

HEMORAJİK İNME OLUŞUMUNDA SİRKADİEN RİTM VE DİÜRNAL AKTİVİTENİN ROLÜ*

Hayriye KÜÇÜKOĞLU, Sevim BAYBAŞ, Aysel DERVİŞ, Betül YALÇINER

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 2. Nöroloji Kliniği, Bakırköy-İSTANBUL

ÖZET:

Bu çalışmada 20 aylık bir dönemde kliniğimizde hemorajik inme tanısı ile takip edilen 144 olguda sirkadien dağılım ve diüurnal aktivite araştırılmıştır. Çalışmada elde edilen verilere göre, hastalanma oranı sabah saatlerinde ani artış göstermiş, gün boyunca yüksek seyretmiş ve gece boyunca düşük kalmıştır. Akut başlangıç, genellikle kişi uyanırken ve en çok dinlenme halinde, daha az olarak da normal fizik aktivite sırasında ortaya çıkmıştır. Aldığımız sonuçlar, inmenin yüksek kronoriskli bir hastalık olduğunu düşündürmüş, bunun, temel patofizyolojik mekanizmanın anlaşılmasına katkı sağlayacağı görüşüne varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: İntraserebral kanama, sirkadien ritim, diurnal aktivite

CIRCADIAN RHYTHM AND DIURNAL ACTIVITY IN ONSET OF INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

In this study, the circadian rhythm and diurnal activity of 144 inpatients with hemorrhagic stroke was evaluated. The results showed the peak point of hemorrhagic stroke was morning time; the ratio of onset of stroke was high during day time and low along the night time. Acute beginning was observed usually when the patient was awake and during rest time and less frequently during normal physical activation. Our results implied hemorrhagic stroke is a high chronorisky disease and this result may lead us to understand the main pathophysyologic mechanism of stroke.

Key words: Intracerebral hemorrhage, circadian rhythm, diurnal activity.

GİRİŞ

Yaşamı ciddi şekilde tehdit eden serebrovasküler hastalıklarda (SVH) kişide önceden mevcut olan risk faktörlerinin önemi bilinmektedir. Son yıllarda organizmadaki pek çok fizyolojik olayın sirkadien ritim içinde çalıştığı, ayrıca bazı hastalıkların da günün belli saatlerinde yoğunlaştığı çalışmaları ağırlık kazanırken, serebrovasküler hastalıkların sirkadien dağılımı ve bunu etkileyen faktörler de oldukça ilgi uyandırmaktadır.

Bu çalışmada hemorajik inmenin ortaya çıkmasında zaman faktörünün etkisi açısından sirkadien ritmin ve olayı o anda presipite edebilen durumları bilmek bakımından da diurnal aktivitenin önemini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ocak 1992 - Ağustos 1993 ayları arasında toplam 20 aylık bir süreç içinde yatırılarak anamnez, klinik bulgu ve Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) incelemeleri ile intraparenkimal hematoma tanısı alan akut SVH olguları çalışmamızda yer aldı.

Olguların tümünden (bilgi verebiliyorlarsa kendilerinden, veremiyenlerin ise yakınlarından) başlangıç semptomlarının günün hangi saatinde ortaya çıktığı, uyku sırasında mı, yoksa uyanırken mi hastalandığı o sıradaki fizik aktivitenin ne olduğu ve hipertansiyonun olup olmadığı sorgulandı.

Sirkadien dağılımı araştırmak amacıyla, bir gün üçer saatlik zaman dilimlerine bölünerek olgular uygun oldukları dilime yerleştirildi.

Hastalık başlangıcının gece yarısından sonra olduğunu belirtenler 24.00-03.00, sabaha karşı hastalandıklarını ifade edenler ise 03.00-06.00 zaman diliminde değerlendirildi. Uyandıığında hastalanmış olarak kabul edildiler ve uyandııkları ana en yakın olan zaman dilimine yerleştirildiler. Zamanla ilgili yeterli bilgi alınamayan olgular çalışma dışı bırakıldılar.

Semptomların yerleştiği sıradaki fizik aktiviteleri açısından olgular önce uykuda ve uyanırken hastalananlar olmak üzere iki gruba, uyanırken hastalananlar da kendi aralarında dinlenme hali, normal aktivite hali ve zorlu aktivite hali olmak üzere üç gruba ayrıldılar. Yatarken veya otururken hastalananlar dinlenme halinde, yürüme, konuşma, yemek yeme, araba kullanma, vb. fazla efor gerektirmeyen aktiviteler sırasında hastalananlar normal aktivite halinde, bahçede, tarlada, inşaatta çalışma, çamaşır yıkama, defekasyon vb. durumlarda hastalananlar ise zorlu aktivite halinde hastalanmış olarak kaydedildiler.

Bu yöntemle elde edilen verilerin istatistik analizi için Kikare uygunluk testinden yararlanıldı.

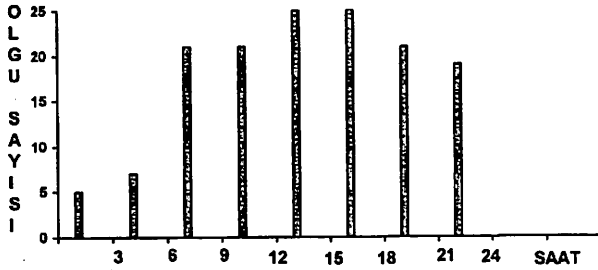
BULGULAR

Intraparenkimal hematoma tanılı toplam 144 olgu çalışmaya alındı. Olguların 70'i erkek, 74'ü kadın ve minimum 26, maksimum 95 olmak üzere yaş ortalaması 62,93 idi. Olguların 55'inde talamik, 46'sında putaminal, 27'sinde lobar, 9'unda pontin ve 7'sinde serebellar hematoma bulundu. %78'inde öykü ya da klinik gözlemle

* Fourth Meeting of the European Neurological Society (25-29 June 1994 Barcelona, Spain)'de sunulmuştur.
Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Hayriye Küçüköglü, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi II. Nöroloji Kliniği, 34747 Bakırköy-İstanbul Fax: 0.212.571 24 51
Geliş Tarihi: 24 Ekim 1996

hipertansiyon saptandı. Bu bulgu, genel bilinenlerle uyumlu idi.

Hastalanma oranının gece yarısı ile sabah 06.00 saatleri arasında oldukça düşük kaldığı, saat 06.00' dan itibaren ani bir artış gösterdiği, bu artışın, 12.00-18.00 arasında daha da belirginleşerek 24.00'e kadar devam ettiği görüldü. Hemorajik inmelerin 06.00-24.00 saatleri arasında saptanan bu yoğunluğu istatistiksel düzeyde anlamlı bulundu ($\chi^2=23,11$; $sd=7$; $p < 0,01$), (Grafik I).



Grafik I: Olguların sirkadien dağılımı

Veriler uyku-uyanıklık durumu açısından değerlendirildiğinde (Tablo I) uyanıkken hastalanma oranı istatistiksel düzeyde anlamlı bulundu ($\chi^2=100,0$; $sd=1$; $p < 0,001$).

Tablo I- Hemorajik inmeli olgularda uyku uyanıklık dağılımı

HASTALANMA	HEMORAJİK İNME
UYANIK İKEN	132 (%91,7)
UYKUDA	12 (%8,3)
TOPLAM	144 (%100)

Uyanık iken hastalanan grup diurnal aktivite açısından değerlendirildiğinde (Tablo II) dinlenme ve normal aktivite sırasında hemorajik inme gelişme oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($\chi^2=13,9$; $sd=2$; $p < 0,001$).

Tablo II- Uyanıkken hastalanan olgularda hastalık başlangıcının aktiviteyle ilişkisi.

AKTİVİTE	HEMORAJİK İNME
DİNLENME	60 (%45,5)
NORMAL AKTİVİTE	59 (%44,7)
ZORLU AKTİVİTE	13 (9,8)
TOPLAM	132 (%100)

TARTIŞMA

Alınan sonuçlara göre hemorajik inmeler kendine özgü bir sirkadien ritmisite göstermekte, Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1997, 3: 35-38

hastalanma oranı gece boyunca (24.00-06.00 arası) belirgin bir şekilde düşük kalırken, sabah ani bir artışla 06.00-24.00 saatleri arasında yüksek seyretmekte idi. Literatür gözden geçirildiğinde, intraserebral hemorajilerde sirkadien ritm gösterilemeyen az sayıda çalışmaya karşılık (10,19), çalışmaların çoğunda inme başlangıcının 24 saat süresince karakteristik bir dağılım gösterdiği gözlenmiş, ancak farklı araştırmalarda başlangıç saatlerinin farklı zaman dilimlerinde pik yaptığı dikkati çekmiştir. Birçok çalışmada inme başlangıç insidansının sabah saat 06.00-12.00 arasında en yüksek olduğu kaydedilmiş, bu çalışmalarda hastalarda risk faktörleri tesbit edilerek, muhtemelen bu risk faktörlerinin ritmik varyasyonlarının patogenetik mekanizmalarda rolleri olduğu düşünülmüştür (1,2,4,7,12-16, 21-26) İnsanda sirkadien ritm gösterdiği en iyi bilinen parametrelerden biri kan basıncıdır. Miller Graig ve arkadaşları çalışmalarında gerek hipertansif, gerekse normotansif olgularda kan basıncının 09.00-12.00 arasında en yüksek, 03.00'te de en düşük bulmuşlar, uyanmadan hemen önce, sabahın erken saatlerinde kan basıncının yükselmeye başladığını kaydetmişler, hipertansif ve normotansif olgularda sonuçların benzer tarzda olduğunu vurgulamışlardır (15). Başka bir çalışmada da inmeli ve inmesiz olgularda benzer sonuçlar alınmıştır (8). Çeşitli çalışmalarda kan basıncının en yüksek 09.00-12.00 saatlerinde olduğu (8,15,26), 16.00-20.00 sırasında ikinci bir artış gösterdiği (26), gece uyku sırasında da düşük kaldığı (5,11,15,23) bildirilmiştir. Vazokonstriktör tonusu doğrudan veya dolaylı olarak artıran plazma norepinefrin düzeyi ve plazma renin aktivitesinin sabah saatlerinde artmasıyla (18,20) vazokonstriksiyonun oluşması, sabah saatlerinde ortaya çıkan kan basıncı artışına neden olan önemli bir mekanizmayı oluşturmaktadır (18). Ayrıca kalp hızı, plazma norepinefrin düzeyi ve renin aktivitesi uyanıklık ve egzersiz ile artan endojen sirkadien varyasyonlar gösterirler (20). Bir çalışmada katekolaminlerde sabah artışının bulunması, epinefrinin 11.00'de, norepinefrinin ise 11.00-13.00 arası pik yaptığının saptanması (22) nedeni ile günün o saatinde sempatik sinir sistemi aktivasyonunun varlığına dikkat çekilmiştir. Sabah saatlerinde artış gösteren ve saat 07.00'de pik yapan plazma kortizolünün de katekolaminlerle sinerjik etkiye sahip olduğu bulunmuştur (20). Böylece araştırmacılar fizik ve mental streslerin tek başına veya birlikte kan basıncı, kalp hızı ve vazokonstriktör tonusta değişiklikleri presipite edebileceği sonucuna varmışlardır (16,20).

Tsementzis ve arkadaşları intraserebral hemorajilerde ve serebral enfarkt olgularında 10.00-12.00 ve 16.00-18.00 saatleri arasında hastalanma oranında pik insidansı saptamışlardır.

intraserebral kanama 04.00- 06.00 saatleri arasında daha az saptanmakla birlikte, diğer zaman dilimleri arasında fark gözlenmemiştir. Bu çalışmada hipertansiyon ile intraserebral kanama arasındaki ilişki gösterilmiş, intraserebral kanamanın başlangıç dalgalanmasının kan basıncındaki değişiklikleri yakından izlediği vurgulanmıştır (26). Wroe'nun ve Olivares'in çalışmalarında gerek iskemik, gerekse hemorajik inmelere sabah öğle arası belirgin bir artış ve pik, günün ilerleyen saatlerinde hafif bir azalma ile birlikte yeniden ikinci fakat küçük bir pikin gözleendiği, gece boyunca ise tüm akut SVH'ların az sayıda olduğu saptanmıştır(17,27). Araştırmacılar bu bulgular için sabahın erken saatlerindeki düşük fibrinolitik aktiviteyi, trombosit agregabilitesinin artışı ve kan basıncının dalgalanmalarını sorumlu tutmuşlardır. Sloan ve arkadaşları intraserebral hemorajilerde saat 08.00-14.00 arası en yüksek insidans ve saat 10.00- 12.00 arasında da pik saptamışlardır (22). Kan basıncındaki diurnal varyasyonun sabahın geç saatlerinde ve erken öğleden sonraki saatlerde olması, bunun hem normotansif, hem hipertansif kişilerde oluşması (9,28), bu periodisitenin plazma kortizol seviyesi ve katekolaminler için de geçerli olması, yazarlara, tüm bunların inme başlangıç saatleri ile bağlantılı olduğunu düşündürmüştür (22). Duman ve arkadaşları, hemorajik inmelerin başlangıç saatlerine göre dağılımında en yüksek değer 20.00'de olduğunu, en fazla yürüme sırasında başladığını saptamışlar, aldosteron, kortizol, kan basıncı, epinefrin, norepinefrin ve dopamin fluktuasyonlarıyla bağlantılı olabileceğini düşünmüşlerdir (6).

Çalışmamızda, birçok çalışmada olduğu gibi, hastaların çoğu, uyanık oldukları saatlerde hastalanmışlar, uykuda hastalananların sayısı ise oldukça düşük kalmıştır. Arboix ve arkadaşlarının çalışmasında, inmelerin uykuda daha az, uyanırken daha sık olduğu gözlenmiş, aterotrombotik enfarktın daha çok gece uykusu sırasında, spontan intraparenkimal hematomların genellikle sabahları uyanma esnasında, kardiyemolik enfarktın önemli bir kısmının uyanırken, laküner enfarktın ise günün herhangi bir saatinde görülebildiği sonucuna varılmıştır (3). Tsementzis ve arkadaşları hemorajik inmelerin uyanırken daha sık meydana geldiklerini bulmuşlardır (26). Wroe ve arkadaşlarının çalışmasında primer intraparenkimal hemorajili hastaların %17'sinde inme başlangıcının uykuda olduğu bulunmuştur (27). Millar-Graig ve arkadaşları hipertansif hastalarda saat 10.00'da kan basıncının en üst düzeye çıktığını göstermişler ve buna dayanarak, inme başlangıcının sabah geç saatlerde sık olmasını daha çok sabah aktiviteleri ve fizyolojik

strese cevap olarak açıklamışlar, endojen sirkadien ritimle ise daha az ilişkili olduğunu düşünmüşlerdir (15).

Hastalanma oranının saat 06.00- 12.00 arasında pik yaptığı saptanan bir çalışmada kan basıncında, katekolamin düzeylerinde, trombosit agregabilitesinde, kan viskozitesinde ve kan koagülabilitesindeki sirkadien değişikliklerin sorumlu tutulmasının yanısıra fiziksel aktivitenin de sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (2). Sloan ve arkadaşları ile Tsementzis ve arkadaşlarının çalışmalarında da intraparenkimal hemorajilerin sıklıkla araba sürme veya alkol kullanımı gibi normal aktivite sırasında ortaya çıktığı bulunmuştur (22,26). Bizim olgularımızda da uyanıklık döneminde semptomların ortaya çıkması en çok dinlenme halinde, ikinci olarak da normal günlük aktivite sırasında olmuştur.

Sonuç olarak, bulgularımız, hemorajik inmenin yüksek kronoriskli bir hastalık olduğunu, hastalanmanın gece saatleri ve uykuya oranla gündüz saatlerinde ve uyanırken anlamlı olarak daha fazla olduğunu, dinlenme ve normal aktivitenin zorlu aktiviteyle kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek risk oluşturduğunu göstermiştir. Benzer araştırma sonuçlarıyla birarada değerlendirildiğinde, sabah saatlerinde kortizol, epinefrin ve norepinefrinin artışı dolayısıyla sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile kan basıncındaki dalgalanmalar ve bunların uyanıklık ve aktiviteden etkilenmesi inme başlangıcını presipite eden faktörler olarak düşünülmüştür. Olgularımızın çoğunluğunun hipertansif olması bu düşünceyi destekler nitelikte bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- 1- Agnoli A, Manfredi M, Mossuto L, Piccinelli A et al: Rapports entre les rythmes hemeronyctaux de la tension arterielle et la pathogenie de l'insuffisance vasculaire cerebrale. Rev Neurol 1975; 131: 597-606.
- 2- Alberts MJ: Circadian variation in stroke. Arch Neurol 48 (8): 790, Aug 1991.
- 3- Arboix A, Martí-Vilalta JL: Acute stroke and circadian rhythm. Stroke May 1990; 21 (5): 826.
- 4- Argentino C, Toni D, Rasura M et al: Circadian variation in the frequency of ischemic stroke. Stroke Mar 1990; 21 (3): 387-389.
- 5- Culebras A and Miller M: Dissociated patterns of nocturnal prolactin, cortisol and growth hormone secretion after stroke. Neurology May 1984; 34 (5): 631-636.
- 6- Duman T, Kömürçü F, Gürçay S: Akut hemorajik strokta kronorisk. 29. Ulusal Nöroloji Kongresi, İstanbul, 1993.
- 7- Gallerani M, Manfredini R, Ricci L et al: Chronobiological aspects of acute cerebrovascular diseases. Acta Neurologica Scandinavica 1993; 87: 482-487.
- 8- Gross M: Diurnal blood pressure variations in cerebrovascular disease. Ann of int med 1970; 72: 823-833.
- 9- Hossman V: Circadian changes of blood pressure and stroke. Cerebral circulation and Stroke 1971; 203-208.
- 10- Kutluhan S, Sandıkçı Y: Serebrovasküler atakların başlangıcının gün içi dağılımı. Beyin damar hastalıkları Dergisi 1995; 1(2): 105-108.

- 11-Littler WA, Honour AJ, Carter RD, Sleight P: Sleep and blood pressure. *British Med Jurnal* 1975; 346-348.
- 12-LU JQ: Traditional Chinese medical theory and human circadian rhythm in the occurrence of ischemic stroke. *Oct 1991; 22 (10): 1329*
- 13-Marler JR, Price TR, Clark GI et al: Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 1989. 20: 473-476.
- 14-Marsh EE, Biller J, Adams HP et al: Circadian variation in onset of acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 1990; 47: 1178-1180,
- 15-Millar-Graig MW, Bishop CN, Raftery EB: Circadian variation of blood pressure. *The Lancet* 795-797, Apr 1978.
- 16-Muller JE, Tofler GH and Stone PH: Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 79(4): 733- 743, Apr 1989.
- 17- Olivares L, Castaneda E, Grife A, Alter M: Risk factors in stroke: a clinical study in Mexican patients. *Stroke* Sep-Oct 1973; 4 (5):773-781.
- 18- Pansa JA; Epstein S and Quyyumi AA: Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *The New England Journal of Medicine* Oct 1991; 325 (14):986-990.
- 19-Pasqualetti P, Natali G, Casale R, Colantonio D: Epidemiological chronorisk of stroke. *Acta Neurol Scand* 81 (1):71-74, Jan 1990.
- 20- Quyyumi AA: Circadian rhythms in cardiovascular disease. *American Heart Journal* Sep 1990; 120(3): 727-733,
- 21-Ricci S, Celani MG, Vitali R et al: Diurnal and seasonal variations in the occurrence of stroke: a community based study. *Neuroepidemiology* 1992;11(2): 59-64.
- 22-Sloan MA, Price TR, Foulkes MA et al:Circadian rhythmicity of stroke onset. *Stroke* 1992; 23(10): 1420-1426.
- 23- Tochikubo O, Umemura S, Noda K, Kaneko Y. Variability of arterial blood pressure and classification of essential hypertension by multivariate statistical analysis. *Jpn Circ J* Jul 1981; 45(7):781-799.
- 24-Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI et al : Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *The New England Journal of Medicine* June 1987; 316(24):: 1514-1518,
- 25-Toni D, Argentino C, Gentile M et al:Circadian variation in the onset of acute cerebral ischemia: Ethio-pathogenetic correlates in 80 patients given angiography. *Cronobiol int* 1991; 8(5): 321-326.
- 26-Tsimentzis SA, Gill JS, Hitchcock ER et al: Diurnal variation of and activity during the onset of acute stroke. *Neurosurgery* 1985; 17(6): 901-904, Dec.
- 27-Wroe SJ, Sandercock P, Bamford J et al: Diurnal variation in incidence of stroke: Oxfordshire community stroke project *BMJ* Jan 1992; 304(6820): 155-157.
- 28-Zulch KJ, Hossman V: 24 hour rhythm of human blood pressure. *German Med Monthly* 1967; 11: 513-518.