

SEREBROVASKÜLER ATAKLARIN BAŞLANGICININ GÜN İÇİ DAĞILIMI*

Süleyman KUTLUHAN, Yüksel SANDIKÇI

Kütahya Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, Kütahya

ÖZET

Bu çalışma, serebrovasküler atak (SVA) başlangıcının gün içi dağılımını araştırmak amacıyla yapılmıştır. Üç yıl süresinde (1992-1994) Kütahya Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniğinde yatarak tedavi gören 348 SVA'lı hasta analiz edilmiştir. Tüm SVA'lar sabah saatlerinde (06:01-12:00) daha sık (%42.5) ortaya çıkmıştır. İskemik stroklar da en fazla (%49.4) sabahleyin görülmüş ve bu fazlalık istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) bulunmuştur. İntraserebral hemoraji (İSH) ler ise öğle saatlerinde daha çok (%31.2) ortaya çıkmıştır. Fakat günün diğer zamanlarında oluşan İSH'lerle öğle saatlerindeki fazlalık arasında istatistiksel bir anlam saptanmamıştır. Sabah saatlerinde iskemik strokların fazla görülmesi aynı saatlerde kan basıncında da görülen yükselmeğe bağlı olabilir. Riskli zaman periyodlarının gözönünde bulundurulması vasküler hastalığı olan kişilerin tedavisinde önemli olabilir.

Anahtar kelimeler : Serebrovasküler atak, serebral infarkt, intraserebral hemoraji, gün içi dağılım

DIURNAL VARIATION OF ONSET OF CEREBROVASCULAR ATTACKS

The aim of this study was to determine whether diurnal variations occurred in the onset of cerebrovascular attacks (CVA) We analyzed retrospectively 348 treated patients with CVA in Neurology Clinic at Kütahya State Hospital during three years (1992 - 1994). For all CVA types there was a significant (%42.5 - $p<0.001$) diurnal variation with a morning peak between 06:01 am and 12:00 am. The frequency onset of stroke was found to be highest (%49.4) in the morning at the patient of cerebral infarct, and this variation was also a significant ($p<0.001$) result. Intracerebral hemorrhage (ISH) occurred more frequently (% 31.2) in the afternoon (00:01 pm. - 06:00 pm.), but there were no significant differences between other time periods. An increased incidence of ischaemic strokes in the morning might be due to increasing of arterial blood pressure at that time the knowledge of the stroke occurrence in the day time periods is very important for therapeutic strategies

Key words : Cerebrovascular attack, ischaemic stroke, intracerebral haemorrhage, diurnal variation.

GİRİŞ

Serebrovasküler atak (SVA) başlangıcının gün içi dağılımlarının sirkadian bir varyasyon gösterdiği değişik araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. İlk yapılan çalışmalarda, SVA'ların gece saatlerinde yoğunluk gösterdiği bildirilmesine (1,2,3) karşın, sonraki çalışmalarda sabah saatlerinde daha sık ortaya çıktığı rapor edilmiştir (4-6) . İskemik ataklar sabah saatlerinde çok görülüp sirkadian bir ritme sahip olmasına karşın (4-5-9), intraserebral ve subaraknoid hemorajilerde sonuçların dağınık olduğu dikkati çekmektedir (2-5-7-11-13).

Bu çalışma retrospektif olarak, 1992-1994 yılları arasında Kütahya Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniğinde tedavi edilmiş SVA' lı hastaların atak başlangıç zamanlarının gün içi dağılım özelliklerini araştırmak amacı ile yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Olgular 1992 - 1994 yıllarında, SVA nedeniyle Kütahya Devlet Hastanesi Nöroloji kliniğine yatırılan hastalar arasından seçilmiştir. Olgular nörolojik muayene, bilgisayarlı beyin tomografisi ve gerekince lomber fonksiyon sonuçlarına göre; serebral infarkt (Sİ), intraserebral hemoraji (İSH) ve subaraknoid kanama (SAK) olarak

gruplandırılmıştır. Kesin atak başlangıcı saptanamayan 118 olgu ve TIA'lı hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuçta , 241 Sİ'li, 96 İSH'li ve 11 SAK'lı olmak üzere toplam 348 olgu çalışma materyalini oluşturmuştur.

Atak başlangıçlarının dağılımı; sabah (06.01 -12.00), öğle (12.01 - 18.00), akşam (18.01 - 24.00) ve gece (00.01 - 06.00) olmak üzere 4 zaman dilimine göre yapılmıştır.

Ayrıca, SVA'ların başlangıçları klinik ve laboratuvar incelemeleri ile saptanan etyolojilerine göre de değerlendirilmiştir.

Elde edilen sonuçlar, X^2 testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

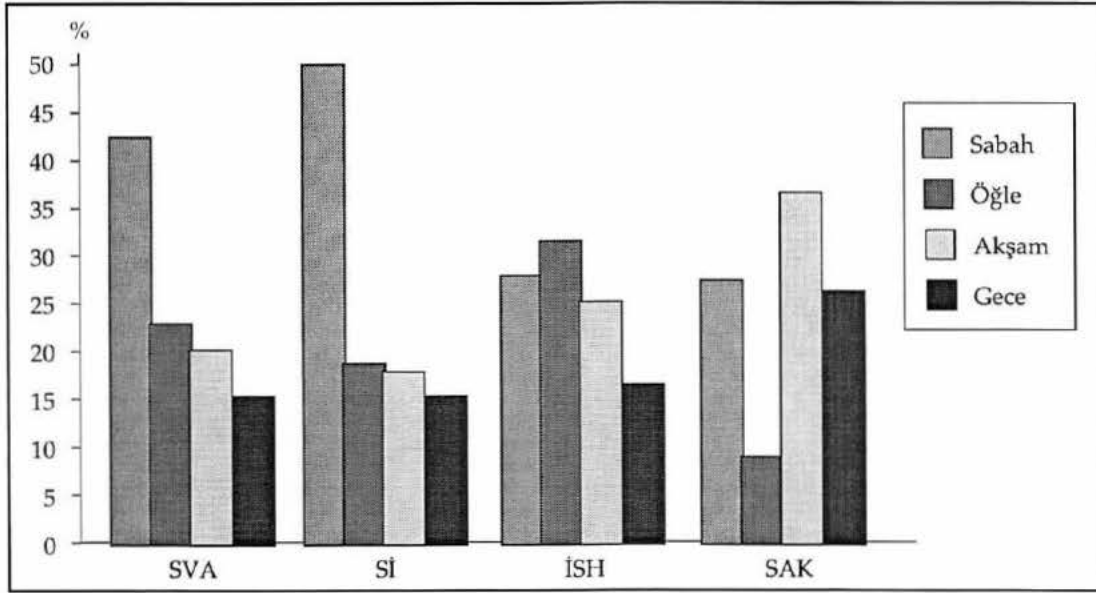
Sİ'lılar 241, İSH'liler 96 ve SAK'lılar 11 olgu olmak üzere toplam 348 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Tüm olguların 187 si kadın, 161 i erkektir.

Tüm SVA başlangıçlarının gün içinde dört zaman dilimine göre dağılımı tablo - 1 ve grafik - 1'de gösterilmiştir. SVA'ın en fazla (148 olgu - %42.5) 06.01 - 12.00 saatleri arasında ortaya çıktığı

dikkati çekmiştir. Sabah saatlerinde görülen fazlalık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Sİ'lerin da sabah saatlerinde daha çok meydana geldiği (119 olgu - % 49.4) görülmüş olup bunu sırayla öğle (%18.3), akşam (%17.4) ve gece saatleri (%14.9) izlemiştir. Bulguların istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0.001$) saptanmıştır. İSH'ler ise öğle saatlerinde daha fazla görülürken (%31.2 - 30 olgu) bunu sabah (%27.1 - 26 olgu) ve akşam saatlerinde (% 25 - 24) ortaya çıkanlar izlemiştir. İSH en az gece saatlerinde (%16.7 - 16 olgu) görülmüştür. Fakat İSH'lerin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo -1 SVA'ların gün içi genel dağılımı

	Sabah		Öğle		Akşam		Gece	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Toplam	148	42.5	75	21.6	70	20.2	55	15.7
Sİ	119	49.4	44	13.8	42	17.4	36	14.9
İSH	26	27.1	30	31.2	24	25	16	16.7
SAK	3	9.1	1	9.1	4	30.3	3	27.3



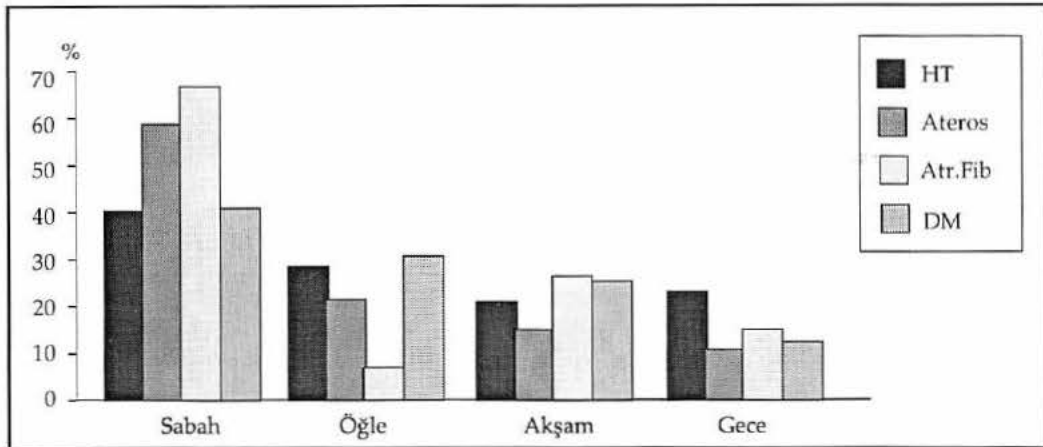
Grafik - 1 SVA'ların gün içi genel dağılımı

Tablo -2 Sİ'lerin etyolojiye göre gün içi dağılımı

	Sabah		Öğle		Akşam		Gece		Toplam
	n	%	n	%	n	%	n	%	
HT	47	39.17	30	25.00	20	19.67	23	19.16	120
Ateros	27	58.69	9	19.57	6	13.05	4	8.69	46
Atr.Fib	37	63.79	2	3.45	12	20.69	7	12.07	58
DM	4	40	3	30	2	20	1	10	10
Ety?	4	57.15	0	0	2	28.57	1	14.28	7
Toplam	119	49.4	44	18.3	42	17.4	36	14.9	241

Sİ'li olgulardaki atakların etyolojilerine göre dağılımı tablo - 2 ve grafik - 2' de sunulmuştur. Hipertansiyon (HT), ateroskleroz, atrial fibrilasyon (AF) ve diabetes mellitus (DM) zemininde gelişen Sİ'lerin sabah saatlerinde daha sık ortaya çıktığı dikkati çekmiştir.

HT akşam, AF öğle saatlerinde en az Sİ nedeni olurken, ateroskleroz ile DM gece saatlerinde en az Sİ sebebi olmuştur. Ateroskleroz ve AF zemininde gelişen Sİ'lerin sabah saatlerinde sık görülmesi istatistiksel olarak da anlamlı ($p < 0.001$) bulunmuştur.



Grafik - 2: Sİ'lerin etyolojiye göre gün içi dağılımı

İSH'li hastalarımızdan 86 sında (%88) HT, 3 ünde DM, 3 ünde ateroskleroz saptanmıştır. 4 hastada ise herhangi bir risk faktörü tesbit edilememiştir. HT'a göre dağılım ile genel dağılım arasında paralellik görülmüştür. Akşam saatlerinde ortaya çıkan İSH olgularının tümünde etyoloji olarak HT saptanmıştır.

11 hastaya SAK tanısı konulmuştur. Olgu sayısı değerlendirme için yetersiz olduğundan sağlıklı sonuç bildirmek mümkün olmamıştır. Bu hastaların dağılımı, tablo- 1' de gösterildiği gibi sabah 3, öğle 1, akşam 4 ve gece 3 olgu şeklindedir.

TARTIŞMA

SVA başlangıcının gün içi dağılımı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu konudaki ilk araştırmalar Agnoli ve Marshall tarafından yapılmış ve SVA'ların gece saatlerinde daha sık ortaya çıktığı görülmüştür (1,2). Sonraki çalışmalarda çoğunluğun sabah saatlerinde olduğu rapor edilmiştir (5,7,11). Bizim olgularımızın çoğunda da (%42.5) SVA başlangıcı sabah saatlerinde fazla saptanmıştır. Bununla birlikte, Tsementzis ve ark'ı öğle saatlerinde (4), Pasqualetti ve ark'ı da Marshall gibi gece saatlerinde çok görüldüğünü bildirmişlerdir (12). Konuyla ilgili yapılan araştırma sonuçları tablo-3 de topluca gösterilmiştir.

Tablo - 3 : SVA'ların gün içi dağılımı ile ilgili çalışma sonuçları (% olarak).

	Sabah	Öğle	Akşam	Gece
Marshall 1977-İngiltere	25.5	17.4	21.7	36.4
Tsementzis-1985-İngiltere	13.6	31.4	24.7	30.3
Pasqualetti-1990-İtalya	27.3	22.3	21.0	29.4
Arboix 1990-İspanya	34	26	13	27
Wroe 1992-İngiltere	48	25	17	10
Gallerani 1993-İtalya	39	30	19.5	11.5
Kutluhan (Çalışma)	42.5	21.5	20.1	15.9

İskemik stroklarda atak başlangıcının daha çok sabah saatlerinde olduğu ve sirkadian bir dağılım gösterdiğini bildirenler çoğunluğu teşkil ederken (3,5,9), gece saatlerinde (1,2,4,10) ve öğle saatlerinde (14) sıklık gösterdiğini saptayanlar da bulunmaktadır. Bizim yaptığımız çalışmada da Sİ'ların sabah saatlerinde daha sık ortaya çıktığı saptanmış olup bu sonuç istatistiksel olarak da (%49.4) anlamlı bulunmuştur. Tablo - 4 de konuyla ilgili çalışmalardan bazılarının sonuçları sunulmuştur.

Tablo - 4: Sİ ile ilgili çalışmalardaki gün içi dağılımlar (% olarak).

	Sabah	Öğle	Akşam	Gece
Marshall 1977-İngiltere	25	16	19	40
Tsementzis 1985-İngiltere	37	25	19	17
Pasqualetti 1990-İtalya	28	22	20	30
Argentio 1990-İtalya	56.1	8.2	15.5	20.2
Marsh 1990- USA	57	1	16	13
Arboix 1990-İspanya	25	27	15	33
Toni 1991-İtalya	45	22.5	31.3	12.2
Wroe 1992-İngiltere	48.7	25.4	15.9	10
İnce 1992-Türkiye(İstanbul)	34.0	38.4	14.2	13.1
Karaman 1992-Türkiye(Kayseri)	37.17	27.23	15.71	19.90
Gallerani 1993-İtalya	39	28	18	15
Torun 1994 Türkiye(Eskişehir)	30.4	3	17	49.2
Kutluhan (Çalışma-Kütahya)	49.4	18.3	17.4	14.9

Sİ'li olgularımızın %50 sinde HT saptanmıştır. HT'a bağlı Sİ'ler sabah saatlerinde daha fazla (%37.7) ortaya çıkmıştır. Marshall'ın araştırmasında en çok gece saatlerinde (%41.4), ardından sabah saatlerinde (%25.6) (2); Tsementzis ve ark. sabah saatlerinde HT'a bağlı iskemik strokların daha çok görüldüğünü bildirmişlerdir (4). Başlangıçta tromboembolik infarktların gece, embolik infarktların sabah meydana geldiği görüşü egemen olmasına rağmen, Marsh ve ark'ın çalışmasında hem aterotrombotik hem de

kardioembolik infarkların sabah saatlerinde daha çok görüldüğü rapor edilmiştir (9). Bizim hastalarımızda da ateroskleroz (%55) ve atrial fibrilasyon (%73) sabah saatlerinde daha çok SI nedeni olmuştur.

ISH'nun gün içi dağılımıyla ilgili araştırmalarda sabah saatlerinde daha çok görüldüğünü (3-6) rapor edenler yanında gece saatlerinde daha fazla ortaya çıktığını bildirenler de vardır (2,10). Ülkemizde yapılan araştırmada ise, Duman ve ark. ISH'nun öğle saatlerinde daha çok geliştiğini rapor etmişlerdir (11). Bizim çalışmamızda öğle saatlerinde daha çok olduğu görülmüştür.

Tablo - 5: ISH'nin gün içi dağılımı (% olarak) ile ilgili çalışmalardan bazıları

	Sabah	Öğle	Akşam	Gece
Marshall 1977-İngiltere	18	28	24	30
Tsementzis 1985-İngiltere	31.5	27.2	24.7	16.6
Pasqualetti 1990-İtalya	23.9	24.5	23.3	28.3
Arboix 1990-İspanya	63.5	21.3	12.2	3
Wroe 1992-İngiltere	41	28	20	11
Gallerani 1993-İtalya	40	24	26	10
Duman 1994-Türkiye	29.3	31.1	23.6	14.2
Kutluhan (Çalışma)	27.1	31.2	25.0	16.7

Marshall, gece boyunca kan basıncının düşmesine bağlı olarak yaşlılarda serebral otoregülasyonun bozulabileceğini ve bunun sonucunda serebral kan akımının azalmasıyla iskemik strokların ortaya çıkacağını savunarak çalışmada gece başlayan iskemik atakların çokluğunu açıklamıştır (2). Torun ve ark. 04.00 - 06.00 saatlerindeki SI sıklığının, yaşlı olguların sabah namazı için erken saatlerde uyanmalarına bağlı olabileceğini vurgulamışlardır.(3)

İskemik infarktların sabah saatlerinde daha çok görülmesi, araştırmacılar tarafından değişik şekillerde izah edilmeye çalışılmıştır. Kan basıncının gün içi varyasyon gösterdiği değişik çalışmalarda bildirilmiş olup en yüksek değerler 10.00 - 12.00 saatlerinde, en düşük değerler de 02.00 - 06.00 saatleri arasında saptanmıştır. Gün içinde ikinci yükselme ise 06.00 - 20.00 saatlerinde görülmüştür (15). Kan basıncındaki yükselme ateroskleroz plakları içinde mikro kanamalar oluşturur. Kanama plağın hacmini büyütürken stenozu artıracağı gibi pıhtılaşma mekanizmasını da başlatabilir. Her iki sonuca bağlı olarak iskemik infarkt meydana gelebilir (9). Diğer taraftan, sabah saatlerinde fibrinolitik aktivitede azalma, trombosit agregasyonunda artma, antitrombin III' de azalma, kan viskozitesinde artma sabah saatlerindeki iskemik olayların artmasına neden olabilir (7,9,12,16). Sabah saatlerinde plazma kortizol, epinefrin ve noradrenalin düzeylerinin artarak kan basıncını etkilemesi de iskemilerin sabah daha sık görülmesinin nedenleri arasında

sayılabilir (7,8,10). Dopamin salınımında saptanan sirkadian ritim de iskemik infarktların oluşumunu etkileyebilir (17).

ISH oluşması kan basıncıyla doğrudan ilgilidir. Hipertansif krizden başka, arter sempatik tonusuna etki eden fiziki çalışma, spor, seksüel aktivite ve alkol alınımı gibi faaliyetler sonucu da ISH görüldüğü bilinmektedir. Bundan dolayı ISH ile ilgili araştırmalarda sirkadian bir varyasyon yerine değişik dağılımlar görülmektedir (4,7,12,13).

Sonuç olarak, serebral iskemiler gün içi dağılımında sabah saatlerinde anlamlı olarak fazlalık göstermekte, ISH ise değişik dağılımlar sergilemektedir. Bu bulgular ışığında, SVA riski taşıyan kişilere uygulanan tedavilerde ilaçların farmakokinetik özelliklerinin göz önünde bulundurulmasının, atakların önlenmesinde rolü olabileceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Agnoli A, Monfredi M, Piccinelli A, et al : Circadian prevalence of acute cerebrovascular insufficiency. Role of blood pressure changes. Meyer JS (ed) : In Cerebrovascular Disease, Stuttgart : Thieme, 1976, 31-35.
2. Marshall J : Diurnal variation in occurrence of stroke. Stroke 1977;8: 230-231.
3. Torun Ş, Özdemir G: Very early morning increase in onset of ischemic stroke. Annals of Saudi Medicine 1994; 14(3) : 201-203
4. Tsementzis SA, Gill JS, Hitchcock ER, et al : Diurnal variation of and activity during the onset of stroke. Neurosurgery 1985;17:901-904.
5. Arboix A, Martí-Vilalta JL : Acute stroke and circadian rhythm. Stroke. 1990;May;21(5) 826.
6. Wroe SJ, Sandercock P, Bamford J, et al : Diurnal variation in incidence of stroke : Oxfordshire Community Stroke Project. B Med J. 1992;304 (6820):155-7.
7. Gallerani M, Manfredini R, Ricci L, et al : Chronobiological aspects of acute cerebrovascular diseases. Acta Neurologica Scan. 1993 .87(6):482-7.
8. Argentino C, Toni D, Rasura M, et al : Circadian variation in the frequency of ischemic stroke. Stroke. 1990 .21(3):387-9.
9. Marsh EE, Biller J, Adams HP, et al : Circadian variation in onset of acute ischemic stroke. Arch Neurol. 47: 1178-1180, 1990
10. Toni D, Argentino C, Gentile M, et al : Circadian variation in onset of acute cerebral ischemia Chronobiology international 8 1991. (5):321-6.
11. Karaman Y, Tin Z, Soyuer A, Talaslı A: Serebral stroklarda sirkadiyen değişiklikler. Erciyes Tıp Dergisi 1992; 14 4) 421-429
12. Pasqualetti P, Natali G, Casale R, Colantonio D : Epidemiological chronorisk of stroke. Acta Neurol. Scand. 1990. 81(1):71-74.
13. Duman T, Kömürcü F, Gürçay S : akut intraserebral hemorajilerde kronorisk. Türk Nöroşirürji Der. 1994;4:57-64.
14. Ince B : Circadian variation in stroke. Archives of Neurology, 1992. 49(9): 900 ,
15. Miller - Craig MW, Bishop CN, Raftery EB : Circadian variation of blood pressure. Lancet 1978.1:795 -797 ,
16. Koeltlinger P, Langsteger W, Lind P, et al. Morning increase in blood viscoelasticity of patients with ischemic stroke . Stroke.1990.21(5).826-7.
17. Globus MYT, Gynsberg MD, Harih S : Role of dopamine in ischemic striatal injury: Metabolic evidence. Neurology 1987;37 : 1712 -1719 ,