

**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**HELİKOBAKTER PYLORİ ENFEKSİYONU İLE ÇOCUKLUK
ÇAĞI EPİLEPSİLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr.BİROL HERDEM**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sebahattin VURUCU**

**ANKARA
2017**

**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**HELİKOBAKTER PYLORİ ENFEKSİYONU İLE ÇOCUKLUK
ÇAĞI EPİLEPSİLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. BİROL HERDEM**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sebahattin VURUCU**

**ANKARA
TEMMUZ 2017**

TEŞEKKÜR

Bu tez alıŐması, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu' nun 25.01.2017 tarih ve 1307 sayılı izni ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde yapılmıştır.

Uzmanlık ğrenciliğim süresince eğitim ve öğrenimime büyük katkıları olan ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. Bülent ÜNAY'a, uzmanlık eğitimim süresince eğitim ve öğrenimime büyük katkıları olan, tez hazırlama sürecinin her aŐamasında bana yardımcı olup yol gösteren tez danıŐmanım Sayın Prof. Dr. Sebahattin VURUCU'ya teŐekkürü bir borç bilirim.

Değerli zamanlarını ayırıp bilgileri ve tecrübeleriyle, sabırla, anlayıŐla yetiŐmemizi sağladıkları için kliniğimiz ğretim üyelerine, birlikte çalıŐmaktan her zaman keyif aldığım uzman doktorlara, uzmanlık öğrencilerine ve klinik personeline, tez çalıŐmam süresince her konuda gösterdiği yardımlar için Yrd. Doç. Dr. Mutluay ARSLAN'a teŐekkürlerimi sunarım.

Tez yazım süresince teknik konularda büyük yardımı olan kardeŐim Bünyamin HERDEM'e ve hayatıma girdiği andan itibaren en büyük destekçim ve hayata tutunma sebebim olan, yaŐadıđı onca sıkıntıya rağmen her zaman hayatımı kolaylaŐtıran biricik eŐim Müberra HERDEM'e teŐekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Birol HERDEM

ÖZET

HELİKOBAKTER PYLORİ ENFEKSİYONU İLE ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Epilepsi, 24 saatten uzun aralıklarla oluşan en az 2 adet tetiklenmemiş veya refleks nöbet olması veya tetiklenmemiş tek nöbet ile birlikte nöbet tekrarı olasılığının $>60\%$ olması veya bir epileptik sendrom tanısının konmuş olması şeklinde tanımlanır. Epilepsi etiyolojisinde vasküler, travmatik, gelişimsel (serebral palsi gibi), enfeksiyöz, neoplastik, dejeneratif ve genetik hastalıkların yeri vardır. Fakat özellikle kriptojenik epilepsinin etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Tüm dünyada en sık görülen enfeksiyon etkeni olan Helikobakter Pylori (H. Pylori), gastrointestinal sistem dışında birçok sistemi de etkileyebilmektedir. Literatürde erişkin hastalarda H. Pylori enfeksiyonuyla epilepsi ilişkisine odaklanan birkaç çalışma vardır. Biz de bu çalışmada epilepsi tanısı olan çocuk hastalarda H. Pylori enfeksiyonunun sıklığını saptamayı ve H. Pylori enfeksiyonunun nöbet sıklığı ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Çalışma grubu epilepsi tanısıyla takip edilen 156 çocuk hastadan oluşturuldu. Kontrol grubu ise epilepsi dışında çeşitli nedenlerle hastaneye başvuran 156 çocuktan oluşturuldu. Çalışma grubundaki hastalar hastalık ve tedavi özellikleri, etiyolojik özellikler ve gastrointestinal semptomlar açısından incelendi. Çalışma ve kontrol grubundaki çocuklardan dışkıda H. Pylori antijeni (HPA) çalışıldı ve gruplar HPA pozitifliği açısından birbirleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca çalışma grubundaki çocuklar epilepsi tipi, nöbet tipi, geçirdikleri nöbet sayısı, mevcut nöbet durumu, kullandıkları antiepileptik ilaç (AEİ) sayısı, dirençli

epilepsi ve gastrointestinal sistem semptomlarının olup olmadığına göre alt gruplara ayrıldı ve bu alt gruplar HPA pozitiflik oranları açısından birbirleri ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda dışkıda HPA pozitiflik oranı çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p=0,023$). Çalışma grubunda yaş ortalaması $9,7\pm 4,341$, kontrol grubunda ise $9,7\pm 4,548$ saptandı. Kız/erkek cinsiyet oranı çalışma grubunda 72/84, kontrol grubunda ise 84/72 olarak saptandı. Yaş ortalaması ve cinsiyet farklılığını içeren demografik veriler her iki grup arasında benzerdi ($p=0.337$, $p= 1,000$, sırasıyla). Dışkıda HPA pozitiflik oranı ile epilepsi tipi, geçirilen nöbet sayısı, nöbet tipi, son 1 aydaki nöbet sayısı, kullanılan ilaç sayısı, epilepsinin dirençli olup olmaması ve gastrointestinal sistem semptomlarının varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda epilepsi hastalığı olan pediatrik hastalarda olmayanlara göre H. Pylori enfeksiyonu oranı daha yüksek olarak saptanmıştır. H. Pylori enfeksiyonu ile nöbet sıklığı ve dirençliliği arasında herhangi bir ilişki olmadığı görülmüştür. Ancak çocukluk yaş grubunda epilepsi etiyolojisinde H. Pylori'nin rolünü tam olarak ortaya koymak için daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler : Epilepsi, helicobakter pylori

Yazar Adı : Dr. Birol HERDEM

Danışman : Prof. Dr. Sebahattin VURUCU

ABSTRACT

THE RELATION BETWEEN HELICOBACTER PYLORI INFECTION AND PEDIATRIC EPILEPSY

Epilepsy is defined as the presence of at least 2 unprovoked (or reflex) seizures occurring more than 24 hours apart or one unprovoked (or reflex) seizure and a probability of further seizures at a risk of >60% or diagnosis of an epilepsy syndrome. Epilepsy etiology includes vascular, traumatic, developmental (such as cerebral palsy), infectious, neoplastic, degenerative and genetic diseases. However, the etiology of epilepsy – particularly cryptogenic epilepsy – has not yet been fully elucidated. Helicobacter pylori (H. Pylori), which is the most common infectious agent all over the world, can affect many systems other than the gastrointestinal system. There are several studies in the literature focusing on the relationship between H. Pylori infection and epilepsy in adult patients. In this study, we aimed to determine the frequency of H. Pylori infection among pediatric patients with diagnosis of epilepsy and to determine the relationship of H. Pylori infection with seizure frequency.

The study group consisted of 156 children followed with diagnosis of epilepsy. The control group consisted of 156 children admitted to the hospital for various reasons other than epilepsy. Patients in the study group were evaluated for their disease and treatment characteristics, etiologic features and gastrointestinal symptoms. H. Pylori stool antigen (HPSA) was studied in the children both in the study and control groups and the results of the groups were compared. In

addition, children in the study group were divided into subgroups according to type of epilepsy, type of seizure, number of seizures, current seizure status, number of antiepileptic drugs (AEDs) used, presence of refractory epilepsy and gastrointestinal system symptoms and these subgroups were compared in terms of HPSA positivity rates.

In our study, the rate of HPSA positive patients higher in the study group than in the control group and this difference was statistically significant ($p = 0.023$). The mean age of the study group was 9.7 ± 4.341 and the mean age of the control group was 9.7 ± 4.548 . The female/male sex ratio was found 72/84 in the study group and 84/72 in the control group. Demographic data were similar in the two groups ($p = 0.337$, $p = 1,000$, respectively). There was no statistically significant relationship between the HPSA positivity rate and the presence of epilepsy type, number of seizures, type of seizure, number of seizures in the last 1 month, number of medications used, presence of refractory epilepsy and gastrointestinal system symptoms.

In conclusion, prevalence of H. Pylori infection was higher in pediatric patients with epilepsy than non-epilepsy patients. However, H. Pylori infection was not associated with seizure frequency and resistance. In pediatric age group, further prospective studies are needed to consummately demonstrate the role of H. Pylori in the etiology of epilepsy.

Key Words : **Epilepsy, helicobacter pylori**

Author : **Birol HERDEM, M.D.**

Counselor : **Sebahattin VURUCU, M.D.,Prof.**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	4
ÖZET	5
ABSTRACT	7
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	11
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.EPİLEPSİ	3
2.1.1. Tanımlar	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4 Patofizyoloji	6
2.1.5.Etiyoloji	7
2.1.6. Sınıflandırma	10
2.1.7. Tanı.....	12
2.1.8 Tedavi.....	14
2.1.9 İlaça Dirençli Epilepsilerde Olası Mekanizmalar.....	16
2.2.HELİKOBAKTER PYLORİ.....	18

2.2.1.Genel Bilgiler ve Tarihçe	18
2.2.2.Mikrobiyolojik Özellikler.....	19
2.2.3.Bulaş.....	20
2.2.4.Epidemiyoloji	20
2.2.5.Patogenez.....	22
2.2.6.İlişkili Olduğu Klinik Durumlar	24
2.2.6.1.İlişkili Olduğu Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	24
2.2.6.2.İlişkili Olduğu Gastrointestinal Sistem Dışı Hastalıklar	26
2.2.7.Tanı.....	28
2.2.7.1.H. Pylori Tanısında Kullanılan İnvaziv Olmayan Testler	28
2.2.7.2. H. Pylori Tanısında Kullanılan İnvaziv Testler.....	29
2.2.8. Tedavi.....	31
3.GEREÇLER VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR.....	37
4.1. Çalışma ve Kontrol Grubu Verilerinin Karşılaştırılması.....	37
4.2. Çalışma Grubundaki Diğer Parametrelere Göre Değerlendirme	38
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
KAYNAKÇA	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

ILAE	: International League Against Epilepsy
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
AEİ	: Antiepileptik ilaçlar
H. Pylori	: Helicobacter pylori
MALT	: Mukoza ilişkili lenfoid doku
EEG	: Elektroensefalografi
Na ⁺	: Sodyum
Ca ⁺⁺	: Kalsiyum
K ⁺	: Potasyum
GABA	: Gama-aminobutirik asit
NMDA	: N-metil-D-aspartat
PDK	: Depolarizasyon kayması
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
ABC	: Adenosin trifosfat bağlayıcı kaset
Pgp	: P-glikoprotein
MRP	: Çoklu ilaç dirençle ilişkili protein
BCRP	: Meme kanseri- direnç proteini
NIH	: National Institute of Health
IL	: İnterlökin
TNF- α	: Tumour necrosis factor-alfa
NMO	: Nöromiyelitis optika
AQP4	: Aquaporin-4
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
PCR	: Real time polimeraz zincir reaksiyonu
GEAH	: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
HPA	: Helicobacter pylori antijeni
CRP	: C-reaktif protein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1: Epilepsilerin Etiyolojik Nedenlerinin Dağılımı 10

Şekil 2: ILAE 2017 Epilepsi Sınıflandırması..... 12



TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

<i>Tablo 1: Antiepileptik İlaçlar.....</i>	15
<i>Tablo 2: H. Pylori Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri</i>	22
<i>Tablo 3:H. Pylori'nin Virülans Faktörleri.....</i>	23
<i>Tablo 4:H. Pylori Enfeksiyonun Gastrointestinal Sistemi İlgilendiren Klinik Sonuçları.....</i>	25
<i>Tablo 5: Çalışma ve kontrol gruplarının dışkıda HPA pozitiflik oranları açısından karşılaştırılması.....</i>	37
<i>Tablo 6: Çalışma grubundaki diğer parametrelerin dışkıda HPA pozitiflik oranları ile ilişkisi.....</i>	38
<i>Tablo 7: Çalışma Grubundaki Hastaların Yaş Gruplarının HPA Pozitiflik Oranları Bakımından Karşılaştırılması.....</i>	39

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, merkezi sinir sisteminde belirli bir işlevi olan nöron topluluğunun ani, anormal ve hipersenkron deşarjı olarak tanımlanır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy – ILAE) 2014'te epilepsiyi 24 saatten uzun aralıklarla oluşan en az 2 adet tetiklenmemiş veya refleks nöbet olması veya tetiklenmemiş tek nöbet ile birlikte nöbet tekrarı olasılığının $>60\%$ olması veya bir epileptik sendrom tanısının konmuş olması şeklinde tanımlamıştır (1).

Ayrıca epilepsi, uzun süreli tedavi ve izlem gerektiren, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir hastalıktır. Epilepsinin prevalansı için çok farklı sonuçlar mevcuttur; gelişmiş ülkeler için ortalama 6/1000 ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) protokolü ile yapılan epilepsi prevalans çalışmalarında bu oran 18,5/1000 olarak hesaplanmıştır (2). Tüm dünyada yaklaşık 5 milyon insanın tanı aldığı ($0,5-1\%$) belirtilmektedir (3).Çocukluk çağı epilepsisinin prevalansı gelişmiş ülkelerde $0,4-0,9\%$ iken gelişmemiş ülkelerde bu oranın daha da yüksek olduğu tahmin edilmektedir (4, 5). Türkiye'de yapılan bir epidemiyolojik çalışmada 0-17 yaş grubunda epilepsi prevalansının $0,5-0,7\%$ arasında olduğu bildirilmiştir (6). Günümüzde, epilepsinin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar net olarak bilinmemektedir, bu nedenle de tedavi yaklaşımları sadece epileptik nöbetleri mevcut AEİ baskılamak şeklinde olmaktadır. Klinik olarak nöbetin sınıflaması, doğrudan gözleme, video kaydının izlenmesine veya bir görgü tanığını dinlemeye dayanır (7).

İnsanlarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyon etkenlerinden birisi olan *Helikobacter pylori* (*H. Pylori*)'nin prevalansı, gelişmiş ülkelerde %25-50, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelere %70-90 olarak bildirilmektedir (8). Ülkemizde çocukların %30-56,6'sının *H. Pylori* ile enfekte olduğu bilinmektedir (9, 10). *H. Pylori* enfeksiyonu yüksek oranlarda erken yaşlarda kazanılmaktadır ve karşılaşmanın erken olması, ileri dönemlerde mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT Lenfoma), gastrik adenokarsinom ve atrofik gastrit gibi ciddi hastalıkların gelişme riskini arttırmaktadır (11). Son yıllarda yapılan araştırmalar, gastrointestinal hastalıklar dışında *H. Pylori* enfeksiyonunun demir eksikliği anemisi, epilepsi, trombositopenik purpura, çeşitli dermatolojik hastalıklar, Alzheimer hastalığı gibi bir takım ekstra intestinal hastalıkla da ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (12-15).

Çoğu epilepsi türünde patofizyolojik altyapı multifaktöriyeldir ve çeşitli prenatal, perinatal ve postnatal tetikleyiciler veya çevresel koşullar bir takım genetik faktörlerle etkileşebilir. Bu genetik faktörlerden bir tanesi de immüno-disfonksiyon olup tetikleyici mekanizma viral, paraziter veya bakteriyel bir enfeksiyon olabilir (12, 16-18). Yapılan çeşitli çalışmalarda erişkin epilepsi hastalarında *H. Pylori* enfeksiyonu sıklığı normal popülasyona göre daha yüksek olarak saptanmıştır (19).

Bizim de bu araştırmadaki amacımız, epilepsi tanısı olan çocuk hastalarda *H. Pylori* enfeksiyonunun sıklığını saptamak ve *H. Pylori* enfeksiyonunun nöbet oluşumu ve sıklığı ile ilişkisini ortaya koymaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.EPİLEPSİ

2.1.1. Tanımlar

Epileptik nöbet, beyindeki anormal ya da aşırı elektriksel aktiviteden kaynaklanan geçici bulgu ve/veya belirtilerin ortaya çıkması olarak tanımlanır (20). Epileptik nöbet zamansal olarak kesin bir başlangıcı ve bitişi olan geçici bir durumdur. Anormal epileptik deşarjın ortaya çıktığı nöronlar, yayıldığı anatomik yollar ve bölgelere göre motor, duyusal, psişik ve/veya otonomik paroksizmal değişikliklere yol açar.

ILAE 2014’de epilepsiyi 24 saatten uzun aralıklarla oluşan en az 2 adet tetiklenmemiş veya refleks nöbet olması veya tetiklenmemiş tek nöbet ile birlikte nöbet tekrarı olasılığının $>60\%$ olması veya bir epileptik sendrom tanısının konmuş olması şeklinde tanımlamıştır (21).

AEİ ile yeterli tedavi ve uyuma rağmen hastaların $30-40\%$ ’ı dirençli epilepsi geliştirmektedir. Tek başına veya kombinasyon halinde verilen, en az iki uygun AEİ denemesine rağmen uzun süreli nöbetsizlik durumuna ulaşamayan hastalar 2010 ILAE kriterlerine göre ilaç tedavisine dirençli olarak tanımlanır (22).

2.1.2. Tarihçe

Bir hastalık göstergesi olarak epileptik fenomenlerin özellikle jeneralize nöbetlerin farklı toplumlar tarafından eski dönemlerden itibaren fark edildiğini

gösteren tarihsel veriler vardır. Günümüzde kullanılan ‘epilepsi’ kelimesi eski Yunancada kavramak, yakalamak manalarına gelen ‘epilambanein’ sözcüğünden köken almıştır (23). Epilepsi ile ilgili bulunmuş en eski kayıtlar Mezopotamya uygarlığına aittir. Babil kralı Hammurabi’nin yasalarında (M.Ö. 1750) epilepsi karşılığı olarak ‘bennu’ sözcüğü yer almaktadır (24). Rönesans’la birlikte epilepsinin tıbbi bir hastalık olarak değerlendirilmesi fikri yaygınlık kazanmış fakat ilk kez İngiliz nörolog J. Hughling Jackson tarafından 19. yüzyılın sonlarında, epilepsi için “sinir dokusunun ara sıra, aşırı, düzensiz deşarjı” olarak modern tanımı yapılmıştır (25). Gowers ise epilepsinin klinik belirti ve bulgularını ayrıntılı bir şekilde tanımlamış ve epileptik ve nonepileptik (histerik) kasılmaların ayırt edilmesine dair görüşler bildirmiştir. Epilepsi tedavisi ile ilgili mevcut bilimsel yaklaşımları 19. yüzyılda gelişmeye başlamıştır. Bromür, Sir Locock tarafından denenmiş, fenobarbital ise 1912 yılında kullanılmaya başlandı. 1929 yılında H. Berger’in elektroensefalografiyi (EEG) keşfetmesi ve klinik uygulamaya sokması, epilepsi pratiği ve araştırmalarında önemli kilometre taşlarından birisi olmuştur. Çağdaş sınıflandırmanın başlangıcıysa Gowers’ın epilepsi nöbetlerini sınıflandırma çalışmalarına dayanmaktadır (24).

2.1.3. Epidemiyoloji

Baş ağrısından sonra en sık görülen nörolojik durum olan epilepsi, dünya çapında her yaştan ve her sosyoekonomik şarttan bireyleri etkilemektedir. Epilepsinin insidansı ve prevalansı birçok çalışmada farklılık gösterir. Bu farklılığın nedenleri; teşhis ve vaka araştırmalarındaki yöntem farklılıkları, kullanılan çeşitli sınıflandırmalar ile açıklanabilir. Gelişmiş ülkeler için ortalama

prevalans 6/1000 ve DSÖ protokolü ile yapılan epilepsi prevalans çalışmalarında bu oran 18,5/1000 olarak hesaplanmıştır (2). İnsidans, gelişmiş ülkelerde 40-70/100.000 arasında değişirken, gelişmekte olan ülkelerde 100-190/100.000 düzeylerine kadar çıkmaktadır (26). Dünya genelinde yaklaşık 50 milyon epilepsi hastasının olduğu tahmin edilmektedir (27). Dünya genelinde, 15 yaş altında yaklaşık 10,5 milyon epilepsi hastası olduğu düşünülmekte ve bu sayı tüm epilepsi popülasyonunun yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Bir yılda yaklaşık 3,5 milyon kişiye epilepsi tanısı konmakta ve bu sayının yaklaşık %40'ını 15 yaşın altındaki çocuklar oluşturmaktadır (28). Toplum kökenli çalışmalarda çocukluk çağında başlayan epilepsilerin gelişmiş olan ülkelerde yıllık insidansı 41-50/100.000 olarak, gelişmekte olan ülkelerde ise 61-124/100.000 olarak bildirilmiştir (28). Yapılan bir araştırmada ise epilepsi prevalansının ülkemizde 10.2/1000 olduğu bildirilmiştir (29). Yine ülkemizde yapılan bir diğer epidemiyolojik çalışmada 0-17 yaş grubunda epilepsi prevalansının %0,5-0,7 arasında olduğu bildirilmiştir (6).

Tetikleyici bir faktör olmadan jeneralize veya fokal nöbet geçiren bir çocukta 8 yıllık takip sonucunda nöbetin tekrar meydana gelme ihtimali %42 olarak bildirilmiştir(30). Nöbet tekrarı için risk faktörleri nöbetin uykuda geçirilmesi, EEG anormalliği, febril nöbet geçirme öyküsü ve postiktal parezi olarak bildirilmiştir (30). Epilepsi tanısından sonra tedavi başlanan hastaların %75'i ilaç tedavisine yanıt verse de 3 yıllık tedavi sonrasında ilaç kesimi yapıldığında hastaların %25'inde nöbetler tekrar başlamaktadır (31). Çocukluk çağında epilepsi tedavisi alan hastaların %64'ü erişkin dönemde remisyona

girmektedir (32). Nöbetlerin tekrar etme olasılığı epilepsi tipiyle ilişkilidir. Juvenil myoklonik epilepside tekrar oranı %80, fokal semptomatik epilepsilerde %29, absans epilepside %12 ve benign rolandik epilepside %0 olarak bilinmektedir (33).

2.1.4 Patofizyoloji

Epilepsinin temel patofizyolojisi net değildir ve bu konu üzerine yapılan çalışmalar farklı mekanizmaların epilepsi gelişiminde rolü olduğunu göstermiştir(34).Epileptik nöbetler, beyindeki eksitator ve inhibitör yollar arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır (35). Etiyolojisi ne olursa olsun epilepsi patofizyolojisini anlamak amacıyla yapılan çalışmalar göstermiştir ki nöbet veya epileptik deşarj sırasında kortikal nöronların membran potansiyelerinde ve ateşlenme şekillerinde bazı karakteristik bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Voltaj kapılı sodyum (Na^+) ve kalsiyum (Ca^{++}) kanalları, hücre membranını aksiyon potansiyel eşiğine doğru depolarize ederek eksitator etki göstermektedir. Voltaj kapılı potasyum (K^+) kanalları ise hücre membranını hiperpolarize ederek aksiyon potansiyel eşiginden uzaklaştırıp inhibitör etki göstermektedir. Ligand kapılı reseptörler ise glutamat ve gama-aminobütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterlerden gelen sinyalleri iletir (36). Glutamat ve aspartat gibi eksitator nörotransmitterlerin nöbetlerin başlayıp yayılmasından sorumlu olduğu bilinmektedir. Glutamat, N-metil-D-aspartat (NMDA) alt tipindeki glutamat reseptörleri ile etkileştikten sonra Ca^{++} ve Na^+ iyonunun hücre içine girişini arttırarak eksitator etki gösterir (37). Buna karşın glisin ile GABA ise inhibitör nörotransmitterlerdir. GABA, reseptörleri aracılığıyla klor iyonunun

hücre içine girişini artırarak hücre membranı hiperpolarizasyonuna katkı sağlayıp inhibitör etki gösterir (38). Paroksizmal depolarizasyon kayması (PDK) olarak adlandırılan bu durumda membranı depolarize eden postsinaptik potansiyel anormal şekilde uzar ve sonuç olarak nöronlar gruplar halinde ateşlenebilir ve etrafındaki nöronları benzer şekilde ateşleyebilecek bir potansiyele sahip olur. PDK'nın eksitator nörotransmitterler olan glutamat ve aspartat ile inhibitör nörotransmitter GABA sistemleri arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Ayrıca membranlardaki iyon kanallarındaki bozuklukların da PDK'ın ortaya çıkmasında etkili olduğu ileri sürülmüştür (34, 39, 40). Beyindeki eksitator ve inhibitör aktiviteden voltaj kapılı kanallar ve ligand kapılı reseptörler sorumludur.

2.1.5.Etiyoloji

Epilepsi idiopatik, kriptojenik ve semptomatik epilepsiler olarak 3 ana grupta ele alınabilir. Epilepsili hastaların çoğunluğu idiopatik ve kriptojenik grup içindedir. Vasküler, travmatik, gelişimsel (serebral palsi gibi), enfeksiyöz, neoplastik, dejeneratif ve genetik hastalıklar epilepsiye neden olabilir (41). Epileptik nöbetler, beyinde tipik olarak neokortikal gri cevher ve limbik sistemdeki hipokampus ve amigdaladan kaynaklansa da bazı nöbet tipleri subkortikal alanlardan da kaynaklanabilir. Bazal ganglionlar, talamus ve posterior fossa yapıları nöbet kaynağı olmasalar da nöromodulator etkileri ile kortikal ve limbik nöbetlerin yayılımında rol almaktadırlar (42).

Aynı tek gen mutasyonları farklı epilepsi tiplerine neden olabilirken aynı epilepsi türleri de farklı mutasyonlar sonucu ortaya çıkabilmektedir. Bu

farklılıklardan fenotipik özellikleri belirleyen modifiye edici genler, polimorfizmler ve çevresel etmenler sorumludur (43). İdiyopatik epilepsileri çoğu tek gen kalıtımından ziyade iki veya daha fazla geni içeren kompleks kalıtım özelliğini göstermektedir ve vakaların çoğu sporadiktir (44). Genel bir yaklaşım olarak idiyopatik epilepsi tanısı alan bir vakanın kardeşleri veya çocuklarında epilepsi gelişme riski %4-10 arasında değişmektedir (45).

Tek gen mutasyonları ve kromozomal anormallikler çocuklardaki epilepsinin önemli bir nedenidir. Bu grupta yer alan prototip hastalıklar; Down Sendromu, Wolf-Hirschhorn syndrome (4p- sendromu), 18q- sendromu, 1p36 delesyonu, halka kromozom 20 anomalisi, Angelman sendromu gibi hastalıklardır (46, 47). Ayrıca çocuklarda dirençli epilepsiye yol açabilen SCN1A, CDKL5, STXBP1, PCDH19, ARX ve POLG gen mutasyonları da saptanmıştır (48, 49).

Serebral korteksin gelişimsel malformasyonları da çocukluk çağı dirençli epilepsilerinin önemli nedenlerindedir. Hemimegalensefali, fokal kortikal displaziler, bilateral periventriküler nodüler heterotopi, agiri-pakigiri, polimikrogiri ve şizensefali dirençli epilepsiye neden olan başlıca kortikal gelişim anormallikleridir. Kortikal displaziler olarak da bilinen bu anormallikler manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularına göre fokal, hemisferik, jeneralize/multifokal olarak alt gruplara ayrılmaktadır. Jeneralize kortikal gelişim bozuklukları lizensefali, pakigiri ve bazı heterotopilerdir (50). Her ne kadar bu anormallikler dirençli nöbetlere neden olsa da hastaların çoğu epilepsi cerrahisi ile tedavi edilebilmekte ve altta yatan bozukluğa neden olan genlerin çoğu bilindiği için ailelere genetik danışma verilebilmektedir. En sık rastlanan hemisferik

kortikal gelişim bozuklukları ise Sturge-Weber Sendromu ve hemimegalensefalidir. Tuberosklerozlu hastaların yaklaşık %60'ında epilepsi gelişmektedir (51, 52). Daha sınırlı olan lezyonlar fokal kortikal displazi, şizensefali, polimikrogiri ve bazı heterotopilerdir. Kortikal gelişim bozukluğu olan çocukların çoğunda epilepsi eşlik eden bir bulgudur (53).

Serebral palsi, epilepsiye neden olan hastalıkların başında gelmektedir ve serebral palsili çocukların yaklaşık üçte birinde epilepsi saptanmaktadır. Hemiplejik kuadripleji vakaların %50'sinde, diplejik ve diskinetik vakaların %26'sında epilepsi gözlenmektedir (54). Bu hastalarda nöbetler çok erken yaşlarda başlar ve hastaların sadece %13'ünde remisyon sağlanmaktadır (55).

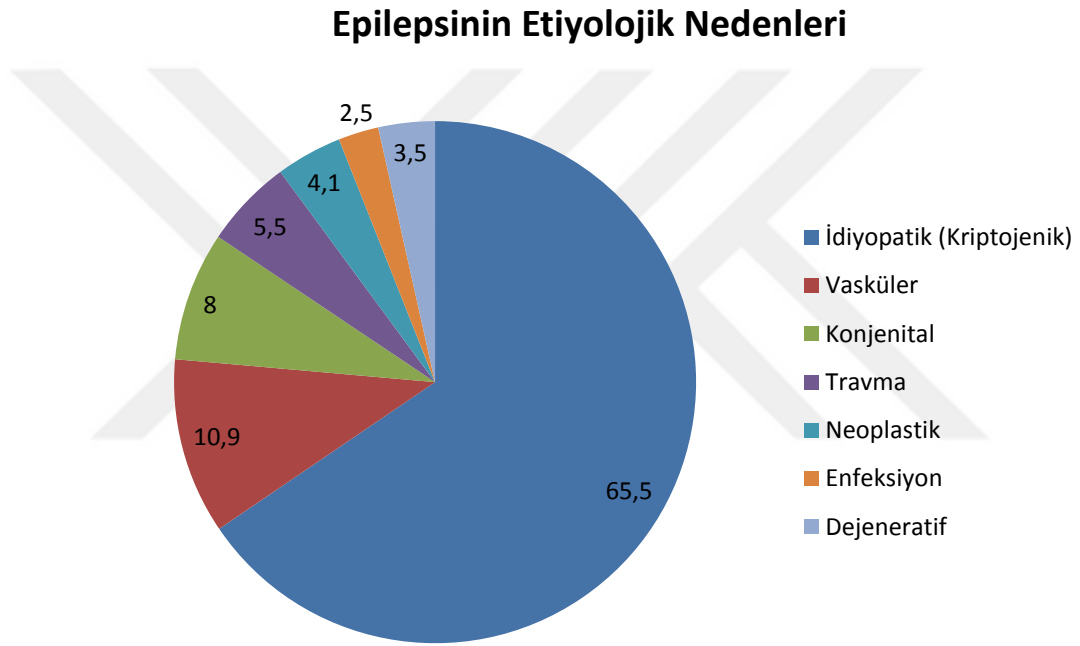
Hipokampal skleroz, çocuklarda epilepsiye neden olan diğer bir lezyondur. Hipokampal skleroz, hipokampusun CA1 ve CA4 bölgelerinde nöron kaybı ve yosunsu uzantıların anormal derecede dallanması ile karakterize bir durumdur ve mezial temporal lob epilepsisine neden olur (56, 57). Hastaların nöbetleri tedaviye dirençli olup vakaların %78'inde epilepsi cerrahisi ile kür sağlanabilmektedir (58).

Santral sinir sistemi enfeksiyonu geçiren hastaların yaklaşık %5'inde ileri dönemlerde epilepsi geliştiği bildirilmiştir (59). Bu risk bakteriyel menenjit ve Herpes ensefaliti geçiren hastalarda daha yüksektir.

Kafa travması geçiren çocukların %3-10'nunda ilk 24 saatte nöbet ortaya çıkabilmektedir (28). Hafif kafa travmalarında epilepsi riski normal popülasyonla aynıken, ciddi kafa travmalarında bu risk %9'a kadar çıkabilmektedir (60). Fenitoin ve karbamazepin tedavisi erken dönemde nöbet

görülme olasılığını azaltsa da bu tedavilerin uzun dönem epilepsi gelişim riski üzerine etkileri yoktur (61). Geç dönem post-travmatik epilepsilerin %42'si ilk yılda ortaya çıkarken, dördüncü yılda bu risk %71'e çıkmaktadır (62).

Epilepsilerin etiyolojik nedenlerinin dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

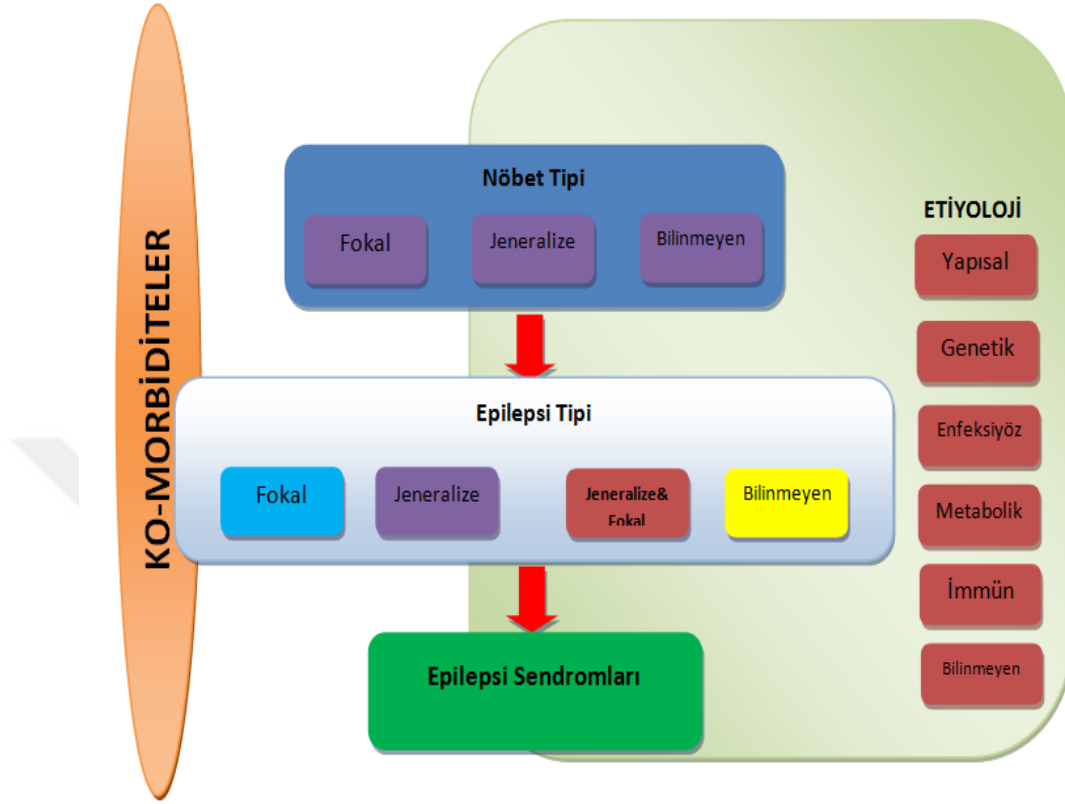


Şekil 1: Epilepsilerin Etiyolojik Nedenlerinin Dağılımı

2.1.6. Sınıflandırma

İlk kez 1981 yılında sınıflandırma yapılmış olup son yıllarda genetik, moleküler biyoloji, video-EEG ve nörogörüntüleme yöntemleri ile ilgili yapılan klinik ve laboratuvar çalışmalarından elde edilen bilgi birikimi ile ILAE tarafından mevcut sınıflamalar sırasıyla 2001, 2006 ve 2010 yıllarında yeniden

güncellenmiştir (63). 2010 yılında yayınlanan sınıflama önerisinde daha önce yayınlanmış sınıflamalardaki terim ve kavramlarda radikal değişiklikler yapılmış ve epileptik nöbetler, epilepsiler ve elektroklinik sendromlar yeniden sınıflandırılmıştır (63, 64). ILAE'nin Sınıflama Komisyonu'ndan ayrı olarak Lüders ve arkadaşları tarafından da 1998 yılında Semiyolojik Nöbet Sınıflaması, 2005 ve 2008 yılında epilepsinin bir bütün olarak ele alındığı Epilepsi Sınıflama Şeması Önerisi yayınlanmıştır (65-67). Bütün bu sınıflandırma çabaları halen tartışma konusu olmaya devam etmektedir. ILAE'nin en son yaptığı sınıflandırması ise 2017'de yayınlanmıştır. Bu sınıflandırmaya göre sınıflandırma üç aşama halinde yapılmaktadır. İlk basamakta nöbet tipi, bundan sonra epilepsi tipi (fokal, jeneralize, kombine jeneralize ve bilinmeyen) belirlenmektedir. Üçüncü seviye ise varsa tanımlanmış bir epileptik sendromu kapsamaktadır (68). ILAE'nin 2017 yılında yaptığı son sınıflama *Şekil 2'de* özetlenmiştir. Bir diğer sınıflandırma çalışması ise Shorvon tarafından yapılmıştır. ILAE'nin 2010 yılında yaptığı epilepsi sınıflamasında (genetik, yapısal-metabolik, bilinmeyen nedenler) etiyolojiye yer verilmemesi nedeniyle, Shorvon 2011'de yeni bir sınıflama önerisinde bulunmuştur. Bu sınıflamada epilepsiler, idiopatik, semptomatik (dominant olarak genetik), provoke ve kriptojenik (nedeni belirlenemeyen) olarak dört ana gruba ayrılmıştır (69, 70).



Şekil 2: ILAE 2017 Epilepsi Sınıflandırması

2.1.7. Tanı

Hastanın değerlendirilmesinde klinik tablonun epilepsi nöbeti olup olmadığına karar verilmesi ilk adımdır (71). Literatürde yanlış tanı konulması nedeniyle AEİ kullanım oranı %25 olarak bildirilmektedir. Ayrıca tedaviye dirençli epilepsi tanısı konulan olguların %20 kadarının psikojen nöbet olduğu bilinmektedir (72). Hasta ve atağı gören kişilerden detaylı bilgi alınmalı (atağın öncesi, başlangıcı, seyri, sonrası, mümkünse video kaydı), özgeçmiş ve soy geçmiş özellikleri öğrenilmelidir. Nörolojik muayene, laboratuvar tetkikleri, nörogörüntüleme, EEG incelemeleri ile epilepsi tanısı desteklenir.

Epilepsili çocukların çoğunda idiyopatik bir bozukluk söz konusudur ve fizik incelemede patolojik bulgu saptanamamaktadır. Öykü hastanın gelişim basamaklarını, ilaç kullanımını, nöbetlerin çocuk ve aile üzerine olan etkilerini de içermelidir. Nöbetlerin tanımlanması için ilk baştaki iktal belirtiler, tüm nöbet, postiktal durum, tetikleyen faktörler sorgulanmalıdır. Nörolojik bulgulara, cilt ve göz bulgularına dikkat edilmeli, baş çevresi ölçülmelidir. Ciltte hipo-hiperpigmente lekeler, hemanjiomlar, aşırı kıllı bölgeler, göz bulguları, kulak deformiteleri, organomegali, genital anormallikler, ekstremitte anormallikleri not edilmelidir. Bilişsel ve sosyal gelişim, kaba ve ince motor kapasiteleri, refleksler, serebellar bulgular, yürüme ve konuşma anormallikleri incelenmelidir.

İlk nöbetle gelen hastada rutin EEG en önemli testtir. Zemin aktivitesinde belirgin asimetri veya yavaşlama, epileptiform deşarjlar (diken, keskin ve diken-dalga deşarjları) elektroklinik sendromlar hakkında bilgi verir. Epileptik olmayan sağlıklı çocuklarda da EEG'de anormallik saptanabileceği gibi, EEG'nin normal olması da epilepsi tanısını dışlamaz. Sağlıklı çocukların %3,5-6,5'inde EEG'de anormallikler gözlenebilir (73, 74). İlk EEG'si normal olan ve klinik olarak epilepsi şüphesi olan çocuklarda tekrarlayan EEG'ler, epileptiform deşarjların tespit edilme ihtimalini yükseltmektedir (75). Uyku EEG'si rutin EEG pozitifliğini %60'dan %90'a çıkarır. Çocuklarda aralıklı fotik stimülasyon ve hiperventilasyon da gereklidir. Video EEG kayıtları, eş zamanlı EEG, elektromiyogram, elektrokardiyogram, respirogram ve elektro-okülogram kompleks klinik belirtileri anlamada oldukça önemlidir (76). Nörogörüntüleme yöntemlerinde bilgisayarlı tomografi (BT), serebral kalsifikasyonları gösterme açısından MRG yöntemine

göre daha üstün konumdadır. MRG'nin radyasyon içermemesi, BT'ye oranla kemik artefaktlarını içermemesi nedeniyle meziyal temporal lobu ve arka çukur yapılarını daha iyi görüntülemesi ve rekonstrüksiyonla her planda görüntünün kolayca elde edilebilmesi üstün yanlarıdır. Ancak MRG'nin epilepsi protokolüne uygun yapılması gereklidir. Bu protokol olabildiğince yüksek tesla gücünde bir cihazla, FLAIR sekanslarını ve sagittal kesitleri, gereğinde volümetrik görüntü elde edilebilecek şekilde ince kesitli, aralıksız T1A koronal kesitleri de içermeli, temporal ve frontal loblar ayrıntılı olarak incelenmelidir (63).

2.1.8 Tedavi

Epilepsinin tedavisindeki esas amaç, bütün vücut sistemleri büyüyen ve gelişen çocuğun bu potansiyeline zarar vermeden nöbetsizliğin sağlanmasıdır. Tedavi kararı, yöntemi ve ilaç seçimi, tedavi sonlandırılması gibi kararlar alırken nöbet devamının hastaya getirdiği yük ile tedavinin olası yan etkileri ve geçici ya da kalıcı zararları göz önünde bulundurulmalıdır. Epilepsi tedavisinde; ilaç tedavisi, cerrahi tedavi, uyarı yöntemleri ve ketojenik diyet gibi seçenekler vardır. Epilepsi hastalarının yaklaşık 2/3'ü ilaç tedavisinden fayda görür. Kalan olguların bir kısmında nöbet kontrolü cerrahi olarak sağlanırken, diğerleri diğer tedavi seçeneklerine aday olur. İlk nöbetten sonra hemen AEİ başlanması çocukluk çağı epilepsilerinin uzun dönem prognozuna etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Epilepsi tanısı alan bir kişide AEİ tedavisine başlama kararı verirken nöbet tipi, epilepsi sendromu, söz konusu epilepsideki nöbetlerin beklenen doğal seyri ve rekürrens riskinin belirlenebilmesi birincil önem taşımaktadır (63). Genel eğilim AEİ tedavisinin ikinci nöbetten sonra başlanması yönündedir. Ayrıca yeni

tanı almış nöbetli bir hastanın profilaktik AEİ tedavisine başlamadan önce nöbetlerin epileptik olduğundan emin olunması gerekmektedir (63). Semptomatik etiolojinin olması, parsiyel nöbet olması, EEG' de interiktal diken deşarjların varlığı, mental ve motor retardasyon nöbet tekrarı için risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (77). Tekli ilaç tedavisi ile yaklaşık %60-70 oranında epilepsi hastalarında başarılı bir nöbet kontrolü sağlanabilir. Bununla birlikte epilepsi hastalarının üçte birinde bu tedavi yaklaşımı nöbet kontrolünde yetersiz kalabilir ve kombine ilaç tedavisi gereksinimi doğabilir (78). İlaç seçimiyle ilgili karar verirken nöbet türü, hastanın yaşı, başka bir sistemik hastalığın varlığı, ilacın etkinliği, kullanım şekli ve yan etki profili, sosyo-ekonomik koşullar göz önünde bulundurulmalıdır. İdeal epilepsi tedavisi hastadaki nöbet ya da tüm nöbet çeşitlerinin tek bir ilaç ile hiç yan etki olmadan ya da katlanılabilir yan etkilerle tam olarak kontrol altına alınabilmesidir. Bu amaçla nöbet çeşidi ve epilepsi sendromunun belirlenmesi doğru ilaç seçimi için önemlidir.

Tablo 1:Antiepileptik İlaçlar

AEİ	Na kanalları Blokajı	Ca kanalları blokajı	GABA Artışı	Glutamat inhibisyonu	Etkili oldukları nöbet tipi
Etosüksimid		+ (T-tipi)			A
Fenitoin	+				FBN+PJN
Fenobarbital	+	?	+	+	FBN+PJN
Karbamazepin	+				FBN+PJN
Klonazepam	+		+		FBN+PJN+M
Valproat	+		+		FBN+PJN+M+A
Felbamat	+		+	+	FBN+PJN+(A)
Gabapentin	+	+ (L-tipi)	+		FBN+PJN
Lamotrijin	+	+ (L-tipi)			FBN+PJN+A
Levetirasetam		?	?	?	FBN+PJN+(M)+(A)

Okskarbazepin	+	+ (L-tipi)			FBN+PJN
Pregabalin		+			FBN+PJN
Tiagabin			+		FBN+PJN
Topiramet	+	+ (L-tipi)	+	+	FBN+PJN+(M)+(A)
Vigabatrin			+		FBN+PJN
Zonisamid	+	+		+	FBN+PJN+(M)+(A)
Lakozamid	+ (yavaş inaktivasyon)				FBN İlave Tedavisi

FBN: Fokal başlangıçlı nöbet, PJN: Primer jeneralize nöbet, A: Absans, M: Miyokloni, parentez içindekiler, etkinliğin daha az olduğu nöbet tipini göstermektedir.

2.1.9 İlaça Dirençli Epilepsilerde Olası Mekanizmalar

Medikal tedaviye dirençli epilepsi giderek farklı bir kavram olarak ele alınmaktadır. Uzun süreli ve yüksek doz AEİ kullanımının getirdiği medikal sorunlar, kontrol altına alınamayan epileptik nöbetlerin yarattığı sosyal kısıtlanma, kognitif performansta bozulma, ani ölüm riski ilaca dirençli epileptik hastalarda karşılaşılan sorunlardır (79, 80).

En az bir standart AEİ ile uygun serum konsantrasyonu sağlanmış olmasına rağmen hastanın nöbet geçirmesi dirençli epilepsi olarak kabul edilebildiği gibi uzun yıllar boyunca AEİ ile tedavi edilmesi gereken bir kronik hastalık olarak da tanımlanabilmektedir (80, 81). Amerika Birleşik Devletleri Epilepsi Merkezleri Birliği'nin tanımlamasına göre ise epilepsi merkezinde 12 ay takibe rağmen nöbetlerin kontrol altına alınmamış olması dirençlilik olarak kabul edilmektedir (81). Kimi çalışmalarda ilaca dirençli epilepsi yeterli tedaviye rağmen ayda bir veya daha fazla nöbetin gözlenmesi olarak kabul edilmiştir (82). Yaygın olarak ise iki antiepileptik ilacın monoterapide tolere edilen en yüksek dozlarda kullanılmış olmasına rağmen hastanın nöbetsizliğinin bir yıl süre ile

sürdürülememesi dirençli epilepsi demek için asgari kıstas olarak kabul edilmektedir.

İlaca direnç üç farklı şekilde gözlenebilir. Çoğu hastada ilaca dirençlilik hastalığın başından itibaren mevcutken, bir diğer grupta hastalık sürecinin ilerleyen dönemlerinde karşımıza çıkabilir. Üçüncü bir grup hastada ise ilaca dirençlilik hastalığın seyri veya tedavisi sürecinde sönme gösterir (80).

Kan-beyin bariyeri ve kan-beyin omurilik sıvısı (BOS) bariyeri beyne hidrofilik ilaçların serbest diffüzyonunu oldukça etkili bir biçimde engellemektedirler. Ancak kimi yağda çözünür ilaçların da beyin permeabilitesinin düşük olması kan-beyin bariyeri ve kan-BOS bariyeri üzerine yerleşmiş olan ilacı dışarı atan taşıyıcıların varlığını düşündürmüştür. Buna yönelik yapılan araştırmalarla ilk tanımlanmış olan bir adenosin trifosfat bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcı olan P-glikoprotein (Pgp) (MDR1) olmuştur. Takiben çoklu ilaç dirençle ilişkili protein (MRP) ve meme kanseri- direnç proteini (BCRP) keşfedilmiştir. Medikal tedaviye dirençli hastaların epileptik beyin dokularıyla yapılan çalışmalarda da Pgp ve MRP gibi çoklu ilaç taşıyıcılarının overekspresyonu gösterilmiştir (81, 83, 84). Yine yapılan çalışmalar bu taşıyıcıların nonpileptik beyin dokularındaki ekspresyonunun normal olduğunu göstermiştir. Ancak bütün antiepileptikler bu taşıyıcılar için substrat değilken yine de ilaç direncinin gözlenmesi bu mekanizmanın tek başına ve her zaman ilaca dirençliliği açıklamada yeterli olmadığını gösterir. Yapılan çalışmalar ve 2009 yılında yayınlanmış olan bir meta analiz de MDR1 genotipi ile ilaca dirençlilik arasında bir bağlantı olmadığını vurgulamıştır (85, 86).

Yukarıda açıklanmaya çalışılan temel iki hipoteze ek olarak gen polimorfizmi ve kalıtsal mutasyonlar gibi genetik faktörlerin, yapısal beyin değişiklikleri ve/veya bağlantı değişikliklerinin, nöbet etiyojisi ve hastalık progresyonunun, ilaç etkinliğinin kaybının (tolerans) ve kronik inflamasyon otoimmunitenin de ilaca dirençlilikte rol oynayabileceği düşünülmektedir (83, 87).

2.2.HELİKOBAKTER PYLORİ

2.2.1.Genel Bilgiler ve Tarihçe

Barry Marshall ve Robin Warren'in 1983 yılında, mide biyopsilerinden H. Pylori'yi izole etmelerinden sonra, gastrik bakteriyoloji ile ilgili çalışmalara önem vermeye başlanmıştır (88). Bu çalışmalar sonucunda ortaya çıkan ilk bilgiler, H. Pylori'nin sıklıkla rastlanan üst gastrointestinal sistem hastalıklarında etiyojistik bir rol aldığı şeklinde olmuştur. 20. yüzyılın ilk yıllarında, midede malign ülseri olan hastaların mide içeriklerinde spiral organizmaların bulunduğu tespit edilmiştir. Takip eden çalışmalar, bu sonuçları doğrulamış ve sağlıklı kişilerde bu organizmaların olmadığı tespit edilmiştir (89). İlk izole edildiğinde *Campylobacter pylori* olarak adlandırılmışken, 1989 yılında Goodwin adlı araştırmacı bu mikroorganizmaların *Campylobacter* cinsinden farklı bir cins olduğunu tanımlamış, o dönemden itibaren "Helicobacter pylori" ismi kullanılmaya başlanmıştır (90). H. Pylori'nin kronik süperfisiyal ve kronik aktif gastrit, gastrik ve duodenal ülser, gastrik adenokarsinom, MALT lenfoma gibi hastalıklarla ilişkisini gösteren çalışmalar 1984 yılından itibaren yayınlanmaya

başlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1994 yılında "National Institute of Health" (NIH) uzlaşısı raporunda H. Pylori'nin peptik ülser hastalığının ana nedeni olduğu, peptik ülseri olan H. Pylori ile enfekte bireylere mutlaka eradikasyon tedavisi verilmesi gerektiği bildirilmiştir (91). Aynı yıl DSÖ tarafından insanlarda karsinojen olduğu ilan edilmiş ve tip 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (92).

2.2.2.Mikrobiyolojik Özellikler

H. Pylori kısa sarmallı, spiral şekilli, bazen kokoid formda, yuvarlak uçlu, zorunlu mikroaerofilik, gram negatif bir bakteri olup 2,5-5,0 mikrometre uzunluğunda, 0,1-0,5 mikrometre genişliğindedir. İdeal olarak 37°C, %98 nemli ve %5-15 oksijen içeren karbondioksitli ortamda 4-7 günde ürer. Genellikle mide mukozasının iç kısmında mukus tabakasının içerisinde koloniler yapmakla birlikte bazen adezin aracılığı ile endotel hücrelerine yapışarak hücre içerisine endositozla girebilir (93). %10 CO₂ ve %5-70 O₂ varlığında optimal ürer. Doku kesitlerinde ve yaymada, gümüş boyası, gram boyası, hemosin eosin ve giemsa ile görülür. Mukus altında epitel hücre yüzeyinde ve lümeninde görülürler. Dokuda kıvrık, kültürde basil ve sirküler şekillerde görülebilir. Kılıflı, polar, demet halde ve 4-6 flagellasının bulunması, aksial flamanının olmaması, optimal hareketini visköz ortamda göstermesi, hücre çeperinin düzgün olması, üreaz ve katalaz üretmesi ile Campylobacterden ayrılır. Kanlı zengin besi yerinde düzgün, yarı geçirgen, pigmentsiz koloniler oluşturur, şekerleri etkilemez. Biyopsi örneği ideal olarak hemen ekilmelidir. Bu olanak yoksa taşıma besi yerleri kullanılır. Nutrient broth, Brucella broth, beyin-kalp infüzyon broth gibi bir taşıma besi yeri kullanılabilir. Oda ısısı veya +4°C'de 4-5 saat saklanır. H. Pylori oldukça zor üreyen bir

mikroorganizmadır. Besi yeri olarak Brucella agar, Mueller-Hinton, tripticase soy beyin-kalp infüzyon bazal besi yerine %7-20 taze kan eklenerek hazırlanan besi yerleri kullanılır. Zenginleştirme amacıyla nişasta, bovin serum albümin de kullanılabilir. Besi yerine diğer mikroorganizmaların üremesini engellemek için vankomisin, trimetoprim, kolistin, polimiksin B ve nalidiksik asit eklenir. Mantar üremesini engellemek için sikloheksimid, nistatin, amfoterisin B eklenebilir. Besi yeri kontrolleri 3, 5 ve 7. günlerde yapılır (94).

2.2.3.Bulaş

H. Pylori'nin konakçısı insandır ve insan midesinden başka önemli bir rezervuarı yoktur. Ancak bir insanın midesinden diğer insanın midesine nasıl taşındığı çok açık değildir. Dezenfeksiyon kurallarına uyulmadan yapılan endoskopik incelemeler, nazogastrik sonda takılması işlemleri sırasında iyatrojenik bulaşma olabilir. Bulaşmada olası yollar fekal/oral ve oral/oral yoldur. H. Pylori'nin dışkı, diş plakası ve tükürükten gösterilmesi bu yollarla bulaşı desteklemektedir. Fekal bulaş su kaynaklı olabilir ancak mikroorganizma henüz suda gösterilememiştir. Cinsel yolla, yiyeceklerle, kusmukla bulaş henüz kanıtlanamamıştır (93, 95).

2.2.4.Epidemiyoloji

H. Pylori enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olup prevalansı yaş, sosyoekonomik durum ve coğrafi bölgeye göre ciddi değişiklik göstermektedir. H. Pylori prevalansı gelişmiş ülkelerde % 10-50 olup gelişmekte olan ülkelere ise %80'lere kadar çıkmaktadır. Genel olarak dünya nüfusunun % 70'inin H. Pylori ile enfekte olduğu kabul edilmektedir. H. Pylori ile enfekte olan tüm hastalarda

gastrit gelişirken, hayat boyunca peptik ülser olma riski % 15-20, mide kanserine yakalanma riski ise % 1-3'tür. H. Pylori sıklığı duodenum ülserinde % 80-90, mide ülserinde ise % 60-70 dolayındadır. DSÖ tarafından kesin kanserojen olarak kabul edilmektedir (89). Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk yaş grubunda H. Pylori enfeksiyonu oranı yüksek daha iken, gelişmiş ülkelerde ise çocuklukta enfeksiyon oranı daha düşüktür ve yaşla birlikte prevalans artışı görülmektedir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda seroprevalans bölgeler arası farklılıklar göstermektedir. 5 yaş altında çocuklarda seropozitivite %19-45, 5-10 yaşları arasında %50-62 arasındadır. Prevalans yaşla birlikte artmakta olup 10 yaş üstünde %54-80'e yani erişkin düzeyine ulaşmaktadır (96). Selimoğlu ve arkadaşları, 7-16 yaş arasındaki 466 çocukta H. Pylori seropozitifliğini %64,4 olarak bildirmişlerdir (97). Seroprevalans yaşla artmakta, sosyoekonomik düzey ve kalabalık aile ortamı seropozitiviteyle ilişkili olarak bulunmuştur. Prevalansın yaşla birlikte artmasına rağmen H. Pylori enfeksiyonu ile aile öyküsü, karın ağrısı, dispepsi, boy ve kilo persentili arasında ilişki saptanmamıştır. Düşük sosyoekonomik düzey, anne sütü alımının olmaması ve kötü ev koşulları H. Pylori enfeksiyonu için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (98). İzmir bölgesinde Aytuğlu ve arkadaşları serolojik olarak 228 çocuğu (1-18 yaş) taramışlardır. AntiHp IgG %53 çocukta pozitif saptanmıştır. Benzer şekilde seroprevalansın yaşla arttığı, sosyoekonomik durumu düşük olan grupta seroprevalansın daha yüksek olduğu görülmüştür (99). Kayseri'de 221 çocuğun alındığı çalışmada ise HpIgG seropozitifliği %54 olguda saptanmıştır. Bu

çalışmada H. Pylori seropozitifliğine etkili olan tek parametre aynı kaptan yemek yeme olarak bulunmuştur (100).

Tablo 2: H. Pylori Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

Kötü sosyoekonomik durum

Fakir ülkede doğmak

Kalabalık aile ve ortamlarda yaşamak

Su ve yiyeceklerin kirli olması

Enfekte kişilerin mide içeriği ile temas (endoskopist, hemşire, teknisyen)

2.2.5.Patogenez

H. Pylori aside duyarlı bir bakteridir. Midede asiditenin düşük olduğu antrum bölgesinde daha kolay yerleşir. Enzim aktivitesi pH bağımlı bir üre kanalı ile kontrol edilmektedir. Bu kanal düşük pH'da açılırken yüksek pH'da kapanarak ortam pH'ını stabil tutmaya çalışır. H. Pylori'nin midede kolonizasyonunu sağlayan majör faktörler midenin mikroaerofilik yapısı, mukusta yaşama, spiral şekil, flajellalar ve üreaz aktivitesidir. Spiral şeklinin yol açtığı motilite ürettiği üreaz, bunlardan en önemlileridir. Mukus içinde serbest yaşayabildiği gibi, bazen mukozal epitelyal hücrelere yapışabilir. Nöroendokrin hücrelere ve nötrofillere de tropizm gösterebilir. Epitel hücre yüzeyi ve intraepitelyal alanda kan grubu antijenlerine, lewis A ve lewis B antijenlerine, sinyalize proteinlere, bağ dokuda

ise laminin, vitronektin ve kollajene bağlanabilir ve bu yapıların bütünlüğünü bozmaktadır. H. Pylori, gastrointestinal sistemde sadece gastrik epitel hücrelerini etkiler, intestinal epiteli etkilemez. Kolonizasyonunda gastrik enflamasyon oluşur. Lamina propriada mononükleer hücrelerde artış gözlenir. H. Pylori, doku invazyonu yapmaz. Bununla birlikte lezyonlar, bakterinin ekstrasellüler ürünlerine karşı oluşan doku reaksiyonuna bağlıdır. H. Pylori salgıladığı üreaz enzimiyle CO₂ ve NH₄ oluşturur. Bu ürünler bakteriyi mide asidinden korurken, mide epiteline toksik etkiler oluşturur. NH₄, hücreler arası tutunmayı azaltır ve H. Pylori'nin sitotoksinlerinin etkisini artırır, nötrofillerin başlattığı mukozal hasarı potansiyalize eder. Ayrıca gastritin kronikleşmesini ve ülser oluşumunu provoke eder (101).

Tablo 3:H. Pylori'nin Virülans Faktörleri

<u>YERLEŞİMİ ARTTIRANLAR</u>	<u>DOKU HASARINI ARTTIRANLAR</u>
Motilite	Lipopolisakkarit
Üreaz	Lökosit toplanma ve aktivasyon etkenleri
Hipoklorhidri	Cag A ve Vac A proteinleri
Adherens	Sıcak şok proteinleri
P tipi ATPaz	Lipopolisakkarit

H. Pylori enfeksiyonunu takiben pro ve antiinflamatuvar sitokinleri içeren güçlü bir lokal ve sistemik immün yanıt başlar. Mikroorganizma ve konakçı

immün sistemi arasındaki karmaşık etkileşime ve oluşan güçlü immün yanıtı rağmen mikroorganizma mide mukozasında kolonize olur (102). H. Pylori ile enfekte bireylerin gastrik epitel hücrelerinde yüksek düzeyde interlekin-1 β (IL-1 β), IL-2, IL-6, IL-8 ve tumour necrosis factor-alfa (TNF- α) bulunmaktadır (103, 104). H. Pylori'nin mide mukozasına kolonizasyonu ile konakçının doğal savunma sistemi aktive olmakta ve sonrasında enflamasyon öncüsü ve antibakteriyel faktörlerin salınımı artmaktadır. Bunlardan; TNF- α , IL-6 gibi sitokinler NF κ B ve STAT3 aktivasyonunu uyarırlar ve hücre proliferasyonunu uyarıcı, apoptozisi inhibe edici etkilerini ortaya çıkarırlar. Hayvan modellerinde H. Pylori enfeksiyonunun Th1 immün yanıtı açtığı gösterilmiştir. Bu immün yanıt gastrik atrofi ve intestinal metaplazi ile sonuçlanmaktadır (105). Başka mikroorganizmalarla ko-enfeksiyonlar sonucu immün yanıtın Th2 yönüne çevrilmesi gastrik atrofi riskini azaltır (102, 106).

2.2.6.İlişkili Olduğu Klinik Durumlar

2.2.6.1.İlişkili Olduğu Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Akut H. Pylori gastriti genelde çocuk yaşlarda kendini gösteren, asemptomatik veya dispeptik semptomlarla karakterize, nötrofilik bir gastrit tablosudur. Tanı konulup tedavi edilmese bile çoğunlukla kendini sınırlar fakat spontan iyileşme çok seyrek. Olguların tamamına yakını kronikleşir. Enfekte çocukların büyük kısmı asemptomatiktir. Her ne kadar bazı semptomlar H. Pylori enfeksiyonu varlığına işaret etse de tipik semptom yoktur. Uzun süreli enfeksiyonun süperfisiyel veya atrofik gastrit, gastroduodenal ülser, intestinal metaplazi ve gastrik kanser gelişimi ilişkili olduğu bilinmektedir (107). H.

Pylori'ye bağlı gastroduodenal hastalıklar çocuklar ve erişkinlerde farklılıklar göstermektedir. Çocuklarda antral noduler gastrit sık, peptik ülser nadir iken erişkin hastaların yaklaşık yarısında antral noduler gastrit gelişmekte ve geri kalanında ise gastrik ve duodenal ülser, duodenit, MALT lenfoma ve gastrik kanser saptanmaktadır. Duodenal ülseri olmadan yalnızca gastriti olan olgularda, tedavi öncesi mevcut semptomlar H. Pylori eradikasyonu sonrası düzelmeyebilir. Çalışmalarda tekrarlayan karın ağrısı ile H. Pylori enfeksiyonu arasında ilişki bulunmamıştır ve birçok çalışmada H. Pylori enfeksiyonu olmayan çocuklarda, olanlara göre karın ağrısı yakınmasının daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (108). Maastricht III uzlaşI raporunda tek başına tekrarlayan karın ağrısının, H. Pylori enfeksiyonu araştırılması için endikasyon oluşturmadığı bildirilmektedir. Ancak bu olgularda, organik nedenlerin araştırılması için üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılır ise, bu sırada H. Pylori enfeksiyonunun rutin olarak araştırılması, bulunur ise tedavi edilmesi önerilmektedir (109). Duodenal ülseri olan olgularda gece uykudan uyandıran, açlıkta artan, epigastrik bölgede belirgin tekrarlayan karın ağrısı, kusma, hematemez ve melena görülebilir. Bu olgularda H. Pylori eradikasyonu ile semptomlar büyük oranda ortadan kalkar.

Tablo 4:H. Pylori Enfeksiyonun Gastrointestinal Sistemi İlgilendiren Klinik Sonuçları

Gastrit	%100
----------------	------

Peptik Ülser	%15-20
Mide Kanseri	%1-3
Mide Lenfoması	%0,1
Fonksiyonel Dipepsi	???

2.2.6.2.İlişkili Olduğu Gastrointestinal Sistem Dışı Hastalıklar

H. Pylori'nin büyüme geriliği, bazı hematolojik hastalıklar (demir eksikliği anemisi, sideroblastik anemi, B12 vitamini eksikliği, megaloblastik anemi, idiopatik trombositopenik purpura), bazı immunolojik ve alerjik hastalıklar, iskemik kalp hastalıkları gibi gastrointestinal sistem dışı hastalık ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (108, 110, 111). Maastricht III uzlaşma raporunda, H. Pylori'nin demir eksikliği anemisi ve idiopatik trombositopenik purpura ile ilişkili olduğuna dair kanıtların bulunduğu ancak başka gastrointestinal sistem dışı hastalıklar ile henüz kanıtlanmış bir ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (109). H. Pylori'nin ureB proteini ile trombositlerdeki glikoprotein IIIa arasında çapraz reaksiyonun idiopatik trombositopenik purpura ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (110). H. Pylori enfeksiyonu ve idiopatik trombositopenik olgularda H. Pylori eradikasyon tedavisi sonrası trombosit sayısının olumlu etkilendiği bulunmuştur (112). Maastricht III uzlaşma raporunda açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve idiopatik trombositopenik purpura ile başvuran olgularda H. Pylori enfeksiyonunun araştırılması, bulunur ise eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir (109).

H. Pylori enfeksiyonu ile nörolojik hastalıkların ilişkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Epilepsi, multiple skleroz, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve vasküler demans gibi hastalıkların H. Pylori enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği yapılan araştırmalara ilham kaynağı olmuştur. Yapılan vaka kontrollü bir çalışmada H. Pylori enfeksiyonu ile demans arasında bir ilişki bulunmuştur (113). Bu çalışmada mekanizma net olarak ortaya konulamasa da geçmişteki bazı çalışmalarda H. Pylori'ye karşı oluşan antikor titresi Alzheimer hastalığı ile vasküler demans arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Olası mekanizmalar arasında ise nörotoksisite, defektif immün regülasyon ve apoptozis vardır (114-116). Nöromiyelitis optika (NMO) ile H. Pylori enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda su kanalı proteini aquaporin-4 (AQP4) ün H. Pylori'nin su kanalı proteini ile benzerlikler taşıdığı ve NMO hastalarında H. Pylori seroprevalansının sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (117, 118). Parkinson hastalığı ile H. Pylori enfeksiyonu ilişkisine odaklanan bir çalışmada ise retrospektif olarak taranan Parkinson hastalarında tanıdan önceki 5 yıllık süreçte H. Pylori eradikasyon tedavisi almanın hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (119). H. Pylori enfeksiyonu bazı çalışmalarda ise epilepsi ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki özellikle kötü prognozlu epilepsilerde speküle edilmiştir (120). Bu çalışmalara rağmen henüz epilepsi hastalarında rutin H. Pylori taraması önerilen bir uygulama değildir.

2.2.7.Tanı

2.2.7.1.H. Pylori Tanısında Kullanılan İnvaziv Olmayan Testler

Üre Nefes Testi: Test H. Pylori'nin sahip olduğu güçlü üreaz aktivitesine dayanır. ^{13}C veya ^{14}C işaretlenmiş üre oral yoldan hastaya verilir. Üre mide mukozasında H. Pylori ile karşılaşır ve üreaz enzimi üreyi amonyak ve işaretli CO_2 'ye parçalar. Birkaç dakika içinde işaretli CO_2 nefeste belirir. Hasta CO_2 toplayıcı bir sisteme 20 dakika kadar nefes verir. Kütle spektroskopi veya sintilasyon yöntemiyle ölçüm yapılarak H. Pylori varlığı saptanır (121). Tanısal değeri yüksek, kolay uygulanabilir ve basit bir testtir. Birçok çalışmada duyarlılık ve özgüllüğünün %90-95 olduğu gösterilmiştir (108, 121-123). H. Pylori tanısında kullanılan altın standart invaziv olmayan testtir. Asit baskılayıcı ilaç kullananlarda ve gastrik cerrahi geçirenlerde tanıda daha az değerlidir (8, 108, 109, 121, 122).

Dışkı antijen testi: Enzim immünoassay yöntemi ile dışkı örneklerinde H. Pylori antijeni (HPA) varlığına bakılma esasında dayanır. Yöntem, dışkı örneğindeki HPA'nın bu antijene özel antikorla kaplı kolloidal lateks partikülleri ile reaksiyona girmesi ve oluşan bileşiğin reaksiyon bölgesine kromatografik göçüne dayanır. Enfeksiyonun tanısında veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Monoklonal veya poliklonal test olarak uygulanabilir. Monoklonal test daha değerlidir. Tanısal değeri yüksek ve uygulaması kolay olan bir yöntemdir. Seksen dokuz çalışmanın sistematik derlemesinde duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %91 ve %93 bulunmuştur (123, 124). Ancak dışkı örnekleri bekletilmeden test edilmelidir. Eğer bekletilecek ise

çalışılana kadar -20 ile -80°C'de saklanmalıdır. Oda ısısında 2-3 gün bekletildiğinde testin duyarlılığı %60-69'a düşmektedir (8, 108, 109, 124-126).

İmmunolojik testler: Serumda, idrarda ve tükürükte yapılabilir.

Serum incelemeleri: Anti H. pylori IgG antikorlarının araştırılması temeline dayanır. Yaygın kullanılan, ucuz bir yöntem olmasına rağmen tanısal değeri düşüktür. Kullanılan kitlere göre doğruluk oranı değişiklik gösterebilir. Duyarlılık ve özgüllüğü %86-95 olarak bildirilmektedir. Ancak aktif enfeksiyon ile mikroorganizma ile daha önceden karşılaşmış olmayı ayırt edemez ve bu nedenle tedavi ve izlem konusunda testin değeri kısıtlıdır. Üre nefes testi ve dışkı antijen testinden en az iki hafta önce proton pompa inhibitörünün kesilmesi gerekirken serolojik testler asit baskılayıcı tedavi ve antibiyotiklerden etkilenmez. CagA ve VacA serumda serolojik olarak değerlendirilebilen diğer antijenlerdir. CagA pozitif olan H. Pylori suşlarının oluşturduğu inflamatuvar reaksiyon daha şiddetlidir (8, 123).

Ayrıca idrar ve tükürükte de serolojik testler yapılabilir. Fakat her ikisinin de duyarlılık ve özgüllüğü düşük olduğu için klinik kullanıma girememiştir.

2.2.7.2. H. Pylori Tanısında Kullanılan İnvaziv Testler

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi: Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında duodenal ülser, gastrik ülser, gastrik erozyonlar, eritematöz gastrit ve antral nodularite görülebileceği gibi normal bulgular da saptanabilir. Antral nodularitenin çocuklarda H. Pylori enfeksiyonu tanısında özgüllüğü (%98,5) ve pozitif öngörü değeri (%91,7) oldukça yüksektir (127).

Hızlı üreaz testi: Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında alınan antrum ve korpus biyopsi örneklerine uygulanan ucuz ve kolay bir tetkiktir. Test kitinde bulunan üre H. Pylori'nin üreaz aktivitesi ile karbondioksit ve amonyuma çevrilir. Bu test ile ilk bir saat içinde var olan H. Pylori'nin saptanabilme oranı %90'ın üzerindedir. Ancak bazen testin pozitifleşmesi için 24 saat kadar beklemek gerekebilir. Yalnızca hızlı üreaz testi pozitifliği H. Pylori eradikasyon tedavisi başlamak için yeterli kabul edilebilir (109, 128, 129).

Histopatolojik inceleme: Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında antrum ve korpustan alınan biyopsi örneklerinin Hemotoksilen-Eozin, Giemsa, Warthin-Starry gibi boyama yöntemleriyle boyanıp ışık mikroskopunda H. Pylori'nin gösterilmesi esasına dayanır. Duyarlılığı %93-98, özgüllüğü %95-98 olarak bulunmuştur. Hızlı üreaz testi ve histopatolojik incelemenin beraber kullanılmasının tanıda en etkili ve en ucuz yöntem olduğu bildirilmektedir. İmmunohistokimyasal boyama ile H. Pylori'nin gösterilmesi tanıda oldukça değerlidir ancak maliyeti oldukça yüksektir (109, 128, 129).

Kültür: Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında alınan gastrik biyopsi örneklerinden yapılacak kültürde H. Pylori'nin üretilmesi tanıda altın standart yöntemdir. Duyarlılığı %77-95, özgüllüğü %100 olarak bildirilmektedir. H. Pylori, oksijene duyarlı bir bakteri olduğu için örneklerin taşıma ve ekim aşamaları hızlı olmalıdır. Hastaların öncesinde antibiyotik kullanmış olmalarının yanlış negatif sonuca yol açması, bulaş riski, taşınma koşullarının üremeyi etkilemesi, sonuçların merkezden merkeze değişiklik göstermesi, pahalı olması ve uzun sürede sonuç alınması bu testin sınırlayıcı yönleridir (109, 128, 130).

Moleküler yöntemler: H. Pylori, kültürde zor ve geç üreyen bir bakteri olduğu için, moleküler yöntemler H. Pylori tanısında son yıllarda önem kazanmaya başlamıştır. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında alınan gastrik biyopsi örneklerinde, dışkıda ve tükürükte moleküler yöntemlerle H. Pylori DNA'sının varlığı araştırılabilir. Bu yöntemler ile ayrıca klaritromisin direnci, H. Pylori türleri arasındaki genetik farklılıklar ve virülans faktörleri de araştırılabilmektedir. Bu nedenle epidemiyolojik çalışmalarda tercih edilirler. Özellikle antibiyotik tedavisi sonrası gastrik mukozadaki bakteri sayısının kültür ile tespit edilemeyecek kadar az olduğu durumlarda moleküler yöntemler tanıda önem kazanır. Moleküler yöntemler kültüre göre daha pahalıdır ve deneyimli personele gereksinim vardır. Birçok merkezde rutin olarak kullanılmamaktadırlar. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ve real time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi en sık kullanılan nükleik asit temelli moleküler metotlardır. Bu yöntemlerin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olup çeşitli çalışmalarda %88-97 arasında bulunmuştur (109, 122, 131).

2.2.8. Tedavi

H. Pylori tedavisinin asıl amacı mikroorganizmanın tamamen ortadan kaldırılmasıdır. Tam bir eradikasyonun sağlanması sonrasında nüks oranları düşüktür. H. Pylori eradikasyonunda proton pompa inhibitörü ile birlikte 14 gün ikili antibiyotik ile klasik tedavi (klaritromisin, amoksisilin ve metronidazolden ikisi) çocuklar ve erişkinler için tüm dünyada kabul edilen ve Maastricht III uzlaşma raporunda önerilen ilk basamak tedavi şeklidir (109, 132). Klinik olarak uygun H.

Pylori tedavi rejimlerinde beklenen eradikasyon oranları en az %80 olmalıdır. Böyle bir etki sağlarken yan etki ve direnç gelişiminin indüklenme olasılığı da düşük olmalıdır. ABD’de birinci sıra tedavi ile elde edilen eradikasyon başarısı %70-85 düzeylerine inmişken ülkemizde ise bu oran 2000 yılından sonra daha da belirgin olmak üzere 2005 yılı itibariyle %61,1 seviyelerine kadar inmiştir. Sırasıyla 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004 ve 2005 yıllarında eradikasyon oranları %79,4, %83,7, %81,8, %75,1, %61,3, %65,6, %65,1, %55,3 ve sonunda %61,1 olarak bulunmuştur (133). Bu nedenle direnç gelişme oranını azaltacak, daha yüksek oranda eradikasyon sağlayacak ve hastaların iyi uyum gösterebileceği alternatif tedavi yaklaşımları gereksinimi vardır. Ardışık tedavi ilk basamakta kullanılacak etkili bir alternatif tedavi şekli olabilir. Bu rejimde proton pompa inhibitörü (4 hafta) ile beraber önce amoksisilin (5-7 gün) kullanılmakta, sonra amoksisilin kesilerek 5-7 gün klaritromisin, tetrasiklin ve nitroimidazol grubu antibiyotiklerden ikisi verilmektedir. Bu şekilde antibiyotik direnç oranlarının düşürülmesi hedeflenmektedir (125). Erişkinlerde ardışık tedavinin standart tedaviden daha etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (134-136). Birinci basamak tedavi sonrası eradikasyonun sağlanamadığı durumlarda ikinci basamak tedaviye geçilir. Burada hem erişkin hem de çocuklarda bizmut temelli dörtlü tedaviler önerilmektedir. İkinci basamak tedavide fenotipik ve genotipik testlerle duyarlılığı kanıtlanmadığı sürece klaritromisin kullanılması önerilmemektedir. Metronidazole direnç olmadığı durumlarda amoksisilin, metronidazol, bizmut ve proton pompa

inhibitöründen oluşan dörtlü tedavinin eradikasyon oranı %89 olarak bildirilmektedir (109, 137).

Tedavi bitiminden en az 4 hafta sonra H. Pylori'nin eradike olup olmadığı kontrol edilmelidir. Eğer hastanın kliniği nedeniyle tekrar üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapma endikasyonu yoksa eradikasyonun kontrolünde invaziv olmayan testler tercih edilmelidir. Üre nefes testi ilk tercih edilmesi gereken testtir. Eradikasyonun kontrolünde %94 duyarlılığa ve %95 özgüllüğe sahiptir. Monoklonal dışkı antijen testinin duyarlılık ve özgüllüğü biraz daha düşük olmakla beraber üre nefes testi yapılamadığı durumlarda veya yaş nedeniyle bu teste uyum gösteremeyen küçük çocuklarda kullanılması önerilmektedir (109).

3.GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışma için Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu ve Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi (GEAH) Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan onay alındıktan sonra Mart 2017 – Haziran 2017 tarihleri arasında GEAH Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne başvuran ve epilepsi tanısı olan olgulara ve/veya velilerine araştırma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve onay verenler çalışmaya dâhil edildi. Hastaların ve velilerinin sözlü ve yazılı onamları alındı. 6 aydan küçük, 18 yaşından büyük olanlar, son 4 hafta içerisinde sistemik antibiyotik tedavisi alanlar, son 2 hafta içerisinde proton pompa inhibitörü ve/veya Bizmut bileşenleri kullananlar ve gastrointestinal cerrahi geçirmiş olanlar çalışma dışı bırakıldı. Bu olguların demografik bilgileri, hastalık özellikleri, tedavileri ile ilgili bilgiler, mevcut nöbet durumları, beslenme şekilleri ve gastrointestinal sistemi ilgilendiren yakınmalarının olup olmadığı hazırlanan form ile kayıt altına alındı. GEAH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine ayaktan, epilepsi dışındaki çeşitli hastalıklar nedeniyle başvuran benzer demografik özelliklere sahip çocuklar ise kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya alındı. Kontrol grubunun demografik bilgileri ve gastrointestinal sistem yakınmaları olup olmadığı bilgileri kaydedildi.

Çalışma ve kontrol grubundaki olgulardan dışkı örnekleri alınarak GEAH Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Seroloji Laboratuvarı'nda H. Pylori dışkı antijen testi çalışıldı.Çalışma ve kontrol grubundaki çocuklar HPA pozitiflik oranları bakımından karşılaştırıldı.

Ayrıca çalışma grubundaki hastalar epilepsi tipi, nöbet tipi, geçirdikleri nöbet sayısı, mevcut nöbet durumu, kullandıkları AEİ sayısı, dirençli epilepsi ve gastrointestinal sistem semptomları olup olmadığına göre alt gruplara ayrılarak bu gruplardaki hastalar HPA pozitiflik oranları açısından karşılaştırıldı.

Dışkıda H. Pylori Antijeni Taraması:

H. Pylori dışkı antijen testi enzim immünoassay yöntemi ile dışkı örneklerinde HPA varlığını araştırır. Çalışma için olgulardan taze dışkı örnekleri alındı. Dışkı örneklerinde hızlı diagnostik test (kromojenik test) ile HPA tarandı (ABON Firması, Çin). Bu teknikte kullanılacak olan dışkı örnekleri herhangi bir koruyucu madde, kültür medyumu, deterjan ve başka maddeleri içermeyen temiz bir kaba alındı. Örnekler alındıktan sonra ya hemen ya da 2-8°C'de en fazla 48 saat bekletildikten sonra test edildi. Daha uzun süre bekletilecek örnekler -20°C veya daha düşük sıcaklıklarda muhafaza edildi. Ekstraksiyon tüpünün kapağına sabitlenmiş çubuk gaita örneğinin çeşitli yerlerine batırılarak yaklaşık 3 mm çapında (bir mercimek tanesi kadar) örnek alınıp tüpe aktarıldı. Kapağı sıkıca kapatılan tüp kuvvetle çalkalanarak homojen bir solüsyon elde edildi ve tüp birkaç dakika dik olarak bekletilerek partiküllerin dibe çökmesi beklendi. Sonuçta açık kahverengi, homojen bir solüsyon elde edilerek dışkı örneği emülsiyonu kit stripi

üzerine kondu ve bir renk oluşturmak üzere kitteki antikorla etkileşmesi beklendi. Bir adet kırmızı çizgi oluşması negatif, iki adet kırmızı çizgi oluşması pozitif sonuç olarak kabul edildi.

Verilerin Analizi:

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 20.0 paket programı ile analiz edildi. Kategorik sınıflandırılan değişkenler sıklık ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için “Pearson Ki-Kare” testi kullanıldı. Sonuçlar, p değerinin 0.05’den küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubunda 156, kontrol grubunda 156 olmak üzere toplam 312 çocuğun verileri analiz edildi.

4.1. Çalışma ve Kontrol Grubu Verilerinin Karşılaştırılması

Grupların Demografik Özellikleri ve Dışkıda HPA Pozitiflik Oranları: Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ortalaması ve cinsiyeti içeren demografik verileri ve dışkıda HPApozitiflik oranları açısından karşılaştırılması Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5: Çalışma ve kontrol gruplarının dışkıda HPA pozitiflik oranları açısından karşılaştırılması

	Çalışma grubu(n: 156)	Kontrol grubu (n: 156)	P değeri
Yaş Ortalaması	9,7±4,34	9,7±4,54	1,000
Cinsiyet (K/E)	72/84	84/72	0,337
HPA Pozitiflik Oranı	%16,6 (26/156)	%7,6 (12/156)	0,023

Yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı bakımından çalışma ve kontrol gruplarının verileri benzer olarak değerlendirildi (p=1,000 ve p=0,337; sırasıyla). Dışkıda

HPA pozitiflik oranı çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak saptandı (p=0,023).

4.2. Çalışma Grubundaki Diğer Parametrelere Göre Değerlendirme

Çalışma grubundaki hastaların hastalık özellikleri, tedavi özelliklerinin dışkıda HPA pozitiflik oranları ile ilişkisi açısından değerlendirilmesi Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6: Çalışma grubundaki diğer parametrelerin dışkıda HPA pozitiflik oranları ile ilişkisi

	HPA Pozitiflik Oranı (% (n/N))	P değeri
Epilepsi Tipi		
• Kriptojenik	15,6 (17/109)	0,642
• Semptomatik	19,1 (9/47)	
Geçirdiği Nöbet Sayısı		
• 1	12,5 (2/16)	0,875
• 2	14,3 (1/7)	
• ≥3	17,3 (23/133)	
Nöbet Tipi*		
• Jeneralize	16,7 (22/132)	0,503
• Parsiyel	13,6 (3/22)	
Son 1 Aydaki Nöbet Sayısı		
• 0	11,9 (12/101)	0,092
• 1	28,6 (2/7)	
• ≥2	25 (12/48)	
Halen Kullanmakta Olduğu İlaç Sayısı		
• 1	13,9 (14/101)	0,079
• 2	13,8 (4/29)	
• ≥3	30,8 (8/26)	
Dirençli Epilepsi		
• Var	22,6 (12/53)	0,176
• Yok	13,6 (14/103)	
GIS Semptomu		
• Var	17,9 (20/112)	0,637

• Yok	13,6 (6/44)
-------	-------------

**2 hastada hem jeneralize hem de parsiyel nöbet olduğu için denekler değerlendirme dışı bırakılmıştır*

Dışkıda HPA pozitiflik oranları ile epilepsi tipi, geçirilen nöbet sayısı, nöbet tipi, son 1 aydaki nöbet sayısı, kullanılan ilaç sayısı, epilepsinin dirençli olup olmaması ve GIS semptomlarının varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışma grubundaki hastaların yaş gruplarına göre HPA pozitiflik oranlarının karşılaştırılması Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Çalışma Grubundaki Hastaların Yaş Gruplarının HPA Pozitiflik Oranları Bakımından Karşılaştırılması

Yaş Grupları	HPA Pozitiflik Oranı (% (n/N))	P Değeri
6 ay-2 Yaş	25 (2/8)	0,558
3-6 Yaş	9,1 (3/33)	
7-12 Yaş	17,4 (12/69)	
13-18 Yaş	19,6 (9/46)	

Çalışma grubundaki hastaların yaş gruplarının HPA pozitiflik oranları bakımından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,558$).

Cinsiyete göre yapılan karşılaştırmada çalışma grubundaki kız ve erkeklerin HPA pozitifliği oranları benzer olarak saptandı (13/72 (%18,1) ve 13/84 (%15,5), sırasıyla; $p=0,674$).

5. TARTIŞMA

Epilepsi çocukluk çağının en sık görülen nörolojik hastalıklarındandır ve epilepsili hastaların çoğunluğu etiyolojik bakımdan idiyopatik grup içinde yer alsa da vasküler, travmatik, gelişimsel (serebral palsy gibi), enfeksiyöz, neoplastik, dejeneratif ve genetik hastalıklar epilepsiye neden olabilir (41).

H. Pylori enfeksiyonu tüm dünyada en yaygın hastalıklardan birisidir ve prevalansı yaş, sosyoekonomik durum ve coğrafi bölgeye göre ciddi değişiklik göstermektedir. Genel olarak dünya nüfusunun %70'inin H. Pylori ile enfekte olduğu kabul edilmektedir (89). H. Pylori'nin büyüme geriliği, bazı hematolojik hastalıklar (demir eksikliği anemisi, sideroblastik anemi, B12 vitamini eksikliği, megaloblastik anemi, idiopatik trombositopenik purpura), bazı immunolojik ve alerjik hastalıklar, iskemik kalp hastalıkları gibi gastrointestinal sistem dışı hastalık ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (108, 110, 111).

Pediyatrik epilepsili hastalarda H. Pylori enfeksiyonu sıklığını araştırmayı amaçladığımız bu çalışmada epilepsili hastalarda kontrol grubuna göre H. Pylori enfeksiyonunu daha sık olarak saptadık ($p=0,023$). Literatürde epilepsi ile H. Pylori enfeksiyonu arasındaki ilişkiye odaklanan çok az çalışma vardır. Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada epilepsili hastalarda sağlıklı insanlardan oluşan kontrol grubuna göre H. Pylori enfeksiyonu daha yüksek oranda saptanmıştır (120). Okuda ve arkadaşlarının yaptığı ve epilepsi hastaları ile diğer kronik

hastalar arasında H. Pylori enfeksiyonu sıklığını karşılaştıran çalışmada da benzer şekilde epilepsi hastalarında H. Pylori enfeksiyonu daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu çalışmada özellikle idiyopatik epilepside H. Pylori enfeksiyonunun daha yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (12). Bu çalışmaların aksine, Asadi-Pooya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarında ise temporal lob epilepsili hastalar, idiyopatik jeneralize epilepsili hastalar ve sağlıklı deneklerden oluşan 3 grup arasında H. Pylori enfeksiyonu sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (138). Bizim çalışmamız bu konudaki pediatrik hastalarda yapılmış bilinen ilk çalışmadır. Sonuçlarımız, Öztürk'ün ve Okuda'nın sonuçlarıyla benzer olarak değerlendirildi.

H. Pylori enfeksiyonu ile nörolojik hastalıklar arasındaki ilişkinin mekanizması net olarak bilinmemektedir. Olası mekanizmalar içerisinde en çok öne çıkan immünolojik mekanizmalardır. Nöbetler, H. Pylori enfeksiyonuna bağlı immünolojik mekanizmalar tarafından tetiklenebilir. Literatürde bu konuyu aydınlatmayı hedefleyen çalışmalar mevcuttur. Nöbet bozukluklarının patogenezinde immünolojik mekanizmaların önemli bir rolü olabileceği fikri ilk kez Walker tarafından ortaya atılmıştır (139). Karpiak ve arkadaşları, beyindeki gangliozidlere karşı oluşan antikorların indüklediği nöbetler üzerine bir çalışma yapmışlardır ve bu çalışmada antikorların nöbetleri tetikleyebileceği speküle edilmiştir (140). Ettlinger ve Lowrie, epileptik deşarjların, doku destrüksiyonu sonucu veya enfektif bir ajan tarafından salınan bir antijene karşı oluşan otoimmün bir cevabın sonucu olabileceği hipotezini ortaya atmışlardır (141).

İnflamatuvar sinyallerin de epilepsi oluşumunda rolü olabileceği ve bu sinyallere aracılık eden moleküllerin de epilepsiye predispoze oldukları bildirilmiştir (142, 143). Kountouras ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Alzheimer hastalığına sahip deneklerin oluşturduğu grupta kontrol grubuna göre H. Pylori enfeksiyonu daha sık saptanmıştır. Bu çalışmada H. Pylori'nin, Alzheimer hastalığının patofizyolojisine platelet aktivasyonu, büyük miktarlarda sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , interferon-gamma) gibi pro-inflamatuvar ve vazoaktif ajanların salınması, eikozanoidler ve akut faz reaktanları (fibrinojen, C-reaktif protein (CRP)), endotel ve H. Pylori antijenleri arasındaki benzerlik, reaktif oksijen metabolitleri ve lipid peroksidlerin üretimi gibi mekanizmalar aracılığıyla etki edebileceği bildirilmiştir (144). Friedman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da H. Pylori enfeksiyonunun inflamatuvar sitokinler aracılığıyla beyni etkileyebileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin, matriks metalloproteinlerinin artışında rol aldığı bir mekanizma aracılığıyla oluşan kan-beyin bariyeri hasarında rol alabileceği bildirilmiştir. Bu şekilde oluşacak bir kan-beyin bariyeri hasarının epilepsi patogenezinde ciddi rolü olabileceği bildirilmiştir (145). Biz de H. Pylori enfeksiyonunun yarattığı kronik inflamasyonun epilepsiye yatkınlık oluşturabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda epilepsi tipini etiyolojik olarak kriptojenik ve semptomatik olarak iki başlık altında sınıflandırdık. Okuda'nın yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde hastaların kriptjenik/idiyopatik ve diğer epilepsiler olarak sınıflandırıldığı görülmekteyken Öztürk ve arkadaşlarının çalışmasında yalnızca kriptojenik epilepsi tanısı olan hastalar çalışmada yer almıştır. Hem

Öztürk hem de Okuda çalışmalarında kriptojenik/idiyopatik epilepsi tanısı olan hastalarda kontrol grubuna göre H. Pylori enfeksiyonu oranını daha yüksek olarak saptamışlardır (12, 120). Çalışmamızda kriptojenik epilepsi ve semptomatik epilepsi arasında H. Pylori enfeksiyonu sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (%15,6, %19,1, sırasıyla; p=0,642).

Asadi-Pooya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada idiyopatik jeneralize epilepsi hastaları ile temporal lob epilepsi hastaları H. Pylori enfeksiyonu varlığı açısından karşılaştırılmış ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (138). Bizim çalışmamızda, çalışma grubundaki hastaların nöbet tipinin jeneralize veya parsiyel olmasına göre HPA pozitiflik oranları arasında anlamlı bir fark yoktu (%16,7, %13,6, sırasıyla; p=0,503).

Çalışma grubundaki hastaların geçirmiş olduğu nöbet sayıları (1, 2 ve ≥ 3) ile HPA pozitiflik oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (%12,5, %14,3, %17,3, sırasıyla; p=0,875). Ayrıca hastaların mevcut nöbet durumunu sorgulamak için son bir aydaki nöbet sayıları açısından değerlendirme yapıldığında (0, 1 ve ≥ 2) son 1 ayda 1 veya 1'den daha fazla nöbet geçiren deneklerde hiç geçirmeyenlere göre HPA pozitiflik oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (%11,9, %28,6 ve %25, sırasıyla; p=0,092). Hastalarda dirençli epilepsi olup olmamasıyla HPA pozitiflik oranı arasındaki ilişkiye bakıldığında ise dirençli epilepsi olanlarda olmayanlara göre HPA pozitiflik oranı arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (%22,6, %13,6, sırasıyla; p=0,176).

Çalışmamızda hastaları tedavileri açısından 3 gruba ayırdık (kullandıkları ilaç sayısına göre 1, 2 ve ≥ 3). Bu grupların HPA pozitiflik oranları açısından kıyaslandığında 1 AEİ kullanan, 2 AEİ kullanan ve ≥ 3 AEİ kullanan hastalar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (%13,9, %13,8 ve %30,8, sırasıyla; $p=0,079$). Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada H. Pylori enfeksiyonun kötü prognozlu epilepsiler ile ilişkisinin olabileceği bildirilmiştir. Buna göre kötü prognozlu epilepsiye sahip hastalarda iyi prognozlu epilepsilere göre dışkı HPA pozitiflik oranı daha yüksek bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır (120). Dirençli epilepsilerde H. Pylori enfeksiyonunu tedavi etmenin nöbet sıklığı üzerine olan etkilerini araştıran Asadi-Pooya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise H. Pylori enfeksiyonu tedavisinden sonra nöbet sıklığı azalsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (146).

Gastrointestinal sistem yakınmaları ile H. Pylori enfeksiyonu arasındaki ilişkiye odaklanan literatürde birçok çalışma mevcuttur. Leo ve arkadaşlarının yaptığı, bu konuyu ele alan otuz dokuz çalışmayı analiz eden bir çalışmada nonspesifik karın ağrısı, rekürren karın ağrısı, epigastrik ağrı, kusma, ishal, kabızlık, flatus, bulantı, dispepsi, halitozis, reflü ve postprandiyal şişlik gibi gastrointestinal yakınmalar ile H. Pylori enfeksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (148). Çalışmamızdaki bulgular da bununla paraleldi. Çalışma grubundaki hastaları gastrointestinal semptomların olup olmamasında göre iki grupta HPA pozitiflik oranı açısından kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık (%17,9, %13,6, sırasıyla; $p=0,637$).

Çalışmamızda, çalışma grubundaki hastaları 6 ay-2 yaş, 3-6 yaş, 7-12 yaş ve 13-18 yaş olarak sınıflandırdık. Bu yaş gruplarının HPA pozitiflik oranları bakımından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,558$). Çocukluk çağı H. Pylori enfeksiyonunun epidemiyolojisi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur ve bu çalışmaların sonuçları çeşitlidir. Ülkemizde yapılan en kapsamlı çalışmalardan birinde 5 yaş altında çocuklarda seropozitivite %19–45, 5–10 yaşları arasında %50–62 arasında bulunmuştur (96). Epidemiyolojik çalışmalardaki sonuçların farklı olmasının nedeni H. Pylori enfeksiyonunun birçok faktörden direkt olarak etkilenmesidir.

Çalışmamızda, çalışma grubundaki kız ve erkek hastaları HPA pozitiflik oranları açısından karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık ($p=0,674$). İbrahim ve arkadaşlarının erişkin ve pediatrik hastaları içeren 244 çalışmayı inceleyen bir meta-analizinde hem erişkin hem de pediatrik hasta popülasyonunda erkek cinsiyetin daha yüksek H. Pylori enfeksiyonu prevalansına sahip olduğu bildirilmiştir. Çocuklarda bu farkın muhtemelen nedeni olarak kız çocuklarında erkek çocuklara göre daha sık üriner sistem enfeksiyonu görülmesinden dolayı daha sık sistemik antibiyotik kullanımı olması ve bunun da H. Pylori kolonizasyonunu zorlaştırması olarak gösterilmiştir (149).

Sonuç olarak çalışmamızda epilepsi hastalığı olan pediatrik hastalarda olmayanlara göre H. Pylori enfeksiyonu oranı daha yüksek olarak saptanmıştır. Ancak H. Pylori enfeksiyonu ile nöbet sıklığı ve dirençliliği arasında herhangi bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Çocukluk yaş grubunda epilepsi etiolojisinde H.

Pylori'nin rolünü tam olarak ortaya koymak için daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Epileptik çocuk hastalarda epileptik olamayanlara göre HPA pozitiflik oranı daha yüksek olarak saptandı.

- HPA pozitiflik oranları ile hastaların epilepsi tipi, geçirdiği nöbet sayısı, nöbetin tipi, mevcut nöbet durumu, kullanmakta olduğu AEİ sayısı, dirençli epilepsi olup olmadığı ve gastrointestinal semptomu olup olmadığı gibi faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi yoktu.

- Çalışma grubundaki hastaların yaş gruplarının HPA pozitiflik oranları bakımından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

- Çalışma grubunda erkek ve kız cinsiyet arasında HPA pozitiflik oranları benzer olarak saptandı.

- H. Pylori enfeksiyonu ile pediatrik epilepsiler arasındaki etiyolojik ilişkiyi ortaya koyabilmek için ve bu enfeksiyonu tedavi etmenin pediatrik epilepsi hastalarında nöbet sıklığını azaltmaya katkı sağlayıp sağlayamadığına dair yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKÇA

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
2. de Bittencourt PR, Adamolekun B, Bharucha N, Carpio A, Cossio OH, Danesi MA, et al. Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia*. 1996;37(11):1121-7.
3. Brodie MJ, Shorvon SD, Canger R, Halasz P, Johannessen S, Thompson P, et al. Commission on European Affairs: appropriate standards of epilepsy care across Europe. ILEA. *Epilepsia*. 1997;38(11):1245-50.
4. Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia*. 2006;47(3):626-30.
5. Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics*. 2012;129(2):256-64.
6. Serdaroğlu A, Gücüyener K. Türkiye’de epilepsi prevalansı, o-codec çalışması. Hacettepe Üniversitesi XIV Çocuk nörolojisi sürekli eğitim semineri epilepsi genetiği. 1997:20-1.
7. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J, Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001;42(9):1212-8.
8. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev*. 1997;7:20-41.
9. Us D, Hascelik G. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* Infection in an Asymptomatic Turkish Population. 1998;37:148-80.
10. Ozen A, Ertem D, Pehlivanoglu E. Natural History and Symptomatology of *Helicobacter pylori* in Childhood and Factors Determining the Epidemiology of Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006(42):398-404.
11. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A. Age at establishment of *helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma gastric ulcer and duodenal ulcer risk. *Cancer res*. 1995;55 (3):562-5.
12. Okuda M, Miyashiro E, Nakazawa T, Minami K, Koike M. *Helicobacter pylori* infection and idiopathic epilepsy. *The American journal of medicine*. 2004(116.3):209-10.
13. Kountouras J, Tsolaki M, Gavalas E, Boziki M, Zavos C, Karatzoglou P, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer disease. *Neurology*. 2006(66):938-40.
14. Kohda K, Kuga T, Kogawa K, Kanisawa Y, Koike K, Kuroiwa G, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002(118):584—8.
15. Choe YH, Know YS, Jung MK, Kang SK, Hwang TS, Hong YC. *Helicobacter pylori* associated iron-deficiency anemia in adolescent female athletes. *J Pediatr*. 2002(139):100-4.
16. Eeg-Olofsson O. Virological and immunological aspects of seizure disorders. *Brain & development*. 2003;25(1):9-13.

17. Yazar S, Arman F, Yalcin S, Demirtas F, Yaman O, Sahin I. Investigation of probable relationship between *Toxoplasma gondii* and cryptogenic epilepsy. *Seizure*. 2003;12(2):107-9.
18. Kejariwal D, Roy S, Sarkar N. Seizure associated with acute hepatitis E. *Neurology*. 2001;57(10):1935.
19. Ozturk A, Ozturk CE, Ozdemirli B, Yucel M, Bahcebasi T. *Helicobacter pylori* infection in epileptic patients. *Seizure*. 2007;16(2):147-52.
20. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
21. Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A. A practical clinical definition of epilepsy: An International League Against Epilepsy official report. *Epilepsia*. 2014;55:1-8.
22. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
23. Conrad LI. Epilepsy in Babylonia. 1995(39):120-1.
24. Yeni N, Bora I. Epilepsinin Tarihçesi, Epidemiyolojisi ve Prognozu. 2013:1035-7.
25. Jackson JH. On the Anatomical Investigation of Epilepsy and Epileptiform Convulsions. *British medical journal*. 1873;1(645):531-3.
26. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Current opinion in neurology*. 2003;16(2):165-70.
27. Leonardi M, Ustun TB. The global burden of epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 6:21-5.
28. Wallace SJ. Febrile seizures. *Epilepsy in children* London: Arnold. 2004:123-30.
29. Karaağaç N, Yeni S, Şenocak M, Bozluogay M, Savrun FK, Özdemir H, et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia*. 1999;40(5):637-42.
30. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'dell C, Alemany M, Newstein D, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics*. 1996;98(2):216-25.
31. Schmidt D, Gram L. A practical guide to when (and how) to withdraw antiepileptic drugs in seizure-free patients. *Drugs*. 1996;52(6):870-4.
32. Sillanpää M. Long-term outcome of epilepsy. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*. 2000;2(2):79-88.
33. Baruzzi A, Procaccianti G, Tinuper P, Lugaresi E. Anti-epileptic drug withdrawal in childhood epilepsy: Preliminary results of a prospective study. *Diagnostic and therapeutic problems in pediatric epileptology* Elsevier Science. 1988:117-23.
34. McNamara JO. Emerging insights into the genesis of epilepsy. *Nature*. 1999;399:A15-A22.
35. McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annual review of physiology*. 2001;63(1):815-46.
36. Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. *The New England journal of medicine*. 2003;349(13):1257-66.
37. Sejima H, Ito M, Kishi K, Tsuda H, Shiraishi H. Regional excitatory and inhibitory amino acid concentrations in pentylenetetrazol kindling and kindled rat brain. *Brain and Development*. 1997;19(3):171-5.
38. Meldrum B, Garthwaite J. Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. *Trends in pharmacological sciences*. 1990;11(9):379-87.

39. Schomer DL, Da Silva FL. *Niedermeyer's electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
40. Öge A. *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nöroloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2004:279-309.
41. ALLEN HAUSER W, Annegers J, Kurland L. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*. 1991;32(4):429-45.
42. Luciano D. Partial seizures of frontal and temporal origin. *Neurologic clinics*. 1993;11(4):805.
43. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL, Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel β 1 subunit gene SCN1B. *Nature genetics*. 1998;19(4):366-70.
44. Bianchi A, Avanzini G, Bernardina B, Canger R, Tassinari C, Vigeveno F, et al. Concordance of clinical forms of epilepsy in families with several affected members. *Epilepsia*. 1993;34(5):819-26.
45. Annegers J, Hauser W, Anderson V, Kurland L. The risks of seizure disorders among relatives of patients with childhood onset epilepsy. *Neurology*. 1982;32(2):174-.
46. Singh R, McKinlay Gardner R, Crossland KM, Scheffer IE, Berkovic SF. Chromosomal abnormalities and epilepsy: a review for clinicians and gene hunters. *Epilepsia*. 2002;43(2):127-40.
47. Sorge G, Sorge A. Epilepsy and chromosomal abnormalities. *Italian journal of pediatrics*. 2010;36(1):36.
48. Sharma S, Prasad AN. Genetic testing of epileptic encephalopathies of infancy: an approach. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2013;40(01):10-6.
49. Uusimaa J, Gowda V, McShane A, Smith C, Evans J, Shrier A, et al. Prospective study of POLG mutations presenting in children with intractable epilepsy: prevalence and clinical features. *Epilepsia*. 2013;54(6):1002-11.
50. Whiting S, Duchowny M. Topical Review: Clinical Spectrum of Cortical Dysplasia in Childhood: Diagnosis and Treatment Issues. *Journal of child neurology*. 1999;14(12):759-71.
51. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *The American Journal of Human Genetics*. 2001;68(1):64-80.
52. Webb D, Fryer A, Osborne J. On the incidence of fits and mental retardation in tuberous sclerosis. *Journal of medical genetics*. 1991;28(6):395-7.
53. Leventer R, Phelan E, Coleman L, Kean M, Jackson G, Harvey A. Clinical and imaging features of cortical malformations in childhood. *Neurology*. 1999;53(4):715-.
54. Hadjipanayis A, Hadjichristodoulou C, Youroukos S. Epilepsy in patients with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1997;39(10):659-63.
55. Delgado MR, Riela AR, Mills J, Pitt A, Browne R. Discontinuation of antiepileptic drug treatment after two seizure-free years in children with cerebral palsy. *Pediatrics*. 1996;97(2):192-7.
56. Margerison J, Corsellis J. Epilepsy and the temporal lobes. *Brain*. 1966;89(3):499-530.
57. de Lanerolle NC, Brines M, Williamson A, Kim JH, Spencer DD. Neurotransmitters and their receptors in human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research Supplement*. 1992;7:235-50.

58. Mohamed A, Wyllie E, Ruggieri P, Kotagal P, Babb T, Hilbig A, et al. Temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis in pediatric candidates for epilepsy surgery. *Neurology*. 2001;56(12):1643-9.
59. Pinto AR, de Bittencourt PRM. Infection and postinfective causes of epilepsy. *Epilepsy in children: Arnold, London; 2004*. p. 76-80.
60. Appleton R, Demellweek C. Post-traumatic epilepsy in children requiring inpatient rehabilitation following head injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2002;72(5):669-72.
61. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia*. 2001;42(4):515-24.
62. Annegers JF, Grabow JD, Groover RV, Laws ER, Elveback LR, Kurland LT. Seizures after head trauma A population study. *Neurology*. 1980;30(7):683-.
63. Akdağ G, Algin Dİ, Erdiñç OO. EPİLEPSİ/EPİLEPSY. *OSMANGAZİ JOURNAL OF MEDICINE*. 2016;38.
64. Berg A, Berkovic S, Brodie M, Buchhalter J, Cross J, van Emde Boas W, et al. Mosh? SL, Nordli D., Plouin P., Scheffer IE Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-85.
65. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998;39(9):1006-13.
66. Loddenkemper T, Kellinghaus C, Wyllie E, Najm IM, Gupta A, Rosenow F, et al. A proposal for a five-dimensional patient-oriented epilepsy classification. *Epileptic disorders*. 2005;7(4):308-16.
67. Lüders HO. *Textbook of epilepsy surgery: CRC Press; 2008*.
68. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
69. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(6):1052-7.
70. Shorvon SD. The causes of epilepsy: changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years. *Epilepsia*. 2011;52(6):1033-44.
71. Bora S, Yeni S, Gürses C. *Epilepsi*. s: 707-734, 1. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2008.
72. Lesser RP. Psychogenic seizures. *Neurology*. 1996;46(6):1499-507.
73. Okubo Y, Matsuura M, Asai T, Asai K, Kato M, Kojima T, et al. Epileptiform EEG discharges in healthy children: prevalence, emotional and behavioral correlates, and genetic influences. *Epilepsia*. 1994;35(4):832-41.
74. Borusiak P, Zilbauer M, Jenke AC. Prevalence of epileptiform discharges in healthy children—new data from a prospective study using digital EEG. *Epilepsia*. 2010;51(7):1185-8.
75. Carpay J, Weerd Ad, Schimsheimer R, Stroink H, Brouwer O, Peters A, et al. The diagnostic yield of a second EEG after partial sleep deprivation: a prospective study in children with newly diagnosed seizures. *Epilepsia*. 1997;38(5):595-9.
76. Mizrahi EM. Electroencephalographic/polygraphic/video monitoring in childhood epilepsy. *The Journal of pediatrics*. 1984;105(1):1-9.
77. Asadi-Pooya AA, Hojabri K. Risk factors for childhood epilepsy: a case-control study. *Epilepsy & Behavior*. 2005;6(2):203-6.

78. Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, Van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia*. 2002;43(4):365-85.
79. Mohanraj R, Brodie M. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *European journal of neurology*. 2006;13(3):277-82.
80. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(5):314-9.
81. Chayasirisobhon S. The mechanisms of medically refractory temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Taiwan*. 2009;18(3):155-60.
82. Peltola J, Kulmala P, Isojärvi J, Saiz A, Latvala K, Palmio J, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology*. 2000;55(1):46-50.
83. Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia*. 2005;46(6):858-77.
84. Lazarowski A, Czornyj L, Lubienieki F, Girardi E, Vazquez S, D'giano C. ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(s5):140-9.
85. Bournissen FG, Moretti ME, Juurlink DN, Koren G, Walker M, Finkelstein Y. Polymorphism of the MDR1/ABCB1 C3435T drug-transporter and resistance to anticonvulsant drugs: A meta-analysis. *Epilepsia*. 2009;50(4):898-903.
86. Mosyagin I, Runge U, Schroeder HW, Dazert E, Vogelgesang S, Siegmund W, et al. Association of ABCB1 genetic variants 3435C> T and 2677G> T to ABCB1 mRNA and protein expression in brain tissue from refractory epilepsy patients. *Epilepsia*. 2008;49(9):1555-61.
87. Zimprich F, Sunder-Plassmann R, Stogmann E, Gleiss A, Dal-Bianco A, Zimprich A, et al. Association of an ABCB1 gene haplotype with pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2004;63(6):1087-9.
88. Dooley CP. Background and historical considerations of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology clinics of North America*. 1993;22(1):1-4.
89. Pretolani S, Bonvicini F, Garbarrini G. *Epidemiology. Helicobacter pylori (An Atlas)*, (Eds), Malfertheiner, P., Michetti, P., Price, A. London, Science press Ltd. 1996;2:12-6.
90. Goodwin C. How *Helicobacter pylori* acquired its name, and how it overcomes gastric defence mechanisms. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 1994;9(S1).
91. Yamada T, Searle JG, Ahnen D, Aipers DH, Greenberg HB, Gray M, et al. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Jama*. 1994;272(1):65-9.
92. Kitadai Y, Sasaki T, Kuwai T, Nakamura T, Bucana C, Fidler I. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, 7–14 June 1994. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1994;61:1-241.
93. Dunn B, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* *Clin Microbiol Rev*. 1997;10:720-41.
94. Czinn SJ. *Helicobacter pylori* infection: detection, investigation, and management. *The Journal of pediatrics*. 2005;146(3):S21-S6.
95. Daugule I, Rowland M. *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter*. 2008;13 Suppl 1:41-6.
96. Crone J, Gold BD. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter*. 2004;9 Suppl 1:49-56.

97. AyŞe Selimoğlu M, Ertekin V, Inandi T. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children living in eastern Turkey. *Pediatrics international*. 2002;44(6):666-9.
98. Ertem D, Harmanci H, Pehlivanoglu E. *Helicobacter pylori* infection in Turkish preschool and school children: role of socioeconomic factors and breast feeding. *Turkish journal of pediatrics*. 2003;45(2):114-22.
99. Altuglu I, Sayiner AA, Ozacar T, Egemen A, Bilgic A. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in a pediatric population. *The Turkish journal of pediatrics*. 2001;43(2):125-7.
100. Unvanı A-S, Morinda H, Arağtırılması E, Apoptotik H, TARHAN T, Geninde O, et al. Doçentlik Tarihi: 1991 Profösörlük Tarihi: 2007 5. Yönetilen Yüksek Lisans ve Doktora Tezleri 5.1. Yüksek Lisans Tezleri. *Experientia*. 1982;38(1):117-8.
101. ALTINDİŞ M, ÖZDEMİR M. HELICOBACTER PYLORİ ve TANISI. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2003;4(2).
102. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical microbiology reviews*. 2006;19(3):449-90.
103. Crabtree J, Wyatt J, Trejdosiewicz L, Peichl P, Nichols P, Ramsay N, et al. Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal, and neoplastic gastroduodenal mucosa. *Journal of clinical pathology*. 1994;47(1):61-6.
104. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Imanishi J. *Helicobacter pylori* cagA gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. *Gastroenterology*. 1996;110(6):1744-52.
105. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(1):60-9.
106. Fox JG, Beck P, Dangler CA, Whary MT, Wang TC, Shi HN, et al. Concurrent enteric helminth infection modulates inflammation and gastric immune responses and reduces *Helicobacter*-induced gastric atrophy. *Nature medicine*. 2000;6(5):536-42.
107. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, Mugitani K, Iwane M, Nakamura H, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *International journal of cancer*. 2004;109(1):138-43.
108. Rowland M, Drumm B. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease in children. *Current opinion in pediatrics*. 1995;7(5):553-9.
109. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56(6):772-81.
110. Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, Fagoonee S, Roccarina D, Gasbarrini A. *Helicobacters* and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2009;14(s1):58-68.
111. Soylu ÖB, Ozturk Y. *Helicobacter pylori* infection: effect on malnutrition and growth failure in dyspeptic children. *European journal of pediatrics*. 2008;167(5):557-62.
112. Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura: an update. *Helicobacter*. 2004;9(4):342-6.
113. Huang W-S, Yang T-Y, Shen W-C, Lin C-L, Lin M-C, Kao C-H. Association between *Helicobacter pylori* infection and dementia. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014;21(8):1355-8.
114. Malaguarnera M, Bella R, Alagona G, Ferri R, Carnemolla A, Pennisi G. *Helicobacter pylori* and Alzheimer's disease: a possible link. *European journal of internal medicine*. 2004;15(6):381-6.

115. Kountouras J, Zavos C, Gavalas E, Boziki M, Chatzopoulos D, Katsinelos P. Normal-tension glaucoma and Alzheimer's disease: Helicobacter pylori as a possible common underlying risk factor. *Medical hypotheses*. 2007;68(1):228-9.
116. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. Induction of apoptosis as a proposed pathophysiological link between glaucoma and Helicobacter pylori infection. *Medical hypotheses*. 2004;62(3):378-81.
117. Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Yonekawa T, Masaki K, Sato S, et al. Distinct genetic and infectious profiles in Japanese neuromyelitis optica patients according to anti-aquaporin 4 antibody status. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012:jnnp-2012-302925.
118. Kountouras J, Zavos C, Deretzi G, Gavalas E, Chatzopoulos D, Katsinelos P, et al. Potential implications of Helicobacter pylori-related neutrophil-activating protein. *World journal of gastroenterology*. 2012;18(5):489-90.
119. Nielsen HH, Qiu J, Friis S, Wermuth L, Ritz B. Treatment for Helicobacter pylori infection and risk of Parkinson's disease in Denmark. *European journal of neurology*. 2012;19(6):864-9.
120. Ozturk A, Ozturk CE, Ozdemirli B, Yucel M, Bahçebaşı T. Helicobacter pylori infection in epileptic patients. *Seizure*. 2007;16(2):147-52.
121. Savarino V, Vigneri S, Celle G. The 13C urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Gut*. 1999;45(suppl 1):I18-I22.
122. Mégraud F, pylori EPTFoH. Comparison of non-invasive tests to detect Helicobacter pylori infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *The Journal of pediatrics*. 2005;146(2):198-203.
123. Gatta L, Ricci C, Tampieri A, Vaira D. Non-invasive techniques for the diagnosis of Helicobacter pylori. 2003:489-96.
124. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection: a systematic review. *Helicobacter*. 2004;9(4):347-68.
125. López T, Quesada M, Almirall J, Sanfeliu I, Segura F, Calvet X. Usefulness of Non-invasive Tests for Diagnosing Helicobacter pylori Infection in Patients Undergoing Dialysis for Chronic Renal Failure. *Helicobacter*. 2004;9(6):674-80.
126. Krogfelt KA, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2005;10(s1):5-13.
127. Bahú MdGS, da Silveira TR, Maguilnick I, Ulbrich-Kulczynski J. Endoscopic nodular gastritis: an endoscopic indicator of high-grade bacterial colonization and severe gastritis in children with Helicobacter pylori. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2003;36(2):217-22.
128. Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. Helicobacter pylori diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006;35(2):229-47.
129. Levin DA, Watermeyer G, Mohamed N, Epstein D, Hlatshwayo S, Metz D. Evaluation of a locally produced rapid urease test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *South African Medical Journal*. 2007;97(12):1281-4.
130. Young K, Akyon Y, Rampton D, Barton S, Allaker R, Hardie J, et al. Quantitative culture of Helicobacter pylori from gastric juice: the potential for transmission. *Journal of medical microbiology*. 2000;49(4):343-7.
131. Rüssmann H, Kempf VA, Koletzko S, Heesemann J, Autenrieth IB. Comparison of fluorescent in situ hybridization and conventional culturing for detection of Helicobacter pylori in gastric biopsy specimens. *Journal of clinical microbiology*. 2001;39(1):304-8.

132. Ozturk Y, Ozen H, Pehlivanoglu E. Preventive approaches for intrafamilial *H. pylori* transmission as an efficient target strategy to decrease the prevalence of the infection in developing countries. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2013;24(3):297-8.
133. Kadayifci A, Buyukhatipoglu H, Savas MC, Simsek I. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clinical therapeutics*. 2006;28(11):1960-6.
134. Hassan C, De Francesco V, Zullo A, Scaccianoce G, Piglionica D, Ierardi E, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharmacotherapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;18(6):641-6.
135. De Francesco V, Zullo A, Margiotta M, Marangi S, Burattini O, Berloco P, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;19(4):407-14.
136. Vaira D, Zullo A, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, et al. Sequential Therapy versus Standard Triple-Drug Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2007;146(8):556-63.
137. Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, Bretagne JF, Courillon-Mallet A, De Korwin JD, et al. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;18(8):791-7.
138. Asadi-Pooya AA, Dehghani SM, Petramfar P, Emami M, Mahmoodi M. *Helicobacter pylori* infection in patients with epilepsy. *Seizure*. 2012;21(1):21-3.
139. Walker A. Allergic phenomena as basic mechanism in epilepsy. *Basic mechanisms of the epilepsies* Churchill, London. 1969;812.
140. Karpiak SE, Yung-yu LH, Rapport MM. Immunological model of epilepsy: epileptiform activity induced by fragments of antibody to GM1 ganglioside. *Journal of neuroimmunology*. 1982;3(1):15-21.
141. Ettliger G, Lowrie M. An immunological factor in epilepsy. *The Lancet*. 1976;307(7974):1386.
142. Lorenz R. Clinical study: epileptic seizures may modify cytokine secretion in patients suffering from epilepsy and in experimental animals. *Neuro endocrinology letters*. 2001;22(5):330.
143. Kanemoto K, Kawasaki J, Miyamoto T, Obayashi H, Nishimura M. Interleukin (IL)-1 β , IL-1 α , and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. *Annals of neurology*. 2000;47(5):571-4.
144. Kountouras J, Tsolaki M, Gavalas E, Boziki M, Zavos C, Karatzoglou P, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;66(6):938-40.
145. Friedman A, Kaufer D, Heinemann U. Blood-brain barrier breakdown-inducing astrocytic transformation: novel targets for the prevention of epilepsy. *Epilepsy research*. 2009;85(2):142-9.
146. Asadi-Pooya AA, Dehghani SM, Emami M. Effect of treating *helicobacter pylori* infection on seizure frequency in patients with refractory epilepsy. *Iranian journal of neurology*. 2011;10(3-4):51.

147. Jahromi SR, Togha M, Fesharaki SH, Najafi M, Moghadam NB, Kheradmand JA, et al. Gastrointestinal adverse effects of antiepileptic drugs in intractable epileptic patients. *Seizure*. 2011;20(4):343-6.
148. Spee LA, Madderom MB, Pijpers M, van Leeuwen Y, Berger MY. Association between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in children. *Pediatrics*. 2010:peds. 2010-0941.
149. Ibrahim A, Morais S, Ferro A, Lunet N, Peleteiro B. Sex-differences in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in pediatric and adult populations: Systematic review and meta-analysis of 244 studies. *Digestive and Liver Disease*. 2017.

