

ARAŞTIRMA YAZILARI**ORIGINAL ARTICLE****SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA SİRKADİAN VE SİRKANNUAL RİTİM**E. Esra OKUYUCU¹, Özlem COŞKUN¹, Levent E. İNAN¹, Tuğba TUNÇ¹, Seçil ÖZKAN²¹S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği
²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara**ÖZET**

Amaç: Organizmadaki pek çok fizyolojik olay sirkadian ritim içerisinde çalışırken, bazı hastalıkların ritmisite gösterdiği yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bu çalışmada biz akut serebrovasküler hastalıkların ortaya çıkmasında zaman faktörünün etkisi açısından sirkadian ritim ve sirkannual ritim ile serebrovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya 01 Mayıs 2002-30 Nisan 2003 tarihleri arasında akut serebrovasküler hastalık nedeni ile başvuran 465 hasta dahil edildi. Hastaların tümünden (bilgi verebiliyorsa kendisinden veremiyorsa yakınlarından) başlangıç semptomlarının günün hangi saatinde ortaya çıktığı sorgulandı. Sirkadian ritmin dağılımını incelemek için bir gün altışar saatlik dilimlere ayrıldı. Sirkannual dağılımı incelemek amacı ile bir yıl mevsimlere göre üçer aylık dilimlere ayrıldı.

Bulgular: Sirkadian dağılımı açısından olguların tümü değerlendirildiğinde 00.01-06.00 arasında 85 hasta (%18,3), 06.01-12.00 arasında 139 hasta (%29,9), 12.01-18.00 saatleri arasında 143 hasta (%30,8) ve 18.01-24.00 saatleri arasında ise 98 hasta (%21,1) serebrovasküler olay geçirmişti ve tüm bu zaman dilimlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Mevsimlerle ilişki incelendiğinde ise 111 hasta (%23,9) yaz mevsiminde, 142 hasta (%30,5) sonbahar mevsiminde, 150 hasta (%32,3) kış mevsiminde, 62 hasta ise (%13,3) ilkbahar mevsiminde serebrovasküler olay yaşamıştı ve gruplar arasında istatistik olarak fark yoktu ($p>0.05$). Benzer farklılıklar infarkt ve hemoraji arasında da mevcut değildi.

Sonuç: Çalışmamızda akut serebrovasküler olay ile sirkadian ritim, iklim faktörünün etkisi açısından sirkannual ritim ile serebrovasküler olay arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu durum serebrovasküler olayın zaman ile ilişkili olmadığını düşündürmüştür.

Anahtar Sözcükler: Diurnal ritim, diannual ritim, serebrovasküler olay

CIRCADIAN AND CIRCANNUAL RHYTHM IN CEREBROVASCULAR DISEASES**SUMMARY**

Objective: While many physiological actions occur in accordance with circadian rhythm in the organism, many studies showed the rhythmicity for some diseases. In this study, we investigated the relation between cerebrovascular disease and circadian, circannual rhythm as time factor for the onset of the disease.

Material and methods: Four hundred-sixty five patients admitted with cerebrovascular disease were included this study. All patients were asked for in which hours of the day the symptoms started (information was obtained from the patient but if not possible from the family of the patient). To investigate the distribution of circadian rhythm, a day was divided into 4 as 6 hours of period and to investigate the distribution of circannual rhythm, a year was divided into 4 as 3 months of period.

Results: When all patients were evaluated according to circadian distribution, the onset of the disease was between 00.01-06.00 in 85 (18,3%) patients, between 06.01-12.00 in 139 (29,9%) patients, between 12.01-18.00 in 143 (30,8%) patients and between 18.01-24.00 in 98 (21,1%) patients. This was not statistically different ($p>0.05$). When we investigated the relation with the seasons, the disease was occurred in the summer in 111 (22,9%) patients, in the autumn in 142 (30,5%) patients, in the winter in 150 (32,3%) patients and in the spring in 62 (13,3%) patients. This was not statistically different ($p>0.05$). Similar association was also not observed between hemorrhage and infarctus.

Conclusion: We found that there was no relation between cerebrovascular disease and circadian rhythm and as an effect of the seasons, there was no relation between circannual rhythm and cerebrovascular events. It can be considered that cerebrovascular disease may not be associated with the time of the disease onset.

Key words: Diurnal rhythm, diannual rhythm, cerebrovascular event

GİRİŞ

Serebrovasküler hastalık (SVH) dünya toplumlarında kalp hastalıkları ve kanserden sonra

üçüncü sıklıkta görülen ölüm nedeni olan, sakatlık veya özürülük yapmada birinci olan, hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutan yaşamı tehdit edebilen acil tablolar

oluşturabilen hastalık grubudur (1,2).

Organizmadaki pekçok fizyolojik olay sirkadian ritim içerisinde çalışırken bazı hastalıkların ritmisite gösterdiği yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Hastalıklarda bioritmisitenin bilinmesi hastalığın patofizyolojik mekanizmalarını incelemede presipitan faktörlerin anlaşılmasında, profektik önlemlerin alınmasında ve epidemiyolojik değerlendirilmelerinde önem taşımaktadır (3).

Bu çalışmada akut serebrovasküler hastalıkların ortaya çıkmasında zaman faktörünün etkisi açısından sirkadian ritmin, iklim faktörünün etkisi açısından sirkannual ritmin serebrovasküler hastalık ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Mayıs 2002-Nisan 2003 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde serebrovasküler olay nedeni ile yatırılarak anamnez, klinik bulgu ve bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) incelemeleri ile inme tanısı alan 465 hasta dahil edildi. Çalışma prospektif olarak yapıldı. Primer subaraknoid kanamalı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların tümünden (bilgi verebiliyorlarsa kendilerinden, veremiyorlarsa yakınlarından) başlangıç semptomlarının günün hangi saatinde ortaya çıktığı sorgulandı. Ayrıca sigara içimi, diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp hastalığı veya eşlik eden başka herhangi bir hastalık durumu kaydedildi.

Semptomların ortaya çıkışından sonra hastaneye başvuru saati ve günü mümkünse hastadan veya yakınından sorgulandı. Zamanla ilgili bilgi alınamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Sirkadian dağılımı incelemek amacı ile bir gün altışar saatlik dilimlere bölünerek hastalar uygun oldukları dilimlere yerleştirildiler. Hastalık semptomlarının gece olduğunu belirtenler 00.01-06.00 zaman dilimine yerleştirildiler. İnme hasta uykudan uyandığında farkedilmişse hastanın uyanış saati başlangıç zamanı olarak kabul edildi.

Sirkannual dağılımı incelemek amacı ile bir yıl üçer aylık dilimlere bölündü. Hastalar inme geçirdikleri aya uygun olarak iklimsel dilimlere yerleştirildi.

Hastaların hastaneye başvuru anındaki Rankin skorları kaydedildi. Tüm hastaları hastaneye başvuru anındaki kan glukoz düzeyleri, böbrek

ve karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımları, elektrokardiyografi tetkikleri kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

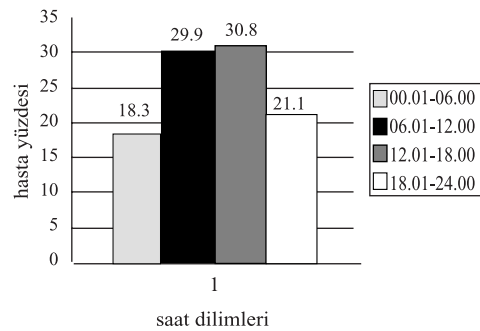
Serebrovasküler olayın oluş zamanları, iskemik olay ile hemorajik olayın oluş zamanları, gruplar arasında ortalama değerler yönünden farklılık olup olmadığı Student-t testi ile değerlendirildi. Sınıflandırılmış veriler görülme oranlarına (yüzdelerine) göre karşılaştırıldı. Gruplar arasında yüzdeler arasında fark olup olmadığını test etmek için Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Sadece iki veride tek değişken olduğu için tek değişkenli düzenlerde Ki-kare testi uygulandı. Anlamlılık düzeyi olarak $p=0.05$ alındı.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 465 hastanın 254'ü (%54.6) kadın, 211'i (%45.4) erkekti. Üçyüzseksenbir (%81.9) hastada iskemik inme, 84 (%18.1) hastada ise serebral hemoraji mevcuttu. İskemik inme yaş ortalaması: 69.0 ± 11.84 , hemorajik inme yaş ortalaması: 67.5 ± 12.51 idi.

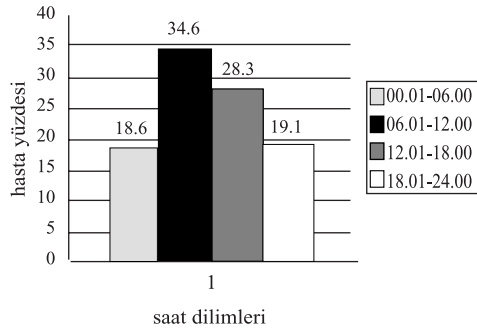
Hastaların büyük çoğunluğu (%86.2, $n=401$) olay günü başvururken ancak %1.7'si ($n=8$) serebrovasküler olayın üstünden 2 gün geçtikten sonra başvurmuşlardı.

Sirkadian dağılımı açısından olguların tümü değerlendirildiğinde saat 00.01-06.00 arasında hastalanma oranının düşük olduğu (85 hasta, %18.3), saat 12.01-18.00 arasında hasta sayısının en fazla değere ulaştığı (143 hasta, %30.8), benzer hasta sayısına saat 06.01-12.00 ulaşıldığı (139 hasta, %29.9), tüm gün yüksekliğe rağmen saat 18.01-24.00 arasında ise hasta sayısının (98 hasta, %21.1) düşme eğiliminde olduğu saptanmıştır. Zaman dilimlerinin karşılaştırılmasında istatistik olarak anlamlılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Grafik I).



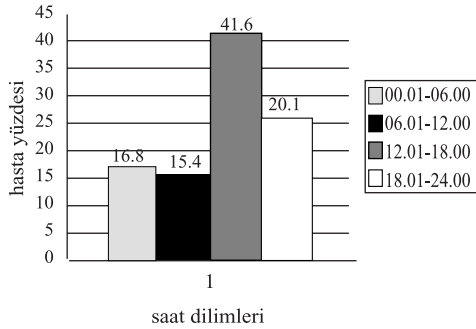
Grafik I: Olguların, serebrovasküler olayın oluş zamanlarına göre dağılımı.

İskemik inmeli hastalar kendi aralarında değerlendirildiğinde 381 hastanın 71'i saat 00.01-06.00 arasında, 126'sı saat 06.01-12.00 arasında, 108 hasta 12.01-18.00 arasında, 76 hasta ise 18.01-24.00 saatleri arasında iskemik inme geçirmişlerdir. İstatistik olarak başvuru dilimleri arasında fark tespit edilememiştir ($p>0.05$) (Grafik II).



Grafik II: İskemik inmede hastaların olayın oluş zamanına göre dağılımı.

Hemorajik inmede ise 84 hastanın 14'ü 00.01-06.00 saatleri arasında, 13'ü saat 06.01-12.00 arasında, 35'i saat 12.01-18.00 arasında, 22 hasta ise saat 18.01-24.00 arasında inme geçirmiştir. Gruplar arasında istatistik olarak fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Grafik III)..



Grafik III: Hemorajik inmede hastaların olayın oluş zamanına göre dağılımı.

Serebrovasküler hastalık ile diannual ritim arasındaki ilişki incelendiğinde ise tüm hasta grubunda 111 (%23.9) hastanın yaz aylarında, 142 (%30.5) hastanın sonbaharda, 150 (%32.3) hastanın kış aylarında, 62 (%13.3) hastanın ise ilkbaharda serebrovasküler hastalık nedeni ile başvurduğunu tespit ettik. Ancak gruplar arası istatistik fark tespit edemedik ($p>0.05$).

İskemik inmeli ve hemorajik inmeli hastaların mevsimsel dağılımı ise şu şekilde idi. Yaz mevsiminde iskemik inmeli 95 (%85.6) hasta, hemorajik inmeli 16 (%14.4) hasta mevcutken sonbaharda 121 (%85.2) hasta iskemik inme, 21 (%14.8) hasta ise hemorajik inme geçirmişti. Kış mevsiminde ise 118 (%78.7) hasta iskemik, 32 (%21.3) hasta ise hemorajik inme geçirirken ilkbaharda 47 (%75.8) hasta iskemik, 15 (%24.2) hasta ise hemorajik inme geçirmişti. Gruplar arasında istatistik olarak fark yoktu ($p>0.05$).

Çalışmaya alınan hastaların mevsimsel ve diürnal ritim arasındaki ilişkileri grafik III'te gösterilmiştir. Aralarında istatistik olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Yaşayan organizma çevre etkilerine açık bir sistemdir ve kendi içinde dinamik bir dengesi vardır. Organizma çevresel değişikliklere hızla ve basitçe cevap veren fiziksel bir sistem olmayıp, ileri uyum yeteneği ile kompleks ve sürekli bilgi akımlarının toplayıcısı durumundadır. Canlılar pek çok fonksiyonlarında regüler, siklik varyasyonlar oluştururlar. Dış çevreden veya kendisinden gelen ritmik uyarılar organizmada affarent ya da hümorale mekanizmaları etkiler. Bu ritmik uyarılarla davranış merkezi sinir sistemi aktivitesi yoluyla indirekt ve siklik olarak etkilenir. Birçok hastalığın gelişiminde ritmisiye vardır (4).

Biz çalışmamızda hastanemizde serebrovasküler hastalık nedeni ile takip edilen hastaların mevsimsel ve diürnal ritim ile ilişkisini araştırdık. Çalışmamızda sabah-öğlen, öğlen-aşam saatleri arasında akut serebrovasküler hastalık geçirme sıklığı istatistik olarak anlamsız olmakla birlikte iki pik göstermekte idi. Wroe ve arkadaşlarının çalışmalarında da iskemik ve hemorajik inmelerde hastalanma oranında sabah-öğlen arasında belirgin bir pik, günün ilerleyen saatlerinde hafif bir azalma ile birlikte ikinci fakat küçük bir pikin gözlemlendiği, gece boyunca ise olay sayısının az sayıda olduğunu saptamışlardır. Bu bulgular için sabahın erken saatlerindeki düşük fibrinolitik aktiviteyi, trombosit agregabilitesinin artışı ve kan basıncı fluktuasyonlarını sorumlu tutmuşlardır (4).

Manfredini ve arkadaşları hemorajik inmede 06.01-12.00 saatleri arasında bir artış tespit ederken bu artışın istatistiksel olarak anlamsız bulunduğunu belirtmişlerdir (5). Pasualetti ve

arkadaşları ise çalışmalarında onyediyıllık period boyunca spesifik bir ritim tespit edememişlerdir (3, 6). Bizim çalışmamızda da hemorajik inme için iki pik tespit edilmiş ancak bu pikler istatistik olarak anlamsız bulunmuştur.

Çalışmamızda iskemik inme nedeni ile takip edilen hastalar istatistik anlamsız olmakla birlikte iki pik göstermekte idi. Bu piklerden ilki saat 06.01-12.00, ikincisi ise 12.01-18.00 saatleri arasında idi. Birçok çalışmada inme başlangıç insidansının sabah saat 06.01-12.00 arasında en yüksek olduğu kaydedilmiştir. Bu çalışmalarda risk faktörleri tespit edilerek, muhtemelen bu risk faktörlerinin ritmisitelerinin patogenetik mekanizmalarda rolleri olduğu düşünülmüştür (7-12). Özellikle iskemik inmede trombosit agregasyonunda artış ve fibrinolitik aktivitede azalma nedeniyle meydana gelmesi ve bu iki olayın sabah saatlerinde artışının olması trombosit agregasyonundaki değişikliklerin saat 06.00-09.00 arasında artış gösteren plazma katekolamin düzeyindeki değişikliklerle korele olması ve fibrinolitik sistemde fibrinilize sebep olacak şekilde sabah erken dönemde düşük doku plazminojen aktivitesi yüksek inhibitör aktivitenin oluşu arteryel kan basıncında sabah saatlerindeki artışla provoke olan ateroskleroz plaklarının rüptürü ve parçalanması ile distal intrakranial arterlere ilerlemesi, kan basıncının geçici artışı ile provoke olan asemptomatik plak içine kanama, stenoz derecesinde artma ve koagülasyon mekanizmasını başlatmayı tetikleme gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik mekanizmaların iskemik inmeye neden oldukları düşünülmüştür (8, 9).

Sirkannual ritimle ilgili çalışmalar ise 19. yüzyıldan beri yapılmaktadır. İngiltere, Kanada, Japonya, Avustralya'da yapılan çalışmalarda serebrovasküler hastalıklarda kış ve sonbahar aylarında daha yüksek bir frekans tespit etmişlerdir. Bununla birlikte net bir fikir birlikteliği yoktur (3). Çalışmamızda biz de benzer şekilde istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte sonbahar ve kış aylarında iki pik tespit ettik.

Bu çalışmalarda soğuk havanın sempatik aktiviteyi, kan basıncını, arteryel spazmı, trombosit sayısını, trombosit volümünü, kan viskozitesini, lipitleri, pıhtılaşma aktivitesini artırarak iskemik inmeye yol açtığı ileri sürülmektedir. Ayrıca inflamatuvar olayların, muhtemel enfeksiyonların akut serebrovasküler hastalık için presipitan faktörler olduğu düşünülmektedir (3, 6).

Sonuç olarak çalışmamızda sirkadian ve sirkannual ritim ile serebrovasküler hastalık arasında anlamlı bir ilişki tespit edemedik.

KAYNAKLAR

1. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Cerebrovascular disease. In: Adams RD, Victor M, Ropper AH ed. Principles of neurology. Sixth edition. McGraw-Hill. New York. 1997; 34: 777-873.
2. Kumral E., Balkır K. İnme epidemiyolojisi. In: Balkan S ed. Serebrovasküler hastalıklar. Güneş kitabevi. Ankara. 2002; 4: 38-48.
3. Manfredini R, Gallerani M, Portaluppi F, Salmi R, Fersini C. Chronobiological patterns of onset of acute cerebrovascular diseases. Thrombosis Research. 1997; 88: 451-463.
4. Wroe SJ, Sandercock P, Bamford J, Dennis M, Slattery J, Warlow C. Diurnal variation in incidence of stroke: Oxfordshire community stroke Project. BMJ. 1992; 304: 155-157.
5. Gallerani M, Manfredini R, Ricci L, Cocurullo A, Goldoni C, Bigoni M, Fersini C. Chronobiological aspects of acute cerebrovascular disease. Acta Neurol Scand. 1993; 87: 482-87.
6. Pasqualetti P, Natali G, Casale R, Colantonio D. Epidemiological chrono risk of stroke. Acta Neurol Scand. 1990; 81: 71-74.
7. Millar-Graig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood pressure. The Lancet. 1978; 1: 795-797.
8. Marsh EE, Biler J, Adams HP, Marler JR, Hulbert JR, Love BB, Gordon DL. Circadian variation in onset of acute ischemic stroke. Arch Neurol. 1990; 47: 1178-1180.
9. Tofler GH, Brezinski D, Schafer A. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. The New England Journal of Medicine. 1987; 316(24):1514-1518.
10. Marler JR, Price TR, Clark GL. Morning increase in onset of ischemic stroke. Stroke. 1989; 20: 473-476.
11. Alberts Mj. Circadian variation in stroke. Arch Neurol. 1991; 48(8):790.
12. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. Circulation. 1989; 79(4): 733-43.