



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dirençli esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda *Helicobacter pylori* sıklığı ve *Helicobacter pylori* eradikasyonunun kan basıncı üzerine etkisi

Dr. Jamshid HAMDARD

(Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı

Doç.Dr. Cumali KARATOPRAK

İSTANBUL 2016



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dirençli esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda *Helicobacter pylori* sıklığı ve *Helicobacter pylori* eradikasyonunun kan basıncı üzerine etkisi

Dr. Jamshid HAMDARD

(Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı

Doç.Dr. Cumali KARATOPRAK

İSTANBUL 2016

İÇİNDEKİLER

İTHAF	5
TEŞEKKÜR.....	6
ÖZET	7
ABSTRACT	10
KISALTMALAR.....	13
1. GİRİŞ ve AMAÇ	14
2. GENEL BİLGİLER.....	15
2.1. HELİCOBACTER PYLORİ	15
2.1.1. TARİHÇE	16
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	16
2.1.3. VİRÜLANS FAKTÖRLERİ ve PATOGENEZ	19
2.1.4. TANI YÖNTEMLERİ	20
2.1.5. TEDAVİ	23
2.2. PRİMER HİPERTANSİYON	25
2.2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	26
2.2.2. FİZYOPATOLOJİ VE SINIFLANDIRMA	27
2.2.3. HİPERTANSİYONDA RİSK SINIFLAMASI.....	29
2.2.4. TEDAVİ	30
2.3. DİRENÇLİ HİPERTANSİYON	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. ARAŞTIRMA ÖZELLİKLERİ	33
3.1.1. ARAŞTIRMA TÜRÜ	33
3.1.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI.....	33
3.1.3. ARAŞTIRMA FORMU	33

3.1.4.	ARAŞTIRMA EVRENİ.....	33
3.1.5.	ARAŞTIRMAYA DÂHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ	34
3.1.6.	ARAŞTIRMA ETİĞİ ve YÖNTEM.....	35
3.1.7.	VERİLERİN ANALİZİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ	36
3.2.	KULLANILAN GEREÇLER VE CİHAZLAR.....	36
4.	BULGULAR.....	37
5.	TARTIŞMA	40
	KISITLAMALAR	42
	SONUÇ.....	42
	KAYNAKLAR.....	43

İTHAF

Bu tezi hayatımın her safhasında beni yalnız bırakmayan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve zor şartlarda bile eğitimime ihtimam gösteren çok değerli aileme, uzmanlık eğitimim boyunca ve tez yazımı süresince kendini hep yanımda hissettiren sevgili eşim
Ayesha Muhaqqique Hamdard'a ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve tecrübelerini bize aktaran, bilim insanı olmayı bize hedef gösteren, pozitif enerjisiyle bize hep güç veren ve ilk akademik çalışmama vesile olan çok değerli Rektörümüz sayın Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu'na çok teşekkür ederim. Samimi, gayretli ve özverili çalışmasıyla bizlere örnek olan anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Reha Erkoç'a sonsuz teşekkür ederim.

Hocadan ziyade bir abi olarak desteğini hep yanımda hissettiğim tez danışmanım Doç. Dr. Cumali Karatoprak'a müteşekkirim. Kendisinden çok şey öğrendiğim, tavsiyeleri ve tecrübesiyle bizlere hep destek olan Doç. Dr. Güven Çetin'e, eğitimim boyunca iyi bir hekim olmamız için emek veren bütün emektar hocalarıma minnettarım. Aynı zamanda uzmanlarımıza, bu zorlu süreçte bir aile fertleri gibi beraber çalıştđım ve çalışmaktan zevk aldđım bütün asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Son olarak çok sevdiğim, varlığını her an yanımda hissettiren ve sevgisiyle bana güç veren sevgili eşim Ayesha Muhaqqique Hamdard'a çok teşekkür ederim.

Dr.Jamshid HAMDARD

ÖZET

Dirençli esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda Helicobacter pylori sıklığı ve Helicobacter pylori eradikasyonunun kan basıncı üzerine etkisi

Giriş ve Amaç: Helicobacter pylori (H. pylori) enfeksiyonu dünyada çok yaygın olarak görülen ve yaklaşık dünya popülasyonunun %50 sini etkileyen ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık rastlanan bir enfeksiyondur. Son yıllarda H. pylorinin ekstraintestinal olarak birçok patolojiye neden olduğu bilinmektedir. Bu bakterinin trombositopeniden ateroskleroz gelişimine kadar birçok patolojik duruma yol açtığını gösteren çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Birçok çalışmada ateroskleroz, migren ve primer Raynaud fenomeni gibi kardiyovasküler hastalıklarda H. pylori enfeksiyonunun rolü araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada hipertansif hastalarda H. pylori sıklığına daha fazla rastlandığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada H. pylori eradikasyonu yapıldığında ortalama arterial basıncın azaldığı gösterilmiştir. Çalışmaların bazılarında H. pylori enfeksiyonunun gastrite yol açtığı ve bunun sonucunda hipoklorhidriye neden olup ilaç emilimini azalttığı gösterilmiştir. H. pylori enfeksiyonunun aynı zamanda ilaçların etkisinde azalmaya neden olduğu yapılan çalışma ile gösterilmiştir. Son ESC/ESH kılavuzuna göre biri diüretik olmak üzere 3 ve daha fazla anti-hipertansif ilaçla kan basınçları kontrol altına alınamayan olgular dirençli hipertansiyon olarak kabul edilmiştir. Dirençli hipertansiyon klinik olarak bir sorun olmaya devam etmektedir. Hala mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Bizde yaptığımız araştırmada dirençli hipertansiyonu olan hastalarda tedaviye yanıtızlıkta H. pylorinin rolünün

araştırılmadığını saptadık. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda dikkate alındığında H. pylorinin hem ilaçların emilimini etkileyebilir hem de direkt olarak damar duvarına etkisine bağlı olarak hipertansiyonun kontrolünü zorlaştırdığı düşünülebilir. Bu çalışmada dirençli hipertansiyonu olan hastalarda H. pylori sıklığını ve H. pylori eradikasyon tedavisinin ortalama kan basınçları üzerine etkisini araştırmak istedik.

Gereç ve Metod: Araştırmamızda esansiyel hipertansiyon tanısı ile takip edilen biri diüretik olmak üzere en az 3 anti hipertansif ilaç kullanmasına rağmen arterial kan basıncı 140/90 mm-Hg'nin altına düşürülemeyen 18 yaşından büyük ve 65 yaşından küçük hastalar dâhil edildi. Bu hastalardan gaitada H. pylori antijeni bakılan ve dirençli hipertansiyonu olan hastalar toplandı. Bütün hastaların ambulatuvar kan basınç monitörizasyonu ile 24 saatlik kan basınçları ölçüldü ve ortalama sistolik 140 mmhg ve/veya diastolik 90 mm-Hg'nin üzerinde olan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya uygun bulunan hastalar H. pylori pozitif olanlar bir grup negatif olanlar diğer grup olmak üzere ikiye ayrıldı. H. pylori antijeni negatif olan hastalarda tedaviye uyum, tuzsuz beslenme ve kilo vermenin önemi anlatılarak 6 hafta sonra kontrole çağrıldı ve 24 saatlik kan basıncı monitorizasyonu tekrar yapıldı. H. pylori antijeni pozitif olan hastalara 14 günlük standart (lansoprozol, amoksisilin ve klaritromisin) H. pylori eradikasyon tedavisi verildi. Eradikasyon tedavisi bittikten 4 hafta sonraki kontrollerinde dışkıda H. pylori antijeni negatif olanlarda eradikasyon başarılı kabul edildi. Bu hastalarda kontrol ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu ile 24 saatlik takip sonrası kan basınçları ortalamaları alındı. Elde edilen verilerden dirençli hipertansiyonu olan ve daha önceden sekonder bir nedeni bulunamayan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda 6 haftalık aralarla elde edilen sistolik ve diastolik kan basınçları karşılaştırıldı.

Sonuç: Bu çalışmada dirençli hipertansiyon olarak kabul edilen ve sekonder hipertansiyonu olmayanlarda H. pylori sıklığı % 24.5 bulunmuştur. H. pylori pozitif hastalar tedavi edildiğinde hem sistolik (26.7 mm-Hg) hemde diastolik (9 mm-Hg) kan basıncında anlamlı

düşüşler gözlenmiştir (P=0.002, P=0.011 sırasıyla). Diğer taraftan H. pylori negatif olanlarda tedavi uyumunun arttırılmasına yönelik önerilere rağmen hem sistolik (-0.5 mm-Hg) hem de diastolik (0.3 mm-Hg) kan basıncında anlamlı bir değişiklik olmamıştır (P=0.52, P=0.73, sırasıyla). Bu sonuçlar direçli hipertansiyonu olan hastalarda H. pylori aranması gerektiğini düşündürmektedir. Ve eğer H. pylori pozitif saptanırsa eradikasyon tedavisinin arterial kan basıncı kontrolünü sağlamada yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Helicobacter pylori, dirençli primer hipertansiyon, H. pylori eradikasyonu



ABSTRACT

Prevalence of Helicobacter pylori in patients with resistant primary hypertension and the relation between eradication of H. pylori and blood pressure changes

Background and Aim: It is known that Helicobacter pylori (H. pylori) can cause numerous extraintestinal pathologies. Number of studies showing that this bacteria can cause many pathological conditions like atherosclerosis and thrombocytopenia are increasing with each passing day. In some studies its shown that H. pylori infection causes gastritis and hypochlorhydria and as a result reduces the absorption of drugs. There are studies demonstrating the positive effects of H. pylori eradication on primary hypertension. In this study, we will investigate H. pylori prevalence and the impact of H. pylori eradication on blood pressure in resistant hypertensive patients with systolic blood pressure >140mm-Hg and diastolic blood pressure >90mm-Hg despite three antihypertensive medication including one diuretic.

Material and Method: In our study, patients above 18 and under 65 years old with diagnosis of essential hypertension whose blood pressure could not be reduced below 140/90mm-Hg despite using at least three anti-hypertensive drugs, including one diuretic were included. Patients with H. pylori antigen positive in their stool samples and who had indications for eradication therapy of H. pylori were collected from cardiology and internal medicine clinics. The blood pressure of patients who fulfill the inclusion criteria was measured by 24-hour Holter and patients with blood pressure above 140/90mm-Hg were selected. Patients were checked for H. pylori antigen in their stool sample. A 14-day Standard eradication therapy

were given to the patients with H. pylori antigen positive in their stool sample. Four weeks after the eradication therapy, patients with negative H. pylori antigen were considered successfully treated. These patients' blood pressures was measured again by 24-hour Holter and the average blood pressures were compared with values before treatment.

Results: In this study the incidence of H. pylori in patients with resistant hypertension and without secondary hypertension was found to be 24.5%. When H. pylori-positive patients were treated, significantly decreases were observed in both systolic (26.7mm-Hg) and diastolic (9mm-Hg) blood pressures ($P=0.002$, $P=0.011$ respectively). On the other hand, there has been no significant change in both systolic (-0.5 mm-Hg) and diastolic (0.3 mm-Hg) blood pressures of H. pylori-negative patients despite recommendations to improve the treatment compliance ($P=0.52$, $P=0.73$ respectively). These results suggest that H. pylori should be sought in patients with resistant hypertension. And it shows that if H. pylori detected to be positive, eradication therapy can be helpful in maintaining the blood pressure control.

Keywords: Helicobacter pylori, Resistent primary hypertension, H. pylori eradication

TABLolar, ŐEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ

	SAYFA
Tablo1.....	28
Tablo2.....	30
Tablo3.....	36
Tablo4.....	38
Tablo5.....	38
Şekil1.....	16
Grafik1.....	37
Grafik2.....	38

KISALTMALAR

H. pylori: Helicobacter pylori

Cag-A: Cytotoxin-associated gene A

vac A: Vakulasyon yapıcı sitotoksin

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

ELİSA: Enzyme linked immunosorbent assay

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç

OSS: Otonom sinir sistemi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AT II: Anjiyotensin II

ESC: European Society of Cardiology

KB: Kan basıncı

EKO: Ekokardiyografi

MALT: Mukoza ile ilişkili lenfoid doku

GÖRH: Gastroözefageal reflü hastalığı

IceA: Inducible by contact with epithelium

HpSA: Helicobacter pylori Stool Anigen

İTP: İmmün trombositopenik purpura

PPI: Proton pompa inhibitörü

RAS: Renin-anjiyotensin sistemi

SSS: Sempatik sinir sistemi

ESH: European Society of Hypertension

JNC: Joint National Committee

EKG: Elektrokardiyografi

HT: Hipertansiyon

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) enfeksiyonu dünyada çok yaygın olarak görülen ve yaklaşık dünya popülasyonunun %50 sini etkileyen ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık rastlanan bir enfeksiyondur (1).

H. pylori ile enfekte olan kişilerin çoğunda belirti yoktur ve hiçbir zaman semptomatik olmazlar. *H. pylori* enfeksiyonu kronik gastrit, peptik ülser ve MALT (mukoza ile ilişkili lenfoid doku) lenfomanın önemli nedenlerinden olduğu gibi mide kanseri için risk faktörüdür (2). Son çalışmalar *H. pylori* suşlarının önemli genotipik ve fenotipik farklılıklar gösterdiği ve bu nedenle konakta farklı inflamatuvar yanıtlara neden olduğu gösterilmiştir (3). Cag patojenite adasını eksprese eden *H. pylori* suşları (Batı avrupada izole edilen *H. pylori* suşlarının %60 ı) peptik ülser ve mide kanseri ile ilişkilendirilmiştir(4). Her ne kadar tespit edilmiş özel bir fonksiyonu yoksa da, Cag-A pozitif *H. pylori* suşlarının mukozada interlökin-8 dâhil bazı sitokinlerinin artışına neden olduğu ve bu sitokinlerin gastrik inflamasyonda başlatıcı rol oynadığını gösteren kanıtlar mevcuttur(5).

Birçok çalışmada *H. pylori* nin hücrel ve hücrel immün mekanizmalarla gastrik mukozada inflamasyona neden olduğu bilinmektedir. Konağın bağışıklık sistemi bu enfeksiyonu ortadan kaldırmada genelde yetersiz kalmaktadır. Eğer hastalık özellikle midenin korpus mukozasını ilgilendiriyorsa, konağın inflamatuvar yanıtı asit homeostazını bozmaktadır (6,7). Bu nedenle kronik *H. pylori* gastriti sonucu bazı bireylerde azalmış asit sekresyonu ve hipoklorhidri görülmektedir (8).

Atrofik gastrik gelişmediyse, *H. pylori* eradikasyonu bu hipoklorhidriyi düzeltebilir (9,10). *H. pylori* enfeksiyonu ile hipoklorhidri arasındaki ilişki önemlidir çünkü hipoklorhidri enterik patojenlere karşı duyarlılığı arttırmakta (6,11,12) ve ilaç emilimini azaltmaktadır (9,13-15).

Son yıllarda, birçok çalışmada ateroskleroz, migren ve primer Raynaud fenomeni gibi kardiyovasküler hastalıklarda H. pylori enfeksiyonunun rolü araştırılmıştır(16-18). Aynı zamanda son çalışmalarda CagA-pozitif H. pylori suşları ile ateroskleroz arasında kuvvetli bir bağ olduğu gösterilmiştir(19). Arteriyel hipertansiyon dünyada en sık görülen hastalılardan biridir ve ateroskleroz gelişimi için, diyabet, sigara içimi, dislipidemi ve obezite ile birlikte iyi bilinen bir risk faktörüdür(20).

Esansiyel hipertansiyonun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Sempatik hiperaktivasyon(21), subklinik renal disfonksiyon(22), hiperinsülinemi(23), fazla leptin salınımı(24), endotel disfonksiyonu(25,26), renin-anjotensin-aldosteron sistemiminin hiperaktivasyonu(27,28), ve bu mekanizmaların kombinasyonu (29,30) hipertansiyonun olası nedenleri olarak öne sürülmüştür.

Bu bilgiler ışığında H. pylori gastriti olan ve kontrol altına alınamayan primer hipertansiyon nedeniyle çoklu antihipertansif ilaç kullanan hastalarda H. pylori gastritine bağlı ilaç emiliminin etkilenebildiğini ve bu nedenle hipertansiyonun kontrol altına alınamayabileceği akla getirilebilir.

Bu çalışmada amacımız H. pylori pozitif olup dirençli hipertansiyon nedeniyle kan basınçları kontrol altında olmayan hastaların tespiti ve tedavisidir. H. pylori eradikasyonu sonrasında arterial basınçlarının değişip değişmeyeceğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HELICOBACTER PYLORİ

Helicobacter pylori; insanlarda ve bazı memelilerde midenin antrum ve kardiya bölgeleriyle, mide hücre metaplazisi görülen korpus ve duodenum dâhil bütün bölgelerinde kolonize olabilen, konağı enfekte edebilme yeteneği gösteren spiral veya virgül şeklindeki

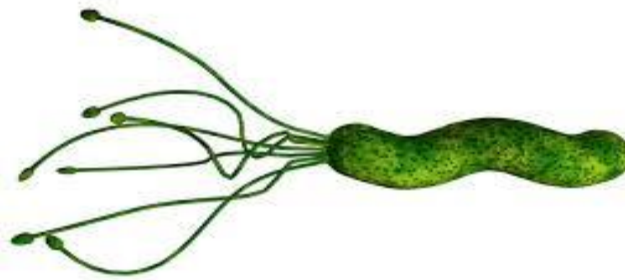
gram-negatif basildir. *H. pylori* 2,4-4µm boyunda ve 0,5-1 µm eninde bir bakteridir. Bu bakterinin ikiden altıya kadar flagilleri bulunmakta ve bu flagiller sayesinde ritmik mide kontraksiyonlarına karşı koyabilmekte ve mide mukozasına penetre olabilmektedir. *H. pylori* üreaz enzim aktivitesine sahip büyük bir protein içeriyor. Bu enzim sayesinde mide asiditesine karşı koyabilmekte ve kendisine alkali bir ortam üretebilmektedir. *H. pylori*, mide mukozasındaki asemptomatik kolonizasyonun yanı sıra; ülcersiz karın ağrısı, akut gastrit, kronik aktif gastrit, atrofik gastrit, duodenal ülser, gastrik adenokarsinomlar, mukoza ile ilişkili lenfomalar (MALT lenfomalar) ve gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) gibi önemli gastroduodenal patolojilere yol açmaktadır. Ayrıca, atrofik gastritte B vitamini absorpsiyonundaki yetmezliğe bağlı olarak görülen kanamasız anemiler, arterit, ateroskleroz ve immün trombositopenik purpura gibi önemli ekzotik hastalıklarla olan etyolojik ilişkisi tartışılmaktadır.

2.1.1. TARİHÇE

Helicobacter pylori ilk olarak 1982 yılında Warren ve Marshal tarafından mide mukozasından izole edilmiştir (31). Bu bakteri daha sonra kronik antral gastrit ve peptik ülser ile ilişkilendirilmiştir (32). Başlangıçta, bu bakteri *Campylobacter pylori* olarak sınıflandırıldı ancak 1989 yılında Goodwin ve arkadaşları bu bakterinin *Campylobacter* genusuna sahip olmadığını göstermişler. *Invivo* helikal görüntüsü nedeniyle ve en çok yerleştiği yer midenin pilor bölgesi olması hasebiyle *Helicobacter pylori* olarak adlandırmışlar (33,34).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

H. pylori enfeksiyonları genellikle çocukluk döneminde fekal-oral ve/veya aile içi "anneden bebeğe" bulaş yoluyla kazanılmaktadır. Bu enfeksiyonu taşıyan annelerin çocuklarında, taşımayanlara göre beş kat daha fazla H. pylori enfeksiyonu görülmüştür. H. pylori enfeksiyonları sıklıkla çocukluk döneminde kazanılır ve birden fazla suş bu dönemde midede kolonize olabilir. Ancak suşların çoğu spontan olarak eradike edilirken, mide mukozasına ve konağın immün sistemine uyum sağlayan bir genotip konakta kalıcı kolonizasyon gösterebilir (35). Yaşlı hastaların mide biyopsi örneklerinde batı toplumlarında %10.8, Brezilya'da %15.4, Portekiz'de %44.5, Meksika'da %65 ve Güney Amerika'daki diğer ülkelerde %23.8 oranında birden fazla suşun görüldüğü bildirilmiştir. Fakat bu çoklu kolonizasyonun gerçekten bir miks enfeksiyona mı yoksa midenin antrum ve korpusuna adapte olmaya çalışan bir suşun farklı genotipik mutantlarına mı bağlı olduğu kesin olarak aydınlatılamamıştır (36). Tek konağı ve kaynağı insan olan H. pylori, insandan-insana tükürük ve dışkı ile direkt temas veya bunlarla kirletilmiş gıda ve suyun yanı sıra, endoskoplar gibi medikal cihazlarla da bulaşabilmektedir. Diş taşlarındaki inatçı kolonizasyonlar endojen enfeksiyonların sebebidir (37).



Şekil 1: H. pylori'nin şematik görünümü

H. pylori'nin mide mukozasındaki prevalansı ve insidansı gelişmişlik derecelerine ve yaşa göre ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde %60-85 arasında değişen prevalans, gelişmiş ülkelerde kişisel temizliğe verilen önem ve yapılan

başarılı eradikasyon çalışmalarıyla %10-30'lara kadar azaltılmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde prevalans oranı yaşa bağlı olarak da değişmekte, yaş ilerledikçe oran artmaktadır. Genel olarak çocukluk yaşlarında %5 olan prevalans oranı, 60 yaş ve üzerinde %50'lere çıkmaktadır. Fakat sosyoekonomik seviyeye bağlı olarak bu genellemenin dışında farklı prevalans oranları da bildirilmiştir. Mesela 6 ay-10 yaş arasındaki çocuklarda serokonversiyon oranları; Yemen'de %8.9, Ürdün'de %55.5, Tayvan'da %21.5 ve Afrika'da %72.8 olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde insidans oranı da gelişmekte olan ülkelerde %3-10 gibi yüksek oranlarda iken, gelişmiş ülkelerde %0.5'lere kadar düşürülmüştür (38).

Her ne kadar 1990'lı yıllarda tanı konmuş hastalarda kombine tedavilerle yüksek eradikasyon sağlanmış olsa bile, 2000'li yılların başından itibaren özellikle endemik ülkelerde bu antibiyotiklere karşı direnç gelişmiş ve tedavide başarısızlık oranları artmıştır. Günümüzde dünya nüfusunun %50'den fazlasının H. pylori ile enfekte olduğu düşünülüyor. Gelişmiş ülkelerde prevalans %5-10'larda iken, az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde %70-90, hatta bazı yaş gruplarında %100'e ulaşmaktadır (35, 36, 37). Enfeksiyonun coğrafi dağılımı sosyoekonomik durumla yakından ilişkilidir. Gelişmiş ülkelerde bile değişik ırklarda seroprevalansında farklılıklar görülmektedir. Çarpıcı bir fark olarak, gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı yaş grubunda H. pylori enfeksiyonu insidansı yüksektir. Gelişmiş ülkelerde ise çocukluk çağında H. pylori prevalansı düşüktür ve yaş ilerledikçe prevalans artmaktadır. Yine de bu ülkelerde pik düzey %50'yi pek aşmamaktadır (39).

Türkiye'de H. pylori sıklığı açısından gelişmekte olan ülkelere benzer bir tablo görülmektedir. Türkiye'de H. pylori'nin erişkinlerdeki prevalansını araştıran en kapsamlı çalışma TURHEP çalışmasıdır. Bu çalışmada Türkiye genelinde 18 yaş üstü 5555 kişi araştırmaya dâhil edilmiştir. Bu çalışmada 18 yaş üst erişkinlerde H. pylori prevalansı %82.5 olarak bulunmuştur. Prevalans erkeklerde %84, kadınlarda %81 olarak saptanmıştır. Prevalans en yüksek (%86) 30-39 yaş grubunda bulunmuştur. En düşük bulunduğu yaş grubu

de 70 yaş üstü (%77) olarak bulunmuştur. Bölgelere göre bakıldığında ise H. pylori prevalansı, Doğu Anadolu bölgesinde %88 (en yüksek), Güneydoğu Anadolu bölgesinde ise %79 (en düşük) oranda saptanmıştır.

2.1.3. VİRÜLANS FAKTÖRLERİ ve PATOGENEZ

H. pylori enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyretmekte, taşıyıcıların ancak %30'unda hayatın herhangi bir döneminde gastroduodenal patoloji gelişmektedir. H. pylori patogenezi ile ilgili çeşitli yayınlar olmasıyla birlikte bakterinin sahip olduğu ve güçlü antijenik özellik gösteren toksin, enzim ve proteinler ve bunların yarattığı immünopatolojik olaylar geniş olarak çalışılmış ve kesin olarak midedeki doku hasarıyla ilişkilendirilmiştir. H. pylori enfeksiyonu sırasında mide pH'sı artmaktadır. Yüksek pH midede bakteriler ve metabolitlerin artışına fırsat vermektedir. Bu metabolitler içinde bulunan nitrat ve nitrit, gıda ve ilaçlarla alınan aminler ve amidlerle birleşerek doku hasarına yol açan nitrik oksit gibi N-nitrozo bileşiklerin oluşmasına neden olurlar. Kronik inflamasyonda yer alan hücrelerin yarattığı oksijen ve nitrik oksit radikalleri de mukozal hücrelerde neoplastik transformasyonu tetikleyebilmektedir. H. pylori ile enfekte bireylerde mukozal askorbik asit miktarı azalmakta ve lipid peroksidasyonu artmaktadır ve bu da karsinogenezi tetiklemektedir. Sonuç olarak H. pylori ile enfekte kişilerde kronik aktif gastritle başlayan ve olguların %2-4'ünde 10 yıllık bir süre içerisinde mukozal hücrelerdeki hasara bağlı olarak yaygın veya intestinal tip adenokarsinomaya kadar giden neoplastik değişimler ortaya çıkmaktadır. Mide kanseri gelişme riski, H. pylori pozitif kişilerde negatif hastalara göre 20 kat fazla bulunmuştur(40,41). H. pylori birçok hastalıkla ilişkilendirilebilen vakulasyon yapıcı sitotoksin (vac A), IceA geni (inducible by contact with epithelium gene), Cag (cytotoxin

associated gene) patojenik ada (cagPI) genleri, BabA ve babB genleri ve HrgA geni gibi birçok virülans faktörüne sahip(42,43-48).

2.1.4. TANI YÖNTEMLERİ

H. pylori enfeksiyonlarının tanısı endoskopi ve biyopsi gerektiren girişimsel ve girişimsel olmayan yöntemler olarak iki gruba ayrılır(49,50).

2.1.4.1. Girişimsel Yöntemler

I) Üreaz Deneyleri

Bu deneyler H. pylori'nin kuvvetli üreaz aktivitesine dayanan hızlı kalitatif tanı yöntemleridir. Deneyin temeli biyopsi materyalinin üre içeren sıvı besiyerine konulması, ürenin üreaz tarafından parçalandıktan sonra oluşan amonyak ve bikarbonat sonucu ortam pH'sının yükselmesi, ve bu değişikliğin pH indikatörleri yardımıyla görünür hale getirilmesidir. Bu test yaklaşık bir saatte sonuç vermektir. Test kolay ve duyarlı olmasına rağmen tek handikapı biyopsi için endoskopiye ihtiyaç duyulmasıdır. Üreaz aktivitesine sahip diğer bakteriler yanlış pozitif sonuca yol açabilirler fakat bunlar genellikle 12 saat sonra pozitif sonuç verirler(51,52).

II) Kültür

Kültür H. pylori'nin en spesifik tanı yöntemidir. Bu yolla bakteriyel identifikasyon, tiplendirme, antibiyogram ile uygun antibiyotik ve virülans faktörleri saptanabilmektedir. Materyal olarak endoskopi ile alınan örnekler ve fırça sitolojisi kullanılır(53). Örneklerin taşınmasında sterik %20'lik glikoz çözeltisi ve steril serum fizyolojik kullanılabilir. Örnekteki bakteriler, beş saat boyunca canlı kalabilmektedir. Bundan daha fazla gecikmelerde Stuart

taşıma besiyerinin kullanılması önerilmektedir(52). Optimal üreme için 35-37C arası sıcaklık, %5 O₂ ve %5-10 CO₂ gerekmektedir. Kültür tanısı olarak %100 spesifik ve %50-90 sensitiftir, ve birçok araştırmacı tarafından altın standart olarak kabul edilmektedir(52).

III) Histoloji

Biyopsi örneklerinin Giemsa, Warthin-Starry, hematoksilen-eosin gibi yöntemlerle boyanması sonrası H. pylori varlığının gösterilmesidir(52).

IV) Moleküler Yöntemler

Hibridizasyon ve amplifikasyon tekniklerine dayanan çeşitli moleküler yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden H. pylori tanısı için en yaygın olarak kullanılan, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)'dur.

2.1.4.2. Girişimsel olmayan Yöntemler

I) Seroloji

H. pylori enfeksiyonları genellikle kronik seyir göstermekte ve konakta spesifik antikorların oluşmasına neden olmaktadır. Antikorlar genellikle IgG ve IgA yapısındadır. Fakat bu antikorların H. pylori enfeksiyonuna karşı koruyucu bir etkisi yoktur(54). Dolayısıyla H. pylori tedavisi alanlarda hiçbir anlamı yoktur.

II) Üre Nefes Testi

Bu test H. pylori'nin üreaz aktivitesiyle üreyi amonyak, karbondioksit ve suya parçalamasına dayanıyor. Testin amacı radyoaktif C14 veya non-radyoaktif C13 işaretli ürenin oral yoldan verilmesini takip eden bir saat içinde nefesle atılan işaretlenmiş CO₂ miktarını ölçmektir. Testin doğru yapılmasında yanlış pozitif ve negatifliklerin önlenmesi için

oldukca önemlidir. Testin sabah aç olarak yapılması, sigara içilmemiş olması ve en az 1 haftadır proton pompa inhibitörlerinin kullanılmıyor olmasında gerekir. Test doğru yapıldığında oldukça güvenilir sonuçlar verir. Üre nefes testi daha çok tedavi sonrası hasta takibinde kullanılır(51,54).

III) Dışkıda antijen arama testleri

Dışkıda H. pylori antijenlerini saptama amacıyla kullanılan iki temel yöntem bulunmaktadır. Bunlardan birincisi tavşanlardan elde edilen poliklonal antikorların kullanıldığı "Premier Platinum HpSA" (Meridian Diagnostics, Inc., Cincinnati, Ohio) olup, yüksek spesifisite göstermesine rağmen, özellikle bakteri yoğunluğunun az olduğu örneklerde duyarlılığı genellikle düşük bulunmuştur. İkinci yöntem ise monoklonal antikor karışımının kullanıldığı "FemtoLab H. pylori" test kitiyle yapılır. Bu test HpSA(Helicobacter pylori Stool Antigen)'dan daha duyarlı ve benzer özgüllükte bulunmuştur. Testler arası duyarlılık farkı, yöntem ve kısmen sonuçların spektrofotometrik ölçümüne bağlıdır(55-57).

H. pylori antijenini ELİSA metoduyla tespit edebilmek için, test kuyucuklarına absorbe edilmiş immün olarak benzer nitelikte saflaştırılmış poliklonal anti-H. pylori tavşan antikorları konulur(58,59).

HpSA testi, H. pylori enfeksiyonunun tanısı için güvenilir ve kolay uygulanan bir testtir. HpSA testinin duyarlılığı (%92-98) diğer standart testlerle benzer olmasına rağmen, özgüllüğü (%90-94) nispeten daha düşüktür(32,58,60). HpSA testi tedavi sonrası eradikasyon takibinde maliyet yönünden ucuz olması ve kolay uygulanabilir olması ile avantaj sağlamaktadır(61).

Avrupa Helicobacter pylori çalışma grubu (Maastricht 2-2000) uzlaşısı raporunda, H. pylori enfeksiyonunun tanısında ve tedavi sonrası takibinde HpSA testi önerilmektedir(62).

Tedavi sonrası kontrol HpSA testinin sağlıklı sonuç vermesi için en az 4 hafta proton pompa inhibitörü kullanmıyor olması gerekir.

Bu amaçla çalışmamızda dirençli hipertansiyonu olan ve acil tedavi gerekmeyen hastalarda dışkıda H. pylori antijen testi güvenilirliğinin daha yüksek olması ve erişiminin kolay olması nedeni ile tercih edilmiştir.

2.1.5. TEDAVİ

H. pylori eradikasyonu için mutlak endikasyonlar peptik ülser hastalığı, atrofik gastrit, mide kanserine bağlı gastrektomi yapılan hastalar, mide kanseri olan hastaların birinci derece akrabaları, hastanın isteği, MALT lenfoma, İTP ve açıklanamayan DEA (Demir eksikliği anemisi)'dir. Fonksiyonel dispepsi, reflü özofajit ve NSAİİ (nonsteroid antiinflatuar ilaç) kullanımı durumlarında eradikasyon tedavisi yapılıp yapılmayacağı hekimin tercihine bırakılmıştır. Bu kararı verirken tedavinin maliyeti, başarı oranı, antibiyotik direnci ve ilaç yan etkileri göz önünde tutulmalıdır (62).

H. pylori enfeksiyonu tedavisinde hedef bakteriyi tamamen eradike etmektir. Bu nedenle etkili bir tedavi için çeşitli antibiyotik kombinasyonları kullanılmaktadır.

İlk tedavi denemesi sonrası başarısızlık gözlenirse, sonraki tedavi protokollerinde başarılı olma oranı düşer. Bu sebeple etkinliği ısıpatlanmış protokollerin kullanılması oldukça önemlidir. Maastricht-4 uzlaşısı raporunda birinci basamak tedavide proton pompa inhibitörleri (PPI) ve/veya bizmut, klaritromisin, amoksisilin ya da metronidazol kombinasyonunu içeren üçlü tedaviler önerilmektedir. Birinci basamak tedavide başarısızlık olduğunda ikinci basamak tedavide PPI, bizmut, metronidazol ve tetrasiklin içerikli dördü tedavi protokolü önerilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde de kullanılan her iki tedavi protoklü ile yüksek eradikasyon oranları elde edilmiştir(63).

Her iki tedavi rejiminde de tedavi süresi en az yedi gün olmalıdır. Yedi günden daha az süreli tedaviler düşük eradikasyon oranlarına sahip olduğu için önerilmemektedir. Penisilin allerjisi olan hastalarda bizmut içeren dörütlü tedavinin, penisilin allerjisi olmayan hastalarda ise klaritromisin içeren üçlü tedavinin seçilmesi gerekir. Bu protokollerde genel olarak tüm PPI'ler kullanılabilir, ancak yapılan çalışmalarda, klaritromisin tabanlı üçlü rejimde PPI'lerin günde çift doz kullanılmasının, tek doz kullanılmasına göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (64-66). Klaritromisin içeren üçlü tedavide amoksisilin yerine metronidazol kullanımını savunanlar olsa da bu tedavi, klaritromisin + amoksisilin + PPI tedavisinden üstün değildir. Bunun yanı sıra PPI, klaritromisin ve metronidazol tedavisi alan ve kür sağlanamayan hastalarda H. pylori'nin hem klaritromisine hem de metronidazole direnç geliştirebileceği akılda tutulmalı ve kurtarma tedavi seçeneklerin azaltılmaması için bu protokolün penisilin allerjisi olan ya da bizmut içeren dörütlü tedaviyi tolere edemeyen hastalara saklanması önerilmektedir.

Günümüzde uluslararası konsensus kararlarına göre 7-14 günlük PPI tedavisinin yanında günlük 2 gr amoksisilin ve 1 gr klaritromisin tedavisi önerilmektedir. Ancak sunulan bu tedavi protokollerine rağmen vakaların %15-25'inde eradikasyon başarısız olmaktadır (67). Tedavi protokollerinde kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi büyük sorun oluşturmaktadır. Tetrasiklin ve amoksisiline karşı direnç nadir görülürken, klaritromisin ve metranidazol direnci farklı toplumlarda değişkenlik göstermektedir.

Birçok Avrupa ülkesinde metronidazol direnci %20-40 ve klaritromisin direnci ise %2-15 oranında saptanmıştır (68). Türkiye'de ise klaritromisin direnci >%27 olarak saptanmış (69).

Bizmutlu protokollerde, metranidazol ve klartiromisine karşı oluşabilecek direnç ortadan kalkmakta ve yüksek oranlarda eradikasyon sağlanmaktadır (68,70).

Dörtlü tedavi protokolleriyle (PPI, bizmut, tetrakisiklin ve metronidazol) özellikle yaşlı hastalarda tatmin edici oranlar saptanmıştır (71).

Üçlü ve dörtlü tedavi rejimleri birinci basamak tedavisi olarak kullanıldıklarında etkinlikleri birbirine eşittir, fakat dörtlü tedavide yan etkiler daha fazla görülmekte ve hastaların tedaviye uyumu üçlü tedaviye göre daha düşük olmaktadır(72).

Tedavi süresinin yüksek kür sağlamadaki rolü tam olarak bilinmiyor. Ancak son zamanlardaki çalışmalar 14 günlük tedavinin, bir haftalık tedaviye göre daha etkili olduğunu göstermektedir (67).

İkinci basamak tedavi halen sorun oluşturmaktadır. Daha önce de belirtildiği gibi birinci basamak tedavide başarısızlık gözlenen hastalara dörtlü tedavi rejimi başlanmalı. Maastricht-2 uzlaşma raporunun önerilerine göre PPI + bizmut + metronidazol + tetrakisiklin dörtlü tedavi ile başarı şansı batıda %100'lere varmaktadır. Ancak bu kombinasyonun iyi tolere edilmediği unutulmamalıdır. Son zamanlarda 10 gün süreyle verilen levofloksasin içeren üçlü tedavinin eradikasyon oranları standart dörtlü tedaviye bir üstünlüğü olmasa da yan etkilerin daha az gözlenmesi nedeniyle tedaviye uyumu artırabileceği düşünülerek hastalara başlanması düşünülebilir (73). Bunun yanı sıra, birçok eradikasyon tedavisi uygulanmış ve başarılı olunamamış hastalarda levofloksasin içeren 10 günlük üçlü tedavinin eradikasyon oranlarının yüksek bulunması büyük önem taşımaktadır (74).

2.2. PRİMER HİPERTANSİYON

Hipertansiyon (HT) yüksek prevalansı ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olması nedeniyle dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam ediyor. Tanı ve tedavi alanındaki ilerlemeler nedeniyle gelişmiş ülkelerde koroner kalp hastalığı ve inme nedenli ölüm oranlarında dramatik düşüşler görülmüştür(75).

Hipertansiyon ve yol açtığı sorunlar dünyada bir milyardan fazla kişiyi ilgilendirmektedir. Amerika'da tüm popülasyonun en az % 25'inde HT saptanmıştır. Hipertansiyon boy ve kilo gibi sürekli değişkenlik gösteren ve normo-tansiyon ile HT arasında bir cut-off değerinin bulunmadığı biyolojik bir değişkendir. Kan basıncı düzeyi ile kardiyovasküler risk arasındaki sürekli bağlantı nedeniyle farklı HT tanımı ve sınıflaması yapılabilir. Hipertansiyon sistolik ve/veya diyastolik arteryel kan basıncının sağlıklı kişilere göre yüksek seyretmesidir. Hipertansiyon, gelişiminde genetik, çevresel ve endojen faktörlerin rol oynadığı, fizyopatolojisi kesin olarak bilinmeyen multifaktöryel bir hastalıktır. Patogenezine bakıldığında, endotel disfonksiyonu, otonom sinir sistemindeki (OSS) değişiklikler, renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır (76).

2.2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklar HT ve diyabet en önemli hastalıklar olarak dikkati çekmektedir. Hipertansiyon, dünyada önlenebilir ölüm nedenleri arasında birinci sırada bulunmaktadır (77). Hipertansiyon %80 az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde görülürken, dünyada her yıl 7.6 milyon kişinin ölümüne, 90 milyon kişinin sakat kalmasına sebep olmaktadır (78). Türkiye'de ise HT, her dört ölümden birinin nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (79). Geniş çaplı çalışmalarda optimal olarak kabul edilen sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki, sırasıyla 20/10 mmHg'lık artışların kardiyovasküler mortaliteyi iki kat artırdığı gösterilmiştir (80).

Hastane başvuruları arasında en sık nedenlerden biri olan HT Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yaklaşık 50 milyon, tüm dünyada ise 1 milyardan fazla kişiyi etkilemektedir. Son dönemdeki ABD verilerine bakıldığında, daha önce %50'lerde olan hipertansiyon farkındalığı %70'lere çıkarırken, tedavi oranının ise %60, tedavi başarısının ise %35'lere kadar yükseldiği görülmektedir (81). Bu alanda yapılan çalışmalar Türkiye verileri

ile dünya verileri arasında fark olmadığını göstermektedir. 2003 yılında yapılan Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışmasında toplumu temsil eden yaklaşık 5000 kişi taranmış ve Türkiye’de yaklaşık üç kişiden birinin hipertansiyon hastası olduğu ve kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada yaş arttıkça hipertansiyon sıklığının arttığı ve 50 yaş üstündeki erkelerinin yaklaşık %50’sinin, kadınların ise %70’inin hipertansiyondan etkilendiği gösterilmiştir (82).

2.2.2 FİZYOPATOLOJİ VE SINIFLANDIRMA

Primer HT pek çok mekanizmanın sorumlu tutulduğu heterojen bir hastalıktır. Birden çok mekanizmanın sorumlu tutulduğu kan basıncı yüksekliği primer (birincil, esansiyel) hipertansiyon olarak adlandırılmaktadır. Primer HT %95 oranında görülürken; sekonder HT vakaların sadece %5’ini oluşturmaktadır. Sekonder HT nedenleri olarak renovasküler hastalıklar, renal parankim hastalıkları, endokrin hastalıklar ve aort koarktasyonu sayılabilir(83).

Primer hipertansiyonun ortaya çıkmasına neden olan çevresel ve genetik faktörler vardır. Ailede HT varlığı primer HT riskini artırmaktadır. Çevresel faktörlere bakıldığında, fazla tuz alımı, düşük potasyum tüketimi, obezite, alkol tüketimi, sigara ve sedanter yaşam başlıca faktörler arasında yer alır(83).

Hipertansiyon sinsi ve progresif bir hastalıktır. Kan basıncı yükseldiğinde, kan basıncını normale getirmek için çeşitli kompensatuvar mekanizmalar devreye girer. Tedavi almamış genç hipertansiflerde başlangıç kalp debisi normal veya hafif yüksek, periferik vasküler direnci normaldir. Ancak, ilerleyen yıllarda kalp debisi düşmekte ve periferik vasküler direnç ise giderek artmaktadır. Bundan yola çıkılarak, gençlerde kalp hızı artışının, muhtemelen artmış kalbin debisi ile birlikte hipertansiyon tahmini için önemli bir predikör olduğu görülmüştür (84). Hipertansiyonun sebebi ne olursa olsun, hipertansiyon

çalışmalarında kan basıncı yüksekliğini devam ettiren esas problemin periferik vasküler direnç olduğu gösterilmiştir.

Kan basıncı kontrolünde rol oynayan vazokonstriktör ve vazodilatör faktörler mevcuttur. Hipertansiyondaki sorumlu vazokonstriktör sistemler sempatik sinir sistemi (SSS) ve renin-anjiyotensin sistemi (RAS) dir. Sempatik aktivasyon, kan basıncı kontrolünde rol oynayan iki önemli bileşeni olan kalp debisini ve periferik vasküler direnci etkiler. Böbrekteki juxtaglomerular apparatus hücrelerinden renin salınması ile RAS aktiflenir ve anjiyotensin II (AT II) oluşur. AT II özellikle AT I reseptörleri üzerinden vazokonstriksiyona, sempatik tonus artışına, aldosteron salınımına ve bunlara bağlı, kalp ve damar yapısında hipertrofik etki ile kan basıncı yüksekliğine neden olur (85,86).

Günümüzde en çok, Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti - Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2013 (European Society of Hypertension – European Society of Cardiology / ESH - ESC 2013) ve Amerika Birleşik Ulusal Komitenin 2014 (Joint National Committee/ JNC-8) raporlarında belirtilen yüksek kan basıncı sınıflandırmaları kabul edilmektedir.

Kan basıncı(KB), en çok kabul gören hipertansiyon kılavuzları olan JNC 8 ve 2013 ESC/ESH'de Tablo 1 deki gibi sınıflandırılır.

Tablo 1: JNC 8 ve 2013 ESC/ESH Kılavuzlarına göre hipertansiyon sınıflaması

Kan Basıncı (KB) Düzeylerine Göre Tanımlama ve Sınıflandırma

2013 ESC/ESH

Kategori	Sistolik		Diyastolik
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120–129	ve/veya	80–84
Yüksek normal	130–139	ve/veya	85–89
Grade 1 hipertansiyon	140–159	ve/veya	90–99
Grade 2 hipertansiyon	160–179	ve/veya	100–109
Grade 3 hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	ve	<90

JNC 8

KB sınıflama	Sistolik KB mmHg	Diyastolik KB mmHg
Normal	<120	ve <80
Prehipertansiyon	120-139	veya 80-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	veya 90-99
Evre 2 hipertansiyon	≥160	veya ≥100

2.2.3. HİPERTANSİYONDA RİSK SINIFLAMASI

İlaç tedavisine başlama kararı yalnızca kan basıncı düzeyine göre değil, aynı zamanda uygun bir öykü, fizik muayene, laboratuvar incelemeleri ve toplam kardiyovasküler risklere göre verilir. Amaç; klinik ve subklinik kardiyovasküler ve böbrek hastalığı varlığını ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin eşlik edip etmediğini tespit etmektir.

Oluşmuş kardiyovasküler ve böbrek hastalığı, kan basıncı düzeyinden bağımsız, daha sonra gelişebilecek kardiyovasküler olay riskini ciddi şekilde artırır. Bu durum, hipertansiyon ve diyabet gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında da söz konusudur.

Sigara, plazma kolesterolünde artış, diyabet, ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü gibi diğer risk faktörlerinin varlığı hafif kan basıncı yüksekliğinin getirdiği riske büyük ölçüde katkı sağlar. Her hipertansif hastada SCORE risk tablosu kullanılarak risk sınıflaması yapmak gerekiyor(87).

Organ tutulumu bulguları dikkatle araştırılmalıdır çünkü hedef organ hasarı kardiyovasküler riskin bir belirleyicisidir.

Sokolow-Lyons indeksi, Cornell voltaj QRS süresi çarpımı ya da yeni geliştirilen Novocode yöntemine göre tespit edilen elektrokardiyografik sol ventrikül hipertrofisi (SVH) kardiyovasküler olayların bağımsız bir öngördürücüsüdür (88). EKG (elektrokardiyografi), SVH gerilemesini gösteren bir araç olarak da kullanılabilir (89).

Ekokardiyografi (EKO) SVH tanısında ve kardiyovasküler riski öngördürmede EKG'den daha hassastır ve genel riskin daha hassas değerlendirilmesine ve tedavinin yönlendirilmesine yardımcı olabilir(90).

Ayrıca hedef organ hasarının değerlendirilmesinde ultrasonografiyle karotisin intima-media kalınlığı (IMK) ölçümü veya plakların varlığının gösterilmesi, karotis-femoral nabız dalga hızı ölçümü, ayak bileği-kol indeksi ölçümü, böbrek fonksiyon testleri ve mikroalbuminüri ölçümü kullanılabilir (91).

2.2.4. TEDAVİ

Hipertansiyonda tedaviye başlama kararı, kan basıncı ve toplam kardiyovasküler riske bağlıdır. Tekrarlanan ölçümlerde evre 2 veya 3 hipertansiyonu olan hastalar tedavi edilmelidirler. Birçok plasebo kontrollü çalışmada bu kan basıncı değerlerine sahip olan hastalarda, kan basıncının düşürülmesinin kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir.

Evre 1 hipertansiyonu olan hastalarda tedavinin yararına dair kanıtların yetersiz olduğu düşünülüyor.

Farmakolojik tedaviye başlamanın aciliyeti toplam kardiyovasküler risk düzeyine bağlıdır. Yüksek riskli hipertansif hastalarda kan basıncı kontrolünü sağlamadaki gecikmeler olumsuz sonuçlar doğurabilir. Evre 3 hipertansiyonun yanı sıra, evre 1 ve 2 hipertansiyonu olan yüksek veya çok yüksek kardiyovasküler risk altında olan hastalara da vakit kaybetmeden ilaç tedavisi başlanmalıdır.

Genel olarak tedavi, organ hasarı gelişmeden ya da geri döndürülemez hale gelmeden önce başlanmalı ve kan basıncı düşürülmelidir.

Yüksek normal kan basıncı olan diyabetli hastalarda farmakolojik tedavi başlanması şu anda prospektif çalışmalarındaki kanıtlara göre desteklenmiyor. Ancak böyle hastalarda mikroalbuminüri ya da proteinüri gibi subklinik organ hasarı bulguları varsa tedaviye başlanması sağduyulu bir öneri olarak kabul görmektedir.

Diyabet ve kardiyovasküler risk faktörü olmayan ve yüksek normal kan basıncı olan hastalarda tedavinin hipertansiyon başlangıcının geciktirilmesi dışında yararlı olduğunu gösteren kanıtlar yoktur.

Fiziksel aktivitenin artırılması, obezitenin önlenmesi, tuz alınımının kısıtlanması, alkol tüketiminin kısıtlanması, meyve ve sebze tüketimin artırılması, doymuş yağ ve toplam yağ tüketiminin azaltılması, sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı önlemleri ve yakın kan basıncı takibi, düşük veya orta ek riski olan, yüksek normal kan basınçlı olgularda önerilmelidir(91).

Farmakolojik tedaviye başlarken tiazid diüretikleri, kalsiyum kanal blokerleri (KKB), anjiyotensin dönüştürücü Enzim inhibitörleri (ACEİ), anjiyotensin Reseptör Blokerleri(ARB), ve beta blokerler (BB) kullanılabilir.

Amerikan Hipertansiyon Cemiyeti (ASH) ve Uluslar arası Hipertansiyon Cemiyeti (ISH) 2013 klavuzlarına göre ek hastalığı olan hastalara ilaç tercihleri Tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo 2: Ek hastalığı olan hastaya ASH-ISH 2013 klavuzuna göre ilaç tercihleri

Hasta Özelliği	İlk Seçenek	Gerekirse eklenecek 2. anti-hipertansif	Gerekirse eklenecek 3. anti-hipertansif
Hipertansiyon ve Diyabetes Mellitus	ARB veya ACEİ	KKB veya tiazid diüretik	İkinci ilacın alternatifi(KKB veya tiazid diüretik)
Hipertansiyon ve Kronik Böbrek Hastalığı	ARB veya ACEİ	KKB veya tiazid diüretik	İkinci ilacın alternatifi(KKB veya tiazid diüretik)
Hipertansiyon ve Koroner arter Hastalığı	BB + ARB veya ACEİ	KKB veya tiazid diüretik	İkinci ilacın alternatifi(KKB veya tiazid diüretik)
Hipertansiyon ve İnme öyküsü	ACEİ veya ARB	KKB veya tiazid diüretik	İkinci ilacın alternatifi(KKB veya tiazid diüretik)
Hipertansiyon ve Kalp yetmezliği	Semptomatik kalp yetmezliğinde genellikle ARB/ACEİ + BB+ diüretik +spironolakton kullanılır. Kan basıncı kontrolü için gerekirse dihidropiridin grubu KKB eklenebilir		

2.3. DİRENÇLİ HİPERTANSİYON

Birden fazla antihipertansif ilaç kullanmasına rağmen kan basınçları yüksek seyreden hastalar yüksek kardiovasküler risk altındadırlar.

Dirençli hipertansiyon, Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti - Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2013 (European Society of Hypertension – European Society of Cardiology / ESH - ESC 2013) ve 2008 Amerikan Kalp Cemiyeti'ndeki bilimsel açıklamalara göre uygun yaşam tarzı değişikliğinin yanında 3 farklı sınıftan anti-hipertansif ilaç kullanılmasına rağmen kan basıncının 140/90mm-Hg'dan yüksek olması olarak tanımlanır(92,93). Buna göre 4 ve daha fazla anti-hipertansif ilaçla kan basınçları kontrol altına alınan olgular dirençli hipertansiyonlu olgular olarak kabul edilir.

Eğer tolere edilebiliyorsa bu 3 anti-hipertansif ilaçlardan biri diüretik olmalı ve bütün ilaçlar optimal dozlarda kullanılmalıdır(92). Orta riskli hipertansif hastalarda hedef kan basıncı 140/90mm-Hg'nin altıdır.

Dirençli hipertansiyonu olan hastalarda hem sistolik hem diyastolik kan basınçlarında yükselme görülebileceği gibi sadece izole sistolik hipertansiyon da sık görülür.

Dirençli primer hipertansiyonun prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Fakat yapılan bazı çalışmalarda hipertansiyon tanısı ile takip edilen ve anti-hipertansif tedavi alan hastaların %12.8'i dirençli hipertansiyon tanımı kriterlerini taşıdıkları saptanmış (94).

Dirençli hipertansiyonu olan hastaların klinik özellikleri ileri yaş, kadın cinsiyet ve Afro-Amerikan ırkını içermektedir(94,95). Bunun yanı sıra bu kişiler yüksek kardiyovasküler hastalık, börek yetmezliği ve hedef organ hasarı prevalansına sahipler ve genellikle obez ve diyabetiktirler(92,94,96-99). Dirençli hipertansiyon ve diyabet arasındaki ilişki birçok patofizyolojik bağlantı ile açıklanabilir, bunların içinden aşırı aldosteronun insülin ileti sistemini bozarak insülin direncine yol açması sayılabilir(100, 101).

Dirençli hipertansiyonun tedavisi yaşam tarzı değişikliği yanında birçok anti-hipertansif ilaç kullanımıyla yapılır. Ne var ki, reçete edilen ilaç sayısı ile tedaviye uyum arasında ters bir ilişki mevcuttur (102). Son yıllarda umut vaat eden yeni bir tedavi yöntemi olan renal denervasyon yöntemi ortaya çıktı. Renal denervasyon yönteminde kateter bazlı radyofrekans ablasyon ile afferent ve efferent arteriolerdeki sempatik sinir sistemi tahrip edilir.

Bu yöntemle erken çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilse de SYMPPLICITY HTN-3 çalışması bu umutları azalttı ve çalışmada istenen sonuçlar elde edilemedi (103).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA ÖZELLİKLERİ

3.1.1. ARAŞTIRMA TÜRÜ

Çalışmamız prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmamızda direçli primer hipertansiyonu olan hastalarda H. pylori sıklığı ve H. pylori antijeni pozitif saptanan hastalarda eradikasyonunun kan basıncı kontrolü üzerindeki etkileri araştırılacaktır.

3.1.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Araştırma; Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ve kardiyoloji polikliniklerine başvuran hastalardan, Haziran 2015 ile Aralık 2015 tarihleri arasında hipertansiyon tanısı alan ve takip edilen hastaların katılımıyla yapılmıştır.

3.1.3. ARAŞTIRMA FORMU

Araştırma kayıt formunda; hastaya ait ad, soyad, cinsiyet, yaş, iletişim bilgileri, sağlık özgeçmişi (kronik hastalıkları, geçirdiği operasyonlar gibi) sigara ve alkol kullanım öyküsü, boy, kilo, vücut kitle indeksi, kullandığı ilaçlar, sodyum, potasyum, üre, kreatinin, glukoz, AST ve ALT değerleri, tedavi öncesi ve sonrası kan basıncı değerleri, dışkıda H. pylori antijeni gibi parametreler bulunmaktadır.

3.1.4. ARAŞTIRMA EVRENİ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi dâhiliye ve kardiyoloji polikliniği'ne, Haziran 2015 ile Aralık 2015 tarihleri arasında primer hipertansiyon tanısı ile takip edilen ve araştırmaya katılmayı kabul eden 49 hasta araştırma evrenini oluşturmaktadır. (%5 hata ($\alpha= 0.05$) ve %80 güç ile bakıldığında minimum 12 olgu yeterli görüldü)

Hastaların kan basınçları tansiyon holter cihazı ile ölçülmüştür. Bu hastaların dışkı örneklerinden H. pylori antijeni Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda hızlı immünokromatografik test yöntemiyle (Standart diagnostics bioline card test, Germany) çalışılmıştır. Dışkı örnekleri 30 dakikadan kısa sürede laboratuara ulaştırıldı. Hastalardan alınan kan örnekleri BD marka jelli tüplerine alınıp pıhtılaşması için beklendikten sonra 2000G'de 10 dakika santrifuj edildi. Hastaların üre, kreatinin, sodyum ve potasyum değerleri elde edilen serumlardan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda fotometrik yöntemle otoanalizör cihazı(Abbott Architech ci16200, USA) ile çalışılmıştır.

3.1.5. ARAŞTIRMAYA DÂHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Dâhil edilme kriterleri:

Çalışmaya 18-65 yaşında biri diüretik olmak üzere en az 3 anti hipertansif ilaç kullanmasına rağmen TA>140/90 mm/Hg olan hastalardan çalışmaya katılmayı kabul edenler dâhil edilmiştir.

Dışlanma kriterleri :

- Yaş grubu uygun olmayan hastalar
- Sekonder hipertansiyon
- Gebelik ve emzirme dönemi

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak
- Ek hastalığı ve ilaç kullanımı olanlar
- Evre 3 hipertansiyonu olan ve klinik olarak semptomatik olanlar
- İlaçlarını düzenli kullanmayan ve kontrollerine gelmeyenler
- H. pylori eradikasyonu tedavisini yarım bırakanlar ve ppi kullanmaya devam edenler.
- H. pylori eradikasyon tedavisi almasına rağmen 6. hafta H. pylori antijen testi pozitif olanlar

3.1.6. ARAŞTIRMA ETİĞİ ve YÖNTEM

Araştırma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak yapıldı (Onay Tarihi: 03.06.2015, Sayı:71306642-050.01.04, Karar numarası: 11/26). Bütün hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışmamız 2009 Helsinki Bildirgesine göre gerçekleştirildi.

Araştırmamızda esansiyel hipertansiyon tanısı ile takip edilen biri diüretik olmak üzere en az 3 anti hipertansif ilaç kullanmasına rağmen arteriyel kan basıncı 140/90 mmHg'nın altına düşürülemeyen 18 yaşından büyük ve 65 yaşından küçük 49 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan gaitada H. pylori antijeni hızlı immünokromatografik test (Standart diagnostics bioline card test, Germany) yöntemiyle bakıldı. Hastaların dışkı örnekleri 30 dakika içinde laboratuvara ulaştırıldı. Dışkıda H. pylori pozitif olan ve tedavi endikasyonu konan hastalara tedavileri verilmeden önce ambulatuvar kan basınç monitörizasyonu ile 24 saatlik kan basınçları Custo screen 300 tansiyon holter cihazı (Customed, Germany) ile ölçüldü ve ortalama sistolik 140 mmHg ve/veya diastolik 90 mmHg üzerinde olan hastalar çalışmaya alındı. Holter cihazı hastaların sol kollarına takıldı. Ölçümler saat 22.00'ye kadar 30 dakikada bir ve 22:00-06:00 arası 60 dakikada bir yapılacak şekilde ayarlandı. Gündüz ölçümler sırasında hastaların oturmaları ve sol kollarını kalp hizasında tutmaları ve gece sol kolları üzerine yatmamaları gerektiği anlatıldı. Kan basıncı sonuçları ortalama değerler olarak ifade edildi.

Dışkıda H. pylori antijeni negatif olan hastaların kan basınçları da aynı yöntemle ölçüldü. Hastalardan alınan kan örnekleri B.D marka jelli tüplerine alınıp pıhtılaşması için beklendikten sonra 2000G'de 10 dakika santrifuj edildi. Hastaların üre, kreatinin, sodyum,

potasyum, glukoz, AST ve ALT değerleri elde edilen serumlardan fotometrik yöntemle otoanalizör cihazı (Abbott Architech ci16200, USA) ile çalışıldı.

Dışkıda H. pylori antijeni pozitif saptanan hastalara 14 günlük standart H. pylori eradikasyon tedavisi verildi (amoksisilin 2x1gr + klaritromisin 2x500mg + PPI 2x1). İlaç tedavisi bittikten 4 hafta sonraki kontrollerinde dışkıda H. pylori antijeni negatif olanlar eradikasyon başarılı olarak kabul edildi. Bütün hastaların kontrol ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu ile 24 saatlik kan basınçları ölçüldü ve eradikasyon tedavisi öncesi değerler ile karşılaştırıldı.

3.1.7. VERİLERİN ANALİZİ VE DEğERLENDİRİLMESİ

Araştırmada elde edilen tüm veriler SPSS (IBM Statistical Package for Social Sciences, IBM Corporation, NY, USA) 22.0 programı kullanılarak değerlendirildi. %5 hata($\alpha=0.05$) ve %80 g ile bakıldığında minimum 12 hasta yeterli görüldü. Klinik parametreler median(minimum-maximum) veya yüzde oranları olarak verildi. Çalışmada değerlendirilen verilerin dağılım özelliğinin incelenmesinde One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Oransal verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Hastalardan çekilen iki birbirine bağımlı grubun aynı dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Wilcoxon işaret sıralama testi kullanıldı. Mann Whitney U testi iki grup karşılaştırılırken kullanıldı. Araştırmada $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.2. KULLANILAN GEREÇLER VE CİHAZLAR

- Gaita kabı (Gk)
- Santrifuj (Nüve, NF 1200, Türkiye)
- Otoanalizör cihazı (Abbott Architech ci16200, USA)
- Serum jelli tp (B.D)
- Tansiyon Holter cihazı (Customed, Custo screen 300, Germany)

4. BULGULAR

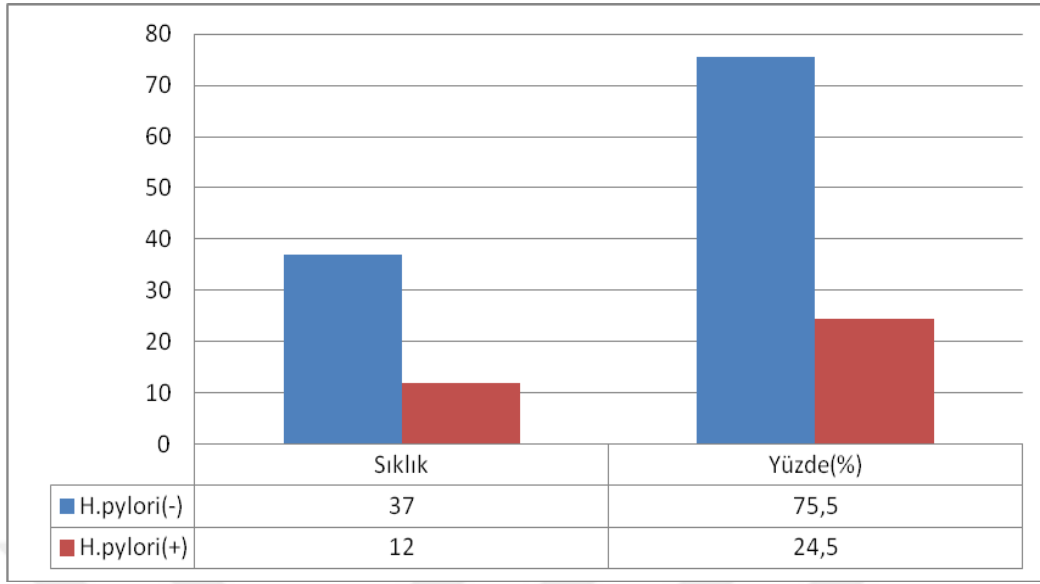
Çalışmaya dışlama kriterlerine uygun bulunan toplam 49 dirençli HT hastası alınmıştır. Hastalar H. pylori antijen testi pozitif olanlar (n=12) bir grub (H. pylori (+)) negatif bulunanlar (n=37) diğer grup (H. pylori (-)) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışmada H. pylori (+) olan grupta 3 erkek, 9 kadın bulunurken H. pylori (-) grupta 6 erkek ve 31 kadın bulunuyordu (P=0.76). Hastaların yaş ve biyokimya sonuçları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3:

	H. pylori (+) (n=12)	H. pylori (-) (n=37)	P
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Yaş	59.4 ± 13.2	61,5 ± 10.7	0.58
Kreatinin (mg/L)	0.88 ± 0.24	0.9 ± 0.29	0.52
Üre (mg/L)	33.5 ± 12.2	36 ± 14.7	0.59
Glikoz (mg/dL)	165 ± 83.7	157.7 ± 102	0.82
AST (U/L)	18.4 ± 5.5	23.1 ± 8.3	0.07
ALT (U/L)	18.9 ± 6.8	26.8 ± 13.3	0.056
Na	138.8 ± 2.2	138.2 ± 3.9	0.64
K	4.25 ± 0.45	4.4 ± 0.55	0.39

Çalışmamızda dirençli hipertansiyonu olanlarda bakılan H. pylori antijen pozitifliği değerlendirildiğinde hastaların %24.5'inde pozitif bulunurken % 75.5'inde negatif bulunmuştur (Grafik 1).

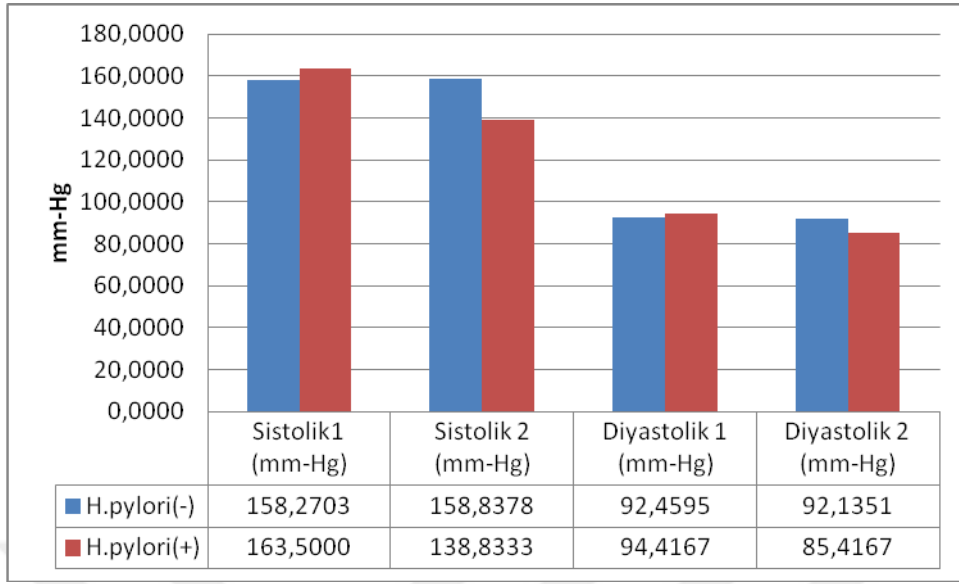
Grafik 1: Hastalardaki H. pylori sıklığı ve yüzdesi.



H. pylori (+) ve H. pylori (-) grup hastaların başlangıç sistolik kan basınçları karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark yoktur ($p=0.52$). Ancak H. pylori eradikasyonu alan ve 6 hafta sonra H. pylori antijen testi negatifleşen hastaların 24 saatlik arterial basınç moniterizasyonu yapıldığında H. pylori (+) hastalar tedavi edildiğinde sistolik (26.7 mm-Hg) kan basınçlarının anlamlı olarak düştüğü görüldü. Diğer taraftan H. pylori (-) grup hastalar da 6 haftalık takip sonrasında ortalama sistolik basınçlarının (-0.5 mm-Hg) anlamlı olarak değişmediği tespit edildi (Grafik 2, Tablo 4).

Benzer şekilde grupların diastolik kan basınçları kıyaslandığından H. pylori eradikasyonu alanlarda ortalama diastolik (9 mm-Hg) kan basıncında anlamlı düşüşler gözlenmiştir. H. pylori (-) olan grupta tedavi uyumunun artırılmasına yönelik önerilere rağmen 6 haftalık takip sonrasında ortalama diastolik kan basıncının (0.3 mm-Hg) anlamlı olarak değişmediği saptandı (Grafik2, Tablo 5).

Grafik 2: Tedavi öncesi ve sonrası her iki grubun sistolik ve diyastolik kan basınçları



Tablo 4: Tedavi öncesi ve sonrası ortalama sistolik kan basınçları

	İlk Sistolik (mm-Hg) Mean ± SD	Son Sistolik (mm-Hg) Mean ± SD	<i>P</i>
H. pylori (+) (n=12)	163.5 ± 19.6	138.8 ± 13.1	0.002
H.pylori (-) (n=37)	158,3 ± 14	158.8 ± 15	0.52

Tablo 5: Tedavi öncesi ile sonrası ortalama diastolik kan basınçları

	İlk Diyastolik (mm-Hg) Mean ± SD	Son Diyastolik (mm-Hg) Mean ± SD	<i>P</i>
H. pylori (+) (n=12)	94.4 ± 11.8	85.4 ± 7.2	0.011
H.pylori (-) (n=37)	92.4 ± 10.9	92.1 ± 9.5	0.73

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda dirençli hipertansiyonu olan kişilerde H. Pylori sıklığının saptanması ve H. Pylori eradikasyon tedavisi alanlarda sistolik ve diyastolik kan basıncında değişiklik olup olmayacağını saptanması amaçlanmıştır. Bu amaçla dirençli hipertansiyonu olan ve acil tedavi gerekmeyen hastalarda dışkıda H. Pylori antijen testi ile H. Pylori aranmıştır. Çalışma sonucunda dirençli hipertansiyon kabul edilen hastalarda H. Pylori pozitifliği %24.5 oranında bulunmuştur. Bu durum ülkemizde yapılan çalışmalarda saptanan toplum ortalamalarının hayli altında bir değerdir (104,105). Ülkemizde dirençli hipertansiyonu olanlarda H. Pylori sıklığının beklediğimizden daha düşük olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda hipertansiyon gelişiminde ve şiddetinde H. Pylori sıklığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (106-108). Hipertansiyonu olanlarda H. Pylori sıklığını daha yüksek bulan çalışmalarda mevcuttur(109). Diğer taraftan bu sonuçları hastaların sık proton pompa inhibitörleri kullanması, bakılan yöntemin altın standart olmaması ve ilaç etkileşimi rol oynamış olabilir(110). Yaptığımız araştırmada bugüne kadar dirençli hipertansif hasta gruplarında yapılmış H. Pylori sıklığı bakılmadığından sağlıklı sonuç çıkarmak mümkün değildir. Ancak dirençli hipertansiyonu olanlarda H. Pylori sıklığının yüksek olmadığı ve tek başına tedaviye yanıt etkilediği söylenemez.

Çalışmamızda H. Pylori pozitifliği saptananlarda sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamalarında tedavi öncesi değerlerle kıyaslandığında anlamlı düşmeler saptandı. Hastaların tedavisinde herhangi bir değişiklik yapılmadığı halde H. Pylori pozitif olanlarda eradikasyon sonrası ortalama kan basıncı düşmüştür. Diğer taraftan H. Pylori (-) hastalarda tedavi uyumunu artırmak için tuz alımının kısıtlanması, ilaç kullanımının daha dikkatli yapılması ve egzersiz gibi önlemlere rağmen sistolik ve diastolik kan basınçlarında düşmenin

olmaması hipotezimizi desteklemesi bakımından önemlidir. Bu elde edilen sonucu açıklamak için iki teori önerilebilir.

Birinci teori; H. pylori enfeksiyonu ve inflamasyonu sonucunda gastrointestinal sistemde ilaçların emiliminin bozulması sorumlu olabilir. Bu teoriyi destekleyen farklı hastalıklarla H. Pylori ilişkisini irdeleyen çalışmada da benzer sonuçlara ulaşıldığı gösterilmiştir (111). Benzer şekilde kronik H. Pylori gastriti olan bireylerde azalmış asit sekresyonu ve hipoklorhidri görülmektedir. Bu durumda hipoklorhidri enterik patojenlere karşı duyarlılığı arttırmakta ve ilaç emilimini azaltmaktadır (9,15). Bu çalışmalarda bizim bulduğumuz sonuçları destekleyebilir.

İkinci teori; ister dirençli olsun isterse dirençli olmasın esansiyel hipertansiyonu olanlarda H. Pylori eradikasyonu sistolik ve diastolik kan basıncını iyileştirebilir. Bu teoriyi destekleyen çalışmada mevcuttur (110). Burada H. pylori enfeksiyonu sonucu fibrinojen artışı ve vasküler endotelden nitrik oksit salınımının azaldığı düşünülür. Sonuçta endotel kasılma kapasitesinde azalmaya yol açarak vazokonstrüksiyona yol açarak kan basıncını yükseltebilir (110). Benzer şekilde H. Pylori enfeksiyonunun ateroskleroz gelişimindeki rolü üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır (112). Bu çalışmalarda elde edilen veriler bizim çalışmamızda desteklemektedir. Hem bu çalışmalarda hem de bizim elde ettiğimiz sonuçlarda hipertansiyon tedavisinde H. pylorinin önemli olduğunu düşündürmektedir. Benzer şekilde eradikasyon tedavisi sonrasında hem sistolik hem de diastolik basınçlarda düşüşe yol açtığını göstermektedir.

Bu çalışmanın önemi ise günümüzün en önemli sorunlarından biri olan ve hala kabul görmüş klinik yaklaşımın olmadığı dirençli hipertansif hastalardır. Bu hastalarda çok sayıda tedavi modelitesi geliştirilmiş olmasına rağmen yüz güldüren sonuçlara ulaşılamamıştır (113). Bu çalışma sonuçları dirençli hipertansif hastaların hepsi için bir çözüm sunmasa bile H. pylori enfeksiyonu olanlar için bir yaklaşım sağlayabileceğini düşünüyoruz.

Kısıtlamalar; Bu çalışmada H. pylori pozitif hasta sayısının az olması çalışmanın limitasyonlarından biridir. Ancak çalışmanın power %80 nin üzerinde olması çalışmanın gücünü artırmaktadır. Diğer bir limitasyonumuz ise çalışma verilerinin kısa süreli olmasıdır. Uzun süreli çalışmalar ile kan basıncındaki düşüşün devam ettiğinin gösterilmeside önemlidir. Son olarak yapılan çalışmaların aksine bizim çalışmamızda H. pylori sıklığı toplum sıklığında daha düşük olmasıdır.

Sonuç; Bu çalışmada dirençli hipertansiyonu olup tedaviye yanıt alınamayan ve sekonder hipertansiyonu olmayanlarda H. pylori sıklığı %24.5 bulunmuştur. H. pylori pozitif hastalar tedavi edildiğinde hem sistolik hemde diastolik kan basıncında önemli düşüşler gözlenmiştir. Bu sonuçlarla direçli hipertansiyonu olan hastalarda H. pylori bakılması gerektiğini düşünüyoruz. H. Pylori eradikasyon tedavisi yapılması durumunda daha az ilaç kullanarak kan basıncı kontrolü sağlayabileceğimizi düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. R. E. Pounder and D. Ng, "The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 9, supplement 2, pp. 33–39, 1995.
2. Sanders MK, Peura DA. *Helicobacter pylori* associated diseases. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4:448–54.
3. Moese S, Selbach M, Meyer TF, Backert S. *cag+* *Helicobacter pylori* induces homotypic aggregation of macrophage-like cells by up-regulation and recruitment of intracellular adhesion molecule 1 to the cell surface. *Infect Immun* 2002;70:4687–91.
4. Gasbarrini A, Franceschi F, Armuzzi A, et al. Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* gastric infection. *Gut* 1999;45(Suppl 1):I9–12.
5. Audibert C, Burucoa C, Janvier B, Fauchere JL. Implication of the structure of the *Helicobacter pylori* *cag* pathogenicity island in induction of interleukin-8 secretion. *Infect Immun* 2001;69:1625–9.
6. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-15.
7. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006 Jul; 19(3):449–90. PMID: 16847081
8. El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, Gillen D, Wirz A, Dahill S, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology.* 1997 Jul; 113(1):15–24. PMID: 9207257
9. Velin D, Michetti P. Immunology of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion.* 2006; 73(2–3):116–23. PMID: 16788292
10. Ruiz B, Correa P, Fontham ET, Ramakrishnan T. Antral atrophy, *Helicobacter pylori* colonization, and gastric pH. *Am J Clin Pathol.* 1996 Jan; 105(1):96–101. PMID: 8561094
11. Clemens J, Albert MJ, Rao M, Qadri F, Huda S, Kay B, et al. Impact of infection by *Helicobacter pylori* on the risk and severity of endemic cholera. *J Infect Dis.* 1995 Jun; 171(6):1653–6. PMID: 7769312

12. Bhan MK, Bahl R, Sazawal S, Sinha A, Kumar R, Mahalanabis D, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and increased risk of typhoid fever. *J Infect Dis*. 2002 Dec; 186(12):1857–60. PMID: 12447776
13. Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. *Campylobacter pyloridis*, gastritis, and peptic ulceration. *J Clin Pathol*. 1986 Apr; 39(4):353–65. PMID: 3517070
14. Wyatt JI, Rathbone BJ, Dixon MF, Heatley RV. *Campylobacter pyloridis* and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. *J Clin Pathol*. 1987 Aug; 40(8):841–8. PMID: 3654985
15. Lahner E, Annibale B, Delle Fave G. Systematic review: *Helicobacter pylori* infection and impaired drug absorption. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Feb; 29(4):379–86.
16. Gasbarrini A, Franceschi F, Cammarota G, Pola P, Gasbarrini G. Vascular and immunological disorders associated with *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:115–8.
17. Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on migraine. *Hepatogastroenterology* 1998;45:765–70.
18. Gasbarrini A, Serricchio M, Tondi P, et al. Raynaud's phenomenon and *Helicobacter pylori* infection. *Int J Angiology* 1998;7:307–9.
19. Grau AJ, Buggle F, Lichy C, Brandt T, Becher H, Rudi J. *Helicobacter pylori* infection as an independent risk factor for cerebral ischemia of atherothrombotic origin. *J Neurol Sci* 2001;186:1–5.
20. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001;37:1053–9.
21. DeQuattro V, Feng M. The sympathetic nervous system: the muse of primary hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16(Suppl 1):S 64–9.
22. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:N12.
23. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in pathogenesis of obesity-related hypertension (or, insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens* 2001;19:523–8.
24. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2001;6:103S–115S.

25. Chowdhary S, Townend JN. Nitric oxide and hypertension: not just an endothelial derived relaxing factor. *J Hum Hypertens* 2001;15:219–27.
26. Haynes WG, Webb DJ. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *J Hypertens* 1998;16:1081–98.
27. Weir MR, Dzau VJ. The renin-angiotensinaldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypetens* 1999;12:S205–13.
28. Lim PO, Struthers AD, MacDonald TM. The neurohormonal natural history of essential hypertension: towards primary or tertiary aldosteronism? *J Hypertens* 2002;20:11–5.
29. DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:197–200.
30. Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;10:287–94.
31. Warren JR., Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. (Letter). *Lancet* 1983; 1:1273-5.
32. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-15.
33. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb, nov., respectively. *Int J Syst Bacteriol* 1989;39:397^M)5.
34. Graham DY; *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterol* 1989;96:615-625
35. Alarcon T, Martinez MJ, Urruzuno P, Cilleruelo ML, Madruga D, Sebastian M, et al. Prevalence of CagA and VacA antibodies in children with *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer compared to prevalence in pediatric patients with active or nonactive chronic gastritis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7: 842-4
36. Kersulyte D, Mukhopadhyay AK, Velapatiño B, Su W, Pan Z, Garcia C, et al. Differences in genotypes of *Helicobacter pylori* from different human populations. *J Bacteriol* 2000; 182: 3210-8

37. Goosen C, Theron J, Ntsala M, Maree FF, Olckers A, Botha SJ, et al. Evaluation of a novel heminested PCR assay based on the phosphoglucosamine mutase gene for detection of *Helicobacter pylori* in saliva and dental plaque. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 205-9.
38. Singh M, Prasad KN, Yachha SK, Saxena A, Krishnani N. *Helicobacter pylori* infection in children: prevalence, diagnosis and treatment outcome. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100: 227-33
39. Kikuchi S, Dore MP. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2005; 10 (Suppl 1): 1-4.
40. Ekstrom AM, Held M, Hansson LE, et al. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001;121:784-91.
41. Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, et al. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am J Epidemiol* 2004;159:252-8.
42. Atherton JC. The clinical relevance of strain types of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1997;40:701-3.
43. Asahi M, Azuma T, Ito S, Ito Y, Suto H, Nagai Y, et al. *Helicobacter pylori* CagA protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells. *J Exp Med* 2000; 191: 593-602
44. Nilsson C, Sillén A, Eriksson L, Strand ML, Enroth H, Normark S, et al. Correlation between cag pathogenicity island composition and *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal disease. *Infect Immun* 2003; 71: 6573-81
45. Donati M, Storni E, D'Apote L, Moreno S, Tucci A, Poli L, et al. PCR-based restriction pattern typing of the vacA gene provides evidence for a homogeneous group among *Helicobacter pylori* strains associated with peptic ulcer disease. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 912-5.
46. Ashour AA, Collares GB, Mendes EN, de Gusmão VR, Queiroz DM, Magalhães PP, et al. iceA genotypes of *Helicobacter pylori* strains isolated from Brazilian children and adults. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1746-50.
47. Pride DT, Meinersmann RJ, Blaser MJ. Allelic variation within *Helicobacter pylori* babA and babB. *Infect Immun* 2001; 69: 1160-71.

48. Ando T, Wassenaar TM, Peek RM Jr, Aras RA, Tschumi AI, van Doorn LJ, et al. A *Helicobacter pylori* restriction endonuclease-replacing gene, *hrgA*, is associated with gastric cancer in Asian strains. *Cancer Res* 2002; 62: 2385-9.
49. Azuma T, Kato T, Hirai M, Ito S, Kohli Y: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 11:662-9, (1996).
50. Megraud F: Advantages and disadvantages of current diagnostic tests for the detection of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 215:57-62, (1996).
51. Değertekin: *H. pylori*'de tanı yöntemleri. "İşte *Helicobacter pylori*" (Kongre kitapçığı), s.27-32, Türk Gastroenteroloji Derneği, (1995).
52. Lopez-Bera M, Alarcon T, Megraud F: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. "The Year in *Helicobacter pylori*". *Cur Opin Gastroenterol.* 13(Suppl 1): 13-19, (1997).
53. Libera MD, Pazzi P, Carli G: Brush cytology: a reliable method to detect *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol.* 22:317-321, (1996).
54. Williams CL: *Helicobacter pylori*: bacteriology and laboratory diagnosis. *J Infect.* 34:1-5, (1997).
55. Gisbert JP, Pajares JM. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen determination: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2829-38
56. Gramley WA, Asghar A, Frierson HF Jr, Powell SM. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in fecal samples from infected individuals. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2236-40
57. Guslandi M. Stool immunoassay for *Helicobacter pylori* is not specific enough. *BMJ* 2000; 320: 1541.
58. Ohkura R, Miwa H, Murai T, et al. Usefulness of a novel enzyme immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* in feces. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 49-53
59. Vaira D, Vakil N: Blood, urine, stool, breath, money and *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001; 48: 287-292
60. Onbaşı KT, Şahin HA, Şahin I, et al. *Helicobacter pylori*. *Sendrom* 2001; 13: 73-78
61. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, et al. : Noninvasive antigen-based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication; A European multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 925-929.

62. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:167-180
63. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2330-8
64. Saad R, Chey WD. A clinician's guide to managing *Helicobacter pylori* infection. *Cleve Clin J Med* 2005; 72: 109-10, 112-3, 117-8 passim
65. Ulmer HJ, Beckerling A, Gatz G. Recent use of proton pump inhibitor-based triple therapies for the eradication of *H. pylori*: A broad data review. *Helicobacter* 2003; 8: 95-104.
66. Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, et al. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1149-56.
67. 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;56:772-81.
68. Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance : prevalence, importance and advances in testing. *Gut* 2004;53:1374-84.
69. Baglan PH, Bozdayi G, Ozkan M, Ahmed K, Bozdayi MA and Ozden A. Clarithromycin resistance prevalence and *iceA* gene status in *Helicobacter pylori* clinical isolates in Turkish patients with duodenal ulcer and functional dyspepsia, *J. Microbiol.* 2006; 44 : 409-416.
70. Özden A. Mikrop ve mide hastalıkları. 1. Basım. Türk Gastroenteroloji Vakfı, Ankara 2004.
71. Dore MP, Maragkoudakis E, Pironti A, Tadeu V, Tedde R, Realdi G, et al. Twice-a-day quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in the elderly. *Helicobacter* 2006; 11: 52-5
72. Gene E, Calvet X, Azagra R, et al. Triple vs. quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1137-43.

73. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. Levofloxacin-based triple therapy vs. quadruple therapy in second-line Helicobacter pylori treatment: A randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 627-33.
74. Gatta L, Ricci C, Zullo A, et al. High eradication rate with a rescue levofloxacin based treatment for Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2004; 126: 574
75. National Heart, Lung, and Blood Institute, Morbidity and Mortality: 2004 Chartbook on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases, 23, May 2004.
76. Erol Ç, Klinik Kardiyoloji Kitabı; Hipertansiyon fizyopatoloji, klinik ve tanı bölümü; s:115-131.
77. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A ve ark. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002;360:1347-1360.
78. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008 May 3;371(9623):1513-8.
79. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye'nin Hastalık Yükü Çalışması, 2004
80. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR ve ark. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2560-72.
81. Mcphee SJ, Papadakis MA, Rabow MW. CURRENT Medical Diagnosis and Treatment 2012. McGraw-Hill: 2011.
82. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G ve ark. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens*. 2005; 23(10): 1817-23.
83. Weijenberg MP, Feskens EJ, Kromhout D. Blood pressure and isolated systolic hypertension and the risk of coronary heart disease and mortality in elderly men (the Zutphen Elderly Study). *J Hypertens* 1996; 14: 1159–1166.
84. Kaplan NM, systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. Heart disease. Ed: braunwald E, Zipes DP, Lib by P, 6.baskı, WB Saunders, Pennsylvania, 2001, s: 941
85. Katz AM. Angiotensin II: hemodynamic regulator or growth factor? *J Mol Cell Cardiol* 1990;22:739-742.

86. Sims C, Ashby K, Douglas JG. Angiotensin II-induced changes in guanine nucleotide binding and regulatory proteins. *Hypertension* 1992; 19:146-152
87. Conroy, R.M. ve ark., Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 2003. 24: p. 987-1003.
88. Havranek, E.P. ve ark., Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity. *Am J Med*, 2008. 121: p. 870-5.
89. Okin, P.M. ve ark., Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*, 2004. 292: p. 2343-49.
90. Taylor, H.A. ve ark., Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study). *Am J Cardiol*, 2007. 99: p. 1413-20.
91. Mancia, G, De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A.M. et al., 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*, 2007. 25: p. 1751-62.
92. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51:1403.
93. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31:1281.
94. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011; 57:1076–1080
95. McAdam-Marx C, Ye X, Sung JC, Brixner DI, Kahler KH. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting. *Clin Ther* 2009; 31:1116–1123.
96. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart* 2012; 98:254–261.
97. Carey RM. Resistant hypertension. *Hypertension* 2013; 61:746–750.

98. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125:1635–1642.
99. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2063–2070.
100. Selvaraj J, Sathish S, Mayilvanan C, Balasubramanian K. Excess aldosterone-induced changes in insulin signaling molecules and glucose oxidation in gastrocnemius muscle of adult male rat. *Mol Cell Biochem* 2013; 372:113–126.
101. Garg R, Hurwitz S, Williams GH, Hopkins PN, Adler GK. Aldosterone production and insulin resistance in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1986–1990.
102. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23:1296–310
103. Denker MG, Cohen DL, Townsend RR. Catheter-based Renal Artery Denervation for Resistant Hypertension: Promise Unfulfilled or Unsettled?. *Curr Atheroscler Rep.* 2015 Oct;17(10):56. doi: 10.1007/s11883-015-0535-4.
104. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the (1)(3)C-Urea breath test. *BMC Public Health.* 2013;13:1215.
105. Buyukbaba-Boral O, Kucuker-Ang M, Aktas G, Issever H, Ang O. HpSA fecoprevalence in patients suspected to have *Helicobacter pylori* infection in Istanbul, Turkey. *Int J Infect Dis.* 2005;9(1):21-6
106. Sharma V, Aggarwal A. *Helicobacter pylori*: Does it add to risk of coronary artery disease. *World J Cardiol.* 2015;7(1):19-25.
107. Sotuneh N, Hosseini SR, Shokri-Shirvani J, Bijani A, Ghadimi R. *Helicobacter pylori* infection and metabolic parameters: is there an association in elderly population? *Int J Prev Med.* 2014;5(12):1537-42.
108. Zodpey SP, Shrikhande SN, Negandhi HN, Ughade SN, Joshi PP. Risk factors for acute myocardial infarction in central India: a case-control study. *Indian J Community Med.* 2015;40(1):19-26.

109. Lip GH, Wise R, Beevers G. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary heart disease. Study shows association between *H pylori* infection and hypertension. *BMJ*. 1996;312(7025):250-1.
110. Migneco A1, Ojetti V, Specchia L, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves blood pressure values in patients affected by hypertension. *Helicobacter*. 2003 Dec;8(6):585-9.
111. Bugdaci MS, Zuhur SS, Sokmen M, Toksoy B, Bayraktar B, Altuntas Y. The role of *Helicobacter pylori* in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine. *Helicobacter*. 2011;16(2):124-30.
112. Vijayvergiya R, Vadivelu R. Role of *Helicobacter pylori* infection in pathogenesis of atherosclerosis. *World J Cardiol*. 2015;7(3):134-43.
113. Pagliaro B, Santolamazza C, Rubattu S, Volpe M. New therapies for arterial hypertension. *Panminerva Med*. 2016.