

**T.C.
DICLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE SİRKADİYEN VARYASYON BÖLGESEL KARAKTERİSTİKLERDEN ETKİLENİR Mİ?

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Nizamettin TOPRAK

Dr. Halil KAYMAK

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	1
Önsöz.....	2
Kısaltmalar.....	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
2.GENEL BİLGİLER.....	5
2.1.Akut Koroner Kalp Hastalığının Sirkadiyen Değişimi ve Tetiklenmesi.....	5
2.2. Akut Koroner Kalp Hastalığının Sirkadiyen Varyasyonu.....	6
2.2.1.Miyokart İnfarktüsü.....	6
2.2.2.Ani Kardiyak Ölüm.....	8
2.2.3.Miyokart İskemisi.....	11
2.2.4.İskemik İnme.....	13
2.3.Akut Koroner Sendromların Tetikleyicileri.....	13
2.3.1.Fiziksel Egzersiz.....	13
2.3.2.Mental Stres.....	16
2.3.3.Diğer Muhtemel Tetikleyiciler.....	17
2.4.Tetikleyici Mekanizmaların Fiziopatolojisi.....	18
2.4.1.Patolojik Bulgular.....	18
2.4.2.Fizyolojik Mekanizmalar.....	21
2.5.Korunma İçin Öneriler.....	23
2.5.1.Farmakoterapi.....	23
2.5.2.Kronofarmakolojik Açılar.....	26
3.MATERYAL ve METOD.....	30
4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31
5.SONUÇLAR.....	31
6.TARTIŞMA.....	33
ÖZET.....	39
SUMMARY.....	40
KAYNAKLAR.....	41

ÖNSÖZ

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince her türlü bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, çalışmalarına hoşgörölü, teşvik edici, eğitici ve öğretici kişiliği ile yön veren, hiçbir zaman ilgi ve desteğini esirgemeyen, eğitimime önemli katkılar sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız Sn.Prof. Dr.Nizamettin TOPRAK'a,

Kısa bir süre için de olsa birlikte çalıştığımız hocam Sn.Prof.Dr.M.Salih YILDIRIM'a,

Dahiliye rotasyonlarım süresince bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan hocalarımız Sn.Prof.Dr.Ekrem MÜFTÜOĞLU, Prof.Dr.Fikri CANORUÇ, Prof. Dr.Bünyamin IŞIKOĞLU, Prof.Dr.Halil DEĞERTEKİN, Prof.Dr. Vedat GÖRAL, Doç.Dr. Emin YILMAZ, Doç.Dr.Orhan YAZANEL ve Yard.Doç.Dr.Mithat BAHÇECl'ye,

Kardiyoloji kliniğinde birlikte çalıştığımız Sn. Yrd. Doç. Dr. A.Aziz KARADEDE, Yrd. Doç. Dr.M.Siddık ÜLGEN, Uzm. Dr. Sait ALAN ile tüm asistan arkadaşlarıma, özellikle teknisyen arkadaşım Halim İPEK olmak üzere bütün klinik çalışanlarına, ayrıca her zaman çok büyük desteğini gördüğüm sevgili eşim ve oğlum Deniz'e teşekkür ederim.

Dr.Halil KAYMAK

DİYARBAKIR-1999

KISALTMALAR

- AKÖ : Ani Kardiyak Ölüm
- AMİ : Akut Miyokard İnfarktüsü
- BHAT : Beta-Bloker Kalp Krizi Çalışması
- CAST : Kardiyak Aritmi Baskılama Çalışması
- DM : Diabetes Mellitus
- GISSI-3: İtalyan Miyokard İnfarktüsünde Sağkalım Çalışma Grubu
- ISAM : Akut Miyokard İnfarktüsünde İntravenöz Streptokinaz Çalışması
- ISIS-II : İkinci Uluslararası İnfarktüs Sağkalım Çalışması
- ISIS-4 : Dördüncü Uluslararası İnfarktüs Sağkalım Çalışması
- KAH : Koroner Arter Hastalığı
- KKH : Koroner Kalp Hastalığı
- MILIS : İnfarktüs Çapının Sınırlandırılması Çok Merkezli Çalışması
- Mİ : Miyokard İnfarktüsü
- TRIMM : Miyokard İnfarktüsünün Mekanizması ve Tetikleyicileri Çalışması

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Son zamanlara kadar kronik stabil koroner kalp hastalıklarının akut, potansiyel olarak morbidite ve mortaliteyi arttırıp, iskemik olaylara dönüşümünü sağlayan tetikleyici faktörler hakkındaki bilgiler sınırlı idi. Son 10 yılda tetikleyici faktörlerin önemi ve mekanizmaları konusunda önemli aşamalar kaydedilmiş; akut koroner olayların belirgin bir sirkadiyen varyasyon gösterdiği ortaya konmuştur (1,2). Sirkadiyen ritm üzerinde organizmadaki fizyolojik ve biyokimyasal olayların günlük değişimi, toplumun yapısı, alışkanlıkları ve psikososyal durumu gibi pek çok faktör rol oynamaktadır (3,4). Yapılan birçok çalışmada akut miyokard infarktüsü (AMİ) ağrı başlangıç zamanı sabah 06 ile öğle 12 saatleri arasında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (2,4). Başka bir çalışmada da AMİ'nün sabah saatlerinde sıklığı, adeta zirve oluşturduğu, akşam saatlerinde de yine sıklaşarak ikinci ve daha küçük bir zirve yaptığı belirtilmiştir (5,6). Bunun aksine bazı çalışmalarda sabah ve akşam belirgin zirvelerin olduğu, 6 saatlik gruplarda 18-24 saatlerinde en çok dağılımın olduğu belirtilmiştir (7). Eski miyokard infarktüsü (MI) anamnezi, Diyabetes Mellitus (DM), sigara kullanımı, aspirin, beta-bloker kullanımı ve non-Q MI'nün sirkadiyen ritmi etkileyebileceğini gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır (8-14).

Bu çalışma kendine özgü bir takım karakteristikleri olan bölgemizde AMİ'deki sirkadiyen varyasyonu varsa günlük, aylık ve mevsimsel olarak tanımlamak ve tetikleyici faktörleri araştırmak amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT KORONER KALP HASTALIĞININ SİRKADİYEN DEĞİŞİMİ VE TETİKLENMESİ

Koroner kalp hastalığı (KKH), tüm ölümlerin yaklaşık üçte birinden sorumlu olan ana faktördür. Yüzyılın başlangıcından buyana, akut miyokard infarktüsü (AMİ) insidansı endişe verici düzeyde arttığı için, KKH “20. Yüzyıl hastalıklarının en önemlisi” olarak değerlendirilebilir (15). Son birkaç on yılda, risk faktörlerinin önemli bulguları ve koroner arter hastalığının patogenezi ortaya konmuştur. Bunların ötesinde, farmakolojik, cerrahi ve daha yakın zamanlarda kateter bazlı girişimsel stratejilerin gelişimi ve bunlara başvurulması, akut koroner bir olayla hospitalize edilen hastalardaki sağkalım ihtimalini arttırmıştır. Bununla birlikte, çoğunluğu hemen semptomların başlamasından sonra ve hastane dışında olmak üzere (“ani kardiyak ölüm”), akut miyokard infarktüslü hastaların %50’den fazlası hala ölmektedir.

Koroner kalp hastalığının iki temel manifestasyonu tanınmaktadır. Kronik bir durum olarak selim bir şekilde (stabil anjina pektoris) veya miyokard infarktüsü, ani kardiyak ölüm, anstabil anjina pektoris gibi felaket durumları ile ortaya çıkabilir. Birçok kişinin, semptomlarını yaşayamamasına ve hatta bilmemesine rağmen, koroner arterlerinde aterosklerotik değişiklikler vardır. Hastalığın gelişiminin sessiz karakteri, teşhisindeki zorluklar ve ateroskleroza azaltma veya etkili bir şekilde yok etmede çözümlenmemiş problemlerden dolayı, koroner arter hastalığının önlenmesi zor ve de sınırlıdır. Bundan dolayı, koroner arter hastalığında mortaliteyi azaltmanın en etkili yolu olarak, akut koroner olayları önleme hedefi için çaba sarfedilmelidir.

Son dönemlere kadar kronik stabil KKH’nın, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden akut, dramatik bir olaya dönüşümünü gerçekte neyin tetiklediği hakkında az şey

bilinmekteydi. Son on yıl içerisinde, dıştan tetikleyici faktörler ve bunların patofizyolojik temellerinin tanınması ve hemen ortaya çıkan gelişmeler önemli ilerlemelere yol açmıştır. AMİ'nün başlangıcında belirgin bir sirkadiyen değişiklik ve beraberinde sabah uyandıktan ve kalktıktan sonra artmış riskin gözlemlenmesi, tetiklenme ile ilişkili faktörlerin araştırılması için ideal bir "model" oluşturmuştur. Bu önemli araştırmanın sonuçları, yeni etkili önleyici stratejilerin başlangıcı için güçlü bir dayanak oluşturmaktadır.

2.2. AKUT KORONER KALP HASTALIĞININ SİRKADİYEN VARYASYONU

2.2.1. Miyokard İnfarktüsü:

Vucut ısısı, kan basıncı, hormon düzeyleri gibi birçok fizyolojik parametre için kronobiyojik ritimler gözlenmiştir. Gerçekten insan yaşamının biyolojik güçlerinin birçoğu diüurnal bir şekli takip ediyor gibi görünmektedir. Sadece kısa bir geçmiş zamandan beri, akut koroner sendromların başlangıcında sirkadiyen varyasyon tarif edilmiş ve yeterince dikkat çekmiştir. Bu sirkadiyen şekil, genel olarak belirgin bir sabah piki ve bazen de bunu takip eden ikincil daha küçük bir öğle sonrası piki ile karakterizedir.

Akut koroner arter hastalığının başlangıcında sabah pikinin en şaşırtıcı özelliği belki de, bunun yaygın bir şekilde ancak 1985'li yıllara doğru kabul edilmiş olmasıdır (10). Bu tarihten önce MI'lerinde sabah artışına dair çok sayıda bildirim yapılmış, ancak bu çalışmalar yaygın kabul görmemiştir. Kabul görmemenin birincil sebebi olarak ise bu çalışmalarda, klinik semptomların başlangıcının zamana bağlı olmaması olarak görülmekteydi. Bazı kuşkucular miyokard infarktüsünün ağrı başlangıcının rastgele günün 24 saatine dağılabileceğini, çünkü hastalığın başlangıç safhasında hastanın uyuyor olabileceğini ve hemen uyandıktan sonra semptomların farkına varabileceğini iddia edebilir.

MI'nün gerçekten sabah saatlerinde daha fazla meydana gelebileceğini gösteren kanıtlar, MI'nün başlangıcını objektif olarak kreatin kinazın kanda görülme zamanıyla

değerlendiren iki çalışmadan gelmektedir (10,11). Bu çalışmalar, Mİ zamanı için esas gösterge olarak ağrıyı ele alan yukarıda belirtilen çalışmalara karşı çıkışları yenilgiye uğratmıştır.

“İnfarktüs Çapının Sınırlandırılması Çok Merkezli Çalışması” (MILIS)’ ında Mİ’nün başlangıç zamanını değerlendirmek amacıyla 849 hastada ardışık kreatin kinaz miyokardiyal bant (CK-MB) ölçümleri yapılmıştır (10). Mİ’nün başlangıcının CK-MB başlangıç yükselmesinden dört saat önce meydana geldiği varsayılmıştır. MILIS araştırmacıları daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak ağrı başlangıç sıklığının 6:00-12:00 arasında anlamlı olarak arttığını ve bu altı saatlik dönemdeki Mİ sıklığının diğer üç, altı saatlik intervalden 1.28 kere daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (10). Bu sonuçlar “Akut Miyokard İnfarktüsünde İntravenöz Streptokinaz” (ISAM) çalışmasındaki 1741 hastada da doğrulanmıştır (11). Mİ’nin meydana gelme olasılığının sabah 8:00 ve 9:00 saatleri arasında, gece yarısı ve gece 1:00 arasında meydana gelme olasılığına göre dört kat fazla olduğu görülmüştür. “İkinci İntravenöz Streptokinaz ve İnfart Sağkalım” (ISIS-II) çalışmasının analizleri coğrafik dağılım,ırk ve yaşa göre benzer sirkadiyen pattern göstermiştir (8). Bunu izleyen bir çalışma Mİ sıklığındaki artışın zamanla ilgili bir sonuç olmaktan öte, uyanmayı izleyen ilk dört saatlik zaman dilimine sığdırılabileceğini göstermiştir (3). Karakteristik sirkadiyen ritm sigara veya kahve içmeyenlerde de içenlerdeki kadar belirgindir. Bu da bu alışkanlıkların sabah pikini açıklayamayacağını gösterir (10). Daha ileri çalışmalar AMİ’nin benzer sirkadiyen değişkenliğini –aynı temel özellikleri gösterdiğini- belgelemiştir (6,9,12). Bununla birlikte diabetes mellitus, non-Q dalga Mİ ve betabloker ve aspirin tedavisi altındaki hastalar gibi bazı hasta alt gruplarında sirkadiyen değişkenlik görülmeyebileceği veya tüm gün boyunca daha farklı bir sirkadiyen değişiklik görülebileceği gösterilmiştir.(8-14).

Yukarıda bahsedilen Mİ ‘nde sirkadiyen değişkenlik analizleri, vardiya işçileri ve erken veya geç uyanan kişiler gibi dinlenme aktivite şemaları farklı birey gruplarından

oluşmaktadır. Bu nedenle, bu bulgular sonradan Mİ'nün artmış riskinin gerçekten aktivitenin başlangıcından sonra meydana gelip gelmediğini anlamaya yarayacak şekilde saflaştırılmıştır. Hastalardan elde edilen ve uyanma zamanı ile Mİ'nün başlangıç saati arasındaki ilişkiyi gözönünde bulunduran ayrıntılı bilgiler temelinde, uyanma vaktine göre düzeltilmiş analizler yapılmıştır (16,17). Sonuçlar uyanma ve ayağa kalkmadan sonraki ilk üç saatin hastalığın artmış riskinin görüldüğü temel saatler olduğunu göstermektedir.

AMİ başlangıcı ile uyanışı izleyen saatler arasındaki objektif kanıtın ortaya konması bu ilişkinin biyolojik yönü hakkında ilginç sorular sorulmasına neden olmuştur. Asıl ilgi vucut ısısı, plazma katekolamin düzeyleri ve artmış sempatik aktivitenin uyardığı, kan basıncındaki sabah piki ve kalp hızındaki artış, trombosit kümeleşmesindeki artışla birlikte olan fibrinolitik aktivite azalması gibi belirgin endojen günlük ritmlerin rolü üzerinde odaklaşmıştır (18). En önemlisi Mİ başlangıcının sirkadiyen ritmine neden olan süreçlerin tanınıp modifiye edilebileceği gerçeğinin, benzeri katastrofik olayların geciktirilmesi veya önlenmesinde potansiyel bir stratejiyi temsil edebileceğidir (10).

2.2.2 Ani Kardiyak Ölüm (AKÖ)

AMİ'nün sirkadiyen değişkenliği ile karşılaştırıldığında, AKÖ'de sabah artışı benzer bir bilimsel -ama yanlış- izah ile gözardı edilmiştir. İyi bilinen gerçek olan, hastaların sıkça yatakta ölü bulunması olayı, AKÖ sıklığında sabah artışına değil de, uyku saatlerinden sonra rastgele bir zamanlamayla araştırılmış ölüm ihtimalinde artışa bağlanmıştır.

Ölümcül olmayan AMİ'leri için yukarıda bahsedilen bulgular, AKÖ olaylarının açıklanmasında büyük öneme sahiptir. Ölümcül olmayan Mİ'leri hatırı sayılır düzeyde morbiditeye yol açıyorken, sanayileşmiş Batı toplumlarındaki tüm ölümlerin yaklaşık %15'ine yol açan AKÖ olayı, ölüm olaylarında en önemli payı almaktadır. Bunun da ötesinde AKÖ ve ölümcül olmayan Mİ arasında belirgin bir şekilde kesişim vardır. Otopsi bulgularından açıkça görülmektedir ki, AKÖ olaylarının yaklaşık üçte biri, Mİ'nün simgesi

olan trombozla, akut total koroner oklüzyondan kaynaklanmaktadır (19-21). AKÖ'den sonra canlandırılan hastaların bulguları bu patolojik bulguları destekler niteliktedir (22). Böylece bir çok vakada ölümcül olmayan Mİ ile AKÖ arasındaki tek fark, meydana gelmesi halinde ölümcül olmayan bir Mİ'ne yol açacak olan, AKÖ'e maruz kalan bireylerin ölümcül bir aritmi veya ani kalp yetmezliğine maruz kalmış olmalarıdır. Koroner trombozisle birliktelik gösteren bu AKÖ olaylarına ilaveten, primer elektriki anormallikler, valvüler hastalıklar, hipertrofik kardiyomiyopati ve diğer altta yatan hastalıklara bağlı AKÖ olaylarında görülmektedir.

AKÖ'ün sirkadiyen değişkenliğinin ilk doğrudan kanıtı,1987 yılında Massachusetts popülasyonunda ölüm kayıtlarının analizinden kaynaklanmaktadır (23). AKÖ; kardiyak hastalıktan kaynaklanan ve semptomların başlangıcından sonra bir saat içinde ve hastane dışında meydana gelen ölüm olarak tanımlanmıştır. Muhtemelen AKÖ olduğu düşünülen toplam 2203 vak'a kaydedilmiştir. Bu popülasyondaki AKÖ'ün gün içindeki zamanı, sabah 9:00'dan 11:00 saatlerine kadar görülen primer bir pik ile birlikte, aynen yukarıda ölümcül olmayan Mİ'leri için tanımlandığı gibi öğleden sonra geç saatlerde gerçekleşen minör bir ikinci pik şeklinde apayrı bir sirkadiyen değişkenlik göstermiştir.

Bu çalışmanın bir kısıtlaması, sadece ölüm kayıtlarından elde edilen bilgilere dayandırılmış olmasıdır. Böylece Framingham Kalp Çalışması'nda AKÖ'ün gün içinde zamanını dikkate alan ek bir analiz yapılmıştır (24). Toplam 264 birey semptomların başlangıcından sonra 1 saat içinde meydana gelen, görgü tanıklı kesin kardiyak ölüme maruz kalmıştır. Bu bireylerde sirkadiyen değişkenlik analizi, sabah boyunca AKÖ'nün rölatif riskinde yaklaşık 3 katlık bir artış ve gece boyunca düşük bir insidans olduğunu göstermiştir. Eğer bütün muhtemel AKÖ'ler analize dahil edilmiş olsaydı (AKÖ'den dolayı ölmüş olabilecek, ancak görgü tanığı olmayanlar), gece boyunca görülen azalma elimine olmuş olacak, ancak sabah piki hala belirgin olacaktır.

Son zamanlara ait geniş ölçekli seçilmemiş bir popülasyonda yapılan ve 1019 primer kardiyak arrest kurbanını içeren prospektif bir çalışmanın sonuçları da, hastane dışı AKÖ'lerde sabah pikinin varlığını göstermiştir (25). AKÖ'ün sirkadiyen değişkenliği üzerine yapılmış bir çalışma ise, hemen semptomların başlangıcından sonra acil hekimleri tarafından alınan EKG kayıtlarına dayandırılmıştır (26). Başlangıç ritmi olarak ventriküler fibrilasyon gösterenler belirgin bir sirkadiyen değişkenlik gösterirken, başlangıçta elektromekanik dissosiasyon veya asistoli gösterenlerde sirkadiyen değişkenlik rölatif olarak tüm gün içinde dağılım göstermiştir (27). Benzer bir şekilde Mİ sonrası ventriküler taşikardi görülen hastalarda da sirkadiyen değişkenlik belgelenmiştir (27). AKÖ'ün başlangıcının tetiklenmesini araştıran çalışmada önemli bir ileri adım ise, kişisel olarak uyanma vaktine göre düzeltme yapılmasıdır (28). Zamanlama, ölünün aile bireyleri veya bu olayı tarif eden diğer görgü tanıklarının verdiği bilgilere dayandırılmıştır. Massachussetts genel popülasyonunda yapılan bir çalışmada AKÖ'ün en çok uyandıktan sonraki 3 saat içinde meydana geldiği gösterilmiştir; bu durum Mİ çalışmasında elde edilen gözlemlere benzerlik göstermektedir. Kişisel uyanma saatlerine göre düzeltme yapıldığında, AKÖ riski uyandıktan sonraki ilk 3 saat boyunca günün diğer saatleri ile karşılaştırıldığında hemen hemen 3 kat daha fazladır. "Kardiyak Aritminin Baskılanması Çalışması" (CAST)'nın analiz sonuçları da, AKÖ'ün uyandıktan sonraki 2 saat içersinde başladığını göstermiştir (29). Çalışmalarda bildirilen sabah pikleri AKÖ nedenleri ile ilgili daha önce öne sürülmüş olan en çok kabul gören 2 teori ile uyumludur. Sempatik aktivitedeki sabah artışı, fatal aritmilere yol açacak şekilde elektriksel kararsızlığı arttırmakta iken, alternatif olarak uyanma ile kan basıncında görülen yükseliş, koroner arter tonusu ve trombosit kümeleşmesindeki sabah artışları da aterosklerotik plak rüptürü riskini arttırabilmektedir (23,24).

2.2.3. Miyokard İskemisi

Ambulatuvar ST segment monitorizasyonunun ilerlemesi, miyokard iskemisinin elektrokardiyografik temel göstergesi olan geçici ST segment değışiklikleri çalışmalarını kolaylaştırmıştır. Bu metod yoluyla, miyokard iskemisinin sirkadiyen değışkenliği, farklı hasta gruplarında detaylı olarak monitörize edilebilir ve tanımlanabilir.

Geçici miyokard iskemisinin zamanlaması, AMİ ve AKÖ başlangıç zamanlamasıyla çok fazla benzeyen bir sirkadiyen değışkenlik göstermektedir (30). Bu durum günlük yaşam süresi boyunca görülen geçici iskemik ataklar ve koroner arter hastalığının son noktaları arasında doğrudan bir neden-sonuç ilişkisini göstermekle birlikte, en azından, yaygın birtakım tetikleyicilerin olabileceğini göstermektedir. Miyokardiyal iskeminin benzer bir sirkadiyen şeklinin olduğu diğer birçok yazar tarafından da gösterilmiştir (3,31,32). Bununla birlikte altta yatan patofizyolojiye göre miyokardiyal iskeminin farklı bir zamanlaması vardır (31). Kronik stabil angina pektorisli hastalarda, sirkadiyen pattern, Mİ ve AKÖ'dekine benzer bir şekilde sabah boyunca pik göstermektedir. Oysaki Prinzmetal anjinalı hastalarda görülen iskemik epizodların gece meydana gelmesi daha olasıdır (31).

Birçok çalışma dış aktivite ve miyokardiyal iskeminin başlangıcı arasındaki ilişki üzerinde odaklanmıştır. Stabil KAH olanlarda iskemik aktivitenin sabah saatlerindeki piki, özel olarak uyanma vakti ve aktiviteye başlama ile ilişki kurulduğunda çok daha belirgin hale gelmektedir (32). Parker ve çalışma arkadaşları, stabil KAH'lı 20 bireyi ambulatuvar miyokardiyal iskemik aktiviteyi araştırmak amacıyla 10 plesabo kontrollü bir çalışmaya dahil etmiştir (33). Çalışmanın plesabo fazı boyunca normal aktiviteler birgün sabah saat 8:00'da başlatılırken, diğer gün sabah saat 10:00'da uyanma ve aktivitenin başlatılması ise saat 12:00'ye ertelenmiştir. Düzenli aktivite gününde sabah saatlerinde kalp hızında artış ve sabah 8:00'de başlayan iskemik aktivite görülmüştür. Aktivitelerin geç başlatıldığı gün ise, kalp hızı ve fiziksel aktivitenin başlamasına eşlik eden iskemik atakların artışında dört saatlik bir sarkma görülmüştür. Bu çalışma bilinen kardiyovasküler cevaplarda uyanma ve aktiviteye

başlama zamanlarında yapılan değişiklikler ile ne kadar kolay bir şekilde değişme yapılabileceğini göstermektedir.

Kardiyovasküler hastalığın sirkadiyen değişkenliğine yönelik birçok çalışma sabah uyanma vakitleri üzerinde odaklanmaktadır. Bununla birlikte, iskemik epizodların çoğunluğunun uyandıktan ve aktiviteye başladıktan sonraki birkaç saat içinde meydana gelmediği, aynı zamanda günün diğer periyotlarında da meydana geldiği dikkate alınmalıdır. Son çalışmalar, çeşitli çevresel stresler, ek dinlenme periyotları ve çalışmanın zaman şekillerindeki değişikliklerin, KAH'lı bireylerde miyokardiyal iskeminin sirkadiyen değişkenliğini belirgin bir biçimde değiştirebileceğini göstermiştir.

Öğle sonrası kısa bir uykunun (Siesta) hemodinamik etkileri normal bireylerde değerlendirilmiştir (34). On bireye 48 saat boyunca ambulatuar kalp hızı ve kan basıncı monitörizasyonu uygulanmış; bu periyot boyunca bir öğle yemeğinden sonra iki saatlik bir siesta ve ardından çalışmaya dönüş ve bir sonraki gün öğle yemeğinden hemen sonra işe dönmek üzere randomize edilmiştir. İki saatlik siesta, miyokardiyal oksijen ihtiyacı determinantlarında belirgin düşmeyle sonuçlandı. Siestadan sonra uyanma ve kalkma, sabah vakitlerinde uyanma ve aktiviteye başlamada gözlenen kalp hızı ve kan basıncı değişiklikleri benzer değişikliklere yol açmıştır (34). Yatkın bireylerde, bir siestayı takiben uyanmanın aynen sabah saatlerinde olduğu gibi iskemiği yaratmasının muhtemel olduğunu varsaymak mantıklı görünmektedir.

Aynı yazarlar, senfoni orkestrası mensuplarında son prova ve canlı aktivitelerin olduğu günlerde 24 saatlik ambulatuar monitorizasyon uygulamıştır (35). Bu grup çalışmalarının önemli bir kısmını gece boyunca yaptıkları için seçilmiştir. Bu bireylerde kalp hızı aktivitesindeki ilk pik, sabah saatlerinden daha ziyade akşam saatlerinde meydana geldi. Bu bulgular, eğilimli hastalarda miyokardiyal iskeminin, primer olarak fiziksel ve mental aktivite gibi en önemli çevresel faktörler süresince meydana gelebileceğini tekrar düşündürmektedir.

Tüm bu çalışmalar, KAH olanlarda tüm 24 saatlik peryod boyunca uygun anti-iskemik korumanın önemini vurgulamaktadır. Uyandıktan ve aktiviteye başladıktan hemen sonraki saatler esas risk peryodu olmakla birlikte, anti-iskemik koruma günün tüm saatleri için gerekmektedir. KAH'lı bireylerde optimal korunma için tedavi şeması çizilirken hastaların günlük rutin davranış şekilleri gözönünde bulundurulmalıdır.

2.2.4. İskemik İnme

İnmeli hastalar üzerine yapılan bir çalışmada 4 merkezdeki nörologlar 3 yıl içinde iskemik inme ile gelen 1200'den fazla hasta hakkında bilgi toplamışlardır (36). Bu bilgilerin analizinde uyanık hastalarda sabah 10.00-12:00 arasında inmelerin günün herhangi bir 2 saatlik aralığından daha fazla olduğunu görülmüştür. İskemik inmelerin sıklığı 8:00-12:00 arasında en fazla iken, öğleden sonra ve erken akşam saatlerinde düşmektedir. Sirkadiyen model aspirin, dipiramidol veya warfarin kullanımı, hipertansiyon öyküsü veya gelişteki kan basıncı düzeyi ile değişmemekte idi. Sabah piklerindeki baskınlığın plazma viskozitesi, hematokrit ve trombosit kümeleşmesindeki sabah pikleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir (36).

2.3. KORONER SENDROMLARIN TETİKLEYİCİLERİ

2.3.1. Fiziksel Egzersiz

Dış faktörler uzun zamandan beri kardiyak olayların tetikleyicileri olarak gözlenmişlerdir. Antik çağ tarihi, Pheideippides'in Marathon'dan Atinaya M.Ö. 492 yılındaki efsanevi koşusu gibi, kalp atağını tetikleyen olaylardan bahsetmektedir. 1910 yılında Rus terapistlerin 1. Kongresinde "dik bir birkaç merdiven çıkmak ve heyecanlı bir kağıt oyunu, doğrudan Mİ'ne yol açan olaylar olarak rapor edilmiştir (37). Hekimler hastalarından, fiziksel egzersizden, duygusal bozukluklara, seksüel aktiviteden, alışılmadık strese kadar değişmek üzere kalp ataklarının muhtemel tetikleyicilerine ait bilgileri sorgulamak zorundadırlar. Mİ ve

AKÖ'ün dış tetikleyicilerinin önemini değerlendirirken aşağıdaki anahtar sorular cevaplandırılmak zorundadır:

ı)Tek başına bir şans olmaktan öteye, dış tetikleyicilerle kardiyak hastalığın başlangıcı arasında bir ilişki var mıdır?

ıı)Tetikleyicilerin sıklığı ve tipleri nelerdir?

ııı)Tetikleyicilerin meydana gelişi ve hastalığın başlangıcı arasındaki zaman aralığı ne kadardır?

ıv)Dış tetikleyiciler ve hastalık başlangıcı arasındaki patofizyolojik bağlantı nedir?

v)Tetikleyiciler ve bunların yol açtığı facialar nasıl önlenir?

Hasta popülasyonlarındaki birçok retrospektif raporlar hasta gruplarının belirgin bir oranında muhtemel tetikleyicilerin varlığına işaret etmektedir. MILIS çalışmasında, 849 hastanın yaklaşık %50'sinde hastanın kendisi, emosyonel çöküntü ve fiziksel aktivite dahil olmak üzere bir veya daha fazla muhtemel tetikleyiciye maruz kaldığını rapor etmiştir (38). Benzer oranlar diğer klinik çalışmalarda da rapor edilmiştir(16,39). Ağır fiziksel egzersizin AMİ başlangıcına yol açabileceğini düşündürten çok sayıda olgu bildirimini vardır. Ancak ne ağır fiziksel egzersizle AMİ'nin başlangıcı arasındaki ilişkiyi ölçmek, ne de tetikleyicilerin riskini değiştirebilecek faktörleri araştırmak her zaman kolay olmamıştır.

Bu raporların tümü uygun kontrol bilgilerinin yokluğundan yakınmaktadır. Geriye dönüp bakıldığında hastalığın nedenini bulmaya çalışan kişinin, hastalık başlangıcını, muhtemel bir tetikleyici dış faktörünün sıklık ve önemini fazla tahmin etmiş olması olasıdır. Bunun da ötesinde, rapor edilen tetikleyici tiplerinin çoğu nonspesifik karakterdedir, çünkü bunlar çoğunlukla, hastalık başlangıcına yol açmaksızın meydana gelmektedir. Böylece tetikleyicinin önemini değerlendirirken uygun bir kontrol stratejisi gerekecektir. Önceki raporların zayıflıkları son olarak yayınlanan iki çalışmada belirtilmektedir. Bunlardan "Miyokard İnfarktüsünün Mekanizması ve Tetikleyicileri" (TRIMM) çalışması Almanya'da

yürütülmüşken, diğeri “Başlangıç Çalışması” (Onset Study) Amerika Birleşik Devletlerinde yürütülmüştür (28,40). Bu iki çalışmadan her birinde binin üzerinde hasta ile AMİ nedeni ile hastanede yattıkları süre içersinde görüşme yapılmıştır. Görüşmeler, Mİ'nün klinik başlangıcını inceleyen saatlerde hastaların aktiviteleri üzerinde odaklanmıştır (41).

Hem Alman ve hem de Amerikan çalışmaları ağır fiziksel egzersizi, altı metabolik ekivalana (METs) eşit veya daha fazla pik egzersiz olarak tanımlamışlardır. Bir MET sakin olarak oturan bir kişinin enerji sarfi olarak tarif edilmektedir ve yaklaşık olarak her bir kilogram vucut ağırlığı için her bir saat boyunca yaklaşık 3.5 ml oksijen alımına denk gelmektedir.

Mİ'nün başlangıcında ağır fiziksel aktivite, TRIMM ve Onset çalışmalarında rölatif risk sırası ile %7.1 ve %4.4 olarak rapor edilmiştir. Fiziksel egzersizle ilgili rölatif risk, farklı cinsiyet ve hasta gruplarında benzerdir. Bununla birlikte, bu risk, ağır fiziksel aktivitenin olağan sıklığına göre büyük oranda değişme göstermektedir. TRIMM çalışmasında ortalama olarak haftada 4 saatten daha az ağır egzersizle uğraşan kişilerde rölatif riskler 6.9 ile, her bir hafta için ağır egzersizle 4 saatten fazla uğraşanlarda ise sadece 1.3 idi. Onset çalışmasında ise rölatif riskler her hafta başına ortalama 1 kereden daha az ağır fiziksel egzersizle meşgul olan kişilerdeki 10.7 rölatif riskten, her hafta ortalama olarak 5 kereden fazla ağır fiziksel egzersizle uğraşan kişilerdeki 2.4 oranına kadar değişmekte idi.

Bu ve diğeri sonuçlar baz kabul edilerek Mİ üzerinde fiziksel aktivitenin daha iyi anlaşılmasına yönelik sonuçlar elde edilmiştir. Düzenli fiziksel aktivitenin yararlı etkileri vardır ve uzun dönem perspektiften bakıldığında KKH'dan ölümü azaltmaktadır (42). Bununla beraber akut fiziksel egzersizin özellikle antremansız koroner kalp hastalıklı bireylerde uygulandığında, Mİ'nü bariz olarak tetikleme riski vardır.

AKÖ'ün tetikleyicilerinin araştırılması, Mİ'nün tetikleyicilerinin araştırılmasına göre çok daha fazla güçtür. Çünkü kurbanın ölümü genellikle olayın gelişimi ve hastalık

başlangıcından önceki saatlere ait bilgilerin ilk elden sağlanması ihtimalini elimine etmektedir. Olayın görgü tanıkları, aile bireyleri veya ölüm ortamında bulunan kişilerden elde edilen bilgiler güvenilir olmayabilir. Kardiyak arreste maruz kalan hastaların sadece küçük bir kısmı başarılı bir şekilde canlandırılmakta ve önceden meydana gelen olaylara ait hafızaları sıklıkla bulanık olmaktadır. Son olarak AKÖ tanısını doğrulamak sıklıkla zor bir iştir, çünkü AKÖ genelde spesifik semptomlar veya otopsi sonuçları ile birlikte değildir.

Daha önceki birçok çalışma fiziksel aktivitenin AKÖ'ü tetiklemedeki rolünü önermektedir. İkinci Dünya Savaşı sırasında askerlerin aşırı egzersiz sonrası ve sonrasında bilinmeyen nedenlerle ani ölüme sıkça maruz kaldıkları gözlenmiştir (43). Fiziksel aktivitelerden, bahçecilik ve odun kesme gibi karışık izotonik ve izometrik egzersizler, jogging ve racquet sporları gibi izotonik egzersizler ve ağır kaldırma veya itme gibi izometrik egzersizlerdir (40). Son zamanlarda dağa doğru uzun tırmanış, tepeden aşağı kayak yapmanın da AKÖ riskini arttırdığı gösterilmiştir (44). Çok sayıda yayınlanmış diğer raporlarda özel spor olayları ile AKÖ arasında insidansa ilişkin sayılar verilmektedir. Organize kitlesel koşu olaylarında AKÖ riski, tek başına tesadüfe göre yaklaşık 15 ila 1000 kat arası daha fazla olmaktadır, rugby ve kır kayağı ise benzerlik göstermektedir (45-47).

2.3.2. Mental Stres:

Kızgınlık veya duygusal çöküntü gibi çeşitli emosyonel ve stresli olayların AMİ'nün başlangıcını tetikleyebileceğine dair çok sayıda anekdot nitelikli raporlar mevcuttur. Onset Çalışması'nda 1000'in üzerinde hastada öfke patlamalarına ait bilgiler toplanmıştır (48) Öfke şiddeti 1'den (sukunet) 7'ye (hışım-hırs) kadar bir skala üzerinde belirlenmiştir. Dördüncü derecenin üzerindeki öfke düzeyleri, hastaların yaklaşık %14'ünde, Mİ'nün başlangıcından önceki 26 saat içerisinde rapor edilmiştir.

Mental stresin AKÖ'ü tetiklemedeki rolünün değerlendirilmesi, mental stresi değerlendirmedeki güçlüklerden dolayı, fiziksel stresin rolünü değerlendirmekten çok daha

güçtür (49). AKÖ'ün tetikleyicisi olarak mental stresi ele alan araştırmaların çoğu, uygun kontrol bilgilerinin yoksunluğu ve psikososyal stresin uygun ölçütlerinin olmaması gibi metodolojik sınırlamalardan dolayı engellenmiştir. Bu sınırlamalar akılda tutulmakla birlikte, yine de birçok retrospektif çalışma, bilgi verenlerin belirttiklerine göre ya akut olarak ani kardiyak hastalıktan önce veya olaydan önceki haftalar boyunca yaşam stresini belirtmiş olmaları önemlidir (49,50). Bir prospektif çalışma yaşam stresi ile sonradan AKÖ'e yol açan bir risk faktörü olan sosyal izolasyon arasında ilişki bulmuşlardır. Kontrol bireyleri ile karşılaştırıldığında, Mİ sonrası nonspesifik girişim programlarına katılan hastalarda hastane dışı uzun dönem mortalite hızının bariz olarak düşük olduğunu rapor eden araştırmacılar tarafından, psikolojik semptomlarla AKÖ riskinin körelasyon gösterdiği öne sürülmüştür (51).

Yüksek düzeyde depresyon, tip B davranış paterni ve değişime düşük nabız hızı reaktivitesinin kardiyak arrestlerin önemli belirleyicileri olduğu rapor edilmiştir (52). Tip A davranış paterninin, Mİ sonrası hastaların takip süreci boyunca, AKÖ'ün diğer önemli bir belirleyicisi olduğu belirtilmiştir (49). Daha yakın çalışmaların ön analizleri, tip A davranış şeklinin bir elamanı olan emosyonel uyarılabilirliğin AKÖ ile tek başına tip A davranış şeklinden daha da güçlü bir ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir.

2.3.3. Diğer Muhtemel Tetikleyiciler:

Seksüel aktivitenin Mİ ve AKÖ'ün her ikisini de tetikleyebileceğinden şüphe edilmiştir. Onset Çalışması son zamanlarda seksüel aktivitenin şiddetini, Mİ'nün muhtemel bir tetikleyicisi olarak araştırmıştır (53). Mİ'nün başlama riski, seksüel aktiviteyi izleyen 2 saat boyunca, bazal riske göre 2.1 katına kadar daha yüksektir. Bununla birlikte her ne kadar seksüel aktivite Mİ akut riskini ikiye katlasa da mutlak risk farklılığı küçük olduğundan seksüel aktivitenin etkisi önemsizdir, risk geçicidir ve aktivite rölatif olarak seyrektiler.

Diğer birçok dış olayda, kardiyak olayların muhtemel dış tetikleyicileri olarak rapor edilmiştir. 1981 yılında Atina'da meydana gelen depremi takip eden günlerde oluşan kardiyak

olayların sayısı, depremden bir yıl önceki bir kontrol çalışması ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde artış göstermiştir (54). Benzer biçimde 1994 Haziran ayında Büyük Kaliforniya depremi günlerinde, takip eden günlerle karşılaştırıldığında Mİ ve AKÖ riskinde aşırı bir artış görülmüştür (51). Savaşta yoketme tehdidinin de aşırı sayıda akut kardiyak ölümlere yol açtığı rapor edilmiştir (56). Körfez savaşı süresince Irak'ın İsrail'e ilk misilleme tehditlerinde ve özel olarak da başlangıç misilleme saldırılarının olduğu günlerde, Tel Aviv popülasyonunda kardiyak ölüm riskinde artış belgelenmiştir (56). Tipilerin meydana gelişinin de kardiyak mortalitede artışla ilişkili olduğu gözlenmiştir (57). Kardiyovasküler ölümlerin sayısında artışa yol açtığı ifade edilen diğer doğal çevresel güçlerden biriside, 1995 yılında Chicago adalarında görüldüğü gibi majör sıcak dalgalarıdır (58).

Hastalık oluşmasındaki değişkenlik sirkadiyen paternlerle kısıtlanmış değildir. Güney Almanya'da popülasyon bazlı yapılan bir çalışmada (59), pazartesi günlerinde pik risk olmak üzere, Mİ'nün haftalık değişkenliği rapor edilmiştir. Bu haftalık değişkenlik özellikle çalışan popülasyonda belirgindir, oysaki çalışmayan alt gruplarda (emekliler gibi) hafta içinde daha fazla dağılım gözlenmektedir. Çalışan popülasyon pazartesi işe döndüğünden, haftasonundan çalışma haftasına geçiş bu fenomenin altında yatan neden olabilir.

İklimsel faktörlerin de KAH'nı etkilediği gözlenmiştir (60-62). Son zamanlarda yapılan popülasyon bazlı bir çalışmada gösterildiği gibi, kış ayları boyunca, yaz ayları ile karşılaştırıldığında kardiyak mortalite artış göstermektedir.

2.4. TETİKLEYİCİ MEKANİZMALARIN PATOFİZYOLOJİSİ

2.4.1. Patolojik Bulgular:

Akut iskemik sendromların altında yatan patofizyolojik değişiklikler, geçmiş on yıllar boyunca derin araştırmaların odağı olmuştur. Mİ sonrası otopsi sonuçları, hastalıklı koroner arterde tipik olarak 3 yapısal anormalliği ortaya koymaktadır.

1. Kapsülü rüptüre olmuş bir aterosklerotik plak

2. Tıkayıcı arteriyel trombüs.

3. Arteriyel endotel hasarı.

Bu değişikliklerin hepsi, tipik olarak hemen hemen bütün Mİ ve AKÖ vakalarının çoğunluğunda meydana gelir (63). Plak rüptürü, kronik stabl anjinadan akut koroner sendroma geçişte bir anahtar rolü oynuyor gibi görünmektedir. Hatta bazı gözlemler, sonucu belirleyen faktörün stenozun ciddiyeti değil de, stenozun tipi (örneğin plak bileşimi) ve kollateral gelişiminin yaygınlığı olduğuna işaret etmektedir (64).

Ateroskleroz, ateromatöz materyal ve sklerotik doku olmak üzere, 2 ana bileşen ile karakterize içsel bir hastalıktır. Bunlardan ateromatöz materyal lipitten zengin ve yumuşak iken, sklerotik doku kollajenden zengin ve serttir. Boyutlar anlamında, sklerotik bileşen genellikle baskındır oysaki; ortalama stenotik koroner plağın %20'den daha azını oluşturan ateromatöz bileşen daha az yer kaplamaktadır (20,63). Bununla beraber, anstabl koroner sendromlardan sorumlu koroner arter lezyonlarında, genellikle belirgin bir ateromatöz komponent mevcuttur. Bu bileşen tehlikelidir, çünkü plakları yumuşak hale getirerek destabilize eder ve onları vulnerabl ve yırtılmaya eğilimli hale getirir.

Plak yırtılması riski, fibröz kapsülün kalınlığı ve kollajen içeriğine ve plağın devam etmekte olan yüzeysel enflamasyonuna bağlı olarak da artış gösterir. Plak rüptürü, kapsülün yoğun bir şekilde makrofajlarla infiltre olduğu ve dolayısı ile en zayıf olduğu en ince yerden meydana gelir (63). Plak yırtılması, aynı zamanda plak alanında etki eden dış güçlere bağlıdır (65). Fibröz kapsül, arter duvarına longitudinal, radyal ve çevresel yönlerden etki eden birçok mekanik ve hemodinamik kuvvete maruz kalmaktadır. Arteriyel basıncın ve damar yarıçapının bir sonucu olarak intrakoroner basınç, akut olarak plak yırtılması riskini arttıran kuvvetler uygulayabilir. Vulnerabl (hassas) bir plağın varlığı, dış tetikleyicilere bağlı plak yırtılması için önkoşuldur. Eğer koroner arterlerde vulnerabl plaklar mevcut değil ise, potansiyel tetikleyicilerin etkileyebileceği, yırtılmaya eğilimli bir substrat mevcut değildir demektir.

Koroner tromboz, arteriyel duvar ile akan kan arasındaki bir etkileşimin sonucudur. Akut koroner sendromlardan sorumlu olan trombüslerin yaklaşık %75'i trombojenik materyalin akan kana maruz kalmasına yol açan, plak rüptürü nedeni ile presipite olmaktadır. Trombotik cevabı belirleyen üç major olay vardır;

- 1-Trombojenik plak materyalinin karakter ve yaygınlığı,
- 2-“Shear stres” ile indüklenen platelet aktivasyonuna yol açan stenoz derecesi,
- 3-Plak yırtılması anındaki gerçek sistemik koagülasyon ve fibrinolizis dengesizliği.

Ateromatöz materyal sadece en vulnerabl plak bileşeni olmayıp aynı zamanda en trombotik bileşen olma niteliğini de taşımaktadır. Ateromatöz bileşen, diğer plak bileşenlerine göre yaklaşık altı katı kadar daha fazla trombojeniktir. Bu yüksek trombojeniteden sorumlu madde hala bilinmemektedir, ancak doku faktörü bir adaydır (63). Luminal trombüs oluşumu muhtemelen “shear stres” ile indüklenen platelet aktivasyonuna bağlı olarak, stenozun artan dereceleri ile birlikte artış gösteriyor gibi görünmektedir. Gerçekten de bir platelet trombüsü, kan hızının ve shear kuvvetlerinin en fazla olduğu ciddi bir darlığın içinde, oluşabilir ve büyüyebilir. Ek olarak, insan aortik aterosklerotik plakları üzerinde yapılan reperfüzyon çalışmalarından elde edilen son bilgiler, maruz kalan yüzeydeki düzensizliklerin trombojeniteyi etkilediğini göstermektedir (63).

Platelet agregasyonu, plazma fibrinojeni ve fibrinolitik aktivite gibi sistemik trombojenik faktörler, AMİ'nün gelişimi ile ilişkilidirler (66). Bu durum, plak yırtılması esnasında koagülasyon ve fibrinolizis arasındaki gerçek dengenin, trombotik cevap oluşumunda temel bir rol oynadığını göstermektedir.

Koroner arter endoteli, akut koroner hastalığın başlangıcına katkı sağlayan üçüncü önemli etkidir. Endotel disfonksiyonu, gevşeten ve kasan faktörler, pro ve antikoagülan medyatörler, veya büyümeyi inhibe eden ve destekleyen faktörler arasında bir dengesizliği belirtmektedir (67,68). Fonksiyonu bozulmuş endotel, sadece düz kas gevşetici faktörler

olmayıp aynı zamanda antikoagülan ve büyüme karşıtı fonksiyon gösteren endotel kökenli büyüme faktörü (EDRF) ve prostasiklinin olduğu gibi, nitrik oksidin de aktivitesinde azalma ile sonuçlanacaktır. Sempatik sinir sistemi aktivitesine cevap olarak, normal sağlıklı endotel dilatasyon eğilimi gösterirken, koroner ateroskleroz alanlarındaki hastalıklı endotel ise kendi çapını belirgin olarak daraltacaktır.

Endotelyal fonksiyon, aterosklerozis ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerince kötü yönde etkileniyor gibi görünmektedir. Yüksek kolesterol seviyesi, yerleşik ateroskleroz yokluğunda bile, azalmış nitrik oksit aktivitesi ile ilişkilidir (68). Yüksek kolesterolün endotelyal disfonksiyona nasıl yol açtığı açık değildir, ancak okside düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) vasküler hasar için önemli bir kaynak oluşturuyor gibi görünmektedir. Arteriyel hipertansiyon ve diabetes mellitus da benzer endotelyal disfonksiyon ile sonuçlanır.

2.4.2. Fizyolojik Mekanizmalar:

Birtakım fizyolojik süreçler tek başına veya kombine olarak, akut kardiyovasküler hastalığın başlangıcında sabah artışına yol açabilir (11). Arteriyel kan basıncında bir sabah dalgalanması plak çatlamaını başlatabilir. Bireylerde uyanma ve ayağa kalkma ile kan basıncının ani bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Koroner arteriyel tonusda ani bir artış, koroner arterlerdeki sabit darlık nedeniyle distale kan akımını kötüleştirir. Arteriyel basınçta ve koroner tonüste artışların kombinasyonu shear strese (artmış koroner kan akımından kaynaklanan, endotele karşı yönelmiş güç) artışa ve sonuçta vulnerabl plağı yırtılmaya yatkın hale getirir.

Artmış platelet adezyonu, artmış kan viskozitesi ve platelet agregasyonunda artışı da içine alan diğer protrombotik süreçler, iskemik olaylardaki sabah artışında suçlanmışlardır. Sabahları azalmış aktivitenin üzerine eklenen bu tür bir trombotik eğilim, küçük bir plağın üzerinde uzanan ve başka türlü zararsız olan bir mural trombüsün tüm koroner lümeni tıkamaya doğru ilerletme olasılığını arttıracaktır. Platelet toplanması, normal bireylerde ve

koroner arter hastalıklı hastalarda, 24 saatlik sikluslar boyunca çalışılmıştır (66). Sabah saatleri boyunca platelet toplanması belirgin olarak artar. Özellikle platelet toplanmasındaki artışla ilişkili dış faktörleri araştırmak amacıyla, iki farklı aktivite şemasından oluşan bir çalışma uygulanmıştır. Uyandıktan sonra dik oturur postür almanın platelet toplanmasını belirgin olarak artırdığı gösterilmiştir (69).

Bu sonuçlar, bireysel dinlenme aktivitesi şeklinin, birçok sirkadiyen fizyolojik süreçleri primer olarak yürüten faktör olduğuna işaret etmektedir. Ek olarak, gerçek endojen sirkadiyen ritimlerde –kortizol sekresyonu gibi- fizyolojik parametrelerin sabah değişikliklerinde rol oynayabilir. Olaya sabah riski açısından bakıldığında, kandaki fibrinolitik faktörler de, öğleden sonra bir pik ve erken sabah saatlerinde minimum seviye ile sirkadiyen değişkenlik gösterirler (11). Böylece, sabah saatlerindeki trombotik eğilime fibrinolitik aktivite tarafından yeterince karşı konamamaktadır. Fibrinoliziste sabah saatlerindeki fizyolojik taban, akut koroner sendromların başlangıcına katkıda bulunan diğer bir mekanizma olarak görünmektedir. Fibrinolitik aktivitenin sirkadiyen ritmini sürükleyen mekanizmaların tanınması, bu tür bir mekanizmanın antagonize edilmesi, akut iskemik atakların önlenmesi için önemli bir tedavi yolu sağlanmasını temsil edebileceğinden, geleceğin hedefi olarak durmaktadır.

Akut koroner kalp hastalığının tetiklenmesi ve patofizyolojik mekanizmaları üzerine son bilgiler trombozisin başlangıcı için genel bir teoriye baz oluşturmuştur. Bu süreçteki ilk basamak, vulnerabl bir aterosklerotik plağın gelişimidir. Her bir aktivitenin tek başına miyokard infarktüsü veya ani kardiyak ölüm eşliğini aşamayacağı bir durumda, tetikleyicilerin sinerjistik kombinasyonu intrakoroner trombozis ile sonuçlanabilir. Örneğin, sigara içilmesi sonrası egzersiz yapılması, sonrasında akut arteriyel basınç dalgalanması riski, koroner vazokonstriksiyon ve koagülabilité artışına yol açan sempatik aktivite artışına yol açabilir. Major plak düzensizliği durumunda, ani bir tıkaçıcı trombus, miyokard infarktüsü veya ani

kardiyak ölüme yol açabilir. Minör plak düzensizliği durumunda ise (muhtemelen majör plak düzensizliğinden daha sık), hastanın ek tetikleyici aktivitelerini takiben ilk olarak asemptomatik miyokardiyal iskemi ile veya Q dalgasız miyokard infarktüsü ile birlikte tıkaçıcı olmayan bir trombüse ve sonrasında miyokard infarktüsü veya ani kardiyak ölümlerle seyreden tıkaçıcı bir trombüse yol açar (11).

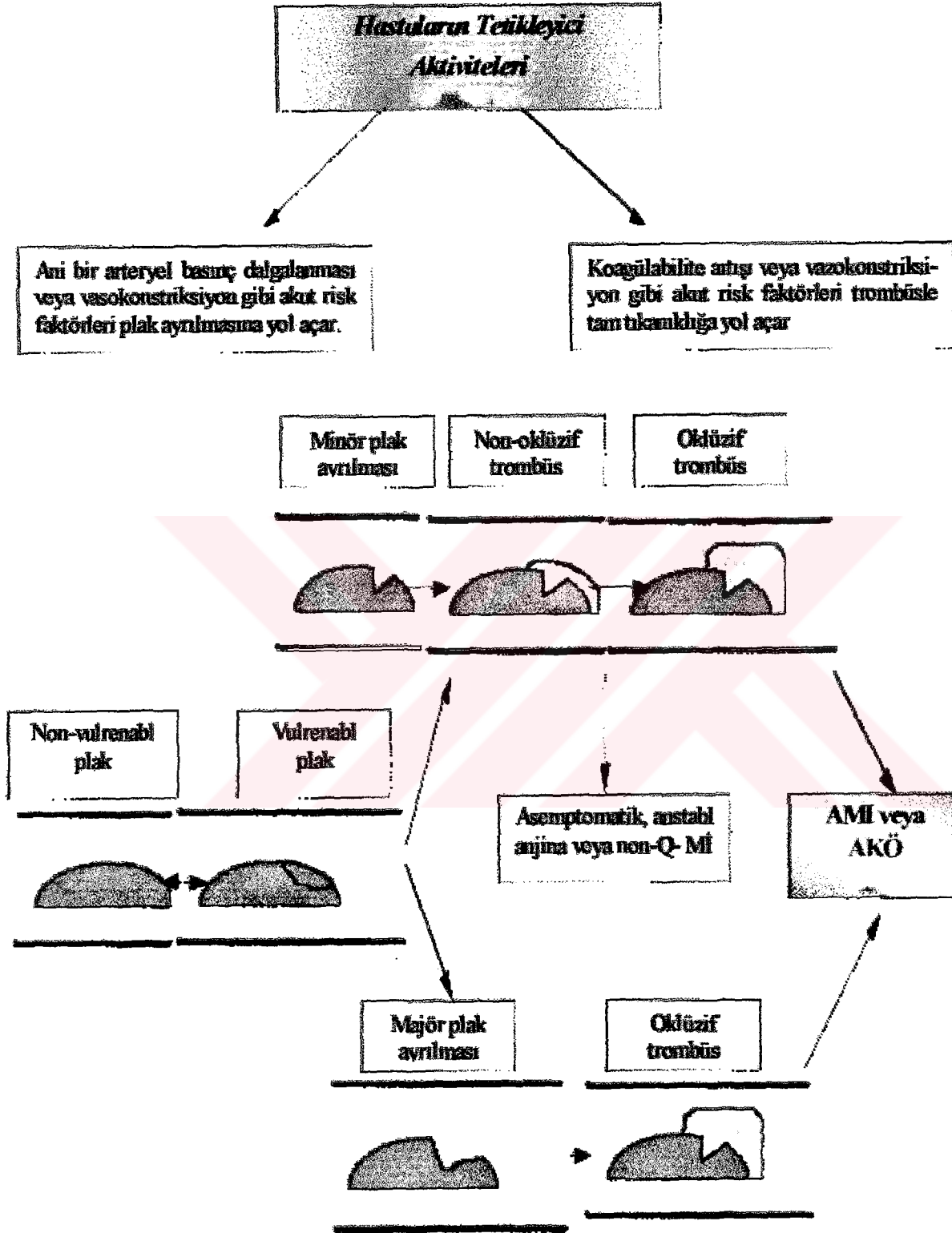
2.5. KORUNMA (ÖNLEME) İÇİN ÖNERİLER

2.5.1. Farmakoterapi (İlaç tedavisi):

Prospektif epidemiyolojik çalışmalar, akut koroner kalp hastalığı için farklı derecelerde risk taşıyan hasta alt gruplarını ayırtmıştır. Akut koroner olayların primer olarak meydana gelişlerini veya tekrarlamalarını önleme yolu ile yaşam süresini arttırma, önleyici stratejilerin majör hedeflerinden biridir. Bu amaca ulaşmak anlamında, yaşam tarzı değişiklikleri, girişimsel koroner rekonstrüksiyon ve farmakolojik yaklaşımları içine alan birtakım tedavi yöntemleri araştırılmıştır.

İlaçlar arasında genişçe araştırılmış ve kardiyoprotektif etkileri kesin olarak yerleşmiş olanlar, beta-adrenerjik blokerler, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlardır (70). Yararlı etkileri olduğu kabul edilen diğer medikasyonlar ise, lipid düşürücü ve trombolitik ilaçları içermektedir. Heparin ve aspirin gibi antitrombotik tedaviler, akut miyokard infarktüsünü takiben re-infarktüs ve mortalite riskini belirgin olarak azaltmaktadır (71). Böylece trombolitik tedavi ile kombine olarak anti-platelet tedavi, şu an için kabul edilen standart tedavinin parçasıdır. Anti-platelet tedavi, miyokard infarktüsü sonrası sekonder korunma ve anstabil anjina yaygın olarak kullanılmaktadır.

Birçok randomize çalışma, erken beta bloker tedavisinin, akut miyokard infarktüslü hastalarda ölüm riskini %24 ve re-infarktüs ve non-fatal kardiyak arrestleri %15 civarında azalttığına işaret edilmektedir (70,72).



Şekil 1: Akut koroner olaylarda tetikleyici mekanizmaların fizyopatolojisi.

Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, miyokard infarktüsü sonrası bir ay ve uzun dönemde mortalite ve morbiditede belirgin bir azalma sağlamaktadır (73-75). Miyokard infarktüsü sonrası tedavinin erken dönemlerinde anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ile tedavinin daha az ölümlerle sonuçlanması endişeleri giderici niteliktedir. Sol ventrikül fonksiyonları daha fazla bozulmuş hastalar daha fazla fayda görme eğilimindedir.

Kalsiyum kanal blokerlerinin, muhtemelen verapamil grubu ve intravenöz magnezyum infüzyonu hariç, miyokard infarktüsü sonrası uygulandıklarında mortalite üzerine faydalı olmadıkları görülmüştür (70,74).

Nitratlar anjinal atakların semptomatik rahatlatılması için uzun zamandır standart tedavi olarak kullanılmıştır. Koroner kalp hastalığının mortalitesini azaltmada nitratların rolü, sistemik olarak sadece son zamanlarda araştırılmıştır. GISSI-3 çalışmasında 24 saatlik İV gliseril trinitrat tedavisini 6 haftalık transdermal nitrat tedavisi izlemiştir ve ISIS-4' te ise bir aylık oral nitrat tedavisi akut miyokard infarktüslü toplam 80.000 civarında hastada denenmiştir (74,76). Hepsinden öte kısa dönem mortalitede %5.5'lik bir azalma mevcuttu. Mortalite üzerinde yaş, cinsiyet ve birlikte alınan medikasyonlar gözönünde bulundurulduğunda ,herhangi bir özel hasta alt grubunda daha fazla etki yoktu. Akut miyokard infarktüsünde nitrat kullanımının emniyetine göre endişeleri giderici bir şekilde nitrat rejimleri iyi bir şekilde tolere edilmiştir.

2.5.2. Kronofarmakolojik Açılar

Koroner kalp hastalığında sirkadiyen değişkenlik alanındaki çalışmalar ilerleme gösterdikçe, araştırmacılar ilaç tedavisinin değişik tiplerinin, kardiyovasküler olayların zamanlamasını değiştirip değiştirmediğini araştırmaya başlamışlardır. Bu yaklaşım, değişik ilaçların kardiyoproteksiyon mekanizmalarını belirlemeye izin verir. Belki çok daha önemlisi, en etkili dozajı ve önleyici tedavi rejiminin zamanlaması için ipuçları sağlar.

Miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölüm söz konusu olduğunda, beta adrenerjik blokerlerin, bu tür düzensizliklerin oluşumunu önlediği iyi bir şekilde belgelenmiş, selektif olarak olayların sabah pikini azalttığı yönünde güçlü kanıtlar vardır. Beta blokajın bu etkisini destekleyen kanıtlar iki tiptedir. Bunlardan ilki, miyokard infarktüsünden önce beta bloker almakta olan hastalarda sabah pikinin yassılaştığını gösteren, miyokard infarktüsünün zamanlamasını belirlemeye yönelik çalışmalardır. Miyokard infarktüsü öncesi beta bloker tedavisi altında olan hastalarda miyokard infarktüsünün sirkadiyen değişkenliğinin olmadığı gösterilmiştir (11,12). Beta blokerlerin, miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölümü tetiklemede anahtar rol oynayan sempatik aktivasyonu küntleştirme (köreltme) yetenekleri ile uyumluluk göstermektedir (49). Azalmış sempatik aktivasyon, kan basıncı, kalp hızı ve diğer patolojik faktörlerin sabah artışını durdurabilir ve hatta ortadan kaldırabilir.

Beta blokerler rastgele verilmediklerinden, bu çalışmalar, sabah pikinin olmaması ,tedavi dışında etkenlerin sürpriz şekilde ortaya çıkışına bağlıdır şeklindeki eleştirilere açıktır. Sürprizin ötesinde ilgi konusu olmayan ikinci kanıt tipi ise, hastaların rastgele beta blokaj veya plesabo grubuna ayrıldığı “beta bloker kalp atağı çalışması” (BHAT)’ndan gelmektedir. Beta blokaj, miyokard infarktüsünde gözlenene benzer bir şekilde ani kardiyak ölümün sabah meydana gelişi karşısında selektif yararlı bir etki göstermiştir.

Sabah aspirin tedavisinin özel faydalarına işaret eden kanıtlar, beta blokaj için mevcut olanlara göre daha az etkileyicidir. Aspirin tedavisi alan hastalarda miyokard infarktüsünün zamanlamasının gözlenmesi karışık sonuçlar vermiştir. Bununla birlikte, etkinin çalışıldığı tek randomize çalışma (9), aspirin tedavisi almakta olan hastalarda sabah saatlerinde günün diğer saatleri ile karşılaştırıldığında, miyokard infarktüsünde belirgin bir azalma olduğunu göstermiştir. Bu gözlem, uyandıktan ve ayağa kalktıktan sonra oluşan platelet toplanmasını küntleştirir, aspirinin anti-platelet etkisi ile uyumludur.

Kalsiyum kanal blokerleri, miyokard infarktüsünün sirkadiyen şeklini etkilemiyor gibi görünmektedir. Kalsiyum kanal blokeri alan hastalar, tüm hasta gruplarındakine benzer bir sirkadiyen patern sergiler (11,12). Bununla birlikte, bu analizlerin farklı ilaç sınıflarını, ayırtılmaksızın toplanmış kalsiyum kanal blokeri populasyonlarında uygulandığını belirtmek gerekir.

Bildiğimiz kadarı ile, nitrat tedavisinin miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölümün sirkadiyen şekli üzerindeki etkilerine dair sonuç bilgileri yayımlanmamıştır. Ancak değişik nitrat sınıflarının, doz şemalarının ve uygulama rejimi zamanlamasının bu akut koroner olayların sirkadiyen değişkenliğini modifiye edip etmediğini araştırmak önemli olacaktır. Nitratlar akut miyokard infarktüsü sonrası, hastalarda mortaliteyi azaltmada etkili olduğundan, bu tür analizler koruyucu mekanizmalara ipuçları sağlayabilir. Sirkadiyen analizlerin sonuçları, aynı zamanda, nitrat tedavisinin en etkili dozajının ve zamanlama stratejilerinin planlanmasında da yardımcı olabilir. Oral nitratların diğer kardiyovasküler olayların sirkadiyen değişkenliği üzerindeki etkilerini açıklığa kavuşturmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Buna göre nitrat toleransı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Geçici miyokard iskemisi çalışmaları, kalsiyum kanal blokerlerinin değil de beta blokerlerin miyokardiyal iskemi ve anjinal semptomların meydana gelişini, günün diğer saatleri ile karşılaştırıldığında sabah saatlerinde oluşmasını özel olarak azalttığını göstermektedir (77,78). Sessiz miyokardiyal iskemideki sabah artışının beta bloker tedavi ile azaltılabileceği de gösterilmiştir (79,80).

Koroner kalp hastalığı nedeni ile hospitalize edilmiş hastalarda, anjina ataklarının sirkadiyen şekli üzerinde nitrat tedavisinin etkinliğine dair bilgiler mevcuttur (81). İzosorbidmononitratın iki değişik dozaj rejimi ile tedavi edilen hastalarda, ilacın tüm gün boyunca anjinal atakları belirgin şekilde azalttığı ve anjina ataklarının oluşumunun sirkadiyen değişkenliğini seyrekleştirme eğilimi göstermiştir. Diğer çalışmalar dinitratların günde bir doz

verilmesinin esas olarak gün boyunca iskemik atakların sayısını azalttığını göstermiştir, oysaki gece boyunca az etki mevcuttur, bu da miyokard iskemisi insidansında seyrekleşmiş sirkadiyen patern ile sonuçlanmaktadır. Organik nitratların sirkadiyen etkinliği ile ilişkili, kronofarmakolojik görünümler hakkında az şey bilinmektedir. Dinitratların ve mononitratların uzatılmış salınım formülasyonları arasında belirgin değişkenlik bulunmamıştır (82).

Betablokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlar gibi standart anti-anjinal ajanlar ya betablokerlerde olduğu gibi primer olarak miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltmak yolu ile veya nitratlar ve kalsiyum kanal blokerlerinde olduğu gibi primer olarak vazodilatasyon yolu ile tedavi edici etki sağladıkları düşünülmektedir.

Kalsiyum kanal blokerleri, epikardiyal stenoz bölgelerinde egzersiz esnasında oluşan ve diğer stres yapıcılarla ilişkili artmış sempatik aktivite halinde oluşan vazokonstriksiyonu inhibe edebilirler. Böylece anti-iskemik ilaçları, hem artmış oksijen ihtiyacı ve hem de fiziksel egzersiz ve akut koroner kalp hastalığının potansiyel tetikleyicilerine eşlik eden koroner vazokonstriksiyona karşı koyan, ilaçlar olarak düşünmek mantıklı olacaktır.

Vazomotor tonüsteki değişiklikler, yukarıda tarif edildiği gibi, akut koroner sendromların patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Miyokard infarktüsü, ani kardiyak ölüm vakalarının birçoğu ve anstabl anjinanın plak rüptürü ve lezyon ciddiyetinin akut artışı ile birlikte intralüminal trombus oluşumu sahasında meydana geldiği gösterilmiştir. Nitratların anstabl anjinada yararlı etkileri olduğu gösterildiğinden, plak ayrılması üzerine eklenen vazokonstriksiyon, muhtemelen, iskemik bölgeye kan akımı azalmasına yol açan önemli bir komponenttir (67,68). Akut miyokard infarktüsü koşullarında mevcut lezyon, diğer lezyonlara göre nitrata daha fazla cevap vermesinden benzer kanıtlar toplanmıştır.

Kardiyoprotektif ilaçların zamana bağımlı sirkadiyen aksiyonu, birçok çalışmaya konu olmuştur (82). Koroner kalp hastalıklı hastalar, muhtemelen diğer faktörlerin yanında koroner damar tonusunun sirkadiyen değişkenliği ile ilişkili olarak zamana bağımlı egzersiz toleransı

sergilerler. Buna göre, ilaçların sirkadiyen zamanlamasının değişik etkilere yol açtığı gösterilmiştir. Nitratlar konusunda ise, en etkili tedavi stratejilerini dizayn etmedeki önemli faktörler şunlardır: farmakokinetik etkiler, tolerans gelişimi, nitrata bağlı vazodilatasyona karşı damarların duyarlılığında muhtemel sirkadiyen değişkenlik.



3. MATERYAL VE METOD:

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Kardiyoloji yoğun bakım ünitesine Ocak 1995-Ocak 1997 tarihleri arasında AMİ tanısı ile yatırılan, yaşları 23 ile 100 arasında değişen, 357 erkek ve 85 kadın toplam 442 hasta üzerinde prospektif olarak yapıldı. Fakültemiz bölge hastanesi konumunda olup 10 civarında II'e hizmet vermektedir. AMİ tanısı 30 dakikadan fazla süren tipik göğüs ağrısı, en az iki ardışık derivasyonda ST segmentinde standart derivasyonlarda 1mm'den, prekordiyal derivasyonlarda 2mm'den fazla yükselme, ortaya çıkan yeni patolojik Q dalgası, seri olarak alınan enzim değerlerinin en az iki kez normalin iki katından fazla bulunması ile konuldu. Tüm vakalardan kabul sırasında rutin 12 derivasyona ek olarak V3R, V4R, V5R ile V7, V8, V9'u içeren EKG kaydı alındı. AMİ iki gruba ayrıldı: D₁₁, D₁₁₁, aVF derivasyonları inferior; D₁, aVL ve V1-V6 anterior olarak kabul edildi. Ayrıca V1'de R/S oranının 1'den büyük olması ve T pozitifliği ile V7-9'da patolojik ST yüksekliğinin saptanması posterior Mİ ve V3R-V5R'da 1mm'den fazla ST yükselmesi sağ ventrikül Mİ olarak kabul edildi. AMİ'nün başlangıcı ağrının başlama saati olarak kabul edildi. Ağrının başlangıç saatini tam olarak belirtmeyen, tipik göğüs ağrısı tanımlamayan, elektrokardiyografik ve enzimatik olarak miyokard infarktüsünü desteklemeyen olgular çalışma dışı bırakıldı. Hastaların ağrının başlangıç saatine göre dağılımı incelendi. Gün içinde bu dağılımın gösterdiği değişiklikler ile aylara ve mevsimlere göre dağılımı araştırıldı. Hastalar AMİ'nin başlangıç saatine göre 4 gruba ayrıldı. Ağrı başlangıç saatleri 24:01-06:00 olanlar grup I, 06:01-12:00 olanlar grup II, 12:01-18:00 olanlar grup III, 18:01-24:00 olanlar grup IV olarak ayrıldı. Hastalar yaş açısından 40 yaş altı, 40-60 yaş arası ve 60 yaş üzeri olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bu çalışmada kliniğimiz yoğun-bakım ünitesine iki yıl içinde başvuran AMİ'li hastalarda sirkadiyen ritm ile hastaların yaş, cinsiyet, Mİ lokalizasyonu, anjina pektoris, eski Mİ anamnezi, DM, sigara kullanımı, hipertansiyon, aile anamnezi, hiperlipidemi, anksiyete ve hastane içi mortalite gibi özellikleri arasındaki ilişki incelenmiş ve

bu özelliklerin sirkadiyen ritmdeki tetikleyici rolü araştırılmış, sirkadiyen ritmin saatlik ve mevsimsel dağılımları incelenmiştir.

4.İstatistiksel analiz:Bu özelliklerin gruplardaki anlamlılığı incelendi. İstatistiksel analizler ki-kare testi ile yapıldı, $p<0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

5. SONUÇLAR

Hastaların AMİ'nün başlangıç saatlerine göre dağılımı incelendiğinde sabah 6 ve akşam 18'de belirgin zirve yaptığı ve saat 11-12 civarında da daha az belirgin bir pikin olduğu görüldü. AMİ'nün ağrının başlangıç saatine göre dağılımı şekil 1'de görülmektedir. Sirkadiyen dağılım 6 saatlik dilimler halinde incelendiğinde I. grupta saat (24:01-06:00) 77 hasta (%17.42), II. grupta (06:01-12:00) 132 hasta (% 29.86), III. Grupta (12:01-18:00) 99 hasta (% 22.39) ve IV. Grupta (18:01-24:00)'134 hasta (%31) saptanmıştır. En çok dağılım % 31 ile saat 18:01-24:00 arasında olurken, en az dağılım % 17.42 ile saat 24:01-06.00 arasında olmaktadır. Aylara göre dağılım incelendiğinde en fazla % 13.1 ile Ocak ayında en az % 3.1 ile Ağustos ayında dağılım tespit edildi Mevsimsel dağılım incelendiğinde %32.12 ile kış aylarında zirve yaparken % 13.93 ile yaz aylarında plato oluşturmaktadır. AMİ'nün aylara göre dağılımı şekil 2'de görülmektedir. Altı saatlik dilimlerle oluşan grupların özellikleri incelendiğinde:yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Grup III ve grup IV'te sigara içimi ve pre-infarktüs stres belirgin olarak fazla bulunmuştur ($p<0.01$, $p<0.01$).Sigara tüketimi 40 yaşın altındaki hastalarda %98 ile en fazla, 60 yaşın üzerindeki hastalarda %65.6 ile en düşük seviyede idi.40 Yaşın altındaki hastalarda sigara tüketimi diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0.01$).Doymuş yağlardan zengin beslenme alışkanlığı tüm yaş grupları için geçerlidir.AMI'de tetikleyici rolü olan diğer risk faktörleri ile anlamlı bir ilişki saptamadık.Hastaların gruplara göre özelliklerinin dağılımı ve anlamlı olanların anlamlılık derecesi tablo 1'de gösterilmiştir.AMI lokalizasyonunun sirkadiyen varyasyona etkisi

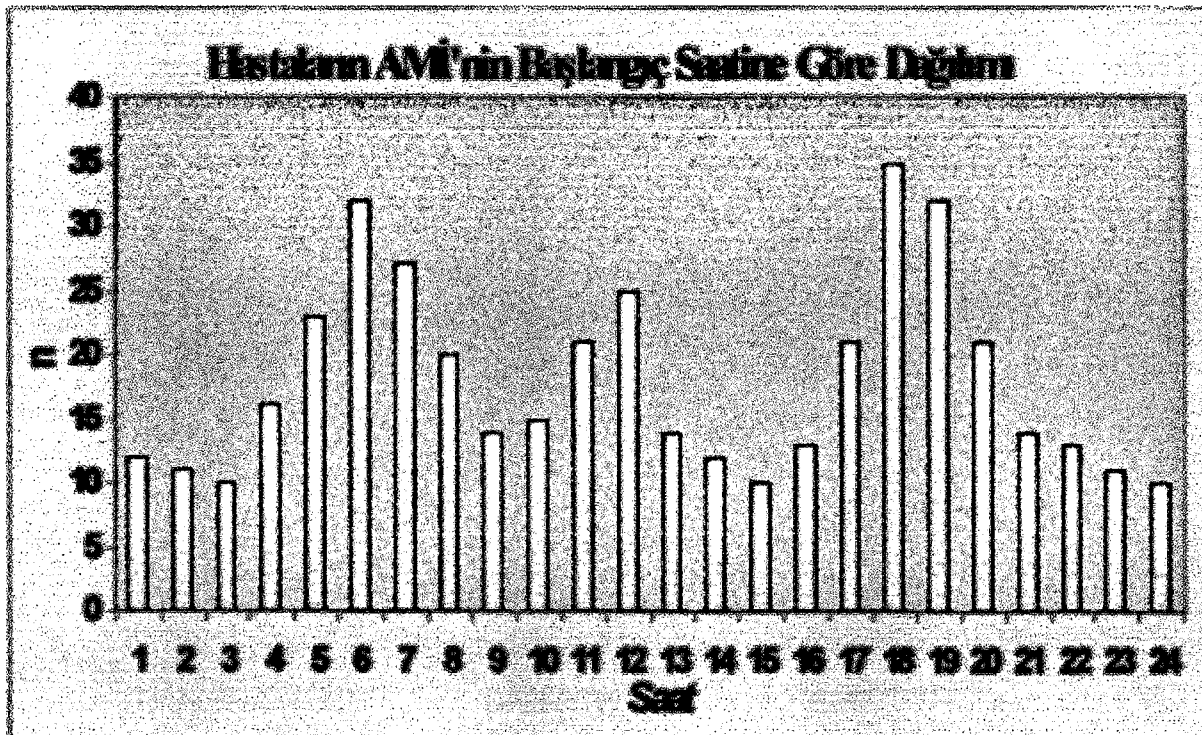
saptanmadı. Hem anterior hem de inferior miyokart infarktüslerinde benzer sirkadiyen varyasyon mevcuttu ($p>0.05$).

Tablo 1: Hasta özelliklerinin gruplara göre dağılımı.

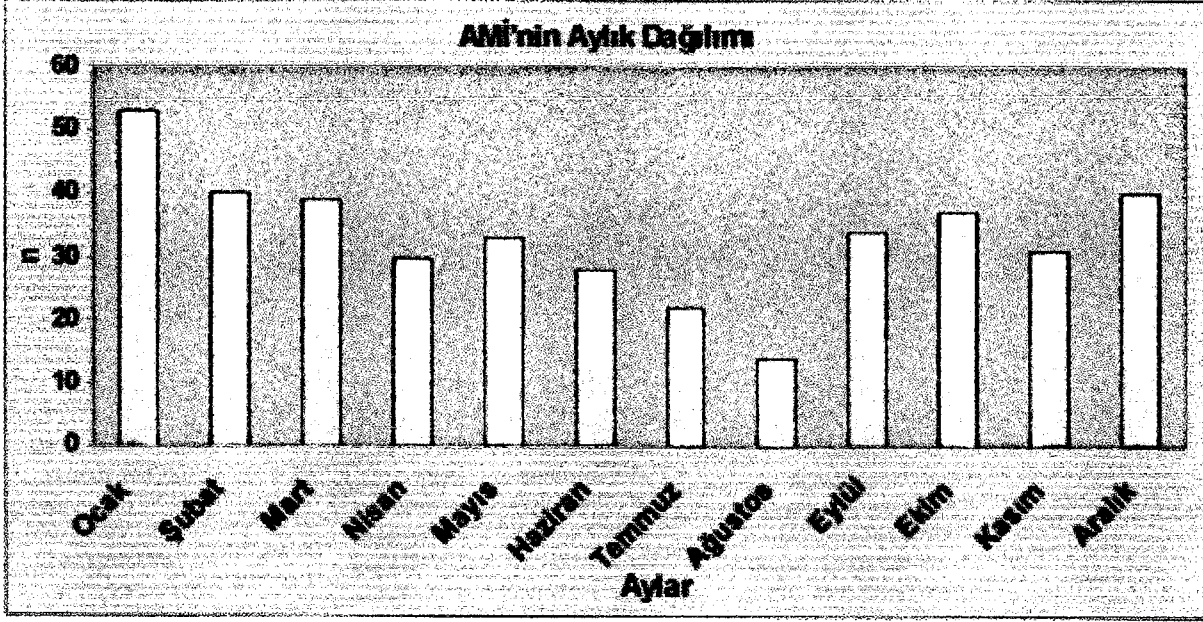
	GRUP I 24:00-06:00		GRUP II 06:00-12:00		GRUP III 12:00-18:00		GRUP IV 18:00-24:00		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
K/E	17/60		24/108		19/80		25/109		85/357	
Yaş <40	9	11.6	16	12.1	9	9.0	16	11.9	50	11.3
Yaş >40, <60	42	54.5	62	46.9	59	59.5	63	47.0	226	51.1
Yaş >60	26	31.7	54	40.9	31	31.3	55	41.0	166	37.5
Sigara	53	68.8	85	64.3	90	90.9*	121	90.2*	349	78.9
Hipertansiyon	27	35.0	36	27.2	30	30.3	42	31.3	135	30.5
D.Mellitus	13	16.8	18	13.6	16	16.1	24	17.9	71	16.0
Hiperlipidemi	10	12.9	14	10.6	13	13.1	16	11.9	53	11.9
UAP	25	32.4	44	33.3	38	38.3	52	38.8	159	35.9
Esik MI	3	3.8	5	3.7	4	4.0	7	5.2	19	4.2
Aile hikayesi	11	14.2	17	12.8	18	18.1	19	14.1	65	14.7
Stres	13	16.8	19	14.3	24	24.2*	35	26.3*	94	21.2
Anterior MI	39	50.6	60	45.4	52	52.5	65	48.5	216	48.8
Inferior MI	18	23.1	72	54.5	47	47.4	69	51.4	226	51.1
Exitus	6	7.7	8	6.0	6	6.0	11	8.2	31	7.0

* $p<0.01$

Şekil 2: Hastaların AMİ'nin başlangıç saatine göre dağılımı.



Şekil 3: AMİ'nin aylara göre dağılımı.



6. TARTIŞMA

Son yıllarda akut iskemik olayların önlenmesi için, bu olayların nasıl tetiklendiği, tetikleme mekanizmaları ve belirli zaman dilimlerinde daha sık ortaya çıkıp çıkmadığı üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Buradaki temel hedef kronik olayların akut olaylara dönüşümünü sağlayan faktörleri belirleyerek kronobiyojik bir tedavi ve korunma yaklaşımı geliştirmektir. Akut kardiyovasküler birçok sürecin (AMİ, ani kardiyak ölüm, anstabl angina pectoris, iskemik inme gibi) belirli zaman dilimlerinde yoğunlaştığı gösterilmiştir (1,2,16,18,83). Bunları açıklarken organizmanın içsel mekanizmaları (sirkadiyen ritim); katekolamin seviyelerinde, kortizol düzeyinde, trombosit agregasyonunda ve koagülasyon mekanizmalarındaki artış ile organizmanın maruz kaldığı dış etkiler, fiziksel aktivite, psiko-sosyal stres, göç, depresyon, meteorolojik değişiklikler, sigara, alışkanlıklar, toplum yapısı gibi özellikler üzerinde durulmuştur (2,3,4,10,16,18) Ulus çalışmasında retrospektif olarak yapılan incelemede AMİ'nin saat 9'da pik yaptığı ilenmiştir (16),

(10), aynı bulgu WHO (Dünya Sağlık Örgütü) raporunda da bildirilmiştir (85). Peters ve arkadaşları (86) CAST (The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) çalışmasında 3549 hastada AMİ'de sirkadiyen ritmin uykudan uyandıktan 1-2 saat ve 11-12 saat sonra, Hjalmarson ve arkadaşları (6) 4796 hastada yaptıkları araştırmada benzer şekilde sabah ve akşam 2 pik saptamışlardır. Fan ve arkadaşlarının 1970-1989 yılları arasında yaptıkları çalışmada AMİ'nün en sık Ocak ayında, en az Temmuz ve Ağustos aylarında görüldüğünü, günlük sirkadiyen ritmin ise sıklıkla saat 06-12 arasında olmakla birlikte saat 08.14 ve 20'de pik olduğunu bildirmişlerdir (87).

Bizim çalışmamızda ise AMİ'ünde ağrı başlangıç saati yoğunluğu gece saatlerinde düşük seviyede iken sabah 06 ve akşam 18'de pik yaptığı, 6 saatlik dilimlerde ise; en çok dağılım %31 ile 18-24 saatleri arasında, en az dağılım da %17.4 ile 24-06 arasında olduğu görüldü (Tablo 1). Akşam 18 piki çoğu literatür bulgusundan farklı olarak en yoğun dağılımı oluşturmakta idi. Ersanlı ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sabah 09 ve akşam 18'de eşit seviyede iki pik bildirmişlerdir (7). CAST çalışmasında AMİ'nde sirkadiyen ritmin uykudan uyandıktan 1-2 saat ve 11-12 saat sonra, Zhou ve arkadaşları da sabah ve akşam olmak üzere iki pik bildirmişlerdir (86,88). Yine literatürlerde bildirilenlerden farklı olarak sabah pikinin saat 06 gibi daha erken saatlerde olduğunu gözlemledik. Bölgemiz ve ülkemizin çok büyük çoğunluğunun Müslüman olması ve dini ibadetlerden olan sabah namazı için çok erken saatlerde uyanmak, ibadet öncesi abdest alırken genellikle soğuk su ile temas etmek ve namaz kılarken fiziksel aktivitede bulunmanın AMİ'de görülen sabah pikinin daha erken saatlerde oluşmasında tetikleyici rolünün olabileceğini düşündürmektedir.

Sirkadiyen ritm 6 saatlik dilimler halinde incelendiğinde literatürlerde bildirilenlerden farklı olarak en yoğun dağılımın %31 ile 18-24 saatlerinde olduğu görüldü. Akşam pikine çok yakın %30 ile sabah 06-12 saatlerinde de pik tespit edildi. Literatürlerde 6 saatlik dilimler halinde yapılan çalışmalarda, bizim bulgularımızın aksine sabah 06-12 arasındaki yoğunluğa

daha sık rastlanmaktadır (2,5,6,10,24).MILIS ve ISAM çalışmalarında sabah saatlerindeki yoğunluğun gece saatlerine göre 3 kez daha fazla olduğu görülmüştür.Bunun yanında en az yoğunluğun 24-06 saatlerinde olması diğer çalışmalarla uyum göstermektedir (2,5,10,24,86). AMİ'nde sirkadiyen ritmin özellikle sabah saatlerinde daha yoğun olması, uykudan uyanma ile oluşan kortizol ve katekolamin seviyesindeki yükselme ve bağlı olarak oluşan;nabız sayısında, kan basıncında, vasküler tonusta, trombosit agregasyonunda ve koagülasyon mekanizmasındaki artışla açıklanmaktadır (2). AMİ'nde sabah piki kabul görmesine rağmen bu ritme uymayan sonuçlar popülasyonun büyüklüğüne, yapısına ve orjinine bağlanmıştır (88) ve sirkadiyen ritmdeki öğleden sonra ve akşam saatlerindeki yoğunluğa net bir açıklama getirilememiştir. Akşam pikinin açıklanmasında bölgesel sosyo-ekonomik unsurların ön plana çıktığını düşünüyoruz. Güneydoğu Anadolu bölgesinde hastanemiz referans merkezi olarak 10 civarında İl'e hizmet veren bir bölge hastanesi konumundadır. Bu bölge kişi başı gelirin en az olduğu, göç olaylarının, terör ve diğer adli olayların yoğun şekilde yaşandığı, çok yüksek oranda işsizlik sorununun olduğu bir bölgedir (89). Olağanüstü hal bölgesi olarak da adlandırılan böyle bir bölgede yaşayan insanların mental emosyonel streslere de en fazla oranda maruz kaldığı açıktır. Akşam ve gece saatlerinde güvenlik nedeniyle rahat bir şekilde sokağa çıkamama da akşam olmaya başladığında bu streslerin doruğa çıkmasına neden olacaktır. Gün boyunca devam eden fiziksel aktiviteye, zihinsel yorgunluk ve doruk noktasına ulaşmış psiko-sosyal strese ek olarak bölgemizde öğle ve akşam yemeklerinin doymuş yağ asitlerinden zengin olması ve aşırı miktarlarda sigara içimi akşam saatlerindeki pikte etkili olabilir. Literatürde depresyon, göç, savaş, psikolojik stresin sirkadiyen varyasyonu değiştirdiği yönünde çalışmalar bulunmaktadır (2,83,86,90). Zihinsel yorgunluğun geçici iskemi yaptığını gösteren çalışmalar vardır (2,90,91).

Kardiyovasküler hastalıklardaki sirkadiyen ritmi bir çok faktör etkiler. Kalp hızı, katekolamin salınımı,trombosit agregasyonu, fiziksel aktivite,seksüel aktivite, mental stres,

meteorolojik değişiklikler, sigara bunlardan bazılarıdır (2,3,24,83,86,92). Trombositler AMİ'nin başlangıcında kritik rol oynarlar.Trombosit agregabilitesinde sabah ve öğleden sonra 2 pik olmaktadır (3). İskemik kalp hastalığı olanlar fibrinolizisde önemli bir sirkadiyen değişiklik gösterirler.Sabahın erken saatlerinde plazminojen aktivatör inhibitör aktivitesinde artış, doku plazminojen aktivatörünün plazma konsantrasyonundaki yetersizlik nedeni ile trombüs oluşumu presipite olabilir (4,84).Non-fatal AMİ'lerinin %90'ına yakını ve birçok ani kardiyak ölümden plak rüptürü ve tromboz oluşumu ileri sürülmüştür. Birçok olguda plağın rüptürü hastanın hareket etmesi ile tetiklenir (93).

Çalışmamızda vakaların aylara göre dağılımı incelendiğinde en sık dağılım %13.1 ile Ocak ayında, en az ise %3.1 ile Ağustos ayında olduğu görüldü. Christoph ve arkadaşları (94) ve Douglas ve arkadaşları (92) da yaptıkları çalışmalarda benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Mevsimsel dağılım incelendiğinde ise %32.12 ile en sık kış, %14.93 ile en az yaz aylarında dağılımın olduğu görüldü. Yapılan bazı çalışmalarda kış aylarında akut kardiyovasküler olayların daha sık görüldüğü ve yaz aylarında ise en düşük seviyede olduğu bildirilmiştir (14,62,92,95,96).

Mevsimsel değişiklikler trombositlerdeki serotonin konsantrasyonunun mevsimsel değişimi ile ilişkili olabilir (96).Yine yaz aylarında fibrinolitik aktivite artar (97), ve plazma kortizol seviyesi düşerken (98), kış aylarında hematokrit ve granülosit sayısı yaz aylarına göre belirgin artış gösterir (99). Soğuk hava anginayı provoke edebilir ve düşük ısı AMİ'nü tetikleyebilir (100).Ayrıca güneş ışığına maruz kalma çeşitli fizyolojik değişikliklere yol açabilir (101). Yaz aylarında dağılımın az olmasının bir nedeni de tatile çıkmak,bulunduğu iş ortamından uzaklaşmak gibi negatif stresdir (102,103).

Çalışma gruplarını oluşturan hastaların özellikleri incelendiğinde; grup III ve IV'te sigara içimi ve pre-infarktüs stres belirgin olarak fazla bulunmuştur ($p<0.01$, $p<0.01$).Sigara tüketimi 40 yaşın altındaki hastalarda diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak fazla idi

($p<0.01$). Doymuş yağlardan zengin beslenme alışkanlığı tüm gruplar için geçerlidir. Diğer risk faktörleri ile Mİ lokalizasyonunun AMİ'de sirkadiyen ritmin dağılımına etkisi saptanmadı. Müller ve arkadaşları da (10) bulgularımıza benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Çalışmamızda gruplar arasında en çarpıcı anlamlılık sigara kullanımı ile ilgilidir. Sigara kullanımı en az %64 ile grupII'de en sık ise %91 ve %90 ile grupIII ve grup IV'de görüldü. Bu gruplardaki dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$, $p<0.01$). Yaş gruplarına göre ise 40 yaş altı grupta sigara içimi %98 ile en fazla. 60 yaş ve üzeri grupta ise %65 ile en az düzeyde olduğu tespit edildi. Sigaranın kan basıncını arttırması, nikotinin endotel üzerine direkt toksik etkisi, arter duvarının geçirgenliğini arttırması, arter duvarındaki klirensi azaltması, lipit profiline yaptığı değişiklikler, kan viskozitesi, trombosit fonksiyonları, hemostaz üzerindeki olumsuz etkileri ile aterojenik rolü üzerinde durulmaktadır (104). Kool ve arkadaşları tek bir sigara kullanımının arteryel basıncı %6, kalp hızını %14, kardiyak indeksi %16 oranında arttırdığını tespit etmişlerdir. Bu şekilde sigara kullanımının akut etki ile olan zararlarında kronik kullanım ile oluşan zararları kadar önemli olduğu ve plak rüptürünün fizyopatolojisinde önemli bir tetikleyici mekanizma olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında sigara kullanımının sirkadiyen ritmi etkilemediğini belirten çalışmalar da vardır (10). Yine çalışma grubumuzda özellikle 40 yaş altındaki hastalarda grup IV'deki olgu sayısı anksiyete açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur $p<0.01$. Anksiyetenin AMİ'de tetikleyici rolü bazı çalışmalarda ortaya konmuştur (83).

Sonuç olarak AMİ'de sirkadiyen ritmin sabah 6 ve akşam 18'de pik yaptığı, 06.01-12:00 ve 18:01-24:00 saatleri arasındaki sıklığın günün diğer dilimlerine göre daha fazla olduğunu, kış mevsiminde ve Ocak ayında en fazla, yaz mevsiminde ve Ağustos ayında en az düzeyde dağılım olduğunu gözlemledik. Sabah pikinin literatürden farklı olarak daha erken saatlerde olmasının dini ibadetlerden olan sabah namazı için çok erken saatlerde uyanmaya bağlı olabileceğini, yine sabah pikinden daha fazla oranda görülen akşam saatlerindeki pikin

bölgemizin kendine özgü alışkanlıkları, sosyo-ekonomik durumuna bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Sigara içiminin grup 3 ve 4'de daha fazla olması ve ayrıca 40 yaş altı olgularda grup 4'de anksiyetenin daha yoğun olarak bulunması; sigara içimi, anksiyete ve dini davranış şeklinin infarktüs oluşumunda tetikleyici rolü olduğunu düşündürmektedir.



ÖZET

Akut miyokard infarktüsüne (AMİ) maruz kalan hastalarda belirgin bir sirkadiyen varyasyon (SV) varlığı dikkat çekmektedir. Bu, organizmanın kendi günlük homeostatik durumu, kişinin psiko-sosyal yapısı, alışkanlıkları, yaşadığı toplumun gelenekleri, mevsimsel ve çevresel değişkenler gibi birçok faktörden etkilenir.

Bu çalışma Türkiye'nin güneydoğu bölgesinin yaklaşık on iline hizmet vermekte olan Dicle Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Bölümüne AMİ tanısı ile Ocak 1995-Ocak 1997 yıllarında başvuran, yaşları 23 ile 100 arasında değişen 357 erkek, 85 kadın toplam 442 hasta kaydı incelenerek gerçekleştirilmiştir. Hastaların AMİ de ağrının başlangıç saati ile risk faktörleri (cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, hipertansiyon, Diyabetes Mellitus, hiperkolesterolemi, aile hikayesi, obezite, pre-infarktüs stres), hastane içi mortalite ve infarktüs lokalizasyonu arasındaki ilişki araştırıldı. SV'un günlük ve altı saatlik dilimler halinde (Grup I-24:01-06:00; Grup II-06:01-12:00; Grup III-12:01-18:00; Grup IV-18:01-24:00) dağılımları ile aylık ve mevsimsel dağılımları incelendi.

Ağrı başlangıç saati yoğunluğunun gece saatlerinde (grup I) en düşük seviyesini korurken, sabah 06:00 ve akşam 18:00'de pik yaptığı görüldü. Altı saatlik dilimler incelendiğinde bu dağılımın en fazla 18:01-24:00 arasında (%31), en az 24:01-06:00 arasında (%17.4), mevsimsel ve aylık dağılımlar incelendiğinde ise en fazla Ocak (%13.1), en az Ağustos (%3.1) aylarında ve en fazla Kış (%32.1), en az Yaz (%13.9) mevsiminde olduğu tespit edildi. Altı saatlik dilimlerle oluşan grupların özellikleri incelendiğinde, grup II ve grup IV'de sigara kullanımı ve pre-infarktüs stres belirgin olarak fazla bulundu ($p<0.01$, $p<0.01$). Sigara kullanımı 40 yaşın altındaki hastalarda diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0.01$). Doymuş yağ tüketimi bölgemizde tüm yaş gruplarında anlamlı olarak fazlaydı ($p<0.05$). Diğer risk faktörleri ile anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak erken sabah piki ve sabah pikinden daha fazla oranda akşam piki saptanırken AMİ insidansının Ocak ve Kış aylarında en sık, Ağustos ve yaz aylarında en düşük seviyede olduğu tespit edildi. Sabah pikinin literatürlerden farklı olarak daha erken saatlerde olmasının ülkemiz ve bölgemizin büyük çoğunluğunun Müslüman olması ve dini ibadetlerden olan sabah namazı için çok erken saatlerde uyanmasına bağlı olabileceğini ve bununla birlikte artmış akşam pikinin bölgemizin, sosyo-ekonomik sorunların da yer aldığı, kendine özgü birtakım demografik ve sosyopolitik karakteristiklerinden kaynaklanan günün sonuna doğru artmış yoğun mental stres ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

SUMMARY

An obvious circadian variation (CV) is observed in patients of acute myocardial infarction (AMI) which is affected by plenty of factors such as daily homeostatic processes of the organism itself, the psycho-social structure, habits, traditions of the society he or she lives in or seasonal or environmental changes.

Current study was designed to include 442 patients (357 males, 85 females) with a range between 23-100 years admitted to Cardiology Department of Dicle University Hospital that is a referral center giving service for ten provinces in the southeastern part of Turkey, with a diagnosis of AMI between January 1995-January 1997 and to interrogate pain initiation (PI) hour, risk factors (sex, age, smoking, hypertension, Diabetes Mellitus, hypercholesterolemia, family history, obesity, pre-infarction stress) and seasonal distribution of the disease, localization of the infarction, in-hospital mortality. Daily, monthly, seasonal CV was studied as well as hourly and six-hourly intervals (Group I-24:01-06:00; Group II-06:01-12:00; Group III-12:01-18:00; Group IV-18:01-24:00).

PI was rare at night hours whereas it had two peaks at 06:00 and 18:00. From the point of six hourly analysis the highest incidence was 31% between 18:01-24:00 and the lowest was 17.4% between 24:01-06:00. AMI incidences were highest in January (13.1%), in winter (32.1%) and lowest in August (3.1%) and in summer (14.9%). In six-hourly analysis smoking and pre-infarction stress rates were remarkably higher in Group III and IV ($p < 0.01$, $p < 0.01$). Smoking was notably higher in patients younger than 40 years ($p < 0.01$) and saturated fat consumption was significantly increased in all age groups ($p < 0.05$), whereas no other significant variables were identified among the risk factors.

Conclusively we observed both an early morning peak and a significantly higher evening peak and a higher PI between 18:01-24:00 and 06:01-12:00, besides higher incidences of AMI in January and in Winter and lower incidences in August and in Summer were detected. We suggested the need to wake up at very early times to perform ritual worship, resulting with changing actual daily CV in Islamic population who are the leading religious community in our country and in this region, gives rise to the morning peak to be earlier compared to the literature, whereas precipitated mental stress at the end of the day of being lived in a region with specific demographic and sociopolitical characteristics including increased intensity of socioeconomic problems would explain the significantly increased evening peak.

KAYNAKLAR

- 1-Cannon CP,Mc Cabe CH,Stone PH et al. Circadian variation in the onset of unstable angina and non-Q-wave acute myocardial infarction (the TIMI III Registry and TIMI III B). Am J Cardiol 1997 Feb 1;79 (3) 253-258.
- 2-Muller JE,Tofler GH,Stone PH.Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease.Circulation 1989;79:733-43
- 3-Opper C,Weiner N,Xu F,Adam W,Frushstorfer H,Wesermann W. Daily variations of functional parameters and density distribution in human blood platelets.Chronobiol-Int 1994; 11 (5):309-19.
- 4-Katz RJ,Hsia J,Walker P,Jacobs H,Kensler C. Effects of hormon replacement therapy on the circadian pattern of atherothrombotic risk factors.Am J Cardiol 1996 Oct.15;78 (8):876-880.
- 5-Willich SN,Linderer T, Weascheider K. Increased risk of myocardial infarction in the morning (Abst). J Am Coll Cardiol 1988; 11: 28.
- 6-Hjalmarson A, Gilpin E, Nicod et al. Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction.Circulation 1989;80:267-74
- 7-Ersanlı M, Enar R, Pehlivanoglu S, Bavçic A, Çeliker C,Yazıcıoğlu N. Akut miyokard infarktüsünün başlangıcında sirkadiyen ritm ve tetikleyici faktörler.Türkiye Klinikleri Kardiyoloji 1995;1:1-4.
- 8-ISIS-2 Collaborative Group.Morning peak in the incidence of myocardial infarction:experince in the ISIS-2 trial.European Heart Journal 1992;13:594-8.
- 9-Ridker PM, Manson JE, Buring JE et al. Circadian variation of acute myocardial infarction and the effect of low-dose aspirin in a randomized trial of physicians.Circulation 1990;82:897-902.

- 10-Muller JE, Stone PH, Turi ZG et al and the MILIS Study Group. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl Med* 1985;313:1315-22.
- 11-Willich SN, Linderer T, Wegscheider K et al. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM Study: absence with prior beta-adrenergic blockade. *Circulation* 1989;80:853-858.
- 12-Hansen O, Johanson BW, Gulberg B. Circadian distribution of onset of acute myocardial infarction in subgroups of from analysis of 10791 patients treated in a single center. *Am J Cardiol* 1992;69:1003-8.
- 13-Kleimann NS, Schechtman KB, Young PM et al. Lack of diurnal variation in the onset of non-Q wave infarction. *Circulation* 1990;81:548-55.
- 14-Sayer JW, Wilkinson P, Ranjadayalan K, Ray S, Marchant B, Timmis AD. Attenuation or absence of circadian and seasonal rhythms of acute myocardial infarction. *Heart* 1997 Apr; 77 (4):325-329.
- 15-Braunwald E, Foreword to: Willich SN, Muller JE (eds). *Triggering of acute coronary syndromes: Implications for prevention*. Kluwer Academic Publishers 1996.
- 16-Behar S, Halabi M, Reicher-Reiss H et al. Circadian variation and possible external triggers of onset of myocardial infarction. *Am J Med* 1993;94:395-400.
- 17-Willich SN, Lewis M, Lövel H, Arntz HR, Schubert F, Schröder R. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1684-90.
- 18-James E. Muller, MD Lexington, Ky. Circadian variation and triggering of acute coronary events. *Am Heart J* April 1999 (suppl 4); 2: 51-58.
- 19-Davies MJ. Anatomic features in victims of sudden coronary death. Coronary artery pathology. *Circulation* 1992;85:119-24.

- 20-Falk E. Unstable angina with fatal out-come: Dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71:699-708.
- 21-Lovegrove T, Thompson P. The rol of acute myocardial infarction in sudden cardiac death-a statistician's night-mare. *Am Heart J* 1978;96:711-3.
- 22-Goldstein S. Toward a new understanding of the mechanism and prevention of sudden death in coronary heart disease. (Review) *Circulation* 1990;82:284-8.
- 23-Muller JE, Ludmer PL, Willich SN et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987;131-8.
- 24-Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH, Stone PH, Muller JE. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study Population. *Am J Cardiol* 1987;60:801-6.
- 25-Levine RL, Pepe PE, Fromm RE, Curka PA, Clark PA. Prospective evidence of a circadian rhythm for aut-of-hospital cardiac arrests. *JAMA* 1992;267:2935-7.
- 26-Arntz HR, Willich SN, Oeff M et al. Circadian variation of sudden cardiac death reflects age-related variability in ventricular fibrillation. *Circulation* 1993;88 (part 1):2284
- 27-Hausmann D, Trappe HJ, Bargheer K, Daniel WG, Wenzlaff P, Lichtlen PR. Circadian variation of ventricular tachycardia in patients after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:368A (Abstract).
- 28-Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Periello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol* 1992;70:65-8.
- 29-Peters RW, Mitchell LB, Brooks MM et al. Circadian pattern on arrhythmic death in patients receiving encainide, flecainide or moricizine in the Cardiac Arrhythmia Supression Trial (CAST). *J Am Coll Cardiol* 1994;23:283-9.

- 30-Mulcahy D,Keegan J,Cunningham D et al. Circadian variation of total ischemic burden and its alteration with anti-anginal agents.Lancet 1988;2:755-9.
- 31-Nademanee K,Intarachot V,Josephson MA,Singh BN. Circadian variation in occurrence of transient overt and silent myocardial ischemia in chronic stable angina and comparison with Prinzmetal angina in men.AM J Cardiol 1987;60:494-8.
- 32-Rocco MB,Barry J,Campbell S et al. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease.Circulation 1987;75:395-400.
- 33-Parker JD,Teste MA,Jimenez AH et al. Morning increase in ambulatory ischemia in patients with stable coronary artery disease.Importance of physical activity and increased cardiac demand.Circulation 1994;89:604-14.
- 34-Mulcahy D,Wright C,Sparrow J et al. Heart rate and blood pressure consequences of an afternoon SIESTA(Snooze Induced Excitation of sympathetic Triggered Activity). Am J Cardiol 1993;71:611-4.
- 35-Mulcahy D,Keegan J,Fingret A et al. Circadian variation of heart rate is effected by environment:a study of continuous electrocardiographic monitoring in members of a symphony orchestra.Br Heart J 1990;64:388-92.
- 36-Marler JR, Price TR,Clark GL et al.Morning increase in onset of ischemic stroke. Stroke 1989; 20: 473-6.
- 37-Obrastzov VP,Strazhesko ND.The symptomatology and diagnosis of coronary thrombosis.In Vorobeva VA,Konchalovski MP (eds):Works of the first congress of Russian therapists.Comradeship typography of A.E.Mamontov,1910:26-43.
- 38-Tofler GH,Stone PH,MacLure M et al.Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction. (The MILIS Study). Am J Cardiol 1990;66:22-7.
- 39-Tofler GH,Muller JE,Stone PH et al. Modifiers of timing and possible triggers of acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1992;20:1049-55.

- 40-Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. *N Engl J Med* 1993;329:1677-83.
- 41-Maclure M. The case-crossover design: A method for studying transient effects on the risk of acute event. *Am J Epidemiol* 1991;133:144-53.
- 42-Pfaffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993;328:461-65.
- 43-Moritz AR, Zamcheck N. Sudden and unexpected deaths of young soldiers: Diseases responsible for such deaths during World War II. *Arch Pathol* 1946;45:9-14.
- 44-Burtscher M, Philadelphia M, Likar R. Sudden cardiac death during mountain hiking and downhill skiing. *N Engl J Med* 1993;329:1738-9.
- 45-Marti B, Goerre S, Spuhler T, Schaffner T, Gutwiler F. Sudden death during mass running events in Switzerland 1978-1987: an epidemiologic-pathologic study. *Schweiz Med Wschr* 1989;119:473-82.
- 46-Romo M. Factors related to sudden death in acute ischemic heart disease. *Acta Med Scand* 1972;191(Suppl):7-92.
- 47-Vuori I, Makarainen M, Jaaskelainen A. Sudden death and physical activity. *Cardiology* 1978;63:287-304.
- 48-Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB et al. Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. *Circulation* 1995;92:1720-5.
- 49-Willich SN, Maclure M, Mittleman M, Arntz HR, Muller JE. Sudden cardiac death. Support for a role of triggering in causation. *Circulation* 1993;87:1442-50.
- 50-Kamarck T, Jennings JR. Biobehavioral factors in sudden cardiac death. *Psychol Bull* 1991;109:42-75.

- 51-Frasure-Smith N. In-hospital symptoms of psychological stress as predictors of long-term outcome after acute myocardial infarction in men. *Am J Cardiol* 1991;67:121-7.
- 52-Ahern DK, Gorkin L, Anderson JL et al. Biobehavioral variables and mortality or cardiac arrest in the Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS). *Am J Cardiol* 1991;67:121-7.
- 53-Muller JE, Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH. Triggering myocardial infarction by sexual activity. *JAMA* 1996;275:1405-9.
- 54-Trichopoulos D, Katsouyanni K, Zavitsanos X, Tsonou A, Dalla Vorgia P. Psychological stress and fatal heart attack. The Athens earthquake natural experiment. *Lancet* 1983;1:441-4.
- 55-Leor J, Poole K, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med* 1996;334:413-9.
- 56-Maisel SR, Kutz I, Dayan KI et al. Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. *Lancet* 1991;338:660-1.
- 57-Glass RI, Zack MM Jr. Increase in deaths from ischemic heart disease after blizzards. *Lancet* 1979;1:485-7.
- 58-Semanza JC, Rubin CH, Falter KH et al. Heart-related deaths during the July 1995 heat wave in Chicago. *N Engl J Med* 1996;335:84-90.
- 59-Willich SN, Lövel H, Lewis M, Hörmann A, Arntz HR, Keil U. Weekly variation of myocardial infarction. Increased Monday risk in the working population. *Circulation* 1994;90:87-93.
- 60-Arntz HR, Willich SN, Stern R et al. Risk of sudden death: Seasonal and weekly variation. *Eur Heart J* 1995;16(suppl):499 (abstract).
- 61-Douglas AS, Al-Sayer H, Rawles JM, Allan TM. Seasonality of disease in Kuwait. *Lancet* 1991;337:1393-7.
- 62-Ornato JP, Siegel L, Craren EJ, Nelson N. Increased incidence of cardiac death attributed to acute myocardial infarction during winter. *Cor Artery Dis* 1990;1:199-203.

- 63-Moreno PR,Prediman KS,Falk E. Determinants of rupture of atherosclerotic coronary lesions.In:Willich SN,Muller JE (eds).triggering of acute coronary syndromes: Implications for prevention.Kluwer Academic Publishers 1996:267-83.
- 64-Little WC,Constantinescu M,Applegate RJ et al.Can coronary anjiography predict the site of subsequent myocardial infarction in patients with mild to moderate coronary artery disease? Circulation 1988;78:1157-66.
- 65-Richardson PD,Davies MJ,Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques.Lancet 1989;2:941-4.
- 66-Tofler GH,Brezinski D,Schafer Al et al.Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death.N Engl J Med 1987;316:1514-8.
- 67-Fuster V,Badimon L,Badimon JJ,Chesebro JH.The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes(2).N Engl J Med 1992;326:310-8.
- 68-Quyyumi AA,Dakak N,Andrews NP,Gilligan DM,Panza JA, Cannon RO III. Contribution of nitric oxide to metabolic vasodilation in the human heart.Circulation 1995;92:320-6.
- 69-Brezinski DA,Tofler GH, Muller JE et al.Morning increase in platelet aggregability.Association with assumption of the upright posture.Circulation 988;78:35-40.
- 70-Le Feuvre C,Yusuf S,Flather M,Farkouh M. Maximizing benefits of the rapies in acute myocardial infarction.Am J Cardiol 1993;72:145G-55G.
- 71-Ridker PM,Hebert PR,Fuster V,Hennekens CH. Are both aspirin and heparin justified as adjuncts to thrombolytic thrapy for acute myocardial infarction? Lancet 1993;341:1574-7.
- 72-Yusuf S,Peto R,Lewis J,Collins R,Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction:An overview of the randomized trials.Prog Cardiovasc Dis 1985;27:335-71.

73-Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821.

74-ISIS-4 Collaborative Group. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995.

75-Pfeffer MA, Braunwald E, Moy LA et al. On behalf of the SAVE investigators: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.

76-Gruppo Italiano Per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardio. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-22.

77-Stone PH, Gibson RS, Glasser SP et al. Comparison of propranolol, diltiazem, and nifedipine in the treatment of ambulatory ischemia, exercise performance, and anginal symptoms. *Circulation* 1990;82:1962-72.

78-Stone PH, Gibson RS, Glasser SP et al. Comparison of diltiazem, nifedipine, propranolol in the therapy of silent ischemia. *Circulation* 1989;80:1064 (Suppl II).

79-Imperi GA, Lambert CR, Coy K et al. Effects of titrated beta blockade (metoprolol) on silent myocardial ischemia in ambulatory patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;60:519-24.

80-Nesto RV, Phillips RT, Kett KG, McAuliffe LS, Roberts M, Hegarty P. Effect of nifedipine on total ischemic activity and circadian distribution of myocardial ischemic episodes in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1991;67:128-32.

- 81-Ganzinger U. Influence of isosorbide-5-mononitrate on the circadian rhythm of angina pectoris. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1992;42.
- 82-Lemmer B, Witte K. Chronopharmacological aspects of coronary heart disease. In: Willich SN, Muller JE (eds). *Triggering of acute coronary syndromes: Implications for prevention*. Kluwer Academic Publishers 1996;295-308.
- 83-Cooke HM, Lynch A. Biorythms and chronotherapy in cardiovascular disease. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51 (20):2569-80.
- 84-Bridges AB, McLaren M, Scott NA, Pringle TH, McNeil GP, Belch JJ. Circadian variation of tissue plasminogen activator and its inhibitor, Von Willebrand factor antigen and prostacyclin stimulating factor in men with ischemic heart disease. *Br Heart J* 1993;69 (2): 121-4.
- 85-Myocardial Infarction Community Registers: Results of a WHO international collaborative study coordinated by the regional office for Europe. In *Public Health In Europe*, no 5 Copenhagen: Regional office for Europe (World Health Organization) 1976; pp. 1-230.
- 86-Peters RW, Zoble RG, Liebson P et al. Identification of a secondary peak in myocardial infarction onset 11 to 12 hours after awakening. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) experience. *JACC* 1993;22:998-1003.
- 87-Fan WH, Dai RH. Further studies on the factors influencing the onset of acute myocardial infarction (Abst). *Chung-Hau Yu Fong I Hasueh Chich* 1993;27 (6):337-39.
- 88-Zhou RH, Xi B, Gao HQ, et al. Circadian and septadian variation in the occurrence of acute myocardial infarction in a Chinese Population. *Jpn Circ J* 1998 Mar; 62 (3):190-92.
- 89-Özer, A. Modernleşme ve Güneydoğu, «Bölüm III: Bölgenin Toplumsal Yapısı ve GAP», İmge Kitabevi Yay., Mart 1998.
- 90-Miric D, Eterovic D, Giunio L et al. Triggers of acute myocardial infarction regarding its side. *Int J Cardiol* 1997 Jun 27; 60 (1):67-71.

- 91-Krantz DS, Kop WJ, Gabbay FH et al. Circadian variation of ambulatory myocardial ischemia. Triggering by daily activities and evidence for an endogenous component. *Circulation* 1996 Apr 1; 93 (7): 1367-71.
- 92-Douglas AS, Dunnigan MG, Allan TM, Ravles JM. Seasonal variation in coronary heart disease in Scotland. *J Epidemiol Community Health* 1995 Dec; 49 (6):572-582.
- 93-Muller JE, Mengel B. Circadian variation and triggers of cardiovascular disease. *Cardiology* 1994; 85 (2):3-10.
- 94-Christoph Speilberg MD, Dirk Falkenhahn MD, Stefan N Wilich MD, Karl Wegscheider PhD and Heinz Völler MD. Circadian, day-of-week, and seasonal variability in myocardial infarction. Comparison between working and retired patients. *Am Heart J* 1996; 132:579-85.
- 95-Beard MC, Fuster V, Elveback LR. Daily and seasonal variation in sudden cardiac death, Rochester, Minnesota 1950-1975. *Mayo Clin Proc* 1982;57:704-6.
- 96-Wirz-Justice A, Feer H, Richter K. Circaannual rhythm in human plasma of free and total tryptophan, platelet serotonin, monoamino-oxidase activity and protein. *Chronobiologica* 1977; 4: 165-6.
- 97-Mc Laren M, Lou C, Forbes CD, Belch JP. Seasonal variation in fibrinolysis in patients with rheumatoid arthritis. *Fibrinolysis* 1990; 4 (suppl 2): 116-7.
- 98-Ehler L, Ehler H. Der Einfluß von Wetter und Jahreszeiten auf den Plasmacortisolspiegel (Dissertation). Dresden: Universitat Dresden, 1988, 116 pages.
- 99-Riggs HE, Boles RS, Reinhold JG, Stone PS. Observations on the chemical composition of the blood and on some cardiovascular reactions in chronic peptic ulcer throughout the year. *Gastroenterology* 1944;3:480-9.
- 100-Anderson TW, Le Riche WH. Cold weather and myocardial infarction. *Lancet* 1970; 1:291-6.

101-Ramaley JA. Effect of an acute light cycle change on adrenal rhythmicity in prepubertal rats. *Neuroendocrinology* 1975;19:126-36.

102-Rahe RH, Romo M, Bennett L, Siltanen P. Recent life changes myocardial infarction and abrupt coronary death. *Arch Intern Med* 1974;133:221-8.

103-Jenkins CD. Recent evidence supporting psychologic and social risk factors for coronary disease. *N Engl J Med* 1976;294:987.

104-Kool MJ, Hoeks AP, Baudler HS, Reneman R, Van Bortel LM. Short-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *JACC* 1993;22:1881-86.

