

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AŞIKAR VE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİNİN
NON DİPPER KAN BASINCI PATERNİ
GELİŞİMİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Salih İnal

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MEHMET AYHAN KARAKOÇ

ANKARA
EYLÜL 2008

Çalışmamın her aşamasında desteklerini esirgemeyen başta değerli hocam Doç. Dr. Ayhan Karakoç olmak üzere Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı , Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı öğretim üyelerine;

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şükrü Sindel'e;

Asistanlığım süresince bilgi, tecrübe ve özverisi ile eğitimimde katkısı olan değerli hocalarıma;

Birer kardeş olarak gördüğüm asistan arkadaşlarıma;

Annem ve babama, beni her konuda destekleyen sevgili eşim Dr. Esra İnal'a ;

Teşekkür ederim.

<u>İÇİNDEKİLER</u>	<u>sayfa</u>
KISALTMALAR	I
ŞEKİLLER	II
TABLolar	III
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1.TİROİD FİZYOpatolojisi	3
2.1.a. Hormon Sentezi	3
2.1.b. Tiroid Hormon Transportu ve Etkisi	4
2.1.c. Hormon Metabolizması	4
2.1.d. Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi	6
2.2. HİPOTİROİDİZM	7
2.2.a. Etyoloji	7
2.2.b. Klinik Belirti ve Bulgular	8
2.2.c. Laboratuvar Bulguları ve Tanı	10
2.2.d. Subklinik Hipotiroidi	11
2.3. HİPERTANSİYON	12

2.3.a. Tanım, Epidemiyoloji ve Sınıflama	12
2.3.b. Tanısal Değerlendirme Yöntemleri	15
2.3.c. Noktürnal Dippingin Klinik Önemi	18
2.4. HİPOTİROİDİZM - HİPERTANSİYON İLİŞKİSİ	20
GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. Hasta – Kontrol grubu seçimi	23
3.2. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçüm Tekniği	24
3.3. İstatistiksel Yöntemler	25
BULGULAR	26
TARTIŞMA ve SONUÇ	36
ÖZET	41
KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR

T3	:Triiyodotironin
T4	:Tiroksin, tetraiyodotironin
TSH	:Tirotropin, tiroid stimüle edici hormon
sT3	:Serbest triiyodotironin
sT4	:Serbest tetraiyodotironin
rT3	:Reverse T3
L-T4	:Levotiroksin
TRH	:Tirotropin salgılatıcı hormon
Anti TPO	:Antiperoksidaz antikor
Anti Tg	:Antitiroglobulin antikor
TPO	:Tiroid peroksidaz
MİT	:Monoiyodotirozin
DİT	:Diyyodotirozin
TBG	:Tiroksin bağlayan globulin
SKH	:Subklinik hipotiroidi
AF	:Atriyal fibrilasyon
EKG	:Elektrokardiyografi
KB	:Kan basıncı
SKB	:Sistolik kan basıncı
DKB	:Diyastolik kan basıncı
OAB	:Ortalama arter basıncı
AKBM	:Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu
HT	:Hipertansiyon
ACE	:Anjiyotensin dönüştürücü enzim
RAAS	:Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
LV	:Sol ventrikül
VKİ	:Vücut kitle İndeksi
AKŞ	:Açlık kan şekeri
LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein

ŞEKİLLER

Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarının sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçlarındaki dipping oranları

TABLÖLAR

Tablo 1. Hipotiroidizm nedenleri

Tablo 2. Hipotiroidizm semptom ve belirtileri

Tablo 3. Erişkinler için kan basıncı sınıflaması (JNC-VII)

Tablo 4. Erişkinler için kan basıncı sınıflaması (ESC/ESH 2007)

Tablo 5. Farklı ölçüm türlerine göre hipertansiyon tanımı yapılırken kullanılması önerilen kan basıncı eşik değerleri

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, ofis kan basıncı ve AKBM ölçümleri

Tablo 7. Normal kilolu bireylerde ($VKİ < 25$) SKB için non dipper birey oranları

Tablo 8. Normal kilolu bireylerde ($VKİ < 25$) DKB için non dipper birey oranları

Tablo 9. Normal kilolu bireylerde ($VKİ < 25$) OAB için non dipper birey oranları

Tablo 10. $VKİ \geq 25$ olan olgularda SKB için non dipper birey oranları

Tablo 11. $VKİ \geq 25$ olan olgularda DKB için non dipper birey oranları

Tablo 12. $VKİ \geq 25$ olan olgularda OAB için non dipper birey oranları

Tablo 13. Sigara içen olgularda SKB için non dipper birey oranları

Tablo 14. Sigara içen olgularda DKB için non dipper birey oranları

Tablo 15. Sigara içen olgularda OAB için non dipper birey oranları

Tablo 16. Aşkar hipotiroidi ve SKH alt gruplarında SKB için non dipper birey oranları

Tablo 17. Aşkar hipotiroidi ve SKH alt gruplarında DKB için non dipper birey oranları

Tablo 18. Aşkar hipotiroidi ve SKH alt gruplarında OAB için non dipper birey oranları

Tablo 19. TSH ile dipping parameterlerinin ilişkisi

GİRİŞ ve AMAÇ

Hipertansiyon (HT)'un kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde major bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. İleride ortaya çıkabilecek kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önceden tahmininde, 24 saat içinde çok kez kan basıncı ölçüm olanağı sağlayan ambulatuvar kan basıncı mönitörizasyonu (AKBM)'nun, kliniklerde sık ölçüme göre üstün olduğu ortaya konulmuştur [1-3]. Yine beyaz önlük hipertansiyonunun dışlanması [4], gizli hipertansiyonun (izole ambulatuvar HT, masked HT) tespitinde ve nokturnal kan basıncı düşüşünün araştırılmasında önerilen tanısal yöntem AKBM cihazı ile 24 saatlik takiptir [5]. Nokturnal kan basıncında beklenen düşüşün olmadığı hasta grubu anlamında kullanılan 'non-dipper' bireylerde, dipper hipertansiflere göre, hedef organ hasarı sıklığının arttığı ve gelişebilecek kardiyovasküler olayların prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir [6, 7]. Non-dipping profilin aynı zamanda böbrek hastalığının progresyonunda ve sol ventrikül hipertrofisi gelişiminde hızlanma ile ilişkili olduğunu gösteren; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, obstrüktif uyku apne sendromu ve insülin direncinin dipper bireylere göre non-dipper olgularda daha sık görüldüğünü ortaya koyan çok sayıda çalışma mevcuttur [8-13].

Tiroid hastalıkları ile kardiyovasküler sistem hastalıkları arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Tiroid hormonu kardiyak outputu artırmakta ve sistemik vasküler rezistansı azaltmaktadır [14]. Hipotiroidizmin, artmış vasküler dirence, arteriyel duvar kalınlığında artış ve sertleşmeye (stiffness) ve aortik ateroskleroza yol açtığı gösterilmiştir [15-18]. Hipertansif ratlar üzerinde yapılan hayvan çalışmalarında da kan basıncındaki yükselmenin tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) salınımına bağlı olduğu yönünde sonuçlar ortaya konmuştur [19-22]. Ayrıca bu esansiyel hipertansiyon hayvan modellerinde serum tirotropin (TSH) düzeyleri, normal sınırlarda olmakla birlikte, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur [21, 23, 24].

Henüz TSH, sT3 (serbest triiyodotironin) ve sT4 (serbest tetraiyodotironin)'ün non-dipper kan basıncı gelişimi üzerindeki etkisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, son bir yıl içinde yayınlanan bir AKBM çalışmasında bu ilişkiye dikkat çekilmiştir. 131

ötiroid hastanın AKBM ile dipping yönünden tarandığı çalışmada, serum sT3 düzeyi azaldıkça non-dipping kan basıncı profili görülme riskinin arttığı ortaya konmuştur [25].

Bu çalışmada, normotansif hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi (SKH) hastalarında 24 saatlik AKBM izlemi yoluyla, aşikar ve subklinik hipotiroidinin non dipper kan basıncı paterni gelişimine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1.TİROİD FİZYOPATOLOJİSİ

2.1.a. Hormon Sentezi

Normal tiroid fonksiyonu, aktif tiroid hormonları olan L-tiroksin (T4) ve L-triiodotironin (T3)'in değişik metabolik süreçleri etkilemesi yoluyla olur. Hipofizden salgılanan TSH, tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranındaki TSH reseptörlerine bağlanarak tiroid üzerine etki eder [26]. TSH'nın reseptörlerine bağlanması ile aktive olan adenilat siklaz ve fosfolipaz C, hücre içi sinyal yolları ile tiroid hormon sentezi ve doku gelişimini regüle eder. Normal tiroid fonksiyonu için; hücre içine yeterli miktarda iyot girişi, normal iyot metabolizması ve tiroglobulinin normal sentezi gereklidir. Tiroglobulin, içindeki tirozil kalıntılarının iyotlanması ile tiroid hormon sentezinin gerçekleştiği makromoleküler bir glikoproteindir [27]. Tiroid hormon sentezi için günde yaklaşık 110-150 µg inorganik iyoda ihtiyaç vardır ve iyodun başlıca kaynağı diyetir [26, 28].

Tiroid hormonlarının sentez ve salgılanması, her biri TSH'nın kontrolü altında olan peşpeşe dört aşamada gerçekleşir [28]. Birinci aşama iyodun aktif olarak tiroid hücrelerine girişidir. Bu işlem, hücre plazma membranında bulunan ve Na/I simporter denilen protein aracılığı ile gerçekleşir. İkinci aşama iyodun oksidasyonudur. Oksidasyon işlemi, işlem sırasında hidrojen peroksit kullanan tiroid peroksidaz (TPO) enzimi aracılığı ile meydana gelir. Böylece hormon öncüleri olan monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) meydana gelir. Üçüncü aşamada, yine TPO enziminin aracılık ettiği bir reaksiyonla iyodotirozinlerin eşleşmesi gerçekleşir ve iyodotironinler oluşur. İki DIT'in birleşmesi ile T4, bir DIT ve bir MIT'in birleşmesi ile T3 meydana gelir. İyodun bol olduğu ortamda tiroglobulin molekülündeki başlıca tiroid hormonu T4, iyot eksikliğinde ise T3'dür. Son aşamada serbestleşen iyodotironinler dolaşıma verilir. Tiroiden salgılanan başlıca hormon T4'dür. T3'ün ise %20'si tiroid bezinden salgılanırken, çoğu tiroid dışı dokularda

T4'ün 5'deiyodinaz enzimi ile 5'iyodunu kaybetmesi sonucu yapılır [28].

2.1.b. Tiroid Hormon Transportu ve Etkisi

Tiroid hormonlarının büyük kısmı bağlayıcı proteinlere bağlı olarak dolaşır. T4'ün %0.03'ü ve T3'ün %0.3'ü proteinlere bağlanamaz ve kanda serbest olarak bulunur [28]. T4'ün %80'i tiroksin bağlayan globuline (TBG), %15'i T4 bağlayan prealbumine (transtiretin) ve %5'i albumine bağlanır. Apolipoprotein A1 ve B100 de T4'ün %3'ünü, T3'ün %6'sını taşır. T3'ün transtiretine bağlanması ihmal edilecek düzeydedir. T3'ün TBG'ye bağlanması T4'e göre 10-20 kat daha zayıftır; bu T3'ün etkisinin hızlı başlaması ve çabuk ortadan kalkmasını açıklar [26, 27]. Sadece tiroid hormonlarının serbest bölümleri dokulara ulaştığından metabolik durum, plazmadaki total hormon konsantrasyonlarından ziyade serbest hormon düzeyleriyle korelasyon gösterir. Bağlayıcı proteinlerdeki değişiklikler akut olarak serbest T4 düzeyini değiştirir, ancak kısa sürede yeni bir denge kurulur ve eğer hipotalamo-hipofizer aks sağlam ise serbest T4 düzeyi normal sınırlara ulaşır [26].

Tiroid hormonları fizyolojik olarak dokuların büyümesi, farklılaşma ve olgunlaşmasına, kalori oluşumuna, vitaminler ve hormonlar gibi temel maddelerin metabolizmasına etki ederler [28]. Tiroid hormonlarının bir kısım etkileri, mitokondrium veya plazma membranı ve endoplazmik retikulum düzeyinde gerçekleşebilir. Ancak esas olarak etkisini hücre nükleusunda bulunan T3 reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirirler [28]. Bu reseptörlere T3'ün bağlanma kapasitesi T4'e göre 10 kat daha fazla olduğu için T3'ün biyolojik aktivitesi T4'e göre daha fazladır [29].

2.1.c. Hormon Metabolizması

Normal bir insanda T4 yapımının tamamı tiroidden sağlanır ve ortalama günlük 100 µg'dır. T3'ün günlük yapımı ise ortalama 30 µg'dır. Günlük yapımın yaklaşık %80'i T4'ün periferik dokularda 5' monodeiyodasyonu ile meydana gelirken, %20'lik bölümü ise doğrudan tiroidden salgılanır [28]. Normal tiroid hormon oluşumu için normal TSH seviyeleri ve aşırı olmayan iyot kaynakları gereklidir. Günlük optimal

iyot alımı yaklaşık 150-300 µg kadardır [29].

Tiroid hormonları deiyodinasyon yoluyla her safhada bir iyodunu kaybederek sonunda iyotsuz tironin çekirdeği haline gelirler. Deiyodinasyon yolu T4 ve T3 yıkımının %70'inden sorumludur [27, 28]. Hipertiroidide tiroidden daha fazla T3 salgılanır ve tiroid içinde ve plazmada T3/T4 oranı yükselir. Erken dönem tiroid yetersizliğinde ve iyot eksikliğinde T4 yapımı azalır, T3 yapımı ve plazma T3/T4 oranı artar. T4'ün yaklaşık %40'ı ise iç halkadaki bir iyodun uzaklaştırılması (5' monodeiyodinasyon) ile inaktif reverse T3 (rT3)'e dönüşür. T3'ün yapımını azaltan durumlar rT3'ün artmasına yol açar [27].

Üç tip 5'deiyodinaz enzimi vardır. Tip I 5'deiyodinaz enzimi karaciğer, böbrek, tiroid ve kalp kası dahil kaslarda bulunur. En önemli fonksiyonu plazmaya T3 sağlamaktır. Tirotoksikozda yükselen bu deiyodinazın aktivitesi propiltiourasil tarafından önlenir. Tip II 5'deiyodinaz enzimi beyin ve hipofizde bulunur. Merkezi sinir sisteminde ve adenohipofizde hücre içi T3 düzeyini sabit tutar. Propiltiourasilden etkilenmez, fakat dolaşımdaki T4'e hassastır. Tip III 5'deiyodinaz enzimi ise plasenta ve merkezi sinir sisteminde bulunur. T4'ü inaktif rT3'e, T3'ü de inaktif olan 3,3'diiodotironine çevirerek fetus ve beyni T4'deki değişikliklere karşı korur [27].

T4 ve T3 metabolizmasındaki ikinci derecede önemli yol, karaciğerde glukuronat ve sülfat ile konjugasyonudur [28, 29]. Konjugatlar lokal olarak deiyodinasyona uğrarlar veya safraya itrah edilirler. Bu bileşikler enterohepatik dolaşıma girerler, ancak geri emilimleri tam değildir ve feçes yoluyla atılırlar. T4, T3 ve metabolitlerinin feçes yoluyla atılması T4 yıkımının %20'sini oluşturur. T4 ve T3'ün yaklaşık %20'si ise, yan zincirinin oksidatif deaminasyon ve dekarboksilasyonu ile tetraiyodo ve triiyodo-tiroasetik asit haline metabolize olur [28].

2.1.d. Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi

Tiroid fonksiyonları hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ve tiroid içi otoregulasyon mekanizmaları ile ayarlanır [26, 27]. Tiroidin yapısını ve fonksiyonunu ayarlayan başlıca düzenleyici TSH'dır. Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler peptiderjik nöronlarında yapılan TRH, ön hipofizdeki tirotrop hücrelere etki ederek TSH salgılanmasını ayarlar. TRH, TSH sentezini hem transkripsiyon hem de translasyon düzeyinde artırır. TRH, TSH'ın yalnız sentezini değil aynı zamanda glikolizasyonunu da düzenleyerek biyoaktif TSH oluşmasına katkıda bulunur. Tiroid hormonları, TRH üzerine negatif feedback etki gösterirler. TSH salgılanmasının ayarlanmasında TRH ve tiroid hormonları başlıca düzenleyici faktörler olmasına rağmen somatostatin, dopamin ve farmakolojik dozlarda glukokortikoidler TRH'ya TSH cevabını bozarlar [28].

TSH, ön hipofiz tirotrop hücrelerinden salgılanan bir glikoproteindir. TSH, tiroid folikül hücrelerinde bulunan ve G-protein reseptör ailesinin bir üyesi olan TSH reseptörüne bağlanır ve adenilat siklaz aracılığı ile tiroid fonksiyonlarını uyarır. TSH başlıca iyodun taşınması, organifikasyonu, tiroglobulinin folikül lümenine ekzositozu, kolloidin endositozu, lizozom olgunlaşması ve tiroid hormon sekresyonunu etkiler ve uzun sürede tiroid hiperplazisi ve büyümesine yol açar. TSH salgılanması, tiroid hormonlarının baskılayıcı ve TRH'nın uyarıcı etkisi ile ayarlanır [28].

Tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde tiroid içi mekanizmalar (otoregülasyon) da önemli rol oynar. Tiroid içi organik iyot miktarı ile iyodun tiroide transportu arasında tersine bir ilişki vardır. Tiroid içindeki organik iyot miktarı artan iyot alımına bifazik yanıt verir; başlangıçta artar, daha sonra azalır. İyot alımının artmasıyla organik iyot miktarındaki azalma Wolff-Chaikoff etkisi olarak bilinir ve tiroid içinde yeterli inorganik iyot birikimine bağlıdır. Sağlıklı işleyen tiroid dokusu yüksek iyot miktarı ile karşılaştığında, bir süre sonra organik bağlanma ve iyodotironin yapımındaki inhibisyon kısmen düzelir. Farmokolojik dozlarda iyot kullanılmasının en önemli klinik etkisi hormon salgılanmasını azaltmasıdır. İyodun bu etkisinden ciddi tirotoksikozun tedavisinde faydalanılır [28].

2.2. HİPOTİROİDİZM

Hipotiroidizm, tiroid hormonunun eksikliği veya nadiren etkisizliği sonucu meydana gelir ve metabolik olaylarda genel bir yavaşlama ile karakterizedir. Ortaya çıktığı yaşa ve tiroid hormonlarının eksiklik veya etkisizlik derecesine bağlı olarak özellikler gösterir.

Birçok yapısal veya fonksiyonel bozukluk tiroid hormonlarının yapımını azaltarak hipotiroidizme yol açar. Neonatal tarama programları ile konjenital hipotiroidizm sıklığı 1/4000 olarak bulunmuştur [26]. Hipotiroidizm kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür ve yaşlanma ile sıklığında artış olur. Aşık hipotiroidizmin prevalansı % 0.1-1.8, subklinik hipotiroidizmin prevalansı ise %2.5 - 10 arasında bulunmuştur [28]. Subklinik hipotiroidizm prevalansının 60 yaş üstü kadınlarda %10'u bulunduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [30].

2.2.a Etiyoloji

Primer hipotiroidizm tüm vakaların %90-95'ini oluştururken geriye kalanları hipofizer, hipotalamik ve tiroid hormonuna periferik direnç sonucu gelişen hipotiroidi vakaları oluşturmaktadır. Erişkinlerde hipotiroidinin en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir. Bunun dışındaki hipotiroidi nedenleri tablo 1 'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hipotiroidizm Nedenleri

Primer Hipotiroidi

- Hashimoto tiroiditi (Guvatrlı tiroidit veya otoimmün tiroid hastalığının son dönemi olan idyopatik tiroid atrofi)
- Neonatal hipotiroidizm (Plasental TSH reseptör blokan antikör geçişine bağlı)
- Radyoaktif iyot tedavisine bağlı (örn: Graves hastalığı tedavisi sonrası)
- Subtotal tiroidektomi sonrası (Graves hastalığı, nodüler guatr veya tiroid kanseri sonrası)

- Fazla miktarda iyot tüketimi (yüksek miktarda iyot içeren gıdaların tüketimim, radyokontrast boyalara maruziyet vs...)
- Subakut tiroidit (genellikle geçici)
- İyot eksikliği
- Tiroid hormon sentezinde doğuştan gelen bozukluklar
- İlaçlar (lityum, interferon alfa, amiodaron)

Sekonder Hipotiroidi

- Hipofiz adenomu, hipofize yönelik ablatif tedavi veya hipofizer destrüksiyona bağlı gelişen hipofizer yetersizlik

Tersiyer Hipotiroidi

- Hipotalamik yetersizlik (oldukça nadir)

Tiroid Hormon Etkisine Periferik Direnç

2.2.b. Klinik Belirti ve Bulgular :

Hipotiroidi bulgu ve belirtileri tiroid hormon eksikliğinin gelişme hızına, şiddetine ve ortaya çıktığı yaşa göre değişir. Genellikle tiroid hormon eksikliği yavaş geliştiğinden hipotiroidi sinsi ve yavaş bir başlangıç gösterir. İlk değişiklikler pek belirgin değildir. Yorgunluk, soğuk intoleransı, kabızlık gibi nonspesifiktir ve oldukça iyi tolere edilirler. Buna karşılık tiroidektomi sonrası tiroid hormon replasmanı alan hastalarda ilacın tetkik veya I-131 ablasyon tedavisi için ani kesilmesi gibi durumlarda akut hipotiroidi gelişir; bu durumda şikayetler fazladır ve daha az tolere edilir. Hipotiroidinin klinik belirtilerine birlikte bulunan tiroid dışı bir hastalığın belirtileri eşlik edebilir. Hipotiroidi hipotalamo-hipofizer bir hastalık sonucu gelişti ise birlikte bulunan hipogonadizm, adrenal yetmezlik veya hipotalamo-hipofizer bölge lezyonlarına ait nörolojik belirtiler hipotiroidizmi gölgeleyebilir. Bundan başka Graves hastalığını takiben veya tedavi sonucu hipotiroidi gelişebilir ve sebat eden Graves oftalmopatisi tabloyu karıştırabilir [27].

Tiroid hormonları değişik metabolik fenomenleri etkilediğinden, hipotiroidi değişik organ ve sistemlerde eksiklik veya etkisizlik derecesine göre değişik bulgu ve belirtilerle seyreder. Hipotiroidizmin ana klinik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Erişkinde hipotiroidizm bulguları genellikle hafif ve nonspesifiktir. Çoğu hasta ötiroidizm sağlandıktan sonra önceki şikayetlerinin farkına varırlar. Cilt kuruluğu, vücut tüylerinde ve saçlarda azalma hafıza güçlükleri gibi nonspesifik belirtiler hipotiroidizm olmaksızın da yaşlanma sürecinde görülebildiği için özellikle yaşlı hastalara tanı konulması zor olabilir. Hastalık ilerledikçe tipik bulguları ile miksödem tablosu gelişebilir.

Tablo 2. Hipotiroidizm semptom ve belirtileri

Semptomlar

- Yorgunluk, halsizlik
- Deride kuruluk, saç dökülmesi, terlemede azalma
- Üşüme hissi, soğuğa tahammülsüzlük
- Konsantrasyon zorluğu, hafızada zayıflık
- Kabızlık, iştah azlığı, kilo alımı
- Çarpıntı, nefes darlığı, ses kalınlaşması
- Paresteziler, menoraji

Belirtiler

- Kuru, kaba cilt
- Bradikardi
- Ekstremitelerde soğukluk
- Yüz, eller ve ayaklarda ödem, apatik bakış
- Saçlarda kalınlaşma ve saç dökülmesi
- Tendon reflekslerinde yavaşlama
- Karpal tünel sendromu
- Seröz kavite efüzyonları

Hipotiroidiye bağlı kardiyovasküler değişiklikler arasında bradikardi ve başlıca perikardiyal sıvıya bağlı ortaya çıkan büyümüş kalp gölgesi sayılabilir. Ayrıca hipotiroidizmin, artmış vasküler rezistans ve arteriyel duvar kalınlığında artış yoluyla sistemik arteriyel stiffness üzerinde olumsuz etkisi gösterilmiştir [17]. Aşık

hipotiroidizmin diyastolik hipertansiyon ile kuvvetli ilişkisi bildirilmektedir [18]. Yine literatürde hipotiroidi olgularında artmış sistolik ve diyastolik hipertansiyon prevalansı olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur [31, 32]. Hipotiroidi hastalarının yaklaşık %10'unda, tiroid hormon replasmanı sonrası gerileyen hipertansiyona rastlanabilmektedir [29].

Hiperkolesterolemi ve HT sıklığının artmış olması dolayısıyla hipotiroidi olgularında koroner arter hastalığı daha sık görülmektedir. Ayrıca farklı sebeplere bağlı ortaya çıkan anemiler (demir ve folat emiliminde azalma, gastrik mukozaya karşı oluşan antikorlar ile pernisiyöz anemi görülmesi vs.) hipotiroidizme eşlik eder ve angina semptomlarına katkıda bulunur [29].

2.2.c. Laboratuvar Bulguları ve Tanı :

Primer hipotiroidizmin tanısı, yükselmiş TSH düzeylerine normal – düşük serbest T4 (sT4) düzeylerinin eşlik etmesiyle konur. T3 düzeyleri ise hafif hipotiroidizmde sıklıkla normal ve ötiroid hasta sendromunda belirgin olarak düşük olabildiğinden hipotiroidizm tanısında tek başına kullanılmaz [29]. Hipofizer ya da hipotalamik hipotiroidizmde, TSH düzeyleri normal ya da düşmüş, sT4 düzeyleri ise normalin altında tespit edilir. TRH stimülasyon testi yapıldığında TSH yanıtının olmaması sekonder hipotiroidizmin işaretidir. Hipotiroidizmin diğer laboratuvar bulguları ise yükselmiş kolesterol, kreatinin kinaz, laktat dehidrojenaz ve aspartat transaminaz düzeyleridir.

Antitiroid antikorların varlığı (özellikle anti-TPO) Hashimoto hastalığı tanısını destekler ve hipotiroidizm gelişimi için risk faktörüdür. Hashimoto hastalığı olan hastalarda hipotiroidizmin erken fazında sT4 normal aralığın alt sınırında, TSH sınırda yüksek ve sT3 normal düzeylerdedir. Bu durum sublinik hipotiroidizm (SKH) olarak adlandırılır ve bu grup hastaların çoğunda zamanla sT4 düzeyi düşerken TSH düzeyi de belirgin artmakta ve klinik (aşıkâr) hipotiroidizm gelişmektedir [28, 29].

2.2.d. Subklinik Hipotiroidi

Subklinik hipotiroidi, genellikle normal serum sT4 ve sT3 düzeyleri ve yüksek TSH seviyesi ile karakterize çoğunlukla asemptomatik bir durum olarak tanımlanır. SKH en sık rastlanan hipotiroidi tipidir ve nedenleri belirgin hipotiroidi ile aynıdır [33]. Genel popülasyonda prevalansı %4-10 arasında iken, 60 yaş üzeri kadın popülasyonda bu oran %20'leri bulmaktadır [34, 35].

Subklinik hipotiroidide önemli bir sorun gelecekte belirgin hipotiroidi riskidir. Kesitsel bir araştırmada 20 yıllık izlem sonrası belirgin hipotiroidiye ilerleme insidansı hem yüksek TSH, hem de pozitif antitiroid antikor titreleri olan kadınlarda yıllık %4.3, sadece yüksek TSH değeri olanlarda %2.6, sadece yüksek antitiroid antikor titreleri olanlarda %2.1 olarak bildirilmiştir [36]. Başlangıç TSH seviyesi 10 μ IU/ml'den yüksek olan hastalarda risk daha fazladır [36]. Subklinik hipotiroidinin özellikle yaşlı kadın popülasyon için, ateroskleroz ve miyokard enfarktüsü gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu yönünde yayınlar mevcut iken [16], Wickenham çalışmasında iskemik kalp hastalığı öyküsü ile subklinik hipotiroidi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [37]. Yapılan bir başka çalışmada SKH tanılı 57 kadın hasta 34 sağlıklı kontrolle kan basıncı ve metabolik parametreleri açısından karşılaştırılmış ve SKH grubunda diyastolik HT, hipertrigliseridemi ve LDL kolesterol yüksekliği insidansının anlamlı düzeyde artmış olduğu görülmüştür [38].

2005 yılında Amerikan Tiroid Birliği (American Thyroid Association) ve Endokrin Cemiyeti'nin (Endocrin Society) ortak konsensus raporunda tüm toplumun tiroid hastalıkları yönünden taranmasına ilişkin yeterli kanıtı sahip olunmadığı, ancak gebe veya gebelik planlayan kadınlar ile 60 yaş üstü kadın – erkek bütün bireylerin subklinik hipotiroidi için taranmaları önerisine yer verildi [33]. Ayrıca Amerikan Tiroid Birliği, 35 yaşından itibaren kadın erkek bütün bireylerin her beş yılda bir serum TSH ölçümü yapılarak taranmasını önermektedir. Aynı raporda hipotiroidizmin devamlılık arz eden bir klinik antite olduğuna vurgu yapılarak, TSH değerinin 5 μ IU/ml değerine ulaştığı her durumda, ileride gelişebilecek morbiditenin önüne geçilmesi amacıyla replasman tedavisine başlanması önerilmiştir [33].

2.3. HİPERTANSİYON

2.3.a. Tanım, Epidemiyoloji ve Sınıflama

Hipertansiyon kavramını, normalin üst sınırından fazla, milimetre civa olarak ifade edilen, devamlılık gösteren kan basıncı olarak tarif etmek gelenekselleşmiştir [39]. HT, farklı hasta gruplarında yüksek kan basıncına yol açan değişik predispozan faktörlerin rol oynadığı heterojen bir hastalıktır [40]. Bir insanda kan basıncı fenotipi, yüksek düzeyde alkol tüketimi, tuz içeriği yüksek ve potasyum ve kalsiyum içeriği düşük diyetler, yaşlanma, sedanter yaşam tarzı, sosyoekonomik durum ve stres gibi çevresel ve demografik faktörlerle etkileşen ve kan basıncını yükseltip düşüren gen gruplarının ekspresyonuna bağlıdır [40].

Psikolojik stresle ilişkili olarak sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, endotelin ve tromboksan gibi vazokonstriktörlerin ve sodyum tutucu hormonların aşırı üretimi, potasyum ve kalsiyum alımının yetersiz olması, artmış ve uygunsuz renin sekresyonu, prostoglandinler ve nitrik oksit gibi vazodilatatörlerin eksiklikleri, damar direncindeki konjenital anomaliler, diabetes mellitus, insülin direnci, obezite, damar büyüme faktörlerinde aktivite artışı ve hücrel iyon transportunda değişme gibi birçok patofizyolojik faktör, esansiyel hipertansiyonun oluşmasında rol oynar [39].

JNC-VII raporunda 119/79 mmHg değerlerini geçen kan basınçları ile kardiyovasküler olaylar arasında sürekli, ısrarcı ve diğer risk faktörlerinden bağımsız bir ilişkiden bahsedilmiştir [41]. Kardiyovasküler riskin başladığı kan basıncı sınırı diğer bazı çalışmalarda sistolik için 110-115 mmHg ,diyastolik için ise 70-75 mmHg olarak ifade edilmektedir [42, 43]. Bu nedenle bu değerlerin üzerindeki kan basınçları, artık normal olarak değerlendirilmemekte ve komplikasyonlar için yeterli düzeyde risk oluşturduğu kabul edilmektedir [39]. Hem sistolik, hem de diyastolik kan basınçlarının kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı ve son dönem böbrek yetersizliği ile ilişkisi bilinmektedir [42]. Nabız basıncının (sistolik basınç değerinden diyastolik basınç değerinin çıkarılmasıyla elde edilen sonuç) öngördürücü değeri ise bireylerin klinik özelliklerine göre değişkenlik arz etmektedir [42]. Bu nedenle HT sınıflama ve risk

değerlendirilmesinin sistolik ve diyastolik basınçlar temelinde yapılmasına devam edilmesi önerilmektedir [42].

2003 yılında yayınlanan JNC-VII Hipertansiyon Klavuzunun öngördüğü kan basıncı sınıflaması Tablo 3’de gösterilmektedir. JNC VII klavuzu, sistolik 120-139 mmHg ve diyastolik 80-89 mmHg arasındaki kan basıncı değerlerini prehipertansiyon adı altında tek bir kategoride birleştirmiştir. Bunu yaparken Framingham Çalışması kanıtlarından yararlanılmıştır [44, 45].

Tablo 3. Erişkinler için kan basıncı sınıflaması (JNC-VII) [41]

Kan basıncı sınıflaması	Sistolik KB (mmHg)		Diyastolik KB
Normal	<120	ve	<80
Prehipertansiyon	120-139	veya	80-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	>160	veya	>100
İzole sistolik hipertansiyon	>140	ve	<90

2007 yılında yayınlanan ESC/ESH Klavuzunda ise, kan basıncı yüksek normal olanlarda (130-139/85-89) HT gelişmesi riski, kan basıncı normal olanlara (120-129/80-84) göre kesinlikle daha yüksek olduğu iddia edilerek Tablo 4’de verilen farklı bir sınıflama benimsenmiştir [42].

Genel erişkin popülasyonda HT prevalansı % 25-30 olmasına rağmen bu oran 60 yaş üstü popülasyonda % 60-70'lere ulaşmaktadır [45, 46]. JNC-VII'e göre 55 yaşında normotansif olan bireylerin yaşam boyu HT geliştirme riski % 90'dır [41].

Tablo 4. Erişkinler için kan basıncı sınıflaması (ESC/ESH 2007) [42]

Kategori	Sistolik KB	-	Diastolik KB (mmHg)
Optimum	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
1.derece hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
2.derece hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
3.derece hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	ve	<90

Ülkemizde yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (*TEKHARF*) taramasında, HT prevalansı erişkin erkeklerde %36.3, kadınlarda ise %49.1 olarak bulunmuştur [47]. Bu taramada 50 yaşın üzerindeki kadınların ve 60 yaşın üzerindeki erkeklerin çoğunluğunun hipertansiyona yakalandığı anlaşılmıştır. Hipertansiyon prevalansı ile ilgili Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği'nin yürüttüğü *Patent* çalışmasında (prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey) erişkinlerde HT prevalansı %31.8 olarak bulunmuştur [48] ve bu oranın kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu görülmüştür (erkeklerde %27.5, kadınlarda %36.1) [48]. Bu çalışmada 65 yaş ve üzeri HT prevalansı %75.1 olarak saptanmıştır (erkeklerde % 67.2, kadınlarda % 81.7). Yaş grupları detaylı olarak incelendiğinde; 60-69 yaş grubunda hipertansiyon prevalansı %70, 70-79 yaş grubunda %76, 80 yaş ve üzerinde ise %79.7 olarak bulunmuştur. İzole sistolik hipertansiyonun genel popülasyonda prevalansı %4.8 iken, 60-69 yaş grubunda bu değer %12'ye, 70-79 yaş grubunda %17'ye, 80 yaş ve üstü grupta ise %28.6'ya ulaşmaktadır [48]. Bu çalışmada saptanan başka bir önemli nokta da, hipertansiyonu olanların ancak %40.7'si bunun farkındadır (erkeklerde %28, kadınlarda %48) ve hipertansif olanların %31.1'i antihipertansif ilaç kullanmaktadır (erkeklerde %21, kadınlarda %37). Tüm hipertansiflerin sadece %8.1'inde ve antihipertansif ilaç kullananların ise yalnız %20.7'inde HT kontrol altında olarak saptanmıştır [48].

2.3.b. Tanısal Değerlendirme Yöntemleri

Tanı yöntemleri; kan basıncı düzeylerinin saptanmasını, hipertansiyonun ikincil nedenlerinin belirlenmesini, diğer risk faktörlerinin, hedef organ hasarının ve birlikte bulunan ya da eşlik eden klinik durumların araştırılmasıyla toplam kardiyovasküler riskin değerlendirilmesini amaçlamaktadır [42]. Doğru kan basıncı ölçümü hipertansif hastanın değerlendirilmesi ve tedavi edilmesinde ilk adımdır [39]. Kan basıncı gün içinde, günden güne, aylık ve mevsimsel değişkenliklerle karakterizedir [49, 50]. Bu nedenle HT tanısı, belli bir süre içinde farklı zamanlarda yapılan çok sayıda kan basıncı ölçümüne göre konulmalıdır [42]. Kan basınçları klinikte doktor ya da hemşire tarafından (ofis ya da klinik kan basıncı); evde hasta ya da yakını tarafından, yahut 24 saat boyunca AKBM cihazı yoluyla otomatik olarak ölçülebilir [42].

Kan basıncı ölçümüne başlamadan önce hastalar sessiz bir odada bir kaç dakika oturmalıdır ve 1-2 dakikalık aralıkla en az 2 ölçüm yapılmalıdır. Standart (12-13 cm uzunluğunda ve 35 cm genişliğinde) bir manşon kullanılmalı ve hasta hangi pozisyonda olursa olsun manşon kalp seviyesinde tutulmalıdır. Periferik damar hastalıklarına bağlı olası farklılıkların saptanması amacıyla kan basıncı ilk kontrolde her iki koldan ölçülmeli ve herhangi bir farklılık saptandıysa en yüksek değer referans alınmalıdır [42]. Bütün bu önerilere dikkat edilse de klinikte ölçülen kan basıncı değerlerinin 24 saatlik gerçek kan basıncı değerlerini, dolayısıyla kan basıncının günlük yaşamdaki seyrini yansıtmak açısından sınırlı değere sahip olduğu gösterilmiştir [2, 51].

Yapılan çalışmalar ambulatuvar kan basıncının, HT ile ilişkili hedef organ hasarı ile daha yakın ilişkili olduğu ve tedavinin izleminde, klinikteki ölçümlere göre üstün olduğunu göstermektedir [9, 11, 52, 53]. Aynı zamanda AKBM'nin kardiyovasküler olaylarla ilişkisini gösteren eğrinin daha dik olduğu ve kardiyovasküler riski daha iyi öngörebilmeyi sağladığı [1, 3, 54-56] ve zaman içinde tekrarlandığında aynı sonucu verme özelliğinin (reproducibility) yüksek olduğu gösterilmiştir [57]. Beyaz önlük ve plasebo etkisinin çok az veya hiç olmaması nedeniyle tedavi ile sağlanan kan basıncı azalmasını, klinik kan basıncına oranla daha doğru gösterebilmektedir [4]. Gündüz ve gece kan basıncı profilleri, gündüz – gece kan basıncı farklılıkları, sabah saatlerinde oluşan kan basıncı yükseklikleri ve kan basıncı değişkenliği (sirkadyen ritim) hakkında

bilgi edinmek amacıyla AKBM ölçümü 24 saat boyunca sürdürülmeye çalışılmalıdır [42].

Gündüz ve gece kan basıncı değerleri birbiriyle ilişkilidir ancak, HT'ye bağlı uç organ hasarının gelişimini öngörme açısından gece kan basıncının gündüze göre daha değerli olduğu bulunmuştur [1, 54, 56]. Ek olarak, kan basıncında geceleri normalde görülen düşüşü yeterli olmayan bireylerde (non-dipper) organ hasarı sıklığının daha yüksek ve hastalığın gidişinin/sonuçlarının görece daha kötü olduğu bildirilmiştir [6, 7]. Ancak, çok değişkenli analize 24 saatlik ortalama kan basıncı değerleri eklendiğinde bu fenomenin prognoz açısından taşıdığı değerin kaybolduğunu iddia eden bazı çalışmalar da mevcuttur [3, 54, 56]. ESC/ESH 2007 Klavuzunda AKBM'nin başlıca endikasyonları şöyle sıralanmıştır [42].

- Klinik kan basıncı değerlerinde önemli değişkenlik saptanmışsa
- Toplam kardiyovasküler riski düşük olan bireylerde klinik kan basıncı değeri yüksek ise
- Klinikte ve evde ölçülen kan basıncı değerleri arası belirgin tutarsızlık var ise
- İlaç tedavisine dirençten söz ediliyorsa
- Hipotansif ataklardan şüphe ediliyorsa, özellikle birey yaşlı ve diyabetik ise
- Gebe kadında klinik kan basıncı yüksek ise ya da preeklampsiden şüphe ediliyorsa

AKBM ölçümlerinin klinikte yapılan kan basıncı ölçümlerinden genellikle birkaç mmHg daha düşük olduğu akıldan çıkarılmamalıdır [58]. Farklı ölçüm türlerine göre HT tanımı yapılırken kullanılması önerilen kan basıncı eşik değerleri Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Farklı ölçüm türlerine göre HT tanımı yapılırken kullanılması önerilen kan basıncı eşik değerleri (mmHg)

	SKB	DKB
Doktor ofisinde/klinikte ölçüm	140	90
24 saatlik ölçüm	125-130	80
Gündüz ölçümü	130-135	85
Gece ölçümü	120	70
Evde ölçüm	130-135	85

Bazı hastalarda gün içindeki, 24 saatlik veya evdeki kan basıncı ölçüm değerleri normal olmasına karşın klinikte ölçülen kan basıncı sürekli yüksek çıkmaktadır ki bu duruma izole klinik HT veya beyaz önlük hipertansiyonu denilmektedir [4]. İzole klinik hipertansiyonun toplum genelinde yaklaşık %15 görüldüğü ve bu oranın HT tanısı konulan bireylerin üçte birinden fazlası olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur [59]. Ülkemizde, 438 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada beyaz önlük HT’u prevelansı üçüncü dekat için %45.1, dördüncü dekat için %48.0, beşinci dekat için ise %47.3 olarak bildirilmiştir [60]. İzole klinik HT hastalarının kardiyovasküler riskinin hem klinik hem de ambulator kan basınçları yüksek olanlardan daha düşük olduğuna ilişkin kanıtlar vardır [54, 56, 59]. Ancak tümünde olmamakla birlikte bazı çalışmalarda bu durumun normotansif kişilerden daha yüksek bir hedef organ hasarı ve metabolik bozukluk sıklığı ile ilişkili olduğu bildirilmiş ve bu klinik antitenin pek de masum olmadığı kaydedilmiştir [59].

Normal ofis kan basıncı olan bazı kişilerde (<140/90 mmHg) AKBM ile veya evde ölçülen kan basıncı değerleri yüksek olabilir. Beyaz önlük hipertansiyonunun tam tersi bir fenomen olan bu duruma da izole ambulator HT ya da maskelenmiş HT adı verilmektedir [55, 56, 59, 61]. Klinik kan basıncı normal bulunan her 7 ya da 8 kişiden birinin aslında bu kategoride yer aldığı hesaplanmıştır [59]. Maskelenmiş kan basıncı yüksekliğinin ileride aşikar bir HT tablosuna dönüşüp dönüşmeyeceği konusundaki bilgiler sınırlı olsa da [62], bu kişilerde kan basıncı tamamiyle normal olan bireylere

kıyasla organ hasarı ve metabolik risk faktörü sıklığının arttığı gösterilmiştir [56, 59, 61].

2.3.c. Noktürnal Dippingin Klinik Önemi

Hipertansiyona bağlı uç organ hasarı gelişim riski hipertansiyonun süresi ve evresi ile ilişkili olduğu kadar, kan basıncındaki diüurnal varyasyonlarla da ilişkili bulunmuştur [63]. Diüurnal paterni gösteren en önemli parametre ise hem normotansif hem de hipertansif bireylerdeki gece görülen kan basıncı düşüşüdür (dipping patern) [6]. Gece beklenen kan basıncı düşüşünün olamadığı ya da yetersiz olduğu olgular ise non-dipper olarak tanımlanmış olup, non dipping kan basıncı profilinin klinik prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Non dipper olgularda uç organ hasarı gelişme riskinin ve kardiyovasküler morbiditenin arttığını ortaya koyan prospektif ve kesitsel çalışmalar mevcuttur [6, 7, 9, 64-66]. Cuspidi ve arkadaşlarının çalışmasında yeni HT tanısı almış 141 hasta AKBM ölçümleri ile dipper ve non dipper olarak iki gruba ayrılmış ve non dipper paterne sahip olan grupta, sol ventrikül hipertrofisi ve karotis intima media kalınlığı gibi uç organ hasarlarına istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha sık rastlandığı gösterilmiştir [65].

Ayrıca non dipping patern gösteren normotansif olguların da esansiyel HT geliştirme riskinin dipper bireylere göre daha yüksek olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur [66, 67]. Japonyada, 40 yaş üzeri kırsal alanda yaşayan populasyon üzerinde yapılan bir başka AKBM çalışmasında, hastalar hipertansif ya da normotansif olduklarına bakılmadan dipping paterne göre gruplandıklarında, kardiyovasküler mortalitenin reverse dipper ve non dipper paterne sahip bireylerde dipper olgulara göre artmış olduğu gösterilmiştir [68]. Bu çalışmalar, non dipper kan basıncı profilinin normotansif bireyler için de masum olmadığını telkin etmektedir.

Non dipping paternin böbrek hastalıkları, diyabet, bazı sekonder HT nedenleri ve otonomik nöropatiler gibi bazı hastalıklar ile ilişkili olduğu yönünde yayınlar olmakla birlikte [67, 69, 70], dipping mekanizması oldukça karmaşık olup henüz tam anlamıyla anlaşılabilmiş değildir. Bahsedilen medikal durumlar dışında demografik etkenlerin (ırk, cinsiyet, ileri yaş gibi), yaşam tarzının ve davranışsal faktörlerin de non

dipping ile ilişkili olduğu kaydedilmektedir [71-73]. Gece beklenen kan basıncı düşüşünün olmayışı, fizyolojik olarak gece ve gündüz arası kan basıncı değişiminde etkili olan bazı mekanizmaların (sempatik sinir sistemi aktivitesinde azalma, vagal etkide artış, damar genişlemesine direnç gelişmesi gibi) kaybı sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir [65]. Diğer bir mekanizmanın da anjiyotensin II ve katekolaminler gibi damar daraltıcı faktörlerin dilatatörlere baskın olması olduğu iddia edilmektedir [65]. Bu konuda ambulator impedans monitörizasyonu cihazı kullanılarak yapılan bir klinik çalışmada, dipper bireylerde gece total periferik vasküler rezistansın, non dipper bireylere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir [71].

İnsülin rezistansı ile dipping patern arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, 50 esansiyel HT hastasına oral glukoz tolerans testi yapılmış, non dipper olgularda postprandiyal serum glukoz düzeylerinin daha yüksek olduğu ortaya konmuştur [74]. Obezitenin dipping üzerine etkisinin araştırıldığı bir başka AKBM çalışmasında da, hipertansiyon polikliniğine başvuran (bir kısmı normotansif) 3216 hasta VKİ'ne göre gruplandığında, obezite ile non dipping kan basıncı profili arasında anlamlı bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir [75].

Gece iyi uyuduğunu ifade eden bireylerde normal dipping profile daha sık rastlanmaktadır [76]. Gün içinde fiziksel aktivitesi fazla olan bireylerde gece kan basıncı düşüşü daha fazla gözlenirken, öfkeli tabiatı olanlar ve şiddete maruz kalanlarda non dipping paterne daha sık rastlanmaktadır [71, 77].

2.4. HİPOTİROİDİZM ve HİPERTANSİYON İLİŞKİSİ

Bradikardi, ılımlı HT, dar nabız basıncı ve prekordiyal muayenede azalmış aktivite hipotiroidili hastalarda görülen en yaygın bulgulardır [78, 79]. Serum kolesterol ve kreatin kinaz düzeylerinde artış diğer karakteristik fakat nonspesifik bulgulardır [79]. Hipotiroidili çoğu hastada anormal EKG bulguları vardır. Bunlar, kardiyak aksiyon potansiyelinde uzama sonucu olan QT intervalinde uzama ve T dalgasında düzleşme veya ters dönmedir [78, 79].

Belirgin hipotiroidili hastalarda sistemik HT, özellikle diyastolik HT görülebilmektedir [78, 79]. Literatürde bu konuda yapılmış çalışmaların büyük çoğunluğu, hipotiroidili olgu gruplarında HT prevalansının, özellikle diyastolik değerlerde olmak üzere artmış olduğunu kaydetmektedir [80]. Aşkar hipotiroidili 169 kadın hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, HT prevalansının, hipotiroidi grubunda ötiroid gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir [32]. Ötiroid normotansif bireylerde, tiroidektomiye bağlı hipotiroidizm gelişmesi sonrası diyastolik kan basıncı düzeylerinde artış dikkati çekmektedir [81]. Aynı hasta grubunda tiroid hormon replasmanı yapıldığında kan basıncı düzeylerinin normale döndüğü gözlemlenmiştir [81].

Hipotiroidizmin, endotelyal disfonksiyon [10], hiperkolesterolemi [82], hipertrigliseridemi [83], ateroskleroz [84], sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu [85, 86] gelişimine neden olabileceği bilinmektedir. Aynı zamanda HT tanısı almış hasta grubunda da hipotiroidizm prevalansının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [18, 87]. Stretten ve arkadaşlarının çalışmasında 688 hipertansif hasta arasında aşkar hipotiroidizm prevalansı %3.6 olarak bulunmuştur [18]. Daha önemlisi, hastalar ötiroid olsalar da yüksek TSH düzeyleri ile kan basıncı düzeylerinde yükseklik arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir [18]. 5872 hastanın incelemeye alındığı daha geniş kapsamlı bir çalışma olan Tromso çalışmasının sonuçları da serum TSH seviyesi ile kan basıncı düzeyleri arasında benzer bir korelasyonun varlığını teyid etmektedir [87]. Ayrıca sT3'ün düz kas hücreleri üzerinde doğrudan vazodilatatör etkisi olduğu ve sT4'ün de iskelet kası

arteriyolları üzerinde relaksasyona yol açtığı gösterilmiştir [88].

Sistemik HT gelişimine katkıda bulunduğu kabul edilen en önemli mekanizma, sistemik vasküler rezistansta artıştır [17, 78, 79]. Vazokonstriksiyon, T3'ün vasküler düz kas üzerindeki kanıtlanmış vazodilatatör etkisindeki azalmaya bağlı oluşabileceği gibi [88], vasküler beta adrenerjik reseptörlerde sayıca azalmaya bağlı da meydana gelebilir [32]. Diyastolik HT ve artmış vasküler direnç birlikte kardiyak art yükü ve kalbin iş yükünü artırmaktadırlar [79].

Hipertansiyon gelişiminde etkili olduğu düşünölen diğer bir mekanizma ise, artmış arteryal sertliğin (stiffness) neden olduğu kan basıncı artışıdır [17, 78]. Ayrıca tiroid hormon yetersizliğinin glomeröler filtrasyon hızı ve renal kan akımında azalma ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [89, 90]. Yine hipotiroidili hastalarda HT sıklığının artışına katkısı olabilecek bir diğer faktör de obezite olabilir. Nitekim hipotiroidili olgularda obezite sıklığının ötiroid gruba göre artmış olduğu kaydedilmektedir [80]. Genel olarak hipotiroidi ile ilişkili hipertansiyonu olanlarda, kan basıncı değerleri konvansiyonel tedaviyle zayıf olarak kontrol altına alınabilirken, bu olgularda ötiroidizm sağlandıktan sonra hızlı bir düzelme görölmektedir [78].

Subklinik hipotiroidi ile HT ilişkisini araştıran iki vaka-kontrol çalışmasında SKH tanılı 57 ve 44 kadın hastada sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, ötiroid kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur [38, 91]. Hipertansiyon - TSH ilişkisinin araştırıldığı diğer bir çalışmada da, hastalar TSH değerı 25µIU/ml sınır alınarak hafif ve ağır hipotiroidi grubu olarak ikiye bölünmüş ve 24 saatlik ortalama SKB'nin hafif hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [80]. İlginç olarak ağır hipotiroidi grubunda 24 saatlik sistolik kan basıncı değerlerinin daha düşük olduğu, TSH ile sistolik kan basıncı arasında negatif bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun, ağır hipotiroidiye bağlı oluşabilecek azalmış sempatik aktivite ve azalmış sodyum emilimi sonucunda gelişebileceği iddia edilmiştir [80]. Aynı çalışmada hipotiroidi ve kontrol grupları arasında 24 saatlik ortalama diyastolik kan basınçları arası bir fark bulunamamış ve yine iki grup arasındaki dipper birey oranları benzer bulunmuştur [80].

Subklinik hipotiroidinin kardiyak pompa fonksiyonu ve sistemik vasküler rezistans üzerine olan etkilerinin araştırıldığı bir kardiyak MR (manyetik rezonans) çalışmasında da, SKH'nin preload'u azaltırken sistemik vasküler direnci belirgin olarak artırdığı tespit edilmiştir [86]. Ayrıca esansiyel HT hayvan modellerinde serum TSH düzeyleri, normal sınırlarda olmakla birlikte, hipertansif ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur [21, 23, 24]. Bununla birlikte literatürde SKH'li hastalarda, istirahat kalp hızı ve kan basıncının normal olduğunu ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur [37, 78].

Subklinik hipotiroidi olgularında LDL kolesterol düzeylerinde artış saptanmaktadır, bu da ateroskleroz ve koroner arter hastalığı riskinde artışa neden olmaktadır [92]. SKH'nin aterosklerotik kalp hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir [16, 78, 93]. SKH'de L-T4 tedavisinin faydaları; lipid profilini düzeltmesi, olası ateroskleroz ve koroner arter hastalığı riskini azaltması, kardiyak morfolojik ve fonksiyonel anormallikleri önlemesi, belirgin hipotiroidiye ilerlemeyi engellemesidir. Yine bazı araştırmalarda, replasman tedavisinin diyastolik disfonksiyonu düzelttiği de gösterilmiştir [92].

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. HASTA – KONTROL GRUBU SEÇİMİ

Çalışmaya Aralık 2007 ve Haziran 2008 tarihleri arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi genel dahiliye ve endokrinoloji polikliniklerinde tanı almış normotansif aşikar hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarından çalışma kriterlerine uyan toplam 109 hasta (95 kadın-14 erkek) dahil edildi. Kontrol grubu olarak genel dahiliye polikliniğine başvuran 83 sağlıklı (normotansif ve ötiroid) birey (69 kadın-14 erkek) alındı. Ancak AKBM ölçümleri sonucunda reverse dipping ve/veya izole ambulatuvar HT (maskelenmiş HT) saptanan olgular çıkartılarak istatistiksel değerlendirmeye, hipotiroidi grubundan toplam 95 (85 kadın-10 erkek), kontrol grubundan da 75 olgu (62 kadın-13 erkek) dahil edildi.

Kontrol grubu seçiminde yaş ve cinsiyet özellikleri açısından hipotiroidi grubuna benzer olguların alınmasına özen gösterildi. Herhangi bir sebeple poliklinik başvurusunda yapılan tetkiklerinde TSH değeri 4.85 μ IU/L'nin üzerinde saptanan, yeni tanı veya daha önce tanı almış olup tedavisiz izlenmekte olan, bilinen HT tanısı olmayan ve muayenede kan basıncı 140/90 mmHg'nın altında ölçülen hastalar çalışmaya dahil edilirken; sistemik hastalığı olanlar (HT, DM, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, malignite, dokümente kardiyovasküler hastalık ve endokrinolojik hastalıklar), antihipertansif ilaç kullanmakta olanlar, bilinen HT tanısı olmamakla birlikte poliklinikte ölçülen kan basıncı 140/90 mmHg'dan yüksek olanlar, kan basıncına önemli ölçüde etki yapabilecek eş zamanlı herhangi bir tedavi (glukokortikoidler gibi...) alanlar, hipotiroidi nedeniyle tedavi almakta olanlar, 17 yaşından küçük ve 75 yaşından büyük olan hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Hipotiroidi etyolojisi özellikle araştırılmazken, olguların çok büyük ölçüde Hashimoto tiroiditi vakalarından oluştuğu gözlemlendi.

Hastaların ve kontrol grubundaki bireylerin çalışmaya ilişkin bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Ofis kan basıncı ölçümleri hasta oturur halde, 5 dakikalık istirahat sonrası,

her iki koldan en az 2’şer kez olarak tekrarlandı ve bu ölçümlerin ortalaması kaydedildi. Vücut ağırlıkları ayakkabısız günlük kıyafetleri ile poliklinikte ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ), kilo (kg)/boy² (m²) olarak hesaplandı ve hastalardan VKİ 40 kg/ m²’nin üzerinde olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada kullanılan laboratuvar değerleri ise tanısal süreçte hastalardan istenen tetkiklerin taramasından elde edildi. (TSH normal aralığı: 0,35-4.85 µIU/ml, sT3 normal aralığı: 1.50-4.71 pg/ml ve sT4 normal aralığı: 0.70-1.90 ng/dl)

3.2. AMBULATUVAR KAN BASINCI ÖLÇÜM TEKNİĞİ

Hasta ve kontrol grubundaki bütün bireylere, normalde bir günlerini nasıl geçiriyorlarsa benzer aktivitelerde bulunmaları konusunda uyarılarak sabah saat 10:00’da AKBM cihazı takıldı. Spacelabs Medical DPI;V2.0.6 cihazı ve bu cihaza ait bilgisayar programı kullanıldı. Rutin ofis ölçümlerinde kullanılan şekilde uygun ölçüdeki manşon non-dominant kola yerleştirildi. Cihaz 06.00 ile 22:00 saatleri arası her 20 dakikada bir, diğer vakitlerde ise saatte bir kan basıncı kaydı yapacak şekilde programlandı. Çalışmaya dahil edilen bütün bireyler 22:00 - 06:00 saatleri arası (gece) uyumaları veya dinlenmeleri, bu saatlerde ayakta olmamaları konusunda uyarıldı. Vardiyalı çalışanlar ve geceyi uyumadan geçirenler ölçümleri yapılmış olsa da çalışma dışı bırakıldılar. Ölçümlerden gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama sistolik, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı değerleri elde edildi.

Gündüz ölçümü ile gece ölçümü arasındaki farkın gündüz değerine oranı %10’dan büyük olanlar ‘dipper’ olarak tanımlandı. Bu oran %10’dan küçük saptanan bireyler ‘non-dipper’ olarak tanımlanırken; gece ölçümlerinin ortalaması gündüz ölçümlerinin ortalamasından yüksek olan bireyler ise ‘reverse dipper’ olarak nitelendi. Reverse dipper olarak nitelenen hastaların gece istirahat etmedikleri veya ölçümlere bağlı çok sık uyanıp tekrar uykuya dalmakta güçlük çektikleri anlaşıldığından çalışma dışı bırakıldılar. Ofis kan basıncı değerleri normal sınırlarda olsa da AKBM ölçümlerinde gündüz ya da 24 saatlik ortalama, 139/89 mmHg’yı geçen bireyler gizli hipertansif (maskelenmiş HT) olarak nitelendi.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Sonuçların istatistiksel değeriendirilmesi SPSS 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Elde edilen verilerin bir kısmının, Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram yöntemi ile normal dağılmadığı görüldüğünden, hasta ve kontrol grupları arası sayısal verilerin değeriendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nominal veriler chi-square testi ile karşılaştırıldı. TSH düzeyi ile dipping parametrelerinin korelasyonu ise Spearman's korelasyon testi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen bireylerden, AKBM verilerine göre hasta grubunda 9 (%8.2), kontrol grubunda ise 5 olguda (%6.0) reverse dipping saptanarak, bu hastaların gece istirahat etmedikleri veya ölçümlere bağlı çok sık uyanıp tekrar uykuya dalmakta güçlük çektikleri anlaşıldığından çalışma dışı bırakıldılar. Benzer şekilde ofis kan basıncı ölçümleri normal sınırlarda olmakla birlikte AKBM verilerine göre, hipotiroidi grubunda 8 (%7.3), kontrol grubunda 4 (%4.8) olguda makelenmiş HT (izole ambulator HT) saptanarak bu olgular da çalışma dışı bırakıldılar. Hipotiroidi grubunda 3 olguda, kontrol grubunda ise 1 olguda hem reverse dipping hem de maskelenmiş HT tespit edildi. İstatistiksel değerlendirmeye hipotiroidi grubundan toplam 95 olgu (85 kadın-10 erkek), kontrol grubundan da toplam 75 olgu (62 kadın-13 erkek) dahil edildi. Hipotiroidi grubu ile kontrol grubunun demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, ofis kan basıncı ve AKBM ölçümleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tabloda görüleceği üzere iki grup arasında yaş, cinsiyet dağılımı, VKİ, sigara içen hasta sayısı gibi demografik özellikler açısından anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca iki grubun kreatinin ve açlık kan şekeri düzeyleri de anlamlı ölçüde farklılık göstermiyordu. Hipotiroidi grubunda TSH medyan değeri 7.61 iken kontrol grubunda bu değer 1.59 olarak saptandı. Ofis kan basıncı ölçümlerinden sistolik ve diyastolik değerler kontrol grubunda hipotiroidi olgulara göre daha yüksek bulundu. (sırasıyla $p=0.01$ ve 0.02) Benzer şekilde ambulator veriler de ofis ölçümlerini destekler nitelikteydi. Gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri kontrol grubunda daha yüksek bulundu, ancak bu fark gece ölçümleri ve 24 saatlik ortalamada anlamlı düzeyde değildi.

Serum trigliserid ($p=0.02$) ve LDL ($p=0.03$) düzeyleri hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Hipotiroidi grubu kendi içinde subklinik ve aşikar hipotiroidi olarak iki alt gruba ayrıldığında, subklinik hipotiroidi grubunda serum trigliserid ve LDL düzeylerindeki kontrol grubuna göre yüksekliğin anlamlılığını koruduğu görüldü. Subklinik hipotiroidi grubunda medyan LDL:124 iken medyan trigliserid:120 olarak hesaplandı. Kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında her ikisi için de $p<0.05$ olarak bulundu.

Ayrıca çalışmamızın temel amacını teşkil eden dipping değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında, hipotiroidi grubunda ‘dipping’in hem sistolik ve diyastolik basınçlarda hem de ortalama arter basıncında oldukça anlamlı düzeyde daha az olduğu görüldü. (Her üç durum için de $p < 0.001$)

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, ofis kan basıncı ve AKBM ölçümleri

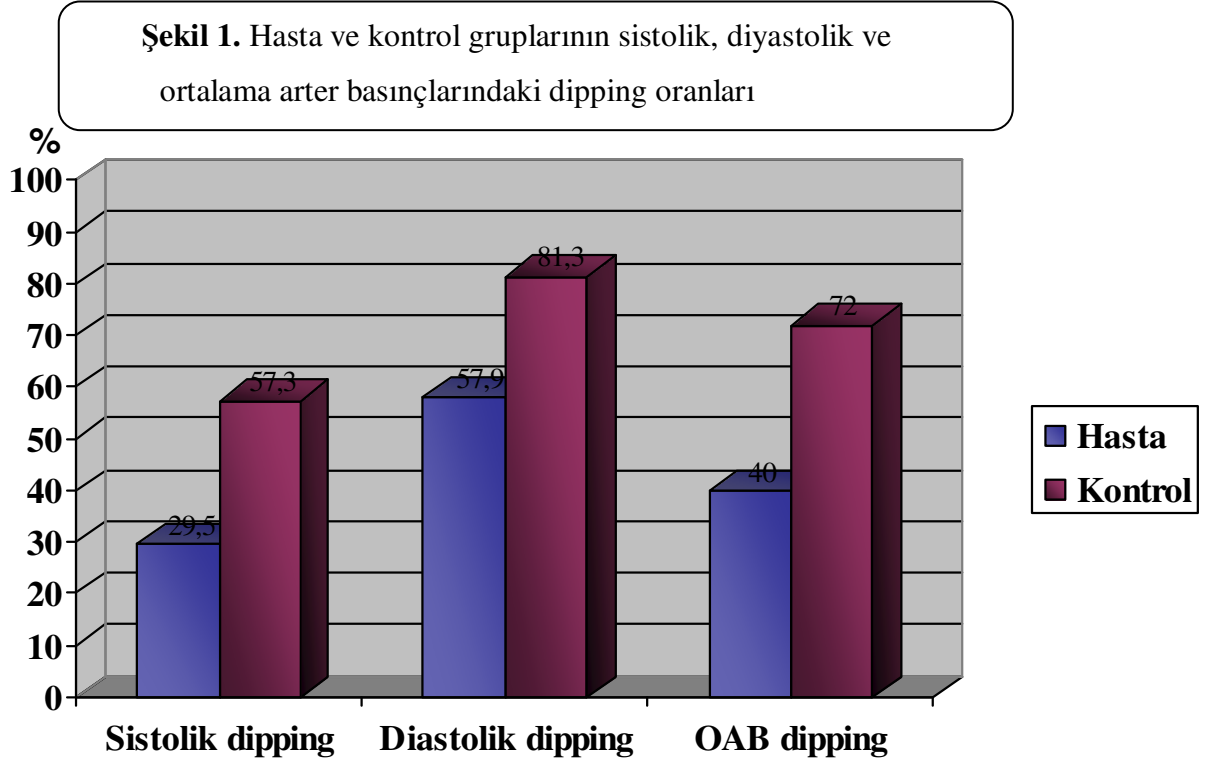
	Hipotiroidi grubu (n=95)	Kontrol grubu (n=75)	p değeri
Cinsiyet (E-K) *	10 - 85 (%89 - %11)	13 - 62 (%83 - %17)	>0.05
Yaş	42 (19-75)	39 (17-64)	>0.05
VKİ	26.2 (18.3-40)	26.2 (18,6-39.8)	>0.05
Sigara içen sayısı *	36 (%37.9)	25 (%33.3)	>0.05
AKŞ	87 (70-109)	89 (74-109)	>0.05
Kreatinin	0.8 (0.6-1.3)	0.8 (0.6-1.2)	>0.05
LDL	128 (60-304)	110 (57-214)	<0.05
Trigliserid	123 (46-432)	98 (36-302)	<0.05
TSH	7.61 (4.93-100)	1.59 (0.37-4.30)	<0.001
sT3	2.46 (1.00-3.74)	2.63 (1.34-3.70)	>0.05
sT4	0.90 (0.40-1.65)	1.06 (0.76-3.03)	<0.001
ofis SKB	115 (100-135)	120 (110-138)	<0.01
ofis DKB	75 (60-85)	77 (58-88)	<0.05
ofis OAB	79 (63-92)	80 (60-85)	>0.05
gündüz SKB	112 (110-134)	116 (110-133)	<0.05
gündüz DKB	72 (57-88)	74 (59-88)	<0.05
gündüz OAB	87 (72-103)	88 (77-104)	<0.05
gece SKB	104 (80-127)	103 (82-128)	>0.05
gece DKB	64 (48-85)	63 (48-82)	>0.05
gece OAB	78 (61-96)	76 (61-94)	>0.05
24 saatlik ort SKB	109 (89-130)	112 (98-125)	>0.05
24 saatlik ort DKB	69 (56-86)	70 (55-86)	>0.05
24 saatlik ort OAB	83 (69-99)	84 (72-97)	>0.05
Sistolik dipping	6.8 (0.8-18.8)	11.4 (1.9-24.2)	<0.001
Diastolik dipping	10.9 (1.3-26.0)	16.4 (2.6-29.2)	<0.001
OAB dipping	8.4 (1.1-22.0)	13.8 (2.4-24.0)	<0.001
Nabız	76 (58-92)	78 (58-100)	>0.05
Nabız basıncı	40 (25-63)	42 (31-79)	>0.05

* : sayı (yüzde)

Diğer değerler: ortanca (minimum – maksimum) şeklinde verilmiştir.

ort: ortalama

SKB, DKB ve OAB değerleri için dipper birey sayısı hipotiroidi grubunda sırasıyla 28/95, 55/95 ve 38/95, kontrol grubunda ise sırasıyla 43/75, 61/75 ve 54/75 olarak kaydedildi. İki gruptaki non dipper bireylerin karşılaştırmalı yüzdeleri Şekil 1’de verilmiş olup, iki grup arasındaki fark, her üç parametre için de oldukça anlamlıdır. ($p<0.001$)



Hipotiroidi ve kontrol grubundaki tüm olgular VKİ değeri 25 sınır alınarak normal ($VKİ<25$) ve kilolu ($VKİ\geq 25$) bireyler olarak iki alt gruba ayrıldı. Hasta ve kontrol grupları arası karşılaştırmalar, $VKİ<25$ olan olgular ve $VKİ\geq 25$ olan olgular için ayrı ayrı yapıldı. Non dipper birey yüzdesindeki anlamlı farklılığın iki alt grupta da, her üç parametre için korunduğu gözlemlendi. $VKİ<25$ olan olgular için (hasta grubunda 35, kontrol grubunda ise 29 olgu) SKB, DKB ve OAB için non dipper birey yüzdelерinin karşılaştırılması sırasıyla Tablo 7, 8, ve 9’da verilmiştir.

Tablo 7. Normal kilolu bireylerde ($VK\dot{I}<25$) SKB için non dipper birey oranları ($p=0.008$) (n: olgu sayısı)

	Non-dipper	Dipper
Hasta	% 74.3 (n=26)	% 25.7 (n=9)
Kontrol	% 41.4 (n=12)	% 58.6 (n=17)

Tablo 8. Normal kilolu bireylerde ($VK\dot{I}<25$) DKB için non dipper birey oranları ($p=0.004$) (n: olgu sayısı)

	Non-dipper	Dipper
Hasta	% 42.9 (n=15)	% 57.1 (n=20)
Kontrol	% 10.3 (n=3)	% 89.7 (n=26)

Tablo 9. Normal kilolu bireylerde ($VK\dot{I}<25$) OAB için non dipper birey oranları ($p=0.002$) (n: olgu sayısı)

	Non-dipper	Dipper
Hasta	% 54.3 (n=19)	% 45.7 (n=16)
Kontrol	% 17.2 (n=5)	% 82.8 (n=24)

$VK\dot{I}\geq 25$ olan olgularda (hasta grubunda toplam 60, kontrol grubunda toplam 46 olgu) SKB, DKB ve OAB için non dipper birey yüzdelerinin karşılaştırılması sırasıyla Tablo 10, 11, ve 12’de verilmiştir.

Tablo 10. VKİ $\geq$ 25 olan olgularda SKB için non dipper birey oranları (p=0.01)
(n: olgu sayısı)

	Non-dipper	Dipper
Hasta	% 68.3 (n=41)	% 31.7 (n=19)
Kontrol	% 43.5 (n=20)	% 56.5 (n=26)

Tablo 11. VKİ $\geq$ 25 olan olgularda DKB için non dipper birey oranları (p=0.05)
(n: olgu sayısı)

	Non-dipper	Dipper
Hasta	% 41.7 (n=25)	% 58.3 (n=35)
Kontrol	% 23.9 (n=11)	% 76.1 (n=35)

Tablo 12. VKİ $\geq$ 25 olan olgularda OAB için non dipper birey oranları (p=0.004)
(n: olgu sayısı)

	Non-dipper	Dipper
Hasta	% 63.3 (n=38)	% 36.7 (n=22)
Kontrol	% 34.8 (n=16)	% 65.2 (n=30)

Benzer şekilde olgular sigara içenler ve içmeyenler olarak iki alt gruba ayrılıp, sigara içen hipotiroidi (36 olgu) ve sigara içen kontrol grubu (25 olgu) karşılaştırıldığında non dipper birey yüzdesindeki fark SKB için nispeten korunmakla birlikte, (p=0.04) DKB ve OAB için iki grup arasındaki farkın anlamını yitirdiği görüldü. Sigara içenler arasındaki SKB, DKB ve OAB için non dipper birey yüzdelерinin karşılaştırılması sırasıyla Tablo 13, 14, ve 15’de verilmiştir.

Tablo 13. Sigara içen olgularda SKB için non dipper birey oranları (p=0.047)
(n: olgu sayısı)

	Non-dipper	Dipper
Hasta	% 69.4 (n=25)	% 30.6 (n=11)
Kontrol	% 44.0 (n=11)	% 56.0 (n=14)

Tablo 14. Sigara içen olgularda DKB için non dipper birey oranları (p=0.315)
(n: olgu sayısı)

	Non-dipper	Dipper
Hasta	% 36.1 (n=13)	% 63.9 (n=23)
Kontrol	% 24.0 (n=6)	% 76.0 (n=19)

Tablo 15. Sigara içen olgularda OAB için non dipper birey oranları (p=0.054)
(n: olgu sayısı)

	Non-dipper	Dipper
Hasta	% 61.1 (n=22)	% 38.9 (n=14)
Kontrol	% 36.0 (n=9)	% 64.0 (n=16)

Ancak sigara içmeyen hipotiroidi olguları (toplam 59 kişi) sigara içmeyen kontrol grubu (toplam 50 kişi) ile karşılaştırıldığında non dipper birey oranı hipotiroidi grubunda anlamlı ölçüde daha fazla bulundu. SKB için hasta grubunda %71.2 (42/59), kontrol grubunda %42.0 (21/50) olgu non dipper olarak saptandı (p=0.002). DKB için non dipper oranı hipotiroidi grubunda %45.8 (27/59), kontrol grubunda %16.0 (8/50) (p=0.001) iken, OAB için non dipper birey oranı hasta grubunda %59.3 (35/59), kontrol grubunda ise %24.0 (12/50) (p=0.001) olarak kaydedildi.

Farklı bir yaklaşımla hipotiroidi grubundaki olgular sigara içenler ve içmeyenler olarak iki gruba ayrılarak, bu iki alt grup arasında dipping yönünden fark olup olmadığına bakıldı. Hipotiroidi grubundaki toplam 95 olgudan 36'sı sigara içmekte, 59'u ise sigara kullanmamaktaydı. SKB için sigara içenler arasında non dipper birey oranı %69.4 (25/36) iken, içmeyenler arasında non dipper birey oranı %71.2 (42/59) olarak bulundu. DKB için bu oran sigara içenlerde %36.1 (13/36) içmeyenlerde %45.8 (27/59), OAB için ise sigara içenlerde %61.1 (22/36) içmeyenlerde %59.3 (35/59) olarak kaydedildi. Üç durumda da sigara içen ve içmeyen hipotiroidi alt grupları arasında non dipper birey oranları açısından anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

Aynı şekilde hipotiroidi grubundaki olgular $VKI \geq 25$ olanlar ve $VKI < 25$ olanlar şeklinde kendi içinde iki alt gruba ayrılarak, dipping yönünden bu iki alt grup arasında fark olup olmadığına bakıldı. $VKI \geq 25$ olan toplam 60 hasta arasında non dipper birey oranı SKB, DKB ve OAB için sırasıyla, %68.3 (41/60), %41.7 (25/60), %63.3 (38/60) olarak bulundu. Bu oranlar, $VKI < 25$ olan toplam 35 hasta için ise SKB, DKB ve OAB için sırasıyla %74.3 (26/35), %42.9 (15/35) ve %54.3 (19/35) olarak bulundu. Üç durumda da iki alt grup arasında non dipper birey oranları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hipotiroidi grubu kendi içinde subklinik (78 hasta) ve aşikar hipotiroidi (17 hasta) olarak ikiye ayrılarak dipping oranları açısından değerlendirildi. TSH değeri normalin üstünde olmakla birlikte $sT3$ ve $sT4$ değerleri normal sınırlar içinde olan olgular SKH olarak tanımlandı. SKB, DKB ve OAB için non dipper birey oranının benzer olduğu görüldü. Aşikar ve SKH gruplarının SKB, DKB ve OAB için non dipper birey yüzdesi açısından karşılaştırılması Tablo 16, 17 ve 18' de verilmiştir.

Tablo 16. Aşık hipotiroidi ve SKH alt gruplarında SKB için non dipper birey oranları (p=0.995) (n: olgu sayısı)

	Non-dipper	Dipper
SKH	% 70.5 (n=55)	% 29.5 (n=23)
Aşık hipotiroidi	% 70.6 (n=12)	% 29.4 (n=5)

Tablo 17. Aşık hipotiroidi ve SKH alt gruplarında DKB için dipper birey oranları (p=0.242) (n: olgu sayısı)

	Non-dipper	Dipper
SKH	% 44.9 (n=35)	% 55.1 (n=43)
Aşık hipotiroidi	% 29.4 (n=5)	% 70.6 (n=12)

Tablo 18. Aşık hipotiroidi ve SKH alt gruplarında OAB için dipper birey oranları (p=0.325) (n: olgu sayısı)

	Non-dipper	Dipper
SKH	% 57.7 (n=45)	% 42.3 (n=33)
Aşık hipotiroidi	% 70.6 (n=12)	% 29.4 (n=5)

Aşık hipotiroidi ve SKH alt grupları, SKB, DKB ve OAB parametreleri açısından kontrol grubuyla ayrı ayrı karşılaştırıldığında, aşık hipotiroidi grubundaki DKB parametresi dışında, dipping açısından iki alt grupta da her üç parametre için anlamlılık korunmaktaydı (p<0.05). Aşık hipotiroidi alt grubunun kontrol grubuyla karşılaştırılmasında DKB açısından anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.323).

Son olarak dipping üzerine TSH, sT3, sT4, sigara içimi, VKİ, yaş ve cinsiyetin etkileri olup olmadığı Spearman's korelasyon testi ile çalışıldı. Bu faktörlerden sadece TSH'nın SKB, DKB ve OAB'deki dipping ile negatif yönde bir ilişkisinin olduğu gözlemlendi. Korelasyon katsayıları ve anlamlılık düzeyleri Tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19. TSH ile dipping parameterlerinin ilişkisi (r=korelasyon katsayısı)

	SKB dipping		DKB dipping		OAB dipping	
	r	p	r	p	r	p
TSH	-0,333	<0,001	-0,322	<0,001	-0,344	<0,001

TARTIŞMA ve SONUÇ :

Bu çalışmada, subklinik ve aşikar hipotiroidili hastalarda, TSH ile 24 saatlik AKBM parametreleri arasındaki olası ilişkiyi ve TSH'nın nondipper kan basıncı profili gelişimi üzerine olan etkisini araştırdık. Ofis ölçümlerindeki sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile AKBM ile ölçülen gündüz SKB, DKB ve OAB değerleri kontrol grubunda hipotiroidili bireylere göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Ancak gündüz ölçümleri dışında AKBM değerleri açısından hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ve ne hasta ne de kontrol grubunda hipertansif düzeyde kan basıncı ölçümü olan birey yoktu. Hipotiroidi ve kontrol grupları SKB, DKB ve OAB'daki dipping açısından karşılaştırıldığında, gerek mutlak değer olarak (mmHg olarak) gerekse non dipper birey oranı olarak oldukça anlamlı bir fark gözlemlendi. Hipotiroidili olgularda dipping belirgin olarak azalmış bulundu.

VKİ ve açlık kan şekerinde iki grup arasında herhangi bir fark gözlenmezken, serum LDL ve trigliserid düzeyleri hipotiroidi grubunda anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Hipotiroidi grubu subklinik ve aşikar hipotiroidi olarak iki alt grupta incelendiğinde, SKH grubunda da LDL ve trigliserid düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görüldü.

Belirgin hipotiroidili hastalarda sistemik HT, özellikle diyastolik HT görülebilmektedir [78, 79]. Literatürde bu konuda yapılmış çalışmaların büyük çoğunluğu, hipotiroidili olgu gruplarında HT prevalansının, özellikle diyastolik değerlerde olmak üzere artmış olduğunu kaydetmektedir [80]. Aşikar hipotiroidili 169 kadın hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, HT prevalansının hipotiroidi grubunda ötiroid gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir [32]. Ötiroid normotansif bireylerde, tiroidektomiye bağlı hipotiroidizm gelişmesi sonrası diyastolik kan basıncı düzeylerinde artış dikkati çekmektedir [81]. Aynı hasta grubunda tiroid hormon replasmanı yapıldığında kan basıncı düzeylerinin normale döndüğü gözlemlenmiştir [81]. Bizim çalışmamızda AKBM ile SKB, DKB ve OAB parametrelerinde, gece ölçümlerinde ve 24 saatlik ortalama değerlerde hasta ile

kontrol grubu arasında önemli bir fark saptanamadı. Ancak AKBM'deki gündüz ölçümleri ile ofis kan basıncı değerleri kontrol grubunda bir miktar daha yüksek bulunmuştur. Bu durum hastaların gerçek hastalık sürelerinin bilinmemesine ve belki de bu sürenin kısa olmasına bağlanabilir.

Ancak SKH ile HT ilişkisi konusunda veriler bu denli net değildir. SKH ile HT ilişkisini araştıran iki vaka-kontrol çalışmasında SKH tanılı 57 ve 44 kadın hastada sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, ötiroid kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur [38, 91]. Hipertansiyon-TSH ilişkisinin araştırıldığı diğer bir çalışmada da, 24 saatlik ortalama SKB değerlerinin, SKH grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [80]. Subklinik hipotiroidizmin kardiyak pompa fonksiyonu ve sistemik vasküler rezistans üzerine olan etkilerinin araştırıldığı bir kardiyak MR (manyetik rezonans) çalışmasında da, SKH'nin preload'u azaltırken sistemik vasküler direnci belirgin olarak artırdığı tespit edilmiştir [86]. Bununla birlikte literatürde, SKH'li hastalarda istirahat kalp hızı ve kan basıncının normal olduğunu ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur [37, 78]. Wickenham çalışmasında da iskemik kalp hastalığı öyküsü ile subklinik hipotiroidi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [37]. Bizim çalışmamızda da hipotiroidi grubundaki bireylerin büyük çoğunluğu (%82.1) SKH olgularından oluşmaktaydı ve TSH ortalaması 7.61 idi. Sonuçların literatürdeki SKH ile HT arasında herhangi bir ilişki bulamayan çalışmalarla paralellik arz ettiği söylenebilir.

Subklinik hipotiroidili hastalarda LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış saptanmaktadır, bu da ateroskleroz ve koroner arter hastalığı riskinde artışa neden olmaktadır [92]. Bizim çalışmamızda da, serum LDL ve trigliserid düzeyleri hem genel olarak hipotiroidi grubunda, hem de SKH alt grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu ve bu sonuç literatürdeki çalışmalarla paralellik gösterir niteliktedir. Subklinik hipotiroidinin aterosklerotik kalp hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir [16, 78, 93]. Subklinik hipotiroidide L-T4 tedavisinin faydaları; lipid profilini düzeltmesi, olası ateroskleroz ve koroner arter hastalığı riskini azaltması, kardiyak morfolojik ve fonksiyonel anormallikleri önlemesi, belirgin hipotiroidiye ilerlemeyi engellemesidir. Yine bazı araştırmalarda, tedavinin diyastolik disfonksiyonu düzelttiği de gösterilmiştir [92].

Noktürnal kan basıncında beklenen düşüşün olmadığı hasta grubu anlamında kullanılan non dipper bireylerde, dipper hipertansiflere göre, hedef organ hasarı sıklığının arttığı ve gelişebilecek kardiyovasküler olayların prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir [6, 7]. Non-dipping profilin aynı zamanda böbrek hastalığının progresyonunda ve sol ventrikül hipertrofisi gelişiminde hızlanma ile ilişkili olduğunu gösteren; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, obstrüktif uyku apne sendromu ve insülin direncinin dipper bireylere göre non-dipper olgularda daha sık görüldüğünü ortaya koyan çok sayıda çalışma mevcuttur [8-13].

Ayrıca, non dipping patern gösteren normotansif olguların esansiyel HT geliştirme riskinin dipper bireylere göre daha yüksek olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur [66, 67]. Normotansif bireylerin de dahil edildiği bir çalışmada kardiyovasküler mortalitenin reverse dipper ve non dipper paterne sahip bireylerde dipper olgulara göre artmış olduğu gösterildi [68]. Bu çalışmalar, non dipper kan basıncı profilinin normotansif bireyler için de masum olmadığını telkin etmektedir.

Henüz TSH, sT3 ve sT4'ün non dipper kan basıncı paterni gelişimindeki etkisi tam olarak aydınlığa kavuşmamışsa da, yakın zamanda yayınlanan bir AKBM çalışmasında bu ilişkiye dikkat çekilmiştir. 131 ötiroid hastanın AKBM ile dipping yönünden tarandığı çalışmada, düşük serum sT3 düzeyi ile non dipping kan basıncı profili arasında bağımsız bir ilişki olduğu ortaya konmuştur [25].

Hipertansiyon – hipotiroidizm ilişkisinin araştırıldığı diğer bir çalışmada da, Kotsis ve arkadaşları 24 saatlik ortalama SKB ve 24 saatlik nabız basıncı değerlerinin hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir [80]. Kotsis ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamızdan farklı olarak hipotiroidi grubunda ortalama serum TSH düzeyi 21.2 μ IU/ml olup (bizim ortalama değerimizden oldukça yüksek), aynı zamanda maskelenmiş HT ve beyaz önlük hipertansiyonu olguları da değerlendirmeye dahil edilmiştir [80]. Bizim çalışmamızda ise hipotiroidi grubunda AKBM ile yapılan kan basıncı ölçümlerinde kontrollere göre benzer bir fark bulunamamıştır. Bu durum iki çalışmanın dizaynındaki farklılıklara bağlanabilir. Aynı çalışmada, hipotiroidi grubundaki hastaların %43'ünün, kontrol grubundaki hastaların ise %45'inin dipper kan basıncı paternine sahip oldukları bulunmuş ve iki grup arasında

dipping açısından anlamlı bir sonuca ulaşamamıştır. Oysa ki bizim çalışmamızda non dipper birey oranı, hem tüm hipotiroidi grubunda hem de SKH alt grubunda kontrollere göre her üç parametrede de anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Yalnızca aşikar hipotiroidi alt grubunun (toplam 17 hasta), non dipper birey oranı açısından kontrol grubuyla olan karşılaştırmasında SKB ve OAB için anlamlı fark korunmakla birlikte DKB için anlamlılığın kaybolduğu görülmektedir. Bu sonuç aşikar hipotiroidi alt grubundaki olgu sayısının azlığına bağlanabilir.

Kanbay ve arkadaşlarınca yayınlanan çalışmada bilinen tiroid hastalığı olmayan, hipertansiyonu olsun ya da olmasın toplam 131 hasta AKBM cihazı ile tetkik edilmiş ve hastalar dipper ve non dipper kan basıncı profiline sahip bireyler olarak iki gruba ayrılmıştır. Non dipper grupta ortalama TSH düzeyi 3.5 μ IU/L ve sT3 düzeyi 4.0 pg/mL olarak saptanırken, dipper bireylerde bu değerler sırasıyla TSH için 2.3 μ IU/L ve sT3 için ise 4.5 pg/mL olarak kaydedilmiştir. Serbest T4 ve TSH değerleri için iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamakla birlikte, sT3 düzeylerindeki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0.02$). Hipotiroidisi olmasa da düşük sT3'ün nonodipper HT gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır [25]. Bizim çalışmamızın sonuçları da Kanbay ve arkadaşlarını destekler niteliktedir. Hipotiroidi grubunda dipping değerlerinin belirgin azalmış olduğu ve non dipper birey sayısının hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde artmış olduğu görülmektedir. Çalışmamızda hipotiroidinin hangi mekanizma ile non dipper paterne neden olduğunu söylemek mümkün değilse de, SKH alt grubunda da non dipper birey oranının kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla olması ve yalnızca TSH düzeyi ile non dipper patern arasında korelasyon oluşu, tek başına TSH düzeyindeki artışla bile kan basıncı profilindeki bu bozukluğun oluşabileceğini düşündürmektedir.

Dipping üzerinde etkili olabilecek VKİ ve sigara içimine göre hastalar alt gruplara ayrılıp kontrol grubuyla ayrı ayrı karşılaştırıldığında, sadece sigara içen hipotiroidi ve sigara içen kontrol grubunun analizinde, non dipper birey yüzdesindeki fark SKB için nispeten korunmakla birlikte, DKB ve OAB için iki grup arasındaki farkın anlamını yitirdiği görülmektedir. Her ne kadar Morillo ve arkadaşlarınca 2006 yılında yapılan çalışmada sigaranın dipping üzerine etkisi saptanmadıysa [94] da bu durum sigaranın, non dipper kan basıncı paterni gelişimine etkisi olduğunu vurgulayan

bir sonuçtur. Buna karşın çalışmamızda hipotiroidi varlığı VKİ ne olursa olsun, non dipper kan basıncı paterni gelişiminde etkili bir faktör olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın belirli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle kesitsel bir çalışma olup, uzun süreli izlemde dipping durumuna etki edebilecek faktörler (psikolojik faktörler, uyku ve çalışma düzeni, günlük fiziksel aktiviteler gibi) hesaba katılamamaktadır. Ayrıca hipotiroidik hastaların ne kadar zamandır hipotiroidik oldukları bilinmemektedir. Halbuki bu olgulardan bazıları uzun süredir tedavisiz kalmışken, bazıları ise daha kısa süredir hipotiroidik olabilirler. Hipotiroidizmin kan basıncı artışı üzerindeki mekanizmasına ilişkin hipotezler dikkate alındığında, TSH yüksek iken geçen sürenin önemli olduğu ortadadır. Son olarak da, AKBM cihazı bireylere teknik olanaksızlık nedeniyle sadece bir kez bağlanabilmiş olup, ideal olanı en az 2 ayrı zamanda bağlanıp ortalamalarının değerlendirilmeye alınmasıdır. Ancak bütün bu kısıtlılıklara rağmen çalışmamız, hipotiroidizm - non dipper kan basıncı profili ilişkisini araştıran literatürdeki az sayıda çalışmaya katkı sağlamaktadır. Ayrıca yaptığımız literatür incelemesine göre subklinik hipotiroidi olgularında non dipper kan basıncı profilini araştıran ilk çalışmadır.

Sonuç olarak; her ne kadar SKH'nin non dipper kan basıncı profili gelişimi üzerindeki olası etkisinin mekanizması tam olarak bilinmiyorsa da, SKH ve aşikar hipotiroidili bireylerde non dipper paterne daha sık rastlandığı şeklinde bir bulgu ile literatürdeki benzer çalışmalara katkıda bulunduğumuzu düşünüyoruz. 2005 yılında Amerikan Tiroid Birliği (American Thyroid Association) ve Endokrin Cemiyeti'nin (Endocrin Society) ortak konsensus raporunda hipotiroidizmin devamlılık arz eden bir klinik antite olduğuna vurgu yapılarak, TSH değerinin 5 µIU/ml değerine ulaştığı her durumda, ileride gelişebilecek morbiditenin önüne geçilmesi amacıyla replasman tedavisi başlanması önerilmiştir [33]. Non dipper kan basıncının pek çok parametre üzerindeki sözü edilen olumsuz etkileri ve çalışmamızın sonuçları da dikkate alındığında, tüm subklinik hipotiroidili hastalarda replasman tedavisinin gerekliliği ortadadır. Subklinik hipotiroidili hastalara replasman tedavisi öncesi ve sonrası AKBM cihazı takılarak dizayn edilecek, daha büyük hasta sayılı çalışmalarla TSH – nondipper kan basıncı profili ilişkisi daha net ortaya konacaktır.

ÖZET

Noktürnal kan basıncında beklenen düşüşün olmadığı hasta grubu anlamında kullanılan non dipper bireylerde, dipper hipertansiflere göre, hedef organ hasarı sıklığının arttığı ve gelişebilecek kardiyovasküler olayların prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir [6, 7]. Günümüzde, non dipper hipertansiyonun patogenezi halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Çalışmamızda normotansif hipotiroidi ve SKH hastalarında 24 saatlik AKBM izlemi yoluyla, aşık ve subklinik hipotiroidinin non dipper kan basıncı paterni gelişimine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Aralık 2007 ve Haziran 2008 tarihleri arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Dahiliye ve Endokrinoloji Poliklinikleri'nde tanı almış normotansif hipotiroidi ve SKH hastalarından çalışma kriterlerine uyan 109 hastadan, reverse dipping veya gizli HT saptanması nedeniyle çalışma dışı bırakılanlardan sonra toplam 95 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak genel dahiliye polikliniğine başvuran 83 sağlıklı (normotansif ve ötiroid) bireyden 75'i çalışmaya alındı. Hipotiroidi grubunda TSH medyan değeri 7.61 iken kontrol grubunda bu değer 1.59 olarak saptandı.

Ofis ölçümlerindeki sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile AKBM ile ölçülen gündüz SKB, DKB ve OAB değerleri kontrol grubunda hipotiroidili bireylere göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Ancak gündüz ölçümleri dışında AKBM değerleri açısından hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Serum trigliserid ($p=0.02$) ve LDL ($p=0.03$) düzeyleri ise hipotiroidi grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. SKB, DKB ve OAB değerleri için dipper birey sayısı hipotiroidi grubunda sırasıyla 28/95 (%29.5), 55/95 (%57.9) ve 38/95 (40%), kontrol grubunda ise sırasıyla 43/75 (%57.3), 61/75 (%81.3) ve 54/75 (%72) olarak kaydedildi. İki grup arasındaki farkın, her üç parametre için de anlamlı olduğu görüldü. ($p<0.001$) Tüm hipotiroidi grubu ve SKH alt grubu kontrol grubuyla ayrı ayrı karşılaştırıldığında dipping açısından her üç parametre için de anlamlılık korunmaktaydı. Ayrıca, non dipper patern ile TSH, sT3, sT4, sigara içimi, VKİ, yaş ve cinsiyetin ilişkili olup olmadığı Spearman's korelasyon testi ile çalışıldı.

Bu parametrelerden sadece TSH'nın SKB,DKB ve OAB'deki dipping ile negatif yönde bir ilişkisinin olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak; her ne kadar SKH'nin non dipper kan basıncı profili üzerindeki olası etkisinin mekanizması tam olarak bilinmiyorsa da, hipotiroidi hastalarında non dipper kan basıncı profiline daha sık rastlanmaktadır. Ayrıca non dipper patern SKH'li hastalarda da daha fazla görülmektedir. Non dipper kan basıncı profilinin pek çok olumsuz etkisi dikkate alındığında, tiroid hormon tedavisine SKH'li olgularda da başlamanın gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: hipotiroidizm, hipertansiyon, nokturnal dipping

ABSTRACT

“Nondippers” are individuals with absence of anticipated nocturnal decrease in blood pressure and increased incidence of target organ damage and a worse outcome cardiovascular events have been reported in this group of people. The pathogenesis of nondipper hypertension is not clear at present. We aimed to investigate the effect of overt and subclinical hypothyroidism on the development of nondipper blood pressure pattern via 24-hour ambulatory blood pressure monitoring.

109 normotensive patients with overt and subclinical hypothyroidism, that had been diagnosed at internal medicine and endocrinology outpatient units between December 2007 and June 2008, were evaluated and 95 of these patients without reverse dipping and masked hypertension were included in the study. 75 out of 83 normotensive and euthyroid individuals, who attended for a routine internal medicine outpatient visit, were included in the control group. Median serum TSH levels were 7.61 and 1.59 in patient and control groups, respectively.

Office measurements of systolic and diastolic blood pressure and day time systolic, diastolic and mean blood pressure levels in patient group were significantly higher than levels in control group. There was no statistically significant difference in ambulatory blood pressure measurements, other than daytime, between patient and control groups. Serum triglyceride ($p=0.02$) and LDL ($p=0.03$) levels were significantly higher in the hypothyroid group. The number of dipper individuals according to SBP, DBP and MAP measurements were 28/95 (29.5%), 55/95 (57.9%) and 38/95 (40%) in the patient group and 43/75 (57.3%), 61/75 (81.3%) and 54/75 (72%) in the control group, respectively. The differences between groups were significant for all 3 parameters ($p<0.001$). When patients with overt hypothyroidism and subclinical hypothyroidism were individually compared with control group, the differences were still significant for dipping pattern in SBP, DBP and MAP measurements. Spearman's test was used to analyze the correlations between nondipper pattern and serum TSH, fT3, fT4 levels, smoking status, BMI, age and sex; the only significance was a negative correlation between TSH and dipping in SBP, DBP and MAP.

Consequently, despite the fact that how hypothyroidism affects nondipper blood pressure pattern is not known, this pattern is more frequent in patients with hypothyroidism. It has an increased frequency even in patients with subclinical hypothyroidism. When the adverse effects of nondipper blood pressure profile is taken into consideration, the necessity of thyroid hormone replacement therapy in patients with subclinical hypothyroidism becomes more clear.

Key words: hypothyroidism, hypertension, nocturnal dipping

KAYNAKLAR

1. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, *et al.* Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005; 461:156-61.
2. Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Omboni S, Baurecht H, *et al.* Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure: data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens*. 2007; 255:1087-94.
3. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, *et al.* Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003; 34824:2407-15.
4. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *Jama*. 1988; 2592:225-8.
5. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertension*. 2002; 406:795-6.
6. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet*. 1988; 28607:397.
7. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, *et al.* Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994; 246:793-801.
8. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, *et al.* Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens*. 1995; 1312 Pt 1:1377-90.
9. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, *et al.* Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990; 812:528-36.
10. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension*. 1996; 271:130-5.
11. Redon J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM, Cooper RS. Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: role of circadian variability. *J Hypertens*. 1994; 128:947-53.
12. Fagard R, Staessen JA, Thijs L. The relationships between left ventricular mass and daytime and night-time blood pressures: a meta-analysis of comparative studies. *J Hypertens*. 1995; 138:823-9.
13. Covic A, Mititiuc I, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. The reproducibility of the circadian BP rhythm in treated hypertensive patients with polycystic kidney disease and mild chronic renal impairment--a prospective ABPM study. *J Nephrol*. 2002; 155:497-506.
14. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med*. 1990; 886:631-7.
15. Giannattasio C, Rivolta MR, Failla M, Mangoni AA, Stella ML, Mancia G. Large and medium sized artery abnormalities in untreated and treated hypothyroidism. *Eur Heart J*. 1997; 189:1492-8.
16. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC.

- Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000; 1324:270-8.
17. Dagre AG, Lekakis JP, Papaioannou TG, Papamichael CM, Koutras DA, Stamatelopoulos SF, *et al.* Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int J Cardiol.* 2005; 1031:1-6.
 18. Streeten DH, Anderson GH, Jr., Howland T, Chiang R, Smulyan H. Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension. *Hypertension.* 1988; 111:78-83.
 19. Garcia SI, Dabsys SM, Martinez VN, Delorenzi A, Santajuliana D, Nahmod VE, *et al.* Thyrotropin-releasing hormone hyperactivity in the preoptic area of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1995; 266 Pt 2:1105-10.
 20. Suzuki S, Pilowsky P, Minson J, Arnold L, Llewellyn-Smith I, Chalmers J. Antisense to thyrotropin releasing hormone receptor reduces arterial blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res.* 1995; 774:679-83.
 21. Garcia SI, Alvarez AL, Porto PI, Garfunkel VM, Finkielman S, Pirola CJ. Antisense inhibition of thyrotropin-releasing hormone reduces arterial blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2001; 372 Part 2:365-70.
 22. Bhargava HN, Das S, Bansinath M. Proliferation of thyrotropin releasing hormone receptors in specific brain regions during the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Peptides.* 1987; 82:231-5.
 23. Bruhn TO, Jackson IM. Abnormalities of the thyroid hormone negative feedback regulation of TSH secretion in spontaneously hypertensive rats. *Regul Pept.* 1992; 383:221-30.
 24. Sowers JR, Tempel G, Resch G, Colantino M. Pituitary response to TRH and LHRH in spontaneously hypertensive rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1978; 1593:397-9.
 25. Kanbay M, Turgut F, Karakurt F, Isik B, Alkan R, Akcay A, *et al.* Relation between serum thyroid hormone and 'nondipper' circadian blood pressure variability. *Kidney Blood Press Res.* 2007; 306:416-20.
 26. Jameson JL, *Tiroid bezi hastalıkları.* 15. ed. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, ed. F.A. Braunwald E, Kasper DL. 2004: Nobel Tıp Kitabevleri & McGraw-Hill Companies. 2061-2069.
 27. Koloğlu EG, *Endokrinoloji Temel ve Klinik.* 2 ed. 2005, Ankara: MN Medikal & Nobel. 158-168, 240.
 28. Alagöl M, *Tiroid hastalıkları.* Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. E. Sencer. 2001: Nobel Tıp Kitabevleri. 95-103, 121.
 29. Dillmann W, *Tiroid.* 22. ed. Cecil textbook of medicine, ed. A. Goldman. 2006: Güneş kitabevi. 1391-1394, 1402-1406.
 30. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, *et al.* Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 872:489-99.
 31. Fletcher AK, Weetman AP. Hypertension and hypothyroidism. *J Hum Hypertens.* 1998; 122:79-82.
 32. Saito I, Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994; 232:379-86.
 33. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT.

- Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 901:581-5; discussion 586-7.
34. Rivolta G, Cerutti R, Colombo R, Miano G, Dionisio P, Grossi E. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area. *J Endocrinol Invest.* 1999; 229:693-7.
 35. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2001; 3454:260-5.
 36. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, *et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995; 431:55-68.
 37. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, *et al.* The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid.* 1996; 63:155-60.
 38. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2002; 125:421-5.
 39. Hogan MJ, *Hipertansiyon.* mayo clinic cardiology concise textbook, ed. M.A.L. Joseph G. Murphy. 2008, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi. 741-749.
 40. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation.* 2000; 1013:329-35.
 41. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003; 426:1206-52.
 42. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, *et al.*, 2007 *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)*, in *J Hypertens.* 2007. p. 1105-87.
 43. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002; 3609349:1903-13.
 44. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2001; 3589294:1682-6.
 45. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, *et al.* Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *Jama.* 2002; 2878:1003-10.
 46. Arıcı M. Hipertansiyon Tedavisi 2004: Neler değişti? Neden değişti? *Türkiye Tıp Dergisi.* 2004; 113:133-144.
 47. Soydan İ, *TEKHARF çalışmasının 12 yıllık dönemi kapsayan izlem sonuçlarına ilişkin yorum.* Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre, Türk Erişkinlerde Kalp Sağlığı, ed. A. Onat. 2003, İstanbul: ARGOS İletişim Hizmetleri. 52-53.
 48. Altun B, Arıcı M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, *et al.* Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens.* 2005; 2310:1817-23.
 49. Segar R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, *et al.*

- Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens.* 1998; 1611:1585-92.
50. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C, *et al.* Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension.* 2006; 472:155-61.
 51. Mancia G, Omboni S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, *et al.* Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens.* 2001; 1910:1755-63.
 52. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, *et al.* Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation.* 1997; 956:1464-70.
 53. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertens.* 1997; 1512 Pt 1:1493-502.
 54. Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens.* 2004; 229:1663-6.
 55. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med.* 2006; 35422:2368-74.
 56. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens.* 2005; 1910:801-7.
 57. Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens.* 1994; 124:469-73.
 58. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, *et al.* Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens.* 1998; 167:971-5.
 59. Mancia G. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension.* 2006; 475:846-53.
 60. Helvacı MR, Seyhanlı M. What a high prevalence of white coat hypertension in society! *Intern Med.* 2006; 4510:671-4.
 61. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, *et al.* Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 463:508-15.
 62. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, *et al.* Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension.* 2005; 454:493-8.
 63. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens.* 1987; 51:93-8.
 64. Schulte KL, Liederwald K, Meyer-Sabellek W, van Gemmeren D, Lenz T, Gotzen R. Relationships between ambulatory blood pressure, forearm vascular resistance, and left ventricular mass in hypertensive and normotensive subjects.

- Am J Hypertens. 1993; 69:786-93.
65. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, Michev I, *et al.* Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. J Hypertens. 2001; 199:1539-45.
 66. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Sacchi N, Battistelli M, *et al.* Gender, day-night blood pressure changes, and left ventricular mass in essential hypertension. Dippers and peakers. Am J Hypertens. 1995; 82:193-6.
 67. Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, *et al.* "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. Clin Nephrol. 1995; 436:382-7.
 68. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, *et al.* Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. Am J Hypertens. 1997; 1011:1201-7.
 69. Shaw DB, Knapp MS, Davies DH. Variations of blood pressure in hypertensives during sleep. Lancet. 1963; 17285:797-9.
 70. Mann S, Altman DG, Raftery EB, Bannister R. Circadian variation of blood pressure in autonomic failure. Circulation. 1983; 683:477-83.
 71. Bishop GD, Pek J, Ngau F. Ethnicity, sex, trait anger, and nocturnal blood pressure decline. Psychophysiology. 2005; 423:290-7.
 72. James GD, Toledano T, Datz G, Pickering TG. Factors influencing the awake-sleep difference in ambulatory blood pressure: main effects and sex differences. J Hum Hypertens. 1995; 910:821-6.
 73. Sjolín-Israelsson BA, Enström IE. The impact of work on the night blood pressure dipping profile. Blood Press. 2007; 161:45-9.
 74. Chen JW, Jen SL, Lee WL, Hsu NW, Lin SJ, Ting CT, *et al.* Differential glucose tolerance in dipper and nondipper essential hypertension: the implications of circadian blood pressure regulation on glucose tolerance in hypertension. Diabetes Care. 1998; 2110:1743-8.
 75. Kotsis V, Stabouli S, Bouldin M, Low A, Toumanidis S, Zakopoulos N. Impact of obesity on 24-hour ambulatory blood pressure and hypertension. Hypertension. 2005; 454:602-7.
 76. Manning G, Rushton L, Donnelly R, Millar-Craig MW. Variability of diurnal changes in ambulatory blood pressure and nocturnal dipping status in untreated hypertensive and normotensive subjects. Am J Hypertens. 2000; 139:1035-8.
 77. O'Shea JC, Murphy MB. Nocturnal blood pressure dipping: a consequence of diurnal physical activity blipping? Am J Hypertens. 2000; 136 Pt 1:601-6.
 78. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. Recent Prog Horm Res. 2004; 59:31-50.
 79. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med. 2001; 3447:501-9.
 80. Kotsis V, Alevizaki M, Stabouli S, Pitiriga V, Rizos Z, Sion M, *et al.* Hypertension and hypothyroidism: results from an ambulatory blood pressure monitoring study. J Hypertens. 2007; 255:993-9.
 81. Fommei E, Iervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 875:1996-2000.
 82. Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M, Carugo S, Stella ML, Stefanoni P, *et al.* Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial

- hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1996; 1242:249-60.
83. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 612:232-8.
84. Bruckert E, Giral P, Chadarevian R, Turpin G. Low free-thyroxine levels are a risk factor for subclinical atherosclerosis in euthyroid hyperlipidemic patients. *J Cardiovasc Risk*. 1999; 65:327-31.
85. Lee RT, Plappert M, Sutton MG. Depressed left ventricular systolic ejection force in hypothyroidism. *Am J Cardiol*. 1990; 657:526-7.
86. Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, Bottoni A, Turchi S, Osman NF, *et al*. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 453:439-45.
87. Iqbal A, Figenschau Y, Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: The Tromso study. *J Hum Hypertens*. 2006; 2012:932-6.
88. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid*. 1996; 65:505-12.
89. Allon M, Harrow A, Pasque CB, Rodriguez M. Renal sodium and water handling in hypothyroid patients: the role of renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 1990; 12:205-10.
90. Montenegro J, Gonzalez O, Saracho R, Aguirre R, Gonzalez O, Martinez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *Am J Kidney Dis*. 1996; 272:195-8.
91. Luboshitzky R, Herer P. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett*. 2004; 254:262-6.
92. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev*. 2005; 265:704-28.
93. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2000; 108:665-79.
94. Morillo MG AM, Filha SPC. Twenty-four hour blood pressure record for smokers and non smokers. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87:456-463.