

SEREBRAL STROKLARDA SİRKADİYEN DEĞİŞİKLİKLER

Circadian variation in onset of cerebral stroke

Yahya Karaman¹, Zeki Tin², Ali Soyuer³, Abdullah Talaslıoğlu¹

Özet: Bu çalışmada iskemi ve kanama oluşumunda strok başlangıcının sirkadiyen ritmi araştırıldı. Toplam 283 strok vakası; 202 (% 71.37) serebral enfarkt, 55 (% 19.43) intraserebral kanama, 7 (%2.47) subaraknoid kanama, 19(% 6.71) geçici iskemik ataktan oluşmaktadır. Bizim çalışmamız strok oluşumunda önemli ölçüde sirkadiyen değişikliği göstermektedir. Bütün stroklarda başlama zamanı en sık sabah saat 06.01 ile 14.00 arasında idi. Bu bulgular uyandıktan sonraki ilk saatlerin daha kritik bir dönem olduğunu akla getirmektedir. İskemik stroklu hastalarda semptomların başlama zamanı en fazla sabah 06.01'den öğlen 12.00 saatleri arasındaki süreyi içine alan periyotlarda idi ($\chi^2=20.288$, $p<0.001$). Intraserebral kanamaların başlangıç sıklığı saat 12.01 ile 18.00 arasında idi ve 16.01-18.00 saatleri arasında pik yapmaktaydı ($\chi^2=10.528$, $p<0.01$). Geçici iskemik ataklar 12.01-18.00 ve 18.01- 24.00 saatleri arasında daha sık görüldü ($\chi^2=3.291$, $p>0.05$). Subaraknoid kanamaların oluşumunda sirkadiyen değişiklik görülmedi. Stroklerin genelde maksimum görülme insidansı kış ve ilkbahar mevsimlerinde idi. Trombotik strok sabah, hemorajik strok gündüz aktivite sırasında olma eğilimindedir. Strok başlangıç sıklığını tek bir faktörle izah edebilmek mümkün değildir. Bu sonuçlar strok patofizyolojisini daha iyi anlama, neden olan faktörleri kontrol etme ve tedavide faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Serebral strok, Sirkadiyen değişiklikler

Summary: In this study we investigated circadian rhythmicity of stroke onset to the occurrence of ischemia and haemorrhage. The total 283 cases of stroke consisted of 202(71.38 %) cases of cerebral infarction, 55(19.43 %)cases of intracerebral hemorrhage, 7(2.47%) cases of subarachnoid hemorrhage and 19(6.71 %)cases of transient ischemic attack. Our investigation has demonstrated a significant circadian variation in the occurrence of stroke. The most frequent time of onset was 06.01 AM to noon 12.00 for all of cerebral strokes. These dates also suggest that the most critical period is the first hour after awakening. In patients with ischemic stroke the most frequent time of onset of symptoms was during the interval from 06.01 AM to 12.00 noon. ($\chi^2=20.288$, $p<0.001$). Frequency of onset hemorrhagic stroke was between 12.01 and 18.00 hours with a peak between 16.01 and 18.00 hours ($\chi^2=10.528$, $p<0.01$). The maximum incidence of transient ischemic attack occurred between 12.01-18.00 and 18.01-24.00 hours ($\chi^2=3.291$, $p>0.05$). Subarachnoid hemorrhage do not have a circadian variation in their occurrence. Generally the maximum incidence of strokes occurred between winter and spring. Thrombotic stroke is more likely to occur in the morning and hemorrhagic stroke is more likely to occur during activity. No single factor is likely to explain the frequency for stroke onset. This conclusions could be useful for a better understanding of the pathophysiological mechanisms, control of causative factors and treatment of stroke.

Key Words: Cerebral stroke, Circadian variation

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ.
Nöroloji.Y.Doç.Dr.¹, Araş.Gör.², Prof.Dr.³

Sirkadiyen periyodisite kan basıncı regülasyonu, otonom sinir sistemi fonksiyonları gibi bazı normal fizyolojik mekanizmalar da mevcuttur (15).

Miyokard enfarktüsü(17,18,21), ani kardiyak ölüm (16,25) ve serebral strokların özellikle serebrovasküler enfarktın günün belirli saatlerinde daha çok olması ile ilgili sirkadiyen değişikliklerin bulunduğu belirtilmektedir (2,4,13,14,23,24,27). Trombotik strokların daha çok gece, embolik strokların aktivite esnasında olduğuna inanılmaktadır (26,27). Ancak son çalışmalarda tromboembolik strokların sabahın ilk saatlerinde, hemorajik strokların ise aktivite sırasında ve daha çok akşam saatlerine doğru fazla görüldüğü belirtilmiştir (12,13,23).

İskemik stroklarda kan basıncı değişiklikleri,kan elemanlarındaki değişimler, damar duvarını etkileyen bazı fonksiyonların gün içinde değişiklikler göstermesi, olayın bazı saatlerde daha çok oluşunu etkilemektedir (4,15,25). Intraserebral ve subaraknoid kanamalarda kan basıncı değişikliklerinin ve fizik aktivitenin dışında sirkadiyen değişiklikleri izah edecek etkili faktörler bulunamamıştır (23,27).

Biz serebral strokların oluş zamanını günlük saatlere, aylara,mevsimlere göre dağılımını inceleyerek sirkadiyen değişiklikler olup olmadığını, enfarkt ve kanamalara bağlı strokların oluşuyla ilgili periyodik değişikliklere etkili olabilecek faktörleri değerlendirdik.

METODLAR

Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji kliniğine son iki yıl içinde yatarak takip ve tedavi edilen 283 hasta incelenmiştir. Akut serebral strok düşünölen hastalığın başlama zamanı, hastayı acil poliklinik ve nöroloji polikliniğinde ilk gören hekimin hasta ve yakınlarını veya olayı gören kişileri sorgulaması ile tesbit edilmiştir. Akut serebral strok tanısı alan hastaların hastaneye ilk getirildiklerinde risk faktörü ve sirkadiyen değişikliklerde etkili olabileceği düşünölen sistolik ve diastolik kan basıncı kaydedilmiş, ayrıca hipertansiyon, diabet,kalp yetmezliği ve diğer kardiyak problemleri olup olmadığı öğrenilmiştir.

Bütün hastaların ilk 48-72 saat içinde bilgisayarlı beyin tomografisi çekilmiş, bazı hastalara elektroensefalografi, serebral anjiyografi ve lomber ponksiyon yapılmıştır. Stroklar kanama ve enfarkt olarak ayrı ayrı incelenmiş, kanamalar intraserebral ve

subaraknoid kanama; enfarktlar ise tromboembolik ve geçici iskemik atak olarak altgruplara ayrılarak değerlendirmeye alınmıştır.

Olayın başlangıç zamanı 00.00-24.00 saatleri arasında ikişer saatlik zaman periyotlarına ayrılmış, sabah uyandığında başlama zamanı saat olarak tam bilinmeyen vakalar ayrıca değerlendirilmiştir.

Fokal veya generalize nörolojik bulgu veren,klinik takibi sonucu metabolik, endokrin, travmatik nedenlere bağlı ağır hastalığı olanlar ile klinik nörolojik bulgu vermesine rağmen laboratuvar tanı yöntemleriyle uygun klinik göstermeyen, saat 24.00-08.00 arasında uyku periyodu haricindeki günlük aktivite içinde hastalığı gelişen ancak başlangıç saati tam öğrenilemeyen hastalar araştırmaya dahil edilmedi.

Hipertansiyon tesbitinde sistolik kan basıncı için 145 mmHg, diastolik kan basıncı için 90 mm Hg'den daha yüksek değerler alındı (9). Sonuçların istatistikî değerlendirilmesinde Ki kare testi ve student t testi kullanıldı.

BULGULAR

İncelemeye alınan 283 hastanın 157'si (% 56) erkek, 126'sı (% 44) kadın ve 23-87 yaşlar arasında yaş ortalaması 60.8±0.72 olarak bulundu. Yaş ortalamaları enfarktlarda 61.34, intraserebral kanamalarda 62.36, geçici iskemik ataklarda 51.74, subaraknoid kanamalarda 57.42 olarak tesbit edildi.

Akut stroklar kanama ve enfarkt olarak gruplandırıldı ve ayrı ayrı değerlendirildi. Hastaların 202'si (% 71.38) akut serebral enfarkt,19'u (% 6.71) geçici iskemik atak, 55'i (% 19.43) intraserebral kanama, 7'si (% 2.43) subaraknoid kanama idi.

Serebral enfarkt bulunan hastalarda strok başlangıcı en fazla saat 06.01-14.00 arasında olup 12.01-14.00 saatlerinde pik yapmaktadır (strokların % 16.83'ü). Geçici iskemik atakların 14.01 ile 22.00 saatlerinde daha fazla görüldüğü ve 14.01-16.00 arasında en yüksek değerlere çıktığı (atakların %26.32'si) dikkati çekmektedir. Intraserebral kanamalar saat 12.01-20.00 arasında daha fazla görüldü. En çok 16.01-18.00 saatleri (kanamaların %16.36'sı) ile 12.01-14.00 arasındadır. Subaraknoid kanamaların

Tablo 1. Strokların oluş saati (ikişer saatlik zaman dilimlerine göre dağılımı).

Oluş Saati	Serebral enfarkt		Geçici iskemik atak		İntraserebral kanama		Subaraknoid kanama		Toplam
	n	%	n	%	n	%	n	%	
00.01-02.00	16	7.92	-	-	4	7.27	1	14.29	21
02.01-04.00	10	4.95	-	-	1	1.82	-	-	11
04.01-06.00	12	5.94	1	5.26	5	9.09	-	-	18
06.01-08.00	27	13.37	1	5.26	5	9.09	-	-	33
08.01-10.00	22	10.89	-	-	4	7.27	1	14.29	27
10.01-12.00	22	10.89	-	-	3	5.45	1	14.29	26
12.01-14.00	34	16.83	1	5.26	8	14.55	-	-	43
14.01-16.00	8	3.96	5	26.32	7	12.73	-	-	20
16.01-18.00	10	4.95	3	15.79	9	16.36	2	28.57	24
18.01-20.00	15	7.43	2	10.53	7	12.73	1	14.29	25
20.01-22.00	10	4.95	5	26.32	2	3.64	-	-	17
22.01-24.00	5	2.48	1	5.26	-	-	1	14.29	7
Uyandıığında	11	5.45	-	-	-	-	-	-	11
Toplam	202	100	19	100	55	100	7	100	283
	%71.38		%6.71		%19.43		%2.47		%100

(kanamaların % 28.57) saat 16.01-18.00 arası pik yaptığı görüldü (Tablo 1).

Strok oluş saatleri 00.01-06.00, 06.00-12.00, 12.01-18.00 ve 18.01-24.00 olmak üzere dört ayrı zaman periyoduna göre değerlendirilerek istatistikî önemi araştırıldı. Serebral enfarktın 06.01-12.00 saatleri arasında (% 35.14) başlaması önemli bulundu ($\chi^2=20.288$, $p<0.001$). İntraserebral kanamaların saat 12.01-18.00 arasındaki periyotta (% 43.36) çok görülmesi anlamlı bulundu ($\chi^2=10.528$, $p<0.001$). Geçici iskemik ataklar ($\chi^2=6.528$, $p>0.05$) ve subaraknoid kanamaların başlangıç saatleri arasında istatistikî bakımdan önemli fark bulunmadı (Tablo 2).

Serebral enfarkt en fazla kış(% 29.21) ve ilkbahar (% 27.72) mevsimlerinde (Mayıs ayında % 13.8, Mart ayında % 27) oluşurken, intraserebral kanama-

nın en fazla ilkbahar (% 34.55) ve yaz (% 29.09) mevsimlerinde (Mart ve Mayıs aylarında % 20'şer) olduğu dikkati çekti. Subaraknoid kanama ve geçici iskemik atağın en çok ilkbahar mevsiminde (% 57.14 ve % 34.55) olduğu görüldü. Strokların mevsimlerle ilişkisinde önemli bir fark bulunamadı (Tablo 3).

Serebral enfarkt geçiren hastaların 49(% 24.25)'unda başta miyokard enfarktüsü ve koroner arter hastalığı ile 39 (% 19.3)'unda diabet, 83 (% 41.08)'ünde hipertansiyon hikâyesi, intraserebral kanama geçiren hastaların 44 (% 80)'ünde hipertansiyon 12 (%21.18)'sinde diabet hikâyesi mevcuttu. Enfarkta bağlı strok geçiren hastaların hikâyesinde hipertansiyon sıklığı ($\chi^2=114.91$, $p<0.001$), diabetes mellitus ($\chi^2=70.47$, $p<0.001$) ve kalp hastalığı sıklığı ($\chi^2=125.704$, $p<0.01$) istatistikî olarak önemli bulundu, ayrıca intraserebral kanamalı hastaların hikâyesinde hipertansiyon sıklığı önemli

Tablo 2. Strok oluş saatlerinin altışar saatlik dilimlere göre dağılımı(*)

Oluş saati	Serebral enfarkt (*)		İntraserebral kanama(**)		Geçici iskemik atak(***)		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
00.01-06.00	38	19.90	10	18.18	1	5.26	49	18.49
06.01-12.00	71	37.17	12	21.82	1	5.26	84	31.70
12.01-18.00	52	27.23	24	43.64	8	42.11	84	31.70
18.01-24.00	30	15.71	9	16.36	9	47.37	48	18.11
Toplam	191	100	55	100	19	100	265	100

$$(*) \chi^2=20.288$$

$$p<0.001$$

$$(**) \chi^2=10.528$$

$$p<0.01$$

$$(***) \chi^2=3.291$$

$$p>0.05$$

(*) Subaraknoid kanamalı hastalar ile gece uykuda atak geçirip saati kesin olarak bilinmeyenler değerlendirmeye alınmamıştır.

Tablo 3. Strokların mevsimlere göre dağılımı

Mevsimler	Serebral enfarkt (*)		Geçici iskemik atak (**)		İntraserebral kanama (***)		Subaraknoid kanama		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kış	59	29.21	7	36.84	11	20.00	1	14.29	78	27.56
İlkbahar	56	27.72	6	31.58	19	34.55	4	57.14	85	30.04
Yaz	48	23.76	4	21.05	16	29.09	1	14.29	69	24.38
Sonbahar	39	19.31	2	10.53	9	16.36	1	14.29	51	18.02
Toplam	202	(71.38)	19	(6.71)	55	(19.43)	7	(2.47)	283	100

$$(*) \chi^2=4.773$$

$$p>0.05$$

$$(**) \chi^2=2.605$$

$$p>0.05$$

$$(***) \chi^2=4.564$$

$$p>0.05$$

($\chi^2=119.70$, $p<0.001$) bulundu (Tablo 4).

İntraserebral kanamaya bağlı stroklarda kan basıncı değerleri ortalaması \pm SX sistolik: 190.6 ± 5.49 , diastolik: 113.5 ± 3.39 mmHg olarak tesbit edildi. Hipertansiyon en fazla intraserebral kanamalarda (% 65.5) vardı. Hastaların kan basıncı ortalamaları ve hipertansiyon görülme sıklığı ile hipertansiyonlu hastaların kan basıncı ortalamaları Tablo 5'de verilmiştir. Hipertansiyon tesbit edilen hastalarda

arteriyel kan basıncı değerlerindeki ortalamaların en fazla intraserebral kanamalarda olduğu dikkati çekti (Sistolik: $X \pm SX=212.77 \pm 29.72$ mmHg, Diyastolik: $X \pm SX=126.25 \pm 21.72$ mmHg). Hipertansiyonu bulunan hastalarda intraserebral kanamaya bağlı strokların sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri serebral enfarkt, geçici iskemik atak ve subaraknoid kanamaya bağlı strok geçiren hastaların kan basıncı değerlerinden oldukça yüksek bulundu. Serebral enfarkt, subaraknoid kanama ve geçici iskemik ataklara

Tablo 4. Stroklı hastaların hikâye ve özgeçmişlerinde hipertansiyon,diabetes mellitus ve kalp hastalığı görülme sıklığı.

Strok Grubu	Hipertansiyon		Diabet		Kalp Hastalığı	
	n	%	n	%	n	%
Enfarkt	83*	41.08	39**	19.30	49***	24.25
Kanama	44****	80.00	12	21.18	5	9.00
GİA	9	47.36	3	15.78	0	0.0
SAK	4	57.14	0	0.00	0	0.0
Toplam	13	(49.46)	54	(19.08)	54	(19.08)

(*) $\chi^2=114.913$ $p<0.001$ (**) $\chi^2=70.477$ $p<0.001$ (***) $\chi^2=125.704$ $p<0.01$ (****) $\chi^2=119.70$ $p<0.001$

GİA : Geçici iskemik atak

SAK: Subaraknoit kanama

Tablo 5. Stroklı hastalarda arteriyel kan basıncı ortalamaları ve hipertansiyon görülme sıklığı ile hipertansiyonu bulunan hastaların ortalama kan basıncı değerleri(*).

Strok grubu	Sistolik kan basıncı	Diastolik kan basıncı	Hipertansiyon sıklığı	Hipertansiyonluların ortalaması	Sistolik	Diastolik
	X±SD	X±SD	n	%	X±SD	X±SD
Enfarkt	153.90±2.29	92.08±1.50	78	38.6	183.39±21.05	113.39 ±14.73
Kanama	190.56±6.38	113.52±6.38	36	65.5	212.77 ±29.72	126.25 ±21.72
GİA	169.47±6.51	99.47±4.24	12	63.5	186.66 ±18.25	112.5 ±9.65
SAK	151.43±11.68	87.14±6.30	3	42.8	180.0±26.45	103.33 ±5.77
Toplam	161.9±2.19	96.56±1.39	129	45.58	190.42±13.2	118.26±10.4

(*) Kan basıncı değerleri mmHg olarak verilmiştir. GİA : Geçici iskemik atak SAK: Subaraknoit kanama

bağlı strok gelişen hipertansiyonlu hastaların kan basıncı ortalamaları arasında istatistikî olarak önemli bir fark bulunmadı (Tablo 5).

TARTIŞMA

İskemik strokların başlama zamanı sabah saatlerinde fazladır(2,13,23).Marler ve arkadaşları(12) iskemik

strokların daha çok saat 10-12 arasında başladığını, uyanmadan sonraki ilk bir iki saat içinde diğer saatlere göre önemli ölçüde fazla görüldüğünü belirtmişlerdir. Marsh (13) 06.00-08.00 saatleri arasında en fazla olmak üzere; 6.00-12.00 arasındaki periyotta günün diğer zamanlarına göre belirgin bir artma olduğunu belirtmiştir. Pasqualetti (19) ise 02.00-08.00 arasındaki periyotta enfarktlerin başlama zamanında artışa dikkat çekmiştir. Kanama ve

enfarktın oluşan tüm strokların 06.00-18.00 saatlerinde birbirine yakın sıklıkta görüldüğünü belirtmiştir. Strokların sabah erken saatlerde olması fibrinolitik aktivitenin azalma dönemlerine rastlamaktadır (1). Yine bu dönemde platelet agregasyonunda artma (25), antitrombin III seviyelerinde azalma (19), sempatik tonusun artması (11) ve arteriyel kan basıncındaki sirkadiyen değişikliklerin strokla ilişkisi olduğu görüşü ileri sürülmüştür (15). Periyodik olarak sabahın erken saatlerinde plazma viskozitesinde pik olmaktadır ve hematokritin artma dönemine rastlamaktadır (4,11). Biz serebral enfarkta bağlı strokların başlangıç zamanını 06.01 ile 12.00 saatleri arasındaki geniş periyotta daha çok bulduk ve saat 12.01-14.00 arasında pik yaptığı görüldü (%16.83'ü).

Arteriyel kan basıncı serebral kanama ve enfarkt patogenezinden en çok sorumlu fizyolojik değişikliklerden biridir. Kan basıncında artma ve azalmalar serebral otoreğülasyonda bozukluğa neden olur (8,19,26,28). Kan basıncı gece uykusu esnasında düşer, sabah uykudan uyanma dönemi ile artmaya başlar (29). Otonomik sistemin uykuda stabil olması serebral damarlarda dilatasyon ve hipotonik mikrosirkülasyona yol açar, otoreğülasyon azalır. Sabah uykunun bitimiyle saat 06.00, 07.00'de kan basıncında fizyolojik bir artma olur. Bu bazen de hızlı bir şekilde değişikliğe uğrayabilir. Hızlı kan basıncı değişiklikleri gündüz uyanık olunan saatlerde çok yüksek değerlere ulaşmasından patolojik proçesin oluşması yönüyle daha önemlidir. Strok tüşekkülü için özellikle de arteriosklerotik bir zeminde daha da etkilidir (22). Bizim hastalarımızda yaygın risk faktörü olarak bilinen hipertansiyon, diabetes mellitus ve kalp hastalıklarının strok başlangıcından önce olup olmadığını araştırdık. Tüm strokların yarısında hipertansiyon hikâyesi olduğunu, özellikle de intraserebral kanamaların % 80'inde daha önceden hipertansiyon bulunduğunu gözledik. Diabet hikâyesi de intraserebral kanamaların % 21.18'inde, enfarktın % 19.3'ünde vardı. Serebral enfarkt geçiren hastaların % 9'unda miyokard enfarktüsü hikâyesi, % 24.25'inde de enfarktüs, koroner arter hastalığı, yetmezlik, aritmiler gibi kalp hastalıkları bulunduğu görüldü.

Kardiak ve serebrovasküler infarktın en çok kış aylarında olduğu ileri sürülmüştür (4,19). Soğukta fibrinolitik aktivite artar, antitrombin III

seviyelerinde azalma olur (6), kan viskozitesinde, kan kırmızı hücrelerinde artma (10) hatta hematokritte artma meydana gelir (19). Soğukta katekolamin seviyelerinde ve salınımında artma ile birlikte kan basıncında ve sempatik tonisitede artma olduğu da bildirilmiştir (5). Serebral iskemik stroklar ile periferel tromboembolizm olaylarının kış aylarında daha sık görülmeleri arasında benzer ilişkiler vardır (19). Ayrıca soğukta katekolamin salınımında artma olur. Genelde kan basıncı ile vücut ısısı ve ortam ısısı arasında ters bir korelasyon mevcuttur. Bizim araştırmamızda serebral enfarktlar en fazla kış mevsiminde (% 29.21'i) idi, aylara göre incelendiğinde en fazla da Mart (% 27) ve Mayıs (% 13.8) aylarında olduğu görüldü. Geçici iskemik ataklar ilkbahar mevsiminde fazla (% 34.5) idi. Strokların hiçbirinde de mevsimler arası ilişkiler istatistikî bir önem göstermedi ($p>0.05$). Bizim sonuçlarımız literatürde belirtilen sonuçlarla uyum göstermemektedir.

Marsh(13) sirkadiyen varyasyonda en önemli değişikliklerin arter duvarındaki plaklarda akut değişiklikler olduğunu ve bunun trombüs oluşumunu kolaylaştırdığını, kan viskozitesinde görülen sirkadiyen değişikliklerin strok oluşumunu etkilediğini ve strokların günlük değişik saatlerinde görülmeleri ritmini etkilediğini belirtmiştir. Kan basıncı, platelet agregasyonunda değişikliklerle beraber katekolamin seviyelerinde ritmik değişiklikler olmakta ancak bu tam olarak anlaşılamamaktadır. Arteriyel kan basıncı sabah saatlerinde en düşük, öğleye doğru en yüksek seviyelerdedir (15). Kan basıncındaki geçici artış semptomatik arteriosklerotik bir plak içinde kanama, plağın damar değişikliklerinden etkilenerek kopması ve parçalanmasına neden olabilir. Platelet çökmesi ve aktivasyonu sabah saatlerinde artar. Parsiyel tromboplastin zamanı, protrombin zamanı, Faktör X inhibisyonunda sirkadiyen değişiklikler olur (18,19). Bu faktörler gece en yüksek, sabah saatlerinde en düşüktür. Ayrıca doku plazmojen aktivasyonu sabahleyin en düşük düzeyde olup gün boyunca giderek artar (1,22). Son yıllarda dopamin aktivitesindeki sirkadiyen değişikliklerin serebral iskemide oluşumunda etkileri tartışılmaktadır (25). Kan proteinlerinde de gün boyunca değişiklikler olmaktadır. Saat 11.00 'de epinefrin, 11.00 ve 13.00'de norepinefrin serum seviyelerinin pik yaptığı belirtilmektedir (23).

Kanamaların oluşmasıyla hipertansif kriz ve sempatik tonusun değişmesi arasında ilgi vardır. Bunlardan ani değişikliğe neden olabilecek hızlı aktivitelerin gündüz saatlerinde daha çok olduğu ve sirkadiyen bir özellik gösterdiği belirtilmektedir (27). İntraserebral kanamalar saat 08.00-14.00 arasında özellikle de 10.00-12.00'de pik yapar. Subaraknoid kanamalar saat 08.00-16.00 arasında siktir ve 10.00-12.00 arasında en fazla görülür (20,22,23). Biz intraserebral ve subaraknoid kanamaların başlangıç zamanını en sık olarak saat 16.01-18.00 arasında bulduk. İntraserebral kanamalar 12.01-20.00 saatleri arasındaki periyotlarda daha sık bulundu. İntraserebral ve subaraknoid kanamaların 16.01-18.00 saatleri arasında pik yaptığı dikkati çekti. Kanamalara bağlı strokların hiçbirinde de başlangıcının hasta uyandığında yani gece uykusu dönemindeki bilinmeyen saatlerde oluşmuş bir vakanın görülmemesi, çok büyük bir kısmının gündüz uyanırken ve aktivite esnasında oluşması özellikle intraserebral kanamalar için spesifik bulunmuştur.

Kan basıncı değişiklikleri intraserebral kanama için önemli bir risk faktörü ve nedenidir (8). Ateroskleroz, diabet gibi damar duvarını etkileyerek tahribine yol açan durumlar da kanama ve enfarkta neden olur. İntraserebral kanamaların çoğunda hipertansiyon hikâyesi vardır. Kan basıncının günün ilerleyen saatlerinde yüksek seyretmesi, hipertansiyona bağlı özellikle de kanamalar için sirkadiyen değişiklik oluşturmaktadır (10,13,28). Subaraknoid kanamada hipertansiyon hikâyesi çoğunlukla yoktur. Spontan intraserebral kanamalarda soğuğa maruz kalma, antihipertansif ilaçların düzensiz kullanılması ve bazı hormonal değişiklikler de sirkadiyen ritmisiteden sorumlu olabilir (22). Normotansiflerde akut kan basıncı artması arteriollerde hasara yol açar, serebral küçük ve derin arterlerde ve arteriyollerde akut vasküler değişiklikler nedeniyle kanamaya zemin olabilir. Bu yüzden intraserebral kanamalarda pek belirgin sirkadiyen değişiklikler yoktur. Subaraknoid kanamada fizik aktivite dışında sirkadiyen değişiklikleri açıklayan önemli faktörler bulunmaz. Hipertansif subaraknoid kanamada kan basıncının sirkadiyen değişmesi strok oluşumuyla paraleldir. Plazma kortizol seviyelerinin saat 07.00'de, katekolaminlerin öğlene doğru pik yaptıkları da düşünülürse, bu diurnal değişiklikler hipertansiyona dolayısıyla da kan basıncına bağlı

stroklara etkilidir. Kanamalarda enfarkta bağlı stroklar kadar mevsimsel değişiklikler mevcut değildir (7,20). Bazı araştırmacılar tarafından kış aylarında intraserebral kanama insidansı ve buna bağlı mortalitenin arttığı gözlenmiştir (19,20,23). Bu soğğun katekolamin deşarjına neden olması ile izah edilmeye çalışılmıştır. Ancak iklim ve vücut ısısının kan basıncına direkt etkisi bulunmamıştır (3,9,22). Bizim hipertansiyon hikâyesini özellikle intraserebral kanamalarda yüksek bulmamız ve intraserebral kanamalar başta olmak üzere bütün stroklarda sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamalarını normal değerlerin üstünde tesbit etmemiz (Sistolik: 161.9 ± 2.19 mmHg, Diyastolik: 96.56 ± 1.39 mmHg) stroklarda hipertansiyonun önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Hipertansiyona bağlı günlük ritmik değişikliklerin ve buna sebep alan faktörlerin strok oluşumundaki sirkadiyen ritim özelliklerini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bizim araştırmamızda intraserebral kanama ve subaraknoid kanamalar ilkbahar mevsiminde diğer mevsimlere göre daha siktir. Ancak fark istatistikî olarak önemli değildi.

Sirkadiyen değişikliklerin miyokard iskemisi ve koroner arter hastalıklarındaki özellikleri incelendiğinde, iskemik değişikliklerden sabah saatlerinde daha çok görülen ST segmentindeki depresyon sorumlu tutulmuştur. Arteriyel kan basıncı gün boyunca sabahtan itibaren artması, plazma katekolamin seviyeleri ve kalp hızındaki değişikliklerin de etkili olduğu belirtilmiştir (21).

Kan basıncı, tromboz ve tromboliz, fibrinolitik aktivite, kan viskozitesi gibi pek çok faktör normal denge için içindeki seyrini etkilemektedir. Bunların bilinmesi strok başlama zamanının belirlenmesinde önemli rol oynayabilir. Strokların sabah saatlerinde artmasını açıklayacak tek bir faktör bulunmamaktadır. Uykudan uyandıktan sonraki birkaç saat içinde strok oranının yüksek olması aktivite ve pek çok kan elemanlarıyla beraber arteriyel kan basıncını etkileyen vasküler nedenlere bağlı fenomenlerin önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bu zamanın ve hastaların uyanma saatlerinin kesin ölçümleri mümkün olmamaktadır. Trombotik, antitrombotik denge ile arteriyel tansiyondaki ani artma veya azalmalar beynin iskemiye duyarlılığında değişme ve vasküler yapıda kanamaya meyilin artmasını sağlar. Bizim

çalışmamızda intraserebral kanama geçiren hastaların strok başlangıcından önce % 31.4'inde hipertansiyon hikayesi vardı ve hastaların klinik muayenede %80'inde hipertansiyon tesbit edildi.

Akut serebral strokların başlamasında sirkadiyen değişikliklerin; arteriyel plaktaki akut değişiklikler, trombus oluşumunu predispoze ederek kan viskozitesinde olan hematolojik değişiklikler ve kan basıncında günlük değişimler ile ani kan basıncı değişik-

liklerine bağlı olabilir.

Serebral stroklarda bilinen risk faktörleriyle birlikte sirkadiyen değişikler de gözönünde bulundurulursa fizyopatolojiye yönelik tedavide etkili sonuçlar elde edilebilir. Günün belirli zamanlarında sirkadiyen değişikliklerin gözlendiği risk teşkil eden saatlerde profilaktik tıbbî tedavi veya koruyucu önlemler alınabilir.

KAYNAKLAR

1. Andreotti F, Oavies GJ, Hackett DR, et al: Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am J Card* 62:635-637,1988.
2. Argentino C, Toni D, Rasura M et al: Circadian variation in the frequency of ischemic stroke. *Stroke* 21:387-389,1990.
3. Bamford JB, Dennis M, Sandercock P, et al: The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke : the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53: 824-829,1990.
4. Brackenridge CJ : Daily variation and other factors affecting the occurrence of cerebrovascular accidents. *J Gerontol* 36:176-179,1981.
5. Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, et al: Seasonal variation in arterial blood pressure. *Br Med J* 285:919-923,1982.
6. Clark CV : Seasonal variations in incidence of brachial and femoral emboli. *Br Med J* 287:1109, 1983.
7. Furlan ÜAJ, Whisnant JP, Elveback ER :The decreasing incidence of primary intracerebral hemorrhage. A Population study. *Ann Neurol* 5:3 67-373,1979.
8. Harrison MJG: Neurological complication of hypertension. In:Aminof MJ (ed). *Neurology and General Medicine*. Churchill Livingstone. New York 1989; pp 107-123.
9. Kase CS: Intracerebral haemorrhage. Non hypertensive causes. *Stroke* 18:590-595, 1986.
10. Keatinge WR, Coleshaw SRK, Cotter F, et al: Increases in platelet and red cell counts blood viscosity and arterial pressure during mild surface cooling: Factors in mortality from coronary and

- cerebral thrombosis in winter. *Br Med J* 289: 1405-1408,1984.
11. Kubova K, Dakurai T, Tamura J, et al: Is the circadian change in hematocrit and blood viscosity a factor triggering cerebral and myocardial infarction. *Stroke* 18:812-813, 1987.
12. Marler JR, Price TR, Clark GR, et al: Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 20: 473-476,1989.
13. Marsh EE, Biller J, Adams HP, et al: Circadian variation in onset of acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 47:1178-1180,1990.
14. Marshall J: Diurnal variation in occurrence of strokes. *Stroke* 8:230-231,1977.
15. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB :Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1: 745-747,1978.
16. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, et al: Circadian variation in the frequency of sudden death. *Circulation* 75:131-138,1987.
17. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, et al: The MILIS study group: Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 313:1315-1322,1985.
18. Muller JE, Tofler GH, Stone PH: Circadian variation and triggers of onset acute cardiovascular disease. *Circulation* 79:733-743,1989.
19. Pasqualetti P, Natali G, Casale R, et al: Epidemiological chronorisk of stroke. *Acta Neurol Scand* 81:71-74,1990.
20. Ramirez LM, Haus E, Lakatna DJ, et al: Seasonal periodicity of spontaneous intracerebral hemorrhage in Minnesota. *Ann Neurol* 8:539-541, 1980.
21. Rocco MB, Campbell S, Nabel E, et al:

Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. Circulation 75:171-184,1987.

22. Sacco RL, Wolf PA, Bharucha NE, et al: Subarchnoid haemorrhage and intracerebral haemorrhage. Natural history, prognosis, and precursive factors in the Framingham study. *Neurology 34:847-854,1984.*

23. Sloan MA, Price TR, Foulkes MA, et al: Circadian rhythmicity of stroke onset intracerebral and subarachnoid hemorrhage. *Stroke 23:1420-1426,1992.*

24. Struck LK, Rodnitzky RL: Periodicity of ischemic stroke. *Stroke 20:1590-1591, 1989.*

25. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, et al: Concurrent morning increase in platelet

aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Eng J Med 316:1514-1518,1987.*

26. Toole JF, Barnette HJ: **Cerebrovascular Disorders.** New York.Raven Press. 1983, pp 13-27, 33-52.

27. Tsementzis SA, Gill SJ, Hitchcock ER, et al: Diurnal variation of and activity during the onset of stroke. *Neurosurgery 17:901-904,1985.*

28. Utterback RA: Hemorrhagic cerebrovascular disease. n: Baker AB, Joynt RJ. **Clinical Neurology.** Revised Edition. Herper. Row Publishers. Philadelphia. 1987 (Vol 2) pp 1-43.

29. Van Der Windt C, Van Gijn J: Cerebral infarction does not occur typically at night. *J Neurol Neurosurg Psychiatry 51:109-111,1988.*