe Dysplasia

부위, 종괴의 크기, 림프절 전이 유무, 암병기, 병리조직학적 분화도에 따라 *H. pylori* 감염 양성값에 차이가 있는지를 분석하였다. 모든 통계 결과는 *p*값이 0.05 이하 일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

요소호기검사를 이용한 각 Protocol 의 양성율 비교

Protocol 1 : 상부기관식도점막 질환의 요소호기검사 양성비율은 양성질환군에서 57.6%, 암전구성질환군에서 66.6%, 암질환군에서 54.2% 였다. 카이제곱(Chi-square) 분석을 통해 각 군간의 요소호기검사 양성율은 *p* 값이 0.71로 통계적 유의성이 없었다.

Protocol 2 : 후두점막 질환만을 대상으로 국한하여도 *p* 값이 0.68로 세 군간의 요소호기검사 양성비율에 통계적 유의성이 없었다(Fig. 2).

다양한 인자 보정 후 요소호기검사 양성율 차이

다변양로지스틱회귀분석 (Multivariate logistic regression)을 사용하여 각 군의 요소호기검사 양성율에 변화를 줄 수 있는 인자를 보정한 결과 상부기관식도점막 질환과 후두점막 질환에서 *H. pylori* 양성율은 모두 통계적 유의성이 없었다.

요소호기검사를 이용한 상부기관식도점막 질환의 악성화 정도에 따른 감염정도 비교

상부기관식도점막 질환의 양성질환군, 암전구성질환군, 암질환군에서 감염 정도(Infection severity)를 나타내는 d값(CPM, counter per minute)의 평균을 구하여 분산분석(ANOVA)을 실시하였고, *p* 값은 0.31로 통계적으로 세 군간에 감염정도에는 차이가 없었다. 후두점막 질환에서 세 군간의 감염정도를 분산분석(ANOVA)으로 비교한 결과 *p* 값은 0.49로 각 군간의 감염정도는 통계적

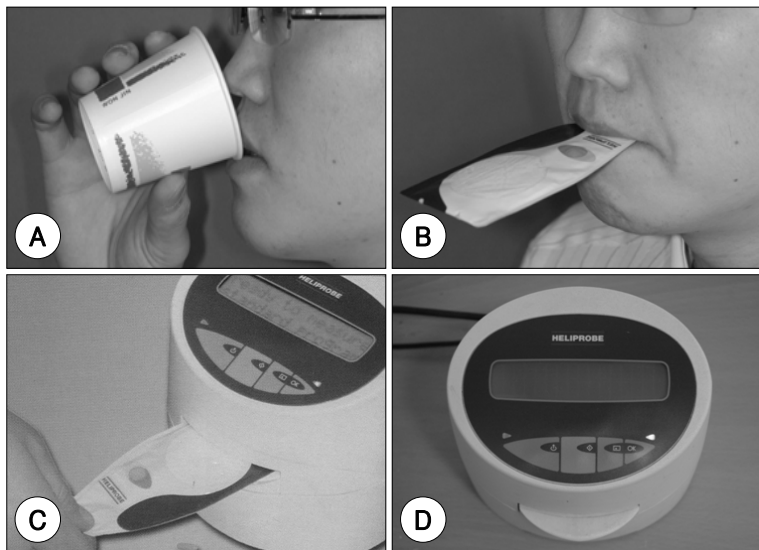


Fig. 1. Methodological procedure of UBT (Urea Breath Test). A : The patient swallows the capsule containing ¹⁴C urea with a cup of water. B : After 10 minutes, open and remove the BreathCard™ from the envelope. Breathing must continue until the indicator membrane changes from orange to yellow. This takes about 1–2 minutes. C : Insert the BreathCard™ into the Heliprobe instrument. D : The results are automatically interpreted and presented on the display.

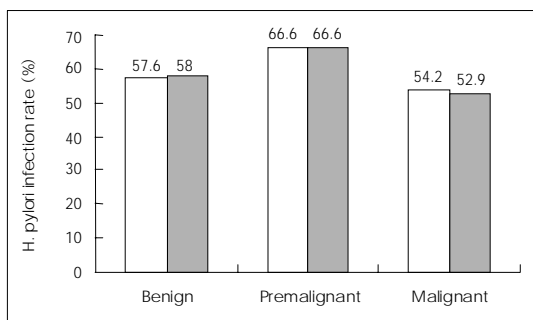


Fig. 2. Mean *H. pylori* infection positive rate of upper aerodigestive tract mucosal diseases (Protocol 1) and laryngeal mucosal diseases only (Protocol 2) (Chi-square test : Group 1 $p=0.781$, Group 2 $p=0.684$) (White bar : Protocol 1, Black bar : Protocol 2).

으로 의미있는 차이가 없었다(Fig. 3).

암발생부위, 종괴의 크기, 림프절 전이 유무, 암병기, 병리조직학적 분화도와 *H. pylori* 감염과의 관계 비교

암발생부위(인두와 후두), 종괴의 크기(T stage), 림프절 전이 유무, 암병기 그리고 병리조직학적 분화도 차이에 따른 *H. pylori* 감염과의 상관성을 알아보기 위해 시행한 분석결과, 림프절 전이만 통계학적으로 상관관계가 있어 경부 림프절 전이가 있는 경우 *H. pylori* 감염 양성율이 높아짐을 알 수 있었고, 진행된 병기에서의 감염정도가 큰 경향을 보였다(Table 2).

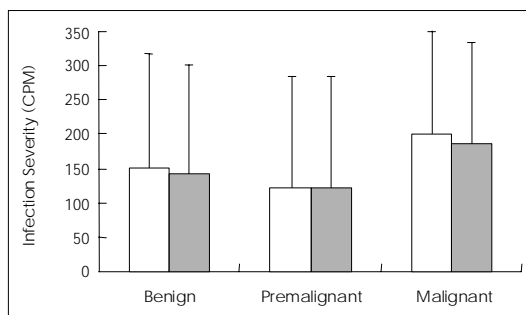


Fig. 3. Infection severity evaluation by ANOVA test of upper aerodigestive tract mucosal diseases (Protocol 1) and laryngeal mucosal diseases (Protocol 2). The mean CPM of benign, premalignant and malignant were 150.7, 122.6 and 200.1 respectively in Protocol 1. The mean CPM of benign, premalignant and malignant were 143.6, 122.6 and 187.8 in Protocol 2 (Mean CPM, ANOVA test : Protocol 1 $p=0.3121$, Protocol 2 $p=0.4975$). There were no significant infection severity differences between Protocol 1 and Protocol 2. *H. pylori* infection severity does not reflect the degree of mucosal malignant change (White bar : Protocol 1, Black bar : Protocol 2).

고 찰

H. pylori 감염의 진단은 다양한 방법으로 시행할 수 있으며, 크게 침습적인 방법과 비침습적인 방법으로 나누어진다. 침습적 방법으로는 위내시경을 통한 조직검사 및 생검조직을 이용한 세균배양, 신속요소호소검사(CLO

Table 2. Segregation analyses of *H. pylori* UBT positivity by tumor case factors

Variable	Total number	<i>H. pylori</i> infection positive		p value*
		N	%	
Tumor site				>0.05
Pharynx	22	13	59.01	
Larynx	37	19	51.35	
Tumor classification				>0.05
1 or 2	31	14	45.16	
3 or 4	28	18	64.28	
Nodal status				<0.05
Negative	39	16	41.03	
Positive	20	16	80.00	
Overall stage				>0.05 (0.06)
I or II	23	9	39.13	
III or IV	36	23	63.89	
Tumor differentiation [†]				>0.05
Well or moderate	40	18	45.00	
Poor	13	9	69.23	

* : Chi-square analysis, † : Differentiation status not recorded for 6 patients

검사), 중합효소반응검사 방법들이 있다. 가장 기본적으로 대표적인 검사로는 조직검사이며 *H. pylori*의 유무와 염증 상태, 궤양의 악성 및 양성을 확인 할 수 있다. 세균 배양은 가장 확실한 진단법으로 *H. pylori* 배양이 어려우나 양성인 경우 확실히 감염이 되었다고 할 수 있으나 특이도가 낮다. 신속요소효소검사는 *H. pylori*의 요소분해효소가 조직 절편에서 암모니아를 생성하는 것을 이용한 진단법으로 검사의 특이도와 예민도가 비교적 높은 것으로 알려져 있으나 침습적인 방법인 단점이 있다. 비침습적인 방법으로는 혈청학적 검사, 요소호기검사(urea breath test, UBT) 등이 있는데 혈액을 이용하는 혈청학적 검사는 정확도가 낮고, *H. pylori* 박멸치료 후에도 약 6~12개월까지 양성으로 나타나 현재의 감염을 판정하는 검사로는 적합하지 않다. 요소호기검사(Urea breath test)는 비침습적으로 *H. pylori*를 진단할 수 있는 방법으로 ¹³C나 ¹⁴C가 결합된 요소를 섭취하여 위내에 존재하는 *H. pylori*에서 만들어진 요소에 의해 H₂N(¹⁴CO)NH₂ 이 NH₃와 CO₂로 분해되고 여기서 만들어진 CO₂를 호기시에 검사하는 방법(H₂N(¹⁴CO)NH₂+H₂O→¹⁴CO₂+2NH₃)이다. ¹³C를 이용한 요소호기검사는 과정이 복잡하고 고가의 장비가 필요한 단점이 있으나 최근 ¹⁴C를 이

용한 새로운 카트리지(Heliprobe BreathCard)와 가이어-필러 계수기를 사용하는 검출기(Heliprobe analyzer)가 도입되어 기존의 포집된 호기들을 용액들로 처리하는 과정을 단순화 시킨 검사법이 개발되었다.⁸⁻¹⁰ 본 연구에서도 카트리지와 가이어-필러 계수기를 사용하는 검출기를 이용한 방법이 사용되었고, 조직학적으로 *H. pylori*가 입증된 검사 결과와 비교하였을 때 민감도와 특이도가 97~100%, 95~100%로 높게 보고되었다.¹¹

상부기관식도점막 질환과 *H. pylori*의 관련성에 대한 연구 중 혈청내의 *H. pylori* IgG를 ELISA법을 이용하여 시행한 결과, 정상 대조군의 47.1%에 비해 양성후두질환에서는 54.5% 양성율을 보여 양성후두질환에서 *H. pylori* 감염 양성율이 통계적으로 높다는 결과를 보고하였다. 또한 두경부에 발생한 암전구성질환군과 암질환군에 대한 연구에서는 정상 대조군 40.7%인 *H. pylori* 양성률이 암전구성질환군과 암질환군에서는 63%로 증가한다는 통계적으로 의미있는 결과를 보고하였다.¹²⁾¹³ Aygenc 등¹⁴이 혈청의 *H. pylori* IgG를 이용하여 후두에 발생한 편평상피암(Squamous cell carcinoma)과 *H. pylori* 감염의 연관성에서 후두의 편평상피암을 가진 군에서 73.1%의 *H. pylori* 양성율을 보이거나 정상 대조

군에서는 40.62%로 낮은 양성율을 보였다. 반면 Granis 등¹⁵⁾의 연구에서는 두경부에 발생한 편평상피암과 정상 대조군의 *H. pylori*의 혈청 IgG를 비교하였고, 오히려 정상대조군에서 62%의 *H. pylori* 양성율을 보여, 57% 양성율을 보인 편평상피암군과 비교했을 때 통계적으로 두경부에 발생한 편평상피암이 *H. pylori* 감염과 연관이 없다고 하였다. Nurgalieva 등¹⁶⁾이 시행한 *H. pylori* 감염과 인후두암과의 관련성 연구에서는 *H. pylori* 감염과 인후두암의 TNM 병기(종괴의 크기(T stage)), 림프절 전이 유무, 다장기 침범 정도(M stage), 병리조직학적 분화도와의 관계에 대해 연구를 시행하였고, 통계학적으로 의미있는 결과가 없다고 하였는데 본 연구에서도 암 발생부위(인두와 후두)나 종괴의 크기, 병리조직학적 분화도는 *H. pylori* 감염과는 상관관계가 없었으나, 림프절 전이 유무 정도와는 의미있는 결과를 보였다. El-Shahat 등¹⁷⁾의 연구에서 위암의 병기와 림프절 전이를 *H. pylori* 감염 유무와 비교한 결과 위암병기와 림프절 전이 모두에서 *H. pylori* 감염 양성과 의미있는 상관관계를 보고하였고 이는 *H. pylori*가 type IV collagenase인 MMP-2, MMP-9의 발현을 증가시켜 종양의 침습을 촉진하는 기전으로 설명하였다. 그러나 아직까지 인후두에 발생한 암의 림프절 전이와 *H. pylori* 감염과의 관계에 대해 보고된 연구는 없는 상태이다. 림프절 전이유무가 포함된 암병기에서는 높은 병기에서 감염정도가 큰 경향을 보여서 향후 전향적인 대규모 연구의 가능성을 배제할 수 없었다.

*H. pylori*의 병태생리과정은 *H. pylori*가 점막의 면역 기능을 떨어뜨리며 점막 방어기능이 낮아진 곳에 담배나 술 등 발암성 물질의 직접적인 자극이 작용하여 질병을 일으키는 것으로 생각되고 있다. 그러나, 본 연구에서는 상부기관식도점막 질환과 후두점막질환에서 *H. pylori* 감염 양성율에 대한 흡연, 음주의 영향을 다변양로지스틱회귀분석(multivariate logistic regression)을 사용하였으나 통계적으로 유의한 의미가 없었다.

본 연구는 지금까지 다른 연구들에서 사용되지 않았던 요소호기검사인 Heliprobe UBT를 사용하여 상부기관식도점막 질환과 후두점막 질환이 *H. pylori*와 연관성이 있는지를 알아보는 최초의 연구로서 의의를 가지나 정상 대조군과의 비교 연구가 시행되지 못하였고 연구 대상

자수가 적으며 연구 대상자의 인후두역류 유무를 확인하지 않은 제한점이 있다. 향후 정상대조군을 포함한 대규모의 전향적 연구와 요소호기검사 이외의 위식도내시경검사 및 다른 *H. pylori* 검사 결과와 비교할 수 있는 연구도 병행되어야 할 것으로 생각된다.

결론

본 연구는 *H. pylori*의 양성율과 감염정도가 높을수록 점막 질환 발생에 더 많이 영향을 줄 수 있을 것이라는 결과를 가정하였다. 그러나, 요소호기검사를 사용하여 알아본 상부기관식도점막 질환, 후두점막 질환과 *H. pylori* 감염과의 연관성은 통계적으로 의미있는 결과를 얻을 수 없었으며, 감염정도에 따른 상부기관식도점막 및 후두 질환에서도 차이를 발견할 수 없었다. 림프절 전이 유무와 *H. pylori* 감염과 유의한 상관관계가 있음을 보였고, 병기증가에 따른 감염정도의 증가 경향을 보여 이에 대한 추가 연구가 필요하리라 생각된다.

중심 단어 : 헬리코박터 파일로리 · 요소 · 호기검사 · 상부기관식도 · 점막.

REFERENCES

- 1) Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1 (8336):1273-4.
- 2) Marshall BJ, Royce H. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbios Lett* 1984; 25:83-8.
- 3) Feldman. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th ed. Saunders;2002. p.751-2.
- 4) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the Development of Gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345 (11):784-9.
- 5) Gasbarrini A, Franceschi F, Gasbarrini G, Pola P. Extraintestinal pathology associated with *Helicobacter* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9 (3):231-2.
- 6) Chang MC, Chang YT, Sun CT, Wu MS, Wang HP, Lin JT. Quantitative Correlation of *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) test with 13C-urea breath test (13C-UBT) by the updated sydney grading system of gastritis. *Hepatogastroenterology* 2002;49 (44):576-9.
- 7) Ozturk E, Yesilova Z, Ilgan S, Arslan N, Erdil A, Celasun B, et al. A New, practical, low-dose 14C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: clinical validation and comparison with the standard method. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30 (11):1457-62.

- 8) Logan RP, Polson RJ, Misiewicz JJ, Rao G, Karim NQ, Newell D, et al. *implified single sample ¹³Carbon urea breath test for Helicobacter pylori : comparison with histology, culture, and ELISA serology.* Gut 1991;32 (12):1461-4.
- 9) Braden B, Duan LP, Caspary WF, Lembcke B. *More convenient ¹³C-urea breath test modification still meet the criteria for valid diagnosis of Helicobacter pylori infection.* Z Gastroenterol 1994;32 (4):198-202.
- 10) Vaira D, Holton J, Menegatti M, Ricci D, Gatta L, Geminiani A, et al. *Invasive and non-invasive test for Helicobacter pylori infection.* Aliment Pharmacol Ther 2000;14 Suppl3:13-22.
- 11) Peura DA, Pambianco DJ, Dye KR, Lind C, Frierson HF, Hoffman SR, et al. *Microdose ¹⁴C-urea breath test offers diagnosis of Helicobacter pylori in 10 minutes.* Am J Gastroenterol 1996;91 (2):233-8.
- 12) Rubin JS, Benjamin E, Prior A, Lavy J, Ratcliffe P. *The prevalence of Helicobacter pylori infection in benign laryngeal disorders.* J Voice 2002;16 (1):87-91.
- 13) Rubin JS, Benjamin E, Prior A, Lavy J. *The prevalence of Helicobacter pylori infection in malignant and premalignant conditions of the head and neck.* J Laryngo Otol 2003; 117 (2):118-21.
- 14) Aygenc E, Selcuk A, Celikkanat S, Ozbek C, Ozdem C. *The role of Helicobacter pylori infection in the cause of squamous cell carcinoma of the larynx.* Otolaryngo Head Neck Surg 2001;125 (5):520-1.
- 15) Grandis JR, Perez-Perez GI, Yu VL, Johnson JT, Blaser MJ. *Lack of serologic evidence for helicobacter pylori infection in head and neck cancer.* Head Neck 1997;19 (3):216-8.
- 16) Nurgalieva ZZ, Graham DY, Dahlstrom KR, Wei Q, Sturgis EM. *A Pilot study of helicobacter pylori infection and risk of laryngopharyngeal cancer.* Head Neck 2005;27 (1):22-7.
- 17) El-Shahat M, El-Masry S, Lotfy M, El-Kenawy Ael-M, Nasif WA. *Relationship of Helicobacter pylori to Bcl-2 family expression, DNA content, and pathological characteristics of gastric cancer.* Int J Gastrointest Cancer 2005;36 (2):61-8.