

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

**HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA TİROİD HORMONU
REPLASMAN TEDAVİSİ SONRASI AMBULATUVAR KAN
BASINCI PROFİLİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. HÜSEYİN KÖSEOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET AYHAN KARAKOÇ**

**ANKARA
ŞUBAT 2011**

Başlarken;

Başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şükrü Sindel olmak üzere bilgi, tecrübe ve özverileri ile eğitimimde katkısı olan değerli hocalarıma;

Çalışmamın her aşamasında desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ayhan Karakoç'a;

Asistanlığım süresince olduğu gibi, tezimin hazırlanmasında da yardım ve desteğini esirgemeyen Uzm. Dr Salih İnal'a;

İyi ve kötü günleri beraber geçirdiğim asistan arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hiçbir fedakarlıktan çekinmeyen annem ve babama, birbirinden değerli kardeşlerime;

Sevgisini ve desteğini her an hissettiğim, hayat ortağım, eşim Dr Derya Köseoğlu'na;

Sonsuz teşekkür ederim

<u>İÇİNDEKİLER</u>	<u>sayfa</u>
İÇİNDEKİLER	I
KISALTMALAR	III
ŞEKİLLER	IV
TABLolar	V
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.TİROİD HORMONLARI	4
2.1.1. Tiroid Hormonları ve Etkileri	4
2.1.2.Tiroid Fonksiyonlarının Kontrolü	6
2.2. HİPOTİROİDİZM	7
2.2.1.Tanım ve Epidemiyoloji	7
2.2.2. Etyoloji	8
2.2.3. Klinik Belirti ve Bulgular	10
2.2.4.Laboratuvar Bulguları ve Tanı	12
2.2.5. Subklinik Hipotiroidi	12

2.3. HİPERTANSİYON	15
2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji	15
2.3.2. Etyoloji ve Sınıflama	17
2.3.3. Tanı Yöntemleri	20
2.3.4. Noktürnal Dipping ve Önemi	23
2.4. HİPOTİROİDİZM ve HİPERTANSİYON İLİŞKİSİ	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. HASTA SEÇİMİ	27
3.2. LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ VE AMBULATUAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ	28
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	29
4. BULGULAR	30
5.TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	47
7. KAYNAKLAR	48
8.ÖZET	57
9. SUMMARY	59
10. ÖZGEÇMİŞ	61

KISALTMALAR

AKBM	: Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu
AKŞ	: Açlık kan şekeri
Anti TPO	: Antiperoksidaz antikor
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
DİT	: Diiyodotirozin
DKB	: Diyastolik kan basıncı
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
L-T4	: Levotiroksin
MİT	: Monoiyodotirozin
OKB	: Ortalama kan basıncı
rT3	: Reverse T3
SKB	: Sistolik kan basıncı
sT3	: Serbest triiyodotironin
sT4	: Serbest tetraiyodotironin
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin, tetraiyodotironin
TBG	: Tiroksin bağlayan globulin
TBPA	: Tiroksin bağlayan prealbumin
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tirotropin, tiroid stimüle edici hormon
VKİ	: Vücut kitle İndeksi

ŞEKİLLER

Şekil 1: Tedavi ncesi ve sonrası nondipper hasta sayıları

TABLolar

Tablo 1. Hipotiroidizm nedenleri

Tablo 2. Hipotiroidizm semptom ve belirtileri

Tablo 3. Sekonder Hipertansiyon nedenleri

Tablo 4. Erişkinler için kan basıncı sınıflaması (JNC-VII)

Tablo 5. Erişkinler için kan basıncı sınıflaması (ESC/ESH 2007)

Tablo 6. Farklı ölçüm tiplerine göre hipertansiyon tanımı yapılırken kullanılması önerilen kan basıncı eşik değerleri

Tablo 7. Tiroid replasman tedavisi öncesi ve sonrası VKİ, laboratuvar değerleri ve AKBM’de ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 8. 40 yaş altı olgularda nondipper hasta sayısındaki değişim

Tablo 9. 40 yaş ve üstü hastalarda tiroid replasman tedavisi öncesi ve sonrası AKBM’de ölçülen parametreler

Tablo10. 40 yaş altı ve başlangıçta subklinik hipotiroidisi olan hastalarda nondipper kişi sayısındaki değişim

Tablo 11. Yaş ile 24 saat SKB, DKB ve OKB arasındaki korelasyon

Tablo 12. Yaş ile SKB, DKB ve OKB nokturnal dipping miktarları arasındaki korelasyon

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hipotiroidizm toplumda sık görülen bir hastalıktır. Epidemiyolojik çalışmalarda aşikar hipotiroidizm %0,1-2 arasında seyrederken,^{1,2,3} subklinik hipotiroidizm erişkinlerde %4-10 arasında saptanmaktadır ve bu oran özellikle yaşlılarda ve kadınlarda daha fazladır.^{1,2,4,5} Aşikar hipotiroidi yüksek tiroid stimulan hormon (TSH) ve düşük serum serbest tiroksin (sT4) düzeyi olarak tanımlanır. Subklinik hipotiroidi ise sT4'ün normal düzeyde olup TSH'nın yüksek olduğu durumdur.⁶ Hipotiroidizm tedavisinde hormon replasman tedavisi uygulanmakta olup genellikle önerilen ajan levotiroksindir (L-T4).⁶

Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde major bir risk faktörüdür. Taşınabilir kan basıncı ölçüm cihazı ile kan basıncı ölçümü fikri 1960'lı yıllara dayanmaktadır.⁷ Kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önceden tahmininde, 24 saat içinde birçok kez kan basıncı ölçüm olanağı sağlayan ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (AKBM)'nin kliniklerdeki ölçüme göre üstün olduğu ortaya konulmuştur.⁸⁻¹⁰ Beyaz önlük hipertansiyonunun dışlanması, gizli hipertansiyonun tespitinde ve noktürnal kan basıncı düşüşünün araştırılmasında AKBM cihazı ile 24 saatlik takip önerilmektedir.^{11,12} 24 saatlik kan basıncı takibine göre gece ve gündüz kan basıncı arasında gece lehine % 10'dan fazla düşüş olması *dipper*, % 10'dan az düşüş olması ise *nondipper* olarak tanımlanır. Nondipping bireylerde daha yüksek oranda hedef organ hasarı ve kardiyovasküler olay saptanmıştır.¹³⁻¹⁶ Bunlara örnek olarak sol ventrikül

hipertrofisi¹⁷, aterosklerotik plak ve intima media kalınlığında artış¹⁸, proteinüride artış¹⁹ ve artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite^{20,21} gösterilebilir.

Tiroid bezi hastalıkları ile kardiyovasküler sistem arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Hipotiroidide; kardiyak outputun azaldığı²², sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna ikincil olarak efor kapasitesinde azalma olduğu gösterilmiştir.²³ Bununla birlikte hipotiroidizmin artmış periferik vasküler dirence, arteriyel duvar kalınlığında artmaya ve sertleşmeye (stiffness) ve aortik ateroskleroza neden olduğu gösterilmiştir.²⁴⁻²⁷

Hipotiroidi saptanmış hastaların %20-40'ında hipertansiyon bulunmaktadır.²⁸ Öncesinde total tiroidektomi uygulanmış hastalarda tiroid replasman tedavisinin kesilmesi hem sistolik kan basıncı (SKB) hem de diyastolik kan basıncı (DKB)'nda yükselmeye neden olmuş olup bu artış DKB'de daha belirgindir.²⁹ Subklinik hipotiroidi ile hipertansiyon arasındaki ilişki net değildir. Bununla ilgili yapılan 2 çalışmada hem SKB hem de DKB değerleri ötiroid hastalara göre yüksek bulunurken^{30,31}, başka 2 çalışmada ise subklinik hipotiroidi ile hipertansiyon riskinde artış saptanmamıştır.^{32,33} Tiroid hormonlarının nondipper kan basıncı gelişimi üzerine olan etkisini araştıran bir çalışmada nondipper hastalarda daha düşük serbest triiyodotironin (sT3) düzeyi saptanmıştır.³⁴ Subklinik ve aşık hipotiroidizmlilerde hastalarda kontrol grubuna göre nondipping oranının daha fazla olduğu başka bir çalışmada da gösterilmiştir.³⁵

Biz bu çalışmada aşık hipotiroidi ve subklinik hipotiroidili normotansif hastalarda tiroid hormon replasman tedavisi öncesi ve sonrasında 24 saatlik

AKBM ile kan basıncı profilinde ortaya çıkan değişiklikleri belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TİROİD HORMONLARI

2.1.1 Tiroid hormonları ve etkileri

Tiroid hormonları eter bağı ile bağlanmış iki tirozin grubundan oluşmuş iyodinize tironinlerdir.³⁶ Vücuttaki aktif tiroid hormonları tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) dir. Hipofizden salgılanmakta olan TSH, tiroid hücresinin bazolateral membranındaki spesifik reseptörüne bağlanarak tiroid hücre büyümesi ve hormon üretiminin kontrolünü sağlar.^{36,37}

T3 ve T4 kanda büyük oranda plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur. T4'ün yalnızca % 0,04'ü, T3'ün % 0,4'ü serbest halde bulunmaktadır.^{36,38} Tiroid hormonlarını taşıyan üç ana protein vardır. Bunlar; tiroksin bağlayan globulin (TBG), transtiretin (tiroksin bağlayan prealbumin; TBPA) ve albumin. Dolaşan tiroid hormonunun yaklaşık % 70'i TBG'ye bağlıdır. T4'ün % 10'u TBPA'ya bağlanırken T3'ün TBPA'ya bağlanma oranı daha düşüktür. T4 ve T3'ün TBPA'dan ayrılması hızlı olduğu için TBPA hazır kullanılabilir bir T4 kaynağıdır. Albumin T4 ve T3'e TBG ve TBPA'ya göre daha düşük afinite ile bağlanmasına rağmen plazmada yüksek oranda bulunması nedeniyle dolaşan T4 ve T3'ün %15'ini taşımaktadır. Tiroid hormonlarının albuminden hızla ayrılabilmesi albumini dokular için başlıca hormon kaynağı yapmaktadır.^{36,38}

Tiroid hormonları iki şekilde etki gösterirler: 1) T3 tiroid hücre çekirdeğinde bulunan T3 reseptörlerini etkileyerek gen aktivasyonu sağlar.

Çekirdekdeki bu reseptöre T3'ün bağlanması T4'e göre daha güçlü olması nedeniyle T3'ün biyolojik aktivitesi daha fazladır.³⁶ 2) T3 ve T4 belirli enzimleri, glukoz taşıyıcılarını ve mitokondriyal proteinleri doğrudan etkilerler.³⁶

Tiroid hormonları; fizyolojik olarak dokuların büyümesinde ve farklılaşmasında, olgunlaşmasında, oksijen kullanımı ve ısı üretiminde görevlidir. Ayrıca β reseptörler üzerinden sempatik aktivasyon ile dolaşım ve solunum fonksiyonlarının düzenlenmesi, mental fonksiyonların devamı, gastrointestinal motilite, kemik turnover gibi birçok hayati olayda önemli rol almaktadır.^{36,39} Bununla beraber düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörü ekspresyonunu artırarak LDL kolesterol yıkımını artırır.^{36,39}

Normal insanda tiroid bezi günde 100 nmol T4, 5 nmol T3 ve 5 nmol'den daha az miktarda reverse T3 (rT3) salgılar. Vücutta dolaşan T3'ün çoğunluğu periferel dokularda T4'den deiyodinasyon yolu ile oluşmaktadır.³⁶

Deiyodinasyon ile T4'ün yaklaşık %35'i T3'e ve %45'i rT3'e metabolize olur. Geri kalan kısmı ise esas olarak karaciğerde glukuronidasyon ve bilier atılım ile atılır. Daha az miktarda da karaciğer ve böbrekte sulfasyon ile inaktive edilir.³⁶

Deiyodinaziyondan sorumlu üç tip 5'deiyodinaz enzimi vardır. Tip I 5'deiyodinaz enzimi karaciğer, böbrek, tiroid bezi ile iskelet ve kalp kasında bulunur. Temel fonksiyonu plazmaya T3 sağlamaktır. Hipotiroidizmde aktivitesi azalırken, hipertiroidizmde yükselir. Tip I deiyodinaz'ın aktivitesi propiltiyourasil ve amiodaron tarafından önlenir. Tip II 5'deiyodinaz enzimi özellikle beyin ve hipofizde bulunur ve merkezi sinir sistemi ile adenohipofizde

hücre içi T3 düzeyini sabit tutar. Propiltiyourasilden etkilenmez, fakat dolaşımdaki T4'e duyarlıdır. Tip III 5'deiyodinaz enzimi ise plasenta ve merkezi sinir sisteminde glial hücrelerde bulunur ve T4'ü inaktif rT3'e, T3'ü de inaktif olan 3,3'diiodotironine çevirir. Düzeyi hipertiroidizmde artar ve hipotiroidizmde azalır, böylece fetüs ve beyni T4 değişikliklerine karşı korur.^{36,38}

2.1.2.Tiroid Fonksiyonlarının Kontrolü

Tiroid bezinin büyümesi ve fonksiyonu hipotalamik-hipofiz-tiroid aksı ve tiroid içi otheregölasyon ile iyot tarafından kontrol edilir.³⁶ Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerdeki nöronlar tarafından sentezlenen tirootropin salıcı hormon (TRH) ön hipofizdeki tirotrofik hücreleri TSH üretmek için uyarır.^{36,38,39}

Sentezlenen TSH tiroid hücresinde bazolateral membranda bulunan ve G-protein reseptör ailesinin üyesi olan TSH reseptörüne bağlanarak siklik adenozin monofosfatı (cAMP) ve fosfoinositol yollarını aktive ederek etki gösterir. TSH'nın bağlanması ile tiroid hücrelerinin büyümesi, iyodun taşınması, tiroglobulinin hidrolizi ve tiroid hormonlarının sekresyonu sağlanır.^{36,38,39}

Tiroid hormonları başlıca TRH reseptör sayısını azaltarak hipofizer TSH üretimini baskılar. Ayrıca hipotalamustan TRH üretimi üzerine de negatif feedback etki gösterirler. T4'ün baskılayıcı etkisi T3'den daha fazladır.^{36,40} TSH salgılanmasında fizyolojik rolleri az olmakla birlikte diğer hormonların da etkisi

vardır. Örneğin dopamin, farmakolojik dozlarda glukokortikoidler ve somatostatin TRH'nın TSH cevabını bozarlar.⁴⁰

Tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde tiroid içi mekanizmalar (otoregülasyon) da rol oynamaktadır. Otoregülasyon; tiroid bezinin TSH'dan bağımsız olarak iyodun kullanılabilirliğindeki değişikliklere adapte olacak şekilde fonksiyonunu değiştirebilme kapasitesidir. Böylece insanlar, günde 50 mcg'dan birkaç miligrama kadar değişen miktarlarda iyot alımlarında dahi normal tiroid hormon sentezini sürdürebilirler. Düşük iyot alımına cevap olarak T4 yerine T3 sentezlenerek hormonal metabolik etkinlik artırılır. İyot fazlalığı durumunda belli bir seviyeye kadar hormon yapımı artar, fakat sonrasında iyot kullanımı, cAMP oluşumu, peroksit üretimi, hormon sentez ve sekresyonu gibi birçok tiroid fonksiyonu baskılanır.^{36,38} Yüksek doz iyodüre bağlı olarak gelişen bu etkiler Wolff-Chaikoff etkisi olarak tanımlanır.³⁸

2.2. HİPOTİROİDİZM

2.2.1 Tanım ve epidemiyoloji

Hipotiroidizm tiroid hormonunun eksikliği veya etkisizliği sonucu meydana gelir. Hipotiroidizm metabolik olaylarda genel bir yavaşlama ile karakterizedir.³⁸

Hipotiroidizm toplumda sık görülen bir hastalıktır. Neonatal tarama programları ile konjenital hipotiroidizm sıklığı 1/3800-1/4000 olarak

bulunmuştur.⁴¹ Epidemiyolojik çalışmalarda aşikar hipotiroidizm % 0,1-2 arasında seyrederken, subklinik hipotiroidizm erişkinlerde % 4-10 arası saptanmaktadır ve bu oran özellikle yaşlı kadınlarda daha fazladır.¹⁻⁵ Bu veriler ülkemiz dışı kaynaklara dayalı olup ülkemizde iyot yetersizliğinin, akraba evliliğinin ve endemik guatrın sık görülmesi nedeniyle bu insidansın daha fazla olduğu beklenebilir.⁴¹

2.2.2 Etyoloji

Primer hipotiroidizm tüm vakaların %90-95'ini oluştururken, geriye kalanları; hipofizer, hipotalamik ve tiroid hormonuna periferik direnç sonucu gelişen hipotiroidizm vakaları oluşturmaktadır.

Erişkinlerde hipotiroidizmin en sık nedeni hashimoto tiroiditidir. Hashimoto tiroiditi T hücre aracılı tiroid doku hasarı yapan otoimmün bir hastalıktır.^{36,39} Hipotiroidizm nedenleri tablo-1'de özetlenmiştir.^{36,39}

Tablo 1. Hipotiroidizm Nedenleri^{36,39,42}

Primer Hipotiroidi

- Hashimoto tiroiditi (Guatrlı tiroidit veya otoimmün tiroid hastalığının son dönemi olan idyopatik tiroid atrofi)
- Fazla miktarda iyot tüketimi (yüksek miktarda iyot içeren gıdaların tüketimi, radyokontrast maddelere maruziyet)
- İyot eksikliği
- Radyoaktif iyot tedavisine bağlı (örn: Graves hastalığı tedavisi sonrası)
- Subakut tiroidit (genellikle geçici)
- Subtotal tiroidektomi sonrası (Graves hastalığı, nodüler guatr veya tiroid kanseri sonrası)
- Tiroidin infiltratif hastalıkları (amiloidoz, hemakromatozis, sarkoidoz)
- Neonatal hipotiroidizm (Plasental TSH reseptör blokan antikor geçişine bağlı)
- Tiroid bezinin doğuştan gelişim bozukluğu ve enzim defektleri
- İlaçlar (tionamidler, lityum, aminoglutetimid, interferon alfa, amiodaron)

Sekonder Hipotiroidi

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

Tersiyer Hipotiroidi

- Hipotalamik yetersizlik

Tiroid Hormon Etkisine Periferik Direnç

2.2.3. 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 yavaş bir başlangıç gösterir. İlk değişiklikler belirgin olmayıp yorgunluk, soğuk intoleransı, kabızlık gibi nonspesifiktir ve iyi tolere edilirler. Buna karşılık tiroidektomi sonrası tiroid hormon replasmanı alan hastalarda, tetkik veya I-131 ablasyon tedavisi gibi ilacın kesilmesinin gerektiği durumlarda akut hipotiroidi gelişir; bu durumda şikayetler aşıkardır ve daha az tolere edilir. Hipotiroidizmin etyolojisine göre hipotiroidizm bulgularına ek olarak farklı bulgular da olabilir. Örneğin hipotiroidizm; hipotalamo-hipofizer bir hastalık sonucu gelişti ise birlikte bulunan hipogonodizm, adrenal yetmezlik veya hipotalamo-hipofizer bölge lezyonlarına ait nörolojik belirtiler hipotiroidizm belirtilerine eşlik edebilir ve bu bulgular hipotiroidizmi gölgeleyebilir.³⁸

Tiroid hormon eksikliği vücutta pek çok organ ve sistemi etkileyebilir.

Hipotiroidizm semptom ve bulguları tablo 2’de özetlenmiştir

Tablo 2. Hipotiroidizm semptom ve belirtileri^{36,41}

Yenidoğan (kretenizm)

- Zeka geriliği
- Kısa boy
- Nörolojik bulgular (piramidal ve ekstrapiramidal bozukluklar)

Erişkinler

- Kardiyovasküler sistem: ventriküler kontraksiyonda bozulma, bradikardi, artmış periferik vasküler direnç, perikardiyal efüzyon, EKG’de düşük voltaj, diyastolik hipertansiyon, ödem.
 - Sinir sistemi: unutkanlık, mental yavaşlama, parestezi, karpal tünel sendromu.
 - Gastrointestinal sistem: kabızlık, iştah azalması, asit.
 - Solunum sistemi: hipoksi ve hiperkapniye ventilasyon cevabında azalma, plevral efüzyon.
 - Kas- iskelet sistemi: artralji, eklemlerde efüzyon, kas krampı.
 - Hematopoez: anemi.
 - Cilt: kuru ve soğuk deri, kaba yüz ve ödem, saç, vücut kılları ve kaşlarda dökülme.
 - Üreme sistemi: menoraji, amenore.
 - Renal: dilüsyonel hiponatremi, renal kan akımında azalma.
 - Diğer: halsizlik, yorgunluk, hipotermi, soğuk intoleransı, serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış, ses kalınlaşması.
-

2.2.4. Laboratuvar Bulguları ve Tanı:

Hipotiroidizmde görülen klinik bulguların spesifik olmaması nedeniyle tanı esas olarak laboratuvar testlerine dayanmaktadır.⁴² Tanı için en iyi testler sT4 ile TSH düzeyidir. Normal serum sT4 düzeyine karşın TSH konsantrasyonundaki hafif artış subklinik hipotiroidi olarak tanımlanır. Aşık primer hipotiroidizmde sT4 düşük ve TSH belirgin yüksek saptanır. Hipotiroidili hastalarda sT3 düzeyi genellikle düşüktür ancak TSH artışına bağlı tiroid bezinde T3 yapımına öncelik verilmesi ve T4'ün T3'e dönüşümünün hızlanması sonucu T3 düşüklüğü önlenebilir. Bu nedenle hipotiroidili hastalarda T3 düzeyi normal saptanabilir.^{41,42} Hipofizer ya da hipotalamik hipotiroidizmde ise TSH düzeyleri normal veya düşük, sT4 ise düşük saptanır.⁴²

Antitiroid antikörlerin varlığı (özellikle anti-TPO: Antiperoksidaz antikör) hashimoto hastalığı tanısını destekler ve hipotiroidizm gelişimi için risk faktörüdür.³⁶

2.2.5. Subklinik Hipotiroidizm

Subklinik hipotiroidizm, normal serum sT4 ve yüksek TSH seviyesi ile karakterize çoğunlukla asemptomatik bir durum olarak tanımlanır.^{6,43,44} Erişkinlerde %4-10 arası saptanmaktadır ve bu oran özellikle yaşlı kadınlarda daha fazladır.^{1,2,4,5} Subklinik hipotiroidili hastalarda zamanla aşık hipotiroidizm gelişme riski bulunmaktadır. Huber ve ark.'larının yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidili hastaların uzun süreli izleminde (9,2 yıl) hastaların % 57'sinde

subklinik hipotiroidi durumunun devam ettiği, %34'ünde aşikar hipotiroidizm geliştiği ve % 9'unda ise TSH seviyesinin normale indiği görülmüştür.⁴⁵ Başlangıç TSH düzeyi yüksek ve antikor titresi pozitif olan subklinik hipotiroidili hastalarda aşikar hipotiroidi gelişme riski daha yüksektir.^{2,45} Subklinik hipotiroidizm, iyot alımının yeterli olduğu bölgelerde daha fazla görülmektedir.⁴⁶

Subklinik hipotiroidizm nedenleri belirgin hipotiroidi ile aynıdır ve yine kronik otoimmün tiroidit en sık rastlanan sebeptir. Bunun dışında tiroidektomi, radyoaktif iyot alınması, radyoterapi uygulanması gibi durumlar da subklinik hipotiroidiye neden olabilir.⁴³

Aşikar hipotiroidizmin artmış kardiyovasküler risk ile birlikte olduğu düşünülmektedir ancak subklinik hipotiroidizm için veriler net değildir. Bazı çalışmalarda subklinik hipotiroidili hastalarda kardiyovasküler riskin arttığı saptanırken^{24,47,48}; Whickam çalışmasında 20 yıllık takipte subklinik hipotiroidi ile koroner arter hastalığı, dislipidemi ve mortalite arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.² Yapılan iki adet metaanalizde 65 yaş altındaki subklinik hipotiroidili hastalarda iskemik kalp hastalığı daha fazla saptanırken yaşlı popülasyonda bu şekilde bir ilişki saptanamamıştır.^{49,50} Ancak 65 yaş üzerindeki subklinik hipotiroidili hastaları içeren başka bir çalışmada bu hastaların kalp yetmezliği riski daha yüksek bulunmuştur.⁵¹ Subklinik hipotiroidisi olan hastalarda yüksek TSH ile LDL kolesterol⁵² ve total kolesterol³ düzeyleri arasında ilişki olduğu, diyastolik disfonksiyon ve periferik vasküler dirençte artış olduğu saptanmıştır.⁵³ Normal popülasyon ile karşılaştırıldığında subklinik hipotiroidili

hastalarda daha fazla hipertansiyon, özellikle de diyastolik hipertansiyon olduğunu gösteren çalışmalar varken³⁰, subklinik hipotiroidizm ile hipertansiyon arasında ilişki gösterilemeyen çalışmalar da bulunmaktadır.^{32,33}

Subklinik hipotiroidizm ile mortalite arasındaki ilişki net değildir. Toplam mortalite ve kardiyovasküler mortalite araştıran geniş katılımlı 3 adet çalışmada subklinik hipotiroidizm ile mortalite arasında ilişki saptanmamıştır.^{51,54,55} 15 çalışma içeren bir metaanalizde 65 yaş altında olan subklinik hipotiroidili hastalarda kardiyovasküler ve total mortalite yüksek saptanırken, 65 yaş üstü hastalarda bu yönde bir ilişki gösterilmemiştir.⁵⁰ Hatta 85 yaş üstü tedavi edilmemiş subklinik hipotiroidili hastalarda kardiyovasküler ve total mortalite daha düşük bulunmuştur.⁵⁶

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 bütün bireylerin subklinik hipotiroidizm için taranmaları önerisine yer verilmiştir.⁵⁷ Ayrıca Amerikan Tiroid Birliği, 35 yaşından itibaren kadın erkek bütün bireylerin her beş yılda bir serum TSH ölçümü yapılarak taranmasını önermektedir.⁵⁷

Neredeyse tüm kaynaklarda TSH düzeyi 10 μ IU/ml'un üzerinde olan hastalarda hormon replasman tedavisi önerilmektedir.^{44,52,57,58} Ancak TSH düzeyi 4,5-10 μ IU/ml arasında olan hastalar için farklı görüşler mevcuttur. Bu seviyede TSH değeri olan hastalara erken tedavi başlanmasının gösterilmiş bir faydasının

olmadığını savunarak bu hastalara tedavi başlamayıp, 6- 12 aylık takip neticesinde TSH'da artış olursa veya hipotiroidizm semptomları ortaya çıkarsa tiroid replasman tedavisinin başlanmasını önerenler vardır.⁴⁴ Ancak Amerikan Tiroid Birliği ve Endokrin Cemiyeti'nin 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 tedavisine başlanması önerilmiştir.⁵⁷ Başka kaynaklarda da TSH düzeyi 10 µIU/ml değerinin altında olan subklinik hipotiroidili hastalarda tedavi başlanmasının önerildiği durumlar şunlardır: gebelik, çocuklar, artmış antitiroid antikörler, tiroid ultrasonunda ekojenitede hipoekoik görünüm, infertil kadınlar, guatr varlığı, hipotiroidizm semptomlarının varlığı.⁴³

2.3. HİPERTANSİYON

2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Hipertansiyon, tekrarlayan seferlerde kan basıncı değerleri SKB için 140 mmHg'nın, DKB için 90 mmHg'nın üzerinde olduğu durum olarak tanımlanmaktadır. Ölçümler, hasta en az 5 dakika dinlendikten ve sigara veya kahve içimi sonrası 30 dakika bekledikten sonra oturur veya sırtüstü yatar pozisyonda yapılmalıdır.⁵⁹ Hipertansiyon; inme, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalıklar, aort diseksiyonu, atrial fibrilasyon ve böbrek yetmezliğinin en kolay tespit edilip tedavi edilebilen risk faktörüdür.⁶⁰

Amerika Birleşik Devletleri'nde hipertansiyon prevalansı %20-%30 arasında saptanmıştır ve bu oran yaşla beraber hızla artmaktadır. Tüm Dünya'da yaklaşık 1 milyar hipertansiyon hastası olduğu bilinmektedir.⁶¹ 55 yaşında normotansif olan hastalarda %90 oranında hayat boyu hipertansiyon gelişme riski bulunmaktadır.⁶¹ Hipertansiyon poliklinik başvurularının en sık nedenidir.⁶⁰ Ülkemizde yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) taramasında ise hipertansiyon prevalansı erişkin erkeklerde %36,3, kadınlarda ise %49,1 olarak bulunmuştur.⁶² Hipertansiyon prevalansı ile ilgili Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği'nin yürüttüğü PatenT çalışmasında (Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Turkey) erişkinlerde prevalans %31,8 saptanmış olup, bu oranın kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu görülmüştür (erkeklerde %27,5, kadınlarda %36,1).⁶³ Bu çalışmada; 65 yaş ve üzeri hipertansiyon prevalansı erkeklerde %67,2, kadınlarda %81,7 ve genel popülasyonda %75,1 olarak saptanmıştır. Yaş arttıkça hipertansiyon prevalansı artmakta olup, 80 yaş ve üzerinde %79,7 oranına ulaşmaktadır. 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.⁶³ Bu çalışmada saptanan başka önemli bir bulgu ise hipertansiyonu olanların ancak %40,7'sinin bunun farkında olduğu ve hipertansif olanların ancak %31,1'inin antihipertansif ilaç kullandığıdır.⁶³ Tüm hipertansif hastaların sadece %8,1'inde ve antihipertansif ilaç kullananların ise yalnız %20,7'sinde hipertansiyonun kontrol altında olduğu bulunmuştur.⁶³

2.3.2 Etyoloji ve Sınıflama

Hipertansiyon, etyolojik nedenin bulunup bulunmamasına göre iki grupta incelenir. Hipertansiyonun nedeni bulunamayan hastalarda primer (esansiyel) hipertansiyon, neden saptanabilen hastalarda sekonder hipertansiyon vardır.⁵⁹ Çocuklarda ve genç erişkinde ortaya çıkan hipertansiyon varlığında, yaşlı hastalarda yeni başlayan hipertansiyon varlığında veya kan basıncı değerleri ani bozulan hastalarda sekonder hipertansiyon varlığı düşünülmelidir.⁵⁹

Primer hipertansiyon gelişiminde genetik faktörler önemli rol oynamaktadır. Ailede hipertansiyonu olan çocuklarda kan basıncı değerleri daha yüksektir. Sempatik sistemde hiperaktivite olması, anormal kardiyovasküler gelişim, renin-anjiyotensin sistem aktivitesi ve natriürezde defekt olması patogeneze suçlanan faktörlerdir.⁵⁹ Bunun dışında obezite, aşırı alkol alımı, sigara kullanımı, aşırı tuz tüketimi, sedanter yaşam ve düşük kalsiyum ve potasyum alımı da hipertansiyon gelişimini hızlandırabilir.⁶⁴ Bu faktörler tek başına hipertansiyon gelişmesi için yeterli olmasa dahi genetik yatkınlık ile sinerjistik etki gösterirler.⁵⁹

Sekonder hipertansiyon tüm hipertansif hastaların yaklaşık %5'lik kısmını oluşturmaktadır. Sekonder hipertansiyon nedenleri tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo3: Sekonder Hipertansiyon nedenleri⁶⁵

Renal parankimal hastalık
Renovasküler hastalıklar
Uyku apne sendromu
İlaça bağlı hipertansiyon
Primer Hiperaldosteronizm
Cushing sendromu, ekzojen steroid kullanımı
Feokromositoma
Aort koarktasyonu
Hipertiroidizm, hipotiroidizm
Paratiroid hastalıkları

2003 yılında yayınlanan JNC-VII (Joint National Committee) Hipertansiyon Kılavuzunun ön gördüğü kan basıncı sınıflaması Tablo 4’de gösterilmektedir. JNC VII kılavuzu, SKB için 120-139 mmHg ve DKB için 80-89 mmHg arasındaki kan basıncı değerlerini prehipertansiyon adı altında yeni bir kategoride birleştirmiştir. Prehipertansiyon bir hastalık olmayıp hipertansiyon gelişme riski olan hastaları içermektedir. Bu hastalarda ilaç tedavisi gerekmemekte olup, hayat tarzı değişiklikleri önerilmektedir. JNC VI’da bulunan evre 2 ve evre 3 hipertansiyon da JNC VII’de birleştirilerek evre 2 hipertansiyon olarak adlandırılmıştır.⁶⁵

Tablo 4: Erişkinler için kan basıncı sınıflaması (JNC-VII)⁶⁵

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

2007 yılında yayınlanan ESC/ESH (European Society of Hypertension ve the European Society of Cardiology) kılavuzunda ise kan basıncı yüksek normal olanlarda (130-139/85-89) hipertansiyon gelişme riski, kan basıncı normal olanlara (120-129/80-84) göre daha yüksek olduğu düşünülerek Tablo 5'te verilen farklı bir sınıflama önerilmiştir.⁶⁶

Tablo 5. Erişkinler için kan basıncı sınıflaması (ESC/ESH 2007)⁶⁶

Kategori	Sistolik KB	-	Diyastolik 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

2.3.3 Tanı yöntemleri

Hipertansiyon hastalarında tanıya yönelik işlemlerin 3 hedefi bulunmaktadır: 1) Kan basıncı düzeylerini belirlemek; 2) Sekonder hipertansiyon nedenlerini saptamak; 3) Diğer risk faktörlerini, hedef organ hasarını ve eşzamanlı hastalıkları veya eşlik eden klinik durumları araştırarak toplam kardiyovasküler riski belirlemek.⁶⁶

Doğru kan basıncı ölçümü, hipertansif hastanın değerlendirilmesi ve tedavi edilmesinde ilk adımdır. Kan basıncı hem gün içinde, hem de günden güne, aydan aya ve mevsimden mevsime değişimlerle tanımlanır.^{67,68} Bu nedenle hipertansiyon tanısı, belli bir süre içinde farklı zamanlarda yapılan çok sayıda kan basıncı ölçümüne göre konulmalıdır.⁶⁶ Kan basınçları klinikte hekim ya da hemşire tarafından (ofis ya da klinik kan basıncı), evde hasta ya da yakını tarafından veya 24 saat boyunca AKBM cihazı yoluyla otomatik olarak ölçülebilir.⁶⁶

Kan basıncı ölçümü yapılırken dikkat edilmesi gerekenler şunlardır: ⁶⁶

- Kan basıncı ölçümüne başlamadan önce hastalar sessiz bir odada bir kaç dakika oturmalıdır.
- 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.
- Sırasıyla SKB ve DKB'yi belirlemek için faz I ve faz V Korotkoff sesleri kullanılmalıdır.

- 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.
- Kalp hızı nabız palpasyonu ile ikinci ölçümden sonra ölçülmelidir.

Evde kan basıncı ölçümü AKBM kadar yoğun bilgi sağlayamasa da günlük yaşama yakın bir ortamda farklı günlere ait değerler sağlayabilir. Evde kan basıncı ölçümü anlamlı beyaz gömlek etkisinden uzaktır, daha fazla tekrarlanabilir ve organ hasarının varlığını ve ilerlemesini ve kardiyovasküler olayların riskini ofis değerlerinden daha iyi öngörür.⁶⁶

24 saat içinde birçok kez kan basıncı ölçüm olanağı sağlayan AKBM'nin, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önceden tahmininde, kliniklerdeki ölçüme göre daha üstün olduğu ortaya konulmuştur.⁸⁻¹⁰ Ayrıca hipertansiyonla ilişkili organ hasarıyla ve bunda tedaviyle meydana gelen değişikliklerle, ofiste ölçülen kan basıncından daha fazla bağlantılı olduğu gösterilmiştir.^{69,70} Yapılan bir çalışmada AKBM ile kan basıncı ölçümünün, ofis ölçümüne göre son dönem böbrek yetmezliği gelişme riskini daha iyi öngördüğü saptanmıştır.⁷¹ Yanısıra kan basıncında tedaviye bağlı düşüşü, zaman içindeki tekrarlanabilirliği daha fazla olduğundan ofisteki kan basıncından daha doğru ölçer.⁷² Beyaz önlük ve plasebo etkisinin çok az olması veya hiç olmaması nedeniyle tedavi ile sağlanan kan basıncı azalmasını, klinik kan basıncına oranla daha doğru gösterebilmektedir.^{11,73} Klinik ölçümlerde normotansif saptanan hastaların %10-40'ında AKBM ile hipertansiyon saptanmaktadır (maskelenmiş hipertansiyon).^{12,74} Maskelenmiş

hipertansiyonun kardiyovasküler morbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır.⁷⁵ Hem gündüz ve hem de gece kan basıncı profillerini, gündüz – gece kan basıncı farkını, sabah kan basıncı yüksekliklerini ve kan basıncı değişkenliğini daha iyi tespit etmek amacıyla AKBM ölçümü 24 saat boyunca sürdürülmelidir.⁶⁶

Gündüz ve gece kan basıncı değerleri birbiri ile ilişkili olsa dahi gece kan basıncı ölçümünün prognoza yönelik katkısının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{8,76,77}

ESC/ESH 2007 Klavuzunda AKBM'nin başlıca endikasyonları aşağıda sıralanmıştır.⁶⁶

- Ofis kan basıncı değerlerinde önemli değişkenlik saptanması.
- Toplam kardiyovasküler riski düşük olan kişilerde ofis kan basıncı değerinin yüksek olması.
- Ofis ve evde ölçülen kan basıncı değerleri arasında belirgin uyumsuzluk olması.
- İlaç tedavisine dirençten şüphelenilmesi.
- Yaşlı ve diyabetik hastalar başta olmak üzere hipotansif ataklardan şüphelenilmesi.
- Gebede ofis kan basıncı yüksek ise veya preeklampsi şüphesi varsa.

AKBM ölçümü yapılırken hastalardan normal aktivitelerini sürdürmeleri, aşırı egzersizden kaçınmaları, varsa olağan dışı olayları ve gece uykusunun süresi ile kalitesini not etmeleri istenmelidir.⁶⁶ Ambulatuvar kan basıncının genelde ofiste ölçülen kan basıncından birkaç mmHg daha düşük olduğu akılda olmalıdır.⁷⁸

Farklı ölçüm tiplerine göre hipertansiyon tanımı için kan basıncı eşik değerleri ESH/ESC kılavuzuna göre tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Farklı ölçüm tiplerine göre hipertansiyon tanımı yapılırken kullanılması önerilen kan basıncı eşik değerleri (mmHg)⁶⁶

	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

AKBM ölçümünde klinik karar esas olarak 24 saatlik ortalama, gündüz ve/veya gece değerlerine dayanmalıdır.⁶⁶

2.3.4 Nokturnal dipping ve önemi

Hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı gelişim riski, hipertansiyonun süresi ve evresi ile ilişkili olduğu gibi, kan basıncındaki diüurnal değişimler de hedef organ hasarı gelişiminde önemli bir rol almaktadır.⁷⁹ Diüurnal değişimi gösteren en önemli parametre ise hem normotansif hem de hipertansif bireylerdeki gece görülen kan basıncı düşüştür. Normotansif ve hipertansif popülasyonda gece ortalama kan basıncı (OKB), gündüz kan basıncından yaklaşık % 15 daha düşük saptanmıştır.⁸⁰ Bu normal düşüş nedeniyle, gündüz ölçümü ile gece ölçümü arasındaki farkın gündüz ölçümüne oranı %10 ve daha fazla ise **dipper**, % 10’dan az ise **nondipper** patern olarak tanımlanır. % 10 değeri ile ilgili net bir kanıt

olmamasına rağmen kullanımının kolay olması bu değerin *cut-off* değeri olmasını sağlamıştır.⁸¹ Dipper bireyin belirlenmesinde SKB, DKB ve OKB değerlerinden hangisinin kullanılması gerektiği halen net olarak bilinmemektedir.⁸¹

Nondipping bireylerde daha yüksek oranda hedef organ hasarı ve kardiyovasküler olay saptanmıştır.¹³⁻²¹ Bunlara örnek olarak sol ventrikül hipertrofisi¹⁷, aterosklerotik plak ve intima media kalınlığında artış¹⁸, proteinüride artış¹⁹ ve artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite^{20, 21,82} gösterilebilir. Son dönem böbrek yetmezlikli hemodiyaliz hastalarında nondipping patern saptanan hastalarda koroner arter stenozu, kardiyovasküler olay ve ölüm oranı; dipping paterne sahip hastalara göre daha yüksek saptanmıştır.⁸³ Ayrıca nondipping patern saptanan normotansif olguların da esansiyel hipertansiyon geliştirme riskinin, dipper bireylere göre daha fazla olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur.⁸⁴

Nondipping paternin diyabetik hastalarda mikroalbuminüri ve nefropati gelişimini hızlandırdığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur.^{85,86} Ayrıca kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda nondipping patern varlığının; glomeruler filtrasyon hızında azalmada, son dönem böbrek yetmezliği gelişiminde ve mortaliteyi arttırmada bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.⁸⁷

Nondipping paternin; siyah ırkta, gün içinde fazla aktivitesi olan kişilerde, uyku kalitesi düşük, sempatik sinir sistemi aktivitesi yüksek, glukokortikoid kullanan, böbrek hastalığı olan, uyku apne sendromu olan ve diyabetik nöropatisi olan hastalarda görülme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.^{81,88} Siyah ırkta kardiyovasküler olayların daha yüksek olmasının nedenlerinden biri olarak

nondipping patern gösterilmektedir.⁸⁸ Ayrıca obezite ile nondipping kan basıncı profili arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur.⁸⁹

2.4. HİPOTİROİDİZM ve HİPERTANSİYON İLİŞKİSİ

Belirgin hipotiroidili hastalarda sistemik hipertansiyon, özellikle diyastolik hipertansiyon prevalansının normal popülasyona göre fazla olduğu bilinmektedir.^{90,91} Hipotiroidisi olan hastaların % 20-40'nda kardiyak output düşmesine rağmen hipertansiyon bulunmaktadır.²⁸ Fommei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, öncesinde total tiroidektomi uygulanmış hastalarda tiroid replasman tedavisinin kesilmesinin hem SKB hem de DKB'de yükselmeye neden olduğu ve bu artışın özellikle DKB'de daha belirgin olduğu saptanmıştır (başlangıç 120/76 mmHg, tedavi kesimi sonrası 126/85 mmHg).²⁹ Başka bir çalışmada da hipotiroidisi ve hipertansiyonu olan 30 hastaya tiroid replasman tedavisi verilmiş, tedavi sonrası 15 hastada kan basıncı değerleri normale dönerken 15 hastada da az miktarda kan basıncı düşüşü sağlanmıştır.⁹² Bu çalışmada ayrıca tiroid replasman tedavisi ile sistemik vasküler dirençte ve arteriyel sertlikte azalma da saptanmıştır.⁹²

Hipertansiyon tanısı almış hastalarda da hipotiroidizm prevalansının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.²⁷ Streeten ve arkadaşlarının çalışmasında 688 hipertansif hasta içinde aşikar hipotiroidizm prevalansı %3.6 olarak saptanmış ve yalnız tiroid replasman tedavisi ile bu hastaların %32'si normotansif duruma gelmiştir.²⁷ Ötiroid durumdaki hipertansif popülasyon ile normotansif popülasyonu kıyaslayan çalışmalarda da hipertansif grupta TSH

düzeyi daha yüksek^{28,93} ve serbest T4 daha düşük²⁸ bulunmuştur. 5872 adet antihipertansif veya tiroid replasman tedavisi almayan hastanın incelendiği çalışmada serum TSH düzeyi ile kan basıncı değerleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır.⁹⁴

Subklinik hipotiroidizm ve hipertansiyon arasındaki ilişki net değildir. Bu konuda yapılan iki çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda ötiroid hastalara göre daha yüksek SKB ve DKB değerleri saptanmıştır.^{30,31} Subklinik hipotiroidili ve normal hastalarla yapılan bazı çalışmalarda ise iki grup arasında SKB ve DKB arasında anlamlı fark saptanmamıştır.^{32,33} Subklinik hipotiroidili hastalarda tiroid replasman tedavisi sonrası OKB’de düşme olduğunu gösteren çalışma mevcutken,⁹⁵ etkisiz olduğunu saptayan çalışmalar da vardır.^{96,97} Normotansif subklinik hipotiroidili 30 hasta ile ötiroid 20 kontrolün AKBM ile kıyaslanmasını içeren çalışmada, iki grup arasında ortalama SKB ve DKB arasında fark saptanmamış ancak subklinik hipotiroidi grubu içinde ortalama DKB ile TSH arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.⁹⁸ Bir başka çalışmada ise normotansif subklinik ve aşikar hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre SKB, DKB ve OKB nondipping oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir.³⁵ Bu çalışmada yalnız subklinik hipotiroidizm grubu değerlendirilmeye alındığında da anlamlılığın korunduğu görülmüştür.³⁵ Kanbay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bilinen tiroid hastalığı olmayan, normotansif ve hipertansif 131 kişiye AKBM takılmış, dipping ve nondipping patern saptanan hastalar arasında yapılan değerlendirmede nondipping paterne sahip hastalarda daha düşük düzeylerde sT3 saptanırken, TSH düzeyleri arasında fark saptanmamıştır.³⁴

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamıza 2008 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde hipertansiyonu olmayan, aşikar ve subklinik hipotiroidili hastaları içeren bir çalışma³⁵ için takibe alınmış hastalar dahil edildi. İnal ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmaya herhangi bir sebeple poliklinik başvurusunda yapılan tetkiklerinde TSH değeri 4.85 µIU/L'nin üzerinde tespit edilen, yeni tanı veya daha önce hipotiroidi tanısı almış olup tedavisiz izlenmekte olan, bilinen hipertansiyon tanısı olmayan ve kan basıncı 140/90 mmHg'nin altında ölçülen hastalar dahil edilmiş; sistemik hastalığı olanlar (diabetes mellitus, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, malignite, dökümente kardiyovasküler ve endokrinolojik hastalıklar), antihipertansif ilaç kullananlar, bilinen hipertansiyon tanısı olmamakla birlikte ölçülen kan basıncı 140/90 mmHg'dan yüksek olanlar, kan basıncına önemli ölçüde etki yapabilecek herhangi bir tedavi (glukokortikoidler gibi) kullananlar, hipotiroidi nedeniyle tedavi almakta olanlar, 17 yaşından küçük ve 75 yaşından büyük olanlar çalışma dışı bırakılmışlardı.³⁵ İnal ve arkadaşlarının yapmış oldukları bu çalışmada, AKBM ile aşikar ve subklinik hipotiroidinin kan basıncı profiline etkisinin gösterilmesi hedef alınmıştı.

AKBM sonrası hormon replasman tedavisi başlanmış olan bu hastalar, en az 6 ay ötiroid halde izlendikten sonra, tiroid replasman tedavisinin kan basıncı profili üzerine olan etkisini gösterebilmek için tekrar AKBM incelemesi amacıyla

çalışmamıza dahil edildi. Bir önceki çalışmaya katılmış olan 50 hasta ile görüşüldü. Hastalardan 12'si çalışmaya katılmak istemedi. İki hastada hipertansiyon tesbit edilmesi, dört hastanın tiroid replasman tedavisini kesmiş olması, iki hastada ise ek komorbidite (preeklampsi, lösemi) olması nedeniyle bu hastalar çalışmaya alınmadı.

Vücut ağırlıkları ayakkabısız günlük kıyafetleri ile poliklinikte ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ), kilo (kg)/boy² (m²) olarak hesaplandı.

3.2. LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ VE AMBULATUAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ

Çalışmada kullanılan tedavi öncesi laboratuvar değerleri ilk çalışmanın verilerinden elde edilirken, diğer laboratuvar verileri takip sürecinde hastalardan istenen tetkik sonuçlarının değerlendirilmesi ile saptandı.

AKBM ile kan basıncı profilinin değerlendirilmesi amacı ile davet edilen hastalar, 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 çalışma için kullanıldı. Uygun ölçüdeki manşon dominant olmayan kola yerleştirildi. Cihaz 08.00 ile 23:00 saatleri arası her 20 dakikada bir, 23:00-08:00 saatleri arasında ise saatte bir kan basıncı kaydı yapacak şekilde programlandı. Çalışmaya dahil edilen bütün bireyler 23:00 - 07:00 saatleri arası uyumaları veya dinlenmeleri, bu saatlerde aktif olmamaları konusunda uyarıldı. Ölçümlerden

gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama SKB, DKB ve OKB ile kalp hızı değerleri elde edildi.

Gündüz ölçümü ile gece ölçümü arasındaki farkın gündüz değerine oranı %10'dan büyük olanlar (SKB, DKB ve OKB açısından) 'dipper' olarak tanımlanırken, bu oranın %10'dan küçük olduğu kişiler 'non-dipper' olarak tanımlandı.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Sonuçların değerlendirilmesinde SPSS 15.0 programı kullanıldı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerlerinin ve AKBM'de ölçülen parametrelerin istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesinde, Paired Simple T test kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası nondipper hasta sayısının karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testinden yararlanıldı. Yaş ile SKB, DKB ve OKB arasındaki ve yaş ile dipping miktarları arasındaki ilişki, Pearson's korelasyon testi ile test edildi. P değeri 0,05'in altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın ofis kan basıncı ölçümünde SKB 140 mmHg'ın, DKB 90 mmHg'ın altında olduğu saptandıktan sonra hastalara AKBM cihazı takıldı. Hastalardan bir tanesi, ev ölçümlerinde hipertansiyon saptanması (maskelenmiş hipertansiyon) nedeniyle çalışma dışı bırakılarak, çalışmamızda 29 hasta üzerinden değerlendirme yapıldı.

Çalışmaya katılan hastaların 23'ü kadın, 6'sı erkekti. Hastaların yaş ortalaması $39,2 \pm 9,6$ yıl, VKİ'leri ise $28,0 \pm 5,3$ kg/m² idi. Tiroid replasman tedavisi öncesi 25 hastada subklinik hipotiroidizm varken, 4 hastada aşikar hipotiroidizm mevcuttu. Hastaların %79'unda anti TPO oto antikoru pozitifliği.

Çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesi ve sonrası VKİ, laboratuvar değerleri ile AKBM'de ölçülen parametrelerin karşılaştırılması tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Tiroid replasman tedavisi öncesi ve sonrası VKİ, laboratuvar değerleri ve AKBM’de ölçülen parametrelerin karşılaştırılması (n:29)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
VKİ (kg/m ²)	27,5±5,2	28,0±5,3	0,180
LDL kolesterol (mg/dl)	128,5±40,6	120,4±31,5	0,273
AKŞ (mg/dl)	91,5±9,7	90,3±11,5	0,416
Trigliserid (mg/dl)	126,4±40,5	131,6±79,7	0,736
Hemoglobin (gr/dl)	13,3±1,4	13,7±1,3	0,035
sT3 (pg/mL)	2,38±0,53	3,06±0,40	<0,001
sT4 (ng/dL)	0,87±0,21	1,18±0,22	<0,001
TSH (µIU/ml)	19,40±27,69	2,52±1,39	0,003
anti TPO (IU/mL)	728±1067	1382±1423	0,055
Gündüz SKB (mmHg)	111,9±9,3	115,4±9,4	0,031
Gündüz DKB (mmHg)	72,2±6,7	74,7±7,1	0,067
Gündüz OKB (mmHg)	86,0±6,9	89,5±8,0	0,015
Gece SKB (mmHg)	103,0±8,7	105,5±8,9	0,098
Gece DKB (mmHg)	63,8±6,4	65,2±8,3	0,374
Gece OKB (mmHg)	78,0±6,4	80,4±9,3	0,123
24 saat SKB (mmHg)	108,9±8,8	112,0±8,9	0,034
24 saat DKB (mmHg)	69,3±6,2	71,2±6,8	0,132
24 saat OKB (mmHg)	83,4±6,2	86,2±7,7	0,039
Nabız (atım/dakika)	76,6±6,1	76,5±6,4	0,889

Değerler: ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

AKŞ: açlık kan şekeri

SKB: sistolik kan basıncı

DKB: diyastolik kan basıncı

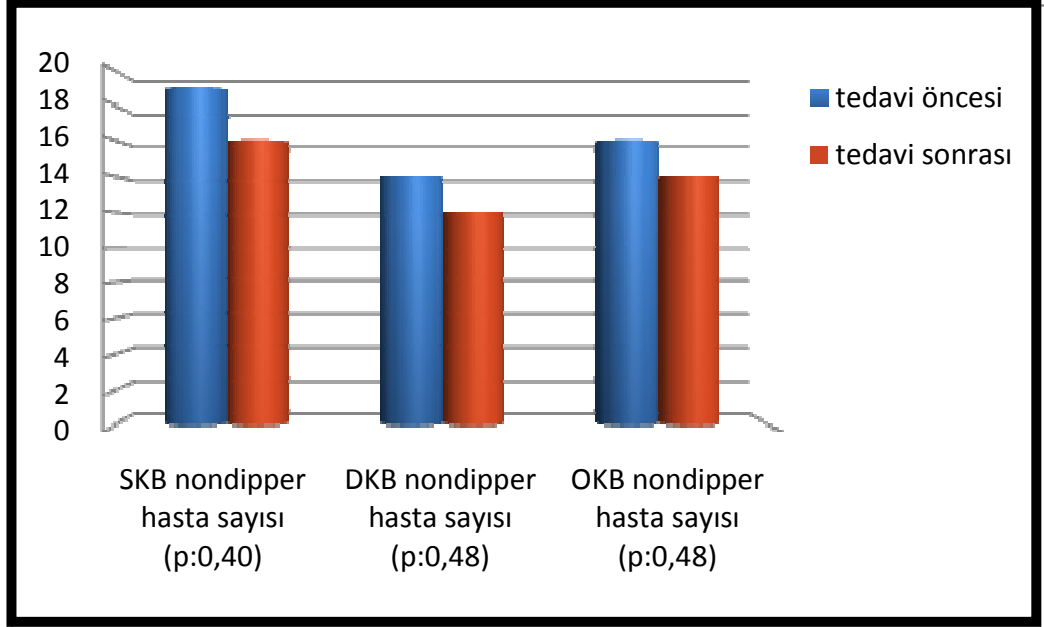
OKB: ortalama kan basıncı

Beklenildiği şekilde hastaların tiroid replasman tedavisi ile sT3 ve sT4 düzeyleri anlamlı olarak artarken (p<0,001), TSH düzeyi de düşmektedir (p:0,003). Hastalarda replasman tedavisi sonrası LDL kolesterol, açlık kan şekeri (AKŞ) ve trigliserid düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Hemoglobin düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır (p:0,035). Takipte anti TPO'da yükselme olmasına rağmen (p:0,055), bu artış anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

AKBM ölçümleri değerlendirildiğinde, tedavi sonrası gündüz ve 24 saatlik SKB (p değerleri sırasıyla; 0,031 ve 0,034) ile gündüz ve 24 saatlik OKB'de (p değerleri sırasıyla; 0,015 ve 0,039) anlamlı artış saptanmıştır. Gece kan basıncı ölçümlerinde ve DKB ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Nondipper hasta sayısı değerlendirildiğinde; tedavi öncesi SKB, DKB ve OKB açısından nondipper hasta sayısı sırasıyla 19, 14 ve 16 (%65, %48, %55) iken, tedavi sonrası nondipper hasta sayısı sırasıyla 16, 12 ve 14 (%55, %41, %48) saptanmış olup, aradaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (şekil 1). SKB açısından incelendiğinde, başlangıçta nondipper olan 8 hasta tedavi sonrası dipper saptanırken, 5 hasta başlangıçta dipper iken tedavi sonrası nondipper profilde izlendi. DKB ve OKB açısından değerlendirildiğinde; 5'er hasta tedavi ile nondipper profilden dipper profile dönerken, 3'er hasta ise başlangıçta dipper iken tedavi sonrası nondipper hale gelmiştir. Saptanan bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Şekil 1: Tedavi öncesi ve sonrası nondipper hasta sayıları:



Tiroid hormon replasman tedavisinin genç ve yaşlı bireylerde farklı etki gösterip göstermediğini saptamak amacı ile laboratuvar ölçümleri ve AKBM’de değerlendirilen parametreler, 40 yaş altı ve 40 yaş ve üstü hastalarda yeniden analiz edildi. 13 hastanın yaşı 40 yaş altında idi ve bu hastaların ortalama yaşı $30,3 \pm 6,2$ yıl olarak bulundu.

40 yaşından genç hastalar değerlendirmeye alındığında; tedavi ile ortalama sT3 düzeyi $2,5 \pm 0,6$ ’dan $3,1 \pm 0,5$ ’e, sT4 düzeyi ise $0,9 \pm 0,2$ ’den $1,3 \pm 0,2$ ’ye yükselmiştir (her ikisi için de $p < 0,001$). TSH düzeyinde tedavi sonrası sınırdan bir anlamlılık gösteren azalma saptanmıştır ($17,6 \pm 25,5$ ’den $2,7 \pm 1,5$ ’e) ($p:0,05$). LDL kolesterol, AKŞ, trigliserid ve hemoglobin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (değerler ayrıca verilmemiştir).

Genç hasta grubunda genel popülasyonun aksine gündüz, gece ve 24 saatlik SKB, DKB ve OKB ölçümlerinden hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişiklik tesbit edilmemiştir (değerler ayrıca verilmemiştir).

40 yaşından genç hasta grubunda tedavi öncesi nondipper hasta sayısı SKB, DKB ve OKB için sırası ile 8, 6 ve 6 kişi (%61, %46, %46) iken; tiroid replasman tedavisi sonrası nondipper hasta sayıları aynı sıra ile 6, 2 ve 3 (%46, %15, %23) saptanmıştır (tablo 8). DKB açısından başlangıçta nondipper olan 4 hastanın tedavi sonrası dipper profile döndüğü, 2 hastanın nondipper profile sebat ettiği, başlangıçta dipper olan tüm hastaların (7 hasta) tedavi sonrası da dipper profile sahip olduğu saptanmıştır. DKB açısından nondipper hasta sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,046). OKB açısından değerlendirildiğinde de benzer şekilde 3 hastanın tedavi ile nondipper profilden dipper profile döndüğü tesbit edilmiş olup, nondipper hasta sayıları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. SKB değerlendirildiğinde ise 4 hasta nondipperden dipper kan basıncı profiline dönerken, 2 hasta başlangıçta dipper profile sahip olmasına rağmen, tedavi sonrası nondipper kan basıncı profili gözlenmiştir. Başlangıçta nondipper olan 4 hastanın tedavi sonrası yine nondipper olduğu saptanmıştır. SKB açısından da tedavi öncesi ve sonrası nondipper hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 8: 40 yaş altı olgularda nondipper hasta sayısındaki değişim (n:13)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
SKB nondipper birey sayısı	8	6	0,4
DKB nondipper birey sayısı	6	2	0,046
OKB nondipper birey sayısı	6	3	0,083

40 yaş ve üzeri hastalar ayrıca değerlendirilmeye alındı. 16 hastanın 40 yaş ve üzerinde olduğu ve ortalama yaşlarının $46,4\pm 4,2$ yıl olduğu saptanmıştır. Tedavi sonrası sT3 düzeyi $2,3\pm 0,5$ 'ten $3,0\pm 0,3$ 'e, sT4 düzeyi ise $0,9\pm 0,2$ 'den $1,1\pm 0,2$ 'ye yükselmiştir (her ikisi için de $p<0,001$), TSH da $20,8\pm 30,1$ 'den $2,1\pm 1,4$ 'e düşmüştür ($p:0,028$). Diğer laboratuvar değerleri açısından tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (değerler ayrıca verilmemiştir). AKBM'de ölçülen parametreler değerlendirildiğinde, gündüz SKB ve OKB'de (p değerleri sırasıyla 0,044 ve 0,019), gece OKB'de ($p:0,038$) ve 24 saat ortalama SKB ve OKB'de (p değerleri sırasıyla 0,037 ve 0,017) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselme saptanmıştır (tablo9). 40 yaş ve üstü hasta grubunda SKB, DKB ve OKB açısından nondipper hasta sayısının tiroid replasman tedavisi ile değişmediği görülmüştür. SKB için nondipper hasta sayısı tedavi ile 11(%68)'den 10(%62)'a düşerken, DKB için 8 (%50)'den 10(%62)'a ve OKB için 10 (%62)'den 11 (%68)'e yükselmiştir.

Tablo 9: 40 yaş ve üstü hastalarda tiroid replasman tedavisi öncesi ve sonrası AKBM’de ölçülen parametreler (n:16)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Gündüz SKB (mmHg)	114,5±9,2	119,5±9,2	0,044
Gündüz DKB (mmHg)	73,9±7,0	77,4±7,0	0,081
Gündüz OKB (mmHg)	88,0±7,1	93,2±7,7	0,019
Gece SKB (mmHg)	105,2±6,6	109,5±7,0	0,075
Gece DKB (mmHg)	65,4±5,7	69,1±7,4	0,128
Gece OKB (mmHg)	79,9±5,1	84,9±8,2	0,038
24 saat SKB (mmHg)	111,3±8,0	116,2±8,1	0,037
24 saat DKB (mmHg)	71,1±6,0	74,6±5,8	0,071
24 saat OKB (mmHg)	85,3±5,9	90,3±6,4	0,017

Sadece subklinik hastalar incelendiğinde 29 hastadan 25’inin başlangıçta subklinik hipotiroidi hastası olduğu saptandı. Subklinik hipotiroidisi olan hastalar incelendiğinde sT3 (2,6±0,3’den 3,1±0,4’e) ve sT4 (0,9±0,1’den 1,2±0,2’ye) düzeylerinde tedavi ile anlamlı düzeyde artış (her ikisi için de p<0,001) ve TSH’da düşme (9,3±6,0’dan 2,6±1,5’e) saptanmıştır (p<0,001). Diğer laboratuvar ve AKBM parametrelerinde anlamlı düzeyde bir değişiklik saptanmamıştır (değerler ayrıca verilmemiştir). Subklinik hipotiroidili hasta grubu değerlendirildiğinde tedavi sonrasında SKB açısından nondipper hasta sayısı 16 (%64)’dan 14(%56)’e, DKB açısından 12 (%48)’den 10 (%40)’a ve OKB açısından 14 (%56)’den 12 (%48)’ye düşmüş olup bu değerler istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Tiroid replasman tedavisi başlanmadan önce subklinik hipotiroidisi olan hastalar değerlendirildiğinde, 12 hastanın 40 yaş altında olduğu saptandı.

Hastalarda sT3 düzeyleri tedavi ile $2,6\pm 0,4$ 'den $3,2\pm 0,5$ 'e ($p<0,001$) ve sT4 düzeyleri tedavi ile $0,9\pm 0,1$ 'den $1,3\pm 0,2$ 'ye yükselirken ($p<0,001$), TSH düzeyi de $10,8\pm 6,4$ 'den $2,6\pm 1,5$ 'e düşmüştür ($p<0,001$). Bu hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında AKŞ, LDL kolesterol, trigliserid ve hemoglobin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (değerler ayrıca verilmemiştir). AKBM sonuçlarının değerlendirilmesinde de tedavi öncesi ile tedavi sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (değerler ayrıca verilmemiştir).

40 yaş altında olup tedavi öncesi subklinik hipotiroidisi olan hastalar nondipper kan basıncı profili açısından incelendiğinde tiroid replasman tedavisi öncesi SKB, DKB ve OKB açısından nondipper hasta sayısı sırası ile 7 (%58), 5 (%42) ve 5 (%42) iken tedavi ile nondipper hasta sayısı aynı sıra ile 6 (%50), 2 (%17) ve 3 (%25) olarak saptanmıştır. Nondipper birey sayısındaki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (tablo 10).

Tablo10: 40 yaş altı ve başlangıçta subklinik hipotiroidisi olan hastalarda nondipper kişi sayısındaki değişim (n:12)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
SKB nondipper birey sayısı	7	6	0,655
DKB nondipper birey sayısı	5	2	0,083
OKB nondipper birey sayısı	5	3	0,157

Tiroid replasman tedavisi başlanmadan önce subklinik hipotiroidisi olan hastalar değerlendirildiğinde, 13 hastanın 40 yaş ve üstünde olduğu saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası değerler kıyaslandığında tedavi sonrasında sT3'te

($2,5\pm 0,2$ 'den $3,0\pm 0,2$ 'ye; $p<0,001$) ve sT4'te ($0,9\pm 0,1$ 'den $1,2\pm 0,2$ 'ye; $p:0,002$) yükselme saptanırken; TSH düzeyi $8,0\pm 5,5$ 'ten $2,5\pm 1,5$ 'e düşmüştür ($p:0,003$). Bu hastalar tedavi öncesi ve sonrası diğer laboratuvar değerleri ve AKBM parametreleri açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (değerler ayrıca verilmemiştir).

40 yaş ve üstü, tedavi öncesi subklinik hipotiroidisi olan hasta grubu nondipping kan basıncı profili açısından incelendiğinde, SKB açısından nondipper hasta sayısı başlangıçta 9 (%69) iken tedavi sonrası 8 (%61) ($p:0,65$), DKB açısından tedavi öncesi 7 (%54) iken tedavi sonrası 8 (%61) olarak ($p:0,56$) belirlenmiştir. OKB açısından ise tedavi başlangıcında ve sonunda nondipper hasta sayısının 9 olduğu ve değişmediği saptanmıştır.

24 saatlik SKB, DKB ve OKB ile yaş arasında ve SKB, DKB ve OKB'de saptanan nokturnal dipping miktarının mutlak değerleri ile yaş arasında korelasyon olup olmadığının saptanması amacı ile Pearson's korelasyon testi uygulandı. Korelasyon testi sonucunda yaş arttıkça 24 saatlik SKB ve OKB değerlerinde artış olduğu (p değeri sırası ile 0,040 ve 0,027) bulunurken, DKB'de anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmamıştır (tablo 11). DKB'de dipping miktarı ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p:0,045$), ancak SKB ve OKB dipping miktarı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki görülmemiştir (tablo 13).

Tablo 11: Yaş ile 24 saat SKB, DKB ve OKB arasındaki korelasyon (n:29)

	SKB		DKB		OKB	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,384	0,040	0,343	0,068	0,409	0,027

r:korelasyon katsayısı

Tablo 12: Yaş ile SKB, DKB ve OKB noktural dipping miktarları arasındaki korelasyon (n:29)

	SKB dipping miktarı		DKB dipping miktarı		OKB dipping miktarı	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0,189	0,325	-0,376	0,045	-0,351	0,062

r:korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Çalışma grubunda ve tüm alt grup analizlerinde sT3 ve sT4 düzeylerinde anlamlı bir artış ve TSH düzeylerinde yine istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. Çalışma öncesi ve sonrası sT3 ve sT4 düzeylerinde artışla birlikte, TSH düzeylerinde anlamlı bir düşme olması tiroid replasman tedavisi ile hastaların ötiroid hale getirilmelerinin doğal ve beklenen bir sonucudur.

Bu çalışmada; subklinik ve aşikar hipotiroidili hastalarda, tiroid replasman tedavisinin AKBM parametrelerinden SKB, DKB ve OKB ile dipping parametreleri üzerine olan etkisini araştırmayı hedefledik. Yaptığımız literatür incelemesinde, çalışmamız tiroid replasman tedavisi öncesi ve sonrası AKBM ile kıyaslama yapan ilk çalışmadır.

AKBM ölçümleri kıyaslandığında, tüm çalışma grubunda gündüz SKB ve OKB'de ve 24 saatlik SKB ve OKB'de tedavi sonrası başlangıca kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselme saptandı. Ancak gece ölçümleri ve DKB değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 40 yaş ve üstü populasyon ayrıca değerlendirildiğinde; gündüz ve 24 saatlik SKB'de ve tüm OKB değerlerinde anlamlı düzeyde artış saptanmış olup, 40 yaş altı grupta kan basıncı değerlerinde tedavi sonrası anlamlı düzeyde bir değişiklik saptanmamıştır.

Aşikar hipotiroidisi olan hastalarda hipertansiyon prevalansının daha fazla olduğu^{90,91} ve bu hastalarda almakta oldukları tiroid hormon replasman tedavisi

kesildiğinde, kan basıncı ölçümlerinde artış olduğu²⁹ daha önce saptanmış bulgulardır. Hatta hipertansiyonu ve hipotiroidisi olan hastalara antihipertansif tedavi vermeden tiroid replasman tedavisi verilerek kan basıncı değerlerinin normale dönebileceği gösterilmiştir.⁹² Subklinik hipotiroidizm ile hipertansiyon arasındaki ilişki ise net değildir. Bazı çalışmalarda, subklinik hipotiroidili hastalarda ötiroidlere göre daha fazla hipertansiyon saptanırken,^{30,31} bazı çalışmalarda ise fark görülmemiştir.^{32,33}

Bizim çalışmamızdaki hastaların ne tedavi öncesi ne de tedavi sonrası hipertansif olmadıkları göz önünde bulundurularak sonuçlar değerlendirilmelidir. Çalışmamızda hormon replasman tedavisi sonrası özellikle gündüz SKB ve OKB değerlerinde artış saptanmıştır, fakat bu artış sonucu ulaşılan değerler yine normotansif sınırlar içinde kalmaktadır. İnal ve ark. yaptığı çalışmada da aşikar ve subklinik hipotiroidili hastalar içeren grupta kontrol grubuna kıyasla gündüz SKB, DKB ve OKB'nin daha düşük olduğu saptanmıştır.³⁵ Çalışmamızda DKB açısından anlamlı düzeyde bir değişiklik görülmemiştir.

Her ne kadar genel literatürde hipotiroidizmde hipertansiyon prevalansının arttığı²⁹⁻³¹, özellikle diyastolik hipertansiyonun daha sık görüldüğü^{27,29,91}, ve tiroid hormon replasman tedavisi ile kan basıncı değerlerinin düştüğü⁹² belirtilse de çalışma grubumuzun hipertansif olmaması tiroid hormonunun bu çalışmalarda gösterilen kan basıncı düşürücü etkisinin ortaya çıkmamasının nedeni olabilir.

SKB ve buna bağlı OKB'nin normal sınırlarda fakat başlangıca göre artmış olması, bu hastaların ilk çalışmaya alındığı zamandan bu zamana kadar

yaşlarında artış olmasına bağlanabilir. Yaş ilerledikçe kan basıncı değerlerinde artış olduğu literatür tarafından desteklenen bir durumdur.⁶⁵ İlaç tedavisi almayan hastalara ortalama 29 ay ara ile yapılan iki AKBM ölçümü arasında, gündüz SKB ve DKB ile gece SKB’da artış olduğu başka bir çalışmada saptanmıştır.⁹⁹ Çalışmamızda yaşın kan basıncı üzerine olan etkisini daha iyi görmek amacı ile; hastalar 40 yaş altı ile 40 yaş ve üstü olarak iki gruba ayrıldığında, gündüz ve 24 saat OKB ile SKB’nin ve gece OKB’nin, 40 yaş ve üzerinde anlamlı düzeyde artış gösterdiği saptanırken, 40 yaş altında kan basıncı değerlerinde artış olmadığı görülmüştür. Bu bulgu yaşın SKB ve OKB artışındaki etkisine bir kanıt olduğu gibi, ayrıca çalışmamızda 24 saat SKB ve OKB ile yaş arasında pozitif yönde bir korelasyon olması da hastalarda görülen bu artışın yaş ile ilgili olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda, tiroid hormon replasman tedavisi öncesi subklinik hipotiroidisi olan 25 hasta ayrıca değerlendirmeye alındığında, AKBM ölçümleri sonucunda tiroid replasman tedavisi sonrası; SKB, DKB ve OKB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Subklinik hipotiroidili hasta grubu 40 yaş altı ve 40 yaş ve üstü olarak iki grupta incelendiğinde; SKB, DKB ve OKB açısından tedavi ile her iki grupta da farklılık saptanmamıştır. Literatürde subklinik hipotiroidizm ile hipertansiyon arasındaki ilişki açısından çelişkili veriler bulunmaktadır.³⁰⁻³³ Tüm hasta grubunun aksine, SKB ve OKB’de istatistiksel anlam içeren fark olmamasında analizden 4 hastanın çıkarılması etkili olmuş gözükmektedir.

Nondipper kan basıncı profiline sahip hastalarda daha fazla hedef organ hasarı ve kardiyovasküler olay saptanmaktadır. Bunlara örnek olarak sol ventrikül hipertrofisi, aterosklerotik plak ve intima media kalınlığında artış, proteinüride artış ve artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite gösterilebilir.¹³⁻²¹ Bu nedenle nondipping kan basıncı profilinin normotansif insanlar için de masum olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca nondipper bireylerde esansiyel hipertansiyon gelişme riski de daha fazla bulunmuştur.⁸⁴

Kanbay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bilinen tiroid hastalığı olmayan, hipertansif ve normotansif bireyler dipper ve nondipper olarak iki gruba ayrılmış, dipper bireylerde serum sT3 düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmış ve düşük sT3'ün hipotiroidizm olmasa da hipertansiyon gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.³⁴ Ayrıca daha önce merkezimizde yapılan çalışmada da, hipotiroidili hasta grubunda ötiroid gruba kıyasla; SKB, DKB ve OKB açısından dipping miktarı daha az (mutlak değer olarak) ve nondipper hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur.³⁵

Çalışmamızın sonunda tüm populasyonda SKB, DKB ve OKB için nondipper hasta sayısında anlamlı bir azalma saptanamamıştır. Çalışmamızda kan basıncı değerlerinin yaşla ilişkisinin gösterilmesi, nondipping kan basıncı profili üzerine de yaşın önemli bir faktör olabileceğini düşündürdüğünden, hastalar 40 yaş altı ve 40 yaş ve üstü olmak üzere yine iki grupta incelenmiştir.

40 yaş ve üstü hastalarda, nondipper hasta sayısında çalışma sonrası öncesine göre anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. 40 yaş altındaki hastalar

incelendiğinde, nondipper hasta sayısındaki azalmanın daha belirgin olduğu ve diyastolik nondipper hasta sayısındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaştığı saptanmıştır (p:0,046). Literatürde hipotiroidinin özellikle DKB'yi yükseltici etkisinin olduğu bilinmektedir.^{27,29,91} Ayrıca daha önceki bir çalışmada da diyastolik nondipping kan basıncı profilinin hipotiroidili hastalarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Yine hipotiroidizm tedavisinin diyastolik kan basıncında azalmaya neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.^{27,29} Ancak günümüze kadar tiroid hormon replasman tedavisinin hipotiroidili hastalarda diyastolik nondipper patern üzerine etkilerini gösteren bir bulgu bulunmamaktadır. **Çalışmamız, 40 yaş altı hipotiroidili hastalarda tiroid replasman tedavisi ile diyastolik nondipping profilin azalabildiğini gösteren literatürdeki ilk çalışmadır.**

Ancak çalışmamızın zayıf yönü hasta sayısının azlığıdır. Daha fazla hasta sayısı ve özellikle genç hipotiroidili hastaların dahil edildiği çalışmalarla bu sonucun desteklenmesi gerekmektedir. Yine daha fazla genç hipotiroidili hasta içeren çalışmalar, tiroid replasman tedavisinin bu grupta SKB ve OKB nondipping paterni üzerine etkisini daha net olarak ortaya koyacaktır.

Başlangıçta subklinik hipotiroidisi olan 25 hasta nondipper profildeki değişiklik açısından incelendiğinde SKB, DKB ve OKB açısından nondipper hasta sayısında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik saptanmamıştır. Ancak subklinik hipotiroidisi olup 40 yaş altında olan hastalar (12 hasta) ayrıca incelendiğinde, DKB açısından nondipper olan 5 hastadan 3'ünün düzeldiği,

2'sinin nondipper olarak sebat ettiği görülmüş, ancak bu farkın muhtemelen hasta sayısının çok az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlılığa yaklaştığı, fakat anlamlı düzeye ulaşmadığı görülmüştür (p:0,083). Subklinik hipotiroidinin ne zaman ve kimlerde tedavi edilmesi gerektiği ve tedavi ile ortaya çıkabilecek olumlu değişiklikler hala tartışma konusudur.^{43,44,57} Çalışmamızda saptanan bu veri her ne kadar anlamlı kabul edilebilir istatistiksel değişiklik göstermese de, nondipper kan basıncı profilinin kardiyovasküler etkileri göz önüne alındığında, subklinik hipotiroidisi olan genç hastaların tedavi edilmesi gerekliliğini telkin etmektedir. Yine de özellikle genç yaş grubundaki subklinik hipotiroidili hastalarda daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalar ile, tiroid hormon replasman tedavisinin nondipping kan basıncı paterni üzerine etkisinin incelenmesi yerinde olacaktır.

Hipotiroidizmde, serum total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış görülebilmekte,^{35,42,52} ve tiroid hormon replasman tedavisi ile LDL kolesterol ve total kolesterol düzeyinde azalma saptanabilmektedir.¹⁰⁰ Bizim çalışmamızda ise tedavi ile LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı bir fark oluşmamasına katkıda bulunmuş olabilir. Yine hastaların ötiroid halde buldukları sürenin uzaması da LDL kolesterolün daha fazla düşmesi ile sonuçlanabilir. Daha önce yapılmış olan bir çalışma gibi¹⁰⁰, bizim çalışmamızda da tiroid hormon replasman tedavisinin trigliserid düzeylerine etkisi saptanmamıştır. AKŞ düzeyi değerlendirildiğinde

tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında yine anlamlı bir istatistiksel fark bulunamamıştır.

Hipotiroidinin hemoglobin sentez bozukluğu, menorajiye bağlı kan kaybı, folik asit ve vitamin B12 emilim bozukluğu ile anemiye neden olduğu bilinmektedir.³⁶ Çalışmamızda, tiroid replasman tedavisi öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri kıyaslandığında, tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanmıştır. Bu bulgu, hipotirodizm tedavisinin aneminin düzelmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmekle birlikte –her ne kadar hastalar çalışmamıza alındıkları esnada anemiye yönelik tedavi almıyor olsalar da– ilk hemoglobin ölçümü sonrası anemiye yönelik bir tedavi yapıp yapılmadığı bilinemediğinden bu sonucun dikkatle değerlendirilmesi uygundur.

6.SONUÇ

Çalışmamızda, ilk kez tiroid hormon replasman tedavisinin, özellikle genç hipotiroidili hastalarda dipping profili üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, subklinik hipotiroidili genç hastalarda da tiroid hormon replasman tedavisinin nondipping profil üzerine olabilecek olumlu etkilerinin, daha fazla hasta içeren çalışmalarla yeniden değerlendirilmei, bu hastaların tedavi edilmesi gerekliliğini daha net olarak ortaya koyabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7:481-93
2. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clafk F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43:55-68.
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160:526-34.
4. 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; 87:489-99.
5. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1095-104.
6. Fitzgerald PA. Disease of the thyroid gland. In: McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM, editors. *Current Medical Diagnosis and Treatment* 2007. 46th edition; 1138 –70.
7. Hinman AT, Engel BT, Bickford AF. Portable blood pressure recorder accuracy and preliminary use in evaluating intradaily variations in pressure. *Am Heart J*. 1962; 63:663– 8.
8. 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; 46:156-61.
9. Burr ML, Dolan E, O'Brien EW, O'Brien ET, McCormack P. The value of ambulatory blood pressure in older adults: the Dublin outcome study. *Age and Ageing* 2008; 37: 201–6.
10. Niiranen TJ, Hänninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: The Finn-Home study. *Hypertension* 2010 Jun; 55(6):1346-51.

11. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *Jama*. 1988; 259:225-8.
12. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertension*. 2002; 40:795-6.
13. Madin K, Iqbal P. Twenty four hour ambulatory blood pressure monitoring: a new tool for determining cardiovascular prognosis. *Postgrad Med J* 2006; 82:548-51.
14. Hermida RC. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the mapec study. *Chronobiol Int* 2007; 24(4):749-75.
15. Morgan TO. Is non-dipping status a predictor of cardiac morbidity? *J Hypertens* 2002; 20:1469-71.
16. Ingelsson E, Bjorklund-Bodegard K, Lind L, Arniöv J, Sundström J. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006; 295:2859-66.
17. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 2004; 22:273-80.
18. Pierdomenico SD, Lapenna D, Guglielmi MC, Constantini F, Romano F, Schiavone C, et al. Arterial disease in dipper and non-dipper hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997; 10:511-18.
19. Bianchi S, Bigazze R, Campese VM. Altered circadian blood pressure profile and renal damage. *Blood Press Monit* 1997; 2:339-45.
20. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Guerrieri M, et al. Altered circadian blood pressure profile and prognosis. *Blood Press Monit* 1997; 2:347-52.
21. Ohkubo TA, Howzawa AA, Yamaguchi JB, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-H blood pressure: The Ohasama study. *J Hypertens* 2002; 20:2183-9.
22. Crowley WF Jr, Ridgway EC, Bough EW, Francis GS, Daniels GH, Kourides IA, et al. Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. Response to gradual thyroxine replacement. *N Engl J Med* 1977; 296:1-6.

23. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004; 24(1):1-13.
24. 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.
25. 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.
26. Dagne 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.
27. 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.
28. Gumieniak O, Perlstein TS, Hopkins PN, Broen NJ, Murpley LJ, Jeunemaitre X, et al. Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3455-61.
29. 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; 87:1996-2000.
30. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2002;125:421-5.
31. Luboshitzky R, Herer P. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004; 254:262-6.
32. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P. et al. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: A community-based study. *Clinical endocrinology* 2006. 65, 486-91
33. Ashizawa K, Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Sera N, Hida A. et al. Metabolic cardiovascular disease risk factors and their clustering in subclinical hypothyroidism. *Clinical Endocrinology* 2010; 72, 689-95
34. 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.

35. İnal S. Aşkar ve subklinik hipotiroidinin non dipper kan basıncı paterni gelişimine etkisi. Uzmanlık Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, 2008.
36. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. Tiroid bezi in : Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. 8.Baskı. Güneş Tıp Kitapevleri. 2009. 209- 79.
37. Jameson JL WA, Tiroid bezi hastalıkları. 15. ed. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, ed. F.A. Braunwald E, Kasper DL. 2004: Nobel Tıp Kitabevleri & McGraw-Hill Companies. 2061-69.
38. Koloğlu S, Erdoğan G. Tiroid genel görüş ve bilgiler. İn: Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. Baskı. MN medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı 155-72.
39. Ladenson P, Kim M. Thyroid. İn: Goldman L, Ausiello D. Cecil textbook of medicine. 23rd. Edition. 2008.1698-713
40. Singer A. Çev: Aral Y. Tiroid işlevlerinin değerlendirilmesi. İn: Lavin N. Endokrinoloji ve Metabolizma El Kitabı. Üçüncü baskı. Güneş Kitapevi.2006. 373-83
41. Hersman JM. Çev: Aral Y. Hipotiroidizm ve hipertiroidizm. İn: Lavin N. Endokrinoloji ve Metabolizma El Kitabı. Üçüncü baskı. Güneş Kitapevi.2006. 396-400
42. Uzunalımoğlu A. Hipotiroidi. İn: Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji temel ve klinik. 2. Baskı. MN medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı. 211-26
43. Papi G, Uberti Ed, Betterle C, Carani C, Pearce EN, Braverman LE et al. Subclinical hypothyroidism. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity 2007, 14:197–208
44. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH,et al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004; 291:228–38.
45. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study on the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:3221–6.
46. Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, Dohan O, Farkas I, Sajgo M, et al. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. Clin Endocrinol 1997; 47:87-92.

47. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, Wayne S, Baumgartner RN, Garry PJ. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid* 2003; 13:595-600.
48. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005; 165:2467-72.
49. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, Rodondi N. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008; 148:832-45.
50. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2998-3007.
51. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005; 165:2460-6.
52. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29:76-131.
53. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2064-7.
54. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295:1033-41.
55. Pearce EN, Yang Q, Sawin CT, Vasan RS. Relation of thyroid hormone status to incident cardiovascular disease and mortality in the Framingham Heart Study. *Proceedings of the Endocrine Society 88th Annual Meeting; Boston, MA; 24-27 June 2006; Endocrine Society Press, Chevy Chase, MD; 2006; abstract 42-1.*
56. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292:2591-9.

57. 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.
58. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4585-90.
59. Sutters M. Systemic Hypertension. İn:McPhee SJ, Papadakis MA. Current medical diagnosis & treatment. forty-sixth edition. 2007; 429-59.
60. Victor RG. Arterial Hypertension İn: Goldman L, Ausiello D. Cecil textbook of medicine. 23rd. Edition. 2008; 430-50.
61. Nolan CR, çev:Yavuz A. Hipertansiyonlu hasta. İn:Schrier RW. Nefroloji El Kitabı. 6. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri.242-65
62. 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.
63. Altun B, Arici 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.
64. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation.* 2000; 1013:329-35.
65. 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.
66. 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.
67. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53:96–104.

68. Sega 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;16:1585–92.
69. 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. *Circulation* 1997; 95:1464–70.
70. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; 29:22–9.
71. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69:1175-80.
72. 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;12:469–73.
73. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8:311–5.
74. Mallion JM, Clerson P, Bobrie G, Genes N, Vaisse B, Chatellier G. Predictive factors for masked hypertension within a population of controlled hypertensives. *J Hypertens* 2006; 24:2365-70.
75. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25:2193-8.
76. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension* 2005; 45:240-5.
77. Boggia, J, Li, Y, Thijs, L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370:1219-29.
78. Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Van Hoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991; 67:723–7.

79. 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.
80. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international data base. *Hypertension* 1997; 29:30-9.
81. Birkenhäger AM, Meiracker AH van den. Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile. *The Netherlands journal of medicine*. 2007. Vol: 65; 127-31.
82. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2009; 169(9):874-80.
83. Liu M, Takahashi H, Morita Y, Maruyama S, Mizuno M, Yuzawa Y, et al. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003; 18: 563–9.
84. 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.
85. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347:797-805.
86. Voros P, Lengyel Z, Nagy V, Németh C, Rosivall L, Kammerer L. Diurnal blood pressure variation and albuminuria in normotensive patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2257-60.
87. Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2006; 166:846-52.
88. Pickering TG, Phil D, Shimbo D, Haas D. Ambulatory Blood-Pressure Monitoring. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354:2368-74.
89. 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.

90. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res.* 2004; 59:31-50.
91. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001; 344:501-9.
92. Dernellis J, Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J* 2002;143:718-24.
93. Saltiki K, Voidonikola P, Stamatelopoulos K, Mantzo E, Papamichael C, Alevizaki M. Association of Thyroid function with Arterial Pressure in Normotensive and Hypertensive Euthyroid individuals: A cross-sectional study. *Thyroid Research* 2008, 1:3.1-6
94. Iqbal A, Figenschau Y, Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: The Tromso study. *J Hum Hypertens.* 2006; 20:932-6.
95. Faber J, Petersen L, Wiinberg N, Schifter S, Mehlsen J. Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 2002;12: 319–24.
96. Arem R, Rokey R, Kiefe C, Escalante DA, Rodriguez A. Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy. *Thyroid.* 1996; 6:397–402.
97. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2003;88: 3731–7.
98. Ferreira MM, Teixeira PF, Mansur VA, Reuters VS, Almeida CP, Vaisman M. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Normotensive Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(6):756-62.
99. McGowan NJ, Gough K, Padfield PL. Nocturnal dipping is reproducible in the long term. *Blood Press Monit.* 2009 Oct; 14(5):185-9.
100. Tagami T, Tamanaha T, Shimazu S, Honda K, Nanba K, Nomura H et al. Lipid profiles in the untreated patients with hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with hashimoto thyroiditis. *Endocrine Journal* 2010; 57(3):253-8

8.ÖZET

Hipotiroidili Hastalarda Tiroid Hormonu Replasman Tedavisi Sonrası Ambulatuvar Kan Basıncı Profilineki Değişiklikler

Hipotiroidizm, toplumda sık karşılaşılan bir hastalıktır. Hipotiroidizmin diyastolik tipte daha fazla olmak üzere hipertansiyona neden olabileceği bilinmektedir. Gece kan basıncında beklenen düşüşün olmadığı hasta grubu anlamında kullanılan nondipper bireylerde, dipper bireylere göre hedef organ hasarı sıklığının arttığı ve esansiyel hipertansiyon gelişme riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Hipotiroidizmin nondipper kan basıncı profili gelişimine de neden olabileceği düşünülmektedir. Biz bu çalışmada, aşikar ve subklinik hipotiroidili normotansif hastalarda tiroid hormon replasman tedavisi öncesi ve sonrası 24 saatlik AKBM ile kan basıncı profilinde ortaya çıkan değişiklikleri belirlemeyi amaçladık.

Çalışmaya, 2008 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde hipertansiyonu olmayan, aşikar ve subklinik hipotiroidi hastalarını içeren bir çalışma için takibe alınmış 29 hasta dahil edildi. Hastalarda hipotiroidi mevcutken kan basıncı profili incelemesi amacı ile AKBM ile değerlendirme yapılmıştı. AKBM sonrası hormon replasman tedavisi başlanmış olan bu hastalar, ötiroid hale geldikten sonra tekrar AKBM incelemesine alındı. Tiroid replasman tedavisi öncesi ve sonrası AKBM ölçümleri ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldı.

Tedavi sonrası LDL kolesterol ve trigliserit seviyesinde bir değişiklik saptanmazken, hemogloblin seviyesinde anlamlı bir artış bulunmuştur. Yine tiroid

replasman tedavisi sonrası tüm hastaları içeren grupta ve 40 yaş ve üstü hastalarda sistolik ve ortalama kan basıncı değerlerinde artış saptanmıştır. Hastalar ötiroid hale getirildikten sonra, sadece 40 yaş altı hipotiroidili olgularda diyastolik nondipper hasta sayısında anlamlı bir azalma saptanmıştır (p:0,046). 40 yaş altında olup tedavi öncesi subklinik hipotiroidili olan hastalarda da DKB açısından nondipper hasta sayısında bir azalma saptanmış ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlılığa yaklaştığı, fakat anlamlı düzeye ulaşmadığı bulunmuştur (p:0,083).

Sonuç olarak çalışmaya alınan hasta sayısı az olmakla birlikte, tiroid hormon replasman tedavisinin özellikle genç popülasyonda nondipper hasta sayısını azaltabileceği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidizm, hipertansiyon, 24 saat ambulatuvar kan basıncı, tiroid hormon replasman tedavisi

9.SUMMARY

The Changes of ABPM Data In Hypothyroidism Patients After Thyroid Hormone Replacement Therapy

Hypothyroidism is a common disease and is known to cause hypertension, especially diastolic hypertension. Nondippers are individuals with absence of anticipated nocturnal decrease in blood pressure and increased incidence of target organ damage and a more incidence of essential hypertension. It has been shown that hypothyroidism can cause nondipper blood pressure pattern. We aimed to investigate the effect of thyroid hormone replacement therapy in overt and subclinical hypothyroidism on the blood pressure pattern via 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

29 normotensive patients with overt and subclinical hypothyroidism, that had been diagnosed in 2008, were evaluated. All participants underwent 24-h ABPM evaluation before and after thyroid hormone replacement therapy. Before the second ABPM evaluation all patients were euthyroid. The analysis of ABPM datas were compared.

The change of fasting serum LDL and triglyceride levels were not statistically significant. Hemoglobin level was significantly higher after therapy. In our whole study group and in the patients who were older than 40 years old, day time and 24 hour systolic and mean blood pressure were significantly higher in patients after they received thyroid hormone replacement therapy compared with the datas measured before they received therapy. After therapy the decrease of non-dippers number was statistically significant just in the group which

included patients younger than 40 years old (p:0,046). The number of diastolic non-dipper individuals decreased from 5 to 2 with thyroid replacement therapy in patients who were younger than 40 years old and had subclinical hypothyroidism before treatment (p:0,083).

Consequently, although limited number of participants we believe that thyroid hormone replacement therapy can improve dipping profile, especially in the young population.

Key words: Hypothyroidism, hypertension, 24-hr ambulatory blood pressure, thyroid hormone replacement therapy

10.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Hüseyin

Soyadı: Köseoğlu

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara/20.05.1982

Telefon:05053404677

E-mail:huseyinko@yahoo.com

Eğitimi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı 2011

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi 2006

Konya Meram Fen Lisesi 1999

Ankara Çankaya Anadolu Lisesi 1996

Welfen Gymnasium-Almanya 1993

Yabancı Dili: İngilizce, Almanca

Katıldığı Kongre ve Seminerler

4. Gazi İç Hastalıkları Günleri (2007)

5. Gazi İç Hastalıkları Günleri (2008)

2. Ankara Tıp İç Hastalıkları Günleri (2008)

6. Gazi İç Hastalıkları Günleri (2009)

Hacettepe İç Hastalıkları 15. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu (2010)

7. Gazi İç Hastalıkları Günleri (2010)