



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

**HİPOTİROİDİNİN DİÜRNAL KAN BASINCI
VARYASYONU ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. YETER MAHMUTOĞLU

ANKARA
2011



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

**HİPOTİROİDİNİN DİÜRNAL KAN BASINCI
VARYASYONU ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. YETER MAHMUTOĞLU

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. OSMAN KAFTAN

ANKARA
2011

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında değerli yardım ve katkılarını benden esirgemeyen tez danışmanı hocam Prof. Dr. Osman Kaftan'a; Uzmanlık eğitimime bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren hocalarım Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D. Başkanı Prof. Dr. F. Cansel Türkay'a, Prof. Dr. Ali Koşar'a, Prof. Dr. Dinçer Fırat'a, Prof. Dr. Ali Akçay'a, Prof. Dr. Hamide Kart Köseoğlu'na, Doç. Dr. Feridun Karakurt'a, Doç. Dr. Özlem Şahin Balçık'a, Yrd. Doç. Dr. Işılray Nadir'e ;

Uzmanlık eğitimim boyunca mesai ve nöbetlerde pek çok şeyi paylaştığımız asistan arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan ve uzmanlık eğitimim boyunca da beni hiç yalnız bırakmayan değerli annem ve babama en içten teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Yeter MAHMUTOĞLU

ÖZET

Serum tiroid uyarıcı hormonun (TSH), serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) hormonunun normal sınırlarda bile diüurnal kan basıncı ritmi üzerine etkisinin olduğu düşünülmektedir. Gece beklenen kan basıncı düşüşünün olmadığı hasta grubu olan nondipper bireylerde hedef organ hasarı, yeni kardiyovasküler olay gelişmesi, böbrek yetmezliği dipper bireylerden daha fazla olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda; hipotiroidili hastalarda TSH ile AKBM parametrelerinden SKB, DKB, OKB arasındaki muhtemel ilişkiyi ve TSH'nın diüurnal kan basıncı ritmi üzerine olan etkisini araştırdık. Çalışmaya Haziran 2010 ve Nisan 2011 tarihleri arasında, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi genel dahiliye ve endokrinoloji polikliniklerinde tanı almış normotansif ve hipertansif hipotiroidi hastalarından çalışma kriterlerine uyan toplam 120 hasta(100 kadın-20 erkek) dahil edildi. Kontrol grubu olarak genel dahiliye poliklinigine basvuran 120 sağlıklı ve ötiroid birey (101 kadın-19 erkek) alındı. Ancak kontrol grubundan 11, hipotiroidi grubundan ise 3 denek ölçümleri aksatmaları, beklenmeyen çalışma dışında kalma istekleri vb nedenlerle çalışmadan çıkarıldıklarından kontrol grubunda 109(90 kadın- 19 erkek) ve hipotiroidi grubunda 117 (100 kadın- 17 erkek) hasta ile çalışma tamamlandı.

Hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre diyastolik ve ortalama kan basıncı değerlerinin daha yüksek olduğunu gözlemledik (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.018$). Ancak hipotiroidi ve kontrol gruplarını SKB, DKB ve OAB 'daki dipping ve nondipping parametreleri açısından karşılaştırdığımızda hipotiroidi

grubunda nondipper birey yüzdesi fazla olmakla birlikte kontrol grubuyla arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptamadık ($p>0.05$). Hipotiroidi grubunda hipertansiyon görülme sıklığının daha fazla olduğunu gözlemledik ($p=0.003$). Gündüz DKB ortancası TSH düzeyi yüksek olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı miktarda yüksek saptadık ($p=0.008$). Ancak, hipotiroidi hastalarında TSH düzeyi ile Total SKB ve DKB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığını gözlemledik ($p>0.05$). Aşikar ve subklinihipotiroidi grubunda HDL kolesterol değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiş iken ($p>0.05$); total kolesterol (sırasıyla $p=0.006$, $p=0.029$), LDL kolesterol (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.039$) ve trigliserid (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$) değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk.

Bu çalışmada hipotiroidili hastalarda dislipidemi, OAKB ve diyastolik hipertansiyon sıklığının daha fazla olduğunu gözlemledik. Özellikle SKH'li hastalarda dislipidemi olayının daha fazla olduğunu saptadık. Literatürde SKH ile dislipidemi arasındaki ilişki henüz netlik kazanmadığı için çalışmamızla bu konuda literatüre katkıda bulunduğumuzu düşünüyoruz. Literatürde hipotiroidili hastalarda nondipping profilin daha sık olduğunu düşündüren bilgiler yayınlanıyor olmasına rağmen biz çalışmamızda SKB, DKB ve OAB değerleri için hipotiroidi grubunda nondipper birey sayısını kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde saptamadık. Bu konudaki bilgilerin netlik kazanması için daha fazla hasta sayılı ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidi, kan basıncı, dipping, nondipping, hiperlipidemi

ABSTRACT

It is considered that serum thyroid stimulating hormone (tsh), free T3 (fT3) and free T4 (fT4) hormone effect the diurnal pattern of blood pressure even these hormones within normal levels. Non-dipper subjects, who have not physiologic decrease of blood pressure in night, have more tendency to end organ damage, new cardiovascular problems and renal insufficiency than dipper ones.

In our study, we investigated the relationship between TSH and ambulatory blood pressure monitoring parameters which are systolic/ diastolic/ mean blood pressures and the effect of TSH on diurnal ryhtym.

One hundred and twenty normo or hypertansive patients(m/f: 20/100) in whom hypothyroidism was diagnosed at the Internal Medicine and Endocrinology Department of the Medical Faculty of Fatih University between June 2010 and April 2011 were included in the present study. The control group comprised 120 subjects (m/f: 19/ 101) who are euthyroid and have no any disease. But, eleven of controls and three of patients were unwilling on the study process; so study was completed with 109 controls (m/f: 19/90) and 117(m/f: 17/100) patients.

We determined that mean and diastolic blood pressure measurements were higher in hypothyroidic group when compared to healthy ones($p=0.001$, $p=0.018$). But, when we compared dipping and non-dipping parameters of systolic, diastolic ad mean blood pressures in patient and control groups;

although nondipper subjects were much more in patients; there was no statistical significance ($p>0.05$). We observed that, incidence of hypertension is higher in patients with hypothyroidism ($p=0.003$). Daytime median diastolic blood pressure was higher in patients with higher TSH levels ($p=0.008$). But, there was no significant relationship between total SBP, DBP and TSH in our study ($p>0.05$).

Total cholesterol, LDL and trygliceride levels (respectively $p=0.006$, $p=0.029$, $p=0.007$, $p=0.039$, $p<0.001$, $p<0.001$) but not HDL cholesterol levels were significantly higher in patients with apparent or subclinical hypothyroidism.

In this study, we observed that dyslipidemia, mean ABP and diastolic hypertension were more often in patients with hypothyroidism. Especially, in patients with subclinical hypothyroidism dyslipidemia had higher incidence. There was no obvious relationship between SKH and dyslipidemia in previous reports. Because of that, our study has been contributed to the literature. Although previous reports have concluded that nondipping pattern is more frequent in patients with hypothyroidism, we didn't observed any relationship between SBP, DBP, MBP and hypothyroidism. Further large studies are required to evaluate this relationship.

Keywords: Hypothyroidism, blood pressure, dipping, non dipping, hyperlipidemia

KISALTMALAR

T3	:Triiyodotironin
T4	:Tiroksin, tetraiyodotironin
TSH	:Tirotropin, tiroidstimüle 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	:Tiroidperoksidaz
MİT	:Monoiyodotirozin
DİT	:Diiyodotirozin
TBG	:Tiroksin bağlayanglobulin
SKH	:Subklinikihipotiroidi
KB	:Kan basıncı
SKB	:Sistolik kan basıncı
DKB	:Diyastolik kan basıncı
OAB	:Ortalama arter basıncı
AKBM	:Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu
HT	:Hipertansiyon
ACE	:Anjiyotensindönüştürücü enzim
RAAS	:Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
VKİ	:Vücut kitle indeksi
AKS	:Açlık kan şekeri
LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. HİPERTANSİYON.....	3
2.1.1 Tanım, fizyopatoloji ve sınıflama	3
2.1.2. Epidemiyoloji	6
2.1.3. Kan Basıncının Ambulatuvar İzlemi ve Hedef Organ Hasarı	8
2.2. TİROİD BEZİ VE FONKSİYONLARI	14
2.2.1. Tiroid Bezi Anatomi ve Histolojisi.....	14
2.2.2. Tiroid Hormon Biyosentezi ve Salınımı	15
2.2.3. Tiroid Hormon Transportu ve Metabolizması	16
2.2.4. Tiroid Hormonların Biyolojik Etkileri	17
2.2.5. Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi.....	18
2.3. HİPOTİROİDİZM.....	19
2.3.1. Etyoloji ve İnsidans.....	19
2.3.2. Klinik Bulgular.....	22
2.3.3. Laboratuvar Bulguları	23
2.3.4. Subklinik Hipotiroidi	24
2.4. HİPOTİROİDİZİMDE HİPERTANSİYON MEKANİZMASI VE KLİNİK ÖNEMİ ...	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Hasta –Kontrol grubu seçimi	30
3.2. Laboratuvar Metodları.....	31
3.3. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçüm Tekniği	31
3.4. İstatistiksel Analizler.....	32

4. BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA.....	60
6.SONUÇ.....	72
7.KAYNAKLAR.....	73

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1 Ofis Kan Basıncı Değerlerinin Evrelendirilmesi (JNC-VII) [27]	5
Tablo 2 Erişkinle riçin Kan Basıncı Evrelemesi (ESC/ESH 2007).....	6
Tablo 3 AKBM İçin Majör Klinik Endikasyonlar.....	9
Tablo 4 Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümünün Normal Değerleri	10
Tablo 5 Kan Basıncının Diürnal Ritminin Bozulmasının Nedenleri	13
Tablo 6 Hipotiroidizmin Sınıflandırılması	20
Tablo 7 Hipotiroidizmin Etyolojisi	21
Tablo 8 Hipotiroidinin Belirti ve Bulguları	23
Tablo 9 Çalışma Gruplarında Fiziksel Özellikler.....	36
Tablo 10 Kontrol ve Hipotiroidi Gruplarında TSH, sT3 ve sT4 Değerleri	37
Tablo 11 Çalışma Gruplarında Laboratuar Parametreleri	38
Tablo 12 Çalışma Gruplarında Gündüz ve Gece Kan Basıncı Değerleri.....	41
Tablo 13 Çalışma Gruplarında Dipping Değerleri.....	42
Tablo 14 Çalışma Gruplarında Dipping ve Non-dipping Patern Dağılımı	43
Tablo 15 SKB, DKB ve OAKB Dipper ve Non-Dipper Gruplarda TSH, sT3 ve sT4 Değerleri	44
Tablo 16 Subklinik ve Aşık Hipotiroidi Gruplarında TSH, sT3 ve sT4 değerleri	47
Tablo 17 Sub-klinik (n=85) ve Aşık (n=25) Hipotiroidi Gruplarında Gündüz ve Gece Kan Basıncı Değerleri.....	49
Tablo 18 Hipotiroidi Gruplarında Dipping Değerleri	50
Tablo 19 Hipotiroidi Gruplarında Dipping ve Non-Dipping Patern Dağılımı	51
Tablo 20 Hipotiroidi Hastalarında SKB, DKB ve OAKB Kan Basıncı Dipper ve Non-Dipper Gruplarda TSH, sT3 ve sT4 Değerleri.....	52
Tablo 21 Kontrol ve Sub-klinik Hipotiroidi Gruplarında Laboratuar Parametreleri	54
Tablo 22 Kontrol (n=105) ve Sub-klinik (n=85) Hipotiroidi Gruplarında Gündüz ve Gece Kan Basıncı Değerleri.....	56
Tablo 23 Gündüz ve Gece SKB, DKB Ortancaları	57
Tablo 24 Çalışma Gruplarında GFR Ortancaları.....	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Kontrol ve Hipotroidi gruplarında cinsiyet dağılımı	34
Şekil 2: Çalışma gruplarında yaş ortalamaları	35
Şekil 3: Kontrol ve Hipotroidi gruplarında TSH, sT3 ve sT4 ortancaları.....	37
Şekil 4: Gruplara göre SKB ortalamaları.....	41
Şekil 5: Gruplara göre DKB ortalamaları.....	41
Şekil 6: Gruplara göre OAKB ortalamaları	41
Şekil 7:Sub-klinik ve Aşikar Hipotroidi gruplarında cinsiyet dağılımı	46
Şekil 8:Sub-klinik ve Aşikar Hipotroidi gruplarında yaş ortalamaları.....	46
Şekil 9: Sub-klinik ve Aşikar Hipotroidi gruplarında TSH, sT3, sT4 ortancaları	47
Şekil 10:Hipotroidi Gruplarında SKB ortalamaları	49
Şekil 11:Hipotroidi Gruplarında DKB ortalamaları	49
Şekil 12:Hipotroidi Gruplarında OAKB ortalamaları	49
Şekil 13: Kontrol ve sub-klinik SKB ortalamaları	56
Şekil 14: Kontrol ve sub-klinik DKB ortalamaları	56
Şekil 15: Kontrol ve sub-klinik OAKB ortalamaları	56
Şekil 16:Gündüz ve Gece SKB, DKB ortancaları.....	57

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT) kardiyο-serebrovasküler hastalıklar ve son dönem bōbrek hastalığı gelişiminde bilinen önemli risk faktörlerinden birisidir. Ambulatuvar kan basıncı izlemi, kan basıncının 24 saat boyunca kontrol altında olup olmadığını ve ileride ortaya çıkabilecek hipertansiyon komplikasyonlarını ve kardiyovasküler morbiditeyi öngörmede önemli bilgiler sağlamaktadır. Ayrıca, Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (AKBM)'nin kan basıncında oluşan diüurnal ritmi görmek, beyaz önlük hipertansiyonunu dışlamak, gizli hipertansiyonu saptamak (masked HT), antihipertansif tedavinin gece boyunca da yeterliliğini değerlendirmek ve noktüurnal kan basıncı düşüşünü tespit etmek gibi ek faydalarının da olduğu gösterilmiştir [1-2]. Yapılan çalışmalarda AKBM'nun, klinikte alışlagelmiş konvansiyonel yöntemle elde edilen kan basıncı ölçümlerine göre prognostik değerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir [3-6]. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü sonucuna göre sistolik ve diyastolik kan basıncı gece ortalaması gündüz ortalamasından %10 fazla düşmesi dipping patern olarak tanımlanırken; gece gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamasındaki fark %10'dan daha az ise nondipping patern olarak tanımlanmaktadır [7-9]. Bilimsel verilere göre; nondipping paterne sahip olan hastalarda dipping hipertansiflere göre hedef organ hasarı ve kardiyovasküler hastalık riski daha fazladır [8, 10]. Yine aynı şekilde, nondipping paterne sahip bireylerde dipping paterne sahip bireylere göre; bōbrek hastalığının progresyon gösterdiği, sol ventrikül hipertrofisi gelişiminde hızlanma, koroner arter hastalığı,

serebrovasküler hastalık, obstrüktif uyku apne sendromu, insülin direnci sıklığının arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur [5, 8, 11-15].

Tiroid fonksiyon bozuklukları ile hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riski arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır [16-17]. Serum tiroid uyarıcı hormonun (TSH), serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) hormonunun normal sınırlarda bile diüurnal kan basıncı ritmi üzerine etkisinin olduğu düşünülmektedir [18-19]. Tiroid hormonu kardiyak outputu artırmakta ve sistemik vasküler rezistansı azaltmaktadır [20]. Hipotiroidizm, arteryal duvar kalınlığında artışa ve sertleşmeye (stiffness), aortik ateroskleroza ve vasküler direnç artışına neden olmaktadır [21-24]. Kanbay ve arkadaşları normal tiroid fonksiyonu ve hipertansiyonu olan hastalarda yaptıkları çalışmada normal sınırlarda bile düşük serum T3 düzeyine sahip hastalarda normalin üst sınırına yakın hastalara oranla 24 saat kan basıncı izlemi tetkikinde anlamlı olarak nondipping paternin daha sık olduğunu saptamışlardır [18].

Biz bu çalışmamızda normotansif ve hipertansif hipotiroidi hastalarında ambulator kan basıncı izlemi yoluyla hipotiroidinin nondipping patern gelişmesi üzerine olan muhtemel etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPERTANSİYON

2.1.1 Tanım, fizyopatoloji ve sınıflama

Hipertansiyon (HT), en basit şekliyle farklı zamanlarda kan basıncının (KB) tekrarlayan ölçümlerle normal kabul edilen sınırların üzerinde olması hali olarak tanımlanır. Günümüzde anormal sayılması gereken kan basıncı değeri konusundaki tartışmalar hâla devam etmektedir. Pickering 1972 yılında normal ve anormal kan basıncı arasında bir sınır olmadığını, mortalite ve arteriyel basınç ilişkisinin nicel olduğunu ve kan basıncı arttıkça prognozun kötüleştiğini belirtmiştir [25]. HT'yi, kardiyο-serebrovasküler hastalıklarının getirdiği morbidite ve mortalite riskini arttıran ve tedaviden fayda gören KB düzeyi olarak tanımlamak da mümkündür [26].

HT, etyolojisine göre esansiyel HT (primer, idiyopatik, birincil) ve sekonder HT (ikincil, nedeni bilinen) olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Esansiyel HT, henüz tam açıklanamayan nedenlerle, gösterilebilir hiçbir organ hastalığının başlatmadığı arteriyel hipertansiyondur. Hipertansif hastaların %90-95'i bu gruba girer. Sekonder HT ise bir nedene bağlı olarak ortaya çıkar ve daha çok 20 yaş altı ve 50 yaş üstü bireylerde görülür. Arteriyel kan basıncı; kalp debisi ve periferik arter direnci tarafından belirlenir ve aşağıdaki şekilde formüle edilebilir;

$$\text{Kan Basıncı} = \text{Kalp Debisi} \times \text{Periferik Arteriyel Direnç}$$

Bu denklemin bileşenlerini düzenleyen nöral, hümoral ve metabolik etkenler belirli bir dengede kaldıkça, kan basıncı 'normal' sayılan düzeylerde bulunmaktadır. Kalp debisinin veya arteryel direncin artması halinde bunların ürünü olan kan basıncı da artmakta, diğer ifadeyle hipertansiyon ortaya çıkmaktadır [27]. Primer hipertansiyonun sebebi kesin olarak ortaya konulamamıştır. Ancak kan basıncı yükselmesine yol açan pek çok mekanizmanın ayrı ayrı veya etkileşim halinde işlediği bilinmektedir. Bunlar arasında, genetik faktörler, sodyum, vücut sıvı volümü ve böbreklerin rolü, merkezi ve sempatik sinir sisteminin rolü, nörohümoral faktörler (renin, anjiyotensin, aldosteron), lokal vasküler faktörler, atriyel natriüretik hormon ve vazopressinin rolü sayılabilir. HT gelişiminde bu mekanizmaların yanı sıra; kalıtım, yaş, cins, ırk gibi değiştirilemez özellikteki nedenlerle sedanter yaşam şekli, düşük doğum ağırlığı, obezite, stres, beslenme alışkanlıkları gibi değiştirilebilir özellikteki faktörlerde önemli rol oynamaktadır.

HT'nin erken teşhisi ve tedavisindeki amaç, yol açtığı hedef organ hasarına bağlı komplikasyonları en aza indirmektir. Bu nedenle, yüksek riskli bireyleri saptamak, izlemek ve tedavi hedeflerini belirlemek amacıyla günümüze kadar yapılan çalışmalar ışığında çeşitli KB sınıflandırmaları yapılmaktadır. Bu amaçla periyodik olarak Avrupa HT Derneği - Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESH-ESC), Dünya Sağlık Örgütü, Amerikan Ulusal Birleşik Komitesi (JNC) HT'ye yaklaşım kılavuzu yayınlamaktadırlar. 2003 yılında yayınlanan JNC-VII Hipertansiyon Klavuzunun öngördüğü kan basıncı sınıflaması Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1 Ofis Kan Basıncı Değerlerinin Evrelendirilmesi (JNC-VII) [27]

Kan Basıncı Evresi	Sistolik KB (mmHg)	Diyastolik KB (mmHg)
Normal	<120	ve <80
Prehipertansiyon	120-139	veya 80-89
Evre 1 HT	140-159	veya 90-99
Evre 2 HT	>160	veya >100

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 daha yüksek olduğu düşünülerek Tablo 2’de verilen farklı bir sınıflama yapılmıştır [28].

Tablo 2 Erişkinler için Kan Basıncı Evrelemesi (ESC/ESH 2007)

Kategori	Sistolik Kan Basıncı		Diyastolik Kan Basıncı
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

2.1.2. Epidemiyoloji

Hipertansiyon, genel popülasyonun dörtte birini etkileyen, dünyaca önemli sağlık sorunlarından birisi olmakla birlikte prevalansı endüstrileşmiş ülkelerde yaşla birlikte artmaya devam etmektedir [29]. Tüm dünyada yaklaşık 1 milyar, ülkemizde ise yaklaşık 15 milyon insanda hipertansiyon olduğu tahmin edilmektedir. Hipertansiyon dünya çapında ölüm nedenleri arasında en önemli önlenilebilir risk faktörüdür. Günümüzde hem sistolik, hem de diyastolik kan basınçlarının kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı ve son dönem böbrek yetersizliği ile yakın ilişkisi bilinmektedir [28]. Birçok bilimsel verinin sonucuna

göre; kardiyo-serebrovasküler olaylar ve kronik böbrek hastalığı görülme sıklığı hipertansiyonun kontrol altına alınmasıyla birlikte azalmaktadır [30].

Ülkemizin, kan basıncının dağılımı ve prevalansı konusunda tüm erişkinlerimiz için geçerli sayılabilecek sonuçları, ilk defa rastgele örneklem yöntemi uygulanan, *TEKHARF* çalışması sağlamıştır. Bu çalışmada toplam 34 milyon tahmin edilen 20 yaş ve üzerindeki Türk erişkinlerinden -5 milyon erkek ve 6 milyon kadın olmak üzere -11 milyonu standart tanımlama ile hipertansiyonlu sayılmaktadır [31]. Bu tanım içerisinde kan basıncı normale inmiş olsa bile antihipertansif ilaç kullananların hepsi girdiği gibi kan basıncı sistolik >140 ve/veya diyastolik >90 mmHg bulunanlar girmektedir. Bu tahmine göre, tüm erişkin erkeklerin %30'u kadınların %35'i yüksek kan basıncına sahiptir. Prevalans 30-39 yaş grubunda %19 civarında iken 50-59 yaş grubunda erkeklerin yarısı, kadınların yarıdan fazlası hipertansiyonludur. 60 yaşını aşmış bireylerimizde ise, hipertansiyona her üç kişiden ikisinde rastlanmaktadır. [31] Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından yürütülen *Patent* çalışması (prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey) sonuçlarına göre erişkinlerde HT prevalansı %31.8 olarak rapor edilmiştir. Bu oranın kadınlarda (%36,1) erkeklerden (%27,5) daha fazla olduğu tespit edilmiş olup hipertansiyon prevalansının yaşla birlikte arttığı gözlenmiştir [32]. Aynı çalışmada erişkinlerin yaklaşık %40'ı hipertansiyon hastalığının farkında olmayıp hipertansif bireylerin %31'i tedavi almakta ve hatta tedavi alanların dahi % 20'sinde kan basıncı kontrolünün yetersiz kaldığı saptanmıştır [33].

Framingham Kalp Çalışmasında olguların 36 yıllık izlem verilerinde, izole sistolik hipertansiyonlu hastalarda normotansif bireylere göre koroner kalp hastalığı riskinin iki kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada, 55-65 yaş arası normotansif olan erkek ve kadınlarda 80-85 yaşında HT gelişme riski %90 olduğu rapor edilmiştir [31]. 55 yaş altındaki bireylerin yarıdan fazlasında ise 10 yıl içinde HT geliştiği ve erkeklere göre kadınlarda kardiyovasküler riskin daha az olduğu bulunmuştur [34].

2.1.3. Kan Basıncının Ambulatuvar İzlemi ve Hedef Organ Hasarı

Ambulatuvar kan basıncı izlemi, kan basıncının 24 saat boyunca kontrol altında olup olmadığını, ileride ortaya çıkabilecek hipertansiyon komplikasyonlarını ve kardiyovasküler morbiditeyi öngörmede önemli bilgiler sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda hipertansiyona bağlı beyin kanaması ve kalp krizinin daha çok sabaha doğru geliştiği bulunmuştur [35].

Burada en önemli nedenin etkin kan basıncı kontrolü sağlanmamış olması olarak düşünülmektedir. Bu nedenle 24 saat kan basıncı izlemi hastaların gece kan basıncı değerleri hakkında bilgi vermesi açısından önemlidir. 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 [28].

Hipertansif hastalarda ambulatuvar kan basıncı(AKB) izlemi özellikle son 10 yıl içinde büyük artış göstermiştir. Bunun başta gelen sebepleri ise non-

invaziv olarak bir gün içinde (gündüz ve gece) çok sayıda kan basıncı ölçümüne imkân tanıyabilmesi ve ambulatuvar kan basıncı ölçümünün yapılan çalışmalarda prognostik değerinin ofis kan basıncı ölçümünden daha iyi olduğunun ispatlanmış olmasıdır [36-37].

Ayrıca, AKBM'nun kan basıncında oluşan diüurnal ritmi görmek, beyaz önlük hipertansiyonunu dışlamak, gizli hipertansiyonu saptamak (masked HT), antihipertansif tedavinin gece boyunca da yeterliliğini değerlendirmek ve gece kan basıncı düşüşünü tespit etmek gibi ek faydalarının da olduğu gösterilmiştir [1, 38]. ESC/ESH 2007 Klavuzunda yayınlanan AKBM'nin baslıca endikasyonları tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3 AKBM İçin Majör Klinik Endikasyonlar

✓ 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

Ambulatuvar izlem işleminin başarılı olmasında hastanın bilgilendirilmesi, ölçüm yapılması için uygun ortamın hazırlanması, cihazın önemsiz gibi görünen bazı ayrıntılara özen gösterilerek bağlanması ve 24 saat sonra bilgilerin değerlendirilmesi aşamalarının hepsi önemli rol oynamaktadır. Çeşitli çalışmalar

baz alınarak yapılan değerlendirmede American Society of Hypertension ve British Hypertension Society tarafından ambulatuvar ölçümler için kabul edilen normal değerler tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4 Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümünün Normal Değerleri

	Normal	Yüksek
Gündüz ortalama	<135/85 mmHg	>140/90 mmHg
Gece ortalama	<120/70 mmHg	140/90 mmHg
24 saatlik ortalama	130/80 mmHg	135/85 mmHg

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü sonucuna göre sistolik ve diyastolik kan basıncı gece ortalaması gündüz ortalamasında %10 fazla düşmesine dipping patern olarak tanımlanırken; gece gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamasındaki fark %10'dan daha az ise nondipping patern olarak tanımlanmaktadır [35-37, 39]. Kan basıncı gece düşenler ve düşmeyenler diye bir sınıflandırma yapmanın gereği iki grup arasında kardiyovasküler morbitidenin farklı bulunmasından kaynaklanmıştır. Gündüz ve gece kan basıncı değerleri birbiriyle ilişkilidir ancak, literatürde birçok çalışmada HT'ye bağlı son organ hasarı gelişimini öngörme açısından gece kan basıncının gündüze göre daha değerli olduğu gösterilmiştir [40-42]. Bu bilgilere ek olarak aynı çalışmalarda nondipping paterne sahip bireylerde organ hasarı sıklığının daha yüksek ve hastalığın seyrinin göreceli olarak daha kötü olduğu belirtilmiştir [8, 10].

Nondipping paterne sahip olan hipertansif hastalarda etkin kan basıncı kontrolüne rağmen hedef organ hasarı, yeni kardiyovasküler olay gelişmesi, böbrek yetmezliği dipping paterne sahip hipertansif hastalardan daha fazla olduğu bulunmuştur [43-44]. Hipertansif hastalarda yapılan vaka kontrol çalışmalarında nondipping paterne sahip hastalarda hedef organ hasarının anlamlı derecede fazla olduğu gösterilmiştir [45]. Prospektif çalışmalarda ise gece kan basıncı düşüşü olmaması veya gece kan basıncının gündüzden yüksek olması kardiyovasküler hastalık için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir [8, 10, 46]. Literatürde nondipping paterne sahip bireylerde son organ hasarı gelişme riskinin ve kardiyovasküler morbiditenin arttığını ortaya koyan birçok prospektif ve kesitsel çalışma mevcuttur [8, 10-11, 47-49]. Bunlara örnek olarak sol ventrikül hipertrofisi [7], aterosklerotik plak ve intima media kalınlığında artış [50] ve proteinüride artış [51] verilebilir. Ayrıca Davidson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda nondipping patern varlığının; glomeruler filtrasyon hızında azalmada, son dönem böbrek yetmezliği gelişiminde ve mortaliteyi arttırmada bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [52].

Nondipping patern olayına otonomik nöropati, diyabet, malign ya da sekonder hipertansiyon, uyku-apne sendromu veya otonomik disfonksiyonu olan bireylerde daha sık karşılaşılmaktadır [53-54]. Ayrıca esansiyel hipertansiyonlu hastaların dörtte birinde nondipping profil izlenebilmektedir [55]. Tsioufis ve arkadaşları yeni tanı alan esansiyel hipertansiyon hastalarında diüurnal kan basıncı ile mikroalbüminüri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve

nondipper bireylerde mikroalbüminüri sıklığının dipper bireylere göre daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir [56]. Yine yapılan bazı çalışmalarda da diyabetik hastalarda nondipping paternin mikroalbüminüri ve nefropati gelişimini hızlandırdığı bildirilmiştir [57-58]. Sonuç olarak bu çalışmalar, non dipper kan basıncı profilinin normotansif bireyler için de masum olmadığını ve diyabet, kronik böbrek hastalığı gibi ek hastalığı olan bireylerde de prognozun kötü olduğunu göstermektedir.

Kan basıncındaki diüurnal ritmin bozulmasının nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte sempatik-parasempatik sistemde (nörohormonal aks) bozukluk, azalmış fiziksel aktivite, aşırı sodyum alımı, hormon bozuklukları, sigara, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği ve obstrüktif uyku-apne sendromu suçlanan nedenler arasındadır [59-60] (Tablo 5).

Tablo 5 Kan Basıncının Diüurnal Ritminin Bozulmasının Nedenleri

<i>Hormonal ve Metabolik nedenler</i>	<ul style="list-style-type: none">➤ Otonom sinir sistemi➤ Tiroid hormonu➤ Paratiroid hormonu ve fosfat➤ Diğer hormonlar➤ Sodyum alımı➤ Hiperürisemi
<i>Hastalık ilişkili nedenler</i>	<ul style="list-style-type: none">➤ Diyabetes Mellitus/metabolik sendrom➤ Obezite➤ Kronik böbrek yetmezliği<ul style="list-style-type: none">Evre 1-4Evre 5 (hemodiyaliz,periton diyalizi)➤ Sekonder hipertansiyon nedenleri➤ Uyku apne sendromu➤ Prostat hiperplazisi

Nondipper hipertansiyon patogenezindeki mekanizmalardan en önemlisinin aterosklerozun neden olduğu arteryel damar duvarında yapısal ve fonksiyonel değişiklikler sonucunda otonom sinir sisteminde bozukluğa bağlı olabileceği düşünülmektedir. Nondipping paterne sahip hastalarda sempatik (SSS) ve parasempatik (PSS) sistem arasındaki uyumsuzluk nedeniyle uyku sırasında SSS den PSS geçiş başarılı bir şekilde gerçekleştirilememektedir. Bunlara ek olarak dipper bireylerde gece uyku sırasında SSS aktivitesi

düşüktür, nondipper bireylerde de SSS aktivitesi düşüktür ancak farklı olarak bu bireylerde anormal PSS aktivitesi vardır [61]. Aterosklerozlu hastalarda büyük damarlarda görülen kalsifikasyon ve mural kalınlaşma otonom sinir sisteminin düzensiz çalışması ile ilişkili anormal sirkadiyen ritme neden olduğu düşünülmektedir [62].

Diüurnal ritmin bozulmasına neden olan mekanizmalardan birinin de anjiyotensin II ve katekolaminler gibi vazokonstrüksiyon yapan ajanların vazodilatasyon yapan ajanlara göre daha baskın olmasıdır [48]. Bu nedenle Bishop ve arkadaşları 149 katılımcının dahil edildiği ambulatuvar impedans monitörizasyonu cihazı kullanarak yaptıkları klinik bir çalışmada, dipper bireylerde gece total periferal vasküler rezistansın, non dipper bireylere göre daha düşük olduğunu saptamışlardır [63].

2.2. TİROİD BEZİ VE FONKSİYONLARI

2.2.1. Tiroid Bezi Anatomi ve Histolojisi

Tiroid bezi vücuttaki en büyük endokrin bezdir. Yetişkinde tiroid bezi açık kahverengi renkte, sert, 15-20 gr ağırlığında olup tiroid kıkırdağının önünde yer alan iki lateral lob ve krikoid kıkırdağın hemen altında bu iki lobu birleştiren istmustan oluşur. Tiroid bezinin stromasını oluşturan iki taraflı ve ortada septası olan konnektif doku kapsülü vardır. Bu tiroidin gerçek kapsülüdür. Boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı ise yaklaşık 2 cm olan tiroid bezinin lobları fibröz septalar tarafından yuvarlak foliküller içeren psödoloplara bölünür.

Tiroid dokusu her birisi koloid içeren bir lümeni saran, tiroisitler olarak bilinen tek bir foliküler epitel hücre tabakası içeren küresel folikül kümelerinden oluşur. Koloidin ana komponenti bir tiroisit spesifik protein olan tiroglobulindir. Tiroisitlerin luminal yüzeyindeki mikroviluslar tiroid hormon sentez ve sekresyonunda aktif rol oynar. Folikül kümeleri sempatik ve parasempatik sinir lifleri tarafından inerve edilen yoğun bir kapiller ağ ile çevrilidir. Nöral krest dokusundan köken alan ve kalsitonin üreten parafoliküler C hücreleri foliküler arasında yaygın olarak bulunur [64].

2.2.2. Tiroid Hormon Biyosentezi ve Salınımı

Tiroid hormonunun normal salınımı, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının sağlıklı geri beslemesine dayanır. Hipotalamus tarafından üretilen TRH ön hipofizdeki tirotrop hücreleri uyarak TSH salgılatır. TSH, tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranındaki TSH reseptörlerine bağlanarak tiroid bezinden L-tiroksin (T4) ve L-[65]tiryodotironin (T3) salınımını sağlar. Tiroid hormonları negatif feedback ile TRH ve TSH yapımını inhibe ederler. Hormonlar büyük bir iyodine glikoprotein olan tiroglobulinden elde edilir. Tiroglobulin, tirozin rezidülerinin iyodine edilmesi ile tiroid hormon sentezinin gerçekleştiği bir glikoproteindir. İyot ve tiroglobulin, tiroid hormonlarının yapımında önemli rol oynar. İyot, vücutta tiroid bezinden başka tükrük bezleri ve beyinde bulunur. Günlük iyot gereksiniminin %90'ı gıdalardan, %10'u içme suyundan sağlanır. Gıdalardaki iyodun yaklaşık % 50'si emilmektedir. İyodun hücre içine alınmasını birçok fizyolojik ve farmakolojik faktör etkiler. En önemli etkileyen faktör TSH'dır. İyot fazlalığı iyodun hücre içine alınımını inhibe ederken, azlığı ise uyarır.

İyodun hücre içine Na^+ /I- simporter (Na^+ /Isympoter, NIS), pendrin ve apikal iyot transporter (Apical I- transporter, AIT) sistemleri ile alınmaktadır [66]. Pendrin; Na^+ 'dan bağımsız olarak klor/iyodür transportu yapan, folikül hücresinin apikal membranında bulunan bir proteindir [67]. İyodür şeklinde tiroid bezine alınan iyot, H_2O_2 varlığında tiroid peroksidaz (Thyroid Peroxidase, TPO) enzimi ile oksitlenerek aktive edilir. Aktiflenen iyot, TPO enzimi etkisi ve H_2O_2 varlığında tiroglobulin yapısındaki tirozil kalıntılarındaki aromatik çekirdeğinin 3. karbon atomuna bağlanırsa monoiyodo tirozin (MIT), 3'üncü ve 5'inci karbon atomlarına bağlanırsa diiyodo tirozin (DIT) oluşur. İki DIT molekülünün birleşmesi ile T_4 , DIT ve MIT molekülünün birleşmesi ile de T_3 oluşmaktadır. Kolloidde bulunan tiroglobulinin tiroid folikül hücreleri içine geri alımı, proteolizise ve hormonların (T_3 , T_4) salınımına olanak sağlar. MIT ve DIT yeni bir sentezde kullanılmak üzere folikül hücresinde kalır [68].

2.2.3. Tiroid Hormon Transportu ve Metabolizması

Tiroid hormonları plazma proteinlerine bağlı olarak dolaşımında bulunurlar. Normal fizyolojik şartlar altında T_4 'ün %60-75'i tiroksin bağlayıcı globulin (TBG)'e, %15-30'u transtiretine (tiroksin bağlayıcı prealbumin), %10'u ise plazma albuminine bağlıdır. T_4 'ün yalnızca %0,04'ü ve T_3 'ün %0,4'ü bağlanamamış ya da serbest olarak dolaşımında bulunur [65].

Sadece tiroid hormonlarının serbest bölümleri hedef dokulara ulaşip etki gösterdiğinden metabolik durum, plazmadaki total hormon konsantrasyonları ile değil serbest hormon düzeyleriyle ilişkilidir [69]. T_4 , tamamı tiroid bezinden

sentezlenen, kantitatif olarak en önemli tiroid hormonudur [70-73]. Temel aktif hormon olan T3'ün T4'e oranla dolaşım düzeyi daha düşük yarı ömrü ise daha kısadır. Dolaşımdaki T3'ün % 20'si tiroidden salınırken; % 80'i periferik dokularda 5' iyodinaz enzimi aracılığı ile T4'den oluşur. T3'ün büyük kısmı tiroksin bağlayan proteine ve daha az bir kısmı ise albümine bağlanır [65].

T4'ün 5' pozisyonunun yerine 5 pozisyonundan bir iyodun uzaklaşması ile biyolojik inaktif form olan revers triiyodotironin (rT3) oluşur. T4 ve T3 hormonlarının % 70'i deiyodinasyon yolu ile metabolize olarak karaciğer, böbrek, kas ve diğer dokularda biyolojik inaktif ürünlere dönüşerek atılırken, daha az bir kısmı ise deamine ve dekarboksile edilmekte, glukoronik asit ve sulfatlarla konjuge edilerek safraya atılmaktadır. İntestinal bakteriler tarafından yıkıma uğratılan sülfat ve glukuronat konjugatlarından açığa çıkan serbest hormon intestinal geri emilime uğrayabilmektedir [71].

2.2.4. Tiroid Hormonların Biyolojik Etkileri

Tiroid hormonları genel anlamda tüm vücut hücrelerini etkileyerek, hücrelerde yapısal proteinlerin, enzim proteinlerin ve taşıyıcı proteinlerin artmasını sağlar. Tiroid hormonlarına ait reseptörler hücre içinde her alanda bulunabilir.

Çoğunlukla nükleusta bulunan T3 hormonuna ait reseptörlerin uyarılması gen transkripsiyonunu etkiler. Fosfokinaz ve ribo nükleik asit (RNA) polimeraz enzimlerinin aktivasyonu ile nükleus proteinleri fosforile olur ve gen transkripsiyonu ile hücrede protein sentezi hızlanır.

Hormonların etkisiyle vücudun her hücresinde işlevsel aktivite artar, metabolizma hızlanır. T3 bazal oksijen tüketiminden sorumlu olan karaciğer, böbrek, kalp ve iskelet kası gibi dokularda, sodyum pompası ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ 'ın) aktivitesini arttırarak oksijen tüketimini arttırır.

Tiroid hormonlarının periferik etkileri oldukça yaygındır. Hormonlar glukozun barsaklardan emilimini arttırır ve hepatik glikojenin glukoza dönüşümünü uyarır. Hormona duyarlı lipaz aktivitesini uyararak yağ asitlerinin açığa çıkışını arttırmaktadır. Yağ asitlerinin oksidasyonunu hızlandırmakta ve serum trigliserid düzeyini azaltmaktadır. Tiroid hormonları kolesterolün bağırsak emilimini azaltarak, safra asidi sentezini arttırır, LDL seviyesini korur ve hepatik lipaz aktivitesini arttırarak serum kolesterol düzeyini düşürmektedir [74-75].

2.2.5. Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi

Tiroid bezinin çalışmasını düzenleyen en önemli faktör hipofiz bezinden salgılanan TSH'dır. Tiroid hücrelerindeki tüm metabolik olaylar üzerine TSH'nın etkisi vardır. Tiroid hormonlarının yapımı, tiroglobülinin yapımı, tiroid hücrelerinin hipertrofisi ve hiperplazisi TSH'nın kontrolü altında gerçekleşmektedir.

Tüm hipofiz hormonları gibi TSH da hipotalamik bir hormonun kontrolü altındadır. Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler nöronlarında yapılan TRH, ön hipofizdeki tirotrop hücrelere etki ederek TSH salgılanmasını ayarlar. Hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninde negatif "feedback" mekanizması işler.

Tiroid bezinin TRH ve TSH'dan bağımsız çalışan bir düzenleme mekanizması da vardır. Buna tiroidin otoregülasyonu adı verilmektedir. Burada bez içindeki organik iyodun önemi vardır. Bu iyot miktarının azalması TSH'ya verilen cevabın şiddetlenmesine, iyot miktarının artması ise bu cevabın azalmasına neden olmaktadır.

2.3. HİPOTİROİDİZM

Hipotiroidizm, tiroid dokusunun hastalık veya tedavi sonucu hasar görmesi ile tiroid hormonlarının eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan klinik bir durum olup tüm metabolik olaylarda genel bir yavaşlama vardır.

2.3.1. Etyoloji ve İnsidans

Hipotiroidizm toplumda en sık görülen patolojik hormon eksikliğidir [76]. Amerika Birleşik Devletler (ABD)'de yapılan NHANES III çalışmasında %4,6 bireyde TSH düzeyleri yüksek saptanmıştır, bu bireylerin %0,3'ünün aşikar hipotiroidi, %3,4'ünün ise subklinik hipotiroidi olduğu tespit edilmiştir [77].

Yine aynı çalışmada 65 yaş ve üstü bireyler dikkate alındığında klinik hipotiroidi oranı %1.7, subklinik hipotiroidi oranının da %13.7 olduğu görülmüştür. İngiltere' de klinik hipotiroidizmin prevalansı, kadınlarda %1.4 iken, erkeklerde %0.1 den az olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmalar göstermektedir ki; hipotiroidizm kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmekte ve yaşlanma ile birlikte de sıklığında artış olmaktadır. Hipotiroidizm genel olarak 3 şekilde sınıflandırılabilir (Tablo 6).

Tablo 6 Hipotiroidizmin Sınıflandırılması

1- Endokrin bozukluğun seviyesine göre hipotiroidizm <ul style="list-style-type: none">- Primer hipotiroidi (tiroid)- Sekonder hipotiroidizm (hipofiz), TSH yetersiz- Tersiyer hipotiroidizm (hipotalamus), TRH yetersiz
2- Başlangıç zamanına göre <ul style="list-style-type: none">- Konjenital hipotiroidizm- Akkiz hipotiroidizm
3- Hastalığın şiddetine göre <ul style="list-style-type: none">- Aşikar hipotiroidizm- Subklinik hipotiroidizm

Genellikle iyot eksikliğine bağlı görülen konjenital hipotiroidinin görülme sıklığı tarama programlarında 1/4000 olarak bulunmuştur [69]. Kazanılmış hipotiroidide en sık saptanan neden otoimmün tiroiditlerdir. Erişkinlerde hipotiroidizmin en yaygın nedeni ise Hashimoto tiroiditidir. Diğer hipotiroidi nedenleri tablo 7’de gösterilmektedir.

Tablo 7 Hipotiroidizmin Etyolojisi

Primer

1. Hashimoto tiroiditi

- a. guatr ile birlikte
- b. "idiyopatik" tiroid atrofisi, Hashimoto tiroiditi veya Graves hastalığını takiben, muhtemelen otoimmün tiroidit hastalığının son evresi
- c. TSH-R bloke edici antikorların plasental geçişine bağlı neonatal hipotiroidizm

2. Graves hastalığının radyoaktif iyot ile tedavisi

3. Graves hastalığının, nodüler guatr veya tiroid kanserinin subtotal tiroidektomisi

4. Aşırı iyot maruziyeti (kelp, radyokontrast boyalar)

5. Subakut tiroidit (sıklıkla geçici)

6. İyot eksikliği (Kuzey Amerika'da nadir)

7. Tiroid hormon sentezinin doğuştan bozukluğu

8. İlaçlar

- a. Lityum
- b. İnterferon alfa
- c. Amiodarone

Sekonder

Pitüiter adenom, pitüiter ablatif tedavi veya pitüiter destrüksiyona bağlı hipopituitarizm

Tersiyer

Hipotalamik disfonksiyon (nadir)

Tiroid hormonlarının etkilerine periferik rezistans

2.3.2. Klinik Bulgular

Hipotiroidizm, başlangıcı sinsi olup tanının oldukça gecikmesine neden olabilecek nonspesifik semptomlar görülebilir. Hasta ötiroidizm sağlandığı zaman semptomların farkına varabilir ya da çeşitli ciddi tıbbi sorunlarla hekime başvurabilir.

Hipotiroidinin başlıca klinik semptomları ve belirtileri tablo 8'de özetlenmiştir.

Hipotiroidide miyokard kontraktilitesi ve nabız hızı azalmıştır, bu da atım volümünün azalmasına ve bradikardiye neden olur. Perikardiyal efüzyon hastaların %30'undan fazlasında görülür ancak çok nadir kalp fonksiyonlarını bozar. Aşırı hipotiroidi ile diyastolik hipertansiyon arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır [78].

Artmış periferel dirence özellikle diyastolik hipertansiyon eşlik edebilir. Bilimsel veriler arasında hipotiroidi olgularında artmış sistolik ve diyastolik hipertansiyon prevalansı olduğunu ortaya koyan oldukça güçlü kanıtlar yer almaktadır [79-81]. Hipotiroidili hastalarda koroner arter hastalığı görülme sıklığının daha fazla olduğu bilinmektedir, bu artış muhtemelen artmış total kolesterol, LDL kolesterol, lipoprotein A, ve homosistein gibi aterojenik risk faktörlerinin artışından kaynaklanmaktadır.

Tablo 8 Hipotiroidinin Belirti ve Bulguları

Semptomlar	Belirtiler
✓ Yorgunluk	✓ Kuru kaba cilt; soğuk periferel
✓ Ciltte kuruluk	ekstremiteler
✓ Üşüme	✓ Şişmiş yüz, eller ve ayaklar
✓ Saç dökülmesi	(miksödem)
✓ Konsantrasyon bozukluğu	✓ Diffüz alopesi
ve hafızada zayıflık	✓ Bradikardi
✓ Konstipasyon	✓ Periferel ödem
✓ İştah azlığına rağmen kilo	✓ Tendon reflekslerinin gecikmiş
alımı	relaksasyonu
✓ Dispne	✓ Karpal tünel sendromu
✓ Kısık ses	✓ Seröz kavite efüzyonları
✓ Menoraji (oligomenore veya	
amenore)	
✓ Paresteziler	
✓ İşitme bozukluğu	

2.3.3. Laboratuvar Bulguları

Klinik olarak hipotiroididen şüphelenildiğinde, önce serbest T4 ve TSH düzeyine bakılır. sT4 ve TSH değerleri normal sınırlar arasında ise hasta ötiroiddir. sT4 azalmış ve TSH artmış ise bu primer hipotiroidizm için güçlü bir göstergedir.

Tanıda sT3 düzeyleri kullanışlı değildir, çünkü hafif hipotiroidide normal

bulunabilir. Hipofizer yetmezlikte TSH azalmış ve TRH'a cevap yoktur. Hipotalamik formunda ise azalmış TRH sekresyonuna bağlı TSH sentezinde bozulma görülmektedir. sT4 ve TSH birlikte artmış ise hastada tiroid hormon rezistansı olduğu düşünülmelidir [82].

2.3.4. Subklinik Hipotiroidi

Subklinik hipotiroidi (SKH) serum sT4 ve sT3 seviyelerinin normal, TSH seviyesinin ise yüksek olduğu tiroid fonksiyon bozukluğudur [83]. Mevcut çalışmalarda hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğü ve prevalansın yaşla birlikte arttığı tespit edilmiştir. Genel toplumdaki sıklığı %4-10 arasında değişmekteyken, 60 yaş üstü kadınlarda bu oran % 20 ye ulaşmaktadır [83-84]. Genellikle asemptomatik olmasına rağmen hastaların % 30'unda hipotiroidi ile ilişkili semptomlar bulunabilir [84]. Subklinik hipotiroidinin en yaygın nedeni tiroid bezinin otoimmün inflamasyonu sonucu gelişen Hashimoto tiroiditidir. Klinik genellikle sinsi gidişli olup fizik muayenede tiroid bezinde hafif büyüme saptanabilir. Sıklıkla hipotiroidiye, nadiren de hipertiroidiye bağlı klinik belirtiler görülebilir. Anti tiroglobulin antikoları ve tiroid mikrozomal antikoları çoğunlukla pozitifdir. Hashimoto tiroiditinin gelişme sürecinde görülen lenfosit infiltrasyonları ultrasonografi ile hipoekoik alanlar şeklinde görülebilir ve genellikle de bu görüntü anti-TPO'nin serumda pozitifleşmesinden önce olmaktadır.

Hastalığın ilerlemesi ile subklinik hipotiroidi gelişir erken dönemde sadece TSH yüksekliği saptanırken, yaklaşık beş yıl sonra hastalığın aşikar hale gelmesi ile yüksek TSH ve düşük sT4 tespit edilir [85]. SKH'nın aşikar hipotiroidiye ilerlediği yönünde güçlü kanıtlar vardır. Whickham çalışmasında 50 yaşında, otoantikörleri pozitif, TSH düzeyi 6 mu/L olan bir kadında 20 yıl içerisinde aşikar hipotiroidi gelişim riski %57 iken TSH değeri 9 mU/L olduğunda risk %71'e çıkmaktadır. Aynı yaşta otoantikörleri negatif ve TSH düzeyi normal bir kadında 20 yılda klinik hipotiroidi gelişme riski yalnızca %4'tür. Yine aynı çalışmada 5 yıl içerisinde hipotiroidi gelişen kadınların tamamına yakınında başlangıç TSH düzeyi 10 mU'nin üzerinde ölçülmüştür [86].

Aşikar hipotiroidinin; dislipidemi, hipertansiyon gibi metabolik ve hemodinamik etkileri nedeniyle aterosklerozla ilişkili olduğu bilinmektedir [87]. Ancak tiroid fonksiyonlarının lipid metabolizması üzerindeki etkileri açık olmakla birlikte SKH'nin serum lipit değerleri üzerine olan etkileri aşikar hipotiroidide olduğu kadar henüz netlik kazanmamıştır. Bazı çalışmalarda serum kolesterol seviyeleri SKH'li vakalarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş iken; yapılan diğer çalışmalarda ise ötiroid sağlıklı kontrol bireylerle arasında farklılık saptanmamıştır [88-90]. Yapılan bir başka çalışmada ise 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 istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olduğu rapor edilmiştir [80].

Aşık hipotiroidide tiroid replasman tedavisi mutlaka verilmelidir. Subklinik hipotiroidide ise mutlak bir tedavi yaklaşımı olmamakla birlikte 2005 yılında Amerikan Tiroid Birliği (American Thyroid Association) ve Endokrin Cemiyeti'nin (Endocrin Society) ortak konsensus raporunda TSH değerinin 5 µU/ml değerine ulaştığı her durumda, ileride gelişebilecek morbiditenin önüne geçilmesi amacıyla replasman tedavisine başlanması önerilmiştir [91]. Yine aynı raporda tüm toplumun tiroid hastalıkları yönünden taranmasına ait yeterli kanıta sahip olunmadığı, ancak gebe veya gebelik planlayan kadınlar ile 60 yaş üstü kadın – erkek bütün bireylerin subklinik hipotiroidi için taranmaları önerisine yer verilmiştir [91]. Ayrıca Amerikan Tiroid Birliği, 35 yaşından itibaren kadın erkek bütün bireylerin her beş yılda bir serum TSH ölçümü yapılarak taranmasını önermektedir.

2.4. HİPOTİROİDİZİMDE HİPERTANSİYON MEKANİZMASI VE KLİNİK ÖNEMİ

Tiroid hormonlarının en önemli etki yerlerinden birisi de kardiyovasküler sistemdir. Tiroid hastalıkları ile kardiyovasküler sistem arasında güçlü bir ilişkinin olduğu iyi bilinmektedir. Bazı hayvan çalışmalarında T3'ün ağır miyozin zincirlerinin α-izofom sentezini, kalsiyum-adenozin trifosfaz ve cAMP düzeyleri ile birlikte β-adrenerjik reseptör sayısını ve duyarlılığını arttırarak pozitif inotropik etki gösterdiği gözlenmiştir [92-93]. Kardiyovasküler değişiklikler tiroid yetmezliğinin derecesiyle ilişkilidir. En sık görülen sistemik vasküler değişiklikler, diyastolik disfonksiyon, sistolik fonksiyonun azalması ve kardiyak ön yük azalmasıdır [87].

Tiroid hormonları damar düz kas hücreleri ve endotel hücre fonksiyonu için önemlidir. T3 lokal ısı üretimini ve β_2 - reseptör uyarılmasını arttırarak damar düz kas hücrelerinde vazodilatasyona neden olur [94-96]. Ayrıca T3, sistemik damar direncini azaltan hücre zarı iyon kanalları ve endotelial nitrik oksit sentaz üzerine de etkilidir [97]. Tiroid bezi kardiyovasküler düzenleme için diğer sistemlerle de ilişki içerisindedir. Tiroid hormonları sempatik sistem aktivitesinin [98] yanı sıra anjiotensinojen [99] ve atrial natriüretik peptid düzeylerini [100-101] de arttırır, vazopressin düzeylerini [102] ise azaltır. Tiroid hormonlarının renal hemodinami ve sodyum hemostazı üzerine olan etkileri daha komplekstir. Eksikliklerinde glomerüler filtrasyon hızında ve renal kan akımında azalma görülmektedir [103-104].

Hipotiroidide hipertansiyon gelişmesinin ana mekanizması periferel vasküler direnç [105] ve arterial sertleşme (stiffness) [106-107] gelişmesidir. Hipotiroidizmde görülen vazokonstriksiyon olayı T3 eksikliği sonucu vasküler düz kaslarda vazodilatasyonun oluşamamasına ya da vasküler β - adrenerjik reseptör sayısının azalmasına ve dolaşımdaki yüksek noradrenalin seviyeleri nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir [108-110]. Hipotiroidik hipertansif hastaların yarısından fazlasında plazma renin aktivitesi düşüktür [111]. Hipotiroidide anjiotensin düzeyleri düşer ve tiroid replasman tedavisi ile de plazma vazopressin düzeylerinde bir miktar artma gözlenmektedir [99].

Hipotiroidide, sarkoplazmik retikulum Ca ATPaz'ın ekspresyonunun azalması sonucu sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu görülür [112]. Yapılan çalışmalarda hipotiroidizmin endotelial disfonksiyona [12],

hiperkolesterolemiye [113], ateroskleroza [114], sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyona [87, 97, 115-116] neden olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda literatürde hipertansiyonlu hastalarda hipotiroidi prevalansının oldukça yüksek olduğunu rapor eden birçok çalışma mevcuttur [78, 117-118]. 688 hipertansif hastada yapılan bir çalışmada hipotiroidi prevalansının %3,4 olduğu saptanmıştır [78]. Yine başka bir çalışmada ise; aşikar hipotiroidi kliniği olan 169 bayan hastada hipertansiyon prevalansının ötiroid kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır [110]. Aynı çalışmada ötiroid normotansif hastalarda tiroidektomi sonrası gelişen hipotiroidizm durumunda diyastolik kan basıncının artmış olduğu görülmüştür. Yüksek kan basıncı seviyelerinin ise tiroid replasman tedavisi ile gerilediği gözlenmiştir [79].

TSH, sT3 ve sT4 hormonunun normal sınırlarda bile diüurnal kan basıncı ritmi üzerine etkisinin olduğu düşünülmektedir [19] 5872 hastayı içeren büyük çaplı Tromso çalışmasında normal TSH değerleri ile birlikte serum TSH ve kan basıncı arasında korelasyon olduğu doğrulanmıştır [118]. İki farklı vaka- kontrol çalışmasında 57 ve 44 subklinik hipotiroidili bayan hastada sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin kontrol grubundaki ötiroid bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır [80-81]. Tüm bu çalışmalar açıkça göstermektedir ki TSH, sT3 ve sT4 kan basıncının düzenlenmesinde doğrudan önemli rol almaktadırlar. Bunların aksine bazı çalışmalarda ise hipertansiyon ve tiroid fonksiyonları arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir [119-120]. 2033 katılımcıyı içeren kesitsel bir çalışmada subklinik hipotiroidi ile hipertansiyon arasında ilişki gözlenmemiştir [120].

Epidemiyolojik alışmalar hipotiroidizm ile ateroskleroz arasında sıkı bir ilişki olduğunu desteklemektedir [16]. Koroner arter hastalığı sıklığı hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre 2 kat daha sık olmasına rağmen yeterli tiroid replasman tedavisi ile ilerleme durdurulabilmektedir [121]. Hipotiroidide görülen ateroskleroz mekanizmasında, karaciğerde LDL reseptörün sayısının azalması, ek olarak da reseptör aktivitesinin azalmasıyla LDL katabolizmasının azaldığı ne sürülmektedir. Ayrıca safra kesesinde bulunan kolesterol katabolizmasında rol oynayan bir enzim olan 7-hidroksilaz T3'n negatif düzenleyicisidir. Serum kolesterolünün artması hem hipotiroidi hem de subklinik hipotiroidide ateroskleroza ve kardiyovasküler riski arttırmaktadır [122].

Birçok bilimsel verinin sonuçlarına göre hipotiroidili hastalarda kardiyovasküler risk artmıştır. 24 saatlik kan basıncı değerlerinin artması bağımsız olarak hedef organ hasarının artması, kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu grlmştr [123-126].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta –Kontrol grubu seçimi

Çalışmaya Haziran 2010 ve Nisan 2011 tarihleri arasında, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi genel dahiliye ve endokrinoloji polikliniklerinde tanı almış normotansif ve hipertansif hipotiroidi hastalarından çalışma kriterlerine uyan toplam 120 hasta (100 kadın-20 erkek) dahil edildi. Kontrol grubu olarak genel dahiliye poliklinigine basvuran 120 sağlıklı ve ötiroid birey (101 kadın-19 erkek) alındı. Ancak kontrol grubundan 11, hipotiroidi grubundan ise 3 denek ölçümleri aksatmaları, beklenmeyen çalışma dışında kalma istekleri vb nedenlerle çalışmadan çıkarıldıklarından kontrol grubunda 109 (90 kadın- 19 erkek) ve hipotiroidi grubunda 117 (100 kadın- 17 erkek) hasta ile çalışma tamamlandı. Çalışmaya sekonder hipertansiyon bozukluğu olanlar, böbrek fonksiyon bozukluğu veya diyaliz programında olanlar, kronik karaciğer hastalığı olanlar, kan basıncı kontrol altında olmayanlar, proteinürisi olanlar, konjestif kalp yetmezliği olanlar, uyku bozukluğu olanlar, gece vardiyasında çalışanlar dahil edilmemiştir.

Çalışma prospektif olarak planlandı. Hastaların ve kontrol grubundaki bireylerin çalışmaya ilişkin bilgilendirilmiş onamları alındı. Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik izin alınmıştır. 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.

3.2. Laboratuvar Metodları

Çalışmada kullanılan laboratuvar değerleri ise tanısal süreçte hastalardan istenen tetkiklerin taramasından elde edildi. (TSH normal aralığı: 0,27-4.2 µIU/ml, sT3 normal aralığı: 2,3-6.7 pmol/l ve sT4 normal aralığı: 10,2-24,4 pmol/l)

3.3. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçüm Tekniği

24 saat ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu her hastanın aktif olarak kullanmadığı koluna OSCAR-2 ossilometrik 24 saat kan basıncı monitör cihazı (Sun Tech Medikal, Inc, USA) ile yapıldı. Bu cihaz O'Brien ve arkadaşları tarafından sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümü için onayı Avrupa Hipertansiyon Derneği'nden almışlardır [127]. Cihazın doğruluğu hastane ortamında kan basıncı ölçümünde tecrübeli kimseler ile her hastada kontrol edildi ve +/- 5 mm Hg'ya kadar olan farklı ölçüm normal olarak kabul edildi. Cihaz hastanın uyanık olduğu dönemde (07:00-23:00 saatleri arası) 15 dakikada bir ve uykuda olduğu dönemde (23:00-07:00 saatleri arası) 30 dakikada bir kan basıncını ölçecek şekilde programlandı. Cihazın ölçümlerinde kalp hız <30/dakika, sistolik kan basıncı >270 mm Hg ve <80 mm Hg, diyastolik kan basıncı > 170 mm Hg ve <10 mm Hg olarak ölçülen kan basınçları cihaz tarafından otomatik olarak analize alınmayacak şekilde programlandı. Hatalı

okuma 10%'dan fazla ise bu hastalarda ambulatuvar kan basıncı izlemi tekrarlandı. Cihazın analiz yapabilmesi için gündüz ve gece ölçüm toplamının minimum 60 olması gerekli daha az ölçüm olan hastalarda işlem tekrar edildi. Cihaz, hastanın gündüz-gece ve tüm gün sistolik ve diyastolik kan basınçları ortalamalarını verecek şekilde programlandı. Hastalar gece 23:00'da uyumaları konusunda uyarıldı. Ayrıca, cihaz takılı iken günlük aktivitelerine aynen devam etmeleri önerildi. Nondipping, sistolik ve diyastolik kan basıncında gece ortalamasının gündüz ortalamasından 10%'dan daha az düşmesi olarak tanımlandı.

3.4. İstatistiksel Analizler

Hastalardan elde edilen ve hesapla bulunan tüm değerlerinin (kan basınçları, hormon ve laboratuvar sonuçları gibi) normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. SKB, DKB ve OAKB dışındaki tüm değişkenlerin normal dağılıma uymadıkları görüldü. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde kategorik değişkenler için (cinsiyet, hipertansiyon vb) sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ise normal dağılıma bağlı olarak ortalama±standart sapma ya da ortanca ve ÇAG (Çeyreklikler Arası Genişlik – ÇAG, Interquartile Range –IQR) değerleri kullanıldı.

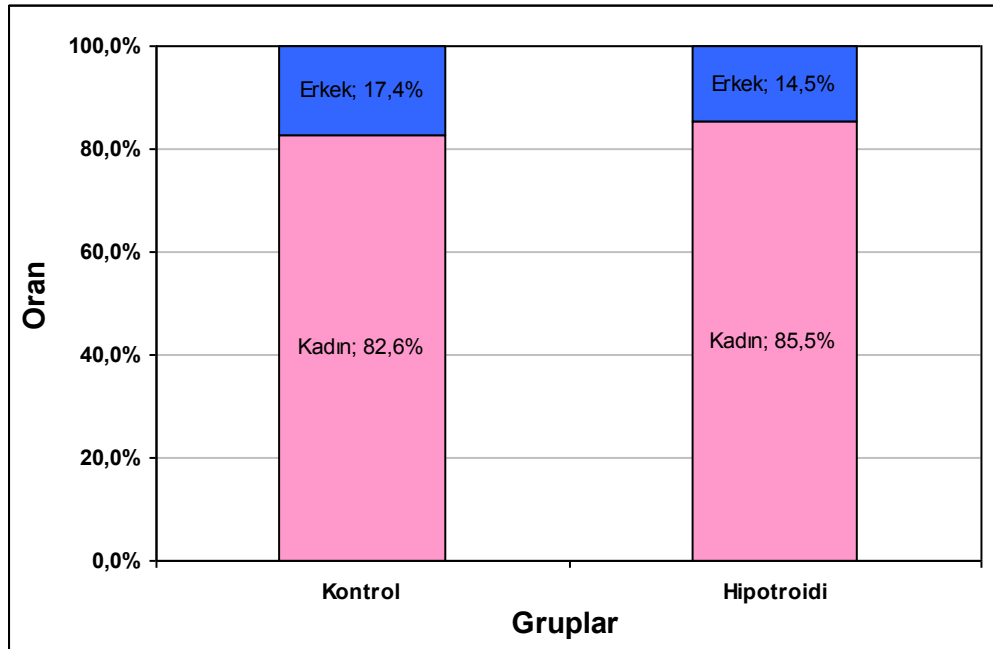
Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar Pearson ki-kare (Chi-square) ya da Fisher kesin ki-kare ile araştırıldı. Ölçüm değerlerinin iki gruba göre (kontrol – Hipotroidi, dipper – non-dipper gibi) karşılaştırılması için normal dağılıma bağlı olarak Mann-Whitney testi ya da students' t testi uygulandı.

Bağımlı iki grubu (gündüz-gece kan basınçları gibi) karşılaştırmak amacı ile normal dağılıma ve denek sayılarına bağlı olarak, bağımlı gruplarda t testi ya da non-parametrik karşılığı olan Wilcoxon işaretli sıralar testine başvuruldu. TSH ile toplam SKB ve toplam DKB arası ilişkilerin araştırılması amacı ile Spearman sıra korelasyon katsayısı kullanıldı. Tüm analiz, hesaplama ve grafikler için MS-EXCEL 2003, SPSS for Win. Ver. 15.0 (SPSS Inc., Chicago, ILL., USA) ve MedCalc Ver.11.5.1.0 (© 1993-2011, MedCalc Software bvba, Mariakerke, Belgium, <http://www.medcalc.org>) paket programları kullanıldı. İstatistiksel kararlarda $p < 0.05$ düzeyi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

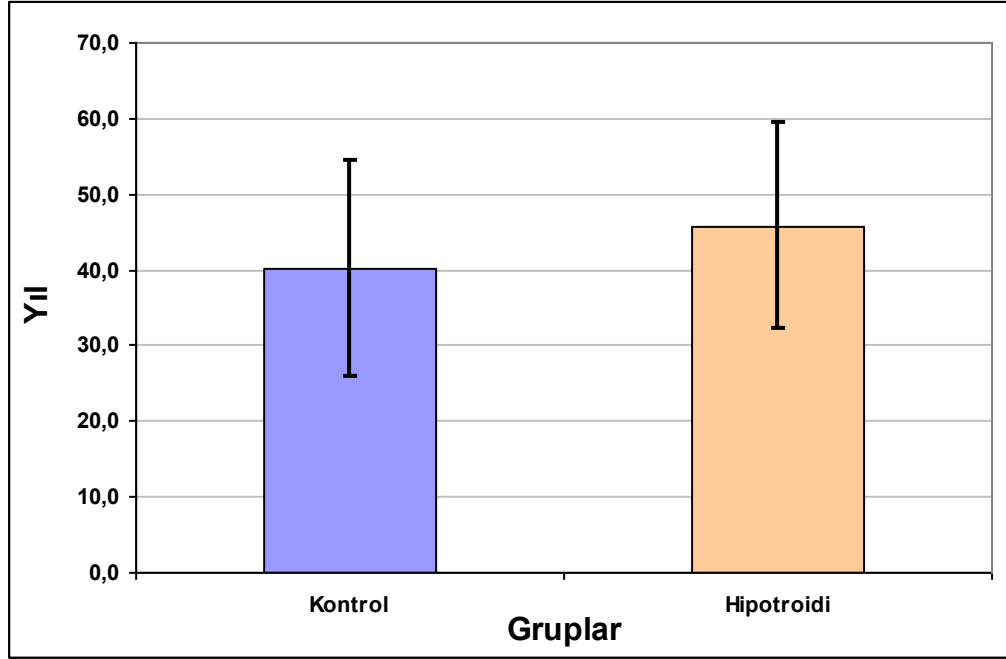
Çalışma, kontrol ve hipotiroidi gruplarına 120'şer denek ile başladı. Ancak kontrol grubundan 11, hipotiroidi grubundan ise 3 denek ölçümleri aksatmaları, beklenmeyen çalışma dışında kalma istekleri vb nedenlerle çalışmadan çıkarıldıklarından kontrol grubunda 109 (%48.2) ve hipotiroidi grubunda 117 (%51.8) hasta ile çalışma tamamlandı.

Kontrol grubundaki hastaların 90'ı kadın(%82.6) ve 19'u erkek(%17.4) iken hipotiroidi grubunda 100 kadın (%85.5) ve 17 erkek (%14.5) hasta vardı. Hastaların kontrol ve hipotiroidi gruplarında cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzerdir ($\chi^2=0.355$; $p=0.551$) (Şekil 1).



Şekil 1 Kontrol ve Hipotiroidi Gruplarında Cinsiyet Dağılımı

Kontrol grubundaki hastaların yaşları 17 – 79 aralığında değişmektedir (yaş ortancası 39.0, ÇAG=23.0 yıl). Hipotiroidi grubundaki hastalarımızın yaşı en küçük 18, en büyük 80 ve ortanca yaş ise 45.0 (ÇAG=20.5) yıl olarak belirlenmiştir (Şekil 2).



Şekil 2 Çalışma Gruplarında Yaş Ortalamaları (standart sapmalar ile birlikte)

Çalışma gruplarında hipertansiyonlu hasta sayısı kontrol grubu için 10 (%9.2) ve hipotiroidi grubu için 28(%23.9) kişi olarak bulunmuştur. Hipotiroidi grubunda hipertansiyon görülme oranı kontrol grubundan istatistiksel olarak da anlamlı miktarda daha yüksektir ($\chi^2=8.786$; $p=0.003$).

Kontrol grubunda vücut ağırlığı ortancası 69.0 (ÇAG=20.0) kg iken hipotiroidi grubunda vücut ağırlığı ortancası 75.0 (ÇAG=17.0) kg olarak ölçüldü. Kontrol ve hipotiroidi gruplarında fiziksel özelliklere ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Tablo 9’da verilmiştir. Çalışma gruplarında fiziksel özellikler açısından anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$).

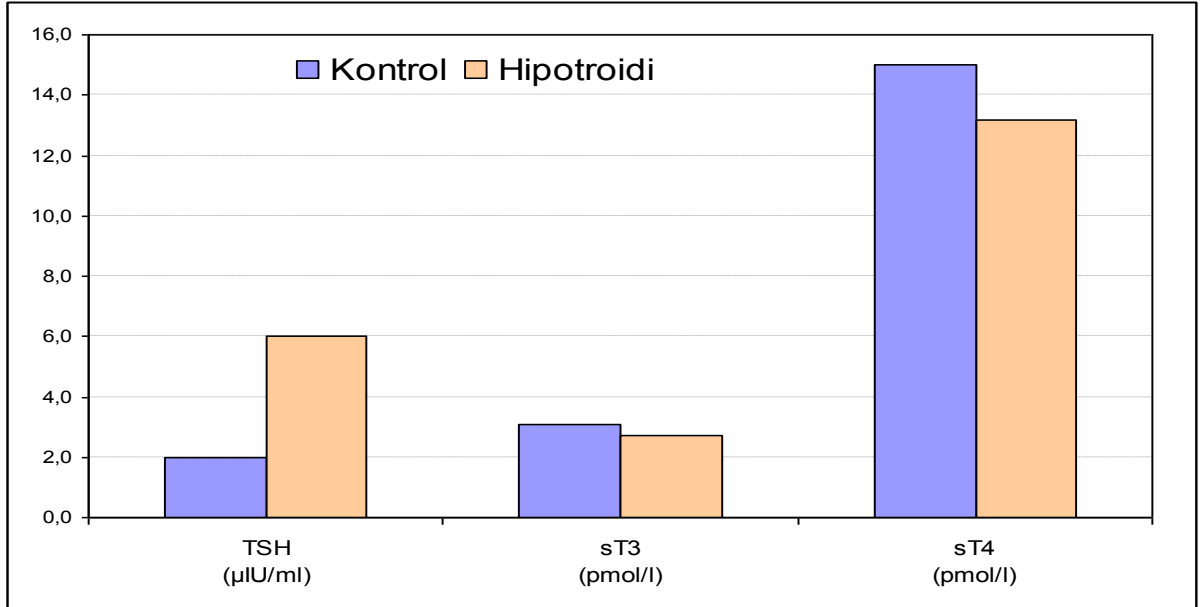
Tablo 9 Çalışma Gruplarında Fiziksel Özellikler

Fiziksel Özellik	Grup	En az – En çok	Ortanca	ÇAG	Z	p
Vücut ağırlığı (kg)	Kontrol	46.0 – 114.0	69.0	20.0	1.906	0.057
	Hipotroidi	47.0 – 113.0	75.0	17.0		
Boy (cm)	Kontrol	150.0 – 185.0	163.0	13.3	0.959	0.338
	Hipotroidi	150.0 – 185.0	162.0	8.0		
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	Kontrol	19.0 – 39.4	26.2	7.5	1.388	0.165
	Hipotroidi	18.0 – 43.0	28.0	6.7		

Kontrol grubunda TSH ortancası 1.90 (ÇAG=1.30) μ IU/ml iken hipotiroidi grubunda TSH ortancası 5.97 (ÇAG=3.18) μ IU/ml olarak belirlendi. Hipotiroidi grubunun TSH ortancası kontrol grubundan anlamlı miktarda daha yüksektir (Z=12.983; $p<0.001$). Kontrol grubunun sT3 ve sT4 ortancası hipotiroidi grubundan istatistiksel olarak da anlamlı miktarda (sırasıyla Z=4.568; $p<0.001$ ve Z=5.604; $p<0.001$) daha yüksek olarak belirlenmiştir (Tablo 10. ve Şekil 3).

Tablo 10 Kontrol ve Hipotiroidi Gruplarında TSH, sT3 ve sT4 Değerleri

Hormonlar	Grup	n	En az – En çok	Ortanca	ÇAG	Z	p
TSH (μ IU/ml)	Kontrol	109	0.40 – 4.16	1.90	1.30	12.983	<0.001
	Hipotroidi	117	4.20 – 80.00	5.97	3.18		
sT3 (pmol/l)	Kontrol	61	2.00 – 4.24	3.07	0.51	4.568	<0.001
	Hipotroidi	101	0.40 – 3.80	2.70	0.50		
sT4 (pmol/l)	Kontrol	109	1.40 – 21.00	15.40	3.42	5.604	<0.001
	Hipotroidi	117	4.31 – 24.30	13.40	3.90		



Şekil 3 Kontrol ve Hipotiroidi Gruplarında TSH, sT3 ve sT4 Ortancaları

Çalışma gruplarından elde edilen glukoz, üre, kreatinin, HDL ve LDL kolesterol, Trigliserid, total kolesterol, ALT, AST, ALP, GDT, CRP ve ürik asit değerleri Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11 Çalışma Gruplarında Laboratuvar Parametreleri

Laboratuvar Parametresi	Grup	n	En az – En çok	Ortanca	ÇAG	Z	p
Glukoz	Kontrol	104	68.00 – 184.00	89.50	12.50	0.671	0.502
	Hipotiroidi	110	68.00 – 119.00	91.00	11.00		
Üre (mg/dl)	Kontrol	106	11.00 – 51.00	24.00	9.25	2.347	0.019
	Hipotiroidi	104	13.00 – 56.00	27.00	9.75		
Kreatinin (mg/dl)	Kontrol	106	0.40 – 1.10	0.60	0.17	0.660	0.510
	Hipotiroidi	112	0.40 – 1.00	0.60	0.23		
HDL kolesterol (mg/dl)	Kontrol	101	28.00 – 111.00	51.00	17.30	0.137	0.891
	Hipotiroidi	98	29.00 – 128.00	49.50	20.25		
LDL kolesterol (mg/dl)	Kontrol	102	0.00 – 227.0	110.50	37.25	2.676	0.007
	Hipotiroidi	99	51.00 – 267.00	121.00	52.00		
Trigliserid (TG) (mg/dl)	Kontrol	103	31.00 – 1661.00	90.00	76.00	4.253	<0.001
	Hipotiroidi	101	36.00 – 352.00	136.00	87.50		
Total kolesterol (mg/dl)	Kontrol	104	101.00 – 314.00	183.00	58.25	2.735	0.006
	Hipotiroidi	101	110.00 – 373.00	199.00	57.50		
Alanin amino transferaz (ALT) (U/l)	Kontrol	99	7.00 – 86.00	20.00	15.00	2.087	0.037
	Hipotiroidi	104	8.00 – 77.00	18.00	10.00		
Aspartat amino transferaz (AST) (U/l)	Kontrol	97	10.00 – 55.0	18.00	8.50	0.624	0.533
	Hipotiroidi	95	10.00 – 40.00	18.00	6.00		
Alkalen fosfotaz (ALP) (U/l)	Kontrol	75	37.00 – 216.00	69.00	25.00	0.313	0.755
	Hipotiroidi	90	7.00 – 275.00	71.00	33.25		
Gama glutamil transferaz (GGT) (U/l)	Kontrol	76	7.00 – 78.00	18.00	9.00	0.682	0.496
	Hipotiroidi	80	7.00 – 98.00	18.50	13.00		
C reaktif protein (CRP) (mg/dl)	Kontrol	80	0.80 – 46.00	3.52	2.86	0.665	0.506
	Hipotiroidi	92	0.70 – 33.00	3.82	5.03		
Ürik asit (mg/dl)	Kontrol	89	0.60 – 18.70	4.60	1.65	0.199	0.842
	Hipotiroidi	96	2.47 – 11.00	4.60	1.42		

Kontrol ve hipotroidi gruplarında; Glukoz (Z=0.671; p=0.502), Kreatinin (Z=0.660; p=0.510), HDL kolesterol (Z=0.137; p=0.891), AST (Z=0.624; p=0.533), ALP (Z=0.313; p=0.755), GGT (Z=0.682; p=0.496), CRP (Z=0.665; p=0.506) ve ürik asit (Z=0.199; p=0.842) ortancaları istatistiksel olarak benzerdir.

Üre (Z=2.347; p=0.019), LDL kolesterol (Z=2.676; p=0.007), trigliserid (Z=4.253; p<0.001), total kolesterol (Z=2.753; p=0.006) ve ALT (Z=2.087; p=0.037) değerleri hipotroidi grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak da anlamlı miktarda daha yüksektir.

Kontrol ve hipotiroidi gruplarında Sistolik (SKB) ve diyastolik (DKB) kan basınçları iki farklı zamanda (gündüz ve gece) ölçüldü. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarını kullanarak Ortalama Arteriyel Kan Basıncı (OAKB);

$$OAKB = \frac{SKB + 2DKB}{3}$$

eşitliği ile hesaplandı. Çalışma gruplarında gündüz, gece ve toplam SKB, DKB ve OAKB değerleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

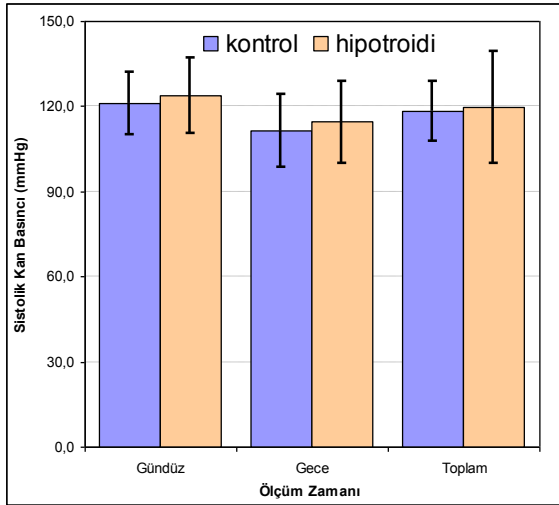
Kontrol ve hipotiroidi gruplarında gece SKB ortalaması gündüz SKB ortalamasından anlamlı miktarda daha yüksektir (p<0.001). Ancak her iki grup arasında gece ve gündüz SKB ile toplam SKB ortalamaları açısından anlamlı farklılık yoktur (sırasıyla t=1.647; p=0.101; t=1.657; p=0.099 ve t=0.659, p=0.511) (Şekil 4).

DKB hem kontrol hem de hipotiroidi gruplarında gündüz geceden daha yüksek ortalamaya sahiptir ($p < 0.001$). Hipotiroidi grubunda DKB ortalaması gündüz ($t=3.185$; $p=0.002$), gece ($t=2.004$; $p=0.046$) ve toplamda ($t=3.352$; $p=0.001$) kontrol grubundan istatistiksel olarak da anlamlı miktarda daha yüksek olarak belirlenmiştir (Şekil 5).

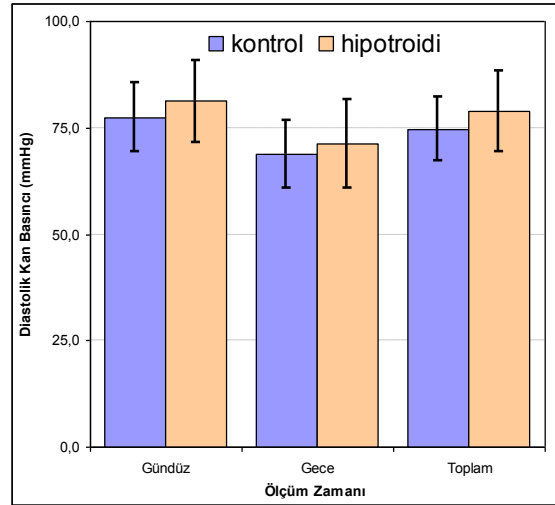
OAKB ortalaması her iki grupta da gece gündüze göre daha düşüktür ($p < 0.001$). Hipotiroidi grubunda OAKB ortalaması kontrol grubundan gündüz ($t=2.680$; $p=0.008$), gece ($t=2.025$; $p=0.044$) ve toplamda ($t=2.390$; $p=0.018$) daha yüksektir (Şekil 6).

Tablo 12 Çalışma Gruplarında Gündüz ve Gece Kan Basıncı Değerleri

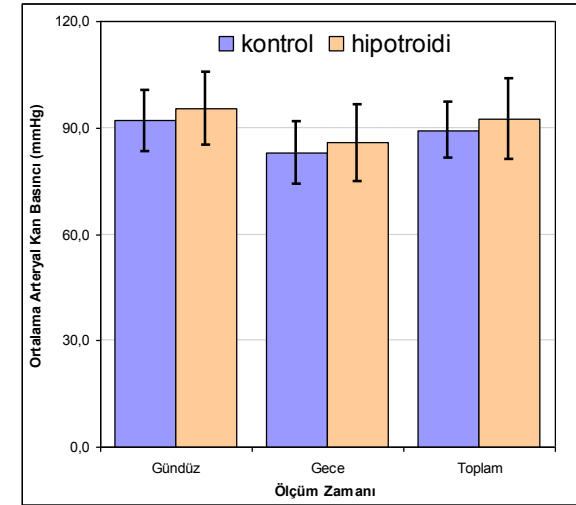
Kan Basıncı	Grup	Gündüz		Gece		Gündüz – Gece Karşılaştırması	Toplam	
		Ortalama	Std.Sapma	Ortalama	Std.Sapma		Ortalama	Std.Sapma
SKB	Kontrol	121.1	11.1	111.5	12.7	t=10.880; p<0.001	118.4	10.6
	Hipotroidi	123.8	13.1	114.6	14.5	t=9.335; p<0.001	119.8	19.7
	Kontrol – Hipotroidi Karşılaştırması	t=1.647; p=0.101		t=1.657; p=0.099			t=0.659; p=0.511	
DKB	Kontrol	77.4	8.1	68.8	8.0	t=12.975; p<0.001	74.7	7.5
	Hipotroidi	81.2	9.5	71.4	10.4	t=11.114; p<0.001	78.8	9.4
	Kontrol – Hipotroidi Karşılaştırması	t=3.185; p=0.002		t=2.004; p=0.046			t=3.352; p=0.001	
OAKB	Kontrol	92.0	8.6	83.0	8.8	t=13.606; p<0.001	89.3	8.0
	Hipotroidi	95.4	10.4	85.8	10.7	t=11.734; p<0.001	92.5	11.4
	Kontrol – Hipotroidi Karşılaştırması	t=2.680; p=0.008		t=2.025; p=0.044			t=2.390; p=0.018	



Şekil 4 Gruplara Göre SKB Ortalamaları



Şekil 5 Gruplara Göre DKB Ortalamaları



Şekil 6 Gruplara Göre OAKB Ortalamaları

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü sonucuna göre SKB ve DKB gece ortalaması gündüz ortalamasından %10 fazla düşmesi dipping patern olarak tanımlanırken, gece gündüz SKB ve DKB ortalamasındaki fark %10'dan daha az ise nondipping patern olarak tanımlanmaktadır.

Çalışma gruplarında en düşük sistolik dipping -0.20 iken en yüksek 0.26 ve ortalaması ise 0.07 ± 0.08 olarak hesaplanmıştır. Diyastolik dipping de en küçük -0.14, en büyük 0.77, ortalaması ise 0.11 ± 0.10 iken OAB dipping değeri en düşük -0.14, en yüksek 0.41 ve ortalaması ise 0.09 ± 0.08 olarak belirlenmiştir. Çalışma gruplarına göre dipping değerleri Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13 Çalışma Gruplarında Dipping Değerleri

Kan Basıncı	Grup	n	En az – En çok	Ortalama \pm S.Sapma	t	p
Sistolik	Kontrol	105	-0.12 – 0.26	0.08 ± 0.07	0.875	0.383
	Hipotroidi	111	-0.20 – 0.25	0.07 ± 0.08		
Diyastolik	Kontrol	105	-0.12 – 0.27	0.11 ± 0.08	0.392	0.695
	Hipotroidi	111	-0.14 – 0.77	0.11 ± 0.11		
OAB	Kontrol	105	-0.11 – 0.24	0.09 ± 0.07	0.133	0.895
	Hipotroidi	111	-0.14 – 0.41	0.09 ± 0.08		

Tablo 13 incelendiğinde Sistolik, Diyastolik ve OAB dipping ortalamalarının kontrol ve hipotroidi grupları arasında istatistiksel olarak farksız olduğu görülmektedir ($p > 0.05$).

Hastalar dipping değerlerine göre dipping patern ve non-dipping patern olarak sınıflandırıldığında oluşan dağılım, Tablo 14'te gösterilmiştir. Tablo 14'e göre; Sistolik, diyastolik ve OAB dipping oranları non-dipping oranlarına benzerdir ($p > 0.05$).

Tablo 14 Çalışma Gruplarında Dipping ve Non-dipping Patern Dağılımı

Kan Basıncı	Grup	Non-Dipping	Dipping	χ^2	P
		n (%)	n (%)		
Sistolik	Kontrol	66 (62.9)	39 (37.1)	0.001	0.975
	Hipotiroidi	70 (63.1)	41 (36.9)		
Diyastolik	Kontrol	50 (47.6)	55 (52.4)	0.047	0.829
	Hipotiroidi	54 (49.1)	56 (50.9)		
OAB	Kontrol	54 (51.4)	51 (48.6)	0.105	0.746
	Hipotiroidi	59 (53.6)	51 (46.6)		

Hipotiroidi ve kontrol grubundaki hastalar dipper ve non-dipper şeklinde sınıflandırıldıktan sonra her iki dipper grubunda TSH, sT3 ve sT4 ortancaları arasındaki farklılık da araştırıldı. Sistolik, diyastolik ve toplam dipper ve non-dipper hastaların TSH, sT3 ve sT4 değerleri Tablo 15’de verilmiştir.

Tablo 15 SKB, DKB ve OAKB Dipper ve Non-Dipper Gruplarda TSH, sT3 ve sT4 Değerleri

	Kan Basıncı	Grup	Non-Dipper	Dipper	Grup İçi	
			Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)	Z	P
TSH	SKB	Kontrol	2.00 (1.74)	2.00 (1.55)	0.823	0.411
		Hipotroidi	5.83 (2.73)	6.10 (4.49)	1.054	0.292
		Gruplar arası (Z; p)	10.059; <0.001	7.657; <0.001		
	DKB	Kontrol	2.03 (1.25)	2.00 (1.70)	0.388	0.698
		Hipotroidi	6.00 (3.61)	5.99 (3.45)	0.508	0.611
		Gruplar arası (Z; p)	8.784; <0.001	9.084; <0.001		
	OAKB	Kontrol	2.00 (1.38)	2.00 (1.70)	0.077	0.939
		Hipotroidi	6.00 (3.56)	5.90 (3.46)	0.201	0.841
		Gruplar arası (Z; p)	9.158; <0.001	8.705; <0.001		
sT3	SKB	Kontrol	2.95 (0.52)	3.20 (0.50)	2.306	0.021
		Hipotroidi	2.73 (0.59)	2.70 (0.48)	0.830	0.406
		Gruplar arası (Z; p)	1.800; 0.072	4.359; <0.001		
	DKB	Kontrol	3.09 (0.50)	3.00 (0.60)	0.647	0.518
		Hipotroidi	2.70 (0.59)	2.70 (0.50)	0.034	0.972
		Gruplar arası (Z; p)	3.283; 0.001	2.625; 0.009		
	OAKB	Kontrol	3.00 (0.48)	3.08 (0.66)	0.281	0.779
		Hipotroidi	2.70 (0.59)	2.75 (0.50)	0.291	0.771
		Gruplar arası (Z; p)	3.029; 0.002	2.877; 0.004		
sT4	SKB	Kontrol	15.10 (4.21)	14.74 (3.33)	1.284	0.199
		Hipotroidi	13.20 (3.83)	13.10 (4.33)	0.911	0.363
		Gruplar arası (Z; p)	4.370; <0.001	3.119; 0.002		
	DKB	Kontrol	14.72 (3.68)	15.40 (4.20)	0.311	0.756
		Hipotroidi	12.87 (5.17)	13.40 (3.50)	0.28	0.827
		Gruplar arası (Z; p)	3.208; 0.001	4.357; <0.001		
	OAKB	Kontrol	14.90 (3.55)	14.95 (4.29)	0.266	0.790
		Hipotroidi	12.90 (5.17)	13.40 (3.50)	0.111	0.912
		Gruplar arası (Z; p)	3.602; <0.001	3.913; <0.001		

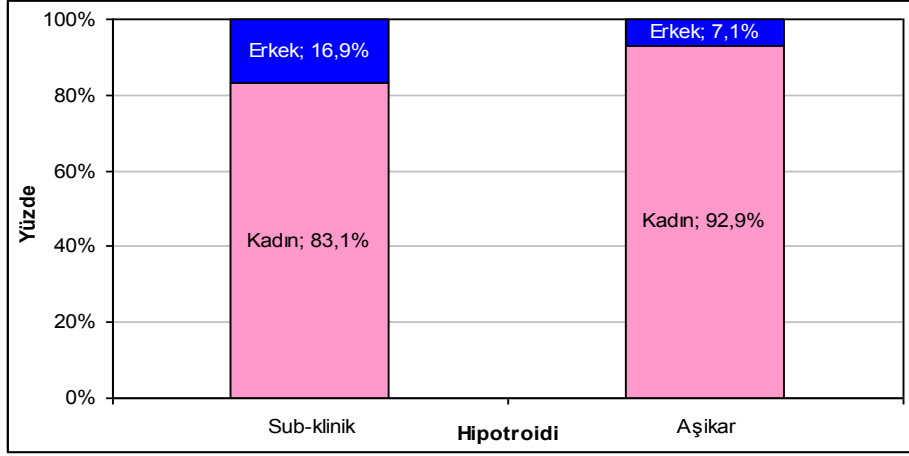
TSH hormonu, sistolik, diyastolik ve OAKB hem kontrol hem de hipotiroidi gruplarında dipper ve non-dipper lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.05$).

sT3 ortancası; sistolik dipper hastalarda sistolik non-dipper hastalardan daha yüksektir ($Z=2.306$; $p=0.021$). Sistolik dipper ve non-dipper hipotiroidi hastaları ile diyastolik ve OAKB dipper, non-dipper hastalarda kontrol ve hipotiroidi grupları arasında anlamlı farklılık yoktur.

sT4 ortancası sistolik, diyastolik ve OAKB dipper ile non-dipper hastalarda kontrol ve hipotiroidi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

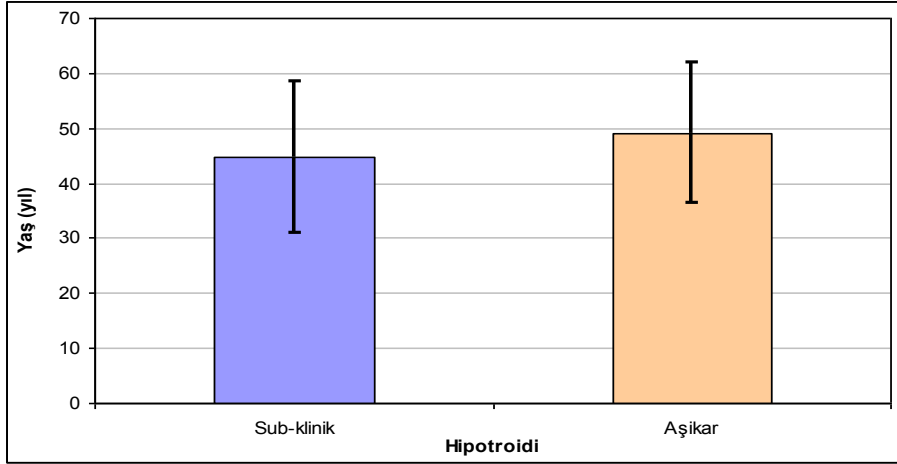
Hipotiroidi hastaları kendi içerisinde subklinik ve aşikar olarak iki ayrı alt grupta yeniden incelendi. Bu durumda hastalarımızın 109'u (%48.2) kontrol grubunda yer alırken subklinik hipotiroidi hasta sayımız 89 (%39.4) ve aşikar hipotiroidi hasta sayımız ise 28 (%12.4) olarak belirlendi. Kontrol grubundaki hastalar ile hipotiroidi grubundaki hastalar arasındaki farklılıklar tez çalışmasının yukarıdaki kısımlarında incelendiğinden kontrol hastaları değerlendirme dışı bırakılarak sadece subklinik hipotiroidi ($n=89$; %76.1) ve aşikar hipotiroidi ($n=28$; %23.9) hastaları değerlendirildi.

Subklinik hipotiroidi grubundaki hastaların 74'ü kadın (%83.1) ve 15'i erkek (%16.9) iken aşikar hipotiroidi grubunda 26 kadın (%92.9) ve 2 erkek (%7.1) hasta vardı. Subklinik ve aşikar hipotiroidi gruplarında cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzerdir ($\chi^2=1.617$; $p=0.203$) (Şekil 7).



Şekil 7 Sub-klinik ve Aşıkâr Hipotiroidi Gruplarında Cinsiyet Dağılımı

Subklinik hipotiroidi grubundaki hastaların yaşları 18 – 80 aralığında değişmektedir (yaş ortancası 44.0, ÇAG=20.0 yıl). Aşıkâr hipotiroidi grubundaki hastalarımızın yaşı en küçük 28, en büyük 69 ve ortanca yaş ise 42.5 (ÇAG=22.5) yıl olarak belirlenmiştir (Şekil 8). Subklinik ve aşıkâr hipotiroidi hastaların yaş ortalamaları istatistiksel olarak benzerdir ($Z=1.636$; $p=0.102$).



Şekil 8 Sub-klinik ve Aşıkâr Hipotiroidi Gruplarında Yaş Ortalamaları (standart sapmalar ile birlikte)

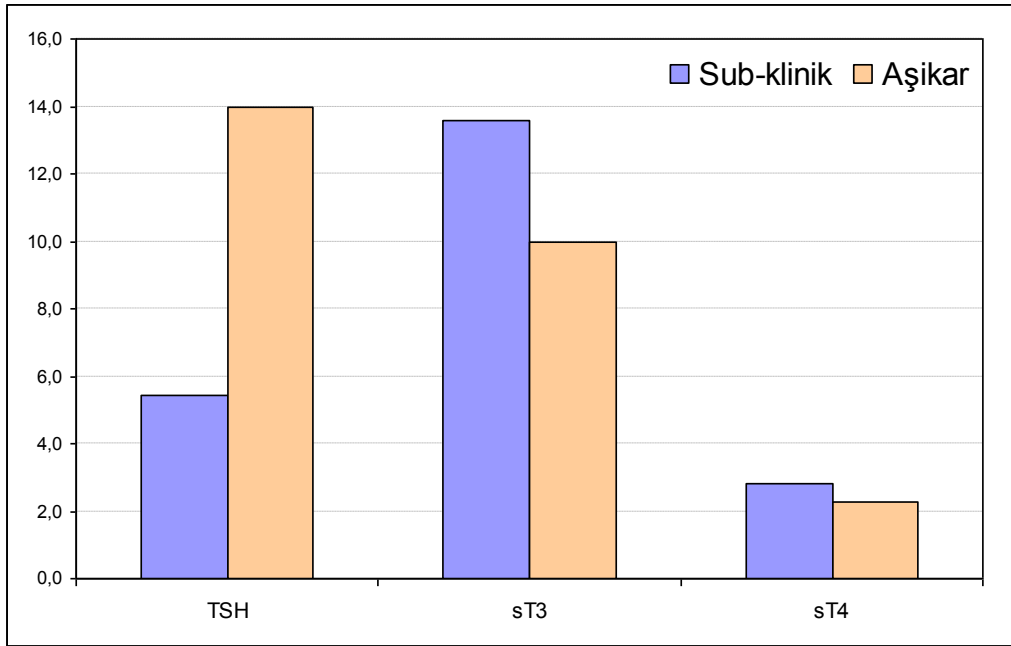
Hipertansiyonlu hasta sayısı subklinik hipotiroidi grubu için 18 (%20.2) ve aşıkâr hipotiroidi grubu için 10 (%35.7) kişi olarak bulunmuştur. Subklinik ve

aşık hipotiroidi gruplarında hipertansiyon görülme oranı istatistiksel olarak farksızdır ($\chi^2=2.807$; $p=0.094$).

Subklinik hipotiroidi grubunda TSH ortancası 5.44 (ÇAG=1.90) μ IU/ml iken aşık hipotiroidi grubunda TSH ortancası 14.0 (ÇAG=21.33) μ IU/ml olarak belirlendi. Aşık hipotiroidi grubunun TSH ortancası subklinik hipotiroidi grubundan anlamlı miktarda daha yüksektir ($Z=5.280$; $p<0.001$ (Tablo 16 ve Şekil 9).

Tablo 16 Subklinik ve Aşık Hipotiroidi Gruplarında TSH, sT3 ve sT4 değerleri

Hormonlar	Grup	n	En az – En çok	Ortanca	ÇAG	Z	P
TSH (μ IU/ml)	Sub-klinik	74	4.20 – 15.60	5.44	1.90	5.840	<0.001
	Aşık	27	5.00 – 80.00	14.00	21.23		
sT3 (pmol/l)	Sub-klinik	74	2.30 – 3.80	2.84	0.44	5.662	<0.001
	Aşık	27	0.40 – 3.40	2.25	0.60		
sT4 (pmol/l)	Sub-klinik	74	10.20 – 20.96	13.60	3.22	4.361	<0.001
	Aşık	27	4.31 – 22.00	10.00	5.70		



Şekil 9 Subklinik ve Aşık Hipotiroidi Gruplarında TSH, sT3 ve sT4 Ortancaları

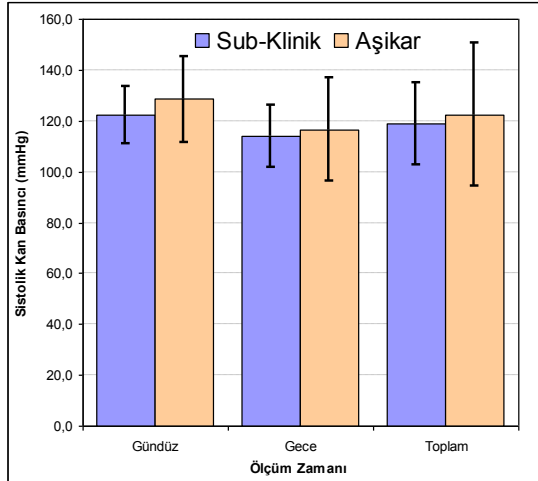
Subklinik ve aşikar hipotiroidi gruplarının sistolik, diyastolik ve ortalama arteryel kan basıncı değerleri gündüz, gece ve toplam değerler olarak Tablo 17'de gösterilmiştir.

Subklinik ve aşikar hipotiroidi gruplarında gece SKB ortancası gündüz SKB ortancasından anlamlı miktarda daha yüksektir ($p < 0.001$). Ancak her iki grup arasında gece ve gündüz SKB ile toplam SKB ortancaları açısından anlamlı farklılık yoktur ($p > 0.05$) (şekil 10).

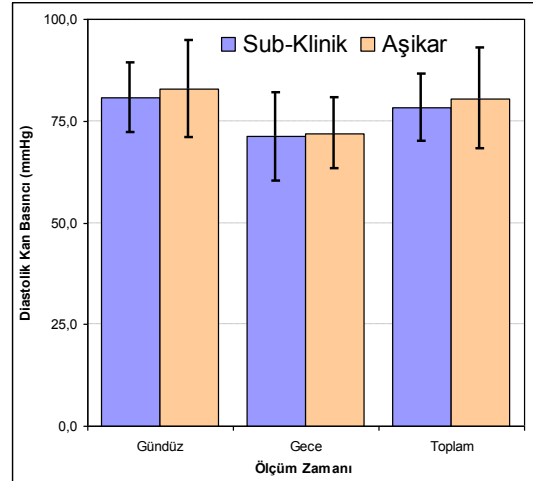
DKB hem subklinik hem de aşikar hipotiroidi gruplarında gündüz geceden daha yüksek ortancaya sahiptir ($p < 0.001$). Her iki grup arasında gece ve gündüz DKB ile toplam SKB ortancaları açısından anlamlı farklılık yoktur ($p > 0.05$) (şekil 11). OAKB ortalaması her iki grupta da gece gündüze göre daha düşüktür ($p < 0.001$). Ancak her iki grup arasında gece ve gündüz OAKB ile toplam OAKB ortancaları açısından anlamlı farklılık yoktur ($p > 0.05$) (şekil 12).

Tablo 17 Sub-klinik (n=85) ve Aşikar (n=25) Hipotiroidi Gruplarında Gündüz ve Gece Kan Basıncı Değerleri

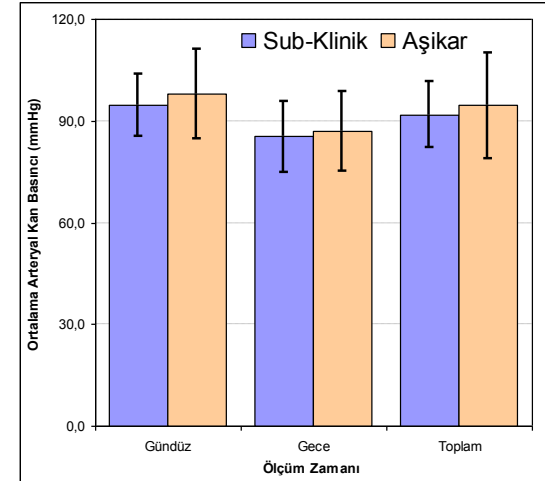
Kan Basıncı	Grup	Gündüz		Gece		Toplam	
		Ortanca	ÇAG	Ortanca	ÇAG	Ortanca	ÇAG
SKB	Kontrol	121.0	14.0	112.0	16.5	118.0	14.0
	Sub-klinik	122.0	15.5	112.0	18.0	120.0	19.0
	Kontrol – Sub-klinik Karşılaştırması	Z=0.596; p=0.551		Z=1.112; p=0.266		Z=0.853; p=0.394	
DKB	Kontrol	78.0	11.0	68.0	11.0	75.0	10.0
	Sub-klinik	81.0	13.0	70.0	12.0	79.0	11.5
	Kontrol – Sub-klinik Karşılaştırması	Z=2.400; p= 0.016		Z=1.980; p= 0.048		Z=2.597; p= 0.009	
OAKB	Kontrol	93.0	11.5	83.7	12.0	89.7	11.8
	Sub-klinik	95.0	12.5	86.0	13.5	92.0	14.7
	Kontrol – Sub-klinik Karşılaştırması	Z=1.860; p=0.063		Z=1.608; p=0.108		Z=1.938; p=0.053	



Şekil 10. Hipotiroidi Gruplarında SKB ortalamaları



Şekil 11. Hipotiroidi Gruplarında DKB ortalamaları



Şekil 12. Hipotiroidi Gruplarında OAKB ortalamaları

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü sonucuna göre SKB ve DKB gece ortalaması gündüz ortalamasından %10 fazla düşmesi dipping patern olarak tanımlanırken, gece gündüz SKB ve DKB ortalamasındaki fark %10'dan daha az ise non-dipping patern olarak tanımlanmaktadır. Hipotroidi gruplarında en düşük sistolik dipping -0.20 iken en yüksek 0.25 ve ortancası ise 0.07 (ÇAG=0.10) olarak hesaplanmıştır.

Diyastolik dipping de en küçük -0.14, en büyük 0.77, ortancası ise 0.10 (ÇAG=0.12) iken OAB dipping değeri en düşük -0.14, en yüksek 0.41 ve ortancası ise 0.09 (ÇAG=0.11) olarak belirlenmiştir. Hipotroidi gruplarına göre dipping değerleri Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18 Hipotroidi Gruplarında Dipping Değerleri

Kan Basıncı	Grup	n	En az – En çok	Ortanca (ÇAG)	Z	p
Sistolik	Sub-klinik	85	-0.15 – 0.25	0.07 (0.10)	0.686	0.493
	Aşıkâr	25	-0.20 – 0.22	0.08 (0.10)		
Diyastolik	Sub-klinik	85	-0.14 – 0.77	0.10 (0.11)	0.214	0.831
	Aşıkâr	25	-0.05 – 0.22	0.11 (0.13)		
OAB	Sub-klinik	85	-0.14 – 0.41	0.09 (0.11)	0.021	0.983
	Aşıkâr	25	-0.11 – 0.21	0.10 (0.11)		

Tablo 18 incelendiğinde Sistolik, Diyastolik ve OAB dipping ortalamalarının subklinik ve aşıkâr hipotroidi grupları arasında istatistiksel olarak farksız olduğu görülmektedir ($p>0.05$).

Hipotroidi hastaları dipping değerlerine göre dipping patern ve non-dipping patern olarak sınıflandırıldığında oluşan dağılım, Tablo 19' da

gösterilmiştir. Tablo 19'a göre; sistolik, diyastolik ve OAB dipping oranları non-dipping oranlarına benzerdir ($p>0.05$).

Tablo 19 Hipotiroidi Gruplarında Dipping ve Non-Dipping Patern Dağılımı

Kan Basıncı	Grup	Non-Dipping	Dipping	χ^2	p
		n (%)	n (%)		
Sistolik	Sub-klinik	55 (64.7)	30 (35.3)	0.420	0.517
	Aşıkâr	15 (57.7)	11 (42.3)		
Diyastolik	Sub-klinik	42 (49.6)	43 (50.6)	0.015	0.901
	Aşıkâr	12 (48.0)	13 (52.0)		
OAB	Sub-klinik	46 (54.1)	39 (45.9)	0.035	0.852
	Aşıkâr	13 (52.0)	12 (48.0)		

Subklinik ve aşıkâr hipotiroidi grubundaki hastalar dipper ve non-dipper şeklinde sınıflandırıldıktan sonra her iki dipper grubunda TSH, sT3 ve sT4 ortancaları arasında farklılık olup olmadığı da araştırıldı.

Sistolik, diyastolik ve OAKB kan basıncı dipper ve non-dipper hastaların TSH, sT3 ve sT4 değerleri istatistiksel olarak araştırılmıştır. Sonuçlar Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20 Hipotiroidi Hastalarında SKB, DKB ve OAKB Kan Basıncı Dipper ve Non-Dipper Gruplarda TSH, sT3 ve sT4 Değerleri

	Kan Basıncı	Grup	Non-Dipper	Dipper	Grup İçi	
			Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)	Z	p
TSH	SKB	Sub-klinik	5.44 (1.82)	5.60 (2.60)	0.570	0.568
		Aşıkâr	14.00 (26.71)	12.12 (22.33)	0.389	0.721
		Gruplar arası (Z; p)	4.080; <0.001	3.606; <0.001		
	DKB	Sub-klinik	5.44 (1.77)	5.60 (2.50)	1.503	0.133
		Aşıkâr	18.10 (34.88)	8.16 (15.33)	2.041	0.040
		Gruplar arası (Z; p)	4.839; <0.001	2.446; 0.014		
	OAKB	Sub-klinik	5.50 (1.77)	5.49 (2.83)	1.200	0.230
		Aşıkâr	21.05 (33.26)	7.32 (7.86)	2.367	0.016
		Gruplar arası (Z; p)	5.076; <0.001	2.143; 0.032		
sT3	SKB	Sub-klinik	2.90 (0.41)	2.80 (0.40)	1.045	0.296
		Aşıkâr	2.25 (0.78)	2.18 (0.60)	0.411	0.687
		Gruplar arası (Z; p)	4.076; <0.001	3.326; 0.001		
	DKB	Sub-klinik	2.85 (0.50)	2.85 (0.41)	0.234	0.815
		Aşıkâr	2.40 (0.90)	2.15 (0.51)	0.812	0.424
		Gruplar arası (Z; p)	3.007; 0.002	4.311; <0.001		
	OAKB	Sub-klinik	2.80 (0.50)	2.88 (0.40)	0.416	0.677
		Aşıkâr	2.35 (0.85)	2.17 (0.60)	0.376	0.713
		Gruplar arası (Z; p)	3.317; 0.001	4.088; <0.001		
sT4	SKB	Sub-klinik	13.60 (2.84)	13.63 (4.90)	0.474	0.636
		Aşıkâr	9.70 (6.47)	9.20 (2.67)	0.286	0.779
		Gruplar arası (Z; p)	3.414; 0.001	3.445; <0.001		
	DKB	Sub-klinik	14.10 (3.27)	13.60 (3.00)	1.249	0.212
		Aşıkâr	9.00 (2.38)	10.00 (5.95)	1.852	0.068
		Gruplar arası (Z; p)	4.277; <0.001	2.175; 0.030		
	OAKB	Sub-klinik	13.60 (3.17)	13.60 (3.05)	1.275	0.202
		Aşıkâr	8.90 (3.72)	10.84 (5.98)	2.397	0.013
		Gruplar arası (Z; p)	4.546; <0.001	1.789; 0.074		

Aşık hipotiroidi olan hastalarda, sistolik dipper ve non-dipper grupları arasında ve tüm kan basıncı ölçümlerinde subklinik hastalarda dipper ve non-dipper gruplarında TSH hormon düzeyi istatistiksel olarak benzerdir ($p>0.05$).

Aşık hipotiroidili diyastolik ve OAKB non-dipper bireylerde TSH ortancası kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (sırasıyla; $p<0.040$, $p<0.016$)

Subklinik ve aşık hipotiroidi hastaların sT3 ortancası SKB, DKB ve OAKB dipper ve non-dipper gruplarında benzerdir ($p>0.05$).

OAKB non-dipper hastalarda subklinik hipotiroidi olanların sT4 ortancası aşık hipotiroidi olanların ortancasından yüksekken ($Z=4.546$; $p<0.001$), OAKB dipper olan hastalarda subklinik ve aşık hipotiroidi grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($Z=1.789$; $p=0.074$). Subklinik ve aşık hipotiroidi hastaların sT3 ortancası SKB, DKB dipper ve non-dipper gruplarında benzerdir ($p>0.05$).

OAKB subklinik hipotiroidi hastalarında dipper ve non-dipper grupları arasında sT4 ortancası farksızken ($Z=1.275$; $p=0.202$), aşık Hipotroidi hastalarında OAKB dipper olanların sT4 ortancası non-dipper olanlardan anlamlı miktarda daha yüksek ($Z=2.397$; $p=0.013$) bulunmuştur.

Kontrol ve subklinik hipotiroidi gruplarında ölçülen glukoz, üre, kreatinin, HDL ve LDL kolesterol, Trigliserid, total kolesterol, ALT, AST, ALP, GGT, CRP ve ürik asit değerleri Tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 21 Kontrol ve Sub-klinik Hipotiroidi Gruplarında Laboratuvar Parametreleri

Laboratuvar Parametresi	Grup	N	En az – En çok	Ortanca	ÇAG	Z	p
Glukoz	Kontrol	104	68.00 – 184.00	89.50	12.50	0.745	0.456
	Sub-klinik	84	68.00 – 119.00	91.00	8.75		
Üre (mg/dl)	Kontrol	106	11.00 – 51.00	24.00	9.25	1.967	0.049
	Sub-klinik	80	15.00 – 50.00	26.00	8.75		
Kreatinin (mg/dl)	Kontrol	106	0.40 – 1.10	0.60	0.17	0.814	0.416
	Sub-klinik	85	0.40 – 1.00	0.60	0.22		
HDL kolesterol (mg/dl)	Kontrol	101	28.00 – 111.00	51.00	17.30	0.105	0.916
	Sub-klinik	76	30.00 – 128.00	49.00	19.00		
LDL kolesterol (mg/dl)	Kontrol	102	0.00 – 227.00	110.50	37.25	2.063	0.039
	Sub-klinik	77	51.00 – 232.00	119.00	41.50		
Trigliserid (TG) (mg/dl)	Kontrol	103	31.00 – 1661.00	90.00	76.00	4.052	<0.001
	Sub-klinik	77	52.00 – 352.00	136.00	85.00		
Total kolesterol (mg/dl)	Kontrol	104	101.00 – 314.00	183.00	58.25	2.181	0.029
	Sub-klinik	77	110.00 – 315.00	195.00	45.50		
Alanin amino transferaz (ALT) (U/l)	Kontrol	99	7.00 – 86.00	20.00	15.00	1.760	0.078
	Sub-klinik	78	8.00 – 77.00	18.00	10.00		
Aspartat amino transferaz (AST) (U/l)	Kontrol	97	10.00 – 55.00	18.00	8.50	0.726	0.468
	Sub-klinik	71	10.00 – 40.00	18.00	8.00		
Alkalen fosfotaz (ALP) (U/l)	Kontrol	75	37.00 – 216.00	69.00	25.00	0.096	0.924
	Sub-klinik	69	7.00 – 225.00	70.00	34.00		
Gama glutamil transferaz (GGT) (U/l)	Kontrol	76	7.00 – 78.00	18.00	9.00	0.568	0.570
	Sub-klinik	62	7.00 – 98.00	18.00	14.25		
C reaktif protein (CRP) (mg/dl)	Kontrol	80	0.80 – 46.00	3.52	2.86	0.580	0.562
	Sub-klinik	70	0.70 – 33.00	3.82	6.58		
Ürik asit (mg/dl)	Kontrol	89	0.60 – 18.70	4.60	1.65	0.493	0.622
	Sub-klinik	73	2.60 – 11.00	4.90	1.44		

Kontrol ve subklinik hipotiroidi gruplarında; üre, LDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol dışındaki tüm laboratuvar parametreleri istatistiksel olarak farksızdır ($p>0.05$). Subklinik hipotiroidi grubunun üre ortancası kontrol

grubundan istatistiksel olarak da anlamlı miktarda daha yüksektir ($Z=1.967$; $p=0.049$). Benzer şekilde subklinik grubun LDL kolesterol ($Z=2.063$; $p=0.039$), trigliserid ($Z=4.052$; $p<0.001$) ve total kolesterol ($Z=2.181$; $p=0.029$) ortancası da kontrol grubundan daha yüksek olarak bulunmuştur.

Kontrol ve subklinik hipotiroidi gruplarının sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basıncı değerleri gündüz, gece ve toplam değerler olarak Tablo 22' de gösterilmiştir.

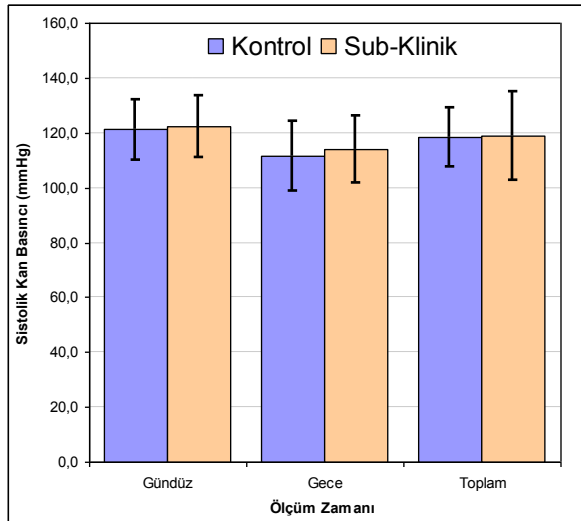
Kontrol ve subklinik hipotiroidi grupları arasında gece ve gündüz SKB ile toplam SKB ortancaları açısından anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$) (Şekil 13).

DKB hem kontrol hem de subklinik hipotiroidi gruplarında gece ve gündüz DKB ile toplam SKB ortancaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 14). Subklinik hipotiroidi hastaların DKB ortancası kontrol grubundan daha yüksektir.

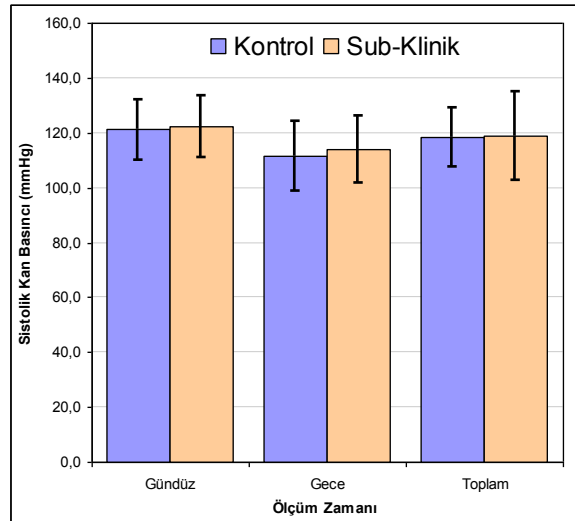
OAKB ortalaması her iki grup arasında gece ve gündüz OAKB ile toplam OAKB ortancaları açısından anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$) (Şekil 15).

Tablo 22 Kontrol (n=105) ve Sub-klinik (n=85) Hipotiroidi Gruplarında Gündüz ve Gece Kan Basıncı Değerleri

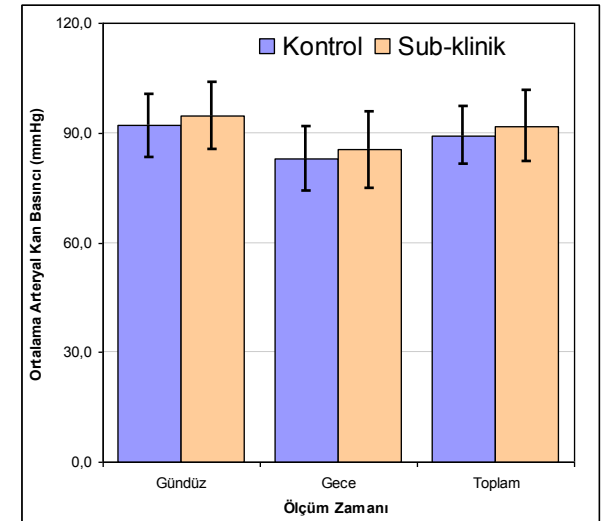
Kan Basıncı	Grup	Gündüz		Gece		Toplam	
		Ortanca	ÇAG	Ortanca	ÇAG	Ortanca	ÇAG
SKB	Kontrol	121.0	14.0	112.0	16.5	118.0	14.0
	Sub-klinik	122.0	15.5	112.0	18.0	120.0	19.0
	Kontrol – Sub-klinik Karşılaştırması	Z=0.596; p=0.551		Z=1.112; p=0.266		Z=0.853; p=0.394	
DKB	Kontrol	78.0	11.0	68.0	11.0	75.0	10.0
	Sub-klinik	81.0	13.0	70.0	12.0	79.0	11.5
	Kontrol – Sub-klinik Karşılaştırması	Z=2.400; p= 0.016		Z=1.980; p= 0.048		Z=2.597; p= 0.009	
OAKB	Kontrol	93.0	11.5	83.7	12.0	89.7	11.8
	Sub-klinik	95.0	12.5	86.0	13.5	92.0	14.7
	Kontrol – Sub-klinik Karşılaştırması	Z=1.860; p=0.063		Z=1.608; p=0.108		Z=1.938; p=0.053	



Şekil 10 Kontrol ve Sub-klinik SKB Ortalamaları



Şekil 11 Kontrol ve Sub-klinik DKB Ortalamaları

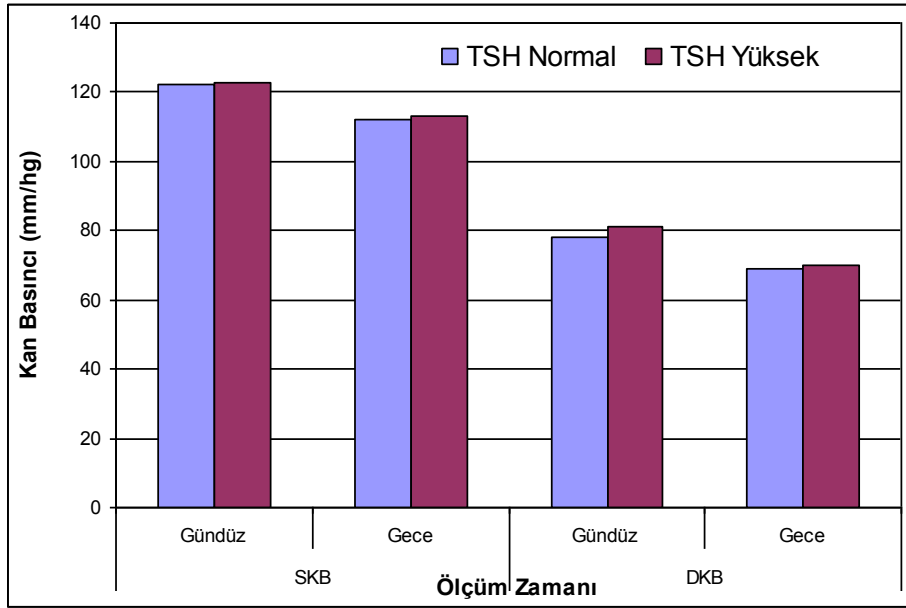


Şekil 12 kontrol ve Sub-klinik OAKB Ortalamaları

Çalışmada incelenen hastaların tümünde TSH düzeylerine göre gündüz ve gece SKB ve DKB değerleri açısından incelendi. Sonuçlar Tablo 23 ve Şekil 16'da gösterilmiştir.

Tablo 23 Gündüz ve Gece SKB, DKB Ortancaları

Kan Basıncı	Ölçüm Zamanı	TSH Düzeyi				Test İstatistiği	
		Normal		Yüksek		Z	p
		Ortanca	ÇAG	Ortanca	ÇAG		
SKB	Gündüz	122.0	14.0	123.0	18.5	0.860	0.390
	Gece	112.0	17.0	113.0	19.8	1.266	0.206
DKB	Gündüz	78.0	11.0	81.0	11.8	2.665	0.008
	Gece	69.0	11.0	70.0	12.0	1.922	0.055



Şekil 13 Gündüz ve Gece SKB, DKB Ortancaları

Tablo 23'e göre; SKB gündüz ve gece ortalamaları TSH düzeyi normal ve yüksek olan hastalarda istatistiksel olarak benzerdir. DKB açısından bakıldığında ise gece ortalaması TSH düzeylerine göre anlamlı farklılık

göstermezken, gündüz ortancası TSH düzeyi “Yüksek” olan hastalarda “Normal” olan hastalardan istatistiksel olarak da anlamlı miktarda daha yüksektir.

Çalışmada incelenen tüm hastalara ilişkin olarak Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) Cockcroft – Gault formülü;

$$GFR = \frac{(140 - \text{yaş}) * \text{Kilo}}{\text{Kreatinin}_{\text{serum}} * 72}$$

ile hesaplandı. Kadın hastalar için hesaplanan değer 0.85 ile çarpıldı (GFR değerinin %15 eksiği GFR olarak kabul edildi). GFR değerleri normal dağılıma uymadığından GFR tanımlayıcı istatistikleri ortanca ve ÇAG ile gösterildi.

Hastalarımızda en düşük GFR değeri 65.52 ml/dk iken, en yüksek GFR değeri 300.60 ml/dk olarak belirlendi. GFR değeri ortancası ise 133.73 (ÇAG=50.79) ml/dk olarak hesaplandı. Çalışma gruplarına göre GFR ortancaları Tablo 24’de gösterilmiştir.

Tablo 24 Çalışma Gruplarında GFR Ortancaları

Serum	Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)				Test İstatistiği	
	En az	En çok	Ortanca	ÇAG	Z	P
Kontrol	66.72	232.64	133.94	50.04	0.025	0.980
Hipotroidi	65.52	300.60	130.85	51.94		
Sub-klinik	76.52	300.60	129.01	56.55	1.652	0.098
Aşıkır	65.52	167.25	136.39	51.74		

Kontrol ve hipotiroidi grupları GFR ortancaları istatistiksel olarak farksızdır ($Z=0.025$; $p=0.980$). Benzer şekilde hipotiroidi alt grupları (subklinik ve aşıkır) arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($Z=1.652$; $p=0.098$).

5.TARTIŞMA

Hipertansiyon, genel popülasyonun dörtte birini etkileyen, dünyaca önemli sağlık sorunlarından birisi olmakla birlikte prevalansı endüstrileşmiş ülkelerde yaşla birlikte artmaya devam etmektedir [29]. Literatürde hipertansiyonlu hastalarda hipotiroidi prevalansının oldukça yüksek olduğunu rapor eden birçok çalışma mevcuttur [78, 117-118]. Hipotiroidide hipertansiyon gelişmesinin ana mekanizması periferel vasküler direnç [105] ve arteryel sertleşme (stiffness) [106-107] gelişmesidir. Ambulatuvar kan basıncı izlemi, kan basıncının 24 saat boyunca kontrol altında olup olmadığını, ileride ortaya çıkabilecek hipertansiyon komplikasyonlarını ve kardiyovasküler morbiditeyi öngörmeye önemli bilgiler sağlamaktadır. Hipertansif hastalarda ambulatuvar kan basıncı (AKB) izlemi özellikle son 10 yıl içinde büyük artış göstermiştir. Bunun başta gelen sebepleri ise non-invaziv olarak bir gün içinde (gündüz ve gece) çok sayıda kan basıncı ölçümüne imkân tanıyabilmesi ve ambulatuvar kan basıncı ölçümünün yapılan çalışmalarda prognostik değerinin ofis kan basıncı ölçümünden daha iyi olduğunun ispatlanmış olmasıdır [36-37]. Gece kan basıncı düşüşünün olmadığı (nondipper) bireylerde, gece kan basıncı düşüşünün görüldüğü (dipper) bireylere göre organ hasarı sıklığının daha yüksek ve hastalığın seyrinin göreceli olarak daha kötü olduğu belirtilmiştir [8, 10]

Hipotiroidi (subklinik + aşikar) olan 117 ve 109 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmamızda; hipotiroidili hastalarda TSH ile AKBM parametrelerinden SKB, DKB, OKB arasındaki muhtemel ilişkiyi ve TSH'nin diüurnal kan basıncı

ritmi üzerine olan etkisini araştırdık. Literatürdeki birçok çalışmaya benzer olarak hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre diyastolik ve ortalama kan basıncı değerlerinin daha yüksek olduğunu gözlemledik. Ancak hipotiroidi ve kontrol gruplarını SKB, DKB ve OAB 'daki dipping ve nondipping parametreleri açısından karşılaştırdığımızda hipotiroidi grubunda non dipper birey yüzdesi (sırasıyla % 63.1, % 49.1, % 53.6) fazla olmakla birlikte kontrol grubuyla arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmaması kontrol grubunda da non dipper birey sayısının fazla olmasından kaynaklanmakta ve bunların yakın zamanda hipertansiyon gelişebilecek sağlıklı ötiroid bireyler olabileceğini telkin etmektedir.

Hipotiroidizm, tiroid dokusunun hastalık veya tedavi sonucu hasar görmesi ile tiroid hormonlarının eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan klinik bir durumdur. SKH serum sT4 ve sT3 seviyelerinin normal, TSH seviyesinin ise yüksek olduğu tiroid fonksiyon bozukluğudur [83]. Çalışmamızda hipotiroidi grubundaki hastaların büyük bir kısmı (%82.1) SKH vakalarından oluşmaktaydı ve medyan TSH değeri 5.67 idi.

Literatürde hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğü ve prevalansının yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Genel toplumdaki sıklığı %4-10 arasında değişmekte iken, 60 yaş üstü kadınlarda bu oran % 20 ye ulaşmaktadır [83-84]. Colorado Tiroid Prevalans Çalışması'nda TSH değeri yüksek olan kadınların sayısının her dekatta erkeklerden daha fazla olduğu ve aradaki farkın 34 yaşından sonra istatistiki olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada; 9. dekatta yüksek TSH prevalansının %15-20'lere ulaştığı

görülmüştür [84]. Parle ve arkadaşlarının yaptığı, 60 yaşın üzerindeki 1210 hastanın dahil edildiği çalışmada, kadınlarda (%11,6) yüksek TSH düzeylerine erkeklere (%2,9) oranla daha sık rastlandığı gözlenmiştir [90].

Bizim çalışmamızda da hipotiroidi grubunda kadın birey sayısı fazlaydı (100 kadın-17 erkek) ve bu grupta ortanca yaş ise 45.0 (ÇAG=20.5) yıl olarak belirlenmiştir. Hipotiroidi prevalansının yaşla artmasına rağmen hasta grubunun görece genç oluşu hasta dışlama kriterleriyle ilişkili olabilir. Sonuçları etkileyebileceği düşünülerek çalışmaya dahil edilmeyen diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı ve vasküler hastalıklar da yaşla beraber artmaktadır. Dolayısıyla daha yaşlı hastalar, nispeten daha genç yaşta tedavi almaya başladıklarından çalışma dışında kalmış olabilirler.

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü sonucuna göre sistolik ve diyastolik kan basıncı gece ortalaması gündüz ortalamasında %10 fazla düşmesine dipping patern olarak tanımlanırken; gece gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamasındaki fark %10'dan daha az ise nondipping patern olarak tanımlanmaktadır [35-37, 39]. Nondipping paterne sahip olan hipertansif hastalarda etkin kan basıncı kontrolüne rağmen hedef organ hasarı, yeni kardiyovasküler olay gelişmesi, böbrek yetmezliği dipping paterne sahip hipertansif hastalardan daha fazla olduğu bulunmuştur [43-44]. Hipertansif hastalarda yapılan vaka kontrol çalışmalarında nondipping paterne sahip hastalarda hedef organ hasarının anlamlı derecede fazla olduğu gösterilmiştir [45].

Serum tiroid uyarıcı hormonun (TSH), serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) hormonunun normal sınırlarda bile diüurnal kan basıncı ritmi üzerine etkisinin olduğu düşünölmektedir [18-19]. Hipotiroidizm 24 saatlik SKB, 24 saatlik nabız basıncı ve 24 saatlik SKB değışkenliği ile ilişkili olarak kardiyovasköler sistemde hedef organ hasarının belirleyicilerindendir [27]. Merkezimizde Kanbay ve arkadaşları tarafınca yapılan bir çalışmada, normal tiroid fonksiyonu ve hipertansiyonu olan hastalarda normal sınırlarda bile düşük serum T3 düzeyine sahip olan hastaların normalin üst sınırına yakın olan hastalara oranla 24 saat kan basıncı izlemi tetkikinde anlamlı olarak nondipping paternin daha sık olduğu saptanmıştır [18]. Ayrıca İnal ve ark. yaptığı çalışmada da hipertansif olmayan 95 aşık ve subklinik hipotirodili hasta grubunda kontrol grubuna göre dipping oranının daha düşük ve nondipper hasta sayısının da daha fazla olduğu görölmüştür [128].

Çalışmamızda SKB, DKB ve OAB değeri için nondipper birey sayısı hipotiroidi grubunda (sirasiyla 70/117, 54/117, 59/114) fazla olmasına rağmen kontrol grubu (sirasiyla 66/109, 50/109, 54/109) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Bu da kontrol grubundaki bireylerin yakın zamanda hipertansiyon gelişebilecek sağlıklı ötiroid bireyler olabileceğini telkin etmektedir. Hipotiroidi grubu kendi içinde subklinik ve aşık hipotiroidi olmak üzere iki alt gruba ayrıldığında SKB, DKB ve OAB değeri için nondipper birey sayısı subklinik hipotiroidi grubu ile (sirasiyla 55/85, 42/85, 46/85), aşık hipotiroidi grubu (sirasiyla 15/25, 12/25, 13/25) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Literatürde hipertansiyonlu hastalarda hipotiroidi prevalansının oldukça yüksek olduğunu rapor eden birçok çalışma mevcuttur [78, 117-118]. Hipotiroidide hipertansiyon gelişmesinin ana mekanizması periferel vasküler direnç [105] ve arteryel sertleşme (stiffness) [106-107] gelişmesidir. Çalışmamızda kontrol ve hipotiroidi grubu hipertansiyon açısından değerlendirildiğinde literatürdeki birçok çalışmaya paralel olacak şekilde hipotiroidi grubunda hipertansiyon görülme sıklığının daha fazla olduğunu gözlemledik. Ancak, subklinik ve aşikar hipotiroidi alt gruplarında kendi içinde hipertansiyon açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç aşikar hipotiroidi alt grubundaki hasta sayısının azlığına bağlanabilir.

TSH, sT3 ve sT4 hormonunun normal sınırlarda bile diüurnal kan basıncı ritmi üzerine etkisinin olduğu düşünülmektedir [19] 5872 hastayı içeren büyük çaplı Tromso çalışmasında normal TSH değerleri ile birlikte serum TSH ve kan basıncı arasında korelasyon olduğu doğrulanmıştır [118]. İki farklı vaka- kontrol çalışmasında 57 ve 44 subklinik hipotiroidili bayan hastada sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin kontrol grubundaki ötiroid bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır [80-81]. Tüm bu çalışmalar açıkça göstermektedir ki TSH, sT3 ve sT4 kan basıncının düzenlenmesinde doğrudan önemli rol almaktadırlar. Bunların aksine bazı çalışmalarda ise hipertansiyon ve tiroid fonksiyonları arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir [119-120]. 2033 katılımcıyı içeren kesitsel bir çalışmada subklinik hipotiroidi ile hipertansiyon arasında ilişki gözlenmemiştir [120]. Biz de çalışmamızda aşikar ve subklinik hipotiroidi hastalarında TSH düzeyi ile total SKB ve DKB arasında istatistiksel olarak

anlamli bir iliskinin olmadigini gözlemledik. Ancak, literatürdeki birçok çalışmaya benzer olacak şekilde TSH düzeyi yüksek olan hastalarda gündüz DKB ortancasını istatistiksel olarak anlamlı miktarda yüksek saptadık.

Yine başka bir çalışmada ise; aşikar hipotiroidi kliniği olan 169 bayan hastada hipertansiyon prevalansının ötiroid kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır [110]. Aynı çalışmada ötiroid normotansif hastalarda tiroidektomi sonrası gelişen hipotiroidizm durumunda diyastolik kan basıncının artmış olduğu görölmüştür. Yüksek kan basıncı seviyelerinin ise tiroid replasman tedavisi ile gerilediği gözlenmiştir [79].

Çalışmamızda gündüz DKB ortancası TSH düzeyi yüksek olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı miktarda yüksek saptadık. Ancak, hipotiroidi hastalarında TSH düzeyi ile Total SKB ve DKB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir iliskinin olmadigini gözlemledik.

SKH'de kardiyovaskuler hemodinamik değişiklikler genel olarak hormon eksikliğinin derecesine bağlı olmakla beraber en sık rastlanan bozukluklar; sistemik vaskuler rezistansta ve arteryel sertlikte artışla birlikte endotel disfonksiyonudur [129-130]. Subklinik hipotiroidide kalsiyum ATP- az aktivitesinin azalmasına bağlı olarak miyokardiyal relaksasyonda yavaşlama ve sol ventrikül doluşunda azalma ortaya çıkmaktadır [131]. Literatürde SKH'li hastalarda endotel fonksiyonunun, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren birçok çalışma yer almaktadır. Bu çalışmalar, subklinik hipotiroidide 6 aylık levotiroksin replasman tedavisinden sonra sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun düzeldiğini göstermişlerdir [130-

134]. SKH'li hastalarda levotiroksin tedavisinin, arteryel sertlik üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Owen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 6 ay süren tiroid replasman tedavisinin arteryel sertliği azalttığı izlenmiştir [135]. Yine 30 SKH'li hastada levotiroksin tedavisinin sistolik kan basıncı ve arteryel sertlik üzerine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, sistolik kan basıncı ve arteryel sertlik üzerine olumlu etkileri gözlenirken, lipid parametrelerinde ve yüksek sensitif CRP düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır [136]. Taddei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 14 SKH'li hastada, NO azalmasına bağlı endotel disfonksiyonunun olduğu ve LT4 replasmanı sonrası endotel disfonksiyonunun düzeldiği saptanmıştır [132]. Luboshitzsky ve arkadaşları SKH'li orta yaş bayan hastalarda yaptığı iki çalışmada da sistolik ve diyastolik kan basınçlarının kontrol gruplarından daha yüksek olduğunu göstermişlerdir [80-81]. Nagasaki ve arkadaşları 50 SKH'li olguda diyastolik kan basıncı değerlerinin ötiroid gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir [137]. Yine Faber ve arkadaşlarının ortalama arter basıncının osilometrik metotla değerlendirildiği bir başka çalışmada, SKH'li olgularda tiroid replasman tedavisinin sistemik vasküler rezistansta (SVR) azalma ($p < 0.05$) sonucunda ortalama arter basıncında önemli düşüşe neden olduğu gösterilmiştir.[129] Ancak, Kaya [138] ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, SKH'li hastalarda LT4 tedavisinin sistolik ve diyastolik kan basınçlarını değiştirmedeği gözlenmiştir. Yapılan birçok çalışmaya göre; SKH de tiroid replasman tedavisinin endotel fonksiyonu, karotid intima kalınlığı, lipid parametreleri ve sistemik vasküler rezistans üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle kardiyovasküler hastalık riskini azaltabileceği gösterilmiştir ancak bu konuda

kesin bir sonuca varmak için literatürdeki bilgiler henüz yeterli değildir. Bazı çalışmalarda SKH'li hastalarda kardiyovasküler riskin arttığı saptanırken [23, 139-140]; Whickam çalışmasında 20 yıllık takipte SKH ile koroner arter hastalığı, dislipidemi ve mortalite arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır [86]

Bizim çalışmamızda ise Luboshitzsky ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre diyastolik ve ortalama kan basıncı değerlerinin daha yüksek olduğunu gözlemledik. Ancak subklinik ve aşikar hipotiroidi gruplarını SKB, DKB ve OAKB açısından karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Bu da çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olan, aşikar hipotiroidili hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir. SKH'li hastaları SKB, DKB, OAKB açısından sağlıklı ötiroid bireylerle karşılaştırdığımızda birçok bilimsel verinin sonuçlarına paralel olarak SKH 'li hastalarda DKB değerlerinin daha yüksek olduğunu gözlemledik.

Tiroid hormonlarının önemli etki yerlerinden birisi de kardiyovasküler sistemdir. Hipotiroidinin; dislipidemi, hipertansiyon gibi metabolik ve hemodinamik etkileri nedeniyle aterosklerozla ilişkili olduğu bilinmektedir [87]. Ancak tiroid fonksiyonlarının lipid metabolizması üzerindeki etkileri açık olmakla birlikte SKH'nin serum lipit değerleri üzerine olan etkileri aşikar hipotiroidide olduğu kadar henüz netlik kazanmamıştır. Bazı çalışmalarda serum kolesterol seviyeleri SKH'li vakalarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş iken; yapılan diğer çalışmalarda ise ötiroid sağlıklı kontrol bireylerle arasında farklılık saptanamamıştır [88-90]. SKH'li vakaların kolesterol seviyeleri hakkında farklı bilgiler elde edilen çalışmaların yanı sıra, bu hastalara levotiroksin tedavisi

verildikten sonraki lipid parametrelerinde meydana gelen değişimler hakkında da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda replasman tedavisiyle hastalarda ötiroid durum sağlansa bile lipid profilinin değişmediği gösterilmişken, aksine replasman tedavisinden sonra lipid profilini olumlu yönde etkilediğini gösteren çalışmalarda bulunmaktadır[141-144]. Perez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 42 SKH'li olgu 3-6 ay süresince LT4 tedavisi ile ötiroid olduktan sonra ölçülen LDL- kolesterol değerlerinin azaldığı gözlenmiştir [145]. Yine, Serter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tiroid replasman tedavisi sonrası SKH'li olgularda, takip süresi sonunda Total kolesterol ve LDL-kolesterol değerlerinin azaldığı tespit edilmiştir [146]. Yaşlılar üzerinde yapılan toplum bazlı kesitsel bir çalışmada 26 SKH'li olguda, 3 ay süren LT4 tedavisi sonrası hastaların total kolesterol ve LDL-kolesterol değerlerinin azaldığı, trigliserid değerlerinin ise değişmediği saptamıştır [147]. Yıldırımkaya ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise SKH'li hastalarda tiroid replasman tedavisi ile trigliserid ve HDL-kolesterol değerlerinin değişmediği, LDL-kolesterol ve total kolesterol değerlerinin ise azaldığı gösterilmiştir [148]. NHANES III çalışmasında SKH'li olgularda ortalama kolesterol değerleri ötiroid kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş iken; HDL ve LDL değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada sonuçlar yaş, ırk, cinsiyet ve lipid düşürücü ilaç kullanıp kullanmamaya göre düzeltildeğinde SKH ile kolesterol yüksekliği arasındaki ilişkinin ortadan kalktığı gözlenmiştir [149]. İleri yaş bayanlarda SKH'nin ateroskleroz ve miyokard enfarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığının araştırıldığı Rotterdam

çalışmasında; SKH'li hastalarda total kolesterol düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür [23].

Bizim çalışmamızda ise literatürdeki birçok çalışmaya benzer olarak hipotiroidi grubunda HDL kolesterol değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiş iken; total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Yine hipotiroidi grubu subklinik ve aşikar hipotiroidi olmak üzere iki alt grup altında lipid değerleri açısından incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. SKH grubu ötiroid sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında HDL kolesterol değerlerinde herhangi bir değişiklik izlenmezken, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid değerlerinde anlamlı yükseklik olduğu görülmüştür. Bu bulgular da literatürdeki birçok çalışmanın sonucuna benzer olarak hipotiroidi ile dislipidemi ve ateroskleroz arasındaki kuvvetli ilişkiyi desteklemektedir. Yine literatürde SKH ile dislipidemi arasındaki ilişki netlik kazanmadığı için çalışmamızın sonucuna göre SKH'nin dislipidemiye neden olabileceğini gözlemledik.

SKH'nin kardiyovasküler hastalıklardaki rolü sadece lipidlerle ilişkili değildir [150-151]. Literatürde aşikar hipotiroidide olduğu gibi SKH ile inflamasyonun ilişkisini değerlendiren çalışmalar yayınlanmaktadır [16, 23] Kardiyovasküler hastalıklarda organizmanın akut faz yanıtı enflamasyonun eşlik ettiği önemli bir patofizyolojik olaydır. İnflamasyonun önemli ve hassas göstergelerinden biri olan CRP düzeyleri akut enfeksiyonun olmadığı durumlarda kardiyovasküler riski göstermede kullanılabilir. Günümüzde yapılan

çalışmalar ışığında henüz SKH ile CRP düzeyleri arasındaki ilişki netlik kazanmamıştır. Luboshitzky ve arkadaşlarının orta yaşlı 44 SKH'li kadın hasta ile yaptıkları bir çalışmada CRP ve homosistein düzeylerinin ötiroid gruba göre farklı olmadığı ve SKH 'de artmış olan kardiyovasküler hastalık riskine bu parametrelerin etkisinin olmadığı gözlenmiştir [81]. 1608 hastanın dahil edildiği National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmasında hs-CRP düzeylerinde SKH'li hastalarda farklılık saptanmamıştır [152]. Başka bir çalışmada ise tiroid replasman tedavisinin arteriyel sertlik üzerine olumlu etkileri gözlenirken, lipid parametrelerinde ve yüksek sensitif CRP düzeylerinde herhangi bir değişikliğin olmadığı gösterilmiştir [136].

Biz de çalışmamızda hipotiroidi grubunu CRP düzeyleri açısından normal sağlıklı ötiroid bireylerle karşılaştırdığımızda literatürdeki birçok çalışmaya paralellik arz edecek şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. ($p=0.506$)

Tiroid hormonlarının renal hemodinami ve sodyum hemostazı üzerine olan etkileri komplekstir. Yapılan bazı çalışmalarda eksikliklerinde glomerüler filtrasyon hızında ve renal kan akımında azalma görülmektedir [103-104]. Allon ve Montenegro ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda tiroid hormon eksikliğinin GFR de ve renal kan akımında azalmayla ilişkili olabileceği görülmüştür [103-104] Tiroid fonksiyonları ile GFR arasındaki ilişkinin araştırıldığı HUNT çalışmasında tiroid hormonlarının eksikliğinin yanı sıra normal sınırlarda olması bile azalmış GFR düzeyleriyle ilişkili olduğu gözlenmiştir [153]. Kronik böbrek hastalığı olan ve diyaliz programında olmayan

bireylerde SKH prevalansının araştırıldığı bir çalışmada SKH prevalansının (%18) yüksek olduğu saptanmıştır [154]. Tiroid replasman tedavisinin GFR üzerine olan etkisinin araştırıldığı bir hayvan çalışmasında ise, GFR değeri <2 mL/min/kg altında olan tedavi almamış hipotiroidili köpeklerde tedavi sonrası GFR değerlerinde anlamlı bir artışın olduğu gözlenmiştir. [155]

Bizim çalışmamızda da kontrol ve hipotiroidi grubunu GFR açısından karşılaştırdığımızda aralarında anlamlı ilişki saptamadık.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Öncelikle subklinik ve aşikar hipotiroidi tanısı alan bazı hastalarımızın ne kadar zamandır hipotiroidik oldukları bilinmediği için çalışma sonuçlarımız bu durumdan etkilenmiş olabilir. Uzun süredir hipotiroidisi olan hastalarda arteryel sertlikte artışla birlikte endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, diyastolik disfonksiyon gibi nedenlere bağlı olarak nondipping paternine daha sık rastlanabilirken daha kısa sürede hipotiroidi gelişen hastalarda nondipping olayı ile daha az karşılaşılabilir. Sonuçları etkileyebileceği düşünülerek çalışmaya dahil edilmeyen diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı ve vasküler hastalıklar gibi günümüzün önemli ve sık karşılaştığımız kronik hastalıkları nedeniyle hasta sayımız oldukça kısıtlanmıştır. Ayrıca AKB cihazı takılan hastaların fiziksel aktiviteleri, uyku düzenleri ve psikolojik etkenleri maalesef göz önünde bulundurulamamaktadır.

6.SONUÇ

Çalışmamızda literatürdeki birçok çalışmaya benzer olarak hipotiroidili hastalarda dislipidemi, OAKB ve diyastolik hipertansiyon sıklığının daha fazla olduğunu gözlemledik. Özellikle SKH'li hastalarda dislipidemi olayının daha fazla olduğunu saptadık. Literatürde SKH ile dislipidemi arasındaki ilişki henüz netlik kazanmadığı için çalışmamızla bu konuda literatüre katkıda bulunduğumuzu düşünüyoruz. Literatürde hipotiroidili hastalarda nondipping profilin daha sık olduğunu düşündüren bilgiler yayınlanıyor olmasına rağmen biz çalışmamızda SKB, DKB ve OAB değerleri için hipotiroidi grubunda nondipper birey sayısını kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde saptamadık. Bu da hasta sayımızın yeterli olmamasından veya hastaların ne kadar süredir hipotiroidik olduklarının bilinmemesinden kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Bu konudaki bilgilerin netlik kazanması için daha fazla hasta sayılı ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Pickering, T.G., et al., Masked hypertension. *Hypertension.*, 2002; 40: 795-6.
2. Mancia, G., 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; 95: 1464-70.
3. Khattar, R.S., et al., Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation.*, 1999; 100: 1071-6.
4. Robinson, T.G., et al., Twenty-four hour systolic blood pressure predicts long-term mortality following acute stroke. *J Hypertens.*, 2001; 19: 2127-34.
5. Mancia, G., et al., Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens.*, 1995; 13: 1377-90.
6. Sub-Committee, G., 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens.*, 1999; 17: 151-183.
7. Cuspidi C, M.S., Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, et al., Cardiovascular target organ damage in essential hypertension with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens.*, 2004; 22: 273-280.
8. O'Brien E, S.J., O'Malley K., Dippers and non-dippers (letter). *Lancet.*, 1988; 2: 397.
9. Mancia G, P.G., Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension.*, 2000; 38: 852-857.
10. Verdecchia P, P.C., Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. , Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension.*, 1994; 24: 793-801.
11. Verdecchia P, S.G., Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C, Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation.*, 1990; 81: 528-536.
12. Kario K, M.T., Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K, Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive

- subjects: advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension.*, 1996; 27: 130-135.
13. Covic, A., et al., 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; 15: 497-506.
 14. Redon, J., et al., Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: role of circadian variability. *J Hypertens.*, 1994; 12: 947-53.
 15. Timio, M., et al., Ambulatory blood pressure monitoring to screen for high-risk renal hypertensive patients. *Contrib Nephrol*, 1994; 106: 141-7.
 16. Cappola, A.R. and P.W. Ladenson, Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2003; 88: 2438-44.
 17. Prisant, L.M., J.S. Gujral, and A.L. Mulloy, Hyperthyroidism: a secondary cause of isolated systolic hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).*, 2006; 8: 596-9.
 18. Kanbay M, e.a., Relation between serum thyroid hormone and 'nondipper' circadian blood pressure variability. *Kidney Blood pressure.*, 2007; 30: 416-420.
 19. Kanbay, M., et al., Relation between serum thyroid hormone and 'nondipper' circadian blood pressure variability. *Kidney Blood Press Res.*, 2007; 30: 416-20.
 20. Klein, I., Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med.*, 1990; 88: 631-7.
 21. Anthonisen, P., E. Holst, and A.C. Thomsen, Determination of cardiac output and other hemodynamic data in patients with hyper- and hypothyroidism, using dye dilution technique. *Scand J Clin Lab Invest.*, 1960;12: 472-80.
 22. Giannattasio, C., et al., Large and medium sized artery abnormalities in untreated and treated hypothyroidism. *Eur Heart J.*, 1997; 18: 1492-8.
 23. Hak, A.E., et al., Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.*, 2000; 132: 270-8.
 24. Dagne, A.G., et al., Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int J Cardiol.*, 2005; 103:1-6.
 25. le Noble, F.A., et al., Angiogenesis and hypertension. *J Hypertens.*, 1998;16: 1563-72.
 26. NM., K., ed. Systemic hypertension mechanisms and diagnosis. In: Braunwald E (ed). *Heart disease*. 5th edition ed. Philadelphia: W.B Saunders. 1997; 807-39.

27. Chobanian, A.V., et al., The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.*, 2003; 289: 2560-72.
28. Mansia, G., et al., 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press.*, 2007; 16: 135-232.
29. Kearney, P.M., et al., Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.*, 2005; 365: 217-23.
30. MacMahon, S., et al., Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.*, 1990; 335: 765-74.
31. Vasan, R.S., et al., Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA.*, 2002; 287: 1003-10.
32. Altun, B., et al., Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens.*, 2005; 23: 1817-23.
33. Türk hipertansiyon prevalans çalışması. Türk hipertansiyon ve böbrek hastalıkları derneği., 2003.
34. E.Barret-Connon, Sex differences in coronary heart disease. *Circulation.* 95: 252-64.
35. Chobanian, A.V., et al., Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.*, 2003; 42: 1206-52.
36. Pickering, T.G., D. Shimbo, and D. Haas, Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med.*, 2006; 354: 2368-74.
37. Verdecchia, P., F. Angeli, and C. Cavallini, Ambulatory blood pressure for cardiovascular risk stratification. *Circulation.*, 2007; 115: 2091-3.
38. Mancia, G., ed. Ambulatory blood pressure monitoring for antihypertensive drug studies and combination treatment. *Combination drug therapy for hypertension.* Opie H, Messerli F.H.(eds),. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers.,1997; 11-23.
39. Pickering, T.G. and W. Gerin, Ambulatory blood pressure monitoring and cardiovascular reactivity testing for the evaluation of the role of psychosocial factors and prognosis in hypertensive patients. *Am Heart J.*, 1988; 116: 665-72.

40. Dolan, E., et al., Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*, 2005; 46: 156-61.
41. Fagard, R.H., J.A. Staessen, and L. Thijs, Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertens.*, 1997; 15: 1493-502.
42. Fagard, R.H., C. Van Den Broeke, and P. De Cort, 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; 19: 801-7.
43. Sega, R., et al., Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*, 2005; 111: 1777-83.
44. Staessen, J.A., et al., Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA*, 1999. 282: 539-46.
45. Pickering, T., Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. American Society of Hypertension Ad Hoc Panel. *Am J Hypertens.*, 1996; 9: 1-11.
46. Kobrin, I., et al., Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension. *J Am Geriatr Soc.*, 1984; 32: 896-9.
47. Schulte, K.L., et al., Relationships between ambulatory blood pressure, forearm vascular resistance, and left ventricular mass in hypertensive and normotensive subjects. *Am J Hypertens.*, 1993; 6: 786-93.
48. Cuspidi, C., 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; 19: 1539-45.
49. Verdecchia, P., et al., Gender, day-night blood pressure changes, and left ventricular mass in essential hypertension. Dippers and peakers. *Am J Hypertens.*, 1995; 8: 193-6.
50. Pierdomenico, S.D., et al., Arterial disease in dipper and nondipper hypertensive patients. *Am J Hypertens.*, 1997; 10: 511-8.
51. Bianchi, S., R. Bigazzi, and V.M. Campese, Altered circadian blood pressure profile and renal damage. *Blood Press Monit*, 1997; 2: 339-345.

52. Davidson, M.B., et al., Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med.*, 2006; 166: 846-52.
53. Suzuki, M., et al., Blood pressure "dipping" and "non-dipping" in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep.*, 1996; 19: 382-7.
54. Timio M, V.S., Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, et al., "Nondipper"hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol.*, 1995; 436: 382-7.
55. Pickering, T.G. and K. Kario, Nocturnal non-dipping: what does it augur? *Curr Opin Nephrol Hypertens.*, 2001; 10: 611-6.
56. Tsioufis, C., et al., Relationships between new risk factors and circadian blood pressure variation in untreated subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens.*, 2002; 15: 600-4.
57. Lurbe, E., et al., Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.*, 2002; 347: 797-805.
58. Voros, P., et al., Diurnal blood pressure variation and albuminuria in normotensive patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.*, 1998; 13: 2257-60.
59. Peixoto, A.J. and W.B. White, Ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal disease: technical aspects and clinical relevance. *Curr Opin Nephrol Hypertens.*, 2002; 11: 507-16.
60. Covic, A., Goldsmith, DJ, Ambulatory blood pressure monitoring in nephrology: focus on BP variability. *J Nephrol.*, 1999; 12: 220-9.
61. Kohara, K., et al., Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension.*, 1995; 26: 808-14.
62. Block, G.A., et al., Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.*, 1998; 31: 607-17.
63. Bishop GD, P.J., Ngau F., Ethnicity, sex, trait anger, and nocturnal blood pressure decline. *Psychophysiology.*, 2005; 423: 290-7.
64. Goldman L, A.D., Unal S., ed. *Cecil Medicine. Güneş Tıp Kitabevleri.*, 2011; 23: 1698.
65. Gardner D, S.D., ed. *Temel ve Klinik Endokrinoloji.* ed. M. Arslan. *Güneş Tıp Kitabevleri.*, 2009; 8: 217-29.

66. Dohan, O., et al., The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev.*, 2003; 24: 48-77.
67. Mian, C., et al., Sodium iodide symporter and pendrin expression in human thyroid tissues. *Thyroid.*, 2001; 11: 825-30.
68. Kaplan LA, P.A., Kazmierczak SC. *Thyroid*. Ed: Fabiano K, Wurm E., ed. *Clinical chemistry theory, analysis, correlation*. New York USA. 4th Edition ed. 2003; 827-847.
69. WA, J.J., ed. *Tiroid bezi hastalıkları*. *Harrison İç Hastalıkları Prensipler*, ed. F.A. Braunwald E, Kasper DL. , Nobel Tıp Kitabevleri & McGraw-Hill Companies. 15.ed. 2004; 2061-2069.
70. NV., B., ed. *Medical Biochemistry*. USA:Academic Press., 2002; 354-357.
71. B, E., ed. *Tiroid Hormonları*. In Onat T, eds. *İnsan Biyokimyası*. 2002: Ankara. Palme yayıncılık. 464-467.
72. Friesema, E.C., et al., Thyroid hormone transporters. *Vitam Horm.*, 2005; 70: 137-67.
73. Friesema, E.C., J. Jansen, and T.J. Visser, Thyroid hormone transporters. *Biochem Soc Trans.*, 2005; 33: 228-32.
74. Arruda, A.P., et al., Hyperthyroidism increases the uncoupled ATPase activity and heat production by the sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase. *Biochem J.*, 2003; 375: 753-60.
75. Dong -Ju Shin, T.F.O., Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through sterol regulatory element- binding protein-2. *The journal biological chemistry.*, 2003; 278: 34114-34118.
76. JL., D.G., *Hypothyroidism and Mixedema coma*. Philadelphia: W.B Saunders Company., 2001; 2: 1491.
77. Hollowell, J.G., 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.
78. Streeten, D.H., et al., Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension. *Hypertension.*, 1988; 11: 78-83.
79. Fommei, E. and G. Iervasi, The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2002; 87: 1996-2000.
80. Luboshitzky, R., et al., Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.*, 2002; 12: 421-5.

81. Luboshitzky, R. and P. Herer, Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett.*, 2004; 25: 262-6.
82. WH, D., ed. Hypothyroidism: In *Cecil Textbook of Medicine*. C.J. Ed: Goldman L. New York, USA., 2000; 21 ed., 1241-1244.
83. Cooper, D.S., Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.*, 2001; 345: 260-5.
84. Canaris, G.J., et al., The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.*, 2000; 160: 526-34.
85. FACB, S.C. (2006) Clinical implications of the new TSH reference range. (<https://www.aacc.org> / Site Collection Documents).
86. Vanderpump, M.P., et al., The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).*, 1995; 43: 55-68.
87. Kahaly, G.J., Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid.*, 2000; 10: 665-79.
88. Tunbridge, W.M., et al., The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf).*, 1977; 7: 481-93.
89. Geul, K.W., et al., The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: associations with serum lipids. *Clin Endocrinol (Oxf).*, 1993; 39: 275-80.
90. Parle, J.V., et al., Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf).*, 1992; 37: 411-4.
91. Gharib, H., et al., 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; 90: 581-7.
92. Dilmann, W., Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med.*, 1990; 88: 626-630.
93. Morkin, E., Regulation of myosin heavy chain genes in the heart. *Circulation.*, 1993;87: 1451-1460.
94. Haber, R.S. and J.N. Loeb, Effect of 3,5,3'-triiodothyronine treatment on potassium efflux from isolated rat diaphragm: role of increased permeability in the thermogenic response. *Endocrinology.*, 1982; 111: 1217-23.

95. Klein, I. and K. Ojamaa, Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. *J Clin Endocrinol Metab.*, 1994; 78: 1026-7.
96. Klein, I. and K. Ojamaa, Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.*, 2001; 344: 501-9.
97. Biondi, B., et al., Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.*, 1999; 84: 2064-7.
98. Polikar, R., et al., The thyroid and the heart. *Circulation.*, 1993; 87: 1435-41.
99. Dzau, V.J. and H.C. Herrmann, Hormonal control of angiotensinogen production. *Life Sci*, 1982; 30: 577-84.
100. Zamir, N., M. Slover, and K.P. Ohman, Thyroid hormone restores atrial stretch-induced secretion of atrial natriuretic peptide in hypophysectomized rats. *Horm Metab Res.*, 1993; 25: 152-5.
101. Sergev, O., et al., Thyrotropin-releasing hormone increases plasma atrial natriuretic peptide levels in human. *J Endocrinol Invest.*, 1990; 13: 649-52.
102. Hanna, F.W. and M.F. Scanlon, Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet.*, 1997; 350: 755-6.
103. Allon, M., et al., Renal sodium and water handling in hypothyroid patients: the role of renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol.*, 1990; 1: 205-10.
104. Montenegro, J., et al., Changes in renal function in primary hypothyroidism. *Am J Kidney Dis.*, 1996; 27: 195-8.
105. Graettinger, J.S., et al., A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hypothyroidism. *J Clin Invest.*, 1958; 37: 502-10.
106. Papaioannou, G.I., et al., Treating hypothyroidism improves endothelial function. *Metabolism.*, 2004; 53: 278-9.
107. Lekakis, J., et al., Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid.*, 1997; 7: 411-4.
108. Ojamaa, K., J.D. Klemperer, and I. Klein, Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid.*, 1996; 6: 505-12.
109. Saito, I., K. Ito, and T. Saruta, Hypothyroidism as a cause of hypertension. *Hypertension.*, 1983; 5: 112-5.
110. Saito I, S.T., Hypertension in thyroid disorders. *endocrinol Meab Clin North Am.*, 1994; 23: 379-386.

111. Satura T, K.W., Hayashi M, Kato E, Matsuki, S, Renin and Aldosteron in hypothyroidism:relation to excretion of sodium and potassium. *Clin endocrinol.*, 1980; 12: 483-489.
112. Biondi, B. and D.S. Cooper, The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.*, 2008; 29: 76-131.
113. Giannattasio, C., et al., Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.*, 1996; 124: 249-60.
114. Bruckert, E., et al., Low free-thyroxine levels are a risk factor for subclinical atherosclerosis in euthyroid hyperlipidemic patients. *J Cardiovasc Risk.*, 1999; 6: 327-31.
115. Arem, R., et al., Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy. *Thyroid.*, 1996; 6: 397-402.
116. Lee, R.T., M. Plappert, and M.G. Sutton, Depressed left ventricular systolic ejection force in hypothyroidism. *Am J Cardiol.*, 1990; 6: 526-7.
117. Gumieniak, O., et al., Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2004; 89: 3455-61.
118. Iqbal, A., Y. Figenschau, and R. Jorde, Blood pressure in relation to serum thyrotropin: The Tromso study. *J Hum Hypertens.*, 2006; 20: 932-6.
119. Volzke, H., et al., The association between subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based study. *J Hypertens.*, 2006; 24: 1947-53.
120. Walsh, J.P., et al., Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).*, 2006; 65: 486-91.
121. Vanhaelst, L., et al., Coronary-artery disease in hypothyroidism. Observations in clinical myxoedema. *Lancet.*, 1967; 2: 800-2.
122. Klein, I. and S. Danzi, Thyroid disease and the heart. *Circulation.*, 2007;116: 1725-35.
123. Benetos, A., Pulse pressure and arterial stiffness in type 1 diabetic patients. *J Hypertens.*, 2003; 21: 2005-7.
124. Benetos, A., Pulse pressure and cardiovascular risk. *J Hypertens Suppl.*, 1999; 17: 21-4.
125. Parati, G., et al., Point: cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation. *J Appl Physiol.*, 2006; 10: 676-8; discussion 681-2.

126. Parati, G. and M. Valentini, Prognostic relevance of blood pressure variability. *Hypertension.*, 2006; 47: 137-8.
127. O'Brien, E., et al., Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit.*, 2002; 7: 3-17.
128. İnal, S., Aşık ve subklinik hipotiroidinin non dipper kan basıncı paterni gelişimine etkisi, in *İç Hastalıkları*. 2008, Gazi Üniversitesi: Ankara.
129. Faber, J., et al., Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid.*, 2002; 12: 319-24.
130. Monzani, F., et al., Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2004; 89: 2099-106.
131. Guldiken, S., et al., Global fibrinolytic capacity in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocr J.*, 2005; 52: 363-7.
132. Taddei, S., et al., Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2003; 88: 3731-7.
133. Brenta, G., et al., Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol.*, 2003; 91: 1327-30.
134. Biondi, B., et al., Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid.*, 2002; 12: 505-10.
135. Owen, P.J., et al., Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2006; 91: 2126-32.
136. Peleg, R.K., et al., The effect of levothyroxine on arterial stiffness and lipid profile in patients with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.*, 2008; 18: 825-30.
137. Nagasaki, T., et al., Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2006; 91: 154-8.
138. Kaya A, K.G., Uluer B., Klinik ve subklinik hipotiroidide tedavi öncesi ve sonu kan lipid düzeyleri. *Endokrinolojide Yönelişler.*, 2004; 13: 6-9.
139. Lindeman, R.D., et al., 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.

140. Walsh, J.P., et al., Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med.*, 2005; 165: 2467-72.
141. Caraccio, N., E. Ferrannini, and F. Monzani, Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2002; 87: 1533-8.
142. Tzotzas, T., et al., Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid.*, 2000; 10: 803-8.
143. Merchante-Alfaro, A.A., et al., [Effects of levothyroxine replacement on lipid profile in patients with mild subclinical hypothyroidism]. *Med Clin (Barc)*, 2006. 126(7): p. 246-9.
144. Danese, M.D., et al., Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2000; 85: 2993-3001.
145. Perez A, C.J., Sucunza N, et al., Emerging cardiovascular risk factors in subclinical hypothyroidism: lack of change after restoration of euthyroidism. *Metabolism.*, 2005; 54: 559.
146. Serter, R., et al., The effect of L-thyroxine replacement therapy on lipid based cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest.*, 2004; 27: 897-903.
147. Arinzon, Z., et al., Evaluation response and effectiveness of thyroid hormone replacement treatment on lipid profile and function in elderly patients with subclinical hypothyroidism. *Arch Gerontol Geriatr.*, 2007; 44: 13-9.
148. Yildirimkaya, M., et al., Lipoprotein(a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levo-thyroxine therapy. *Endocr J.*, 1996; 43: 731-6.
149. Hueston, W.J. and W.S. Pearson, Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med.*, 2004; 2: 351-5.
150. Bauer, D.C., B. Ettinger, and W.S. Browner, Thyroid functions and serum lipids in older women: a population-based study. *Am J Med.*, 1998; 104: 546-51.
151. Bindels, A.J., et al., The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol (Oxf).*, 1999; 50: 217-20.
152. Hueston, W.J., D.E. King, and M.E. Geesey, Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005. 63(5): p. 582-7.

153. Asvold, B.O., T. Bjoro, and L.J. Vatten, Association of thyroid function with estimated glomerular filtration rate in a population-based study: the HUNT study. *Eur J Endocrinol.*, 2011; 164: 101-5.
154. Chonchol, M., et al., Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 2008; 3: 1296-300.
155. Gommeren, K., et al., Effect of thyroxine supplementation on glomerular filtration rate in hypothyroid dogs. *J Vet Intern Med.*, 2009; 23: 844-9.