

T.C.
FATİH ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

**HELİKOBAKTER PİLORİ ERADİKASYONUNUN KAN BASINCI ve
PROTEİNÜRİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Timuçin AYDOĞAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cansel TÜRKAY

ANKARA
Haziran 2010

İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji uzmanlık eğitimlerim boyunca en güzel şekilde yetişmem için tüm gayret ve fedakarlıklarını benden hiçbir zaman esirgemeyen, büyük bir sabır ve olgunlukla her zaman yanımda olan, herşeyi kendisinden öğrendiğim, daima sevgi, saygı ve şükranla hatırlayacağım kıymetli hocam **Prof. Dr. Cansel TÜRKAY**'a, tez çalışmalarında büyük katkılarını gördüğüm Biyokimya anabilim dalı öğretim üyesi **Doç. Dr. Ferah ARMUTÇU** ve Biyokimya anabilim dalı araştırma görevlilerine, Kardiyoloji anabilim dalı öğretim üyesi **Yard. Doç. Dr. Yusuf SELÇOKİ**, Kardiyoloji anabilim dalı araştırma görevlileri ve hemşirelerine, kendileriyle çalışmaktan büyük zevk aldığım İç Hastalıkları anabilim dalı öğretim üyeleri, araştırma görevlileri ve endoskopi hemşirelerine, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan **annem** ve **babama**, yoğun çalışma temposu zamanında sabırla beni destekleyen fedakar **eşime**; en içten teşekkürlerimi borç biliyorum.

Dr. Timuçin AYDOĞAN

Haziran 2010

ANKARA

İÇİNDEKİLER:

SAYFA:

A- GİRİŞ ve AMAÇ	1
B- GENEL BİLGİLER	2
1- HELİKOBAKTER PİLORİ (HP)	2
a. Tarihçe Patogenez	2
b. Epidemiyoloji	3
c. Virülans faktörleri	4
d. HP'nin yol açtığı klinik durumlar	5
e. HP tanı yöntemleri	8
f. HP tedavisi	12
2- PROTEİNÜRİ	18
a. Proteinürinin saptanması	19
b. Proteinürinin fizyopatolojik tipleri	20
3- HİPERTANSİYON	22
a. Hipertansiyonun tanımı	22
b. Hipertansiyonun sınıflandırılması	22
c. Toplumda kan basıncı dağılımı	24
d. Hipertansiyonda klinik değerlendirme	26
e. Hipertansiyonda etyolojik tanı	30
f. Kan basıncının ölçülmesi	32
g. Ambulatuvar kan basıncı izlemi	33
C- MATERYAL METOD	36
D- BULGULAR	41
E- TARTIŞMA	46
F- SONUÇ	49
G- KAYNAKLAR	50

A- GİRİŞ VE AMAÇ:

Helikobakter pilori (HP) dünyada en yaygın görülen enfeksiyon hastalıklarından biridir. Özellikle son 2 dekatta klinik olarak üzerinde durulmakta ve bu bakteri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Halen devam eden birçok çalışma mevcuttur. Sadece gastrik tip epitelin bulunduğu ortamlarda yaşamaktadır. Keşfedildikten sonraki ilk çalışmalar üst gastrointestinal sistem (GİS) hastalıkları ile ilgilidir. Bunun sonucunda bu mikroorganizmanın kronik gastrit, peptik ülser, adenokanser ve lenfoma gibi gastrointestinal hastalıklara yol açtığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle 20. yüzyılın sonlarından itibaren HP'nin yol açtığı ekstraintestinal hastalıklar ile ilgili çalışmalar da yoğunlaşmaya başlamıştır. Bunun sonucunda, HP'nin, demir eksikliği anemisi, pernisiyöz anemi, idyopatik ürtiker, migren, koroner arter hastalığı ve tiroidit gibi, toplumda sık görülen ekstraintestinal durumlarla da ilişkili olabileceğini gösteren çok sayıda bulgu ortaya konmuştur.

Kan basıncı yüksekliği ve proteinüri, kardiyovasküler ve renal disfonksiyonunun erken bulguları arasında yer almaktadır. İşte biz çalışmamızda, HP'nin varlığını ve eradikasyonunun ortalama kan basıncı ve proteinüri üzerine etkisini değerlendirip HP'nin iki ekstraintestinal durumla ilişkisini araştırdık. Böylece HP eradikasyonunun, kardiyovasküler ve renal disfonksiyonun ortaya çıkmasını engellemeye katkısını erken dönemde tespit etmeye çalıştık.

B- GENEL BİLGİLER:

1- HELİKOBAKTER PİLORİ (HP):

a. TARİHÇE – PATOGENEZ:

Barry Marshall ve Robin Warren'in 1983 yılında, mide biyopsilerinden HP'yi izole etmelerinden sonra, gastrik bakteriyoloji ile ilgili çalışmalara önem vermeye başlanmıştır (1,2). Bu çalışmalar sonucunda ortaya çıkan ilk bilgiler, HP'nin sıklıkla rastlanan üst gastrointestinal sistem hastalıklarında etyolojik bir rol aldığı şeklinde olmuştur. (2)

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.(2)

HP gram negatif, spiral, hareketli, flajellaları olan, mikroaerofilik bir bakteridir. Sadece gastrik tip epitelde kolonize olur (mide, duodenumdaki gastrik metaplazi alanları, ektopik gastrik epitel). En önemlisi üreaz enzimi olmak üzere çok sayıda virulans faktörü mevcuttur(3). Unipolar, multiflagellalı, 0,5-1 nm genişliğinde, 2,5-4,0 boyunda gram negatif spiral bir organizmadır. İnsan mide mukozasında spiral şekildedir. Ama kültüre edilirse, spiral formunu kaybeder veya az sayıda spiral şekilli bakteri bulunur. Zorunlu mikroaerobdur. Kültür ortamında maksimum oksijen konsantrasyonu %2-8'dir (4). Bakteri vücuda girdikten sonra flajelleri sayesinde hızlı hareketi ve üreaz gibi enzimler ile asitten korunarak, gastrik epitel ile mukus arasındaki alkali ortama yerleşir. Tedavi edilmezse, ömür boyu devam eden 'kronik mukozal bir inflamasyon'a yol açar. Bakteriye, konakçıya, çevresel ve genetik faktörlere bağlı olarak bazı klinik durumların ortaya çıkma riski vardır (Tablo 1). HP'nin invaziv bir bakteri olmadığı kabul edilmekle beraber, son zamanlarda epitel içinde de yerleşebildiği gösterilmiştir. Bu durumun patogenezdaki rolü açık olmamakla birlikte, HP'nin tedaviye direnç sebeplerinden biri olabileceği tahmin edilmektedir (3).

Tablo 1: HP enfeksiyonunun klinik sonuçları:

Gastrit	%100
Peptik ülser	%15-20
Mide kanseri	%1-3
Mide lenfoması	%0,1
Fonksiyonel dispepsi	?

b. EPİDEMIYOLOJİ:

HP enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olup prevalansı yaş, sosyoekonomik durum ve coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermektedir. HP prevalansı gelişmiş ülkelerde % 10-50 olup gelişmekte olan ülkelerde ise %80'lere kadar çıkmaktadır. Genel olarak dünya nüfusunun % 70'inin HP ile enfekte olduğu kabul edilmektedir. HP ile enfekte olan tüm hastalarda gastrit gelişirken, hayat boyunca peptik ülser olma riski % 15-20, mide kanserine yakalanma riski ise %1-3'tür. HP sıklığı duodenum ülserinde %80-90, mide ülserinde ise %60-70 dolayındadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından kesin kanserojen olarak kabul edilmektedir (5).

HP enfeksiyonu için en önemli risk faktörü, sosyoekonomik durumu düşük bir ailenin çocuğu olmaktır. HP enfeksiyonu için başlıca risk faktörleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: HP enfeksiyonu için 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)

Bakterinin bulaş yolu kesin olarak bilinmemekle birlikte, fekal- oral, oral- oral ve gastro- oral yollarla geçtiği kabul edilmektedir. Şimdiye kadar HP için insan haricinde bir kaynak gösterilememiştir. Büyük ihtimalle bu bakteri kirli, sağlıksız yiyecek ve içecekler ile çevreden insana geçmekte ve böylece de insandan insana bulaş meydana gelmektedir. Cinsel temasla geçmez. Enfeksiyon genellikle çocukluk çağında alınmakta ve akut HP gastriti gelişmektedir. Kendi kendini sınırlayan epigastrik ağrı, bulantı, kusma gibi semptomlar zaman içinde düzeler ama enfeksiyon kronik gastrit olarak ömür boyu devam eder. Doğal eradikasyon olmaz veya çok nadirdir.

HP ile enfekte olan hastaların şikayetleri olsun veya olmasın tümünde (%100) histopatolojik olarak gastrit bulunur. Bunların yaklaşık %20'lik bir oranında klinik olarak hastalık ortaya çıkar (semptomatik gastrit, peptik ülser, kanser, lenfoma). Geri kalan %80'lik kısım ise asemptomatiktir (5).

c. VİRÜLANS FAKTÖRLERİ:

HP'nin virulans faktörleri, kolonizasyondan sorumlu olanlar ve doku hasarına yol açanlar şeklinde iki gruba ayrılır (Tablo 3) (6).

Tablo 3. HP'nin virülans faktörleri:

Kolonizasyon faktörleri:	Doku hasarına sebep olanlar:
Flajella (motiliteyi sağlar)	Lipopolisakkarit
Üreaz	Lökosit aktivasyon faktörleri
Adezyon faktörleri	Vakuol oluşturucu sitotoksin (VacA)
	Sitotoksin ilişkili antijen (CagA)
	Dış membran inflamatuvar proteini (Oip A)
	Heat shock proteinleri (HspA, HspB)

Kolonizasyon faktörleri: Bu faktörler, HP'nin mideye yerleşmesini ve immün sisteme rağmen kronisite kazanmasını sağlar. Bu faktörler içinde, üreazı değerlendirecek olursak; HP bakteri türleri içinde en fazla üreaz üretme potansiyeline sahip olan bakteridir. Bu enzim kolonizasyon ve asitten korunmak için önemlidir ama zorunlu değildir. Ayrıca, üreazın üreyi parçalayarak açığa çıkardığı azot, HP tarafından protein sentezinde kullanılır. Yine ürenin hidrolizi sonucunda meydana gelen amonyağın mide mukus tabakasında birikimi, gastrik mukusun iyonik bütünlüğünü bozar (7,8).

d. HP'NİN YOL AÇTIĞI KLİNİK DURUMLAR:

A. AKUT ENFEKSİYON:

Akut HP gastriti genelde çocuk yaşlarda kendini gösteren asemptomatik veya dispeptik semptomlarla karakterize, nötrofilik bir gastrit tablosudur. Tanı konulup tedavi edilmese bile, çoğunlukla kendini sınırlar, spontan iyileşme çok seyrek, olguların tamamına yakını kronikleşir.

B. KRONİK ENFEKSİYON:

HP ile enfekte kişilerin çoğunluğunda kronik aktif, nonatrofik, yüzeysel (süperfisyel) gastrit vardır. Gastritin bu formu genelde asemptomatik olup duodenal ülser gelişimine de sebep olabilir. İlişkili olduğu düşünülen ama elde kesin kanıtlar olmayan, çok sayıda klinik durum da bildirilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. HP ile ilişkili olduğu düşünölen hastalıklar:

Koroner Arter Hastalığı	Pernisiyöz Anemi
İdyopatik Trombositopenik Purpura	Migren
Demir Eksikliği Anemisi	İdyopatik Ürtiker
Raynaud Fenomeni	Gıda Allerjisi
Skleroderma	Tiroidit
Akne Rocasea	Diabetes Mellitus

HP enfeksiyonunun daha nadir görölen sonuçları ise, kronik atrofik gastrit, adenokanser ve lenfomadır (3,5,9).

Kronik Nonatrofik (yüzeyel) gastrit:

Antral biyopsilerde fokal epitel hücre hasarı ve lamina propriada inflamatuvar hücre infiltrasyonu görölr. Bu infiltrat nötrofil, eozinofil ve mononökleer hücrelerden meydana gelir. Korpustan alınan bx'lerde ise, çoğunlukla inflamasyon mevcut olmakla beraber, antrumdakinden daha hafiftir. Duodenal ülserli hastalarda tipik olarak antrumda şiddetli gastrit tespit edilir, korpusta ise inflamasyon orta-hafif şiddette veya hiç yoktur.

Kronik Atrofik Gastrit:

Kronik Yüzeyel HP gastriti, bazı hastalarda atrofik gastrite ilerler (prevalansı yılda %1-3). Atrofik gastrit 3 ayrı tipte kendini gösterir: Antral ağırlıklı atrofik gastrit (%45-50), korpus ağırlıklı atrofik gastrit (%25-30) ve hem antrum hem de korpusu tutan atrofik gastrit (multifokal atrofik gastrit (%25). Atrofinin ileri aşamalarında aktif HP enfeksiyonu varlığı azalır. Buna sebep olarak, bakterinin intestinal metaplazi odaklarında az bulunması gösterilmektedir (9).

Gastrik mukozal hasarın, yüzeysel gastritten atrofik gastrite dönüşmesinin mekanizmaları net değildir. Bu süreç multifaktöriyel olup en önemli faktörlerin, coğrafi bölge ve HP suşu gibi çevresel etkenler olduğu düşünülmektedir.

Pernisiyöz anemi ve HP ilişkisi konusundaki muhtemel bağlantılar araştırılmaktadır. Pernisiyöz anemide korpus ağırlıklı atrofik gastrit gerçek patoloji olup, parietal hücre, proton pompası, intrinsik faktör ve pepsinojene karşı gelişen otoantikörlerle karakterizedir. Pernisiyöz anemi diffüz korporal atrofik gastritin en ağır şekli, en son evresi olarak tanımlanır. HP eradikasyonunun vitamin B12 seviyelerini yükselttiği bildirilmiştir. HP'ye bağlı pernisiyöz anemide tutulum multifokal atrofik gastrit şeklinde iken, tipik otoimmün atrofik gastritte antral mukoza normaldir (3,9).

HP – Peptik Ülser İlişkisi:

HP ile enfekte kişilerde ömür boyu peptik ülser gelişme riski %15-20'dir. HP sıklığı duodenum ülserinde %80-90, mide ülserinde ise %60-70 dolayındadır (10-11).

HP – Mide Kanseri İlişkisi:

Bazı prospektif çalışmalarda HP ile enfekte hastalarda mide kanseri riskinin kontrol gruplarına göre 3-8 kata varan oranlarda arttığı bildirilmiştir (12,13).

HP'ye bağlı gastrik karsinogenezis ile ilgili birkaç muhtemel mekanizma öne sürülmektedir (14,15).

- A. HP'nin metabolik ürünlerinin mukoza üzerine direkt etkisi,
- B. HP DNA'sının, konakçının mide epitel hücrelerine girerek transformasyona sebep olması,
- C. HP'nin genotoksik inflamatuvar cevaba sebep olması

Bu mekanizmaların, hücrelerde inflamasyona sebep olup serbest radikal oluşumunu arttırarak mide kanserine sebep oldukları düşünülmektedir. Enfeksiyon süresi ne kadar uzunsa, yetersiz tamir ve malign dönüşüm riski o kadar fazladır. Genç yaşlarda HP ile enfekte olmuş ve HP'ye karşı belirgin inflamatuvar cevap geliştirmiş hastalarda mide kanseri riski artar. Şayet bu insanların diyetleri muhtemel karsinojenler yönünden zengin, antioksidanlar yönünden fakir ise, mide kanseri riski katlanarak artış gösterir (14).

HP – MALTOMA ilişkisi:

Non- Hodgkin lenfomalar, adenokanserden sonra en sık görülen mide tümörleridir. HP özellikle düşük dereceli MALTOMA (Non-Hodgkin lenfomanın bir alt grubu) gelişiminde önemlidir. Normal gastrik mukozada organize bir lenfoid doku bulunmaz. Kronik HP enfeksiyonu BCA-1 gibi sitokinler aracılığıyla B ve T lenfositlerin mide mukozasında birikmesine ve MALT (mucosa associated lymphoid tissue) oluşumuna sebep olur. HP spesifik T lenfositleri anormal B lenfosit klonunun çoğalmasını sağlar. B hücre artışının devam etmesi, genetik bozuklukların artmasına, otonom çoğalmaya ve sonuçta lenfoma meydana gelmesine sebep olur (15).

e. HP Tanı Yöntemleri:

HP enfeksiyonu tanısında kullanılan testler, direk ve indirek testler olmak üzere iki gruba ayrılır (16). Bu testler şunlardır:

A Direk Testler:

-Patoloji

-Kültür

B İndirek Testler:

Üreaz testi (CLO test)

Üre nefes testi

Seroloji

Gayta antijen testi

Ayrıca HP tanısında kullanılan bu testler, endoskopi gerektirip gerektirmediklerine göre de, invaziv ve noninvaziv olmak üzere, ikiye ayrılırlar (3,6,17).

- 1 İnvaziv yöntemler (endoskopi gerektirirler): Üreaz testi, patoloji, kültür
- 2 Noninvaziv yöntemler (endoskopi gerektirmezler): Seroloji, üre nefes testi, gayta antijen testi (Tablo 5)

Tablo 5. HP enfeksiyonu tanısında kullanılan testler (16,18).

Test	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Endoskopi gerektirme	Relatif Maliyet	Notlar
Patoloji	93-99	95-99	Evet	++++	Altın standart
Kültür	77-92	100	Evet	++++	En spesifik testtir, rutin önerilmez
Üreaz	89-98	93-98	Evet	++	En yaygın ve en çabuk sonuç veren invaziv test
Üre nefes testi	90-100	98-100	Hayır	+++	İdeal bir testtir
Seroloji	88-99	86-95	Hayır	++	Aktif enfeksiyonu göstermez
Gayta antijen testi	88-90	93-95	Hayır	+	Gittikçe yaygınlaşıyor

Endoskopik inceleme ile gastrit, duodenum ülseri, gastrik ülser gibi HP ile ilişkili lezyonların tanısı konulur. HP gastritinin tanısında endoskopik görünüm önemlidir. Antrumun nodüler görünümünün pozitif prediktif değeri %90 olarak bildirilmesine rağmen, sensitivitesi %32 bulunmuştur. Mukozadaki eritem ve ödem bulgusu ise, HP gastriti için daha değerli kabul edilmektedir. HP varlığının en iyi belirleyicisi ise, duodenal ülserdir. Biyopsi alınacak en uygun yer, bakterinin yoğun olarak yerleştiği antrumun küçük kurvaturasıdır. Hematoksilin –eozin boyası kronik aktif gastritin ve HP'nin saptanmasında, yaymanın giemsa ile boyanması ve özellikle bakteri yoğunluğunun az olduğu durumlarda gümüş boyama (Warthin-Starry) bakterinin gösterilmesinde çok değerli yöntemlerdir (19).

Üreaz testi, biyopsi örneğinin üreden zengin, pH ile ilişkili renk indikatörü ilave edilmiş vasata konarak amonyak üretimine bağlı renk değişiminin belirlenmesi esasına dayanan bir testtir. Hızlı sonuç vermesi, endoskopi laboratuvarında yapılabilmesi bir avantajdır. Ama okunma süresi 24 saate kadar uzatıldığında bile, sensitivitesi patolojiden düşüktür. Kanayan hastalarda, antibiyotik ve proton pompa inhibitörü (PPI) yalancı negatif sonuçlar alınır.

HP kültürü, gerek transport şartları gerekse laboratuvar çalışması açısından zordur ve tanı için şart da değildir. Eradikasyon sağlanamayan hastalarda, antibiyotik duyarlılığını tespit etmek için yapılabilir.

C13 veya C14 ile işaretli, üre içeren yemeğin hastaya yedirilmesinden sonra ekspiryum havasında işaretli CO²'in ölçülmesine dayanan üre nefes testi, tüm dünyada uygulanan noninvaziv bir tanı yöntemidir. Dezavantajı, komplike olması ve yerleşmiş standart bir protokolünün olmamasıdır. Kullanılan ilaçlar sonucu etkiler, H₂ reseptör antagonisti ve PPI test yapılmadan 7-14 gün önce

kesilmelidir. Eradikasyon tedavisinin başarısını kontrolde ve nüksü tespit etmede önemlidir.

ELISA ile HP IgG antikorlarının belirlenmesi kronik enfeksiyonu gösterir. İlk tanıyı koymada invaziv testler kadar değerlidir. Antimikrobiyal tedaviden sonra eradikasyonu tespit etmede ise faydalı değildir. Son yıllarda ELISA bazlı poliklonal antikorlarla gaytada HP antijeninin (HPSA) saptanması, tedavi öncesi ve sonrasında sensitivite ve spesifitesi yüksek, değerli bir tanı yöntemidir. PPI testin duyarlılığını azaltır, test yapılmadan 2 hafta öce kesilmiş olmalıdır. Serolojik testlerde antikor titresindeki anlamlı düşüşün belirlenebilmesi için 6-12 ay geçmesi gerektiği halde, test anında enfeksiyonun varlığını belirleyen üre nefes testi ve HPSA, tedaviden sonra 4 hafta gibi kısa bir sürede eradikasyon hakkında fikir verir (20,21).

Tanı testlerinin kullanımı ile ilgili olarak, Maastricht 2 toplantısında şu tavsiyelerde bulunulmuştur:

- Endoskopi yapılması gereken durumlarda biyopsiye dayanan testler (patoloji, hızlı üreaz)
- HP prevalansının düşük olduğu ülkelerde üre nefes testi veya gayta antijen testi
- Tedavi sonrası eradikasyonunun kontrolü için üre nefes testi, imkan yoksa gayta antijen testi yapılmalıdır (20).

f. HP TEDAVİSİ:

Kimler Tedavi Edilmeli ?

HP enfeksiyonunun tedavi edilmesi gereken durumlar tablo 6'da gösterilmiştir (22,23).

Tablo 6. Maastrich 3-2005 Konsensüs raporuna göre, HP eradikasyon tedavisi vereceğimiz endikasyonlar

Kuvvetle Tavsiye edilen endikasyonlar:

1. Duodenal ülser veya gastrik ülser (aktif veya komplikasyon içermeyen)
2. MALTOMA
3. Atrofik Gastrit
4. Daha önce mide ameliyatı olanlar
5. Birinci derece akrabasında mide kanseri öyküsü olanlar
6. Hastanın kendisinin eradikasyon tedavisi olmak istemesi

HP eradikasyonu önerilebilen durumlar:

1. Dispepsili hastalar
2. Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)
3. Nonsteroid antiinflatuvar ilaç (NSAII) kullanımı
4. İdyopatik trombositopenik purpura (ITP)
5. Sebebi açıklanamayan demir eksikliği anemisi
6. Diğer tartışmalı ekstragastrik durumlar (Kronik Bronşit, Kolorektal kanser, Kolonun adenomatöz polibi, İdyopatik ürtiker, Halitosis, Glossit, Lingual Hiperplazi, Rekürren aftöz stomatit, Blefarit)

HP eradikasyonu peptik ülser rekürrensini azaltmakta ve HP'ye bağlı komplikasyonları azaltmaktadır. Ülserli hastalarda mutlaka tedavi edilmelidir. MALTOMA'nın HP ile kuvvetli bir ilişkisi olduğu için diğer bir mutlak tedavi gerektiren durumdur. Bu hastalarda eradikasyon tedavisi ile hastaların 3/4'ünde tam remisyon sağlanmaktadır. HP eradikasyon tedavisinin atrofik gastrit gelişimini ve ilerlemesini de önlediği gösterilmiştir. Yine mide kanseri rezeksiyonundan sonra eradikasyon kuvvetle önerilmektedir. HP enfeksiyonunun yayılmasında aile içi yakın temas çok önemlidir. Mide kanseri olanların aile fertlerinde midede prekanseröz değişikliklerin sıklığı ve kanser riski artmıştır. Bu yüzden, mide kanserli hastaların birinci dereceden yakınlarının test ve tedavi (hatta test yapılmaksızın) edilmesi gerekmektedir. Nonülser dispepsi hastalarında HP'nin eradike edilmesiyle, gastroözofageal

reflü hastalığı, Barret özofagus ve özofagus kanseri gelişim riskinin artacağını savunanlar olmuştur. Buna karşılık, HP'nin tedavi edilmemesi durumunda, peptik ülser ve komplikasyonları ile mide kanseri gelişim riski çok daha fazla olacaktır. Bu yüzden, ilerdeki gastroduodenal hastalık riskini azaltacağından, bu grubun tedavisi de koruyucu hekimlik açısından mantıklı olabilir (24).

Fonksiyonel dispepsi ve gastroözefageal reflü hastalığı olan, ayrıca nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAII) kullanan hastalarda HP tedavisinin etkisi tartışmalı olmakla birlikte, yine de bu hastalarda tedavi önerilebilir.

Nasıl Tedavi Edilmeli ?

HP enfeksiyonunun tedavisindeki amaç, mikroorganizmayı tamamen elimine etmektir. Bundan dolayı, günümüzde HP'ye etkili antibiyotiklerin yanısıra, gastrik asit sekresyonunu inhibe eden ajanlar da kullanılmaktadır. Ama halen HP'yi eradike edecek tek bir antibiyotik mevcut değildir. Yan etkisi olmayan, direnç geliştirmeyen ideal antibakteriyel ajana bugün için henüz sahip değiliz.

HP eradikasyonunda ilk seçenек tedavi, Maastrich 3 2005 uzlaşısı raporundaki tavsiye, hala PPI + Klaritromisin + Amoksisilin ya da Metronidazol ile kombinasyonunu içeren üçlü tedavidir.

Birinci basamak tedavide bu rejimin bir iki hafta süre ile kullanımının etkili olduğu ve eradikasyon oranlarının %75-90 arasında değiştiği bildirilmektedir. Maalesef ülkemizde aynı kombinasyonla değişik bölgelerde yapılan çalışmalarda, eradikasyon oranı yaklaşık %45-60 arasında bulunmuştur.

Tedavinin başarısız olmasındaki esas sebep antibiyotik direncidir. Bu direnç oranları ülkeden ülkeye ve bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. Örneğin, Türkiye'de klaritromisin direnci %30-40 civarındadır.

Batı ülkelerinde metranidazol direnci %10-50, gelişmekte olan ülkelerde ise %80-90 dolayındadır. Nadiren de olsa amoksisilin ve tetrasikline karşı direnç geliştiği bildirilmiştir (25,26,27).

Eğer eradikasyon oranı %80'in altına düşerse bu yerlerde alternatif tedavi yaklaşımları önerilir (25).

Bu yaklaşımlar;

1. Tedavi süresinin uzatılması
2. Dörtlü tedaviler
3. Ardışık tedaviler
4. Farklı antibiyotiklerin (tinidazol, levofloksasin, furazolidon) bulunduğu protokolleri içeren tedavi şemalarıdır (28).

Üçlü tedavinin süresi konusu halen tartışmalıdır. Bazı otörler 7-10 günlük bir süreyi uygun görürken diğer bazı uzmanlar en uygun sürenin 14 gün olduğunu düşünmektedirler. 14 günlük üçlü tedaviyle HP eradikasyon oranı 7 günlük tedaviye göre %7-9 daha başarılıdır (25,28).

Ardışık tedavi şemaları ile (14 gün PPI, ilk 7 gün amoksisilin, 8-14. Günler metronidazol, tetrasiklin) ile %90'lar civarında eradikasyon oranları gözlenmiştir. Klaritromisine dirençli hastalarda, İtalya'da yapılan bir çalışmada ardışık (sequential) tedavi ile 7 gün PPI, amoksisilini takiben 7 gün PPI, metronidazol ile %90'ın üzerinde bir eradikasyon sağlanmıştır (29).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada bu protokolle eradikasyon oranı %80,1 çıkmıştır (30).

Levofloksasin, tinidazol ve furozolidon gibi farklı antibiyotiklerin bulunduğu protokoller genelde ikinci basamakta kullanılsına rağmen, eradikasyon oranı azaldıkça bu antibiyotikler birinci basamakta kullanılmaktadır (31,32).

Tedavi rejimlerinde amoksisilin ampisilin ile, tetrasiklin doksisisiklin ile ve klaritromisin eritromisin ile değiştirilmemelidir.

Antibiyotik kombinasyonlarında bazı noktalara dikkat etmek gereklidir:

Bakterinin DNA ve RNA yapısını etkileyip nükleik asit sentezini bozarak etki eden kinolonlar (levofloksasin, moksifloksasin, ciprofloksasin), nitroimidazoller (metronidazol), rifampisin aynı grupta bulunmamalıdır.

Mikroorganizmanın ribozom fonksiyonunu bozarak fonksiyon gören tetrasiklinler ile makrolid grubu (klaritromisin, eritromisin) aynı kombinayonda bulunmamalıdır.

Hücre duvarı sentezini bozan penisilinler ile ribozom fonksiyonları üzerine etkili tetrasiklinler de olabildiğince birlikte kullanılmamalıdır. Çünkü tetrasiklin protein sentezini inhibe ettiği için penisilinlerin antibakteriyel etkisini azltmaktadır.

Farklı PPI'lar ile üçlü tedavi seçenekleri incelendiğinde, proton pompa inhibitörlerinin etkinlik yönünden birbirlerine farkları olmadığı söylenmekle birlikte, bazı çalışmalarda lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve esomeprazol bazlı tedavilerin omeprazol bazlı tedaviye üstünlüğü gösterilmiştir (eradikasyon oranları yaklaşık %80-85'e %70) (33,34).

Omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, rabeprazol 20 mg, esomeprazol 40 mg ve pantoprazol 40 mg günde iki defa kullanılmalıdır.

Klaritromisin 500 mg günde iki defa, amoksisilin 1 g günde iki defa, ranitidin bizmut sitrat 400 mg günde iki kez, bizmut subsitrat 300 günde 4 kez, metronidazol 500 mg günde üç defa, tetrasiklin 500 mg günde 4 defa verilmelidir.

Üçlü tedavilerde PPI'lar veya bizmut tuzlarının, tedavi bittikten sonra 2 hafta daha verilmesi önerilmektedir.

Birinci basamakta PPI, amoksisilin, levofloksasin kombinasyonu da verilebilir.

PPI, klaritromisin, metronidazol kombinasyonu, PPI, klaritromisin, amoksisilin kombinasyonuna göre daha etkin bir eradikasyon sağlamaktadır. Ama PPI, klaritromisin ve metronidazol ile kür sağlanamayan hastalarda HP'nin hem klaritromisin hem de metronidazole direnç geliştirebileceği akılda tutulmalı ve kurtarma tedavilerinde alternatiflerin azaltılmaması için bu rejimin, penisilin allerjisi olan veya bizmutlu dörtlü tedaviyi tolere edemeyen hastalara saklanması tavsiye edilmektedir.

İkinci basamak tedavi, birinci basamakta cevap alınamayan hastalarda uygulanır. Özellikle ilk basamakta tedavi rejimi içinde yer almamışsa metronidazol veya klaritromisin içeren rejimler tercih edilmelidir. Maastricht 3 konsensusunun önerdiği ikinci basamak tedavi ; PPI 2 X 1 tb + bizmut 4 x 300 mg + tetrasiklin 4 x 500 mg + metronidazol 3 x 500 mg şeklindedir. Bu tedavi en az 7 gün verilmelidir. Başarı oranı bir çalışmada %95'in üzerinde çıkmıştır (35).

Bizmut preparatı bulunmadığı durumlarda, dörtlü tedaviye alternatif üçlü tedaviler önerilir. Buna göre, 14 günlük PPI + amoksisilin + metronidazol tedavisi, en iyi ikinci basamak tedavi olarak değerlendirilmektedir. Diğer bir ikinci basamak tedavi 7 gün verilen PPI + tetrasiklin + metronidazol'dür.

Üçüncü basamak tedavi konusunda henüz kesinleşmiş bir rejim olmamakla birlikte, antibiyotik duyarlılık testi yapıldıktan sonra tedavi verilmesi önerilmektedir. Eğer bu mümkün değilse, hasta birebir değerlendirildikten sonra ampirik tedavi denenebilir (22).

2- PROTEİNÜRİ:

Proteinüri, sistemik veya renal bir hastalığın göstergesi olabilir. Normal glomerüler bariyer sayesinde, günde 150 mg'dan daha az protein idrarla atılır. Bu miktarın yarısı, Henle kulpunun çıkan kısmındaki hücrelerden köken alan bir glikoprotein olan Tamm-Horsfall proteindir. Geri kalan kısmı ise, plazma proteinleridir (albümin, immünglobülinler, transferrin ve değişik hormonlar). Bunun %60'ını ise albümin teşkil eder (36,37).

Plazma proteinlerinin idrara geçebilmesi için glomerüler bariyeri aşmalar gerekmektedir. Normalde 20 bin daltondan daha büyük molekül ağırlıklı proteinler, glomerül kapiller bariyeri kolaylıkla geçemezler (37,38,39). İdrara geçen protein miktarı, glomerül içi basınç ile ilişkilidir. Efferent arteriol tonusundaki artış sebebiyle intraglomerüler basınç artışı, idrara süzülen protein miktarını arttırır. Anjiotensin 2'nin lokal konsantrasyonundaki değişiklikler de, glomerülden filtre olan protein miktarını etkiler. Sonuçta, glomerüllerden filtre edilen proteinin idrara atılabilmesi için, proksimal tübülüs hücreleri tarafından reabsorbsiyondan ve katabolize edilmesinden kurtarılması gereklidir. Proksimal tübülüs hücreleri, genellikle düşük molekül ağırlıklı proteinlerin idrar boşluğundan atılmalarını sağlar (37).

Proteinüri, kronik böbrek hastalıklarında, böbrek fonksiyonlarındaki ilerleyici düşüş için bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Pek çok böbrek

hastalığında (glomerüler veya interstisyel), proteinürinin derecesi ne kadar fazla ise, son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme de o kadar hızlı olmaktadır (37).

Protein atılımı için normal değerler:

Erişkinlerde fizyolojik şartlarda 24 saatlik idrarda protein atılımı 150 mg'dan azdır. Çocuk ve adölesanlarda normalin üst sınırı 250 mg kabul edilir. Gebelikte de protein atılımında hafif bir artış olur (günde 240 mg'a kadar). Bunun dışında, ateş, ağır egzersiz, albümin infüzyonu gibi durumlarda protein atılımında geçici artışlar olmaktadır.

İdrar proteini plazma proteinlerinden, böbrek doku proteinlerinden ve üriner sistem proteinlerinden oluşur. İdrarın plazma proteini albümin (yaklaşık 12 mg/gün), primer nonplazma proteini ise Henlenin çıkan kolunda sentezlenen ve idrar silendirlerinin ana yapı taşı olan Tamm Horsfall proteindir. Günlük üretimi 50-75 miligramdır. Hafif zincir, immünglobülinler, ürokinaz, müramidaz ve alkalin fosfataz, idrardaki diğer protein yapılarıdır (40).

a. Proteinürinin Saptanması:

1. Boyalı Kağıt Stripler (Dipstick metodu): Bu metotta indikatör olarak, sitrik asit tamponu içinde tetrabromofenol mavisi kullanılır. Bu indikatör, idrarda negatif yüklü protein varlığında renk değiştirir. Açık sarı renkten koyu yeşil renge, fazla miktarda protein varlığında ise, mavi renge dönüşür. Bu metotla idrarda 20 mg/dl ve daha fazla konsantrasyonlar tespit edilebilir. Bu sebeple erken diabetik nefropati gibi, mikroalbüminüri tanısının önemli olduğu durumlarda tarama testi olarak kullanılamaz (37). Bu yöntemle hafif zincirler saptanamaz. Dilüe idrarda yanlış negatif; konsantre idrar ve alkali idrarda ise yanlış pozitif sonuçlar verir. Böyle durumlar bu testin kullanımını sınırlandırmaktadır. İdrar rengi değişikliğinin derecesini değerlendirmek,

gözlemciye göre değişen subjektif bir yöntemdir. Bu durum da kullanımı kısıtlayıcı diğer bir faktördür.

Dipstick metodu ile proteinüri tespit edilen hastanın idrar sedimenti mikroskopik olarak dikkatlice incelenmelidir. İdrar sedimentinde dismorfik eritrositler veya eritrosit kümelerinin bulunması, glomerülo nefrit açısından tanısasal önem taşır. Lökosit veya lökosit kümelerinin görülmesi, enfeksiyon ya da tübülointerstisyel hastalık varlığını düşündürür. Oval yağ cisimcikleri veya yağ kümelerinin görülmesi, nefrotik sendromu akla getirir (36, 37).

2. Kantitatif testler (Türbidimetrik metodlar, sülfosalisilik asit): 10 mg/dl üzerindeki protein konsantrasyonlarını tespit edebilir. 24 saatlik idrar biriktirilerek yapılır. Hematüri, miyoglobinüri, hemoglobinüri, kontrast maddeler, penisilin ve sefalosporin kullanımı yanlış pozitif sonuçlara sebep olabilir (37, 40).

3. Spot idrar protein/kreatinin oranı: Normalde <0,2 olan oran, proteinüri hakkında kabaca bir fikir verebilir (Bu oran 1 ise proteinüri 1 g/gün, 2 ise 2 g/gün, 3,5'un üzerindeyse 3,5 g/günün üzerindedir) (40).

b. Proteinürinin fizyopatolojik tipleri (36, 37, 41, 42):

Glomerüler Proteinüri: Plazma proteinlerine glomerüler selektivitede bozukluk sebebiyle meydana gelir. İdrarda plazma proteinleri, özellikle albümin ve globülinler bulunur. Hafif yüksek (200 mg/gün) ile ağır (>20 g/gün) arasında değişir. 3,5 g/günün üzerinde proteinüriyle seyreden nefrotik sendrom ve diğer glomerülo nefritler bu duruma örnektir.

Tübüler proteinüri: Tübüler hasar sebebiyle tübülüs hücrelerince, düşük molekül ağırlıklı proteinlerin katabolize edilememesi sebebiyle meydana gelir. Genellikle günde 0,2-2 gram arasındadır. Spot idrarda protein/kreatinin oranı

3'ün altındadır. Bu tip proteinüriye örnek olarak tübülointerstisyel nefritler ve renal tübüler asidoz tip 2 verilebilir.

Overflow (Aşırı akım) Proteinüri: Tübülüs hücrelerinin uzaklaştıramayacağı miktarda düşük molekül ağırlıklı protein üretimi olan durumlarda görülür. Hemoglobinüri, miyoglobinüri ve multipl myelomda olduğu gibi, üretimi artmış monoklonal hafif zincirlerin idrara geçmesi bu tip proteinüriye örneklerdir. Miktarı eser ile ağır arasında değişir.

Doku proteinüri: Yapısal, neoplastik veya inflamatuvar üriner sistem bozuklukları sonucu meydana gelir. Genellikle günde 500 mg'ın altındadır.

Geçici proteinüri: Reversibldir, akut bir hastalık sonucunda görülür. Genelde altta yatan ciddi bir böbrek lezyonu yoktur.

Persistan (Kalıcı) proteinüri: Birbirini takip eden izlemlerde sürekli görülen proteinüridir ve daha ciddi bir böbrek hastalığına işaret eder.

Ortostatik (Postural) Proteinüri: Ayakta durur pozisyonda, hareketliyken meydana gelen proteinüridir. Genellikle benignidir ve günde 1 gramın altındadır. Nadiren nefrotik boyutta protein kaybı olabilir.

Asemptomatik proteinüri: Böbrek hastalığını akla getirecek hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının bulunmadığı proteinüri şeklidir.

3- HİPERTANSİYON:

a-b. Hipertansiyonun Tanımı ve Sınıflandırılması:

a. Hipertansiyonun tanımı: Arteriyel kan basıncının normal sayılan sınırların üstüne çıkmasına hipertansiyon denir. Anormal sayılması gereken kan basıncı düzeyi konusunda tartışmalar sürmektedir. Pickering (43) 1972 yılında normal ve anormal kan basıncı arasında bir sınır olmadığını, mortalite ve arteriyel basınç ilişkisinin nicel olduğunu ve kan basıncı arttıkça prognozun kötüleştiğini belirtmiştir. Hipertansiyonun, inme, koroner kalp hastalığı gibi major komplikasyon risklerinde artışı beraberinde getiren kan basıncı yüksekliği olarak tanımlanması da mümkündür. Bugün sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının da 90 mmHg veya üzerinde bulunması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması hipertansiyon olarak tanımlanır (44, 45).

b. Hipertansiyonun sınıflandırılması: Erişkinlerde kan basıncı derecesinin sınıflandırılması niteldir. Ancak, pratikte hekimlerin tedaviye yaklaşımına kolaylık sağlamak için kan basıncı derecelerinin dikkate alınması yararlıdır.

Kan basıncı düzeylerine göre sınıflandırma: JNC-VI raporunda (45) 18 yaş ve üstündeki erişkinlerin kan basınçları optimal, normal, yüksek-normal ve hipertansiyon olarak dört dereceye ayrılmıştır (Tablo 7). Buna göre optimal kan basıncı 120/80 mmHg ve normal kan basıncı da 135/85 mmHg değerinden düşüktür. Kan basıncı düzeyi 130-139/85-89 mmHg olduğunda yüksek-normal, bunun üzerindeki değerler de hipertansiyon olarak kabul edilmektedir. Hipertansiyon tanısı iki ya da daha fazla muayene sırasında iki ya da daha fazla ölçümün ortalamasına dayandırılmalıdır. Ek olarak, hipertansiyon da kan basıncı düzeylerine göre 3 evreye ayrılmıştır.

Tablo 7. 18 yaş ve üstündeki erişkinler için kan basıncının sınıflandırılması			
Kan Basıncı Derecesi	Kan Basıncı (mmHg)		
	Sistolik		Diyastolik
Optimal	< 120	ve	<80
Normal	<130	ve	< 85
Yüksek- Normal	130-139	veya	85-89
Hipertansiyon			
Evre 1	140-159	veya	90-99
Evre 2	160-179	veya	100-109
Evre 3	≥180	veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon (sınırdaki)	140-160	< 90	
İzole sistolik hipertansiyon	≥160	< 90	

Bu sınıflandırma antihipertansif ilaç almayan ve akut olarak hasta olmayanlar için kullanılır. Sınıflandırmada sistolik ve diyastolik kan basınçları farklı sınıflara düşerse, kişinin kan basıncı durumunu değerlendirmek için daha yüksek olan kan basıncı derecesi dikkate alınmaktadır. Örnek olarak 160/92 mmHg evre 2 hipertansiyon ve 174/120 mm Hg da evre 3 hipertansiyon olarak sınıflandırılmaktadır. Sistolik kan basıncı 140-160 mmHg, diyastolik kan basıncı da 90 mmHg altında olduğunda sınırdaki izole sistolik hipertansiyondan, sistolik kan basıncı 160 mmHg ve üzerinde diyastolik kan basıncı 90 mmHg altında olduğu zaman da izole sistolik hipertansiyondan söz edilir.

Hedef organ tutulumuna göre sınıflandırma: Yüksek kan basıncını tesbit ve tedavi etmenin amacı kardiyovasküler hastalığı ve ilişkili olarak morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Kardiyovasküler hastalık için risk sadece kan basıncı düzeyi ile değil, aynı zamanda hedef organ tutulumu ve risk faktörlerinin varlığı ve yokluğu ile de ilgilidir. Bu nedenle hipertansiyonu sınıflandırırken ortalama kan basıncı düzeylerine ek olarak hedef organ tutulumu ve risk faktörleri de değerlendirilmelidir. Yüksek - normal kan basıncı ile 1. 2 ve 3. evrede hipertansiyonu olan hastalar A, B ve C risk gruplarına göre

uzaklaştıkça hipertansiyonun sıklığı, muhtemelen ekonomik kalkınma ve sanayileşme sürecini, diğer bir deyişle lokal sosyokültürel etkenleri yansıtmaktadır.

Avrupa, Kuzey Amerika ve Pasifik havzasında hipertansiyon sıklığındaki farklar azdır. Bu popülasyonlarda-25 yaşını izleyen 5 dekadın eşit dağılımlı olması koşuluyla ve standart tanımıyla- hipertansiyon prevalansı %15 ile %30 arasında değişir. %7 ile 15'lik düşük prevalansa genelde Afrika'da kırsal kesimde, Hindistan ve Güney Çin dahil, Asya'nın birçok bölgesinde rastlanmaktadır. Bazı toplumlarda ise, hipertansiyon prevalansı %30-%40 gibi yüksektir. Bunların arasına ABD zencileri ile Slav halkları ve Finliler girer (46). Aşağıdaki verilerden anlaşılacağı gibi, Türkler de bu yüksek prevalanslı toplumlar arasına girmektedir (bu tanımla %37 sıklıkla). Gerek zenci ırkında, gerekse beyaz ırkta hipertansiyon prevalans değişikliğinin en güçlü etmenleri beden kitle indeksi ve sodyum ile potasyum alımıdır.

Türk halkında kan basıncının dağılımı

Ülkemizin bir, iki büyük şehrinin bazı semtlerinde daha önce yapılan birkaç tarama dikkate alınmazsa, kan basıncının dağılımı ve hipertansiyon prevalansı konusunda tüm erişkinlerimiz için geçerli sayılabilecek sonuçları, ilk defa rastgele örneklem yöntemi uygulanan, TEKHARF Çalışması sağlamıştır. 1990'da 59 yerleşim biriminde başlatılan ve iki kan basınç ölçümünün ortalamasının alındığı bu çalışmada (47), 1995 (48) ve 1998 yıllarında aynı kohort izlenmiş ve böylece halkımızda kan basıncı dağılımının zaman içerisindeki seyrine ilişkin bilgi edinilmiştir. Ayrıca, sistolik ve diyastolik basınçla bazı diğer risk faktörlerinin ve de koroner koroner kalp hastalığı morbiditesinin bağıntıları incelenmiştir (49).

d. Hipertansiyonda klinik değerlendirme

Hipertansiyonlu bir kişide yapılacak klinik değerlendirme ve araştırmaların dört ana amacı vardır (45).

Bunlar:

- a) Kan basıncının kronik olarak yüksek olduğunu doğrulamak ve düzeyini saptamak
- b) Sekonder hipertansiyonun var olup olmadığını, varsa nedenini saptamak
- c) Hedef organ hasarının varlığı ve yaygınlığını değerlendirmek
- d) Prognozu ve tedaviyi etkileyebilecek diğer kardiyovasküler risk faktörlerini ve klinik özellikleri araştırmak.

Anamnez ve Fizik Muayene

Anamnez

Hipertansiyonlu bir hastanın klinik değerlendirilmesi anamnezle başlar. Anamnezde özellikle göz önüne alınması gereken noktalar aşağıda sıralanmıştır:

- a) Hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, kalp yetersizliği, serebrovasküler olay veya böbrek hastalığı ile ilgili aile anamnezi.
- b) Kan basıncı yüksekliğinin süresi ve daha önceki düzeyleri ile daha önce uygulanan antihipertansif tedavinin sonuçları ve yan etkileri.

c) Hastanın koroner kalp hastalığı, kalp yetersizliği, serebrovasküler hastalık periferik damar hastalığı, diabetes mellitus, gut, dislipidemi, bronkospazm, seksüel disfonksiyon, böbrek hastalıkları ve diğer önemli hastalıkları ile ilgili geçmişi, bu klinik tablolarla ilgili şimdiki semptomları ve bu tabloların tedavisi için kullanılan ilaçlar ve sonuçları ile ilgili bilgiler.

d) Sekonder hipertansiyon nedenleri ile ilgili olması olası semptomlar.

e) Hastanın diyetteki yağ, tuz ve alkol alışkanlıkları, sigara içip içmediği ve içiyorsa süresi ve miktarı, fizik aktivite alışkanlıkları ve vücudundaki yağ fazlasını ortaya koymak açısından gençliğindeki ve şimdiki ağırlığı arasındaki fark.

f) Kan basıncını arttırması olası ilaçlar ve maddelerin kullanımı ile ilgili anamnez (örneğin oral kontraseptifler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, meyan kökü, kokain, amfetamin türevleri, eritropoetin, siklosporinler, steroid hormonlar).

g) Hipertansiyonun seyri ve sonuçlarına etki edebilecek kişisel psikososyal ve çevresel faktörler (örneğin aile yapısı, çalışma ortamı, eğitim düzeyi, sosyokültürel ve sosyoekonomik yapısı) (44).

Fizik Muayene

Hipertansiyonlu bir kişide, kan basıncının ölçümü dışında tam bir fizik muayene yapılmalı ve muayene sırasında özellikle aşağıdaki noktalara dikkat edilmelidir (44,45).

a) Kan basıncının her iki koldan ve en az iki kere ve ilgili bölümdeki kurallara uygun bir şekilde ölçülerek kaydedilmesi.

b) Hastanın boy ve kilosunun ölçümü ve vücut kitle indeksinin hesaplanması (kilogram olarak ağırlığın metre olarak boy'un karesine bölünmesi).

c) Kardiyovasküler sistemin ayrıntılı muayenesi, bu arada kalp boyutları, ritm bozuklukları, 3. ve/veya 4. ses duyulup duyulmadığı ve kalp yetersizliği bulunup bulunmadığının saptanması.

d) Boyun muayenesinde karotis üfürümlerinin, venöz dolgunluğun ve tiroid büyümesinin olup olmadığının tesbiti.

e) Ekstremitelerde periferik arter nabızlarında zayıflama veya kaybolma, arteryel üfürüm ve ödem aranması.

f) Akciğerlerde rallerin ve bronkospazmın araştırılması.

g) Batın muayenesinde üfürüm, anormal pulsasyon, böbreklerde büyüme veya başka kitle olup olmadığının incelenmesi.

h) Göz dibinin ve serebrovasküler hasar açısından sinir sisteminin incelenmesi.

Laboratuvar İncelemeleri

Hipertansiyonlu hastalarda yapılacak laboratuvar incelemeleri, gerçekçi bir risk belirlemesi yapılması, hedef organ hasarının ve diğer klinik tabloların ortaya çıkartılması ve sekonder hipertansiyonun ekarte edilmesi amaçlarına yöneliktir. Bu amaçla yapılacak olan incelemeler birinci basamak temel laboratuvar incelemeleri, ikinci basamak laboratuvar incelemeleri ve gereğinde yapılacak diğer laboratuvar incelemeleri olmak üzere üçe ayrılabilir (Tablo 9).

Tablo 9. Hipertansiyonlu hastalarda laboratuvar incelemeleri
Birinci basamak temel laboratuvar incelemeleri Rutin idrar analizi Basit kan sayımı Kan şekeri Elektrokardiyografi Göğüs röntgenografisi
İkinci basamak temel laboratuvar incelemeleri Tam kan sayımı Kreatinin Sodyum Potasyum Total kolesterol HDL-kolesterol Açlık trigliseridi LDL-kolesterol
Gereğinde yapılacak laboratuvar incelemeleri Kreatinin klirensi Mikroalbuminüri 24 saatlik idrarda protein Kan kalsiyumu Ürik asit LDL-kolesterol, apolipoproteinler, lipoprotein elektroforezi ve diğer lipid analizleri Hemoglobin A1C ve/veya fruktozamin TSH PRA, aldosteron ve katekolaminler Ekokardiyografi Kraniyal, renal ve periferik arterlerin ultrasonografi/ Doppler incelenmesi Batın ultrasonografisi

Gereğinde yapılacak incelemeler sekonder hipertansiyonun nedenlerini veya hedef organ hasarı/klinik kardiyovasküler hastalık varlığını ve şiddetini ortaya çıkarmak amacına yöneliktir. EKG’de sol ventrikül hipertrofisinin saptanması durumunda bunun ekokardiyografi ile kanıtlanması gereklidir. Kraniyal, renal veya periferik arter darlıklarından ya da aort anevrizmasından şüphe edilmesi durumunda bu damarlar ultrasonografi ile ayrıntılı bir şekilde incelenmelidir (44,45).

e. Hipertansiyonda Etyolojik Tanı:

Başlıca hipertansiyon nedenleri Tablo 10’da belirtilmiştir. Yapılmış olan çalışmalar, hipertansiyonlu hastaların %92-95’ inin esansiyel hipertansiyonlu olduğunu, %5-6 kadar hastada da hipertansiyonun kronik böbrek parankim hastalığına bağlı olduğunu göstermektedir. Diğer tüm nedenler hipertansiyon etyolojisinde ancak %1-3 oranında rol oynamaktadır. Bu nedenle, her hastada sekonder nedenlere bağlı hipertansiyonların araştırılmasına gerek yoktur (50,51).

Tablo 10. Kan basıncını yükselten nedenler

I. SİSTOLİK VE DİYASTOLİK HİPERTANSİYON

1. Primer (esansiyel hipertansiyon)
2. Sekonder hipertansiyonlar

a. Renal hipertansiyon

- Renal parankimal hipertansiyon
- Renovasküler hipertansiyon
- Renin salgılayan tümörler
- Renoprival hipertansiyon
- Primer sodyum retansiyonu (Liddle sendromu, Gordon sendromu)

b. Endokrin hipertansiyonlar

- Akromegali
- Hipotiroidi
- Hipertiroidi
- Hiperkalsemi (hiperparatiroidi)
- Sürenal kökenli hipertansiyonlar
 - Sürenal korteks kökenli hipertansiyonlar
 - Cushing sendromu
 - Primer hiperaldosteronizm,
 - Konjenital sürenal hiperplazisi
 - Sürenal medüllasına bağlı hipertansiyon: Feokromositoma
 - Sürenal hormonlarının alınmasına bağlı hipertansiyonlar
 - (meyan kökü, anabolik steroidler, iyatrojenik glukokortikoid fazlalığı, kontraseptifler ve benzeri östrojen içeren ilaçlar, sempatomimetik ilaçlar, tiramin içeren yiyecekler ile birlikte peynir, şarap gibi ürünlerin alınması, monoaminooksidaz inhibitörü antidepressifler).
- Sürenal dışı kromaffin tümörler
- Karsinoid

c. Aort koarktasyonu

d. Gebeliğe bağlı hipertansiyon

e. Nörolojik bozukluklara bağlı hipertansiyon

1. Kafa içi basınç artışı
2. Uyku apnesi
3. Kuadripleji
4. Ailevi disotonomi
5. Kurşun zehirlenmesi
6. Guillain-Barré sendromu

f. Fiziksel ve mental stres

g. İntravasküler hacim artışı

II. SİSTOLİK HİPERTANSİYON

1. Artmış kalp debisi

- a. Aort kapak yetersizliği
- b. Arteriovenöz fistül
- c. Hipertiroidi
- d. Beriberi

2. Aort rijiditesindeki artış (yaşlılardaki sistolik hipertansiyon)

Hipertansiyonun nedenlerinin araştırılması gereken

hastaların özellikleri şu şekilde sayılabilir:

1. Yaş, anamnez, fizik muayene, hipertansiyon şiddeti veya temel laboratuvar incelemelerinin sekonder hipertansiyonu akla getirdiği kişiler
2. İlaç tedavisine yanıtı zayıf olan hastalar
3. Hipertansiyonu kontrol altında iken yükselmeye başlayan hastalar
4. Evre III hipertansiyonu olanlar
5. Ani başlayan hipertansiyonu olanlar

f. Kan basıncının ölçülmesi:

Kan basıncı ölçüm yöntemleri

Hipertansiyonun tedavi edilebilmesi öncelikle tanının doğru olarak konması ile mümkündür. Bu amaçla, kan basıncını saptamak için gerekli donanım ve çevre koşullarının sağlanması ve doğru bir teknik ile ölçüm yapılması gerekmektedir. Ayrıca kan basıncındaki ciddi değişkenlikten dolayı ölçümlerin tekrarlanması, başlangıçta saptanan yüksek değerlerin devam edip etmediğini veya normale dönerek yalnızca periyodik kontrollere mi ihtiyaç doğurduğunu öğrenmemizi sağlayacaktır.

Kan basıncı ölçümünde kullanılan donanım

Kan basıncını belirlemede altın standart, arter içine bir kateter konularak standart kriterlere uygun olduğu bilinen tansiyon aletleri (sfigmomanometre) kullanılarak ölçülmelidir. Üç tip manometre kullanılmaktadır: civalı, aneroid ve

elektronik. Ölçümler tercihen civalı sfigmomanometre ile yapılmalıdır. Bu tip manometrelerde rezervuar dolu, cıva sütunu göz seviyesinde olmalı, basınç uygulanmadığı sırada cıva düzeyi mmHg olarak okunmalı ve basınç uygulanırken sütun oynamamalıdır. Civalı manometreler dışında kalibre edilmiş bir aneroid manometre veya ossilometrik ölçüm yapan elektronik bir tansiyon aleti kullanılabilir (52).

Doğru sonuç alınabilmesi için tansiyon aleti manşonunun boyutları hastaya uygun olmalı ve manşon içerisindeki şişen kese bölümü kol çevresinin en az %80'ini sarmalıdır. Manşonun genişliği ise kol uzunluğunun üçte ikisi kadar olmalıdır. Normal erişkinlerde kullanılan tansiyon aletlerinde manşonun kesesi 12 cm eninde ve 35 cm boyunda olmalıdır (53).

g. Ambulatuvar kan basıncı izlemi

Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu hastanın günlük aktivitesini engellemeden bir ya da birkaç günlük dönemde otomatik olarak kan basıncını ölçme tekniğidir. Tekrarlayan klinik ve ev ölçümleri ambulatuvar kan basıncı ölçümüne eşdeğer bilgiler sağlasa da, bu yöntemin avantajı günlük ölçümleri daha güvenilir vermesi ve gece değerlerini de ölçmesidir.

İlk üretilen ambulatuvar kan basıncı ölçüm cihazlarının aksine, günümüzde kullanılan cihazlar otomatik, sessiz ve hafiftir. Kan basıncı ölçümü için oskülatuar ve ossilometrik olmak üzere iki teknik geliştirilmiştir. Oskülatuar teknikte manşonun altına yerleştirilen bir ya da iki piezoelektrik mikrofon Korotkoff seslerini kaydeder. Ossilometrik yöntemde ise brakial arterden manşona iletilen osilasyonlar kaydedilir. Bazı cihazlar her iki yöntemi de kullanmaktadır. Ağır hipertansiyonlu hastalarda osilometrik cihazlar oskülatuar cihazlara göre daha hatalı sonuçlar vermektedir (54,55).

Ancak iki yöntemi karşılaştıran çalışmalar fazla değildir. Her ikisi de çeşitli teknik hatalara açıktır. Hata kaynakları, aygıt kalibrasyonu dışında, hastanın kolunu fazla hareket ettirmesi, gürültü, vibrasyon veya statik enerji gibi kaçınılmaz faktörlerdir. Aygıtın takılmadan hemen önce ve kullanım sonrasında civalı bir sfigmomanometre ile kalibre edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Cihazın takılı olduğu sürede hasta günlük tutmalı, ilaçlarını, çalışma saatlerini, uyku, yemek yeme, üzülme ya da sinirlenme gibi dönemlerini kaydetmelidir. Kan basıncı izlenmesinde ölçüm sıklığı saatte en az iki-dört, hatta tercihan dört-altı kezdir. Gece boyunca kan basıncı fazla değişiklik göstermediği için ölçüm sıklığı yarıya indirilir. Kısa dönemli olaylarda, örneğin tekrarlayan senkop ataklarında, daha sık (saatte sekiz defa) ölçümler önerilir. PAMELA çalışmasının (56) verilerine göre klinik ve 24 saatlik ortalama kan basıncı değerleri arasındaki fark yaşla ve klinik kan basıncı değeri ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Yirmidört saatlik sistolik 119-126 mm Hg ve diyastolik 75-80 mm Hg'lık kan basıncı değerleri klinik ölçümlerde 140/90 mmHg'ya denk gelmektedir. Sonuç olarak ambulatuvar ölçümlerde hasta uyanırken kan basıncı 135/85 mmHg'dan, uyurken 120/75 mmHg'dan daha düşük olmalıdır.

Kan basıncının ambulatuvar olarak izlenmesinin klinikte yararlı olduğu durumlar şunlardır (57,58):

1. Tanı amacıyla (hedef organ hasarı olmayan "beyaz önlük hipertansiyonu", hedef organ hasarı olan sınırdaki hipertansiyon, "dipper" ve "nondipper" hipertansifler, epizodik hipertansiyon, labil hipertansiyon, hipotansiyon,

otonomik disfonksiyon (44,45,52,53,56), karotid sinus senkopu ve pacemaker sendromunda, noktürnal angina veya pulmoner konjesyon.

2. Prognozu belirleme amacıyla (hedef organ hasarı, kardiyovasküler olaylar) (59).

3. Tedaviyi değerlendirme amacıyla (dirençli hipertansiyon, vadi-tepe oranı) (59,60).

Manşon distalinde peteşi, ödem, dermatit ve ulnar sinir bölgesinde uyuşma, bildirilmiş komplikasyonlardır. Pahalı bir yöntem olduğu için gereksiz kullanımdan kaçınılmalıdır.

C- MATERYAL – METOD:

Çalışmamıza Ağustos 2009- Mart 2010 tarihleri arasında hastanemiz gastroenteroloji polikliniğine başvuran 99 hasta alındı. Hastalar, helikobakter pilori (HP) pozitif ve HP negatif olmak üzere, 2 gruba ayrıldı. HP pozitif olanlar da kendi içinde eradikasyon tedavisine cevap verenler ve eradikasyon tedavisine cevap vermeyenler olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya 67 HP pozitif hasta alındı. Kontrol grubu (başlangıç HP negatif) olan hasta sayısı ise 32 idi. Çalışmadan önce tüm hastalar yapılacak işlem ve çalışma boyunca uygulanacak tedavi hakkında bilgilendirildi. Tüm hastaların onayı alındı. Hastalardan alınan kan, idrar, hızlı üreaz ve dışkı örnekleri bekletilmeden aynı gün içinde çalışıldı.

Hastaların hiçbirinde diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, kalp yetmezliği, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı, malignite, gebelik, aktif enfeksiyon kliniği ve bulgusu yoktu. Ayrıca hastaların hiçbirisi periyodik düzenli ilaç kullanmıyordu. Hiçbir hasta daha önce HP eradikasyon tedavisi almamıştı. Yine hiçbir hasta son 20 gün içerisinde PPI ve/ veya H₂ reseptör antagonisti kullanmamıştı. Hastalarımızın hiçbirinde üst gastrointestinal sistem (GİS) hastalığı tanısı veya üst GİS cerrahisi geçirme öyküsü yoktu.

ÜST GİS ENDOSKOPİSİ: Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda hastalara bir gece açlıktan sonra Olympus firmasının Lucera GIF XQ 260 model gastroskopu kullanılarak üst GİS endoskopisi uygulandı. Endoskopi öncesi hastalara, %10'luk xylocain (lidokain) ile farengeal topikal anestezi uygulandı. İşlem sırasında sedatize olmak isteyen hastalara, demizolam (midazolam) 5mg/5ml İ.V. enjektabl

solüsyon 0,05/kg olmak üzere yapıldı. Endoskopi esnasında, özofagus, kardiya, fundus, korpus, antrum, pilor, bulbus, postbulber bölge gözlendi.

Olympus endotherapy FB-230K model disposable biyopsi forcepsi, ANIOS marka ANIOSYME DD1 tip ammonium propionate, polyhexamethylene biguanide hydrochloride ve proteaz, lipaz ve amilaz içeren enzimatik kompleks içerisinde 15 dakika bekletildikten sonra Olympus marka BW-20J model irrigatör kullanılarak, fiberoskopun kanal irrigasyonu yapıldıktan sonra steril su ile yıkandı.

Hızlı üreaz testi için, biyopsi forcepsi ile antrum ve korpustan birer adet mukozal biyopsi materyali alındı.

Hastalarda HP tayini: İlk başvuruda üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi uygulanarak, antrum ve korpustan alınan biyopsi materyalleri, ependorf tüpü içerisindeki 500-1000 mikrolitre hacminde üreaz sıvı besiyerine konuldu. Üreaz sıvı besiyerinin içeriğinde yeast extract tozu, KHPO_4 , Na_2PO_4 , fenol red ve %40'lık üre solüsyonu bulunmaktaydı. Bu besiyerinin ortalama pH'ı 6,8 idi. Endoskopi antrum ve korpustan alınan biyopsi materyalleri, biyopsi forcepsi ile ependorf tüpüne alındı. Uygulamadan sonraki 4. ve 24. saatlerde renk kontrolü yapıldı. En geç 24 saat içinde, tüp içindeki sarı renkli materyalin kırmızı renge dönüşmesi, HP pozitif olarak değerlendirildi.

HP eradikasyon tedavisi: Çalışmamız sırasında, HP pozitif olan hastalara, eradikasyon amacıyla, 14 günlük lansoprazol 30 mg kapsül 2x1/gün, klaritromisin 500 mg tablet 2x1/gün ve amoksisilin 1 gram tablet 2x1/gün tedavisini takiben 14 gün süreyle lansoprazol 30 mg kapsül 2x1/gün verildi.

HP eradikasyon tedavisi kontrolü: HP eradikasyon tedavisi verilen hastalara, eradikasyon tedavisinin kontrolü amacıyla, tedavi bittikten 3 ay sonra gaytada HP antijeni (HPSA) testi uygulandı. Bu amaçla, gaytada HP'nin kalitatif tespitini yapan tek adımlık renklendirilmiş kromatografik immunoassay bir yöntem olan Certest HP Card testi kullanıldı. Bu işlem yapılırken aşağıdaki prosedürler takip edildi:

-Gayta örnekleri temiz kaplarda toplandı ve test yapılması amacıyla toplandıktan hemen sonra laboratuvara gönderildi.

-Oda sıcaklığında tutulan test kasetlerinin üzerine, toplama kaplarındaki gaytadan 4 damla damlatıldı.

-Sonuçlar 10 dakika içinde okundu.

-Testin beyaz merkezli bölgesinde (kontrol bölgesi) sadece 'yeşil' bant (kontrol çizgisi) tespit edilmişse test sonucu 'negatif' kabul edildi.

-'Yeşil' kontrol bandına ek olarak, beyaz merkezli alanda (sonuç bölgesi) ayrıca belirgin 'kırmızı' bant belirmişse test 'pozitif' kabul edildi.

AST-ALT enzimlerinin çalışılması: Standart hale getirilmiş bir yöntemle UV testi uygulanarak Roche – Cobas integra 800 cihazında çalışıldı. Normal değerler: AST için 1-32 U/ml arası, ALT için 1-31 U/ml arası

Total protein – albümin testlerinin çalışılması: Son nokta yöntemiyle kolorimetrik analiz uygulanarak Roche – Cobas integra 800 cihazında çalışıldı. Normal değerler: Total protein için 6,4-8,3 g/dl arası, albümin için 3,4-4,8 g/dl arası

Üre testinin çalışılması: Üreaz ve glutamat dehidrogenaz ile kinetik test uygulanarak Roche – Cobas integra 800 cihazında çalışıldı. Normal değer 10-50 mg/dl arası

Kreatinin testinin çalışılması: Enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak Roche – Cobas integra 800 cihazında çalışıldı. Normal değer 0,5-1,2 mg/dl arası

Spot idrarda kreatinin ve protein testlerinin çalışılması: Enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak Roche – Cobas integra 800 cihazında mg/dl cinsinden çalışıldı. Spot idrarda proteinin normal değeri <12 mg/dl, spot idrarda protein/kreatinin oranının normali < 0,2

Kan Basıncının Ölçülmesi: Bu amaçla ambulatuvar kan basıncı ölçüm tekniği kullanıldı. Bunun için, Space Labs Model 90207 ambulatuvar kan basıncı ölçüm cihazı kullanıldı. Ölçümler için 24-32 cm boyutunda manşon kullanıldı. Ölçümler nondominant koldan yapıldı. Başlangıç cuff şişliği 170 mmHg değerine ayarlandı. Kan basıncı ölçümleri gündüz periyodu olan 08:00-22:00 saatleri arasında 30 dakikada bir, gece periyodu olan 22:00-08:00 saatleri arasında da 60 dakikada bir olacak şekilde yapıldı. Ambulatuvar kan basıncı ölçüm cihazı kan basıncı parametrelerinden herhangi bir değer 20 mmHg ve kalp hızının 40 atım/dakika altında ölçülmesi durumunda bunun hata değeri kabul edilerek ölçümün 2 dakika içinde tekrar yapılması için ayarlandı. Günlük ölçülen kan basıncı parametrelerinden %80'i başarılı olanlar (Başarılı Ölçüm Kuralı) değerlendirmeye dahil edildi. Ambulatuvar kan basıncı verileri ortalama sistolik (P sistolik) ve ortalama diastolik (P diastolik) kan basıncı değerleri kullanılarak Ortalama kan basıncı (MAP): $P \text{ diastolik} + (P \text{ sistolik} - P$

diastolik) / 3 formülü aracılığıyla elde edildi. Normal değerler: Sistolik kan basıncı 130 – 90 mmHg arası, diastolik kan basıncı 85 – 60 mmHg arasındır.

İstatistiksel Yöntemler: Verilerin istatistiksel analizinde Windows için SPSS 13.0 versiyon programı kullanıldı.

Grupların demografik özelliklerinin istatistiksel karşılaştırmalarında Pearson X², Fisher's Exact X² testleri ve Kruskal- Wallis analizi kullanıldı. Kruskal-Wallis varyans analizi ile anlamlı fark saptanması durumunda, istatistiksel anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

Gruplardan elde edilen sonuçlar ortalama \pm SD (standart sapma) olarak verildi. İstatistiksel karşılaştırmalar sonucu elde edilen p değeri için <0,05 düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

D- BULGULAR:

HP pozitif gruptan 6 hasta kontrollere gelmedi, 5 hasta da ilaçları tolere edemediğinden dolayı, HP eradikasyon tedavisini tamamlayamadı. Kontrol grubundan ise, 5 hasta kontrollere gelmedi. Toplam 16 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geri kalan 56 HP pozitif hastanın 38'i (%67,8) HP eradikasyon tedavisine cevap verdi, 18'i (%32,2) ise cevap vermedi. Çalışmada bu 56 hasta ve kontrol grubundaki 27 hastanın olmak üzere, toplam 83 hastanın verileri kullanıldı.

Tedavi yanıtı olan hastaların %52,6'sı kadın (n=20), %47,4'ü erkekti (n=18). Tedavi yanıtı olmayanların %50'si kadın (n=9), %50'si erkekti (n=9). Kontrol grubunun %51,8'i kadın (n=14), %48,2'si erkekti (n=13). İstatistiksel olarak cinsiyet açısından üç grup arasında fark yoktu ($p>0,05$).

HP pozitif hastaların yaş dağılımı 19-68 yıl, kontrol grubunun ise 21-66 yıl arasındaydı.

Tedaviye yanıt veren hastaların yaş ortalaması $43,6\pm 10$ yıl, yanıt vermeyenlerin yaş ortalaması $42,8\pm 11$ yıl, kontrol grubunun ise yaş ortalaması $44,9\pm 10$ yıl olarak bulundu. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tedaviye yanıt verenlerin tedavi öncesi ve sonrası ALT farkları ortalaması $3,6\pm 0,6$ U/ml, yanıt vermeyenlerin tedavi öncesi ve sonrası ALT farkları ortalaması $3,0\pm 0,7$ U/ml, kontrol grubunun başlangıç ve ikinci gelişlerindeki ALT farkları ortalaması ise $3,7\pm 0,7$ U/ml bulundu. Üç grup arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tedaviye yanıt verenlerin tedavi öncesi ve sonrası AST farkları ortalaması $4,9\pm 0,8$ U/ml, yanıt vermeyenlerin tedavi öncesi ve sonrası AST farkları ortalaması $4,3\pm 1,0$ U/ml, kontrol grubunun başlangıç ve ikinci gelişlerindeki AST farkları ortalaması ise $4,1\pm 0,8$ U/ml bulundu. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tedaviye yanıt verenlerin tedavi öncesi ve sonrası total protein farkları ortalaması $0,2$ U/ml, yanıt vermeyenlerin tedavi öncesi ve sonrası total protein farkları ortalaması $0,1$ U/ml, kontrol grubunun başlangıç ve ikinci gelişlerindeki total protein farkları ortalaması ise $0,1$ U/ml bulundu. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tedaviye yanıt verenlerin tedavi öncesi ve sonrası albümin farkları ortalaması $0,1$ U/ml, yanıt vermeyenlerin tedavi öncesi ve sonrası albümin farkları ortalaması $0,2$ U/ml, kontrol grubunun başlangıç ve ikinci gelişlerindeki albümin farkları ortalaması ise $0,1$ U/ml bulundu. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tedaviye yanıt verenlerin tedavi öncesi ve sonrası üre farkları ortalaması $3,7\pm 0,6$ U/ml, yanıt vermeyenlerin tedavi öncesi ve sonrası üre farkları ortalaması $3,8\pm 0,9$ U/ml, kontrol grubunun başlangıç ve ikinci üre farkları ortalaması ise $4,1\pm 0,8$ U/ml bulundu. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tedaviye yanıt verenlerin tedavi öncesi ve sonrası kreatinin farkları ortalaması $0,1$ U/ml, yanıt vermeyenlerin tedavi öncesi ve sonrası kreatinin farkları ortalaması $0,1$ U/ml, kontrol grubunun başlangıç ve ikinci kreatinin

farkları ortalaması ise 0,1 U/ml bulundu. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tedaviye yanıt verenlerin tedavi öncesi ve sonrası ortalama kan basıncı farkları ortalaması $3,8\pm0,6$ mmHg, yanıt vermeyenlerin tedavi öncesi ve sonrası ortalama kan basıncı ortalaması farkları $3,1\pm0,7$ mmHg, kontrol grubunun başlangıç ve ikinci ortalama kan basıncı ortalaması farkları ise $4,4\pm0,8$ mmHg bulundu. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tedaviye yanıt verenlerin tedavi öncesi ve sonrası idrarda protein/kreatinin oranı farkları ortalaması $0,13\pm0,02$, yanıt vermeyenlerin tedavi öncesi ve sonrası idrarda protein/kreatinin oranı farkları ortalaması $0,01\pm0,001$, kontrol grubunun başlangıç ve ikinci idrarda protein/kreatinin oranı farkları ortalaması ise $0,01\pm0,001$ bulundu. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,005$).

Tedaviye yanıt verenlerin tedavi öncesi ve sonrası idrarda protein/kreatinin oranı farkları ortalaması $0,13\pm0,02$, yanıt vermeyenlerin tedavi öncesi ve sonrası idrarda protein/kreatinin oranı farkları ortalaması ise $0,01\pm0,001$ bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,005$).

Tedaviye yanıt verenlerin tedavi öncesi ve sonrası idrarda protein/kreatinin oranı farkları ortalaması $0,13\pm0,02$, kontrol grubunun başlangıç ve ikinci idrarda protein/kreatinin oranı farkları ortalaması ise $0,01\pm0,001$ bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,005$).

Tedaviye yanıt vermeyenlerin tedavi öncesi ve sonrası idrarda

protein/kreatinin farkları oranı farkları ortalaması $0,01\pm0,001$, kontrol grubunun başlangıç ve ikinci idrarda protein/kreatinin oranı farkları ortalaması ise $0,01\pm0,001$ bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$).

Tablo 11’de grupların bu grupların parametrelerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 11. Grupların parametreleri

Parametreler(ortalama)	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
ALT fark (U/ml)	$3,6\pm0,6$	$3,0\pm0,7$	$3,7\pm0,7$	$>0,05$
AST fark (U/ml)	$4,9\pm0,8$	$4,3\pm1,0$	$4,1\pm0,8$	$>0,05$
Total protein fark (U/ml)	0,2	0,1	0,1	$>0,05$
Albümin fark (U/ml)	0,1	0,2	0,1	$>0,05$
Üre fark (U/ml)	$3,7\pm0,6$	$3,8\pm0,9$	$4,1\pm0,8$	$>0,05$
Kreatinin fark (U/ml)	0,1	0,1	0,1	$>0,05$
KB fark (mmHg)	$3,8\pm0,6$	$3,1\pm0,7$	$4,4\pm0,8$	$>0,05$
İ. P/K oranı farkı	$0,13\pm0,02$	$0,01\pm0,001$	$0,01\pm0,001$	$<0,005^*$

Grup 1: HP eradikasyon tedavisine cevap verenler

Grup 2: HP eradikasyon tedavisine cevap vermeyenler

Grup 3: Kontrol grubu (Başlangıç HP negatif olanlar)

KB fark: Ortalama kan basıncı farkları

İ. P/K Oranı: İdrarda protein/kreatinin oranı

Tablo 12’de 1. ve 2. Grubun idrarda protein/kreatinin oranı farkları ortalaması karşılaştırılmıştır

Tablo 12: 1. ve 2. grubun parametreleri

Parametre(ortalama)	Grup 1	Grup 2	p
İ. P/K Oranı farkı	0,13±0,02	0,01±0,001	<0,005*

Grup 1: HP eradikasyon tedavisine cevap verenler

Grup 2 : HP eradikasyon tedavisine cevap vermeyenler

İ. P/K Oranı: İdrarda protein/kreatinin oranı

Tablo 13’de 1. ve 3. Grubun idrarda protein/kreatinin oranı farkları ortalaması karşılaştırılmıştır

Tablo 13: 1. ve 3. grubun parametreleri

Parametre(ortalama)	Grup 1	Grup 3	p
İ. P/K Oranı farkı	0,13±0,02	0,01±0,001	<0,005*

Grup 1: HP eradikasyon tedavisine cevap verenler

Grup 3: Kontrol grubu (Başlangıç HP negatif olanlar)

İ. P/K Oranı: İdrarda protein/kreatinin oranı

Tablo 14’de 2. ve 3. Grubun idrarda protein/kreatinin oranı farkları ortalaması karşılaştırılmıştır

Tablo 14: 2. ve 3. grubun parametreleri

Parametre(ortalama)	Grup 2	Grup 3	p
İ. P/K Oranı farkı	0,01±0,001	0,01±0,001	>0,05

Grup 2: HP eradikasyon tedavisine cevap vermeyenler

Grup 3: Kontrol grubu (Başlangıç HP negatif olanlar)

İ. P/K Oranı: İdrarda protein/kreatinin oranı

E- TARTIŞMA:

HP, peptik ülser, gastrik adenom, gastrik kanser gibi birçok gastrointestinal hastalıkla ilişkili kronik bir enfeksiyona neden olmaktadır.(61,62). HP sadece gastrik mukozada sınırlı olmasına rağmen lokal ve sistemik inflamatuvar cevabı tetikleyebilir ve kademeli olarak ekstragastrointestinal bozuklukların gelişmesinde rolü olabilir (63-66). HP'nin bakteriyel peptitlerinin immün sistemi değişik mekanizmalarla kronik olarak stimüle etmesiyle böyle hastalıkların patogenezinde etkili olabileceği düşünülebilir. HP ile enfekte olmuş gastrik mukoza TNF (tümör nekrozis faktör) ALFA, IFN (interferon) GAMA, IL (interlökin)1, 6, 9, 10, 12 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımıyla humoral immün sistemi stimüle edebilir ve spesifik immün hücre aktivasyonuna sebep olabilir. Kronik HP enfeksiyonu, kan damarı motilitesini etkileyen ve endotelial disfonksiyonu indükleyen bu tür sitokinlerin üretimlerinin artışının en muhtemel sebeplerinden biridir (63,65). Bunun yanında HP ile enfekte gastrik mukoza , mononükleer makrofajlardan salınan sitokinlerin salınımını arttırır, nötrofil kemotaksisini uyarır, adezyon moleküllerinin degranülasyonunu ve reaktif oksijen moleküllerinin üretilmesini uyarır. Bu şekilde spesifik immüniteyi de uyarır (61,63,67). HP nin gastrik mukozada gösterdiği bu lokal proinflamatuvar etkinin sistemik bir etkisinin de olduğu ve immün sistemi aktive ettiği düşünülmektedir. HP keşfedildikten sonra, trombositopenik purpura, koroner arter hastalığı, respiratuvar hastalıklar, demir eksikliği, anemi, ürtiker gibi çoğu patoloji ile HP nin ilişkisi araştırılmıştır (61,63,64,66,68).

Proteinüri kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede yaygın olarak kullanılan bir belirteçtir. Üriner protein atılımı doğrudan sol ventrikül kitlesi

ile ilişkilidir. Endotelyal disfonksiyonun, renal protein atılımı ve koroner arter hastalığının birlikte yol açtığı bir süreç olduğu düşünülmektedir (69). Proteinüri varlığı; VWF (von willebrand faktör), Endotelin, TPA (doku plazminojen aktivatörü) ve Fibrinojen düzeylerinde artış gibi, endotelyal disfonksiyonun biyokimyasal indeksleri ile birlikte rapor edilmiştir. HP'nin endotelyal disfonksiyonda etyolojik bir faktör olduğu düşünüldüğü için, buna yol açan mekanizma ile proteinüride de rolü olabileceği düşünülmektedir(70). Otoantikör üretimi ile HP infeksiyonu arasındaki ilişki HP pozitif hastalarda gösterilmiştir (71). Üriner protein atılım artışı, dolaşan serum protein faktörlerinin glomerüler geçirgenliği etkilemesi sebebiyle olabilir. Birçok sitokin arasında VEGF (damar geçirgenliği büyüme faktörü) ve TNF ALFA'nın üriner protein atılım artışına sebep olan ajan olarak kabul edilmiştir. İnflamatuvar sitokinler, IL1 ve TNF ALFA'nın herbirinin proteinüri ilişkili inflamatuvar patolojide bir rolü olduğu gösterilmiştir. Kronik HP infeksiyonunun VEGF, TNF ALFA ve IL1 içeren bazı sitokinlerin üretiminde artışa neden olduğu biliniyor.

Başka bir görüşe göre de, HP antijeni proteinüri patogenezinde rol almaktadır. HP eradikasyonu ile antijenin ortadan kalktığı ve bu yolla proteinürinin de düzeldiği düşünülmektedir (72,73).

İki çalışmada HP pozitif peptik ülser hastalarında HP negatif peptik ülser hastalarına göre, hipertansiyonunun daha sık rastlandığı sonucuna varılmıştır. Bu durum, HP'nin otonom sinir sistemi aktivasyonunu uyarmasına bağlanmıştır (74,75).

Tifo benzeri ateşli enfeksiyonlarda görülen proteinürinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, hemolizden kaynaklanan geçici glomerül fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğu tahmin edilmektedir (76). Ancak HP

enfeksiyonunun ateş ve hemolizle seyreden bir enfeksiyon hastalığı olmadığı bilindiğinden dolayı, proteinüri patogenezinde bu mekanizma zayıf ihtimal olarak düşünülmektedir.

Tüberküloz gibi kronik granümatöz enfeksiyonlarda ise, proteinürinin muhtemel bir mekanizması olarak; böbrekte çöken immün kompleks depozitlerinin uzun dönemde alternatif kompleman ve lektin yolu aktivasyonuna yol açıp lokal glomerülopatiyeye sebep olması düşünülmektedir (77). HP de kronik bir enfeksiyon etkeni olduğundan dolayı, bu mekanizma HP'nin yol açtığı proteinüride akla getirilebilir.

HP pozitif ve tedaviye dirençli idyopatik trombositopenik purpura (ITP) olan hastalarda HP eradikasyonu ile ITP'nin düzeldiği gösterilmiştir (%30). Bunun mekanizmasının immünolojik olduğu düşünülmektedir. ITP'nin etyopatogenezindeki muhtemel bir sebebin; HP'ye karşı gelişen IgG türü antikorların trombosit yüzeyinde bulunan Fc reseptörü glikoprotein 2b/3a'ya bağlanması olduğu tahmin edilmektedir. Bu görüşe göre, HP eradikasyon tedavisi ile IgG cinsi antikorlar ortadan kalktığı için ITP de düzelmektedir (78).

ITP oluşumundaki mekanizma ile ilişkilendirecek olursak şöyle bir yorumda bulunabiliriz: Proteinüri patogenezindeki sebeplerden biri de glomerüler hasardır (36,37). HP enfeksiyonu sonucunda oluşan IgG ve kompleman birikimi muhtemelen glomerül bazal membranda hasar yapmaktadır. HP eradikasyonu ile bu antikorlar ortadan kalktığından dolayı glomerül hasarı iyileşmekte ve bununla ilişkili olarak da proteinüri düzelmektedir.

Biz çalışmamızda HP'si pozitif, normotansif ve normal proteinürisi olan hastaları değerlendirdik. Kontrol grubuna ise HP'si negatif, yine normotansif

ve normal proteinürisi olan hastaları aldık. Çalışmamızın sonucunda HP eradikasyonunun kan basıncını anlamlı olarak etkilemediği ama normal sınırlardaki proteinüriyi, yine normal sınırlarda olmak üzere anlamlı bir şekilde azalttığını gördük.

Sonuç olarak, çalışmamız; kardiyovasküler hastalıkların ve renal disfonksiyonunun erken bir göstergesi olan proteinürinin azalmasına katkı sağladığı için, HP eradikasyonunun ektragastrintestinal bir yararını düşündürüp HP eradikasyon endikasyonlarına proteinürinin de eklenmesi gerektiğini akla getirmektedir.

F- SONUÇ:

HP özellikle son 20 yılda önemi anlaşılan ve gastrik tip epitelde yerleşen bir mikroorganizmadır. Çoğu çalışmada genellikle üst GİS hastalıklarının (kronik gastrit, peptik ülser, adenokanser, lenfoma) etyolojisinde rol aldığı gösterilmiştir. Ayrıca, demir eksikliği anemisi, pernisiyöz anemi, idyopatik ürtiker, migren, koroner arter hastalığı ve tiroidit gibi, toplumda diğer sık görülen ekstraintestinal durumlarda da rol aldığı düşünülmektedir. Buna ilave olarak, kardiyovasküler hastalıkların ve renal disfonksiyonunun erken bir göstergesi olan proteinürinin miktarını azaltmaya da katkıda bulunacağı düşünülebilir.

G- KAYNAKLAR :

1. Dooley C.P. Background ABD Historical Considerations of Helicobacter Pylori. Gastroenterology of North America, 22 (1) : 1-4, 1993.
2. Quina M. Historical Perspective. Helicobacter Pylori (An Atlas), (Eds) Malfertheiner, P., Michetti, P., Price, A., London, Science Press Ltd. 1996, 1.1-1.3.
3. Peterson WL, Graham DY. Helicobacter pylori. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Ed by: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. 7th ed. Saunders Company, Philadelphia. 2002; Vol 1 (Ch 39): 732-746.
4. Goodwin C.S., Worsley, B. W. Microbiolgy of Helicobacter Pylori. Gastroenterology Clinics of North America, 22 (1) : 5-20, 1993.
5. Malfertheiner P, Michetti P, Price A. Helicobacter pylori, an atlas. Science Press, 1996.
6. Özden A. Midenizdeki yabancı HP. Türk Gastroenteroloji Vakfı yayını, 2003.
7. Dunn B. E. Pathogenic Mechanism of Helicobacter pylori. Gastroenterology Clinics of North America, 22 (1) : 43-58, 1993.
8. Moran A.P. Pathogenic Properties of Helicobacter pylori. Scand. J. Gastroenterol., 31 (Suppl. 215) : 22-31, 1996
9. Özaslan E, Balaban Y, Şimşek H, Tatar G. Sağlıklı bireylerde Helicobacter pylori enfeksiyonu ile serum vitamin B12 düzeyi ilişkisi.

Türk Gastroenterol, 12(1):93, 18. Ulusal Gasrtoenteroloji, Antalya, 2001.

10. Spechler SJ. Peptic Ulcer Disease and Its Complications. In: Sleisenger and Fordtran's Gasrointestinal and Liver Disease. Ed by: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. 7TH ED. Saunders Company, Philadelphia. 2002; Vol 1 (Ch 40): 747-781.

11. Peek RM, Blaser MJ. Pathophysiology of Helicobacter pylori-induced gastritis and peptic ulcer disease. Am J Med 1997; 102:200-207.

12. Caselli M., Lanza G., Gaudio M., Saragoni L., Chimenti C.M., Gaudenzi P., Sartori S., Alvisi V. P53 , Intrstinal Metaplasia and Helicobacter Pylori. Gut, 39 (Suppl. 2) : A19, 1996.

13. Fan X.G., Kelleher D., Fan X.J., Xia H.X., Keeling P. W. N. Helicobacter Pylori Increases Proliferation of Gastric Epithelial Cells. Gut, 38: 19-22, 1996.

14. Parsonnet J. Helicobacter Pylori and Gastric Cancer. Gastroenterology Clinics of North America, 22(1): 89-104, 1993.

15. Morgner A, Bayerdörffer E, Neubauer A, Stolte M, Malignant Tumors of the stomach. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am, 2000 Sep; 29(3): 593-607.

16. Brown K.E., Peura D. A. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. Gastroenterology Clinics of North America, 22(1) : 1-5-116, 1993.

17. Aksoy DY, Aybar A, Ozaslan E, Kav T, Engin D, Ercis S, Altinok G, Hascelik G, Uzunalimoglu B, Arslan S. Evaluation of the Helicobacter pylori stool antigen test (HPSA) for the detection of Helicobacter pylori infection and comparison with other methods. *Hepatogastroenterology*, 2003; 50: 1047-9.
18. Megraud F. Advantages and Disadvantages of Current Diagnostic Tests for the Detection of Helicobacter pylori. *Scand. J. Gastroenterol.*, 31 (Suppl 215) : 57-62, 1996.
19. Leodolter A, Megraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17:19-23.
20. Cutler AF. Helicobacter pylori: Diagnostic testing and treatment. In: Brandt LJ (ed). *Clinical Practice of Gastroenterology*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999: 255-64.
21. Vaira D, Malfertheiner, P, Megraud F, et al. The diagnosis of Helicobacter pylori infection by a new noninvasive antigen-based test. *Lancet* 1999; 354:30-3.
22. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. Guidelines for the Management of Helicobacter pylori infection. Maastricht-3 2005 Consensus Report. Business Briefing: *European Gastroenterology Review* 2005.
23. Solnick JV, Franceschi F, Roccarina D, Gasbarrini A. Extragastic Manifestations Helicobacter Pylori infection – Other. Helicobacter Species. *Helicobacter* 2006; 11 (Suppl.):46-51.
24. Talley NJ, *Dyspepsia: Management guidelines for the millenium.*

Gut 2002; 50:72-8.

25. Cavallaro LG, Egan B, O'Morain, Di Mario F. Treatment of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2006; 11 (Suppl. 1): 36-9.

26. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, et al. Recent success of pantoprazole or lansoprazole based clarithromycin plus amoxicillin treatment in the eradication of Helicobacter pylori. Turk J Gastroenterol 2004. Dec; 15(4): 219-24.

27. Altıntaş E, Sezgin O, Ulu O, et al. Maastricht 2 treatment scheme and efficacy of different proton pumps inhibitor in eradication Helicobacter pylori. Gastroenterol 2004; 10(11): 1656-8.

28. Antos D, Schneider- Brachert W, Bastlein E, et al. 7 Day triple therapy of Helicobacter pylori infection with levofloxacin, amoxicillin and high dose esomeprazole in patients with known antimicrobial sensitivity. Helicobacter 2006; 11: 39-46.

29. Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, et al. Helicobacter pylori eradication with either 7 day or 10 day triple therapy therapies, and with 10 day sequential regimen. Can J Gastroenterol 2006; 20:113-7.

30. Uygun A, Yesilova Z, Erdil A, et al. Helicobacter pylori pozitif nölsür dispepsili hastalara da, ardışık tedavi birinci basamakta kullanılmalı mıdır ? 22. UGH SB1/10. 2005.

31. Di Mario F, Aragona G, Dal Bo N, et al. On the behalf of the Gastrointestinal Study Group (GISU). Bovine lactoferrin for the Helicobacter pylori eradication: an open, randomized, multicentre study. Aliment Pharmacol Ther 2006; 230 1235-40.

32. Zullo A, De Francesco V, Scaccianoce G, et al. Quadruple therapy with lactoferrin for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised, multicentre study. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 496-500.
33. Gispert JP, Pagares JM, Racz I. Therapy. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17(Suppl 1):47-54.
34. Laine L, Fennerty MB, Osato M, et al. Esomeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: Results of three US multicenter, double blind trials. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3393-8.
35. Perri F, Festa V, Clemente R, et al. Randomized study of two 'rescue' therapies for *Helicobacter pylori*-infected patients after failure of standard triple therapies. *Am J Gastroenterol* 2001;96:58-62.
36. Adler S, Fairley K. The patient with hematuria or proteinuria, or both and abnormal findings on urinary microscopy. *Manual of Nephrology*, Fourth edition, (Ed) Schirier, R.W., Boston, Little Brown and Company (Inc.) 1995, 120-136.
37. Ahmed Z, Lee J. Asemtomatic Urinary Abnormalities: Hematuria and proteinuria. *Medical Clinics of North America.*, 81(3): 641-651, 1997.
38. Daniels B.S. The role of the Glomerular Epithelial Cell in the Maintenance of the Glomerular Filtration Barrier. *Am J Nephrol*, 13: 318-323, 1993.
39. Oberbauer R, Haas M, Mayer G: Proteinuria as a consequence of altered glomerular permselectivity- clinical implications. *Clinical*

nephrology, 46(6): 357-361, 1996.

40. Glassock RJ. Proteinuria. In Textbook of Nephrology. Massry SG, Glassock RJ (eds). 3. Edition, Williams and Wilkins, Baltimore 1995: 600-604.

41. Coggins C.H. Hematuria, Proteinuria and Nephrotic Syndrome. Care of the renal patient, (Ed) Levine D.Z., 2th edition, Philedelphia, W.B. Saunders Company 1991, 13-21.

42. Myers B. D. Guasch A. Selectivity of the Glomerular Filtration Barrier in Healthy Nephrotic Humans. Am J Nephrol, 13: 311-317, 1993.

43. Pickering G. Hypertension. Definitons, natural histories and consequences. Am J Med 1972; 52: 570-83.

44. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC 6). Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46.

45. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization: World Health Organization- International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17:151-83.

46. Cooper RS. Geographic patterns of hypertension: a global perspective. Izzo JL, Black HR(eds): Hypertension Primer: The essentials of high blood pressure (2 nd ed). Am Heart Assn, Dallas TX, 1999 p 224-5.

47. Onat A, Şenocak M, Örnek E ve ark. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Taraması: 5. Hipertansiyon ve sigara içimi. Türk Kardiyoloji Derneği Arş. 1991; 19: 169-77.
48. Onat A, Dursunoğlu D, Sansoy V ve ark. Türk erişkinlerinde kan basıncında yeni eğilimler: TEKHARF çalışması 1990 ve 1995 verilerinin analizi. Türk Kardiyoloji Derneği Arş 1996; 24: 73-81
49. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B ve ark. Erişkinlerimizde kan basıncı: 8-yıllık seyri, tedavi oranı, koroner kalp hastalığı ile bazı etkenlerle ilişkileri. Türk Kardiyoloji Derneği Arş 1999; 27: 136-43
50. Rudnick JV, Sackett DL, Hirst S, and Holmes C. Hypertension in family practice. Can Med Assoc J 1977; 3: 492.
51. Sinclair AM, Isles CG, Brown I et al. Secondary hypertension in blood pressure clinic. Arch Intern Med 1987; 147: 1289.
52. Kaplan N. Measurement of blood pressure. Clinical Hypertension. Williams and Wilkins, USA 7th ed. 1998, p. 19-39 ve 181-248.
53. Haynes RB, Lacourcière Y, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: Diagnosis of hypertension in adults. Canadian Medical Association Journal 1993; 149: 409-18.
54. National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) Working Group Report on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. National Institutes of Health National Heart, Lung, And Blood Institute NIH Publication No. 92-3028 reprinted February 1992.
55. Graettinger W, Lipson J, Cheung D, Weber M. Validation of

portable noninvasive blood pressure monitoring devices: Comparisons with intra-arterial and sphygmomanometer measurements. *Am Heart J* 1988; 116: 1155-60.

56. Mancia G, Sega R, Bravi C et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 12: 1377-90.

57. Zanchetti A. The role of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1069-80.

58. Fagard R, Brauljan J, Thijs L, Staessen J. Prediction of the actual awake and asleep blood pressures by various methods of 24h pressure analysis. *J Hypertens* 1996; 14: 557-563.

59. Pickering TG. Blood pressure monitoring outside the office for the evaluation of patients with resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11: II96-II100.

60. Omboni S, Parati G, Zanchetti A, Mancia G. Calculation of trough: peak ratio of antihypertensive treatment from ambulatory blood pressure: methodological aspects. *J Hypertens* 1995; 13: 1105-12

61. Franceschi F, Gasbarrini A. Helicobacter pylori and extragastric diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007; 21(2):325-34.

62. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between Helicobacter pylori eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology.* 1996;110(4):1244-52

63. Konturek SJ, Konturek PC, Pieniazek P, Bielanski W. Role of Helicobacter pylori infection in extragastrroduodenal disorders:

introductory remarks. *J Physiol Pharmacol.* 1999;50(5):683-94.

64. Kanbay M, Kanbay A, Boyacioglu S. *Helicobacter pylori* infection as a possible risk factor for respiratory system disease: a review of the literature. *Respir Med.* 2007;101(2):203-9.

65. Russo F, Jirillo E, Clemente C, et al. Circulating cytokines and gastrin levels in asymptomatic subjects infected by *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2001;23(1):13-24.

66. Bohr UR, Annibale B, Franceschi F, Roccarina D, Gasbarrinin A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection – other *Helicobacters*. *Helicobacter* 2007;12(suppl.1):45-53.

67. Bodger K, Crabtree JE. *Helicobacter pylori* and gastric inflammation. *Br Med Bull.* 1998;54(1):139-50.

68. Kanbay M, Gur G, Yucel M, Yilmaz U, Muderrisoglu H. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with coronary artery disease. *Dig Dis Sci.* 2005;50(11):2071-4.

69. Tsioufis C, Dimitriadis K, Antoniadis D, Stefanadis C, Kallikazaros I. Inter-relationships of microalbuminuria with the other surrogates of the atherosclerotic cardiovascular disease in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2004;17:470-6.

70. Kanbay M, Kasapoglu B, Turgut F, Uz E, Bavbek N, Akcay A. *Helicobacter pylori*: A major risk factor for endothelial dysfunction? *Med Hypotheses* 2007;69:227-8.

71. Inaba M, Negishi K, Takahashi M, Serizawa N, Maruno Y,

Takahashi K, et al. Increased night: day blood pressure ratio in microalbuminuric normotensive NIDDM subjects. *Diab Res Clin Pract* 1998;40:161-6.

72. Takami Furukama, Tomohiko Maeda, Mariko Somura, Takashi Uzu, Atsunori Kashiwagi. Marked reduction of proteinuria after eradication of gastric *Helicobacter pylori* infection in a patient with membranous nephropathy: Coincidental or associated ? *Internal Medicine* Vol. 46 (2007). No. 17pp. 1483-4.

73. Moriyama T, Kaneko T, Fajii M, Tsubakihara Y, Kawero S, Imai E. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Japanese patients with membranous nephropathy. *Aliment Pharmacol Ther Suppl* (4): 189-93, 2006.

74. Yukinata M, Nomua M, Saijyo T, Nada T, Miyajima H, Kondo Y, Saito K, et al. Evaluation of autonomic nervous function in patients with essential hypertension complicated with peptic ulcer. *J Gastroen Hepatol* 200;15:40-4.

75. Lucini D, Cerchiello M, Basilisco G, Canielli M, Bianchi G, Fiorelli G, et al. Autonomic control of heart period in duodenal ulcer patients: insights from spectral analysis of heart rate variability. *Auton Neurosci* 2000;84:122-9.

76. Pohan HT. Clinical and laboratory manifestations of typhoid fever at Persahabatan Hospital, Jakarta. *Acta Med Indones*. 2004 Apr-Jun; 36(2):78-83.

77. Singh P, Khaira A, Sharma A, Dinda AK, Tiwari SC. IgA nephropathy associated with pleuropulmonary tuberculosis.

Singapore Med J. 2009 Jul; 50(7):268-9.

78. Wu S, Li Y, Jian Z, Tang F. Antihelicobacter pylori treatment in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Zhong Nan Du Xue Buo Yie Xue Ban, 2009 Dec; 34(12): 1251-4. Chinese.

