

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

**HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
AMBULATUAR KAN BASINCI PARAMETRELERİ**

**Dr. Esat Köksal KÖK
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet HOROZ**

ŞANLIURFA 2011

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

**HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
AMBULATUAR KAN BASINCI PARAMETRELERİ**

**Dr. Esat Köksal KÖK
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet HOROZ**

ŞANLIURFA 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimimde ve yetişmemde önemli katkıları olan, her zaman deneyim ve bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Tevfik SABUNCU'ya, Prof. Dr. Necati YENİCE'ye, Doç. Dr. İbrahim ERTUĞRUL'a, Doç. Dr. Mehmet HOROZ'a, Yrd. Doç. Dr. Suzan TABUR'a, Yrd. Doç. Dr. Elmas UZER'e, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Nur İZOL TORUN'a, Yrd. Doç. Dr. Hakan BÜYÜKHATİPOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Timuçin AYDOĞAN'a, Yrd. Doç. Dr. Turgay ULAŞ'a, Uzm. Dr. M. Ali EREN'e, Uzm. Dr. M. Emin DEMİR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kliniğimizde yıllardır birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, servis ve polikliniklerimizin değerli hemşire ve personellerine,

Bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın her aşamasında benden hiçbir desteğini esirgemeyen sevgili anneme, babama ve kardeşlerime,

Bana her zaman ve her konuda destek olan ve sonsuz sevgisiyle hep yanımda olan sevgili eşim Ecz. Birgül KÖK'e ve canım oğullarım Bahadır Başer'e ve Ali Kağan'a,
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esat Köksal KÖK

2011

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hipotiroidizm.....	3
2.1.a. Etiyoloji.....	3
2.1.b. Klinik Belirti ve Bulgular.....	5
2.1.c. Tanı.....	7
2.1.d. Subklinik Hipotiroidi.....	8
2.2. Hipertansiyon.....	9
2.2.a. Tanım, Epidemiyoloji, Sınıflama.....	9
2.2.b. Etiyoloji.....	11
2.2.c. Tanı.....	12
2.2.d. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu.....	13
2.2.e. Kan Basıncı Yüğü.....	17
2.2.f. Nokturnal Dipping.....	17
2.3. Hipotiroidizm ve Hipertansiyon İlişkisi.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	20
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi.....	20
3.2. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçüm Tekniğı.....	21
3.3. İstatistiksel Yöntemler.....	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ.....	31
7. KAYNAKLAR.....	32

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hipotiroidizm Nedenleri

Tablo 2. Hipotiroidizm belirti ve bulguları

Tablo 3. JNC-7 Hipertansiyon Evrelendirmesi

Tablo 4. ESC/ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi (2007)

Tablo 5. Sekonder Hipertansiyon Nedenleri

Tablo 6. AKBM Endikasyonları

Tablo 7. Farklı Ölçüm Tiplerine Göre Hipertansiyon Tanımı Yapılırken Kullanılması
Önerilen Kan Basıncı Eşik Değerleri

Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Klinik Özellikler

Tablo 9. Ofis ölçümleri ile 24 saatlik AKBM'na Göre Hipertansiyon Varlığı

Tablo 10. Tedavi Öncesi ve Sonrası Gündüz Sistolik-Diyastolik ve Gece Sistolik-Diyastolik
Hipertansiyonu Olan Birey Sayısı

Tablo 11. Gündüz Sistolik-Diyastolik ve Gece Sistolik-Diyastolik Artmış Kan Basıncı Yükü
Olan Olgular

Tablo 12. Tedavi öncesi ve Sonrası Gündüz ve Gece Sistolik-Diyastolik Artmış Kan Basıncı
Yükü Olan Kişi Sayılarının Karşılaştırması

Tablo 13. Dipper ve Nondipper Bireylerin Kan Basıncı Yükleri Ortalamalarının
Karşılaştırması

KISALTMALAR

AKBM	: Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
Anti-TPO	: Anti-Tiroid Peroksidaz Antikor
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
DİT	: Diiyodotirozin
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DHT	: Dipper Hipertansiyon
EDRF	: Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
KB	: Kan Basıncı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
L-T4	: Levotiroksin
Mİ	: Miyokardiyal İnfarkt
MİT	: Monoiyodotirozin
NDHT	: Nondipping Hipertansiyon
OKB	: Ortalama Kan Basıncı
rT3	: Reverse T3
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tetraiyodotironin
SKH	: Sublinik Hipotiroidi
SVH	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin, Tetraiyodotironin
TBG	: Tiroksin Bağlayan Globulin
TBPA	: Tiroksin Bağlayan Prealbumin
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tirotropin, Tiroid Stimüle Edici Hormon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Hipotiroidili Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Ambulatuvar Kan Basıncı Parametreleri

Giriş: Uyku sırasında kan basıncında %10'dan daha az düşme olarak tanımlanan non-dipping ile kan basıncının gündüz 140/90 mmHg, gece 120/80 mmHg'yi aşması olarak tanımlanan artmış kan basıncı yükünün kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite için artmış risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Non-dipping paterni ve artmış kan basıncı yükünün nedenleri ve kesin oluş mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Biz bu çalışmada, yeni tanı almış normotansif hipotiroidili hastalarda ambulatuvar kan basıncı parametrelerini araştırmayı amaçladık. Yanısıra, hipotiroidi tedavisinin bu kan basıncı parametrelerine olan etkilerini araştırmayı da amaçladık.

Yöntem: Yeni tanı almış normotansif 40 hipotiroidili hasta ve 39 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın başında hasta ve kontrol grubunun ambulatuvar kan basıncı ölçümleri yapıldı. Ambulatuvar kan basıncı ölçümleri hipotiroidili hastaların tiroid hormon replasmanı ile ötiroid hale gelmesinden sonra tekrar edildi.

Bulgular: Ofis ölçümlerine göre normotansif olan hipotiroidili hastaların %30'unda 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümlerine göre hipertansiyon tespit edildi. Kontrol grubunda hiçbir hastada hipertansiyon tanı kriterine uyan ölçümler tespit edilmedi ($p<0.05$). Tedavi öncesi hipotiroidili hastalarda gündüz sistolik, gündüz diyastolik, gece sistolik ve gece diyastolik hipertansiyon sıklığı sırasıyla %2.5, %22.5, %7.5 ve %15 idi. Non-dipping sıklığı tedavi öncesi hipotiroidili hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 18 (%45) ve 8 (%20.5) kişide gözlemlendi ($p<0.05$). Hasta grubundaki non-dipper kişilerde kan basıncı yükü dipper olanlardan yüksekti ($p<0.05$). Hasta grubunda gündüz diyastolik, gece sistolik ve gece diyastolik kan basıncı yükü kontrol grubundan yüksekti ($p<0.05$). Hipotiroidik durumun tiroid hormon replasmanı ile düzeltilmesinden sonra sadece gece diyastolik kan basıncı yükünde anlamlı azalma oldu ($p<0.05$). Ötiroid durum sağlandıktan sonra gündüz sistolik, gündüz diyastolik ve gece sistolik kan basıncı yükünde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p>0.05$). Ayrıca tedavi sonrası non-dipping oranında ve artmış kan basıncı yüküne sahip kişi sayısında bir değişiklik olmadı ($p>0.05$).

Yorum: Normotansif yeni tanı almış hipotiroidili hastalarda maskelenmiş hipertansiyon, non-dipping oranı ve kan basıncı yükü artmış gibi görünmektedir. Ötiroid durumun sağlanmasının, en azından erken dönemde, anormal kan basıncı parametrelerine iyileştirici bir etkisi de yok gibi görünmektedir. Geniş çaplı, takip süresinin daha uzun olacağı prospektif çalışmalar hipotiroidi tedavisinin, hipotiroidi ile ilişkili gibi görünen anormal kan basıncı parametreleri üzerine, etkilerini anlamamıza yardımcı olabilecektir.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, kan basıncı yükü, non-dipping patern, tiroid hormon replasmanı, ötiroid durum.

ABSTRACT

Pre- and post-treatment evaluation of ambulatory blood pressure parameters in normotensive hypothyroid patients

Background: Both non-dipping, failure of the BP to fall by at least 10 percent during sleep and increased blood pressure load, the percentage of ambulatory systolic and diastolic pressures exceeding 140 mmHg and 90 mmHg during the daytime and 120 mmHg and 80 mmHg during sleep, have been shown to be associated with increased risk of both cardiovascular and all-cause mortality. The conditions associated with and the exact mechanisms underlying increased blood pressure load and non-dipping pattern have still not completely understood. In the present study, we aimed to investigate ambulatory blood pressure parameters in normotensive newly diagnosed hypothyroid patients. We also aimed to investigate the influence of treatment of hypothyroidism on those blood pressure parameters.

Methods: Forty normotensive newly diagnosed hypothyroid patients and 39 healthy controls were enrolled. At the beginning of the study, ambulatory blood pressure measurements were performed in both hypothyroid patients and controls. Ambulatory blood pressure measurements were repeated after correction of hypothyroid state via thyroid hormone replacement in hypothyroid patients.

Results: Thirty percent of pre-treated hypothyroid patients who were found normotensive by office blood pressure measurements were found to be hypertensive on 24-hours ambulatory blood pressure measurements, while no controls were found hypertensive ($p < 0.05$). The rate of day systolic, day diastolic, night systolic and night diastolic hypertension in pre-treated hypothyroid patients were 2.5%, 22.5%, 7.5% and 15%, respectively. Non-dipping was observed in 18 (45%) pre-treated hypothyroid patients and in 8 (20.5%) healthy controls ($p < 0.05$). In patients group, Blood pressure loads were higher in non-dippers compared to dippers ($p < 0.05$). Day diastolic, night systolic and night diastolic blood pressure loads were higher in pre-treated hypothyroid patients than controls ($p < 0.05$). After correction of hypothyroid state via thyroid hormone replacement, significant decrease was only observed in night diastolic blood pressure ($p < 0.05$). No significant change was observed in day systolic, night diastolic and night systolic blood pressure values following achievement of euthyroid state (both $p > 0.05$). No change was also observed in non-dipping rate and blood pressure loads following treatment (both $p > 0.05$).

Conclusion: Normotensive untreated hypothyroid patients seem to have increased masked hypertension and non-dipping rate and blood pressure loads. Achievement of euthyroid state seems to have no improving effect on abnormal blood pressure parameters, at least at early times. Large scale, prospective trials with longer follow-up period may help us to better understand the influence of treatment on abnormal blood pressure parameters which may be associated with hypothyroidism.

Key words: Hypertension, blood pressure load, non-dipping pattern, thyroid hormone replacement, euthyroid state.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Hipotiroidizm klinik olarak çoğu zaman gözden kaçabilen, ancak laboratuvar testleriyle kolayca tanı konabilen sık görülen bir hormon yetmezlik sendromudur. Başlangıç zamanına göre konjenital ve kazanılmış olarak, endokrin disfonksiyonunun sebebine göre primer ve sekonder olarak, hastalığın şiddetine göre de klinik ve subklinik olarak sınıflandırılır. Kazanılmış hipotiroidizmin en sık sebebi Hashimoto hastalığı olarak adlandırılan otoimmün tiroiditlerdir.

Tiroid hastalıkları ile kardiyovasküler sistem hastalıkları arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Tiroid hormonu kardiyak outputu artırmakta ve sistemik vasküler direnci azaltmaktadır (1). Hipotiroidizmin vasküler dirençte artışa, arteryal duvar kalınlığında artış ve sertleşmeye, aortik ateroskleroza yol açtığı gösterilmiştir (2, 3). Hipertansif ratlar üzerinde yapılan hayvan çalışmalarında da kan basıncındaki yükselmenin tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) salınımına bağlı olduğu yönünde sonuçlar bulunmuştur (4, 5). Ayrıca esansiyel hipertansiyonlu hayvan modellerinde serum tirotropin (TSH) düzeyleri, normal sınırlarda olmakla birlikte, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (6, 7, 8).

Hipertansiyon (HT) yaygın olarak görülen bir kronik hastalık olup inme, kalp krizi, böbrek hastalıkları ve diğer vasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Yüksek kan basıncının (KB) tedavi edilmesi oluşabilecek komplikasyonların insidansında azalma sağlayarak uzun bir yaşam sağlayabilir. KB, kalp hızı ve koroner tonus gibi kardiyovasküler parametreler, gün içerisinde sirkadyen ritim ile değişmektedir (9). Normal kişilerden elde edilen 24 saat içinde çok kez kan basıncı ölçüm olanağı sağlayan ambulatuar kan basıncı münitorizasyonu (AKBM) verilerine göre, KB en yüksek değerlere sabah ulaşmakta, gün içinde yavaş bir azalma göstermekte ve gece boyunca en düşük değerlerde seyretmektedir (10). Kan basıncındaki bu sirkadyen ritim yeni bir sınıflamanın oluşturulmasına yol açmıştır. AKBM ile yapılan bu sınıflamada, gece ölçülen KB değerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon (DHT), %10'dan az düşme olması nondipper hipertansiyon (NDHT) olarak tanımlanmıştır (11).

Hipertansiyon (HT)'un kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde major bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. İleride ortaya çıkabilecek kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önceden tahmininde, AKBM'nun, kliniklerde sık ölçüme göre üstün olduğu ortaya konmuştur (12, 13). Yine beyaz önlük hipertansiyonunun dışlanması, gizli hipertansiyonun (izole ambulator HT, masked HT) tespitinde ve nokturnal kan basıncı düşüşünün araştırılmasında önerilen tanısal yöntem AKBM cihazı ile 24 saatlik takiptir (14, 15). Nokturnal kan basıncında beklenen düşüşün olmadığı hasta grubu anlamında kullanılan nondipper bireylerde, dipper hipertansiflere göre, hedef organ hasarı sıklığının arttığı ve gelişebilecek kardiyovasküler olayların prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir (16, 17). Nondipper profilin aynı zamanda böbrek hastalığının progresyonunda ve sol ventrikül hipertrofisi gelişiminde hızlanma ile ilişkili olduğunu gösteren; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, obstrüktif uyku apne sendromu ve insülin direncinin dipper bireylere göre nondipper olgularda daha sık görüldüğünü ortaya koyan çok sayıda çalışma mevcuttur (18, 19).

Diürnal kan basıncı varyasyon bozukluğundaki mekanizma hala tam olarak netlik kazanmamıştır, muhtemelen geceleri otonomik sistemdeki denge sempatik sinir sistemi lehine kaymaktadır (14). Uyku döneminde kan basıncının %10–20 azalma göstermemesi, nondipper HT' nin hedef organ hasar riski, özellikle kalp (sol ventrikül hipertrofisi (SVH)), konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve miyokardiyal infarkt (Mİ), inme ve böbrek hasarı (albüminüri ve son böbrek yetmezliği) ile ilişkilidir.

Bu çalışmamızda normotansif hipotiroidili olgularda 24 saatlik AKBM kullanılarak tedavi öncesi ve sonrasında kan basıncı parametrelerindeki değişimin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, tiroid hormonunun eksikliği veya nadiren etkisizliği sonucu meydana gelen, metabolik olaylarda genel bir yavaşlama ile karakterize bir hastalık tablosudur. Ortaya çıktığı yaşa ve tiroid hormonlarının eksiklik veya etkisizlik derecesine bağlı olarak özellikler gösterir (20, 21).

Yapısal veya fonksiyonel birçok bozukluk tiroid hormonlarının yapımını azaltarak hipotiroidizme neden olur. Örneğin neonatal tarama programlarının rutin uygulamaya girmesiyle konjenital hipotiroidizm sıklığı 1/4000 olarak bildirilmiştir (20).

Hipotiroidizm kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür. Yaşlanmayla sıklığı artar. Aşık hipotiroidizmin prevalansı % 0,1-0,8 ve subklinik hipotiroidizmin prevalansı ise % 2,5-10 arasında tespit edilmiştir (22). 60 yaş üstü kadınlarda subklinik hipotiroidizm prevalansının ise % 10'u bulunduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (24).

2.1.a. Etiyoloji

Primer hipotiroidizm tüm vakaların % 90-95'ini oluşturur. Geriye kalan vakalar hipofizer hipotalamik yetmezlik ve tiroid hormon rezistansı sonucu gelişen hipotirodi vakalardır. Erişkin yaşlarda hipotiroidizmin en sık nedeni Hashimoto Tiroiditi'dir. Tablo 1'de hipotirodi nedenleri özetlenmiştir.

Tablo 1. Hipotiroidizm Nedenleri:

Primer Hipotiroidi

- Hashimoto tiroiditi (Guvatrlı tiroidit veya otoimmun tiroid hastalığının son dönemi olan idiyopatik tiroid atrofi)
- Neonatal hipotiroidizm (Plasental TSH reseptör blokan antikor geçişine bağlı)
- Radyoaktif iyot tedavisine bağlı (örn: Graves hastalığının tedavisi sonrası)
- Subtotal tiroidektomi sonrası Graves Hastalığı, nodüler guatr veya tiroid kanseri sonrası)
- Fazla miktarda iyot tüketimi (yüksek miktarda iyot içeren gıdaların tüketimi, radyokontrast boyalara maruziyet vs.)
- Subakot tiroidit (genellikle geçici)
- İyot eksikliği
- Tiroid hormon sentezinde konjenital bozukluklar
- İlaçlar (Lityum, İnterferon alfa, amiodaron)

Sekonder Hipotiroidi

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

Tersiyer Hipotiroidi

- Hipotalamik Yetersizlik (oldukça nadir)
- Tiroid Hormon Etkisine Periferik Direnç

2.1.b. Klinik Belirti ve Bulgular

Hipotiroidi belirti ve bulguları tiroid hormonlarının eksikliğinin gelişme hızına şiddetine ve ortaya çıktığı yaşa göre değişir. Genellikle tiroid hormon eksikliği yavaş geliştiği için hipotiroidi sinsi ve yavaş başlangıç gösterir. Halsizlik, yorgunluk, soğuga tahammülsüzlük, kabızlık gibi nonpesifik şikâyetler ilk belirtilerdir ve oldukça iyi tolere edilirler. Aksine tiroidektomi sonrası tiroid hormon tedavisi tetkik veya I-131 ablasyon tedavisi amacıyla ani kesilmesi gibi bir durumda akut hipotiroidi gelişir. Bu durumda şikâyetler fazladır ve daha az tolere edilebilir. Klinik belirtilere hastada mevcut olan tiroid dışı başka bir hastalığın belirtileri eşlik edebilir. Hipotiroidi hipotalamo-hipofizer bir hastalık sonucu geliştirse birlikte bulunan hipotiroidizmi gölgeleyebilir. Bundan başka Graves hastalığını takiben veya tedavi sonucu hipotirodi gelişebilir ve sebat eden Graves oftalmopatisi tabloyu karıştırabilir (21).

Tiroid hormonları değişik metabolik olayları etkilediği için hipotiroidi değişik organ ve sistemlerde eksiklik veya etkisizlik derecesine göre değişik belirti ve bulgulara sebep olur.

Hipotiroidizmin ana klinik özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir. Erişkinde Hipotiroidizm bulguları genellikle hafiftir ve nonspesifiktir. Çoğu hasta ötiroid olduktan sonra önceki şikâyetlerinin farkına varırlar. Cilt kuruluğu, vücut tüylerinde ve saçlarda azalma, hafıza güçlükleri gibi nonspesifik belirtiler hipotiroidi olmaksızın da yaşlılarda görebildiği için tanı koymak bu grupta zor olabilir. Hastalık ilerledikçe tipik bulguları ile miksödem tablosu gelişebilir.

Tablo 2. Hipotiroidizm belirti ve bulguları (31)

Yenidoğan

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

Erişkin

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

Hipotiroidiye bağlı gelişen kardiyovasküler değişiklikler arasında bradikardi ve perikardiyal sıvı koleksiyonuna bağlı ortaya çıkan büyümüş kalp gölgesi sayılabilir. Ayrıca hipotiroidizmin, artmış vasküler direnç ve arter duvar kalınlığında artma nedeniyle sistemik arteryel stiffness üzerine olumsuz etkisi gösterilmiştir (25). Aşikâr hipotiroidizmin diyastolik hipertansiyon ile ilişkisi bilinmektedir (20). Yine literatürde hipotiroidili vakalarda sistolik ve diyastolik hipertansiyon prevalansının artmış olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (26,27). Hipotiroidili hasta gruplarında tedavi sonrası gerileyen hipertansiyon yaklaşık % 10 olarak bildirilmektedir (23).

Hipotiroidi olgularında koroner arter hastalığı daha sık görülmektedir. Bunun sebebi hiperkolesterolemi ve hipertansiyon sıklığındaki artış ile açıklanmıştır. Ayrıca farklı sebeplerden dolayı gelişen anemiler ki bunlar demir, folat emiliminde azalma, gastrik mukozaya karşı gelişen antikorlar ile permissiyoz anemi gibi nedenlerdir; hipotiroidizme eşlik eder ve koroner beslenmeyi bozarak anjina semptomlarına katkıda bulunurlar (23).

2.1.c. Tanı

Primer hipotiroidizm tanısı için yükselmiş TSH düzeylerine normal yada düşük serbest T4 düzeylerinin gösterilmesi yeterlidir. T3 düzeyleri hafif hipotiroidizmde sıklıkla normal ve ötiroid hasta sendromunda belirgin olarak değişik olabildiği için hipotiroidizm tanısında tek başına kullanılmaz (23). Santral (hipofizer ya da hipotalamik) hipotiroidizmde TSH düzeyleri ise normalin altında tespit edilir. TRH stimülasyon testi yapıldığında TSH yanıtının olmaması sekonder hipotiroidizmin göstergesidir. Hipotiroidizmin diğer laboratuvar bulguları da yükselmiş kolesterol, trigliserit, kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz ve aspartat transaminaz düzeyleridir.

Anti-TPO antitiroid antikorlarının varlığı Hashimoto Hastalığı tanısını destekler ve hipotiroidi gelişimi için risk faktörüdür. Bu hastalarda hipotiroidizm erken fazında sT4 normal aralığın alt sınırında, TSH sınırda yüksek ve sT3 normal düzeylerdedir. Bu durum sublinik hipotiroidizm (SKH) olarak tanımlar ve bu grup hastaların çoğunda zamanla sT4 düzeyi düşerken TSH düzeyinde belirgin artar ve klinik (aşikâr) hipotiroidizm gelişir (22, 23).

2.1.d. Subklinik Hipotiroidi

Subklinik hipotiroid genellikle normal serum sT4 ve sT3 düzeyleri ve yüksek TSH seviyesi ile karakterize çoğunlukla asemptomatik bir durum olarak karşımıza çıkar. SKH en sık rastlanan hipotiroidi tipidir ve nedenleri belirgin hipotiroidi ile aynıdır(28). Genel popülasyonda prevalansı % 4-10 arasında iken, bu yaş üzerinde kadın popülasyonda %20'leri bulmaktadır (29, 30).

Subklinik hipotiroidide sorun ileri yıllarda aşikar hipotiroidi gelişme riskidir. 20 yıllık izleme sonrası yapılan kesitsel bir çalışmada aşikar hipotiroidi gelişme insidansı hem yüksek TSH, hemde pozitif antitiroid antikor titreleri olan kadınlarda yıllık % 4. 3, sadece yüksek antitiroid antikor titreleri olanlarda % 2. 1 olarak bildirilmiştir (31). Başlangıçta TSH değeri 10 MIU/ml'den yüksek olan hastalarda risk daha fazladır (31).

Subklinik hipotiroidinin özellikle yaşlı kadın popülasyonu için ateroskleroz ve miyokard enfarktusu gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu yönünde yazılar mevcuttur (32). Ancak Wickenham çalışmasında iskemik kalp hastalığı öyküsü ile subklinik hipotiroidi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bir başka çalışmada da SKH tanılı 57 kadın hasta; 34 sağlıklı kontrolle kan basınç ve metabolik parametreleri açısından karşılaştırılmış ve SKH grubunda diyastolik HT, hipertrigliseridemi ve LDL kolesterol yüksekliği insidansı anlamlı ölçüde artmış olduğu görülmüştür (33).

Amerikan Tiroid Birliği (American Thyroid Association) ve Endokrin Cemiyeti'nin (Endocrin Society) 2005 yılında konsensus raporu yayınlanarak tüm toplumun tiroid hastalıkları yüzünden taranmasına ilişkin yeterli kanıtı sahip olunmadığı, ancak gebe veya gebelik planlayan kadınlar ile 60 yaş üstü kadın-erkek bütün bireylerin subklinik hipotiroid için taranmaları önerisinde yer vermiştir (28). Ayrıca Amerikan Tiroid Birliği 35 yaşından itibaren kadın erkek bütün bireylerin her beş yılda bir serum TSH ölçümü yapılarak taranmasını önermektedir. Aynı raporda hipotiroidizmin devamlılık arzeden bir klinik antite olduğuna vurgu yapılarak TSH değerinin 5 MIU/ml değerine ulaştığı her durumda, ileride gelişebilecek morbiditenin önünde geçilmesi amacıyla replasman tedavisine başlanması önerilmiştir (28).

2.2. Hipertansiyon

2.2.a. Tanım, Epidemiyoloji, Sınıflama

Hipertansiyon, kan basıncının normal kabul edilen sınırların üzerinde çıkması yada kalp, beyin, böbrek ve retina gibi hedef organ hasarı oluşturma riskini arttıracak düzeyde yükselmesi olarak tanımlanabilir. Hipertansiyon direkt olarak morbidite ve mortaliteyi arttırdığı gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıkların oluşma olasılığını arttıran güçlü bir risk faktörüdür (34). Uzun dönem kardiyovasküler riskin belirlenmesinde herhangi bir eşik kan basıncı değerinin olmadığı, kan basıncı yükseldikçe kardiyovasküler riskin arttığı ortaya konmuştur (35). Yaklaşık bir milyondan fazla hastanın incelendiği çalışmaların metaanalizi sonucunda sistolik 115 mmHg, diyastolik 75 mmHg üzeri kan basıncı değerlerinde iskemik kalp hastalığı ve inme insidansının doğrusal olarak arttığı gösterilmiştir (36). Sistolik kan basıncında her 20 mmHg, diyastolik kan basıncında her 10 mmHg artış, iskemik kalp hastalığı ve inmeye bağlı mortalite riskini 2 kat arttırmaktadır (36). Yaş artışı ile birlikte hipertansiyon görülme sıklığı artmaktadır. Dünya çapında tahmini olarak 1 milyar kişide HT olduğu ve yılda yaklaşık 7 milyon kişinin HT'a bağlı olarak öldüğü düşünülmektedir (37). Türkiye'de yetişkin popülasyonda yapılan geniş çaplı kalp sağlığı çalışmasına göre HT görülme sıklığı erkeklerde % 36,3 kadınlarda ise % 49'dur. Yaş ilerledikçe HT görülme sıklığı artar, 70 yaş üzerinde erkeklerde % 60, kadınlarda % 70'ler seviyesine ulaşır (38).

Yine Türkiye'de yapılan HT prevalans çalışmasına göre erişkin her 3 kişiden birinde HT vardır (39). Bu çalışmanın verilerine göre Türkiye'de kan basıncı yüksekliğinin farkında olma oranı %40, tedavi edilme oranı %31, kan basıncının kontrol altında olma oranı tedavi olanlarda %20, tüm hipertansiflerde %8'dir (39). Kardiyovasküler risk faktörlerinin hipertansiflerde toplandığı Framingham kalp çalışmasında gösterilmiştir(40). Çok sayıda gözlemsel çalışmada, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncıyla doğrusal bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir(36). Hipertansiyon ile serebrovasküler ve koroner arter hastalığı arasında sürekli bir ilişki bulunmaktadır. Ayrıca kan basıncı yüksekliği doğrudan sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetersizliği, periferik vasküler hastalık, karotis ateroskleroza, böbrek hastalığı ile ilişkilidir (41). Son yıllarda özellikle 60 yaş üstü kişilerde HT'a bağlı risklerin sistolik kan basıncı ile daha çok ilişkili olduğu açığa çıkmıştır (42).

Günlük kullanımda HT sınıflaması, risk değerlendirmesi sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeylerine göre belirlenmeye devam edilmelidir. Yüksek risk taşıyan ileri yaşlardaki sistolik HT hastalarını belirlemek için nabız basıncı kullanılabilir. Bu grup hastalardaki nabız basınç yüksekliği, büyük arter sertliğinde belirgin artışın ve dolayısıyla ilerlemiş organ hasarının bir göstergesidir (43).

Hipertansiyon Evrelemesi için JNS-7 veya ESC/ESH kılavuzlarında bildirilen tablolar kullanılabilir. Her iki kılavuzda da 18 yaş üzeri kişilerde sistolik 140 mmHg ve/veya diyastolik 90mmHg üzeri kan basıncı HT olarak tanımlanır (Tablo 3, 4)

Tablo 3. JNC-7 Hipertansiyon Evrelendirmesi

Sınıf	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Normal	< 120	ve	<80
Pre HT	120-139	ve/veya	80-89
Evre 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 HT	≥160	ve/veya	≥100

Tablo 4. ESC/ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi (2007)

Kategori	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Optimum	<120	Ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre I HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre II HT	160-179	ve/veya	100-109
Evre III HT	≥180	ve/veya	≥110
İzole Sistolik HT	≥140	ve/veya	<90

Bir hastanın sistolik ve diyastolik kan basıncı farklı kategorilere düştüğünde, toplam kardiyovasküler riskin ölçülmesinde, ilaç tedavisiyle ilgili verilecek kararda ve tedavinin etkinliğinin belirlenmesinde daha yüksek olan kategori geçerli sayılmalıdır.

2.2.b Etiyoloji

Hipertansiyon etiyolojik nedenin bulunup bulunmamasına göre iki grupta incelenir. Nedeni bulunamayan HT primer (esansiyel) , nedeni bulunabilen HT sekonder HT olarak adlandırılır (44). Çocuklarda ve genç erişkinlerde ortaya çıkan hipertansiyon varlığında, yaşlı hastalarda yeni başlayan hipertansiyon varlığında veya kan basıncı değerleri ani bozulan hastalarda sekonder HT düşünülmelidir (44).

Primer HT oluşumunda daha çok genetik yatkınlık ön plandadır. Ailede HT olan çocuklarda kan basıncı değerleri daha yüksektir. Sempatik sistem hiperaktivasyonu, anormal kardiyovasküler gelişim, renin-anjiyotensin sistem aktivitesi ve natriürezde defekt olması patogeneizde suçlanan faktörlerdir (44). Ayrıca obezite, aşırı alkol alımı, sigara kullanımı, aşırı tuz tüketimi, sedanter yaşam ve düşük kalsiyum ve potasyum alımı da HT gelişimini hızlandırabilir (45). Genetik yatkınlık zemininde bu faktörlerin varlığında HT gelişmesi riski artar (44). Sekonder hipertansiyon tüm hipertansif hastaların yaklaşık % 5'ini oluşturur. Sekonder HT nedenleri tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5: Sekonder Hipertansiyon Nedenleri (46)

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

2.2.c. Tanı

Hipertansiyonda tanıya yönelik yapılan işlemlerin amacı kan basıncı düzeylerini belirlemek, sekonder hipertansiyon sebeplerini saptamak ve diğer risk faktörlerini, hedef organ hasarını, eş zamanlı hastalıkları araştırarak toplam kardiyovasküler riski belirlemektir (47).

Tanı için ilk aşama doğru kan basıncı ölçümü yaparak hastanın değerlendirilmesidir. Kan basıncı, gün içinde, günden güne, aydan aya ve mevsimdem mevsime değişiklikler gösterebilir(48, 49). Bu nedenle HT tanısı, belli bir süre içinde farklı zamanlarda yapılan çok sayıda kan basıncı ölçümüne göre konulmalıdır (47). Kan basınçları klinikte hekim ya da hemşire tarafından (ofis ya da klinik kan basıncı), evde hasta ya da yakını tarafından veya 24 saat boyunca AKBM cihazı ile otomatik olarak ölçülebilir (47).

Kan basıncı ölçülürken şunlara dikkat edilmelidir (47):

- Kan basıncı ölçümüne başlamadan önce hastalar sessiz bir odada birkaç dakika oturmalıdır.
- Standart bir manşon (12-13 cm uzunluk, 35 cm genişlikte) kullanılmalı ve hasta hangi pozisyonda olursa olsun manşon kalp seviyesinde tutulmalıdır.
- Sırasıyla sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyini belirlemek için Korotkoff faz I ve faz V sesleri kullanılmalıdır.
- 1-2 dakikalık aralıklarla en az 2 ölçüm yapılmalıdır.
- Periferik damar hastalıklarına bağlı olası farklılıkların saptanması amacıyla kan basıncı ilk kontrolde her iki koldan ölçülmeli ve herhangi bir farklılık saptandığında en yüksek değer referans alınmalıdır.
- Kalp hızı nabız palpasyonu ile ikinci ölçümden sonra ölçülmelidir.

Evde kan basıncı ölçülmesi günlük yaşamda farklı günlerde, farklı saatlerde ölçüm yapılabilmesi, beyaz önlük etkisinden uzak olması ve daha fazla tekrarlanabilir olması nedeniyle oldukça değerlidir. Ayrıca organ hasarı varlığını, ilerlemesini ve kardiyovasküler olayların riskini ofis değerlerinden daha iyi öngörür (47).

2.2.d. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu

Kan basıncının civalı manometre ile ölçümü uzun yıllar hipertansiyonun tanısında ve tedavisinin düzenlenmesinde kabul gören yöntem olmuştur. Antihipertansif tedavinin klinikte civalı manometre ile alınan ölçümlere göre düzenlenmesinin kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azalttığı bilinmektedir. Ancak bu klasik yöntemle kan basıncının 24 saatlik seyri hakkında fikir edinmek mümkün olmamaktadır. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü ise normal günlük aktiviteler sırasında alınan kan basıncı ölçümleri olarak tanımlanabilir. Ambulatuvar kan basıncının ölçümü için kullanılan sistemlerin geliştirilmesi son 30 yılda olmuştur. Son yıllarda küçük, taşınabilir, otomatik, tekrarlanan ölçümlerle 24 saatlik kan basıncının gözlemlenmesine olanak sağlayan cihazların geliştirilmesi ile klinik hipertansiyonun değerlendirilmesi kolaylaşmıştır. Bu monitörler hasta günlük aktivitesini sürdürürken belli aralıklarla otomatik olarak şişen manşon ile osküstasyona dayalı veya ossilometrik yöntemlerle kan basıncını ölçerler. Ambulatuvar kan basıncı monitörü ile ölçümler tipik olarak 24 saat süre için ve 15 ile 30 dakika aralıklarla alınır. Elde edilen sonuçlar gece, gündüz ve 24 saatlik ortalama kan basıncı şeklinde değerlendirilirler.

Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu Sırasında Ölçülen Parametreler şunlardır;

- 24 saatlik, gündüz, ve gece sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamaları.
- 24 saatlik, gündüz, ve gece en yüksek ve en düşük sistolik ve diastolik kan basınçları.
- 24 saatlik, gündüz, ve gece sistolik ve diastolik kan basınçlarının standard sapması (kan basıncı değişkenliği).
- 24 saatlik, gündüz, ve gece kan basınçlarının yüksek kalma oranları (kan basıncı yükü).
- 24 saatin belirli dönemlerindeki (1, 2, 3, 4, 6 saat) ortalama, en yüksek ve en düşük kan basınçları, standard sapmaları ve yükleri.

24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu, kan basıncının diurnal bir ritmi olduğunu ortaya çıkarmıştır. Normal kişilerden elde edilen AKBM verilerine göre kan basıncı en yüksek değerlerine sabah ulaşmakta, gün içinde yavaş bir azalma göstermekte ve gece boyunca en düşük değerlerini almaktadır. Bu durumu açıklayan iki değişik mekanizma bulunmaktadır. İlki ritmin istirahat ve aktivite ile düzenlendiğidir. Öne sürülen ikinci mekanizma ise kan basıncında serum kortizol düzeyi veya vücut sıcaklığı gibi endojen bir sirkadyen ritmi olmasıdır. Uyku ve uyanıklık kan basıncı ritmini belirleyen önemli bir

faktördür. Dış uyaranlar elendiğinde ve tam olarak fiziksel hareketsizlik sağlandığında kan basıncı gündüz saatlerinde göreceli olarak oldukça sabit kalmakta ve uyku sırasında azalmaktadır. Öğleden sonra uyuyan kişilerde yapılan ölçümlerde kan basıncının aynı gece saatlerindeki azalmayı göstermesi, aktivitenin kan basıncını günün zamanından daha çok etkilediği lehinedir. Gündüz vardiyası yerine gece vardiyasında çalışmaya başlayan kişilerin kan basıncı ritmi, bu değişen istirahat ve aktivite döngüsünü yakın olarak takip etmekte ve buna göre yeniden şekillenmektedir. Yatak istirahati sırasında fiziksel aktivite saatlerine göre hem ortalama kan basıncı hem de kan basıncının değişkenliği azalmaktadır. Dinamik egzersiz diastolik kan basıncında önemli bir değişikliğe yol açmadan sistolik kan basıncını ve kalp hızını artırır. Normotansif kişilerde yoğun egzersiz sırasında sistolik kan basıncı 200 mmHg'nin üzerine çıkabilir. Ağırlık kaldırma gibi statik bir egzersiz sırasında ise hem sistolik hem de diastolik kan basıncı kas kontraksiyonunun yoğunluğu ile orantılı olarak yükselir. Sigara içmek ortalama kan basıncını birkaç dakika içerisinde 10 mmHg kadar arttırmakta ve bu etki 15 dakika kadar sürmektedir. Otonom sinir sisteminin kan basıncının diurnal ritminin korunmasında önemli rolü bulunur. Sempatik sinir sistemi aktivitesinin etkisi, gündüz ambulatuar kan basıncı değerleri üzerinde daha baskın iken, parasempatik aktivite gece saatlerindeki değerlerin üzerinde daha etkilidir. Kan basıncının sabah erken ani yükselişi, plazma norepinefrin düzeylerindeki yükselişe eş zamanlıdır ve bu saatlerde görülen artmış kardiyovasküler olay sıklığı ile ilişkilidir (64, 76, 77).

Ambulatuar kan basıncı monitorizasyonu 24 saat içinde birçok kez kan basıncı ölçümü olanağı sağlayarak, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önceden tahmininde, kliniklerdeki ölçüme göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (30, 56). Ayrıca hipertansiyonla ilişkili organ hasarıyla ve bunda tedaviyle meydana gelen değişikliklerle, ofiste ölçülen kan basıncından daha fazla bağlantılı olduğu ortaya konmuştur (50, 51). Bir çalışmada AKBM ile kan basıncı ölçümünün, ofis ölçümüne göre son dönem böbrek yetmezliği gelişme riskini daha iyi öngördüğü saptanmıştır (52). Ayrıca kan basıncındaki tedaviye bağlı düşmeyi, zaman içinde tekrarlayabilirliği daha fazla olduğundan ofis ölçümünden daha doğru ölçer(53). Beyaz önlük ve plasebo etkisinin çok az olması veya hiç olmaması nedeniyle tedavi ile sağlanan kan basıncı azalmasını, klinik basıncına oranla daha doğru gösterebilir (29, 54).

Ofis ölçümlerinde normotansif saptanan hastaların %10-40'ında AKBM ile hipertansiyon saptanmaktadır (33, 55). Buna maskelenmiş HT denir. Maskelenmiş HT'un kardiyovasküler morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (57). Hem gündüz hem de gece kan

basıncı profillerini, gündüz-gece kan basıncı farkını, sabah kan basıncı yüksekliklerini ve kan basıncı değişikliklerinin daha iyi tespit etmek için AKBM ölçümü 24 saat boyunca sürdürülmelidir (47). Her ne kadar gündüz ve gece kan basıncı değerleri birbiri ile ilişkili olsa da gece kan basıncı ölçümünün prognoza katkısının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (30, 58, 59). ESC/ESH 2007 kılavuzuna göre AKBM endikasyonları Tablo 6'de gösterilmiştir.

AKBM ölçümü yapılırken hastalar normal aktivitelerini sürdürmeli, aşırı egzersizden kaçınmalı, varsa olağan dışı olayları ve gece uykusunun süresi ile kalitesini not etmelidirler(47). Ambulatuvar kan basıncının ofiste ölçülen değerlerden birkaç mmHg daha düşük bulunduğu bildirilmiştir (60).

ESC/ESH kılavuzunda farklı ölçüm tiplerinde hipertansiyon tanımı için kan basıncı eşik değerleri önerilmiştir (Tablo 7).

AKBM ölçümünde 24 saatlik ortalama, gündüz ve/veya gece kan basıncı ortalama değerleri esas alınarak tanı konmalıdır (47).

Tablo 6: AKBM Endikasyonları (47)

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

Tablo 7: Farklı ölçüm tiplerine göre hipertansiyon tanımı yapılırken kullanılması önerilen kan basıncı eşik değerleri (mmHg) (47)

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

2.2.e. Kan Basıncı Yüğü

Kan basıncı yüğü gündüz periyodunda sistolik 140 mmHg, diyastolik 90 mmHg ve gece periyodunda sistolik 120 mmHg, diyastolik 80 mmHg'nın üstünde ölçülen ölçüm sayısının bu periyodlar boyunca yapılan tüm ölçüm sayılarına oranını ifade eder (94). Artmış kan basıncı yükünü tam olarak tanımlayacak sınır değerler yoktur. Literatürde referans alınabilecek en geniş kapsamlı çalışmaya göre; sistolik kan basıncı yüğü gençlerde %9, ileri yaşta olanlarda %20'ye kadar, diyastolik kan basıncı yüğü de tüm yaşlar için %4'e kadar normal ve bu değerlerin üstü artmış kan basıncı yüğü olarak kabul edilir (94).

2.2.f. Nokturnal Dipping

Hipertansiyonun süresi ve evresinin hedef organ hasarı gelişme riskinde önemli olduğu gibi kan basıncındaki diüurnal değişimlerde önemlidir (61). Diüurnal değişimi hem normotansif hem de hipertansif kişilerde AKBM ile gece görülen kan basıncı düşüşü şeklinde gösterebiliriz. Normotansif ve hipertansif popülasyonda gece ortalama kan basıncı (OKB), gündüz ortalama kan basıncından yaklaşık % 15 daha düşük saptanmıştır (62). Bu normal düşüş sebebiyle, gündüz ölçümü ile gece ölçümü arasındaki farkın gündüz ölçümüne oranı % 10 ve daha fazla ise dipper, % 10'dan daha az ise nondipper patern olarak tanımlanır. Buradaki % 10 değeri ile ilgili net bir kanıt olmamasına rağmen kullanımının kolay olması nedeniyle bu değer cut-off değer olarak kabul edilmiştir (63). Dipper bireyin belirlenmesinde SKB, DKB ve OKB değerlerinden hangisinin kullanılması gerektiği halen net değildir (63).

Nondipping bireylerde hedef organ hasarı ve kardiyovasküler olaylar daha yüksek oranda saptanmıştır (72, 39). Örneğin sol ventrikül hipertrofisi, aterosklerotik plak ve intima media kalınlığında artış, proteinüride artış ve artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite gösterilebilir (64, 73-77). Yapılan bir çalışmada son dönem böbrek yetmezlikli hemodiyaliz hastalarında nondipping patern saptanan grupta koroner arter stenozu, kardiyovasküler olay ve ölüm oranı; dipping paterne sahip gruptaki hastalardan daha yüksek bulunmuştur (65). Başka bir çalışmada nondipping patern normotansif olguların esansiyel HT gelişme riskinin, dipper bireylere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (66).

Diyabetik nondipper paterne sahip hastalarda mikroalbuminüri ve nefropati gelişimi hızlanmıştır (67, 68), Ayrıca kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda nondipping patern

varlığının; glomerüler filtrasyon hızında azalma, son dönem böbrek yetmezliği gelişiminde ve mortaliteyi arttırmada risk faktörü olduğu gösterilmiştir (69).

Nondipping patern; gün içinde fazla aktivite gösteren kişilerde, uyku kalitesi düşük, semptomatik sinir sistemi aktivitesi yüksek, glukokortikoid kullanan, böbrek hastalığı olan, uyku apne sendromu olan ve diyabetik nöropatisi olan hastalarda daha yüksek oranda görülmektedir (63, 70). Siyah ırkta daha yüksek oranda görülmektedir ve kardiyovasküler olayların daha yüksek olmasının bir sebebi de budur (70). Yine obezite ile nondipping patern arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (71).

2.3. Hipotiroidizm ve Hipertansiyon İlişkisi

Aşikar hipotiroidili hastalarda hipertansiyon, özellikle de diyastolik hipertansiyon prevalansı normal popülasyona oranla artmıştır (78, 79). Hipotiroidisi olan hastaların % 20-40'ında kardiyak output düşmesine rağmen HT bulunmaktadır (80). Yapılan bir çalışmaya göre total tiroidektomi geçirmiş hastalarda tiroid replasman tedavisinin kesilmesi sonrasında hem SKB hem de DKB düzeylerinde yükselme saptanmış, özellikle diyastolik kan basıncında daha belirgin artma olduğu gösterilmiştir (81). Hipotiroidi ve hipertansiyonu olan 30 hasta ile yapılan bir çalışmada da tiroid replasman tedavisi sonrası 15 hastada kan basıncı değerleri normale dönmüş, 15 hastada da az miktarda kan basıncı düşüşü saptanmıştır (82).

Hipertansiyon tanısı almış hastalarda hipotiroidi prevalansının artmış olduğu gösterilmiştir (22). Hipertansif 688 hastayla yapılan bir çalışmada klinik hipotiroidi prevalansı % 3,6 bulunmuş, sadece tiroid hormon replasmanı yapılarak bu hastaların % 32'si normotansif duruma gelmiştir (22). Hipotiroidisi olmayan hipertansif hasta grubunda yapılan bir çalışmada normal popülasyonla kıyaslandığında TSH düzeyi daha yüksek ve sT4 düzeyi daha düşük saptanmıştır (80). Çok geniş kapsamlı 5872 adet herhangi bir antihipertansif ve tiroid hormon replasmanı almayan hasta grubunda yapılan bir çalışmada da serum TSH düzeyleri ile kan basıncı değerleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır (83).

Subklinik hipotiroidi ile hipertansiyon arasındaki ilişki net değildir. Yapılan iki çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda ötiroidik hastalara göre SKB ve DKB daha yüksek saptanmıştır (84, 85). Başka iki çalışmada ise subklinik hipotiroidili ve normal hastalar arasındaki SKB ve DKB arasında anlamlı fark saptanmamıştır (86, 87). Subklinik hipotiroidili

hastalarda tedavi sonrası ortalama kan basıncında düşme olduğunu bildiren çalışma (88) olduğu gibi etkisiz olduğunu söyleyen çalışmalar da (89, 90) mevcuttur. Bir çalışmada subklinik hipotiroidili 30 hasta ile ötiroid 20 kişilik kontrol grubu AKBM ile karşılaştırılmış, iki grup arasında ortalama SKB ve DKB arasında fark olmadığı, fakat subklinik hipotiroidi grubunda ortalama DKB ile TSH arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir (91). Normotansif subklinik ve klinik hipotiroidili hastalarda yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre SKB, DKB ve OKB nondipping oranının daha fazla olduğu ortaya konmuştur (92). Bu çalışmada sadece subklinik hipotiroidi grubu değerlendirmeye alındığında yine anlamlılığın korunduğu gösterilmiştir (92). Bilinen bir tiroid hastalığı bulunmayan, normotansif ve hipertansif bir grup hasta ile yapılan bir başka çalışmada dipping ve nondipping patern saptanan hastalar arasında yapılan değerlendirmede; nondipping paterne sahip hastalarda daha düşük düzeylerde sT3 düzeyi bulunmuşken, TSH düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır (93).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Polikliniği'nde takip edilmekte olan 40 (35 kadın, 5 erkek) hipotiroidili olgu ve 39 (35 kadın, 4 erkek) sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Ek-1). Tüm olgulardan çalışma hakkında bilgilendirilmiş onayları alındı (Ek-2). Çalışma protokolü 1989 Helsinki Deklarasyonu ile uyumlu idi.

Çalışmaya, 20-54 yaş arasında (ortalama yaş 38), TSH düzeyi normalin üzerinde (normal TSH: 0,27-4,20 uIU/ml) ve serbest tiroid hormon düzeyleri (normal sT3:1,82-4,62 pg/ml, sT4:0,93-1,71 ng/dl) normalin altında olan hastalar dahil edildi. Hastaların sabah aç karnına ve ayakkabısız olarak boy ve kiloları ölçüldü. Kilo, boyun karesine bölünerek vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı.

Kontrol grubu, 22-57 yaş arasında (ortalama yaş 34), TSH ve serbest tiroid hormon düzeyleri normal olan olgulardan oluşturuldu. Diyabetes mellitus, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, karaciğer yetmezliği, malignite, dökümente kardiyovasküler ve endokrinolojik hastalığı olanlar; antihipertansif ilaç kullanmakta olanlar; bilinen hipertansiyon tanısı olmamakla birlikte poliklinikte ölçülen kan basıncı 140/90 mmHg'dan yüksek olanlar; kan basıncını etkileyebilecek eş zamanlı herhangi bir tedavi alanlar; hipotiroidi nedeniyle tedavi almakta olanlar; vücut kitle indeksi 40'ın üzerinde olanlar; sigara kullananlar; 20 yaşından küçük, 60 yaşından büyük olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hipotiroidi etiyojisi özellikle araştırılmazken olguların büyük çoğunluğunun Hashimoto tiroiditi olduğu gözlemlendi.

Poliklinikte fizik muayene ve en az 5 dakika istirahat sonrası her iki koldan ikişer kere kan basıncı ölçümleri yapılan olgulardan 12 saatlik açlık sonrası açlık kan şekeri, trigliserid (TG), LDL kolesterol, TSH, sT3, sT4, kreatinin, AST, ALT, hemogram için kan alınarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı merkez laboratuvarında çalışıldı.

Çalışmaya dahil edilen hipotiroidili olgulara 25 µg/gün dozda L-tiroksin tedavisi başlanarak ötiroid olmalarını sağlayacak doza ulaşmıcaaya kadar ilaç dozu arttırıldı ve üç hafta aralıklarla kontrole çağrılarak biyokimyasal testler tekrarlandı.

3.2. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçüm Tekniğı

Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylere normal bir günde yaptıkları aktivitelere devam etmeleri, aşırı efor sarf edecek işlerden kaçınmaları ve 22:00 ile 06:00 saatleri arasında ayakta kalmayacak şekilde dinlenmeleri ya da uyumaları öğütlenerek AKBM cihazı takıldı. Delmar Reynolds Tracker NIBP2 marka cihaz ve bu cihaza ait bilgisayar programı kullanıldı. Cihaz uygun ölçüdeki manşon dominant olmayan kola takılarak 06:00 ile 22:00 saatleri arasında (gündüz) her 20 dakikada bir, 22:00 ile 06:00 saatleri arasında (gece) saatte bir ölçüm yapacak şekilde ayarlandı. Ölçümler sonrası bilgisayar programı kullanılarak 24 saatlik, 16 saatlik gündüz ve 8 saatlik gece sistolik ve diyastolik kan basınçları ortalamaları elde edilerek hastaların hipertansif olup olmadıkları gösterildi. Deneklerin gün içindeki kan basıncı değişimlerinden kan basıncı yükü hesaplandı. Ayrıca hastaların kan basınçlarında gündüz ve gece periyodunda meydana gelen değişimler incelenerek hastaların dipping ya da nondipping paterne sahip olup olmadıkları araştırıldı. Kontrol ve tedavi edilmemiş hasta grubu dipping/nondipping patern açısından karşılaştırılarak hipotiroidik olmanın nondipper olma açısından risk olup olmadığı araştırıldı. Yine tedavi öncesi ve sonrasında hasta grubu karşılaştırılarak tedavinin dipping/nondipping paterne olan etkisi değerlendirildi.

Ofis kan basıncı değerleri normal sınırlarda bulunmasına karşın AKBM ölçümlerine göre hipertansiyon tespit edilen hasta ve kontrol grubundaki maskelenmiş hipertansiyonu olan bireyler de tespit edilerek karşılaştırıldı.

Gündüz ölçümü ile gece ölçümü arasındaki farkın gündüz değerine oranı %10'dan büyük olanlar 'dipper patern' olarak, %10'dan küçük olanlar ise 'non-dipper patern' olarak tanımlanarak sistolik ve diyastolik değerler ayrı ayrı hesaplandı. Gece ölçümlerinin ortalaması gündüz ölçümlerinin ortalamasından yüksek olan olgular 'reverse dipper patern' olarak nitelendirilerek, bunların gece istirahat etmedikleri ya da ölçümlere bağlı çok sık uyanarak tekrar uykuya dalmakta güçlük çektikleri düşünülerek çalışma dışı bırakıldı.

AKBM'na göre;

- 24 saatlik kan basıncı ortalamaları sistolik 130, diyastolik 80 mmHg'nın üstü
- Gündüz kan basıncı ortalamaları sistolik 135, diyastolik 85 mmHg'nın üstü
- Gece kan basıncı ortalamaları sistolik 125, diyastolik 75 mmHg'nın üstü

hipertansiyon olarak kabul edildi. Hasta ve kontrol grubunun AKBM'na göre sistolik ve/veya diyastolik hipertansiyona sahip olup olmadıkları; gündüz, gece ve 24 saatlik kan basıncı ortalamaları karşılaştırılarak ayrı ayrı değerlendirildi. Yine hipotiroidik hasta grubu, tedavi öncesi ve sonrası bu parametreler ile ayrı ayrı değerlendirilip tedavinin bu parametrelere olan etkileri araştırıldı.

Çalışmamızda sadece kan basıncı ortalamalarını değil, hipertansiyonun ambulatuvar komponentlerinden gündüz sistolik kan basıncı yüksekliği, gündüz diyastolik kan basıncı yüksekliği, gece sistolik kan basıncı yüksekliği ve gece diyastolik kan basıncı yüksekliği parametreleride araştırıldı.

Çalışmamızda ayrıca tedavi edilmemiş hipotiroidili hasta ve kontrol grubunda kan basıncı yükleri de araştırıldı. Hasta ve kontrol grubunda gündüzve gece, sistolik ve diyastolik kan basıncı yükleri ayrı ayrı hesaplanarak belirlendi. Yine hipotiroidili hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında gündüz ve gece, sistolik ve diyastolik kan basıncı yükleri de karşılaştırıldı ve tedavinin bu parametrelere olan etkileri araştırıldı. Sistolik kan basıncı yükü gençlerde %9, ileri yaşta %20; diyastolik kan basıncı yükü de tüm yaşlarda %4 ve üstü değerler artmış kan basıncı yükü olarak kabul edildi.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Sonuçların değerlendirilmesinde SPSS 16.0 paket program kullanıldı. Verilerin dağılımı "Kolmogorov-Smirnov testi" ile değerlendirildi. Parametrik dağılım gösteren değişkenler ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edildi. Kalitatif değişkenler "Chi-square" testi ile değerlendirildi. Parametrik dağılım gösteren hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna ait verilerin ortalamaları "Studen t testi" ile karşılaştırıldı. Non-parametrik dağılım gösteren hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna ait verilerin ortalamaları "Mann-Whitney U testi" ile karşılaştırıldı. Hasta grubuna ait non-parametrik dağılım gösteren ardışık veriler "Wilcoxon-Rank testi" ile karşılaştırıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 40 hasta ve 41 sağlıklı birey dahil edildi, sağlıklı bireylerden 2'sinde 24 saatlik AKBM'na göre hipertansiyon saptandı ve çalışma dışı bırakıldı. Hipotiroidik hasta ve kontrol grubuna ait klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 8'de verilmiştir. Tabloda görüldüğü üzere kontrol grubu ile hasta grubu arasında ofis ölçümlerinde diyastolik kan basıncı, LDL-kolesterol, total kolesterol ve tiroid hormonları arasında anlamlı derecede fark bulunmaktaydı.

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubuna ait klinik özellikler

	HASTA n=40	KONTROL n=39	P
YAŞ, yıl	38,22±9,22	34,36±9,90	=0.076
Cinsiyet, E/K	5/35	4/35	=0.754
VKİ kg/m ²	5/35	4/35	=0.159
TSH (µIU7ml)	35,20±31,00	1,90±1,00	<0.05
sT ₃ (pg/ml)	2,23±0,71	2,88±0,35	<0.05
sT ₄ (ng/ml)	0,77±0,43	1,22±0,18	<0.05
AKŞ (mg/dl)	92,20±10,20	91,00±9,70	=436
Total-kolesterol (mg/dl)	202,20±24,10	172±16,25	<0.05
LDL-kolesterol (mg/dl)	130,00±37,80	105,00±39,10	<0.05
Trigliserit (mg/dl)	158,30±88,90	137,20±64,80	=279
HDL-kolesterol (mg/dl)	46,72±11,76	46,26±12,72	=592
Sistolik TA (ofis)	112,52±10,8	108,59±8,26	=492
Diyastolik TA (ofis)	71,35±7,85	63,84±5,18	<0.05

Parametrik dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma; kategorik veriler Chi-Square test ve non-parametrik dağılım gösteren veriler Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. E: Erkek, K: Kadın, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, TSH: Tiroid Stimule Edici Hormon, sT₃: Serbest Triiyodotironin, sT₄: Serbest Tiroksin, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, TA: Tansiyon

Ofis ölçümlerinde normotansif olan hipotiroidili hastaların %30'unda, 24 saatlik kan basıncı ortalamalarına göre hipertansiyon mevcuttu ($p<0.05$). Hasta grubunda gündüz sistolik-diyastolik, gece sistolik-diyastolik hipertansiyon sıklığı sırasıyla %2.5, %22.5, %7.5, %15 olarak saptandı ve kontrol grubundan yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 9). Tedavi ile gece diyastolik hipertansiyonu olan birey sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanırken, gündüz sistolik-diyastolik ve gece sistolik hipertansiyonu olan birey sayısında anlamlı bir fark oluşmadı (Tablo 10).

Tablo 9. Ofis Ölçümleri İle 24 saatlik AKBM'na Göre Hipertansiyon Varlığı

	Hasta (n=40)	Kontrol (n=39)	P*
Gündüz sistolik hipertansiyon, Var/yok	1/39	0/39	<0.05
Gündüz diyastolik hipertansiyon, Var/yok	9/31	0/39	<0.05
Gece sistolik hipertansiyon, Var/yok	3/37	0/39	<0.05
Gece diyastolik hipertansiyon, Var/yok	6/34	0/39	<0.05

Tablo 10. Tedavi Öncesi ve Sonrası Gündüz Sistolik-Diyastolik ve Gece Sistolik-Diyastolik Hipertansiyonu Olan Birey Sayısı

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P*
Gündüz sistolik hipertansiyon, var/yok	1/39	3/37	0.305
Gündüz diyastolik hipertansiyon, var/yok	9/31	5/35	0.239
Gece sistolik hipertansiyon, var/yok	3/37	2/38	0.644
Gece diyastolik hipertansiyon, var/yok	6/34	1/39	0.048

24 saatlik AKBM ile ölçülen gündüz diyastolik, gece sistolik ve diyastolik kan basıncı yükü artmış kişi sayısı tedavi öncesi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p<0.05$). Gündüz sistolik-diyastolik ve gece sistolik-diyastolik ölçümlere göre artmış kan basıncı yükleri olan bireyler Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Gündüz Sistolik-Diyastolik ve Gece Sistolik-Diyastolik Artmış Kan Basıncı Yükü Olan Olgular

	Hasta (n=40)	Kontrol (n=39)	P*
Gündüz sistolik kan basıncı yükü, Var/yok	7/33	2/37	=0.084
Gündüz diyastolik kan basıncı yükü, Var/yok	25/15	12/27	<0.05
Gece sistolik kan basıncı yükü, Var/yok	10/30	3/36	<0.05
Gece diyastolik kan basıncı yükü, Var/yok	20/20	8/31	<0.05

*: Chi-Square

AKBM ile gündüz ve gece sistolik-diyastolik kan basıncı yükü artmış kişilerin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırması tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Tedavi öncesi ve Sonrası Gündüz ve Gece Sistolik-Diyastolik Artmış Kan Basıncı Yükü Olan Kişi Sayılarının Karşılaştırması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P*
Gündüz sistolik kan basıncı yükü, var/yok	7/33	3/37	0.176
Gündüz diyastolik kan basıncı yükü, var/yok	25/15	22/18	0.496
Gece sistolik kan basıncı yükü, var/yok	10/30	7/33	0.412
Gece diyastolik kan basıncı yükü, var/yok	20/20	15/25	0.260

*: Chi-Square

Tedavi öncesi hasta ve kontrol grubundaki denekler "dipper/nondipper" olup olmamaya göre Pearson Chi-Square test ile karşılaştırıldı. Kontrol grubunda 8, hasta grubunda 18 nondipper vardı ($p<0.05$). Tedavi öncesi ve sonrası hastalar karşılaştırıldığında ise dipper/nondipper birey sayılarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Dipper ve nondipper bireylerin kan basıncı yüklerinin ortalamalarını karşılaştıran tablo 13'te de görüldüğü gibi nondipper bireylerde gece kan basıncı yükü anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Ancak hasta grubunda gece hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı yükü artmışken kontrol grubunda sadece gece sistolik kan basıncı yükü artmıştı.

Tablo 13. Dipper ve Nondipper Bireylerin Kan Basıncı Yükleri Ortalamalarının Karşılaştırması

	Hasta (n=40)	Kontrol (n=39)
Gündüz sistolik kan basıncı yükü, nondipper/dipper	8,50/8,10 $p=0.217$	9,16/8,49 $p=0.230$
Gündüz diyastolik kan basıncı yükü, nondipper/dipper	13,8/10,50 $p=0.360$	7,53/10,76 $p=0.172$
Gece sistolik kan basıncı yükü, nondipper/dipper	18,20/3,87 $p<0.05$	16,60/2,36 $p<0.05$
Gece diyastolik kan basıncı yükü, nondipper/dipper	18,17/6,90 $p<0.05$	6,93/4,56 $p=0.209$

5. TARTIŞMA

Bu prospektif kontrollü çalışmada, 24 saatlik AKBM ile kan basınçları değerlendirildiğinde, ofis ölçümlerinde normal kan basıncı değerlerine sahip hipotiroidili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek maskelenmiş hipertansiyon mevcuttu. Ancak maskelenmiş hipertansiyonu olan bu hastalardan tedavi ile sadece gece diyastolik hipertansiyonu olan kişi sayısında azalma olurken gündüz sistolik-diyastolik ve gece sistolik hipertansiyonu olan kişi sayısında bir azalma olmadı. Gündüz diyastolik, gece sistolik ve diyastolik kan basıncı yükü artmış kişi sayısı tedavi öncesi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti. Ötiroid duruma gelen hipotiroidili hastalarda tedavi öncesi ve sonrası kan basıncı yükü artmış olan kişi sayısı fark oluşturmuyordu. Verilerimiz, hipotiroidili hastalarda “nondipping patern” gösteren kişi sayısının kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koydu. Ayrıca hasta grubunda ki nondipper olgularda gece sistolik-diyastolik kan basıncı yükü dipper olgulardan yüksek iken, kontrol grubundaki nondipper olgularda sadece gece sistolik kan basıncı yükü yüksekti. Beklenenin aksine hipotiroidili hastalar tedavi ile ötiroid hale geldikten sonra nondipper birey sayısında bir düşüş olmadı.

Çok sayıda çalışma hipertansiyonla ilişkili kardiyovasküler risklerin belirlenmesinde AKBM'nun diğer geleneksel risk faktörlerinden (sol ventrikül hipertrofisi, yüksek ofis kan basıncı ölçümleri gibi) bağımsız bir şekilde prognostik öneme sahip olduğunu desteklemektedir. Yine bu çalışmalarda klinisyenler tarafından yapılan ölçümlerden çok, kardiyovasküler riskin 24 saatlik AKBM ile korele seyrettiği gösterilmiştir (17, 95, 96).

Gün içinde kan basıncı değişimleri gösteren veya hipotiroidi gibi sekonder hipertansiyonla ilişkili bir hastalığı olan fakat ofis ölçümlerinde normal kan basınçlarına sahip kişilerde, 24 saatlik AKBM yapmak ve maskelenmiş hipertansiyonu olan kişileri tespit edip daha erken tedavi etmek kardiyovasküler riskleri önlemede faydalı olabilir. Ayrıca, 217 hasta ile yapılan bir kohort çalışmada son dönem böbrek hastalığına progresyonu göstermede; AKBM ile saptanan kan basıncı yüksekliğinin klinikte yapılan ölçümlerden daha fazla korelasyon gösterdiğine dikkat çekmektedir (52). Bu çalışmada, gece ambulator kan basıncının; ölümle sonuçlanan olaylar ve son dönem böbrek yetmezliği için güçlü bir belirleyici olduğuna dair ek bilgiler elde edilmiştir (52).

Çalışmamıza dâhil edilen ve ofis ölçümlerine göre normotansif olan hastaların 12'si (%30) 24 saatlik kan basıncı ortalamalarına göre maskelenmiş hipertansiyona sahipti ve kontrol grubundan yüksekti. Ayrıca 24 saatlik AKBM ile hasta grubunda gündüz sistolik-diyastolik, gece sistolik-diyastolik hipertansiyon sıklığı sırasıyla %2.5, %22.5, %7.5, %15 olarak saptandı ve kontrol grubundan yüksekti. Bu bulgu AKBM'nun maskelenmiş hipertansiyonu belirlemede sahip olduğu öneme vurgu yapan önceki çalışmalarında (57,97,99) desteklemektedir. Çalışmamız, hipotiroidili hastaların önemli bir kısmının ofis ölçümlerinde normotansif olsa da maskelenmiş hipertansiyona sahip olduğunu ve klinisyenlerin bu durumu göz önünde bulundurmaları gerektiğini ortaya koymaktadır.

Hipotiroidi sekonder hipertansiyonun; özellikle de diyastolik hipertansiyonun önemli nedenlerinden biridir (46). Hipotiroidili hastalarda sistemik vasküler dirençte artmanın hipertansiyona neden olduğu düşünülmektedir (90).

Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada hipotiroidili hastalarda 24 saatlik AKBM ile artmış sistolik ve diyastolik kan basınçları gösterilmiştir (100). Bir başka çalışmada da normotansif ve subklinik hipotiroidili hastalar ile kontrol grubunun 24 saatlik AKBM ile sistolik ve diyastolik kan basınçları ortalamaları karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark saptanamamıştır (92). Yazarlar aşikâr hipotiroidi olmadan kan basıncı değişikliği olmayabileceğine vurgu yapmışlardır. Biz çalışmamızda önceki çalışmalardan farklı olarak hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 24 saatlik kan basıncı ortalamalarına göre sistolik-diyastolik, gündüz sistolik-diyastolik ve gece sistolik-diyastolik hipertansiyon varlığını karşılaştırma imkânı sağladık. Bulgularımız, hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik ölçümlere göre sistolik diyastolik, gündüz sistolik-diyastolik ve gece sistolik hipertansiyonu olan kişi sayısının anlamlı bir fark oluşturmadığını göstermekteydi. Sadece, tedavi ile gece diyastolik hipertansiyonu olan kişi sayısında bir azalma saptandı.

Dernellis ve Panaretou da çalışmalarında tiroid hormon tedavisi ile hipotiroidili hastalarının ancak %50'sinde görece yüksek kan basıncını düzeltebilmişlerdi (82). Bunun sebebinin hipotiroidili hastalarda vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesini sağlayan EDRF (Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör) düzeylerinde azalma ve zamanla aort ve periferik vasküler duvarda tedavi ile bile düzelmeyen damar duvarı elastikiyet kaybının olduğu gösterilmiştir (79).

Hipotiroidi genellikle diyastolik kan basıncı yüksekliği ile seyreder (26, 27, 46, 78, 79). Bizim çalışmamızda da ofis ölçümlerinde diyastolik kan basınçları hasta grubunda anlamlı yüksekken sistolik kan basınçları arasında fark yoktu. Ancak AKBM ile hastalar değerlendirildiğinde aynı anlamlı farkın hasta grubunda sistolik kan basıncı yüksekliği için geçerli olduğu görüldü.

Gece kan basıncı ölçümünün ve dolayısıyla nondipper hastaların tespit edilmesinin tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler olaylarla ilgili ek prognostik bilgiler verebileceğini destekleyen çalışmalar vardır (13, 101, 102). Nondipper paterne sahip olguların esansiyel hipertansiyon geliştirme riskinin daha yüksek olduğu ayrıca böbrek hastalıklarının progresyonu ve sol ventrikül hipertrofisi gelişmesinin hızlanması, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu destekleyen bulgulara rastlanmıştır (18, 62, 103, 104). Bu nedenle nondipper paterne neden olan durumların bilinmesi önem kazanmaktadır.

Türkiye’de yapılan bir çalışmada subklinik ve aşikâr hipotiroidisi olan kişilerde nondipper patern kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (93). Bir diğer çalışmada ötiroid hastalarda TSH, sT3 ve sT4 ile nondipper patern arasındaki ilişki araştırılmış, düşük sT3 düzeyinin nondipper paternle ilişkili olduğu bulunmuştur (105). Bizim çalışmamızda da hipotiroidili hastaların %45’inde nondipping patern mevcuttu ve kontrol grubundan (%20.51) yüksekti. Ancak tiroid hormon düzeyi ile nondipping patern arasında bir korelasyon gösteremedik.

Literatürler tarandığında hipotiroidi ile ilişkili nokturnal kan basıncı değişimlerinin incelendiği çalışmalarda bir eksiklik olarak, tedavi öncesi ve sonrası sonuçların karşılaştırılmadığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda da önceki araştırmalara benzer şekilde hipotiroidi grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek nondipper birey saptandı, ancak tedavi sonrası nondipper birey sayısında anlamlı bir azalma oluşmadı. Burada hastaların hipotiroidik kaldığı sürenin bilinmemesini çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak değerlendirebiliriz. Çünkü hipotiroidili hastalarda kalıcı kan basıncı değişimleri ile hastanın yüksek serum TSH düzeylerine maruz kaldığı süre arasındaki ilişki önemlidir.

Kan basıncı yükünün artmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle kan basıncı yükü %40'tan fazla olan kişilerde kardiyak anormalliklere rastlama riski artar(106). Bir çalışmada kronik hipertansiyonu olan kişilerde gündüz ve 24 saatlik artmış kan basıncı yükü sırasıyla %56 ve %48 bulunmuşken, ofis ölçümlerinde sınırda hipertansiyonu olan bireylerde sırasıyla %31 ve %26 bulunmuş ve yazarlar bu bilginin sınırda hipertansiyonu olan hastalarda tedaviye başlamada klinisyene yardımcı olabileceğini öne sürmüşler (106, 107). Literatürler tarandığında hipotiroidili hastalarda artmış kan basıncı yüküne atıfta bulunan bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Çalışmamızda hipotiroidili hastalarda gündüz diyastolik, gece sistolik ve diyastolik kan basıncı yükü artmış kişi sayısının kontrol grubundan yüksek, gündüz sistolik kan basıncı yükü artmış kişi sayısının benzer olduğunu gösterdik. Ayrıca tedavi ile hasta grubunda kan basıncı yükü artmış kişi sayısında önemli bir değişiklik olmadı. Bu muhtemelen hipotiroidinin damar düz kas hücreleri üzerinde oluşturduğu kalıcı etkiye bağlıydı.

Non-dipper olmanın ve artmış kan basıncı yüküne sahip olmanın kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkisi çalışmalarda gösterilmiştir(16,17,18). Bu iki klinik durumun birlikte bulunmasının ek bir klinik sorun oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir. Çalışmamızda hipotiroidili hastalarda nondipper grubun gece hem sistolik hem diyastolik kan basıncı yükü ortalamaları anlamlı derecede yüksekti. Kontrol grubunda ise sadece gece sistolik kan basıncı yükü ortalama değerleri nondipper grupta daha yüksekti.

Çalışmamızın etkinliğini azaltan bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Hastaların bir kısmı çok kısa sürede ötiroidik hale gelirken bir kısmı daha geç ötiroid hale geldi, ayrıca tedavi öncesinde de ne kadar süre hipotiroidik kaldıkları bilinmiyordu. Hipotiroidinin damar duvarı üzerine olan etkileri ile ilgili bilgiler göz önüne alındığında hipotiroidi süresinin önemi görülmektedir. Hastaların gece kan basıncı yüküne ve dipper-nondipper paterne etki edebilecek sosyal koşullar, psikolojik faktörler ve gece yemek yeme alışkanlıkları değerlendirmede göz önüne alınamadı. Ancak tüm kısıtlamalara rağmen çalışmamız hipotiroidili hastalarda tedavi öncesi ve sonrası 24 saatlik AKBM ile dipper-nondipper patern ve kan basıncı yükünde meydana gelen değişimleri inceleyen ilk çalışmadır. Ayrıca hipotiroidili hastalarda artmış sistolik ve diyastolik kan basıncı yükünü gösteren tek çalışmadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda hipotiroidili hastalarda, hipotiroidi ile ilişkili bilinen klinik sorunlar haricinde maskelenmiş hipertansiyon, kan basıncı yükü, nondipper birey sayısının kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğunu ortaya koyduk. Ayrıca çalışmamız, hipotiroidili hastalarda kan basıncı değişimiyle ilgili parametrelerin (gece diyastolik kan basıncı olan bireyler hariç) tedavi edilseler bile düzelmeyebileceğini desteklemektedir. Bu durum, hipotiroidik kalınan süre ile ilişkili olarak, damar düz kas hücrelerinin gevşeme bozukluğuna neden olan EDRF eksikliğinin ve vasküler elastikiyet kaybının bir sonucu gibi görünmektedir. Bu nedenle, hipotiroidinin daha erken dönemlerde tanınıp tedavi edilmesiyle, kan basıncı değişimiyle ilgili parametrelerde (artmış kan basıncı yükü, nondipper patern, sistolik ve diyastolik hipertansiyon) kalıcı sorunlar ortaya çıkmadan önlem almak mümkün olabilir. Ancak bunun randomize, prospektif ve geniş hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med.* 1990; 886: 631-7.
2. Giannattasio C, Rivolta MR, Failla M, Mangoni AA, Stella ML, Mancina G. Large and medium sized artery abnormalities in untreated and treated hypothyroidism. *Eur Heart J.* 1997; 189: 1492-8.
3. Streeten DH, Anderson GH, Jr., Howland T, Chiang R, Smulyan H. Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension. *Hypertension.* 1988; 111: 78-83.
4. Garcia SI, Dabsys SM, Martinez VN, Delorenzi A, Santajuliana D, Nahmod VE, et al. Thyrotropin-releasing hormone hyperactivity in the preoptic area of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1995; 266 Pt 2: 1105-10.
5. Bhargava HN, Das S, Bansinath M. Proliferation of thyrotropin releasing hormone receptors in specific brain regions during the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Peptides.* 1987; 82: 231-5.
6. Garcia SI, Alvarez AL, Porto PI, Garfunkel VM, Finkielman S, Pirola CJ. Antisense inhibition of thyrotropin-releasing hormone reduces arterial blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2001; 372 Part 2: 365-70.
7. Bruhn TO, Jackson IM. Abnormalities of the thyroid hormone negative feedback regulation of TSH secretion in spontaneously hypertensive rats. *Regul Pept.* 1992; 383: 221-30.
8. Sowers JR, Tempel G, Resch G, Colantino M. Pituitary response to TRH and LHRH in spontaneously hypertensive rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1978; 593: 397-9.
9. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978; 1: 795-7.

10. Seo WS, Oh HS. The circadian rhythms of blood pressure and heart rate in the hypertensive subjects: dippers and non-dippers. *Yonsei Med J* 2002;43:320-8.
11. Fujii T, Uzu T, Nishimura M, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S, et al. Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 29-35.
12. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005; 461:156-61.
13. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003; 34824: 2407-15.
14. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *Jama*. 1988; 2592:225-8.
15. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertension*. 2002; 406:795-6.
16. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet*. 1988; 28607:397.
17. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994; 246:793-801.
18. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens*. 1995; 1312 Pt 1: 1377-90.
19. Covic A, Mititiuc I, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. The reproducibility of the circadian BP rhythm in treated hypertensive patients with polycystic kidney disease and mild chronic renal impairment--a prospective ABPM study. *J Nephrol*. 2002; 155:497-506.

20. Jameson JL WA, Tiroid bezi hastalıkları. 15. ed. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, ed. F. A. Braunwald E, Kasper DL. 2004: Nobel Tıp Kitabevleri & McGraw-Hill Companies. 2061-2069.
21. Kologlu EG, Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2 ed. 2005, Ankara: MN Medikal & Nobel. 158-168,240.
22. Alagöl M, Tiroid hastalıkları. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. E. Sencer. 2001: Nobel Tıp Kitabevleri. 95-103, 121.
23. Dillmann W, Tiroid. 22. ed. Cecil textbook of medicine, ed. A. Goldman. 2006: Günes kitabevi. 1391-1394,1402-1406.
24. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002; 872:489-99.
25. Dagle AG, Lekakis JP, Papaioannou TG, Papamichael CM, Koutras DA, Stamatelopoulos SF, et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. Int J Cardiol. 2005; 1031:1-6.
26. Fletcher AK, Weetman AP. Hypertension and hypothyroidism. J Hum Hypertens. 1998; 122: 79-82.
27. Saito I, Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. Endocrinol Metab Clin North Am. 1994; 232:379-86.
28. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 901:581-5; discussion 586-7.

29. Rivolta G, Cerutti R, Colombo R, Miano G, Dionisio P, Grossi E. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area. *J Endocrinol Invest.* 1999; 229:693-7.
30. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2001; 3454:260-5.
31. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year followup of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995; 431: 55-68.
32. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000; 1324:270-8.
33. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2002;125:421-5.
34. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-6.
35. National High Blood Pressure Education Program working group report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med* 1993:153-186.
36. Lewington S, Clarke R, Collin SR, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective studies collaboration Lancet* 2002;360:1903-13.
37. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: World Health Organization-2002.
38. Onat A, Sensoy V, Tokgözoğlu L. Türk Erişkinlerde Kalp Sağlığı 2005, Türk Kardiyoloji derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul. 2005.

39. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, et al. For the Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PATENT study) in 2003. *J Hypertens* 2005; 23:1817-23.
40. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: New insights from the Framingham study. *Am J Hypertens* 2000;13:3-10.
41. Kuller LH, Shemanski L, Psaty DM, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1995;92:720-6.
42. Black HR, Kuller LH, O'Rourke MF, et al. The first report of the systolic and pulse pressure working group on systolic and pulse pressure. *J Hypertens* 1999;17:3-14.
43. Laurent S, Cockcroft J, Wilkinson I, et al. On behalf of the European network for non-invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart Journal* 2006;27:2588-605.
44. Sutters M. Systemic Hypertension. Ed: McPhee SJ, Papadakis MA. Current medical diagnosis & treatment. forty-sixth edition. 2007; 429-59.
45. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000; 1013:329-35.
46. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr. , et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 426:1206-52.
47. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. , 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), in *J Hypertens*. 2007. p. 1105-87.

48. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53: 96–104.
49. Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens* 1998; 16: 1585–92.
50. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95: 1464–70.
51. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; 29: 22–9.
52. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69:1175-80.
53. Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens* 1994;12:469–73.
54. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8: 311–5.
55. Mallion JM, Clerson P, Bobrie G, Genes N, Vaisse B, Chatellier G. Predictive factors for masked hypertension within a population of controlled hypertensives. *J Hypertens* 2006; 24:2365-70.
56. Niiranen TJ, Hänninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: The Finn-Home study. *Hypertension* 2010 Jun; 55(6):1346-51.

57. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in whitecoat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a metaanalysis. *J Hypertens* 2007; 25: 2193-8.
58. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension* 2005; 45: 240-5.
59. Boggia, J, Li, Y, Thijs, L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370:1219-29.
60. Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Van Hoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991; 67:723-7.
61. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24 hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987; 51: 93-8.
62. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international data base. *Hypertension* 1997; 29:30-9.
63. Birkenhäger AM, Meiracker AH van den. Causes and consequences of a nondipping blood pressure profile. *The Netherlands journal of medicine*. 2007. Vol: 65; 127-31.
64. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2009; 169(9):874-80.
65. Liu M, Takahashi H, Morita Y, Maruyama S, Mizuno M, Yuzawa Y, et al. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003; 18: 563-9.

66. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Sacchi N, Battistelli M, et al. Gender, day-night blood pressure changes, and left ventricular mass in essential hypertension. Dippers and peakers. *Am J Hypertens*. 1995; 82:193-6.
67. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347:797-805.
68. Voros P, Lengyel Z, Nagy V, Németh C, Rosivall L, Kammerer L. Diurnal blood pressure variation and albuminuria in normotensive patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2257-60.
69. Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2006; 166:846-52.
70. Pickering TG, Phil D, Shimbo D, Haas D. Ambulatory Blood-Pressure Monitoring. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354:2368-74.
71. Kotsis V, Stabouli S, Bouldin M, Low A, Toumanidis S, Zakopoulos N. Impact of obesity on 24-hour ambulatory blood pressure and hypertension. *Hypertension*. 2005; 454:602-7.
72. Madin K, Iqbal P. Twenty four hour ambulatory blood pressure monitoring: a new tool for determining cardiovascular prognosis. *Postgrad Med J* 2006; 82: 548–51.
73. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 2004; 22:273–80.
74. Pierdomenico SD, Lapenna D, Guglielmi MC, Constantini F, Romano F, Schiavone C, et al. Arterial disease in dipper and non-dipper hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997; 10: 511–18.

75. Bianchi S, Bigazze R, Campese VM. Altered circadian blood pressure profile and renal damage. *Blood Press Monit* 1997; 2:339–45.
76. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Guerrieri M, et al. Altered circadian blood pressure profile and prognosis. *Blood Press Monit* 1997; 2:347–52.
77. Ohkubo TA, Howzawa AA, Yamaguchi JB, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-H blood pressure: The Ohasama study. *J Hypertens* 2002; 20:2183–9.
78. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res.* 2004; 59: 31-50.
79. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001; 3447:501-9.
80. Gumieniak O, Perlstein TS, Hopkins PN, Broen NJ, Murpley LJ, Jeunemaitre X, et al. Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3455-61.
81. Fommei E, Iervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1996-2000.
82. Dernellis J, Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J* 2002; 143: 718-24.
83. Iqbal A, Figenschau Y, Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: The Tromso study. *J Hum Hypertens.* 2006; 2012:932-6.
84. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2002;125:421-5.

85. Luboshitzky R, Herer P. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004; 254:262-6.
86. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O’Leary P, Leedman PJ, Feddema P. Et al. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: A community-based study. *Clinical endocrinology* 2006. 65, 486-91
87. Ashizawa K, Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Sera N, Hida A. et al. Metabolic cardiovascular disease risk factors and their clustering in subclinical hypothyroidism. *Clinical Endocrinology* 2010; 72, 689-95
88. Faber J, Petersen L, Wiinberg N, Schifter S, Mehlsen J. Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 2002;12: 319–24.
89. Arem R, Rokey R, Kiefe C, Escalante DA, Rodriguez A. Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy. *Thyroid*. 1996; 6: 397–402.
90. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2003;88: 3731–7.
92. Ferreira MM, Teixeira PF, Mansur VA, Reuters VS, Almeida CP, Vaisman M. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Normotensive Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(6):756-62.
93. Inal S, Karakoç M A, Kan E, Balos F, Aslan M. The effect of overt and subclinical hypothyroidism on the development of nondipper blood pressure pattern. *Endocrine Abstracts* (2009) 20: 74
94. Zachariah PK, Sheps SG, Bailey KR, Wiltgen CM, Moore AG. Age-related characteristics of ambulatory blood pressure load and mean blood pressure in normotensive subjects. *JAMA.* 1991; 265(11): 1414

95. Björklund K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. *J Hypertens*. 2004;22(9):1691.
96. White WB. Relating cardiovascular risk to out-of-office blood pressure and the importance of controlling blood pressure 24 hours a day. *Am J Med*. 2008;121
97. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. *Am J Hypertens*. 2011 Nov 17. doi: 10.1038 /ajh.2011.208
98. Nasothimiou EG, Tzamouranis D, Roussias LG, Stergiou GS. *J Hum Hypertens*. 2011 Nov 10. doi: 10.1038/jhh.2011.98
99. Mancia G, Bombelli M, Seravalle G, Grassi G. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Aug 9;8(12):686-93. doi: 10.1038/nrcardio.2011.115
100. Kotsis V, Alevizaki M, Stabouli S, Pitiriga V, Rizos Z, Sion M, Zakopoulos N. Hypertension and hypothyroidism: results from an ambulatory blood pressure monitoring study. *J Hypertens*. 2007 May;25(5):993-9
101. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, Brien E, Staessen JA, International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007;370(9594):1219
102. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension*. 2007;49(6):1235
103. Verdecchia P, Schillaci P, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F and Porcellati C. *Circulation*. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension 1990; 81: 528-536.

104. Fagard R, Staessen JA, Thijs L. The relationships between left ventricular mass and daytime and night-time blood pressures: a meta-analysis of comparative studies. *J Hypertens*. 1995
105. Kanbay M, Turgut F, Karakurt F, Isik B, Alkan R, Akcay A, Yigitoglu R, Covic A. Relation between Serum Thyroid Hormone and 'Nondipper' Circadian Blood Pressure Variability. *Kidney Blood Press Res* 2007;30: 416-420
106. White WB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J*. 1989;118(4):782
107. Zachariah PK, Sheps SG, Ilstrup DM, Long CR, Bailey KR, Wiltgen CM, Carlson CA. Blood pressure load a better determinant of hypertension. *Mayo Clin Proc*. 1988 Nov;63(11):1085-91