

Helicobacter pylori ve Ağız Sağlığı İlişkisi

The Relationship Between *Helicobacter pylori* and Oral Health

İlkay YAMAN^{1*}, F. Yeşim KIRZIOĞLU¹

¹S.D.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Ö Z E T

Primer lokalizasyonu gastrik mukoza olan *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) Gram (-), mikroaerofilik bir bakteridir. *H. pylori* ilk kez 1983'de Marshall ve Warren tarafından kronik gastritli bir hastanın mide mukozasından izole edilmiştir. *H. pylori* çocukluk çağında alınan bir bakteridir. Sosyoekonomik durum ve eğitim seviyesinin düşük olması, temiz su ve gıdaya erişememe *H. pylori* enfeksiyonlarının artış nedenleri arasındadır. Gelişmiş ülkelerde, çocukluk çağında *H. pylori* ile enfekte olma olasılığı hemen hemen ortadan kalkmıştır. Ancak fakir ülkelerde yetişkinlerin %80'den fazlası *H. pylori* ile enfektedir. *H. pylori* dünya nüfusunun %50'sini etkilemektedir. *H. pylori* dental plaktan 1989 yılında ilk olarak Kraiden ve Fuksa tarafından izole edilmiştir. *H. pylori*'nin gastrointestinal bölge dışında dişeti cebi, dental plak ve adenotonsiller bölgedeki varlığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Gastrointestinal enfeksiyonlara ve mide kanserlerine yol açan *H. pylori*'nin özellikle tekrarlayan ve ısrarcı enfeksiyonlarda sekonder odağının ağız mukozası olabileceği düşünülmektedir. Oral *H. pylori* varlığı ile bireyin ağız hijyeni ve periodontal durumunun ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kötü ağız hijyenine sahip olan bireylerde hastalığın rekürrens oranının daha yüksek olduğu ve ağız hijyeninin iyileştirilmesi sayesinde midedeki *H. pylori* enfeksiyonunun baskılanma oranının artabileceği rapor edilmiştir. Günümüzde *H. pylori* enfeksiyonu tedavisi, gastrik enfeksiyonu kontrol altına almada başarılı gözükmemektedir. Ancak, tek başına yapılan sistemik *H. pylori* eradikasyon tedavisinin oral *H. pylori* varlığı üzerinde çok az etkisi olduğu bildirilmiştir. Gastrik *H. pylori* tedavisinin oral *H. pylori* varlığına etkilerinin yanı sıra periodontal tedavinin de gastrik *H. pylori* enfeksiyonu üzerine etkileri bulunmaktadır. Bu nedenlerden ötürü, *H. pylori* enfeksiyonunda, dental plak, tükürük ve periodontal hastalığın rolünün tanımlanması önem taşımaktadır. Bu derlemede *H. pylori* ve periodontal durum ilişkisi ulaşılabilir kaynaklar rehberliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*, Dental plak, Periodontal hastalık

Alınış / Received: 14.07.2020 Kabul / Accepted: 03.11.2020 Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2021

ABSTRACT

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a Gram (-) microaerophilic bacteria, the primary localization of which is the gastric mucosa. Low education level and socioeconomic status are among the reasons for the increase of *H. pylori* infections. In developed countries, the possibility of getting infected with this bacteria in childhood has almost disappeared. However, more than 80% of adults in poor countries are infected with *H. pylori*. *H. pylori* affects 50% of the world population. *H. pylori* was first isolated from dental plaque in 1989 by Kraiden and Fuksa. Except for the gastrointestinal region, the presence of *H. pylori* in the gingival pocket, dental plaque and adenotonsillar region has been demonstrated by many studies. It is believed that the secondary reservoir of *H. pylori* which causes gastrointestinal infections and stomach cancers, may be the oral mucosa especially in recurrent and refractory infections. Oral *H. pylori* has been shown to be associated with oral hygiene and periodontal status. It has been reported that the recurrence rate of *H. pylori* infection is higher in the individual with poor oral hygiene and the suppression of *H. pylori* infection in the stomach may increase by improving oral hygiene. Currently, the treatment of *H. pylori* infection seems to be successful in managing gastric infection. However, only systemic *H. pylori* eradication therapy has been reported to have little effect on oral *H. pylori*. In addition to the effect of gastric *H. pylori* treatment on the presence of oral *H. pylori*, periodontal treatment approaches also have effects on gastric *H. pylori* infection. For these reasons, it is important to define the role of dental plaque, saliva and periodontal disease in *H. pylori* infection. In this review, the relationship between *H. pylori* and periodontal status is presented under the guidance of accessible resources.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Dental plaque, Periodontal disease



1. Giriş

Helicobacter pylori (*H. pylori*) dünya nüfusunun yarıdan fazlasında görülen, yaşam boyu süren antrum ağırlıklı gastrite ve kronik süreçte bazı olgularda peptik ülser, kanser ve mide lenfoması gelişimine sebep olabilen enfeksiyöz bir ajandır (1). *H. pylori* çocukluk çağında alınan bir bakteridir. Fakir ülkelerde çocuklar, bu bakteriyle 2-8 yaşında enfekte olmaktadır ve yetişkinlerin de %80'den fazlası *H. pylori* ile enfektedir (1). Günümüzde, gelişmiş ülkelerde, çocukluk çağında bu bakteri ile enfekte olma olasılığı ise hemen hemen ortadan kalkmıştır. Avrupa'da *H. pylori* prevalansı, Kuzey ülkelerinde Güney ve Doğu ülkelerine göre daha düşüktür (1). Hollanda'da yapılan bir çalışmada, *H. pylori* enfeksiyonu prevalansının %32 olduğu, *H. pylori* pozitif bireylerin %28'inin sitotoksin ile ilişkili A geni (CagA) taşıdığı bildirilmiştir. *H. pylori* prevalansının 1935-1946 yılları arasında doğan kişilerde %48 iken, 1977-1987 yılları arasında doğanlarda %16'ya düştüğü belirtilmiştir (2). Portekiz'de *H. pylori* enfeksiyonu prevalansının %84,2 olduğu ve %61,7'sinin CagA pozitif olduğu rapor edilmiştir (3). Türkiye'de yapılan kesitsel bir çalışmada, %82,5'lik *H. pylori* enfeksiyonu prevalansı saptanmıştır (4).

H. pylori için risk faktörleri değerlendirildiğinde, hem yetişkinlerde hem de çocuklarda cinsiyetler arasında önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir (5). Ancak sosyoekonomik durum ve eğitim seviyesi *H. pylori* enfeksiyonları için başlıca risk faktörleri arasındadır. Düşük eğitim seviyesi ve düşük sosyoekonomik durum, *H. pylori* enfeksiyonunun prevalansını arttırmaktadır (6). Kalabalık bir ailenin ferdi olmak, yurt, yetimhane gibi kalabalık ortamlarda yaşamak ve tüketilen yiyecek ve içeceklerin temiz olmaması, ortak tabak, çatal kullanımı sonucu *H. pylori* enfeksiyonlarında artış görülmektedir (7-9). Özellikle içme suyu kaynaklarının kirli olması *H. pylori* enfeksiyonu insidansını arttırmaktadır (4). Yaşam tarzı alışkanlıkları arasında sigara ve alkol tüketimi incelendiğinde, birbiriyle çelişen çalışma sonuçları bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda bu alışkanlıklar ile *H. pylori* insidansı arasında bir ilişki bulunamamasına rağmen (6, 10), bazı araştırmalarda düzenli sigara kullanımında ve alkol tüketiminde *H. pylori* ile enfeksiyon riski yüksek olarak saptanmıştır (4, 7).

H. pylori'nin Özellikleri

H. pylori ilk kez 1983'de Marshall ve Warren tarafından kronik gastritli bir hastanın mide mukozasından izole edilmiştir (11).

Bu mikroorganizma başlangıçta *Campylobacter* cinsine olan benzerliğinden dolayı "*Campylobacter* benzeri organizma" olarak, sonra sırasıyla *Campylobacter pyloridis* ve *Campylobacter pylori* olarak adlandırılmış, yapılan genotipik ve fenotipik çalışmalarla 1989 yılında *H. pylori* adını almıştır (12).

H. pylori 0,5-3 µm boyutlarında, 4-6 arasında değişen sayıda flagellaya sahip, Gram (-) spiral şekilli mikroaerofilik bir bakteridir. %10 CO₂, %5 O₂ ve %85 N₂ içeren atmosferik koşullarda üreyebilir. Üremesi için uygun ortam bulamadığında kokoid bir şekil almaktadır (13). Flagellalar ile mide suyu ve mukus tabakası içinde kolaylıkla hareket eder.

Mide asidine oldukça duyarlıdır. Mide asit salgısının azaldığı durumlarda kolayca midenin asidik lümeninden mukus tabakasının yüksek pH'lı ortamına geçer. Nötral pH'da optimum üreme gösterir. Bakterinin sağlıklı mide yüzey epitelinin salgıladığı mukusa affinitesi vardır.

H. pylori mide epitelini ile mide yüzeyini örten mukus tabakası arasına yerleşir.

Bu bölgenin hafif alkali yapısı *H. pylori*'yi mide asidinin bakterisidal etkisinden korur. *H. Pylori*, salgıladığı üreaz ile üreyi parçalar ve oluşan bikarbonat ve amonyum, ortamı bakterinin yaşaması için uygun hale getirir. *H. pylori* ile mide epitelini arasındaki temas bakterinin ürettiği adezinlerle olmaktadır (14).

Çok sayıda fizyopatolojik mekanizma, *H. pylori*'nin, midenin tehlikeli ortamında yaşamını olanaklı hale getirmektedir (Tablo 1). Vakuol yapıcı toksin (Vac A) epitel hücrelerini hasara uğratarken, Cag A'nın peptik ülser ile ilişkili olduğu bilinmektedir (15, 16).

Tablo 1. *H. pylori*'nin virülans faktörleri (16)

Virülans Faktörü	Özelliği
Spiral şekil	Mukusta hareketi sağlar.
Flagellalar	Mukusta hareketi ve yüzmeyi sağlar.
Fosfatidiletanolamin GM3 gangliosid, Lewis antijenlerine özgül bağlanma	Mide mukus epitel hücrelerine kolonizasyonda seçicilik sağlar.
Üreaz	Midede yaşam koşullarını uygun hale getirir.
Katalaz	Mide mukozasında ve fagosit vakuolünde H ₂ O ₂ 'den korur.
Fosfolipaz	Mukus ve epitel hücre metabolizmasını bozar.
Proteaz	Epitel hücre membranı ve mukusu yıkıma uğrattır.
Vakuol yapıcı toksin	Epitel hücresinde hasar / lümene madde geçişini kolaylaştırır.
Düşük molekül ağırlıklı ve kemoatraktan proteinler	Nötrofil ve mononükleer hücrelerin ortama çekilmesini sağlar.

Ağızda *H. pylori*

H.pylori'nin ağız boşluğunda, gastrik enfeksiyon ile hiçbir ilişkisi olmayan doğal bir flora elemanı olabileceği (17) ve gastrointestinal *H. pylori* enfeksiyonunun rekürrensinde ağız boşluğunun kalıcı bir rezervuar olabileceği öne sürülmüştür (18). Oral florada bulunan *H. pylori*'nin konak ile kommensal bir ilişki içinde bulunduğu, ancak az sayıda olması nedeniyle tanısının güvenilir olmadığı bildirilmektedir (19). Bazı çalışmalarda ise *H. pylori*'nin oral floranın devamlı bir elemanı olmadığı ancak gastroözefageal reflü sonucu ağızda bulunabileceği rapor edilmiştir (20, 21).

- Dental Plakta *H. pylori* Varlığı:

Dental plak, dişlere ve ağız boşluğundaki restorasyonlar gibi diğer sert yüzeylere tutunan mikrobiyal bir biyofilmdir. Dental plağın mikrobiyal florası çok karmaşıktır; 700 kadar tür, 19.000 kadar filotipten oluşan kompleks mikrobiyal bir topluluktur (22). Biyofilmin bakteriyel kompozisyonunun mikroçevresi ile olan dinamik etkileşimi, periodontal hastalık ile ilişkilidir ve genel olarak mikrobiyal bileşim, uyum içerisinde bir arada bulunan kommensal mikroorganizmaların bir bütünüdür (23).

H. pylori dental plaktan ilk olarak Krajden ve Fuksa tarafından izole edilmiştir (24). *H. Pylori*'nin gastrointestinal bölge dışında dişeti cebi, dental plak ve adenotonsiller bölgedeki varlığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (19, 25). Gürbüz ve ark. (26) gastrointestinal rahatsızlığı bulunan hastaların %90,5'inde dental plakta *H. pylori*'yi izole ettiklerini bildirmişler.

Çeşitli tanı yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, *H. pylori*'nin dental plaktaki prevalansı ile ilgili farklı sonuçlar (%0-100) ortaya konmuştur. Sonuçların birbirinden farklı olması kullanılan yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğü ile ilişkilendirilebilir (27).

Üreaz testi kullanan çalışmalarda, dental plakta bildirilen *H. pylori* prevalans oranları, diğer teknikleri kullanan çalışmalardan daha yüksektir. Dental plakta *H. pylori* varlığını tespit etmek için mikrobiyal kültür kullanıldığında en düşük tespit oranları bildirilmiştir (27). *H. pylori*'nin midede bulunduğu bilinen tek üreaz pozitif mikroorganizma olması, *Streptococcus*, *Haemophilus* ve *Actinomyces* türleri gibi üreaz pozitif bakteri türlerinin normal oral florada saptanabilmesi, oral *H. pylori*'yi tespit etme güvenilirliğinden şüphe duyulmasına neden olmuştur (27). Bununla birlikte, sadece *H. pylori*'nin büyük miktarlarda üreaz ürettiği bildirilmiştir (28). Gürbüz ve ark. (26) dental plakta *H. pylori* tespiti için hızlı üreaz testinin %89,7 duyarlılığa sahip olduğunu ve tanısal doğruluğunun %86,7 olduğunu bildirmişler. Üreaz testlerini kullanan çalışmalarda, dental plaktaki mikroorganizma prevalansı genellikle %80-100 arasında değişmekte olup, sadece bir çalışma %40'ın altında bir prevalans bildirmiştir (27).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) tekniği, bakterilerin canlılığına bakmaksızın hedef DNA'nın saptanması ve az sayıda hedef türün saptanması avantajını sağlar (29). PCR tekniklerini kullanan

çalışmaların sonuçları çok değişkendir ve *H. pylori* yaygınlığı %0-100 arasında değişmektedir. Genellikle PCR kullanan ilk çalışmalar çok düşük prevalans oranları bildirirken sonraki çalışmalar daha yüksek prevalans oranları bildirmiştir (27).

- Tükürükte *H. pylori* Varlığı:

Dental plakla ilgili çalışmalarla karşılaştırıldığında, tükürükte *H. pylori* saptanması hakkında daha az rapor bulunmaktadır. Dental plağa göre tükürükte *H. pylori*'nin prevalansının düşük olmasının nedeni, dental plağın bakterilerin yüzeye yapışmasını kolaylaştırmasına karşın, tükürük akışının sürekli olmasının bakteri yükünde azalmaya yol açması ile bakteri tespitinin zorlaşması olarak açıklanabilir (18).

Oral Hijyen, Periodontal Hastalık ve Çürük ile *H. pylori* İlişkisi

Periodontal hastalık, diş ve diş eti üzerinde oluşan plaktaki bakterilerin ve ürünlerinin yol açtığı, dişetinde lokalize gingivitis ile başlayan, ilerleyen süreçte alveolar kemik rezorpsiyonu ve klinik ataçman kaybına neden olan kronik enflamatuvar bir durumdur (30). Dental plak *H. pylori*'nin büyümesi için optimal pH, sıcaklık ve mikroaerofilik ortam sağlamaktadır (31).

H. pylori, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Bacteroides forsythus* gibi belirli periodontopatojenlere, seçici olarak yapışabilmektedir (32). Periodontitis hastalarında bu bakteri türlerinin artan sayıları, dental plakta *H. pylori* barınma olasılığını arttırmaktadır (33). *H. pylori* seropozitifliği ile periodontitis arasında bulunan pozitif ilişki, *H. pylori* enfeksiyonlarında periodontitisin bir risk faktörü olabileceğini bildirilmektedir (34). Umeda ve ark. da (35) derin periodontal ceplerde *H. pylori* prevalansını daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca oral *H. pylori* varlığı ile bireyin ağız hijyeni ve periodontal durumu arasında ilişki olduğu ve kötü ağız hijyenine sahip olanlarda hastalığın rekürrens oranının daha yüksek olduğu (36, 37), ağız hijyeninin iyileştirilmesiyle midedeki *H. pylori* enfeksiyonunun baskılanma oranının artabileceği rapor edilmiştir (38, 39). Ancak bazı çalışmalarda da, oral *H. pylori* varlığının gastrik *H. pylori* inhibisyonu başarısına olan etkisi arasında bir ilişki kurulamamıştır (40, 41). Ağız boşluğundaki *H. pylori* varlığının geçici olduğu ve hatta klinik bir önemi olmadığı da ileri sürülmüştür (42, 43).

Dental plağın neden olduğu bir başka problem olan diş çürüklerinin gelişiminde de plaktaki *H. pylori*'nin etkili olabileceği düşünülebilir (44). Ağızda *H. pylori* belirlenen hastalarda çürük prevalansının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (45). *H. pylori*'nin dental pulpada tespit edilmesi, dental pulpanın *H. pylori*'ye rezervuar olabileceği fikrini akla getirmektedir (46).

H. pylori ve Tedavi

Konunun gastrik *H. pylori* tedavisinin oral *H. pylori* varlığına ya da periodontal tedavi yaklaşımlarının gastrik *H. pylori* enfeksiyonu üzerine etkileri olarak çift yönlü ele alınması önem taşımaktadır.

- Gastrik *H. pylori* Tedavi Protokolü ve Oral *H. pylori* Üzerine Etkisi:

H. pylori enfeksiyonunda, ilaçlar ile ulaşılması güç olan bölgelerde *H. pylori*'nin canlılığını sürdürebilmesi ve ilaçlara direnç geliştirebilmesi gibi nedenlerle enfeksiyonun tedavi şeklini belirlemek oldukça zordur. Tedavide antibiyotikler, bizmut tuzları ve proton pompa inhibitörü (PPI) ajanlar kullanılmaktadır. Tedavide en fazla kullanılan antibiyotikler; klaritromisin, metronidazol, amoksisilin ve tetrasiklin gruplarıdır. Günümüzde eradikasyon için iki antibiyotiğe bir PPI ya da bizmut tuzu eklenerek yapılan üçlü tedavi sistemi benimsenmektedir. Üçlü tedavi ile %90'ın üzerinde eradikasyon sağlanabilmektedir. Yanıt vermeyen olgularda ise dördümlü tedavi önerilmektedir. Dördümlü tedavi iki antibiyotiğe, bizmut tuzu ve PPI eklenmesiyle gerçekleştirilir (47). *H. pylori* tedavisi gastrik enfeksiyonu yönetmede başarılı gözükmemektedir. Ancak periodontal tedavi yapılmadığı takdirde, tek başına yapılan sistemik *H. pylori* eradikasyon tedavisinin oral *H. pylori* üzerinde çok az etkisi olduğu bildirilmiştir (27).

- Periodontal Tedavinin *H. pylori* Enfeksiyonlarına Etkisi:

Diş kayıplarının en önemli sebeplerinden biri olan periodontal hastalıklar çevresel ve kalıtsal risk faktörlerinden etkilenebilen kronik enfeksiyonlardır. Periodontal hastalığın gelişiminde başlıca etken mikrobiyal dental plak olmasına rağmen, konağın duyarlılığı hastalık gelişiminde önemlidir (48). Periodontal hastalıklarla sistemik hastalıklar etkileşim içerisindedirler. Periodontitisin, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi pek çok sistemik hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (49).

Karşılıklı etkileşimlerde belirlenen yüksek insidanslar sebebi ile hangi hastalıklarla daha sık karşılaşıldığının bilinmesi ve bu nedenle periodontal tedavide gerekli müdahalelere yer verilmesi önemlidir.

Cerrahi olmayan periodontal tedavi diş yüzeyindeki eklentilerin uzaklaştırılıp kök yüzeylerinin düzleştirilmesini ve hastanın eğitilerek, gerektiğinde ağız gargaralarının da kullanıldığı plak kontrol

yöntemlerini içermektedir. Tedavinin bu aşamasına etiyotropik aşama denir ve mikrobiyal etyolojik faktörler bu aşamada uzaklaştırıldığı için çok önemlidir. Biyofilm özellikleri nedeniyle dental plak, içeriğindeki mikroorganizmaları sistemik olarak uygulanan antimikrobiyal ajanlara karşı destekler (27). Dolayısıyla, dental plakta bulunan *H. pylori*, daha önce yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi, sistemik *H. pylori* eradikasyon tedavisinden nadiren etkilenmektedir (26, 50). *H. pylori*'nin dental plaktan uzaklaştırılması demek *H. pylori* dahil yerleşik bakterilerle birlikte tüm mikrobiyal birikintilerin ortadan kaldırılacağı periodontal tedaviyi gerektirmektedir. Oral kavite *H. pylori*'nin önemli bir rezervuarı ise, gastrik enfeksiyon açısından risk teşkil etmektedir. Çünkü oral kavite hem yeniden enfeksiyon kaynağı olarak hem de bulaşma yolu olarak fonksiyon görebilir. Plakla ilişkili *H. pylori*, sistemik *H. pylori* eradikasyon tedavisine dirençli olacağından, tedavinin başarı oranlarını etkileyebilir (27).

2. Sonuç

H. pylori enfeksiyonunda, özellikle reenfeksiyon açısından oral kavitenin rezervuar niteliğinin değerlendirilmesinde, dental plak, tükürük ve periodontal hastalığın rolünün tanımlanması gerekmektedir. Yapılacak olan çalışmalar esasen periodontal tedavinin *H. pylori* enfeksiyonu yönetiminde ve tedavi protokolünde yerinin tam olarak aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır.

Kaynakça

- [1] Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2014;19(1):1-5.
- [2] van Blankenstein M, van Vuuren AJ, Looman CW, Ouwendijk M, Kuipers EJ. The prevalence of Helicobacter pylori infection in the Netherlands. Scand J Gastroenterol. 2013;48(7):794-800.
- [3] Bastos J, Peleteiro B, Barros R, Alves L, Severo M, de Fátima Pina M, et al. Sociodemographic determinants of prevalence and incidence of Helicobacter pylori infection in Portuguese adults. Helicobacter. 2013;18(6):413-22.
- [4] Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the ¹³C-Urea breath test. BMC Public Health. 2013;13(1):1215.
- [5] Bastos J, Peleteiro B, Pinto H, Marinho A, Guimarães JT, Ramos E, et al. Prevalence, incidence and risk factors for Helicobacter pylori infection in a cohort of Portuguese adolescents. Dig Liver Dis. 2013;45(4):290-5.
- [6] Benajah DA, Lahbabi M, Alaoui S, El Rhazi K, El Abkari M, Nejari C, et al. Prevalence of Helicobacter pylori and its recurrence after successful eradication in a developing nation. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013;37(5):519-26.
- [7] Hanafi MI, Mohamed AM. Helicobacter pylori infection: seroprevalence and predictors among healthy individuals in Al Madinah, Saudi Arabia. J Egypt Public Health Assoc. 2013;88(1):40-5.
- [8] Dorji D, Dendup T, Malaty HM, Wangchuk K, Yangzom D, Richter JM. Epidemiology of Helicobacter pylori in Bhutan: the role of environment and Geographic location. Helicobacter. 2014;19(1):69-73.
- [9] Vilaichone RK, Mahachai V, Shiota S, Uchida T, Ratanachu-ek T, Tshering L, et al. Extremely high prevalence of Helicobacter pylori infection in Bhutan. World J Gastroenterol. 2013;19(18):2806-10.
- [10] den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM, van Deurzen F, van Vuuren AJ, Jaddoe VW, et al. Ethnicity is a strong predictor for Helicobacter pylori infection in young women in a multi-ethnic European city. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28(11):1705-11.
- [11] Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet. 1983;1(8336):1273-5.
- [12] Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L, et al. Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae to Helicobacter gen. nov. as Helicobacter pylori comb. nov. and Helicobacter mustelae comb. nov., respectively. Int J Syst Evol Microbiol. 1989;39(4):397-405.
- [13] Benaissa M, Babin P, Quellard N, Pezennec L, Cenatiempo Y, Fauchère JL. Changes in Helicobacter pylori ultrastructure and antigens during conversion from the bacillary to the coccoid form. Infect Immun. 1996;64(6):2331-5.
- [14] Tünger Ö. Helicobacter pylori infeksiyonlari. İnfeksiyon Dergisi. 2008;22(1):107-15.

- [15] Atherton JC, Cao P, Peek RM, Jr., Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem*. 1995;270(30):17771-7.
- [16] Montecucco C, Papini E, de Bernard M, Zoratti M. Molecular and cellular activities of *Helicobacter pylori* pathogenic factors. *FEBS letters*. 1999;452(1-2):16-21.
- [17] Song Q, Lange T, Spahr A, Adler G, Bode G. Characteristic distribution pattern of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva detected with nested PCR. *J Med Microbiol*. 2000;49(4):349-53.
- [18] Morales-Espinosa R, Fernandez-Presas A, Gonzalez-Valencia G, Flores-Hernandez S, Delgado-Sapien G, Mendez-Sanchez JL, et al. *Helicobacter pylori* in the oral cavity is associated with gastroesophageal disease. *Oral Microbiol Immunol*. 2009;24(6):464-8.
- [19] Kilmartin CM. Dental implications of *Helicobacter pylori*. *J Can Dent Assoc*. 2002;68(8):489-93.
- [20] Checchi L, Felice P, Acciardi C, Ricci C, Gatta L, Polacci R, et al. Absence of *Helicobacter pylori* in dental plaque assessed by stool test. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):3005-6.
- [21] Savoldi E, Marinone MG, Negrini R, Facchinetti D, Lanzini A, Sapelli PL. Absence of *Helicobacter pylori* in dental plaque determined by immunoperoxidase. *Helicobacter*. 1998;3(4):283-7.
- [22] Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol* 2000. 2006;42(1):80-7.
- [23] Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol*. 2018;89(1):9-16.
- [24] Krajden S, Fuksa M, Anderson J, Kempston J, Boccia A, Petrea C, et al. Examination of human stomach biopsies, saliva, and dental plaque for *Campylobacter pylori*. *J Clin Microbiol*. 1989;27(6):1397-8.
- [25] Eyigor M, Eyigor H, Gultekin B, Aydin N. Detection of *Helicobacter pylori* in adenotonsillar tissue specimens by rapid urease test and polymerase chain reaction. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266(10):1611-3.
- [26] Gürbüz AK, Ozel AM, Yazgan Y, Celik M, Yildirim S. Oral colonization of *Helicobacter pylori*: risk factors and response to eradication therapy. *South Med J*. 2003;96(3):244-7.
- [27] Anand PS, Kamath KP, Anil S. Role of dental plaque, saliva and periodontal disease in *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5639-53.
- [28] Vaira D, Holton J, Cairns S, Polydorou A, Falzon M, Dowsett J, et al. Urease tests for *Campylobacter pylori*: care in interpretation. *J Clin Pathol*. 1988;41(7):812-3.
- [29] McNulty CA, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 2011;16(1):10-8.
- [30] Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):17038.
- [31] Suk F-M, Chen S-H, Ho Y-S, Pan S, Lou H-Y, Chang C-C, et al. It Is Difficult To Eradicate *Helicobacter Pylori* from Dental Plaque by Triple Therapy. *Chin Med J*. 2002;65(10):468-73.
- [32] Andersen RN, Ganeshkumar N, Kolenbrander PE. *Helicobacter pylori* adheres selectively to *Fusobacterium* spp. *Oral Microbiol Immunol*. 1998;13(1):51-4.
- [33] Ishihara K, Miura T, Kimizuka R, Ebihara Y, Mizuno Y, Okuda K. Oral bacteria inhibit *Helicobacter pylori* growth. *FEMS Microbiol Lett*. 1997;152(2):355-61.
- [34] Dye BA, Kruszon-Moran D, McQuillan G. The relationship between periodontal disease attributes and *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *Am J Public Health*. 2002;92(11):1809-15.
- [35] Umeda M, Kobayashi H, Takeuchi Y, Hayashi J, Morotome-Hayashi Y, Yano K, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* detected by PCR in the oral cavities of periodontitis patients. *J Periodontol*. 2003;74(1):129-34.
- [36] Avcu N, Avcu F, Beyan C, Ural AU, Kaptan K, Ozyurt M, et al. The relationship between gastric-oral *Helicobacter pylori* and oral hygiene in patients with vitamin B12-deficiency anemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;92(2):166-9.
- [37] Butt AK, Khan AA, Khan AA, Izhar M, Alam A, Shah SW, et al. Correlation of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric mucosa of dyspeptic patients. *J Pak Med Assoc*. 2002;52(5):196-200.
- [38] Peach HG, Pearce DC, Farish SJ. *Helicobacter pylori* infection in an Australian regional city: prevalence and risk factors. *Med J Aust*. 1997;167(6):310-3.
- [39] Jia CL, Jiang GS, Li CH, Li CR. Effect of dental plaque control on infection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa. *J Periodontol*. 2009;80(10):1606-9.

- [40] Kignel S, de Almeida Pina F, André EA, Alves Mayer MP, Birman EG. Occurrence of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva of dyspeptic patients. *Oral Dis.* 2005;11(1):17-21.
- [41] De Sousa L, Vásquez L, Velasco J, Parlapiano D. Isolation of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa, dental plaque and saliva in a population from the Venezuelan Andes. *Invest Clin.* 2006;47(2):109-16.
- [42] Von Recklinghausen G, Weischer T, Ansorg R, Mohr C. No cultural detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque. *Zentralbl Bakteriol.* 1994;281(1):102-6.
- [43] Silva Rossi-Aguiar VP, Navarro-Rodriguez T, Mattar R, Siqueira de Melo Peres MP, Correa Barbuti R, Silva FM, et al. Oral cavity is not a reservoir for *Helicobacter pylori* in infected patients with functional dyspepsia. *Oral Microbiol Immunol.* 2009;24(3):255-9.
- [44] Liu Y, Lin H, Bai Y, Qin X, Zheng X, Sun Y, et al. Study on the relationship between *Helicobacter pylori* in the dental plaque and the occurrence of dental caries or oral hygiene index. *Helicobacter.* 2008;13(4):256-60.
- [45] Liu P, Yue J, Han S, Deng T, Fu C, Zhu G, et al. A cross-sectional survey of dental caries, oral hygiene, and *Helicobacter pylori* infection in adults. *Asia Pac J Public Health.* 2013;25(4):49-56.
- [46] Iwai K, Watanabe I, Yamamoto T, Kuriyama N, Matsui D, Nomura R, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and dental pulp reservoirs in Japanese adults. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):267.
- [47] Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(12):2330-8.
- [48] Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):32-8.
- [49] Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology.* 2006;94(1):10-21.
- [50] Gebara EC, Faria CM, Pannuti C, Chehter L, Mayer MP, Lima LA. Persistence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity after systemic eradication therapy. *J Clin Periodontol.* 2006;33(5):329-33.