

**T. C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA
DİÜRNAL DEĞİŞİM VE RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİLERİ**

Dr. Şenol KAMACI

UZMANLIK TEZİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

KOCAELİ

2008

**T. C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA
DİÜRNAL DEĞİŞİM VE RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİLERİ**

Dr. Şenol KAMACI

UZMANLIK TEZİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sezer Ş KOMSUSOĞLU

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Sezer Ş KOMSUSOĞLU

KOCAELİ

2008

Etik Kurul No: 2006/85, İAEK 13/3

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER.....	I- II
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	III
GRAFİK/ ŞEKİL DİZİNİ.....	IV
TABLO DİZİNİ.....	V
TEŞEKKÜR.....	VI
1.AMAÇ VE KAPSAM.....	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. İnme Tanımı ve Sınıflama.....	3
2.2. İnmede Risk Faktörleri.....	4
2.3. İnmenin Semptom ve Bulguları	6
2.4. İnmede 24 saatlık değişim.....	7
2.5. Sabah ve Akşam İnme Piklerinin Patofizyolojisi.....	9
2.5. A. Endojen Faktörler.....	10
2.5.A. a. Vasküler Tonus.....	10
2.5.A.b. Arteriyel Kan Basıncı.....	11
2.5.A.c. Kan Koagülasyonu	13
2.5.A.d. Fibrinolizis.....	16
2.5.B. Eksojen Faktörler.....	19
2.5.B.a. Fiziksel Aktivite.....	19
2.5.B.b. Emasyonel Stres.....	19
2.5.B.c. Öğle uykusu ve Şekerleme Yapma.....	20
2.5.B.d. Riski Populasyonda İlaç Kullanımı.....	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
4.BULGULAR.....	26
4.1. Çalışmaya Alınan Tüm Hasta Populasyonu İle İlgili Bulgular.....	26
4.2. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin inme için risk faktörleri ile ilişkisi.....	32

4.2.A. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin hipertansiyon ile ilişkisi.....	32
4.2.B. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin Diabetes Mellitus ile ilişkisi	33
4.2.C. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin Sigara ile ilişkisi	34
4.2.D. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin yaş ile ilişkisi	35
4.2.E. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin cinsiyet ile ilişkisi.....	35
4.2.F. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin ailede inme öyküsü varlığı ile ilişkisi	36
4.2.G. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin karotis stenozu ve stenoz oranları ile ilişkisi	37
4.2.H. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin kan lipid düzeyleri ile ilişkisi....	38
4.2.I. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin kalp hastalıkları ile ilişkisi	40
4.3 İnmenin gün içi saat olarak değişiminin inme için risk faktörleri ile ilişkisi.	41
4.3.A. İnmenin gün içi saat olarak değişiminin hipertansiyon ile ilişkisi.....	41
4.3.B. İnmenin gün içi saat olarak değişiminin diyabet ile ilişkisi.....	42
4.3.C. İnmenin gün içi saat olarak değişiminin sigara ile ilişkisi.....	43
4.2.D. İnmenin gün içi saat olarak değişiminin yaş ile ilişkisi	44
4.2.E. İnmenin gün içi saat olarak değişiminin cinsiyet ile ilişkisi.....	45
4.2.F. İnmenin gün içi saat olarak değişiminin ailede inme öyküsü varlığı ile ilişkisi	47
4.2.G. İnmenin gün içi saat olarak değişiminin karotis stenozu ve stenoz oranları ile ilişkisi	48
4.2.H. İnmenin gün içi saat olarak değişiminin kan lipit düzeyleri ile ilişkisi...50	
4.2.I. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin kalp hastalıkları ile ilişkisi	52
5. TARTIşMA.....	55
6. SONUÇLARVE ÖNERİLER.....	64
7.ÖZET.....	66
8. ABSTRACT.....	68
9. KAYNAKLAR DİZİNİ	70

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ADP.: Adenizin di fosfat
AF...: Atrial fibrilasyon
DM...: Diabetes mellitus
DVT...: Derin ven trombozu
GİA .: Geçici iskemik atak
HT...: Hipertansiyon
Hct: Hematokrit
İKH...: İskemik kalp hastalığı
KAH .: Koroner arter hastalığı
MI....: Myokard infarktüsü
NCEP ATP III.: Ulusal kolesterol çalışma programı tedavi paneli III
PAI ...: Plazminojen aktivatör inhibisyonu
SAK...: Subaraknoid kanama
tPA...: Trombosit plazminojen aktivasyonu
TXB2 : Tromboksan B2
V.b.....: Ve Benzeri

GRAFİK/ ŞEKİL DİZİNİ

Grafik	Sayfa No
Grafik 1. İskemik, Hemorajik inme ve TİA 'ın 24 saatlık değişimi.....	8
Grafik 2. Myokard İnfarktüsünün 24 saatlık değişimi.....	9
Grafik 3. Platelet agregasyonu ve adhesivitesinde gün içi ritmi.....	14
Grafik 4. Kan fibrinolitik aktivitesinin gün içi ritmi	18
Grafik 5. Plazma t-PA ve PAI-1 seviyesinin gün içi ritmi	18
Grafik 6. İskemik inmede 24 saatlık gün içi ritmi	22
Grafik 7. Hemorajik inmede 24 saatlık gün içi ritmi.....	22
Grafik 8. İnmede 24 saatlık gün içi değişim	27
Grafik 9. İnmenin yıllık mevsimlere göre değişimi.....	27
Grafik 10. İnmede mevsimlere göre gün içi zamansal değişim.....	28
Grafik 11. İnme türlerinin mevsimlere göre görülme oranları.....	29
Grafik12. İnme türlerinin gün içi saatlere göre görülme oranları.....	30
Grafik13 .İskemik inme alt gruplarının gün içi saatlere göre görülme oranları.....	30
Grafik14. Hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların gün içi ritmi.....	42
Grafik15. Güniçi kadın, erkek inme görülme oranları.....	47
Grafik 16. Kardiyoembolik inmede günüçi ritim.....	54

Şekil

Şekil 1: Hemorajik ve İskemik inmeyi başlatan olası nedenlerin gün içi ritminin patofizyolojisi	10
---	----

TABLO DİZİNİ

Tablo	Sayfa No
Tablo 1: Kan Koagülasyon Faktörlerinin Sırkadien Ritmi	16
Tablo 2. Araştırmaya katılanların demografik özellikleri.....	26
Tablo 3. Araştırmaya katılan hastalarda inme görülme oranları.....	29
Tablo 4:Araştırmaya katılan hastalarda iskemik İnme görülme oranları.....	31
Tablo 5: Çalışmaya alınan hastalarda tesbit edilen risk faktörleri.....	32
Tablo 6 : İnmenin mevsimsel olarak değişiminin hipertansiyon ile ilişkisi.....	33
Tablo 7 : İnmenin mevsimsel olarak değişiminin diabet ile ilişkisi.....	34
Tablo 8: İnmenin mevsimsel olarak değişiminin sigara ile ilişkisi.....	34
Tablo 9: İnmenin mevsimsel olarak değişiminin yaş ile ilişkisi	35
Tablo 10 : İnmenin mevsimsel olarak değişiminin cinsiyet ile ilişkisi	36
Tablo 11 : İnmenin mevsimsel olarak değişiminin aile inme öyküsü varlığı ile ilişkisi.....	37
Tablo 12 . İnmenin mevsimsel olarak değişiminin karotis stenozu oranları ile ilişkisi ..	38
Tablo 13. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin kan lipid düzeyleri ile ilişkisi.....	39
Tablo14: İnmenin mevsimsel olarak değişiminin kalp hastalıkları ile ilişkisi	40
Tablo 15 : İnmenin gün içi saat olarak değişiminin hipertansiyon varlığı ile ilişkisi.....	41
Tablo 16: İnmenin gün içi saat olarak değişiminin diabet varlığı ile ilişkisi.....	43
Tablo 17 : İnmenin gün içi saat olarak değişiminin sigara kullanımı ile ilişkisi	44
Tablo 18 : İnmenin gün içi saat olarak değişiminin yaş ile ilişkisi.....	45
Tablo 19: İnmenin gün içi saat olarak değişiminin cinsiyet ile ilişkisi	46
Tablo20 : İnmenin gün içi saat olarak değişiminin aile inme öyküsü varlığı ile ilişkisi.....	48
Tablo 21 : İnmenin gün içi saat olarak değişiminin karotis stenozu oranları ile ilişkisi.....	50
Tablo 22 . İnmenin gün içi saat olarak değişiminin kan lipid düzeyi ile ilişkisi.....	52
Tablo 23 . İnmenin gün içi saat olarak değişiminin kalp hastalıkları ile ilişkisi.....	53

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve davranıőlarını örnek aldığım, görev yoğunluğuna rağmen sabırla eğitimimize üst düzeyde katkıda bulunan değerli hocam, Rektör Prof. Dr. Sezer Ő KOMSUOĞLU' na,

Mesleki bilgi ve beceri kazanmamda emeği olan değerli hocalarım, Prof. Dr. Faik BUDAK, Prof Dr. Hüsnü EFENDİ, Doç. Dr.H Macit SELEKLER ve Doç. Dr. Pervin İŐERİ' ye; rotasyonla eğitim aldığım Psikiyatri, Dahiliye ve İÜ Tıp Fakóltesi Nöroloji AB Çocuk Nörolojisi kliniği hocalarına; tezimin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde bilgi ve emeğini esirgemeyen Halk Sağlığı AB öğretim üyesi Doç. Dr. Nilay ETİLER' e,

Eğitimim süresince birlikte çalıőtığım uzman ve asistan doktor arkadaşlara, servis hemőirelerine, teknisyen ve servis personeline,

Özel yaőamımda bana verdikleri destekle eğitim ve mesleki yaőamıma olan katkılarından dolayı ailem adına eőim Emine KAMACI' ya,

Bana gösterdikleri sabır, hoőgörü ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Dr. Şenol KAMACI

1. AMAÇ ve KAPSAM

İnme Dünya toplumlarında üçüncü ölüm nedeni, sakatlık, özürlülük yapmada birinci neden olup endüstrileşmiş toplumlarda hastahane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli yer tutan hastalık grubudur. Türkiye’de inmenin prevalansı veya insidansına ait sağlıklı veriler yeterli değildir. Bugün için epidemiolojik bilgilerimiz batı kaynaklarından gelmektedir. Ortalama yaşam süresinin artması ile birlikte inme insidansında artış gözlenmektedir. İnme belli zaman dilimlerinde daha çok görülmektedir. İnmenin önlenabilir nedenleri vardır. Bu durum inmenin zamansal dağılımını, risk faktörleri ile ilişkisinin anlaşılmasını ve önlenabilir risk faktörlerine yönelik önlemlerin tartışılmasını zorunlu kılmaktadır.

İnsanın biyolojik mekanizmaları tahmin edilebilir, zamansal klinik varyasyona sahiptir. Bu durum, günümüz tıbbi pratiğinin gün içi ritim ve biyolojik seviyelerdeki kanıtlanmış varyasyonlarının oluşturulması ile ilgili yeniden incelenmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

Değişik toplum temelli çalışmalar inmenin 24 saatlik ve yıllık değişimlerini rapor etmişlerdir ⁽¹⁻¹⁷⁾.

Esas olarak sabah pik yaparlar ve erken gece minör bir pik daha yaparlar. ^(15, 16, 18- 21) . Geçmişte yapılan çalışmaların önemli bir kısmı, iskemik ve hemorajik inmelerin her ikisinde sabahları daha fazla gözlendiğini onaylamışlardır ⁽²²⁾. Otuzbir ayrı çalışmanın ayrıntılı meta analizi GİA, hemorajik ve iskemik inmede ister 3, ister 4- 6 saatlik zaman dilimleri olarak gruplandırılın 24 saatlik değişimin mevcudiyetini göstermişlerdir ⁽¹⁵⁾. Bu güne kadar yapılan çalışmalarda inme için risk faktörleri ile inmenin görülme zamanı arasında ilişki bulunamamıştır ⁽²³⁾.

Bu çalışmada inme hastalarındaki risk faktörleri, gün içi, mevsimsel değişimler ve bu değişkenlerle risk faktörleri arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Çalışmamızda zaman dilimleri 3 saatlik zaman aralığı içeren 8 periyot (00.01- 03.00, 03.01–06.00, 06.01–09.00, 09.01–12.00, 12.01- 15.00, 15.01–18.00, 18.01–21.00, 21.01–24.00) ve 4 mevsim (ilkbahar, yaz, sonbahar, kış) olarak ele alınmıştır. Risk faktörleri değiştirilemeyen risk faktörleri ve kesinleşmiş değiştirilebilen risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Değiştirilemeyen risk faktörleri yaş, cinsiyet, aile öyküsü; kesinleşmiş değiştirilebilen risk faktörleri hipertansiyon, diabetes mellitus,

kalp hastalıkları, hiperlipidemi, sigara ve asemptomatik karotis stenozu olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada KOÜ Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğine Ocak 2003- Ocak 2008 arasında inme nedeniyle müracaat eden hastalardan, birinci dereceden yakınlarından ve dosyalardan elde edilen bilgiler kullanıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. İNME TANIMI ve SINIFLAMA

İnme, Dünya sağlık örgütü tarafından hızla gelişen, 24 saat veya daha uzun süren, serebral işlevlerin lokal veya global bozukluğu olarak tanımlanmıştır. ⁽²⁵⁾

İnme'nin etyolojisine yönelik ilk sınıflamalar genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış ve inmeler iskemik ya da hemorajik olarak iki ana gruba ayrılmışlardır. Daha sonraki çalışmalarda ise (1993 yılında yayınlanan TOAST “ Trial of Org 10172 in Acute İnme Treatment”) kardiyojik, hematolojik, ileri biyokimyasal ve nöroradyolojik tetkiklerin kullanılmasıyla, lezyonun patolojisiyle birlikte, lezyonun lokalizasyonu ve oluş mekanizması göz önüne alınarak bazı sınıflamalar yapılmıştır⁽²⁶⁾.

Sınıflama

A. İnme tiplerine göre

a. İskemik (% 60- 80)

b. Hemorajik (Subaraknoid kanama % 3–10, İntraserebral kanama % 10–15)

B. Mekanizmalarına göre

a. Trombotik infarkt

b. Embolik infarkt

c. Hemodinamik infarkt

C. Klinik kategorilerine göre

a. Büyük arter ateroskleroza (Tromboz veya emboli)

b. Kardioembolizm

c. Küçük damar oklüzyonu (Lakün)

d. Diğer belirlenen etiyolojiler

e. Nedeni saptanamayanlar

D. Arter alanına göre

a. Total anterior dolaşım infarktları (TACİ)

b. Parsiyel anterior dolaşım infarktları (PACİ)

c. Posterior dolaşım infarktları (PCİ)

d. Laküner infarktlar (LACİ)

E. Klinik gidişe göre

- a. Tamamlanmış inme
- b. İlerleyen inme ⁽²⁴⁻²⁶⁾

2. 2. İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ

Akut tedavi uygulamalarındaki büyük gelişmelere rağmen inme nedeniyle ölümler halen birçok ülkede 3. sırada yer almakta ve inmeye bağlı gelişen sakatlıklar ise büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır⁽²⁶⁾. Bu durumda inme risk faktörlerinin epidemiolojik çalışmalarla belirlenmesi ve önlenmesi önem kazanmaktadır.

Belirlenmiş risk faktörleri, değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri olarak ikiye ayrılmıştır.

1. Değiştirilemeyen risk faktörleri

a. Yaş: Yaş ilerledikçe inme riski artmaktadır. 55 yaşından sonraki her dekatta bu risk iki katına çıkmaktadır.

b. Cinsiyet: İnme erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmekle beraber, kadınlarda inme nedenli ölüm hızı daha yüksektir.

c. Irk: Zencilerde, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı beyazlara göre daha yüksektir. İnme insidansındaki bu artış bazı risk faktörlerinin o toplumda daha fazla olmasıyla açıklanamayacak kadar yüksek bulunmuştur.

d. Aile öyküsü: Aile öyküsünün risk faktörü oluşunda çeşitli etmenler rol oynamaktadır. Bunlar benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler olabilir. Monozigot ikizlerde inme riski dizigotlara göre daha yüksektir.

2. Değiştirilebilen risk faktörleri

A. Kesinleşmiş risk faktörleri

a. Hipertansiyon: Hipertansiyon toplumda prevalansı en yüksek olan, hem serebral infarkt hem de intraserebral hemoraji için önemli bir risk faktörüdür. Yaş, atrial fibrilasyon, ateroskleroz gibi diğer risk faktörleri ile etkileşimi ve kan basıncı düzeyi ile riskin artması nedeniyle gerçek rölatif risk değerinin belirlenmesi oldukça güçtür. Yapılan birçok çalışmada, antihipertansif tedavinin inme riskini belirgin şekilde azalttığı ortaya konmuştur.

b. Diabetes mellitus, hiperinsülinemi ve glikoz intoleransı: Çeşitli çalışmalarda iskemik inme riskini 2- 6 kez artırdığı gözlemlenmiştir.

c. Kalp hastalıkları: Kalp hastalıkları inme riskini 2- 5 kat artırmaktadır. Atrial fibrilasyon, kalp kapağı hastalığı, miyokard enfarktüsü, koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kardiyomyopati, mekanik protez kapak, sol ventrikül hipertrofisi ve patent foramen ovale bu nedenler arasındadır.

d. Hiperlipidemi: Prevalansı 65 yaş üzerinde kadınlarda % 40'a kadar çıkan hiperlipidemi, inme için risk faktörüdür. Total kolesterol ve LDL- Kolesterolün yüksek olması ateroskerozu hızlandırmaktadır.

e. Sigara: Sigara içmenin kan fibrinojen konsantrasyonunu, trombosit agregasyonunu ve hematokrit değerlerini artırdığı, böylece kanın akışkanlığını azaltarak özellikle iskemik inme için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Sigara tek başına inme riskini 1,8 kat artırmaktadır.

f. Asemptomatik karotis stenozu: Karotis stenozu inme için önemli risk faktörüdür. Damardaki darlığın %70 ve üzeri olduğu durumlarda yıllık inme riski NASCET (Kuzey Amerika semptomatik karotis endarterektomi çalışması) çalışmasında % 13, ECST (Avrupa karotis cerrahi çalışması) çalışmasında % 5 olarak bildirilmiştir. Ancak bu grupta darlık derecesi ölçüm yöntemi değişiktir. Stenoz oranının yanı sıra plak yapısı da (sertlik- yumuşaklık, stabil- unstabil, ülser) risk oluşturmada önemli etkidir. Öreniğin NASCET çalışması ülserasyonun inme riskinin 2 kat artırdığını göstermiştir.

g. Orak hücreli anemi

B. Kesinleşmemiş risk faktörleri

a. Alkol kullanımı

b. Obezite

c. Beslenme alışkanlıkları

d. Fiziksel inaktivite

e. Hiperhomosisteinemi

f. İlaç kullanımı ve bağımlılığı

g. Hormon tedavisi

h. Hiperkoagubilité

i. Fibrinojen, inflamasyon (24-27)

2. 3. İNMENİN SEMPTOM VE BULGULARI

Akut inme, tipik olarak öncesinde uyarıcı belirteçler olsun veya olmasın aniden gelişen ve 24 saat içinde maksimuma ulaşan çeşitli klinik bulgularla karakterizedir⁽³⁸⁾. Hem lokal nörolojik semptomlar (kognitif bozukluk, kas güçsüzlüğü, koordinasyon kaybı, ekstremitelerde uyuşukluk, kronik sinir paralizileri) hem de genel semptomlar (baş ağrısı, ense sertliği, anormal kan basıncı, anormal vital bulgular ve değişmiş mental durum) gözlenebilir. Değişmiş mental durum, senkop, nöbetler ve komayı da içerebilir. Hemorajik inmeler iskemik inmelerden klinik olarak ayırt edilemezler. Hemorajik inme sıklıkla ciddi baş ağrısı, bulantı, kusma, ense sertliği, erken ve uzamış bilinç kaybı ve tek bir kan damarı'nın anatomik dağılımına uymayan diğer lokal bulgularla prezente olur. İskemik inme tipik olarak hastanın kademeli olarak kötüleşmesi kortikal ve subkortikal lezyonun belirli olduğu tek bir damar yapısının suladığı bölgelerdeki lokal bulgularla prezente olur^(39, 40).

Geçici iskemik atak (GİA) bir başka iskemik tablodur. Klasik olarak GİA beyin veya retinada vasküler dağılım gösteren lokal iskemiye atfedilebilen akut nörolojik bulgularla tanınır. Bu olaylar aniden görülür ve hızlıca geri döner.⁽¹⁵⁸⁾ Atak nadiren 2- 30 dk'nın üzerinde sürer. GİA lar genelde küçük aterom (yağ deposu) plaklarının arter duvarından ayrılması ve beyindeki küçük arterlerin kan akımını bozması sonucu gözlenir. Predispozan faktörler HT, ateroskleroz, kardiyak aritmiler, DM ve aşırı kırmızı küre sayısını (polisitemi) içerir^(41, 42). GİA lar en sık orta yaşlı veya yaşlı insanlarda gözlenir. Gençlerde ise çeşitli kalp ve kan hastalıklarının sonucu olarak gözlenebilir⁽⁴³⁾. GİA belirti ve bulguları inme ile benzerdir, ancak bunlar kalıcı değildir. Genellikle GİA akut ve geçici işitme, görme, mesane ve balans (dizinnis, bayılma) kontrolünde kayıp ile karakterizedir. Semptomlar konuşurken belirli kelimelerin çağrılışında güçlük, peltek konuşma, kol, bacak veya vücut yarısının tümünde kuvvetsizlik veya paraliziyi içerebilir. GİA'lar tekrar etme eğilimindedir (saatler, günler, haftalar, aylar veya yıllar). GİA geçiren hastalar artmış inme riskine maruz kalırlar. İnme riski GİA'yı takiben akut dönemde % 30, ciddi inme riski takip eden ayda % 2-5, yılda % 10 dur^(44, 45).

Laküner serebral enfarktlar gerek altta yatan patofizyolojik mekanizma,

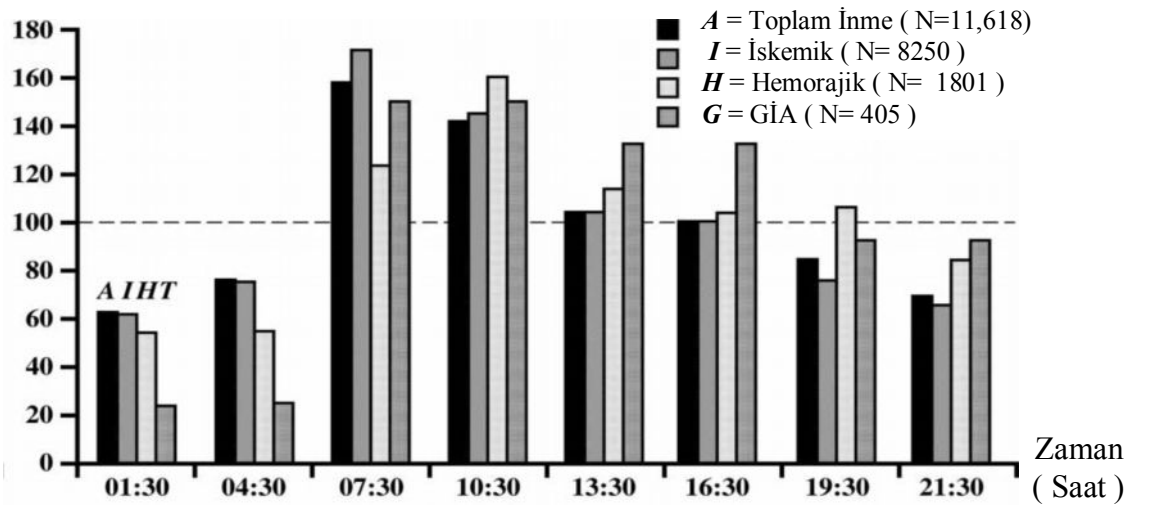
gerekse neden olduğu bulgular açısından özel bir gurubu oluştururlar. Tanım olarak 1,5 cm.den küçük, derin yerleşimli iskemik inmelerdir. Genelde küçük arterlerin aterosklerotik değişikliklerinin üzerinde oluşan trombuslara ikincil geliştiği düşünülür. Bu nedenle aterosklerotik damar hastalıklarında tanımlanmış ana risk faktörlerinin (ileri yaş, yüksek sistolik kan basıncı, diyabet, sigara, geçirilmiş iskemik atak ve inme hikayesi) laküner infarktlar içinde risk faktörü olduğu kabul görmüştür^(28, 34, 36, 37). Diğer rapor edilen etiyolojiler; kardiyak kökenli emboliler, karotis arter lezyonlarından köken alan emboliler veya hemodinamik yetmezlikler, orta serebral arterin aterosklerotik hastalıklarıdır^(29,31,,32,,35). Bazı coğrafik bölgelerdeki yüksek laküner infarkt insidansı irksal ve etnik faktörlere bağlanmıştır^(30, 33).

2. 4. İNMEDE 24 SAATLİK DEĞİŞİM

Akut inmelerin belirti ve bulgularının aniden gelişimi zamanın net olarak belirlenebilmesini mümkün kılmakta ve zamansal değişimlerin toplum temelli çalışılmasına olanak vermektedir. Lokal nörolojik bulguların yokluğunda bile hayatının en kötüsü olduğu söylenen ciddi baş ağrısının patlayıcı niteliği Subaraknoid kanama'yı (SAK) düşündürür^(39, 46). Komanın hızlı yerleşmesi ile intrakranial kanama beyin sapı veya serebellumun majör infarktını düşündürür.

Değişik toplum tabanlı çalışmalar inmenin 24 saatlik, yıllık değişimlerini rapor etmişlerdir^(1- 17). İnmedeki 24 saatlik değişimin epidemiyolojik çalışmaları kronobiyolojiye uzak araştırmacılar tarafından yapılmışlardır. Çalışmaların çok azı gün içi zamanı çalışmalarından ötesini verebilmiştir. Uyku aktivitesi hakkındaki bilgiler çoğunlukla yetersizdir. İnme veya diğer medikal durumlar kronobyolojik çalışmalar için 24 saatlik ışıқта yapılan rutin aktivite, karanlıktaki uyku özellikleri ve evrelerinin (gün içi ritimdeki çıkış iniş) majör belirleyeni olması nedeni ile önemlidir. Ayrıca hastalığın eksojen tetikleyenlerine maruz kalması esas olarak bu değişkenle belirlenir^(57- 60). Yapılan araştırmalar bireylerin sabah 06⁰⁰ - 07⁰⁰ arasında uyanmayla birlikte rutin günlük aktivitelerine başladıkları ve saat 22⁰⁰ – 00⁰⁰ arasında gece istirahatına çekildiklerini ön görmüşlerdir. Her ne kadar bu durum yaşlı ve emekli insanları içeren bir grubun takibi (kohort) için uygun olsa bile daha

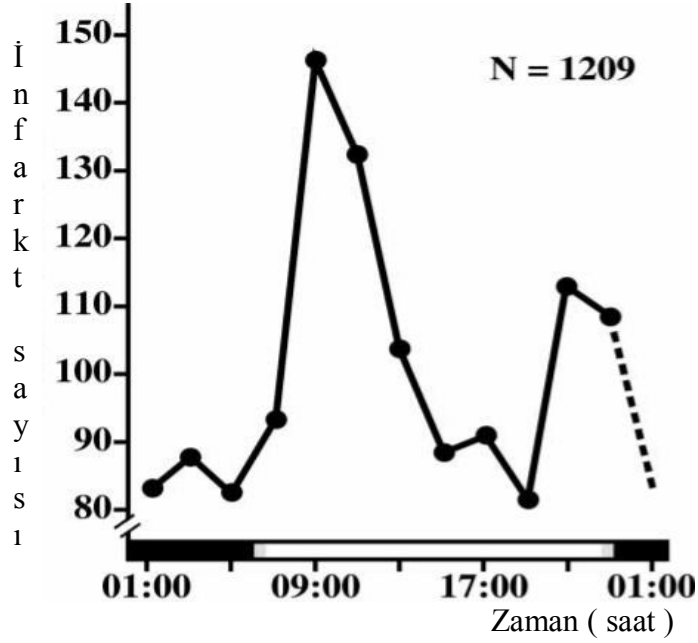
genç ve geceleri aktif olan ya da rotasyonla çalışan insanların grup olarak takibi için uygun olmamaktadır. Çalışmalar göstermiştir ki vakaların gelişmiş ülkelerde % 15'i, gelişmemiş ülkelerde %30'u, geceleri veya rotasyonla çalışan insanlar tarafından elde edilmektedir^(61,161). İnmede ve diğer vasküler ve kardiyak olaylardaki 24 saatlik değişimin spesifik özellikleri (Örnek: Sabah pikinin net belirginliği, ikinci erken gece pikinin varlığı veya yokluğu ve gece yarısı sonrasındaki düşüşün genişliği) gece veya rotasyonla çalışan işçilerde görülen inme işçi sayısı ile orantılıdır. Akut kardiovasküler olaylar gibi (MI, Ani kardiyak ölüm, Pulmoner tromboemboli, kritik bacak iskemisi ve aort anevrizma rüptürü) inmede 24 saat değişkenlik gösterir^(47- 56, 63). Esas olarak sabah pik yaparlar ve erken gece minör bir pik daha yaparlar. ^(15,16, 18- 21). Geçmişte yapılan çalışmaların önemli bir kısmı iskemik ve hemorajik inmenin her ikisinde de sabahları aşırı gözlenmiş olduğunu onaylamışlardır⁽²²⁾. Bu akut nörolojik hadiseler için yapılan acil servis aramalarında da böyledir. Otuzbir ayrı çalışmanın ayrıntılı meta analizi GİA, hemorajik ve iskemik inmelerde ister 3, ister 4, 6 saatlik zaman dilimleri olarak gruplandırılınsın, 24 saatlik değişimin mevcudiyetini göstermişlerdir⁽¹⁵⁾. İnme pikinin görülmesi saat 06⁰⁰- 12⁰⁰ arasında olur (Grafik 1). Yaklaşık tüm iskemik inmelerin %55'i, hemorajik inmelerin % 34'ü, GİA'ların % 50'si bu 6 saat lik zaman dilimi içinde olmaktadır.



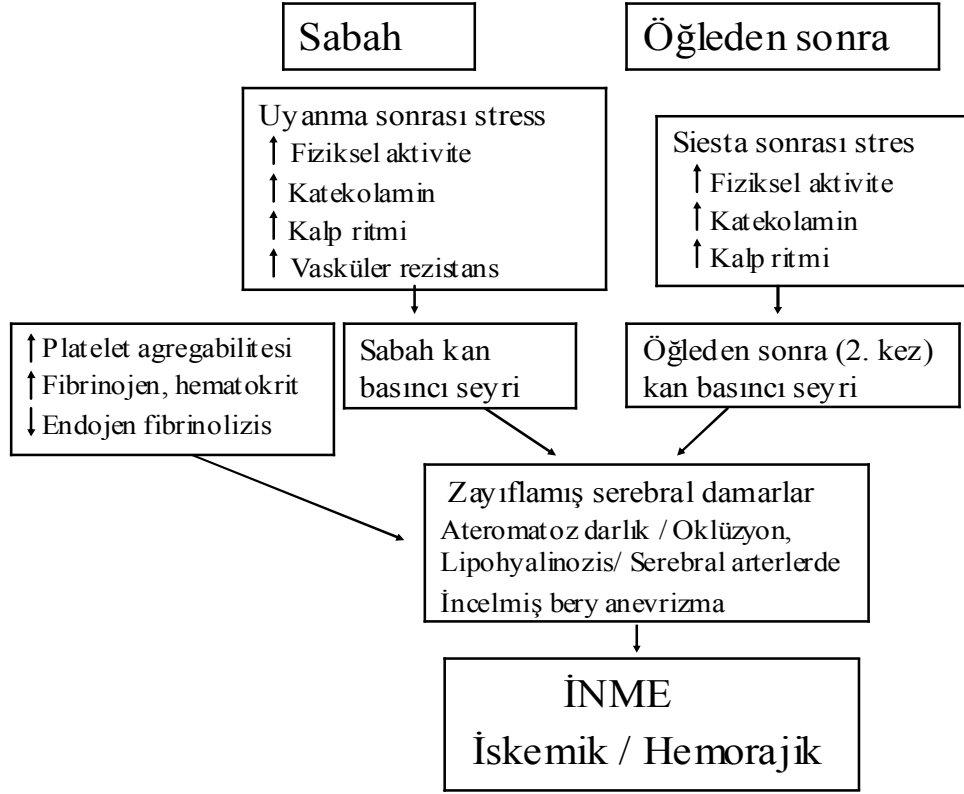
Grafik 1: İskemik, hemorajik inme ve GİA 'ın 24 saatlik değişimi⁽¹⁵⁾

2. 5. SABAH ve AKŞAM İNME PİKLERİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

Yapılan çalışmalarda yaş, cinsiyet, vasküler değişiklik, İKH, MI, DM, HT, sigara, hiperlipidemi, rekürens inme gibi faktörler inmenin görülme zamanı ile ilişkili bulunmamıştır. Vakalar bu faktörler açısından incelendiğinde önemli ölçüde sapmaların (değişkenlerin) ortaya çıktığı istatistiksel açıdan da saptanmaktadır⁽²³⁾. Başka bir araştırmada elde edilen bulgular bu bulguları desteklemektedir. Bu çalışmada da inme alt gruplarında inme oluşumundaki 24 saatlik değişimin, hastanın demografik özellikleri, klinik bulguları ve predispozan risk faktörlerinin varlığı veya yokluğu ilişkili olmadığı tesbit edilmiştir ⁽¹⁰⁰⁾ . İnme oluşumundaki 24 saatlik değişim Mİ da ve ani kardiyak ölüme oldukça benzerdir ^(48- 50, 101) (Grafik 2). Bu ortak patofizyolojik mekanizmalar ve çevresel tetikleyicilerin varlığını tartışmaya açmıştır.(Şekil 1)



Grafik 2: Miyokard infarktüsünün 24 saatlik değişimi ⁽⁴⁹⁾



Şekil 1: Hemorajik ve iskemik inmeyi başlatan olası nedenlerin gün içi ritminin patofizyolojisi

2. 5. A. ENDOJEN FAKTÖRLER

2. 5. A. a. Vasküler Tonus

Kardiovasküler ve serebrovasküler durumun göstergesi olan çeşitli değişkenler belirli bir gün içi ritim gösterirler ⁽⁶²⁾. Bazı görüş liderleri bu ritimlerin bazılarının düzeylerinin, gözlenen sabah ve akşamüstü pikinin oluşmasına katkıda bulunduğunu öne sürmüşlerdir. Sempatik aktivite gün içi ritme sahiptir ve vasküler reseptörlerin en yüksek sensitivite gösterdikleri sabah vaktinde zirve veya zirveye yakın seviyede olur ^(64, 65). Sempatik sinir sisteminin, renin-anjiyotensin- aldosteron aksının sabah aktivitesindeki artışı, arteriel kan basıncı ve kalp atım sayısındaki sabahları görülen sert çıkışta rol oynar ^(66- 75). Kan basıncındaki sabah artışı gece boyu olan uykudan uyanıldığı anda oluşan olaylara verilen biyolojik cevapları anlamlı ölçüde artırır. Örneğin ani ayağa dikilme postürü fiziksel aktivitenin başlaması ve emasyonel

streslere maruz kalınması katekolaminlerin plazma ve idrardaki belirgin 24 saatlik değişimi hem endojen gün içi ritim hem de eksojen etkilerin temsilcisidir ⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾. Bu nedenle diurnal aktivite spektrumunun başında artmış arteriyel tonus ve azalmış kan akımı özellikle vasküler stenoz varlığında gözlenebilir ^(64, 79, 80). Serebral vazomotor aktivitedeki gün içi değişimlerde ilgi çekicidir. Azalan vazodilatör rezerv sabahları, akşama ve geceye kıyasla daha fazladır ⁽⁸¹⁾. Bilinen güçlü vazokonstrüktör madde olan endotelin, inme oluşumundaki gündüz gece değişiminde rol oynayabilir. Kontrol hastalarına kıyasla inme hastalarında ortalama 24 saat plazma endotelin-1 seviyesinin artmış olduğu gösterilmiştir. Ancak bunun inme patofizyolojisinden kaynaklanan bir sonuç mu olduğu ya da daha sonra gelişen değişmiş vasküler fonksiyonların bir göstergesi mi olduğu bilinmemektedir ⁽⁸²⁾.

2. 5. A. b. Arteriyel Kan Basıncı

Beyin normalde lokal kan damarlarındaki kan basıncının otoregülasyonu sayesinde iskemik hasarlara karşı oldukça iyi korunmaktadır. Bu durum yüksek seviyelerde olsa da perfüzyon basıncını HT varlığında bile otoregülasyon ile sürdürür ⁽⁸³⁾. Ancak geniş prospektif Framingham çalışması açıkça göstermiştir ki sistemik kan basıncı artışları trombotik serebral infarkt olasılığını 5 kattan daha fazla artırmaktadır ⁽⁸⁴⁾. HT gerek hemorajik gerek iskemik inmeler için modifiye edilebilir ana risk faktörüdür. İnmeden ölüm oranı HT prevalansı ile yakından ilişkilidir ve inme riski kan basıncı seviyesi ile doğru orantılıdır. Hatta HT ve kardiyovasküler (KAH) olaylar arasındaki ilişkiden daha güçlüdür ⁽⁸⁵⁾. Bilinen uzun dönem vasküler sonuçlarından ayrı olarak çalışmalar anlık kan basıncı ölçümünün bağımsız olarak primer inme insidansı ile pozitif ilişkide olduğunu göstermiştir ⁽⁸⁶⁾. Diastolik kan basıncının 90 mm Hg nin üstünde olduğu durumlarda bu durum daha da belirgindir. Diastolik kan basıncı bir bireyin kan basıncı durumunu karakterize etmek için sistolik kan basıncı veya ortalama arteriyel kan basıncı gibi diğer indekslerden bağımsız olarak kullanılmaktadır. Diastolik kan basınçlarında ilaçla elde edilen 5-7,5- 10 mm / Hg lik düşmeler inme riskinde sırasıyla % 34, % 46, % 50 azalmayla ilişkilidir ⁽⁸⁵⁾. Özellikle yaşlılarda kan basıncı bu nedenle inmenin bir öngörücü risk faktörüdür. Genel popülasyondaki ilk inme riski geleneksel günde bir kez kan

basıncı ölçümlerinden ziyade, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı değerleriyle daha fazla doğru orantılıdır. Gün içi ambulatuvar kan basıncı ya da gece zamanı ölçülen ambulatuvar kan basıncı seviyelerinden inme riski ile daha fazla ilintilidir ⁽⁸⁷⁾. Serebral infarktın patofizyolojisine katkıda bulunan 3 primer patolojik durum sürekli arteriyel HT'un etkileri ile ilişkilidir.

1. Ana serebral arterlerin ateromatöz daralması veya oklüzyonu.
2. Serebral arteriollerin lipohyalinöz ile kalınlaşması.
3. Artmış kan koagulabilitesi ⁽⁸⁸⁾.

Serebral iskemi majör inmelerdeki en önde gelen türdür. Tüm inmelerin yalnızca %10-15'i intraserebral kanamalarla meydana gelir ⁽⁸⁹⁾. Beyin kanamaları akut ve kronik hipertansif acillerin önemli bir komplikasyonudur ⁽⁹⁰⁾. HT kanamanın en sık gözlemlendiği yerler putamen, talamus, beyin sapı, serebellum ve serebral hemisferlerin beyaz maddedeki lobar kısımlarıdır. Bery anevrizmalarına bağlı olarak gelişen SAK'ların ana tetikleyicisi yüksek arteriyel kan basıncıdır. Ancak spontane serebral kanamaların tek nedeni değildir. Her ne kadar arteriyel rüptür ve kanamanın artmış kan basıncına ikincil geliştiğine inanan genel görüşe sahip olursa da deneysel çalışmalar ince duvarlı arterlerin bile iki atmosfer (1,520 mm Hg) boyutundaki bir destrüksiyon basıncına dayanıklı olduğunu göstermiştir ⁽⁸⁸⁾. Bu nedenle intraserebral kanamalar yalnızca artmış arteriyel kan basıncının akut etkilerine bağlanamaz. Ayrıca önceki damarsal hasar ve değişmiş kan koagülasyon faktörlerinin de buna katkıda bulunduğu muhakkaktır.

Kan basıncındaki gün içi değişim, inme oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Erken sabah ve erken akşam saatleri zamansal pencere olarak dikkati çekmektedir. Normotansif ve komplike olmamış esansiyel HT'larda sistolik ve diastolik kan basıncı normal günlük ortalama seviyelerine göre gece uykusunda %10-20 oranında düşer. Ancak komplike primer veya sekonder HT'u (sekonder neden; uyku apne, diyabet, renal hastalıklar) olan hastalarda değişken olmayan veya düşmeyen bir değişim gözlenir. Yani gün içine kıyasla gece uykusu dönemindeki sistolik kan basıncı ve / veya diastolik kan basıncı % 10'dan daha az düşer, hatta bazen yükselir. Bu anormal artmış gece kan basıncı yükünün hedef organlara olan kümülatif etkileri sol ventrikül hipertrofisi, renal vasküler ve doku patolojisi, beyin dokusu, damarsal yapısı üzerindeki yıkıcı patofizyolojik değişikliklerin oluşmasına katkıda bulunduğu

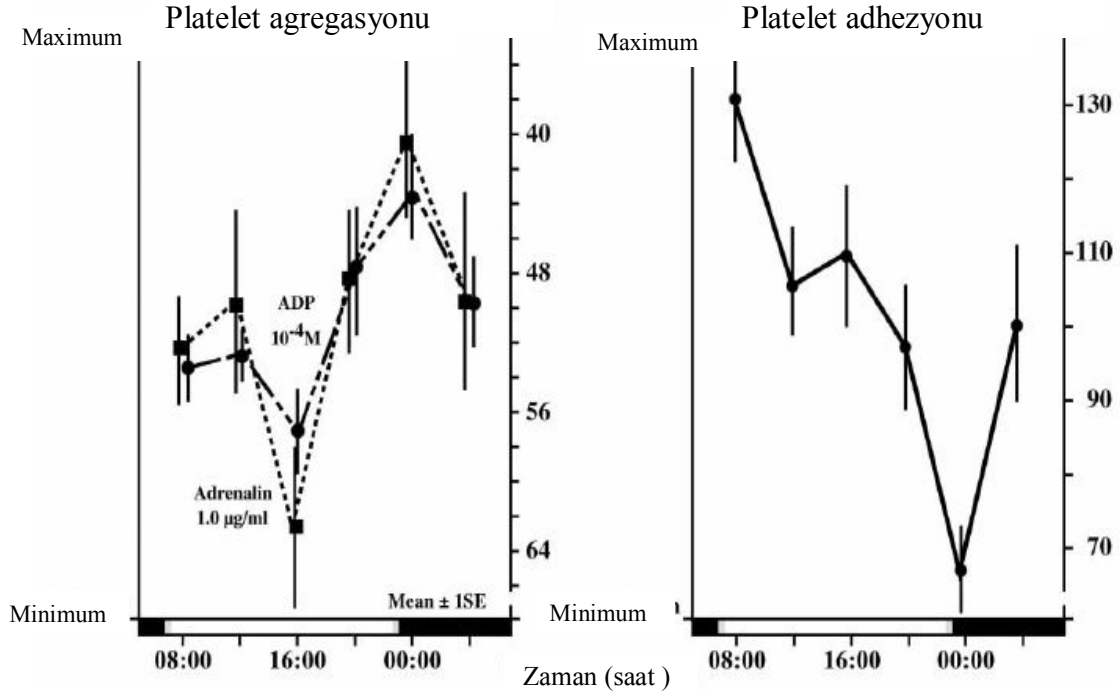
düşünülmektedir ^(91- 99, 102, 103, 105- 108). Gerçekte düşmeyen 24 saatlik kan basıncı değişimi laküner infarktların oluşumu için bilinen bir risk faktörüdür ^(36, 102, 109). Mutlak kan basıncı seviyesi ve yaş gibi bilinen risk faktörlerine tipik olarak eklenir. Daha da ötesi anormal sistolik kan basıncının uyku zamanı artışının serebral ak madde lezyonlarının patogenezinde kritik rol oynadığı düşünülmektedir ⁽¹⁰⁵⁾. Gerçekte kan basıncı değişimi, cinsiyet ve ırktan bağımsız bir şekilde artmış risk ile ilişkilendirilmiştir ⁽¹⁰³⁾. Randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada elde edilen sonuçlarda plasebo grubunda her 5 mmHg gece sistolik kan basıncı artışının inme riskini % 80 artırdığını göstermiştir ⁽¹⁰⁴⁾. Ancak bu aktif tedavi grubunda gözlenmemiştir. Gündüz zamanı ortalama kan basıncı ve uykudaki nabız basıncıda inme için bağımsız öngörücülerdir. Her 10 mmHg'lik yükseliş % 38 ve nabız basıncı için % 32 artışa neden olur ⁽¹¹⁰⁾. Yaşlı insanlarda inmedeki sabah riski 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ortalama seviyesi, kan basıncı gece düşüşünün genişliği ve önceki sessiz infarkt öyküsünden bağımsızdır ⁽¹⁰²⁾. Ancak kan basıncındaki sabah artışı ile güçlü şekilde ilişkilidir. Bu durum inme riskini 2,7 kat artırır.

2. 5. A. c. Kan Koagülasyonu

Plazma viskozitesi, Hct, periferik rezistans ve kan akım volümü gibi hemodinamik parametrelerde gün içi ritim vardır. Bu ritim dolaşım regülasyonu ve dolaşım bozukluklarında rol oynar ^(111- 114). Kan pıhtılaşması ve fibrinolizdeki gün içi ritim, iskemik ve hemorajik inmenin patogenezinde ve 24 saatlik değişiminde yer alan çoklu faktörlerin anahtar komponentidir.

Vasküler hasarlanmaya ilk cevaplardan biri de homeostazda mekanik ve biyokimyasal rol oynayan trombositlerin birikimidir⁽¹¹⁵⁾. Platelet aktivasyonu ve mediatör salıcı reaksiyonları arteriel duvarın önceden var olan lezyonları ve hemodinamik değişiklikler ile kolaylaşır ^(116, 117). Dolaşan trombosit sayısı da gün içi ritim gösterir. Aktif insanlarda diüurnal zirve sayısı öğleden sonra gözlenir ⁽¹¹²⁾. Plateletlerin ADP ve epinefrin gibi uyarılara verdiği invitro agregasyon cevabıda gün içi ritim gösterir. Bu cevap cam kolonlara plateletlerin yapışkanlığıdır. Bu ritimlerin her biri gece geç saatte veya sabah saatlerinde zirve yapar ve öğleden

sonra azalır⁽¹¹³⁾ (Grafik 3). Platelet agregasyonu ile ilgili raporlar muhtemelen deneysel dizaynlardaki farklılıklar nedeni ile gözlenen zirve ve dip noktalar itibarıyla değişkenlikler göstermiştir. Ayrıca araştırmacılar arasında platelet



Grafik 3: Platelet agregasyonu ve adhesivitesinde gün içi ritim⁽¹¹³⁾

agregasyonunun 24 saatlik değişkenliğine endojen gün içi ritimlere mi yoksa eksojen olaylara mı bağlı olduğu tartışmalıdır. Plateletlerin durumunu gösteren parametrelerde ölçülen gün içi- gece değişimi endojen gün içi ritimleri, siklik ve non siklik değişik faktörler, bireyler arasında ve/veya maskeleyici etkiler arasında gözlenen çevresel senkronizasyonun farklılıklarının kombine etkilerini temsil eder. REM uykusunun gece epizotları esnasında aktive olan sempatik sinir sisteminin indüklediği katekolamin sekresyonu platelet agregasyonunun aktivasyonu ile sonuçlanır. Normal uyuyan insanlarda başlangıca göre son saatlerde uykunun REM epizotları daha sık gözlenir.^(118- 120) Bu nedenle katekolamin konsantrasyonları uyku periyodunun sonunda yükselir ve baro reflekslere (uyanma ile olan uyanır pozisyondan dikilir pozisyona geçme ile düşer) ve fiziksel aktivitenin başlaması ve emasyonel strese maruz kalma ile daha da yükselir^(121, 122). Sempatik alfa -2 adrenerjik blokajı % 63 ± 11 oranında sabahki artmış platelet agregasyonunu

düşürür ancak engelleyemez⁽¹⁵⁹⁾. Plateletlerin ADP ve epinefrine olan reaktiviteleri artar ve plazma katekolamin konsantrasyonundaki değişikliklere paralel yol izler^(121, 123). Fiziksel egzersiz ise daha fazla platelet aktivasyonunu artırıyor gibi görünmektedir⁽¹²³⁾. Dolaşan platelet agregatları (yüksek platelet aktivitesinin bir başka göstergesidir) sabahları en yüksek sayıda gözlenir. Saat 06.⁰⁰ 'da en yüksek sayıdadır ve saat 09.⁰⁰ 'a doğru hızla azalır⁽¹²⁴⁾. Biyokimyasal platelet faktörleri (örn; platelet serotonin içeriği, beta tromboglobulin, platelet faktör 4 ve 11-dehidrotromboksan B2) hakkındaki gün içi periyodisite raporları çelişkilidir. Çoğu araştırmacı tarafından sabah 05.⁰⁰ - 09.⁰⁰ arasında rapor edilen artmış platelet aktivitesi bu zamanda gözlenen tromboembolik olay riskini anlamlı derecede artırıyor gözükmemektedir. Ayrıca yakın dönemde iskemik inme geçirmiş hastalardaki artmış sabah platelet egregasyon eğilimine ait delillerde değerlidir^(125, 126).

Koagulasyon faktörleri; koagulasyon kaskadının intrinsek, ekstrinsek ve ortak yollarını içeren kısımlarındaki değişik faktörlerde de gün içi ritim gözlenmiştir. Fak II, VII de gün içi ritim varlığı rapor edilmiştir⁽¹⁶²⁾. Bu araştırmacılar F II'nin gençlerde yaşlılara göre erken fazlaşmasının var olduğunu, bu konudaki zirvenin sabah ve öğleden önce gözlendiğini bulmuşlardır. Bu durum tromboembolik olaylardaki zirve insidansı ile yakın koincidans göstermektedir. Tablo 1'de kan koagulasyon faktörlerinin gün içi zirve ve dip noktaları özetlenmiştir. İlginç olan F VII Ag'ni ile tespit edilemeyen F VII aktivitesinin belirli bir gün içi ritim göstermesidir. Ayrıca hem ekstrinsek hem ortak yolağın (F I, II, V, VII, X) göstergesi olan protrombin zamanı intrinsek ve ortak yolağın göstergesi olan (F I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII) a PTT sabahları en düşük değerlerine varırlar ki buda artmış kan koagulabilitesinin göstergesidir. Bu durum günün bu zamanında değişik koagulasyon kaskadı faktörlerinin zirve aktivitelerini göstermesinin bir sonucudur. Klinik olarak sağlıklı insanlarda 24 saatlik zirve- dip nokta farklılıkları PT için 0,95 sn aPTT için 3,27 sn olarak gösterilmiştir⁽¹¹³⁾.

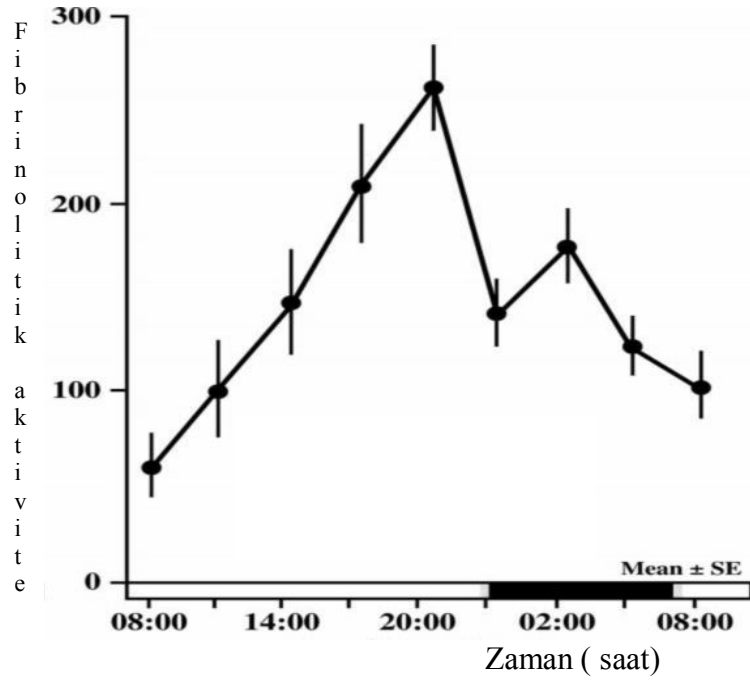
Değişken	Pik	Dip Nokta	Fark	Kaynak
Fibrinojen I	08: 00 h	00: 00 h	% 10	113
	11: 00 h	05: 00 h	% 20	165
	12: 00 h	00: 00 h		166
Protrombin II	16: 00 h (genç)	00: 00 h	% 3,3 +1,0	167
	12: 00 h (yaşlı)	16: 00 h	% 4,2 +0,9	
Faktör VII aktivitesi	12: 00 h (genç)	00: 00 h	% 6,2+ 2,3	167
	08: 00 h (yaşlı)	00: 00 h	% 3,7+ 0,8	167
	21: 30 h	08: 45 h	% 10	168
Faktör VII antijeni	Ritim yok			168
Faktör VIII aktivitesi	08: 00 h	20: 00 h	% 14	113
Faktör IX	Ritim yok			167
Faktör X	Ritim yok			167

Tablo 1: Koagülasyon faktörlerinin gün içi ritmi

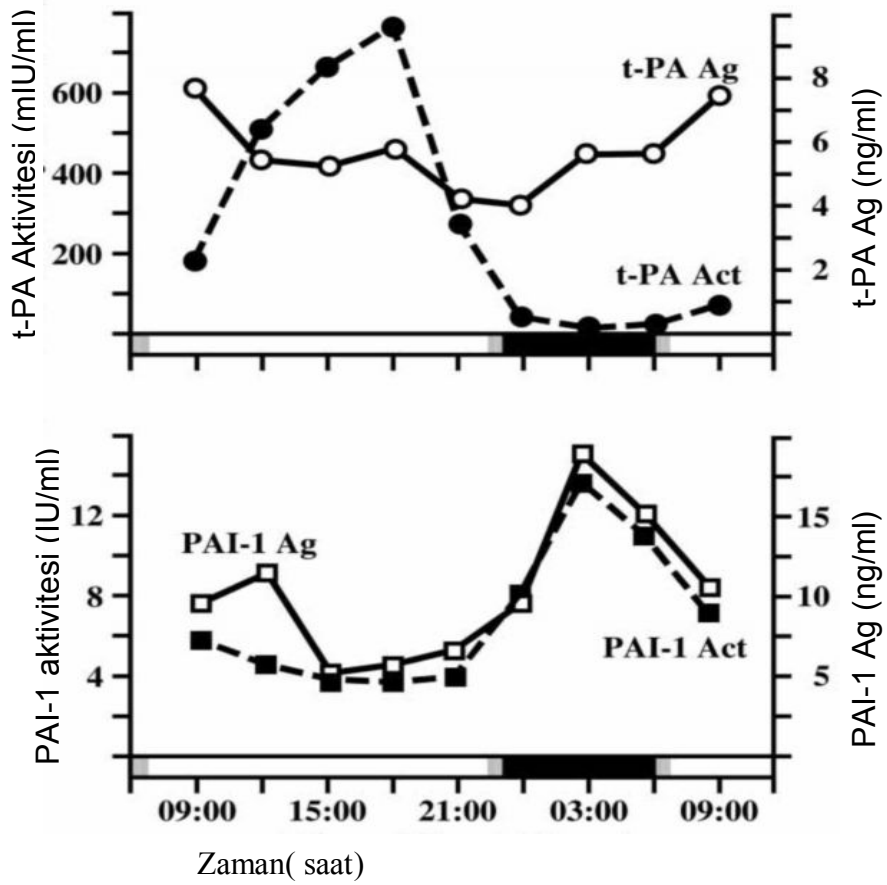
2. 5. A. d. Fibrinolizis

Pıhtılaşma olayları aktive edilen fibrinolitik aktivitenin artışı sayesinde sağlıklı bir şekilde ilerler. Bu fibrinolitikler aktif pıhtılaşma sürecini sınırlamaya hizmet eder ve vasküler oklüzyonu önler. Toplam fibrinolitik aktivitede biyolojik ritim kaydedilmiştir ⁽¹²⁸⁾. Bu ritim sırasında fibrin plağı kontrol edilmiş ve fibrin plak oluşumunda gün içi ritim olduğu, en yüksek aktivitenin öğleden sonra (erken akşam) olduğu gözlenmiştir (Grafik 4). Bu başlangıç bulguları toplam fibrinolizisin diğer testlerinde de onaylanmış. Fibrinolizis iç ve dış etkilerden, iç ve dış etkilerin birbirleriyle etkilenmesinden de etkilenmektedir. Fibrinolizis aktivasyonu olayları euglobulin pıhtı erime zamanı (ECLT) ile gözlemlenmiştir. Bu gözlemler sırasında aktivasyon cevabı kapsamı gün içi değişmekte, bu değişim sabah maksimum

öğleden sonra minimum etkide olmaktadır ⁽¹²⁷⁾. Fibrinolizis egzersiz sonrası artmakta bu artış özellikle öğleden sonraki egzersizlerle ilişkili bulunmaktadır ⁽¹²⁸⁾. Fibrinolizisdeki gün içi ritim birçok etkene bağlı olmasına rağmen en fazla tPA'nın etkileşimi ile belirlenmektedir. tPA ve onun dokudaki plazminojen aktivatör inhibitörü arasındaki etkileşimine bağlı olarak belirlenir. PAI-1 aktivitesi fibrinolizisdeki gün içi ritim belirler ve sonuç olarak aterotrombotik olaylardaki değişimlere katkı yapar. PAI aktivitesi dokuların endotel hücrelerindeki asıl gün içi ritmi temsil eder ⁽¹²⁹⁾. PAI aktivitesi hipotalamusdan ardı ardına gelen uyarıların etkisi ile düzenlenmektedir ⁽¹³⁰⁾. Bundan dolayı PAI aktivitesi içten ve dıştan gelen (coğrafi, fizyolojik anlamda çevresel değişim; jet-lag ve ani mesai değişimi,) desenkronizasyonla hayli değişmektedir. Hem tPA Ag ni hem de PAI-1 antijeni günlük değişim göstermektedir ve sabahleyin konsantrasyonları maksimuma ulaşır. Bununla birlikte tPA aktivitesi günlük ritmi hemen hemen 12 saatlik bir faz şeklindedir. PAI-1 in aktivitesi kendi konsantrasyonu ile paraleldir (Grafik 5). PAI-1 in konsantrasyonu aynı zamanda tPA'yı baskılar bu gecenin geç saatlerinde ve gündüz erken saatlerde ortaya çıkar ^(131- 133). Sabahın erken ve günün geç saatlerinde tromboembolik olaylar sık görülür. PAI-1 deki gün içi ritim büyük amplitüde sahiptir ve % 250 kadar hareketlilik göstermektedir. Akşam ve gece erken saatlerdeki yüksek fibrinolitik aktivite hemorajik olaylara predispozisyon oluşturur. Antikoagulan tedavi hemorajik inmeyi beraberinde getirebilir. Beyin kanamasında kan basıncının sabah saatlerinde yükselmesi, asemptomatik yaşlı erişkin bireylerde, stresin teşvik ettiği kan basıncı tepkisi, sinisi inmeleri olanlarda, istirahat halindeki kan basıncı düzeyinden bağımsız olarak artmış olduğu saptanmıştır ⁽¹³⁴⁾. Bu bulgular günün başlangıcındaki yüksek mental stresin, sabah kan basıncı artışını şiddetlendirebileceğini ileri sürmektedir. Sonuç olarak günün bu saatlerinde inme vaka sayısının fazlalığına katkı yapmaktadır ⁽¹⁰²⁾. Stres seviyesinde haftanın günlerinde gözlenen farklılıklar, Pazartesi günlerinde gözlenen artan inme vakası frekansındaki artış olarak açıklanmak suretiyle hipotez olarak ileri sürülmüştür^(1, 12, 14, 16, 17,).



Grafik 4: Kan fibrinolitik aktivitesinin gün içi ritmi ⁽¹²⁸⁾



Grafik 5: Plazma t-PA ve PAI-1 seviyesinin gün içi ritmi ⁽¹³¹⁾

2. 5. B. EKSOJEN FAKTÖRLER

2. 5. B. a. Fiziksel Aktivite

Yirmidört saat boyunca fiziksel aktivitenin şiddeti ve farklılıkları sabahları ve öğleden sonra ortaya çıkan felçleri tetiklemeye katkı yaptığı ileri sürülmektedir. İnme başlangıcı ile ilgili kan basıncı, kalp ritmi ve fiziksel aktivite incelenmiştir. İnme başlangıcı, kan basıncı, kalp ritmi ve 24 saatlik gün içi ritim arasında geçici ilişki bulunmuştur ⁽¹⁶³⁾. Her değişken gece ve sabah pik yapmaktadır. Kan basıncındaki değişiklikler fiziksel aktivitedeki değişikliklere paralellik göstermektedir. Gece uykusunun ardından sabah fiziksel aktivitedeki ani artış ve aynı şekilde öğle uykusundan (siesta) sonra akşam üstü bu fiziksel aktivitenin tekrar başlamasının gün boyunca inmeyi tetiklemede önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir. Fakat öğle saatlerinde uyumayanlarda 24 saatlik değişimde iki kez kan basıncı piki gözlemlenmektedir ^(51, 136).

2. 5. B. b. Emosyonel Stres

Koroner arter hastalarında özellikle sabahları dolaşım sisteminde stresin önemli etkisi vardır ^(77, 137- 140). Kardiyovasküler olayları tetiklemede ruhsal stresin rolünün belirlenmesi genellikle zordur. Uygun kontrol verileri yoktur ve psikososyal stresin ölçülmesinde yetersizlik vardır ^(138, 139, 141, 142). Stres kardiyovasküler sistem üzerine çeşitli yollardan etki eder. Direkt bağlantı hem laboratuvar hem de ambulatuvar çalışmalarla ispatlanmıştır. Ruhsal stres ile kalp ritmi, kan volumü, kan viskozitesi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, sol ventrikül atım gücü, kardiak aut put, kan koagülasyonu, trombosit agregasyonu, dolaşımdaki platelet agregatları ve TXB2 deki değişiklikler arasındaki ilişki laboratuvar ve ambulatuvar çalışmalarla ispat edilmiştir ^(121, 138, 139, 141, 143). Bunlar ve diğer stres bağlantılı değişiklikler koroner sendrom hastalarında anjinayı tetikleyebilir ^(136, 139). Primer ya da sekonder kan değerindeki değişikliklerin neden olduğu, kan koagülasyonu ve kan basıncındaki ani yükseltiler inmeyi tetikleyebilir. Mental stresin brakiyel arterin vasodilatasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu normal endotel fonksiyonu olan ya da hiperkolesterolemisi olanlarda geçerlidir ⁽¹⁴⁴⁾. Endotel fonksiyonunun sabahları zayıfladığı görülmektedir ve özellikle sabah erken saatlerde mental stres bu etkiyi

artırabilir. İnsanın kardiyak, vasküler ve homeostatik durumu üzerine stresin etkilerinin gün içi ritminin olduğu ortaya çıkmıştır. Sabahları bu etki daha büyük olmaktadır⁽¹⁴⁵⁾. Son zamanlarda sıçanlar üzerinde yapılan deneysel çalışma stresin indüklediği kalp krizinin moleküler mekanizmasını açıklamaya yardımcı olmuştur. Bu çalışma P 44/ P22 mitogen- activated protein kinazın hızlı aktivasyonunu takiben koroner arterlerin düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve miyokardiyum un erken hızlı genlerinin geçici up- regülasyonunu göstermiştir⁽¹⁴⁶⁾.

Akut kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların 24 saatlik değişimi zamansal dağılım ve çok sayıda risk faktörü ile birlikte oluşur. Emasyonel stres inmeyi tetiklemede rol oynamaktadır. İnmede psikososyal stresin etkileri saptanmış, yüksek şiddetli stresin öldürücü inmenin artan riski ile birlikte olduğu rapor edilmiştir^(147, 164). Kortizon düzeyi çoğunlukla stres düzeyini tespitite belirteçtir. Yirmidört saatlik ağız salgısı kortizon seviyesi ile akut iskemik inmeli hastalardaki kan basıncı arasında paralel ilişki vardır⁽¹⁴⁸⁾. Buda stresin endokrin değişikliklere ve kan basıncı artışına zemin hazırladığını gösterir. Asemptomatik yaşlı erişkinlerde istirahat halindeki kan basıncı seviyesinden bağımsız olarak stresle indüklenen kan basıncı reaktivitesi serebrovasküler olaylarda artmaktadır. Bu bulgu günün başlangıcındaki yüksek mental stresin sabah kan basıncı yüksekliğini açıklayabilir ve bu zaman zarfındaki yüksek inme oranına katkıda bulunmuş bir sonuç olabilir⁽¹³⁴⁾.

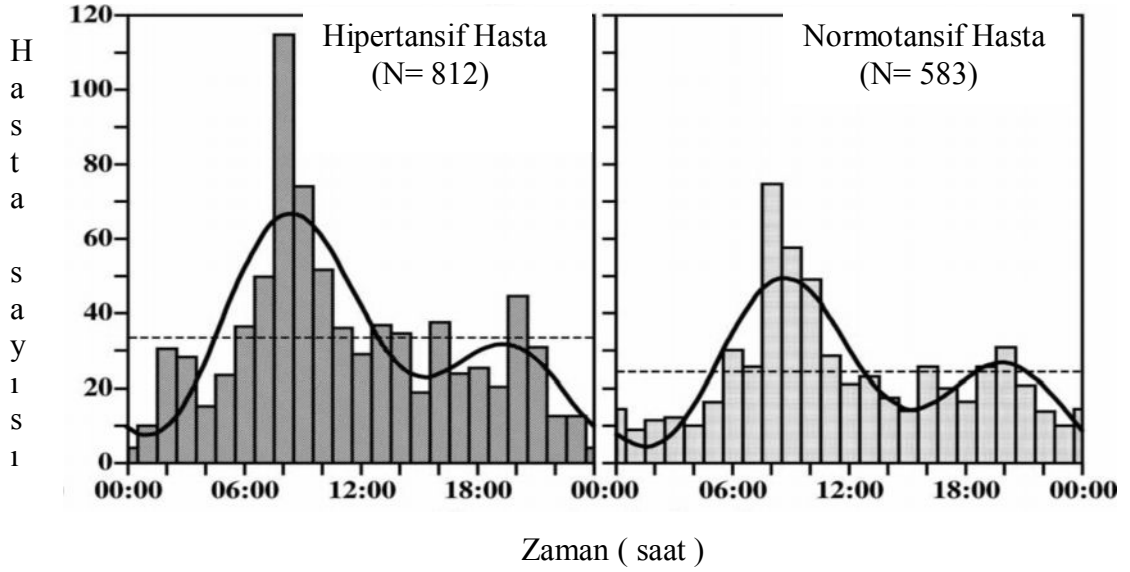
2. 5. B. c. Öğle uykusu ve Şekerleme Yapma

Akşamın erken saatlerinde gözlenen ikinci inme pikine katkı yapan bir faktör, öğleden sonraki öğle uykusu ve şekerleme olarak değerlendiriliyor. Öğleden sonraki uyku uyuma alışkanlığı, özellikle, Akdeniz ve Latin Amerika ülkelerinde yaygındır. Öğle uykusu boyunca, gece uykusu sırasında olduğu gibi, kan basıncı düşüş göstermektedir⁽¹⁴⁹⁾. Gece vakti ve öğleden sonraki uykunun ardından gelen uyanıklık üzerine kardiyovasküler cevaptaki benzerlik, olası öğle uykusu sonrası fenomen, karşılaştırılabilir kan basıncı ve kalp ritmi dalgalanması şeklinde yorumlanabilir⁽¹⁵⁰⁾. Populasyonu temel olarak yapılan çalışmalarda öğle uykusunun toplam kardiyovasküler ve serebrovasküler ölüm vakalarındaki mortalitenin bağımsız bir habercisi (hatta bazı yaşam tarzları indikatörlerini, risk faktörlerini ve birlikte

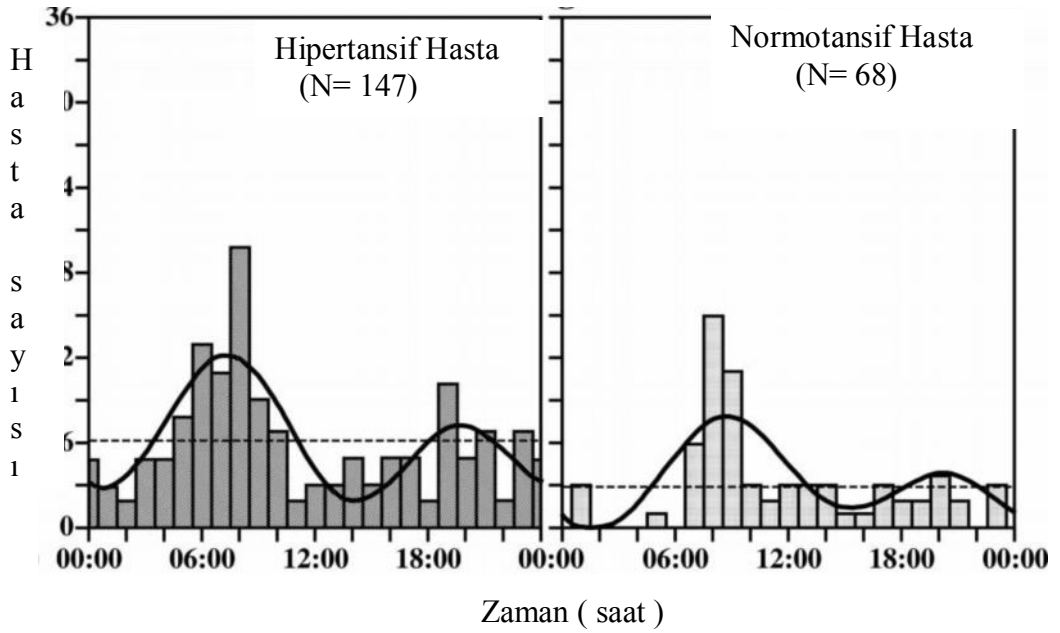
ortaya çıkan rahatsızlıkları kontrol etmek için) olduğu söylenmiştir ⁽¹⁵¹⁾. Yunan araştırmacılar tarafından biri saat 08⁰⁰ – 10⁰⁰ arasında diğeri saat 16⁰⁰ – 18⁰⁰ arasında ölüm vakalarının frekansındaki dağılım iki fazlı (pikli) saptanmıştır. Bu araştırmacılar, atrial fibrilasyonun tetiklediği kardiyembolik inmenin ortaya çıktığı zamanı izlemişlerdir ⁽¹⁵²⁾. Atrial fibrilasyondaki olayların bu olayların günün iki zamanında kümelenmiş olması, gece uykusunun ardından gelen uyanık dönemde ve öğle uykusunun ardından gelen uyanık dönemde ortaya çıkan kan basıncındaki dalgalanmaya uygun olarak gelişmesi olasıdır. Fakat, kan basıncındaki zamana bağlı değişim tarzının (öğleden sonra erken saatlerde düşmesinin, öğleden sonra geç saatlerde/akşam yükselmesinin) günümüzde kentlerde yaşam süren topluluklarda ve öğle uykusu yapmadığı halde esansiyel hipertansiyona sahip hastalarda da gözlemlendiği not edilmelidir.

2. 5. B. d. Riskli Populasyonda İlaç Kullanımı

İnme atağı ile ilgili çalışmaların çoğu kaydedilen gece-gündüz modeli üzerine ilaç kullanma ve ilaç kullanım programının olası rolünü hesaba katmayı göz ardı etmiştir. Populasyonu temel alan çalışmalar, iskemik ve hemorajik inmede 24 saatlik süreçte iki pikli bir tarz sergilendiğini göstermektedir. Bu durum hem hipertansiyon hastalarında hem de normal tansiyonlu bireylerde saptanabilmektedir ^(100, 153, 154). (Grafik 6, 7) Serebrevasküler vakalardaki bu tarz herhangi bir işlem görmeyen normal tansiyonlu bireylerde bile kaydedildiği için bu olay kan basıncını düşürücü ilaç kullanım programının ve farmakokinetiğin doğrudan bir sonucu olmayabilir. Ancak yine de bu tür ilaç kullanım tarifesinin 24 saatlik modelin belirli özgün özelliklerini etkileyebileceğini düşünmek mantıklı gelmektedir. İnmenin yaygınlığının, hipertansiyonu olan bireylerde ve belirli kalp rahatsızlıkları olan bireylerde yükseldiği bilinmektedir ⁽²⁷⁾. İnme geçirmiş hipertansif bireylerin sadece %50'sinin tansiyon düşürücü ilaç kullanan hastalar olduğunu varsayabiliriz ve bunlarında ancak %50'sinde tatminkar tansiyon kontrolü sağlanabilmektedir ⁽¹⁵⁶⁾. İnme vakalarının %90'nının ilaç kullanan ancak tansiyonları kontrol altına alınamayan hipertansiyon hastaları olduğu belirtilmektedir ⁽¹⁵⁷⁾. Hipertansiyonun tedavisi 8 ya da



Grafik 6: İskemik inmede 24 saatlik gün içi ritmi ⁽¹⁰⁰⁾



Grafik 7: Hemorajik inmede 24 saatlik gün içi ritmi ⁽¹⁵³⁾

12 saatlik eşit aralıklarla verilen ve kısa sürede ya da derhal etki gösteren ilaçların eşit doz uygulaması tarifelerine dayanmaktaydı. Bu şekilde kan basıncını düşürücü ilaçların alınması durumunda, ilaçlar alındıktan sonra birkaç saat içerisinde bu ilaçların kandaki derişimi en yüksek düzeye ulaşır (bu dönem ilaç alma aralığının başlangıç evresidir). Sekiz oniki saat sonra ise kandaki derişimi en alt seviyeye iner.

Yukarıda tartışıldığı gibi, inmedeki belirgin sabah piki, birkaç iç kaynaklı günlük ritimlerin buluşması ve sabahleyin çeşitli çevresel tetikleyicilerin temsilcisi olduğu düşünülür. Bununla birlikte bu aynı zamanda, kan basıncındaki sabah dalgalanmasını kontrol etmek için kullanılan ve kısa sürede etki gösteren tansiyon düşürücü ilaç tedavisindeki yetersizliğin temsilcisidir. Böyle durumlarda özellikle yaşlı bireylerde inmenin tetiklendiği bilinmektedir. Bu ilaçların alınımında ilaç konsantrasyonunun en alt düzeyine inmesi, son ilaç alınmasından 8–12 saat sonra gerçekleşir. Önceki gece alınan ilaç dozunu takiben sabahleyin, düşük kan basıncı etkisinin ortadan kalkması, günlük faaliyetin başlamasında sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncındaki belirgin dalgalanmanın ortaya çıkmasına izin verir. Günün bu saatinde risk grubunda inme olasılığını teorik olarak artırdığını ifade eder. Benzer şekilde, bu tür ilaçlar sabahleyin alındığında kan basıncını düşürücü etkisinin kaybolması ya da zayıflamasının, saat 16⁰⁰ - 20⁰⁰ arasında ortaya çıkacağı tahmin edilmektedir. Kan basıncını düşürücü etkinin kaybı, inme atağındaki ikinci küçük pikin ortaya çıkış zamanına karşılık gelmektedir. Kısa ve orta süreli etki gösteren kan basıncını düşüren ilaç uygulamasının dozaj programının, inmenin popülasyonu temel alan 24 saatlik seyir tarzının özelliklerine etkisinin kapsamının ne olduğu (örneğin, sabahleyin görülen ana pikin büyüklüğü ve günün geç saatlerindeki küçük pikin belirgin olarak varlığı gibi) bilinmemektedir. Bununla birlikte yaygın olarak öngörülen kan basıncını düşüren ilaç kullanımının yeterli süre devam etmemesinin etkilerini açıkça ortaya koymuştur⁽¹⁶⁰⁾. Sabah kan basıncını kontrol etmede aksaklık ortaya çıktığı görülmüştür.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız T.C. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'nun 2006/85, İAEK 13/3 sayılı izni ile yapılmıştır.

Çalışmaya Ocak 2003- Ocak 2008 tarihleri arasında KOU Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne inme nedeniyle müracaat eden tüm hastalar örnek seçilmeksizin alınmıştır. İnme zamanı ile ilgili sağlıklı veriyi elde edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastalardan veya birinci dereceden yakınlarına danışılarak inme aile öyküsü varlığı, sigara kullanımı, yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalığı (ASKH, AF, Protez Kapak vb) ile ilgili bilgiler elde edildi. Biyokimya laboratuvarında kan lipit değerlerine (Total kolesterol, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, Trigliserit) bakıldı, Radyoloji Anabilim Dalı görüntüleme merkezinde karotis doppler ultrasonografi ile karotis stenozu, BT, Diffüzyon MR tetkiki ile akut infarkt ve hemoraji varlığı, MR anjiyografi veya DSA anjiyografi ile SAK varlığı, Kardiyoloji AB Ekokardiyografi laboratuvarında kalp kapak hastalıkları, Elektrokardiyografi değerlendirmesi ile AF var olup olmadığı tespit edildi.

Serum kolesterol seviyesi Aeroset Abbot Autoanalyser® cihazında kolesterol oksidaz yöntemi ile ölçülmüş ve 'mg/dl' birimi kullanılarak rapor edilmişti. Serum trigliserid seviyesi Aeroset Abbot Autoanalyser® cihazında lipaz/gliserol kinaz kolorimetrik spektroskopik yöntemi ile ölçülmüş ve 'mg/dl' birimi kullanılarak rapor edilmişti. Serum HDL seviyesi de Aeroset Abbot Autoanalyser® cihazında direkt non- immünolojik HDL assay yöntemi ile ölçülmüş ve 'mg/dl' birimi kullanılarak rapor edilmişti. Elde edilen bu veriler kullanılarak Friedewald denklemi [Serum Kolesterol Seviyesi- Serum HDL seviyesi- Serum Trigliserid Seviyesi / 5] yolu ile serum LDL düzeyi hesaplanmıştı. İnme için kan kolesterol değerlerinin oluşturduğu riski araştırmak için hastaların diğer risk faktörlerine göre her bir hasta için farklı değerleri ele almak gerekir. NCEP ATP III te hastalar yüksek, orta, düşük riskli olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Her biri için farklı kolesterol değerleri normal, yüksek değer olarak kabul edilmiştir Bunlar;

Yüksek risk grubu; Koroner arter hastalığı veya periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması, karotis arter hastalığı gibi KAH eşdeğeri başka bir

aterosklerotik damar hastalığı, diyabet ya da iki veya daha fazla majör risk faktörü olup, Framingham risk değerlendirilmesi sonucunda 10 yıllık KAH riskinin %20'nin üzerinde olan hastalar, yüksek risk grubunu oluşturmaktadır."Bu hastalarda LDL-K 100 mg/dL'nin altında olmalıdır.

Orta risk grubu; Koroner arter hastalığı veya başka bir aterosklerotik hastalığı olmayan, 2 veya daha fazla majör risk faktörü olup, Framingham risk değerlendirmesinde 10 yıllık riskin %20'nin altında olduğu hastalar orta risk grubunu oluşturmaktadır. ≥ 2 risk faktörü olup, KAH 10 yıllık riski %10–20 ise, LDL-K düzeyi 130 mg/dl'nin altında olmalıdır

Düşük risk grubu; İki'den az majör risk faktörü bulunan ve Framingham risk değerlendirmesine göre 10 yıllık KAH riskinin %10'un altında olduğu hastalardan oluşmaktadır. Bu hastalarda LDL-K düzeyi 160 mg/dl'den düşük olmalıdır.

Bizim çalışmamızda her bir hastada inme için risk oluşturan kan kolesterol değerlerini değil, Kolesterol düzeyinin artışının gün içi veya mevsimsel inme oluşum zamanıyla ilişkisi incelendi. Bu nedenle kan lipit değerleri istatistiksel olarak değerlendirilirken her hasta için (Normal, yüksek) laboratuvarın standart değerleri kullanıldı. Total Kolesterol < 200 mg/dl normal, ≥ 200 mg/ dl yüksek, LDL-Kolesterol < 130 mg/dl normal, ≥ 130 mg/ dl yüksek, HDL- Kolesterol < 40 mg/dl düşük, ≥ 40 mg/ dl normal, Triglicerit < 200 mg/dl normal, ≥ 200 mg/ dl yüksek olarak kabul edildi.

Araştırmada 'gün içi değişim' ve 'mevsimsel değişim' değişkenleri ile saptanan gün içi zamansal ritim ile inme için risk faktörlerinin (yaş, cinsiyet, aile öyküsü, hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalıkları, hiperlipidemi, sigara, asemptomatik karotis stenozu) ilişkisi değerlendirilmiştir. 'gün içi değişim' ve 'mevsimsel değişim' değişkenleri zamansal özellik göstermekte olup, bu değişkenler uygun aralıklara bölünerek kategorize edilmiş ve her iki değişken de ordinal(sıralı) veri haline getirilmiştir. Daha sonra yapılan analizlerde, hem gün içi değişim hem de mevsimsel değişim verilerinin, olası risk faktörleri ile ilişkisi incelenirken trend (lineer) ki-kare testi kullanıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edilmiştir. Elde edilen veriler SPSS 13,0 for Windows programına girilerek analiz edilmiştir. Grafikler Microsoft Office Excel programı yardımıyla hazırlanmıştır.

4. BULGULAR

4. 1. Çalışmaya Alınan Tüm Hasta Populasyonu İle İlgili Bulgular

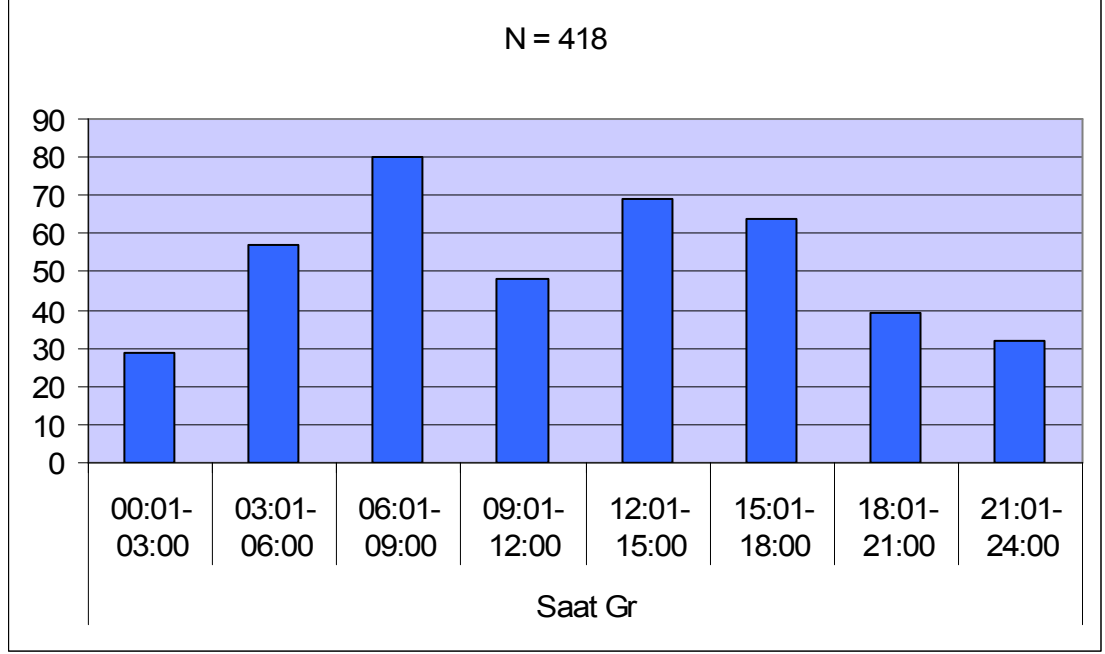
Çalışmamızdaki hasta sayısı 418 dir. Hastaların en küçüğü 23, en büyüğü 95 yaşında idi. Hastaların 198'i (%47,4) kadın 220'si (% 52,6) erkek idi, Kadınların ortalama yaşı 69, en küçüğü 28, en büyüğü 95 yaşındaydı. Erkeklerin ortalama yaşı 64, en küçüğü 23, en büyüğü 94 yaşında idi. 418 hastanın 40 'ı 45 (%9,6) yaşın altında, 378' i 45 (%90,4) yaş ve üzerindeydi. Ailesinde inme öyküsü olan 65 (%15,9) hasta vardı. Hipertansiyon 301(% 73,2) hastada, Diabetes Mellitus 97 (24,4) hastada vardı, 153'ü (% 45,8) sigara içiyordu, Kalp hastalığı (AF, ASKH, Protez Kapak, Mitral kapak hastalığı vb) 144 (% 34,4) hastada vardı (Tablo 2).

		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Erkek	220	52,6
	Kadın	198	47,4
Yaş Grupları	< 45 yaş	40	9,6
	≥ 45 yaş	378	90,4
Ailede İnme Öyküsü	Yok	343	84,1
	Var	65	15,9
HT	Yok	110	26,8
	Var	301	73,2
DM	Yok	300	75,6
	Var	97	24,4
Sigara	İçmiyor	181	54,2
	İçiyor	153	45,8
Kalp Hastalığı	Yok	274	65,6
	Var	144	34,4

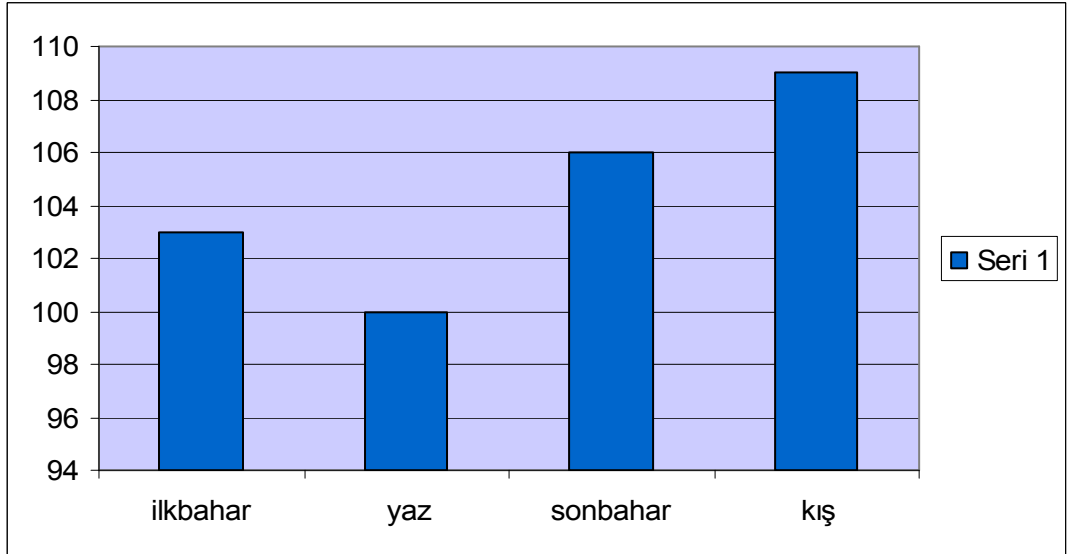
Tablo 2. Araştırmaya katılanların demografik özellikleri

Hastanların inme geçirme saatlerine bakıldığında gün içi ritim göstermektedir. Günün ilk saatlerinde daha belirgin olmak üzere, erken sabah (saat 06⁰⁰ – 09⁰⁰), öğleden sonra (saat 12⁰⁰ – 18⁰⁰) saatlerinde 2 pikli ritim görülmektedir. (Ki- kare 5,128, p; 0,024 P< 0,05) (Grafik 7).

Mevsimlere göre inme görülme oranlarına bakıldığında ise sonbahar ve kış mevsimlerinde diğer mevsimlere göre inme daha fazla görülmektedir. Ki- kare 0,497 p; 0,481(Grafik 8)

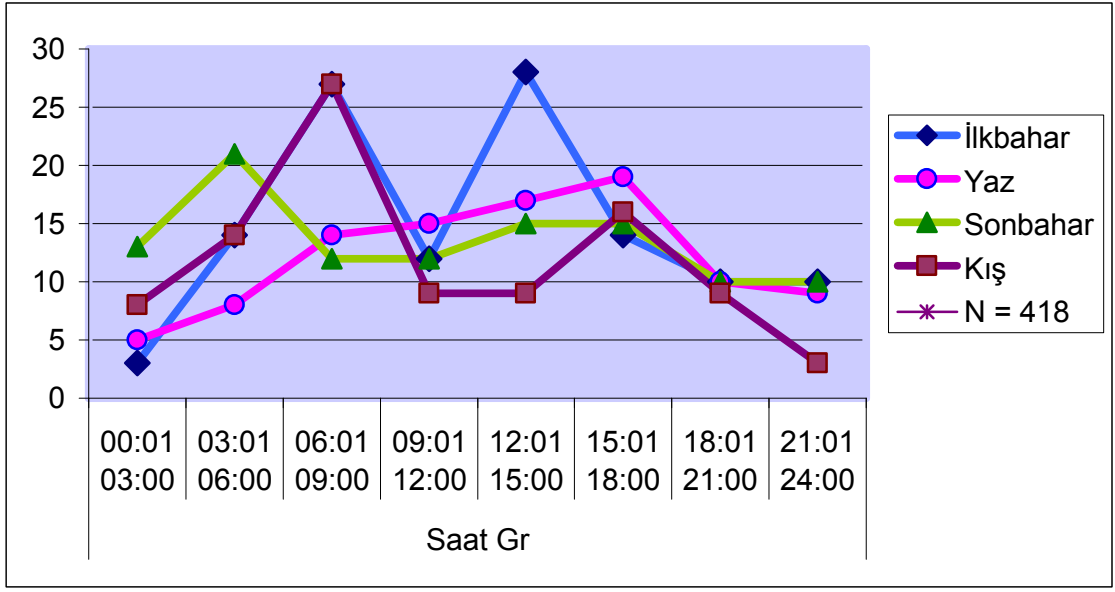


Grafik 8: İnmenin 24 saatlik gün içi değişimi



Grafik 9: İnmenin yıllık mevsimlere göre değişimi

İnmenin gün içi zamansal değişimine her mevsim için bakıldığında, dört mevsimde iki pikli zamansal dağılım mevcuttu. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Ki- Kare= 5, 363; P= 0, 021 < 0,05) (Grafik: 9)



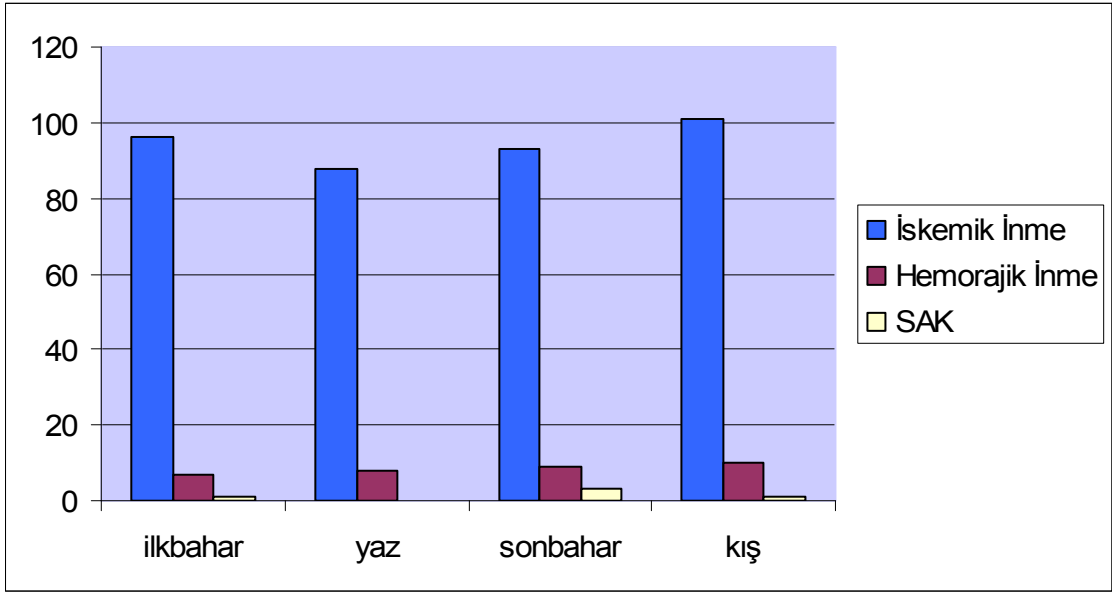
Grafik 10: İnmede mevsimlere göre gün içi zamansal değişim

Hastaların 378' i (%90,4) iskemik inme, 35'i (8,4) hemorajik inme, 5'i (%1,2) SAK olarak tespit edildi. SAK görülme oranı, ortalama görülme oranının altında elde edildi. Neden olarak, SAK ların öncelikli olarak nöroşirürji kliniğine kabul edilmesi olarak değerlendirildi (Tablo: 3)

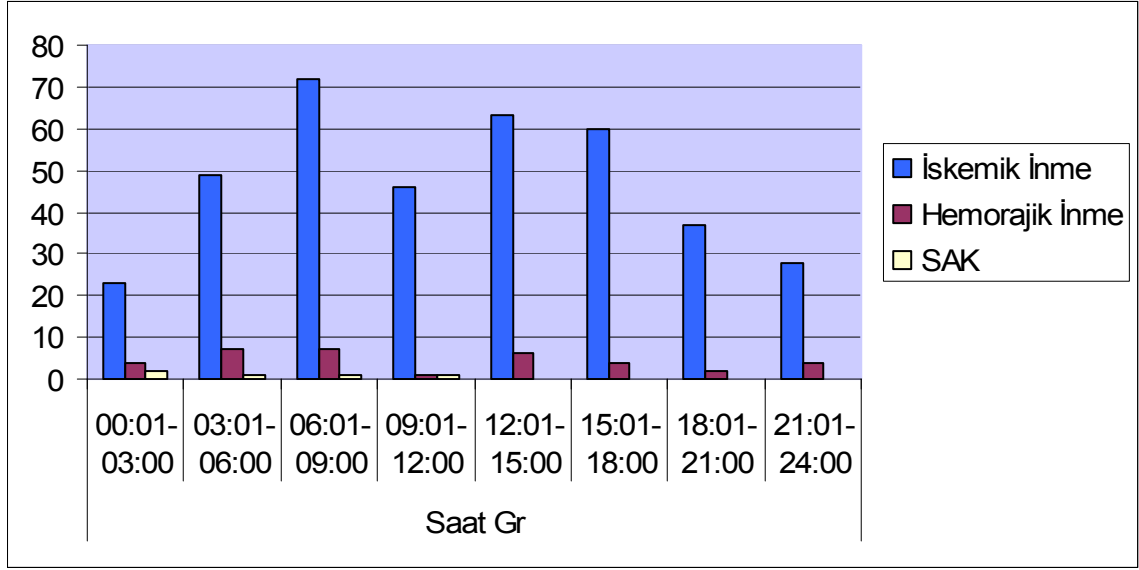
İnme türlerinin; mevsimlere göre, gün içi saatlere göre görülme oranları ve iskemik İnme alt gruplarının gün içi saatlere göre görülme oranlarına bakıldığında hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı sayıya ulaştığında gün içi ve mevsimsel ritim gözlenmektedir. (Grafik 10, 11, 12)

İnme Türü	Sayı	Yüzde
İskemik inme	378	90,4
Hemorajik İnme	35	8,4
SAK	5	1,2
Toplam	418	100

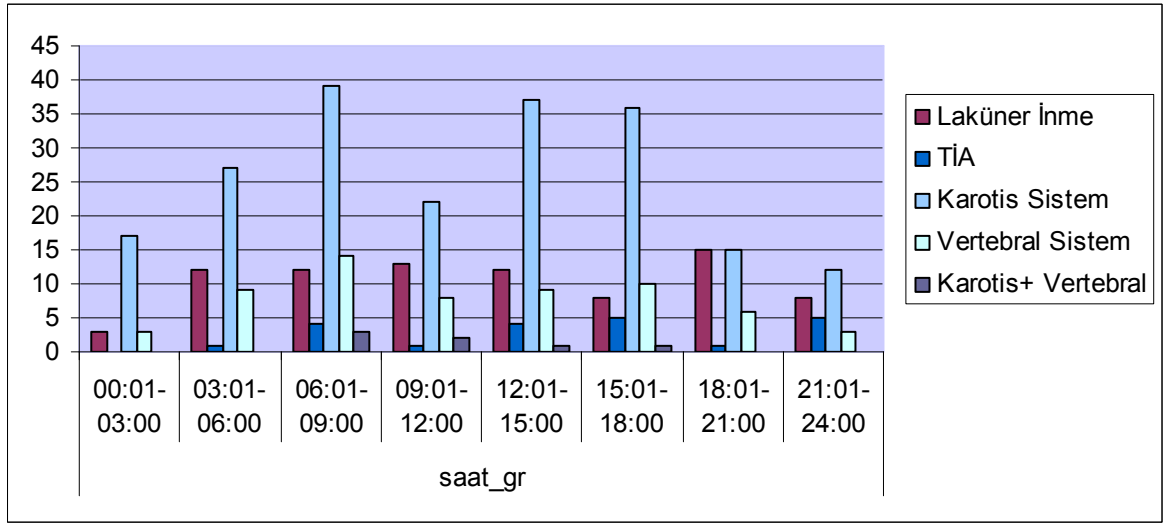
Tablo 3. Araştırmaya katılan hastalarda inme görülme oranları



Grafik 11: İnme türlerinin mevsimlere göre görülme oranları



Grafik 12: İnme türlerinin gün içi saatlere göre görülme oranları



Grafik 13: İskemik İnme alt gruplarının gün içi saatlere göre görülme oranları

İskemik inmesi olan 378 hastanın 83'ünde (%22) laküner inme, 21'inde (% 5,6) GİA, 205'inde (% 54,2) Karotis sistem, 62'sinde, (% 16,4) Vertebral sistem, 7'sinde (% 1,9) Karotis ve vertebral sistem tutulumu vardı (Tablo 4)

	Sayı	Yüzde
Laküner infarkt	83	22
GİA	21	5,6
Karotis sistem	205	54,2
Vertebral sistem	62	16,4
Karotis+ Vertebral sistem	7	1,9
Toplam	378	100

Tablo 4:Araştırmaya katılan hastalarda iskemik İnme görülme oranları

Karotis doppler ultrasonografisi yapılan 291 hastanın, 72'sinde (% 24,7) karotis stenozu yoktu, 49'unda (%16,8) sağ Karotis arterde, 56'sında (% 19,2) sol karotis arterde, 114'ünde (39,2) sağ ve sol karotis arterde değişik oranlarda darlık veya intimal kalınlaşma tespit edildi.

Üçyüzkırk (%81,3) hastanın kan T.kolesterol, 329 (78,7) hastanın LDL-Kolesterol, 332 (% 79,4) hastanın HDL-Kolesterol, 329 (% 78,7) hastanın TG düzeyine bakıldı.

Yirmialtı (%6,29 hastada Mitral kapak hastalığı, 73 (% 17,5)hastada AF biliniyordu veya teşhis edildi. (Tablo 5).

		Sayı	Yüzde
Karotis Stenoza	Yok	72	24,7
	Sağ	49	16,8
	Sol	56	19,2
	Sağ + Sol	114	39,2
	Toplam	291	100
Kan lipit profili	T.Kol	340	81,3
	LDL-Kol	329	78,7
	HDL-Kol	332	79,4
	TG	329	78,7
Mitral kapak hastalığı		26	6,2
AF		73	17,5

Tablo 5: Çalışmaya alınan hastalarda tespit edilen risk faktörleri

4. 2. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin risk faktörleri ile ilişkisi

4. 2. A. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin hipertansiyon ile ilişkisi

Çalışmaya alınan hastalarda hipertansiyonu olan veya kliniğimizde tanı konan toplam 411 hasta mevcuttu. Hipertansiyonu olan hastaların mevsimlere göre dağılımına baktığımızda; İlkbaharda inme geçiren 95 (% 23,2) hastanın 68'inde (%16,4), yaz'ın inme geçiren 92 (% 22,3) hastanın 71'inde (%17,2) hipertansiyon vardı. Sonbaharda inme geçiren 107 (% 25,8) hastanın, 74'ünde (%18), kış'ın inme geçiren 117 (% 28,4) hastanın 88'inde (%21,4) hipertansiyon vardı. İnme geçiren

hastalardan hipertansiyonu olan hastalarla olmayan hastaların, mevsimsel dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. (Ki- Kare = 0,935; P = 0,333 > 0,05) (Tablo 6) .

	Hipertansiyon		Toplam
	Yok	Var	
İlkbahar	27 (% 6,3)	68 (%16,4)	95 (% 22,7)
Yaz	21 (% 5,1)	71 (% 17,2)	92 (% 22,3)
Sonbahar	33 (% 8)	74 (% 18)	107 (%25,8)
Kış	29 (% 7)	88 (% 21,4)	117 (% 28,4)
Toplam	110 (%26,7)	301 (% 73,3)	411 (% 100)

Tablo 6: İnmenin mevsimsel olarak değişiminin hipertansiyon ile ilişkisi

4.2.B. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin Diabetes Mellitus ile ilişkisi

Çalışmaya alınan hastalarda DM tanısı alan toplam 397 hasta vardı. DM olan hastaların mevsimlere göre dağılımına baktığımızda; İlkbaharda inme geçiren 93 (% 23,38) hastanın 24'ünde (%6), yaz'ın inme geçiren 88 (% 22,15) hastanın 21'inde (% 5,28), sonbaharda inme geçiren 101 (% 24,63) hastanın, 26'sında (% 6,54), kış'ın inme geçiren 115 (% 28,55) hastanın 26'sinde (% 6,54) DM vardı. İnme geçiren hastalardan DM'i olan hastalarla olmayan hastaların, mevsimsel dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. (Ki- Kare = 0,376; P = 0,540 > 0,05) (Tablo 7)

	Diyabet		Toplam
	Yok	Var	
İlkbahar	69 (%17,38)	24 (% 6)	93 (%23,38)
Yaz	67 (% 16,87)	21 (% 5,28)	88 (% 22,15)
Sonbahar	75 (% 18,9)	26 (% 6,54)	101 (% 24,63)
Kış	88 (% 22,1)	26 (% 6,54)	115 (% 28,55)
Toplam	300 (% 75,25)	97 (% 24,75)	397 (% 100)

Tablo 7: İnmenin mevsimsel olarak değişiminin diyabet ile ilişkisi

4. 2. C. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin sigara ile ilişkisi

Çalışmaya alınan hastalarda sigara içme ya da içmeme bilgisine sahip olduğumuz 334 hasta vardı. Sigara içen hastaların mevsimlere göre dağılımına baktığımızda; İlkbaharda inme geçiren 78 (% 23,34) hastanın, 34'ü (% 10,17), yaz'ın inme geçiren 78 (% 23,34) hastanın 36'sı (% 10,77), sonbaharda inme geçiren 86 (% 24,74) hastanın 33'ü (% 9,88), kış'ın inme geçiren 92 (% 27,54) hastanın 50'si (%14,97) sigara içiyordu. İnme geçiren hastalardan sigara içen hastalarla içmeyen hastaların, mevsimsel dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. (Ki- Kare = 2,981; P = 0,084 > 0,05) (Tablo 8)

	Sigara		Toplam
	İçmiyor	İçiyor	
İlkbahar	44 (%13,17)	34 (%10,17)	78 (%23,34)
Yaz	42 (%12,57)	36 (% 10,77)	78 (% 23,34)
Sonbahar	53 (% 15,86)	33 (% 9,88)	86 (% 24,74)
Kış	42 (% 12,57)	50 (% 14,97)	92 (% 27,54)
Toplam	181 (% 54,3)	153 (% 45,7)	334 (% 100)

Tablo 8: İnmenin mevsimsel olarak değişiminin sigara ile ilişkisi

4. 2. D. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin yaş ile ilişkisi

Çalışmaya alınan 418 hastanın 40'ının (% 9,56) yaşı 45 yaşın altında, 378'inin (% 90,44) yaşı 45 ve üstündeydi. Hastaların yaşına göre mevsimlere dağılımına baktığımızda; İlkbaharda inme geçiren 95 (% 22,72) hastanın 9'u (% 2,15) 45 yaşın altında 86'sı(%20,57) 45 yaş ve üstündeydi. Yaz'ın inme geçiren 97 (% 22,38) hastanın 8'i (% 1,9) 45 yaşın altında, 89'u(% 21,29) 45 yaş ve üstündeydi. Sonbaharda inme geçiren 108 (%25,83) hastanın 11'i (% 2,63) 45 yaşın altında 97'si (% 23,20) 45 yaş ve üstündeydi. Kış'ın inme geçiren 118 (% 28,22) hastanın 12'si(% 2,78) 45 yaşın altında 106'sı(% 25,35) 45 yaş ve üstündeydi. İnme geçiren hastalardan yaş ile (45 yaşın altında yaşa sahip hastalarla 45 ve üstünde yaşa sahip olan hastalar) mevsimler arasında inme görülmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.(Ki- Kare = 0,001; P = 0,974 > 0,05) (Tablo 9)

	Yaş		Toplam
	< 45	≥45	
İlkbahar	9 (% 2,15)	86 (% 20,57)	95 (% 22,72)
Yaz	8 (% 1,9)	89 (%21,29)	97 (% 22,38)
Sonbahar	11 (% 2,63)	97 (% 23,20)	108 (% 25,83)
Kış	12 (% 2,87)	106 (% 25,35)	118 (%28,22)
Toplam	40 (% 9,56)	378 (% 90,44)	418 (% 100)

Tablo 9: İnmenin mevsimsel olarak değişiminin yaş ile ilişkisi

4. 2. E. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin cinsiyet ile ilişkisi

Çalışmaya alınan 418 hastanın 198'i(% 47,36) kadın, 220'si (% 52,64) erkekti. Hastaların cinsiyete göre mevsimlere dağılımı. İlkbaharda inme geçiren 95 (% 22,72) hastanın 49'u (% 10,90) kadın, 46'sı(% 11,82) erkekti.Yaz'ın inme geçiren 97 (% 22,38) hastanın 48'i (% 11,48) kadın, 49'u (% 10,90) erkek idi. Sonbaharda inme geçiren 108 (%25,83) hastanın 47'si (% 11,24) kadın, 61'i (%14,59) erkek idi.

Kış'ın inme geçiren 118 (% 28,22) hastanın 54'ü(% 12,91) kadın, 64'ü(% 15,31) erkek idi. İnme geçiren hastalardan cinsiyet ile mevsimler arasında inme görülmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (Ki- Kare = 0,249; P = 0,618 > 0,05) (Tablo 10)

	Cinsiyet		Toplam
	Kadın	Erkek	
İlkbahar	49 (% 10,90)	46 (% 11,82)	95 (% 22,72)
Yaz	48 (%11,48)	49 (% 10,90)	97 (% 22,38)
Sonbahar	47 (% 11,24)	61 (% 14,59)	108 (% 25,83)
Kış	54 (%12,91)	64 (% 15,31)	118 (% 28,22)
Toplam	198 (% 47,36)	220 (% 52,64)	418 (% 100)

Tablo 10: İnmenin mevsimsel olarak değişiminin cinsiyet ile ilişkisi

4. 2. F. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin ailede inme öyküsü varlığı ile ilişkisi

Çalışmaya alınan hastalarda ailede inme öyküsü bilinen toplam 408 hasta mevcuttu. Ailede inme öyküsü olan hastaların mevsimlere göre dağılımına baktığımızda; İlkbaharda inme geçiren 95 (% 23,1) hastanın 13'ünün (% 3,1) ailesinde inme öyküsü vardı. Yaz'ın inme geçiren 91 (% 22,3) hastanın 20'sinin (% 4,9) ailesinde inme öyküsü vardı. Sonbaharda inme geçiren 105 (% 25,83) hastanın 16'sının (% 3,92) ailesinde inme öyküsü vardı. Kış'ın inme geçiren 117 (% 34,69) hastanın 16 'sının (3,92) ailesinde inme öyküsü vardı. İnme geçiren hastaların ailesinde inme öyküsü olan ve olmayan hastalarla mevsimler arasında inme görülmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (Ki- Kare = 0,079; P = 0,779 > 0,05) (Tablo 11)

	İnme Aile Öyküsü		Toplam
	Yok	Var	
İlkbahar	82 (% 20)	13 (% 3,1)	95 (% 23,1)
Yaz	71 (% 17,4)	20 (% 4,9)	91 (% 22,3)
Sonbahar	89 (% 21,81)	16 (% 3,92)	105 (% 25,83)
Kış	101 (% 24,75)	16 (% 3,92)	117 (% 34,69)
Toplam	343 (% 83,96)	65 (% 15,84)	408 (% 100)

Tablo 11: İnmenin mevsimsel olarak değişiminin ailede inme öyküsü varlığı ile ilişkisi

4. 2. G. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin karotis stenozu ve stenoz oranları ile ilişkisi

Çalışmaya alınan hastalarda karotis doppler ultrasonografisi çekilebilen toplam 291 hasta vardı. Karotis doppler ultrasonografi bulgularını (normal, İntimal kalınlaşma, % 1- 50 darlık, % 51- 70 darlık, % 71- 99 darlık, tam tıkalı) 6 ayrı grupta inceledik. Karotiste ultrasonografi bulguları olan hastaları mevsimlere göre dağılımına baktığımızda; İlkbaharda inme geçiren 73 (% 25,4) hastanın 16'sında (%5,5) ultrasonografi bulguları normaldi. Otuzbeşinde (% 12) intimal kalınlaşma, 12'sinde (% 4) % 1-50 darlık, 1'inde (% 0,3) % 51-70 darlık, 5'inde (% 1,7) % 71-99 darlık vardı. Dördünde (% 1,36) tam tıkalıydı. Yaz'ın inme geçiren 61 (% % 21) hastanın 17'sinde ultrasonografi bulguları normaldi. Yirmiyedisinde (% 9,3) intimal kalınlaşma, 2'sinde (% 0,6) % 1-50 darlık, 6'sında (% 2) % 51-70 darlık, 5'inde (% 1,7) % 71-99 darlık vardı. Dördünde (% 1,36) tam tıkalıydı. Sonbaharda inme geçiren 75 (% 25,7) hastanın 16'sında (%5,5) ultrasonografi bulguları normaldi. Otuzyedisinde (% 12,7) intimal kalınlaşma, 9'unda (% 3) % 1-50 darlık, 6'sında (% 2) % 51-70 darlık, 5'inde (% 1,7) % 71-99 darlık vardı. İkisinde (% 0,68) tam tıkalıydı. Kış'ın inme geçiren 82 (% 2,9) hasta vardı, bunların 23'ünde ultrasonografi bulguları normaldi. Otuzbirinde (% 10,6) intimal kalınlaşma, 16'sında (% 5,4) % 1-50 darlık, 6'sında (% 2) % 51-70 darlık, 5'inde (% 1,7) %

71–99 darlık vardı. Birinde (% 0,3)tam tıkalıydı. İnme geçiren hastalarda karotis stenozu olan- olmayan, karotis stenoz oranı farklı olan hastalar ile mevsimler arasında inme görülmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Ki- Kare = 1,957; P = 0,162 > 0,05) (Tablo 12)

	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	Toplam
Normal	16 (% 5,5)	17 (% 5,8)	16 (% 5,5)	23 (%7,9)	72 (% 24,7)
İntimal Kalınlaşma	35 (% 12)	27 (% 9,3)	37 (% 12,7)	31 (%10,6	130 (% 42,6)
% 1–50 darlık	12 (% 4)	2 (% 0,6)	9 (% 3)	16 (% 5,4	39 (% 13)
% 51–70 Darlık	1 (% 0,3)	6 (% 2)	6 (% 2)	6 (% 2)	19 (% 6,3)
% 71–99 Darlık	5 (% 1,7)	5 (% 1,7)	5 (% 1,7)	5 (% 1,7)	20 (%)
Tam tıkalı	4 (%1,36)	4 (%1,36)	2 (% 0,68)	1 (% 0,3)	11 (% 3,45)
Toplam	73 (%25,4)	61 (%21)	75 (% 25,7)	82 (%27,9	291 (% 100)

Tablo 12: İnmenin mevsimsel olarak değişiminin karotis stenozu oranları ile ilişkisi

4. 2. H. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin kan lipit düzeyleri ile ilişkisi

Çalışmaya alınan hastaların 339’unda Total kolesterol, 329’unda LDL- Kolesterol, 331’inde HDL- Kolesterol, 328’inde Trigliserit düzeyine bakıldı.

Total kolesterol düzeyine bakılan 339 hastanın, 85’i ilkbahar, 75’i yaz, 85’i sonbahar, 104’ü kış’ın inme geçirmişti. Kan T. Kolesterol düzeyi 200 mg/ dl üzerinde olan ilkbahar da 39 (% 11,5) , yaz’ın 26(% 7,6), sonbahar’da 39(% 11,5) , kış’ın 34 (% 10) hasta vardı. İnme geçiren hastalardan Total kolesterol yüksekliği olan ve olmayan hastalar ile mevsimler arasında inme görülmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.(Ki- Kare = 2,846; P = 0,092 P > 0,05) (Tablo 13)

LDL-Kolesterol düzeyine bakılan 329 hastanın 83'ü ilkbahar, 75'i yaz, 82'si sonbahar, 89'u kış'ın inme geçirmişti. Kan LDL- Kolesterol düzeyi 130 mg/ dl üzerinde olan ilkbaharda 40(%12,1) , yaz'ın 30(% 9,1) , sonbaharda 36(% 10,9) , kış'ın 38 (% 11,5) hasta vardı. İnme geçiren hastalardan LDL- kolesterol yüksekliği olan ve olmayan hastalar ile mevsimler arasında inme görülmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. (Ki- Kare = 0,672; P = 0,412 P > 0,05) (tablo 13)

HDL-Kolesterol düzeyine bakılan 331 hastanın 84'er ade ti ilkbahar ve sonbahar, 74'ü yaz, 89'u kış'ın inme geçirmişti. Kan HDL- Kolesterol düzeyi 40 mg/ dl altında olan ilkbaharda 50(% 15,1) , yaz ve sonbaharda 44'er(% 13,3) , kış'ın 39 (%11,7) hasta vardı. İnme geçiren hastalardan HDL-Kolesterol yüksekliği olan ve olmayan hastalar ile mevsimler arasında inme görülmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. (Ki- Kare = 2,974; P = 0,085 P > 0,05) (Tablo 13)

Trigliserit düzeyine bakılan 328 hastanın 83'ü ilkbahar, 75'i yaz, 80'i sonbahar, 90'ı kış'ın inme geçirmişti. Kan trigliserit düzeyi 200 mg/ dl üzerinde olan ilkbaharda 18(% 5,5) , yaz'ın 9(% 2,7) , sonbaharda 12(%3,65) , kış'ın 13 (% 4) hasta vardı. İnme geçiren hastalardan Trigliserit yüksekliği olan ve olmayan hastalar ile mevsimler arasında inme görülmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.(Ki- Kare = 1,842; P = 0,175 P > 0,05) (tablo 13)

		İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	Toplam
Total Kolesterol	< 200	46 (%13,56)	49 (%14,5)	46 (%13,56)	60 (%17,7)	339
	≥ 200	39 (%11,5)	26 (%7,6)	39 (%11,5)	34 (%10)	
LDL- Kol	<130	43 (%13)	45 (%13,67)	46 (%14)	51 (%15,5)	329
	≥ 130	40 (%12,1)	30 (%9,1)	36 (%10,9)	38 (%11,5)	
HDL-Kol	< 40	50 (%15,1)	44 (%13,3)	44 (%13,3)	39 (%11,7)	331
	≥ 40	34 (%10,3)	30 (%9)	40 (%12)	50 (%15,1)	
TG	< 200	65 (%19,8)	66 (%20,1)	68 (%20,7)	77 (%23,5)	328
	≥ 200	18 (%5,5)	9 (%2,7)	12 (%3,65)	13 (% 4)	

Tablo 13. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin kan lipit düzeyleri ile ilişkisi

4. 2. I. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin kalp hastalıkları ile ilişkisi

İnme için risk faktörü olan kalp hastalığı bulunan toplam 144 (% 34,4) hasta vardı. Otuzdördü (% 8,1) ilkbaharda, 36'sı (% 8,6) yaz, 39'u (9,3) sonbahar, 35'i (%8,4)de sonbaharda inme geçirmişti.

AF olan toplam 73 (% 17,4) hastanın 16'sar (3,8) adet ilkbaharda ve sonbaharda, 18'i(% 4,3) yazın, 23'(% 5,5) kış'ın inme geçirmişti. Mitral kapak hastalığı olan toplam 26 (% 6,2) hastanın, 7'ser (% 1,7) adet ilkbahar ve sonbaharda, 6'sar (% 1,4) adet kış ve yaz'ın inme geçirmişti. Protez kapağı olan toplam 6 (% 1,4) hastanın, 2'ser (% 0,47) adet ilkbahar ve kışın, 1'er (% 0,23) adet yaz ve sonbaharda inme geçirmişti. ASKH (MI) olan toplam 39 (% 9,3) hastanın, 9'u (% 2,1) ilkbahar,11'i (% 2,6)yaz, 15'i(% 3,6) sonbahar, 4'ü (% 0,95) kışın inme geçirmişti.

İnme geçiren hastalardan Kalp hastalığı bulunan, bulunmayan hastalar ile mevsimler arasında inme görülmesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. (Ki- Kare = 1,509 P = 0,219 > 0,05) (Tablo 14)

	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	Toplam
AF	16 (% 3,8)	18 (%4,3)	16 (% 3,8)	23 (% 5,5)	73 (%17,4)
Mitral Kapak	7 (% 1,7)	6 (%1,4)	7 (%1,7)	6 (%1,4)	26 (% 6,2)
Protez Kapak	2 (%0,47)	1 (% 0,23)	1 (% 0,23)	2 (% 0,47)	6 (%1,4)
ASKH (MI)	9 (% 2,1)	11 (% 2,6)	15 (% 3,6)	4 (% 0,95)	39 (% 9,3)
Toplam	34 (% 8,1)	36 (% 8,6)	39 (% 9,3)	35 (% 8,4)	144 (% 34,4)

Tablo14: İnmenin mevsimsel olarak değişiminin kalp hastalıkları ile ilişkisi

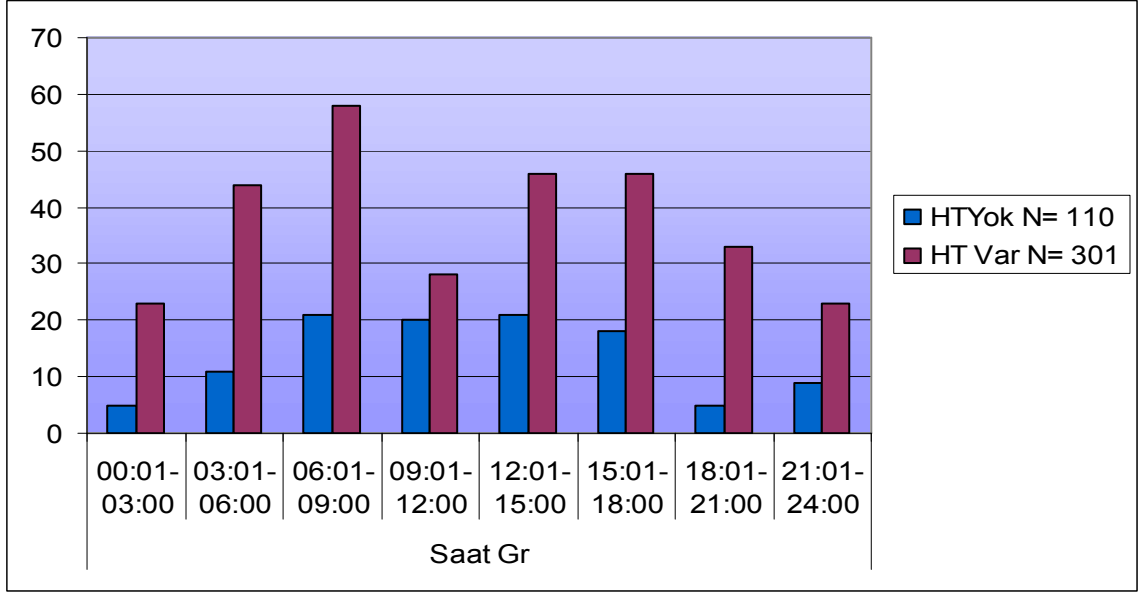
4. 3. İnmenin gün içi saat olarak değişiminin inme için risk faktörleri ile ilişkisi

4. 3. A. İnmenin gün içi saat olarak değişiminin hipertansiyon ile ilişkisi

Çalışmaya alınan hastalarda hipertansiyonu olan veya kliniğimizde tanı konan toplam 411 hasta mevcuttu. Hipertansiyonu olan hastaların gün içi 3'er saatlik dilimlere göre dağılımına bakıldığında; Saat 00–03/ 21–24 arası hipertansiyonu olup inme geçiren 23'er (% 5,6) , 3–6 arası 44 (%10,7)hasta vardı. Saat 6–9 arası 58 (%14,11) , 9–12 arası 28 (% 6,8), 12–15/ 15–18 arası 46'şar (%11,1), 18–21 arası 33 (%8) hasta vardı. İnme geçiren hastalardan hipertansiyonu olan olmayan hastalarla inme görülme saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Ki- Kare = 0,114; P = 0,735 > 0,05) (Tablo 15) (Grafik 13)

Saat	Hipertansiyon		Toplam
	Yok	Var	
00 ⁰¹ - 03 ⁰⁰	5 (% 1,2)	23 (% 56)	28 (% 6,8)
03 ⁰¹ - 06 ⁰⁰	11 (% 2,67)	44 (% 10,7)	55 (% 13,4)
06 ⁰¹ - 09 ⁰⁰	21 (5,1)	58 (% 14,11)	79 (% 19,2)
09 ⁰¹ - 12 ⁰⁰	20 (% 4,9)	28 (% 6,8)	48 (% 11,67)
12 ⁰¹ -15 ⁰⁰	21 (%5,1)	46 (% 11,1)	67 (% 16,3)
15 ⁰¹ - 18 ⁰⁰	18 (% 4,4)	46 (% 11,1)	64 (%15,6)
18 ⁰¹ - 21 ⁰⁰	5 (% 1,2)	33 (% 8)	38 (%9,2)
21 ⁰¹ - 24 ⁰⁰	9 (% 2,2)	23 (% 56)	32 (% 7,8)
Toplam	110 (% 26,76)	301 (% 73,24)	411 (% 100)

Tablo 15: İnmenin gün içi saat olarak değişiminin hipertansiyon varlığı ile ilişkisi



Grafik 14: Hipertansiyonu olan ve olmayan hastalarda gün içi ritim

4. 3. B. İnmenin gün içi saat olarak değişiminin diyabet ile ilişkisi

Çalışmaya alınan hastalarda DM'i olan veya kliniğimizde tanı konan toplam 397 hasta mevcuttu. Diyabeti olan hastaların gün içi 3'er saatlik dilimlere göre dağılımına baktığımızda; Saat 0-3 arası diyabeti olup inme geçiren 7 (% 1,8) , 3-6/18-21 arası 9'ar (% 2,26) , 6-9 arası 14 (%3,6) , 9-12 arası 17 (% 4,28) , 12-15 arası 18 (% 4,52) , 15-18 arası 19 (% 4,8) , 21-24 arası 4 (%1) hasta vardı. İnme geçiren hastalardan DM'i olan ve olmayan hastalarla inme saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Ki- Kare = 0,240; P = 0,624 > 0,05) (Tablo 16)

Saat	Diabet		Toplam
	Yok	Var	
00 ⁰¹ - 03 ⁰⁰	20 (% 5)	7 (% 1,8)	27 (% 6,8)
03 ⁰¹ - 06 ⁰⁰	43 (%10,8)	9 (% 2,26)	52 (% 13,06)
06 ⁰¹ - 09 ⁰⁰	63 (% 15,9)	14 (% 3,6)	77 (% 19,5 9
09 ⁰¹ - 12 ⁰⁰	30 (% 7,59	17 (% 4,28)	47 (% 11,87)
12 ⁰¹ - 15 ⁰⁰	50 (% 12,6)	18 (% 4,52)	68 (% 17,12)
15 ⁰¹ - 18 ⁰⁰	41 (% 10,3)	19 (% 4,8)	60 (% 15,1)
18 ⁰¹ - 21 ⁰⁰	27 (% 6,8)	9 (% 2,26)	36 (% 9,06)
21 ⁰¹ - 24 ⁰⁰	26 (%6,6)	4 (% 1)	30 (% 7,69
Toplam	300 (% 75,56)	97 (% 24,44)	397 (% 100)

Tablo 16: İnmenin gün içi saat olarak değişiminin diyabet varlığı ile ilişkisi

4. 3. C. İnmenin gün içi saat olarak değişiminin sigara ile ilişkisi

Çalışmaya alınan hastalarda sigara içip içmeme bilgisine sahip olduğumuz 334 hasta mevcuttu. Sigara içen hastaların gün içi 3'er saatlik dilimlere göre dağılımı. Saat 0–3 arası inme geçiren 11 (% 3,3), 3–6 arası 19 (%5,7), 6–9 arası 28 (% 8,38), 9–12 arası 15 (% 4,49), 12–15 arası 26 (% 7,78), 15–18 arası 23 (% 5,5) , 18–21 arası 18 (% 5,38) , 21–24 arası 13 (% 3,89) hasta vardı. İnme geçiren hastalardan sigara içen ve içmeyen hastalarla inme saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Ki- Kare = 0,081; P = 0,776 > 0,05) (Tablo 17)

Saat	Sigara		Toplam
	İçmiyor	İçiyor	
00 ⁰¹ - 03 ⁰⁰	9 (% 2,7)	11 (% 3,3)	20 (% 6)
03 ⁰¹ - 06 ⁰⁰	28 (% 8,38)	19 (% 5,7)	47 (% 14,08)
06 ⁰¹ - 09 ⁰⁰	31 (% 9,28)	28 (% 8,38)	59 (% 17,66)
09 ⁰¹ - 12 ⁰⁰	25 (% 5,98)	15 (% 4,49)	40 (% 10,47)
12 ⁰¹ - 15 ⁰⁰	26 (% 7,78)	26 (% 7, 78)	52 (% 15,56)
15 ⁰¹ - 18 ⁰⁰	30 (% 8, 98)	23 (% 5,5)	53 (% 14,48)
18 ⁰¹ - 21 ⁰⁰	18 (% 5,38)	18 (% 5,38)	36 (%10,76)
21 ⁰¹ - 24 ⁰⁰	14 (% 4,19)	13 (% 3,89)	27 (% 8,08)
Toplam	181 (% 54,3)	153 (% 45,7)	334 (% 100)

Tablo 17: İnmenin gün içi saat olarak değişiminin sigara kullanımı ile ilişkisi

4. 2. D. İnmenin gün içi saat olarak değişiminin yaş ile ilişkisi

Çalışmaya alınan 418 hastanın 40'nın (% 9,56) yaşı 45 yaşın altında, 378'inin (% 90,44) yaşı 45 yaş ve üstündeydi. Hastaların yaşının gün içi 3 saatlik dilimlere göre dağılımına baktığımızda; Saat 0-3 arası inme geçiren 29 (% 6,92) hastanın 2'si (% 0,47) 45 yaşın altında 27'si (% 6,45) 45 yaş ve üstünde, 3-6 arası inme geçiren 57 (% 13,64) hastanın 5'i (% 1,2) 45 yaşın altında 52'si (% 12,44), 45 yaş ve üstünde, 6-9 arası inme geçiren 80 (% 19,1) hastanın 8'i (% 1,88) 45 yaşın altında 72'si (% 17,22) 45 yaş ve üstünde, 9-12 arası inme geçiren 48 (% 11,47) hastanın 2'si (% 0,47) 45 yaşın altında 46'sı(% 11) 45 yaş ve üstünde, 12-15 arası inme geçiren 69 (% 16,47) hastanın 11'i (% 2,6) 45 yaşın altında 58'i (% 13,87) 45 yaş ve üstünde, 15-18 arası inme geçiren 64 (% 15,3) hastanın 6'sı (% 1,43) 45 yaşın altında 58'i (% 13,87) 45 yaş ve üstünde, 18-21 arası inme geçiren 39 (% 9,23) hastanın 1'i (% 0,23) 45 yaşın altında 38'i (% 9) 45 yaş ve üstünde, 21-24

arası inme geçiren 32 (% 7,64) hastanın 5'i (% 1,19) 45 yaşın altında 27'si (% 6,45) 45 yaş ve üstündeydi.

İnme geçiren hastalardan yaş ile inme görülme saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. (Ki- Kare = 0,296; P = 0,578 > 0,05) (Tablo 18)

Saat	Yaş		Toplam
	< 45	≥ 45	
00 ⁰⁰ - 03 ⁰⁰	2 (% 0,47)	27 (% 6,45)	29 (% 6,92)
03 ⁰¹ - 06 ⁰⁰	5 (%1,2)	52 (% 12,44)	57 (% 13,64)
06 ⁰¹ - 09 ⁰⁰	8 (%1,88)	72 (% 17,22)	80 (% 19,1)
09 ⁰¹ - 12 ⁰⁰	2 (% 0,47)	46 (% 11)	48 (% 11,47)
12 ⁰¹ - 15 ⁰⁰	11 (% 2,6)	58 (% 13,87)	69 (% 16,47)
15 ⁰¹ - 18 ⁰⁰	6 (% 1,43)	58 (% 13,87)	64 (% 15,3)
18 ⁰¹ - 21 ⁰⁰	1 (% 0,23)	38 (% 9)	39 (% 9,23)
21 ⁰¹ - 24 ⁰⁰	5 (% 1,19)	27 (% 6,45)	32 (% 7,64)
Toplam	40 (% 9,56)	378 (% 90,44)	418 (% 100)

Tablo 18: İnmenin gün içi saat olarak değişiminin yaş ile ilişkisi

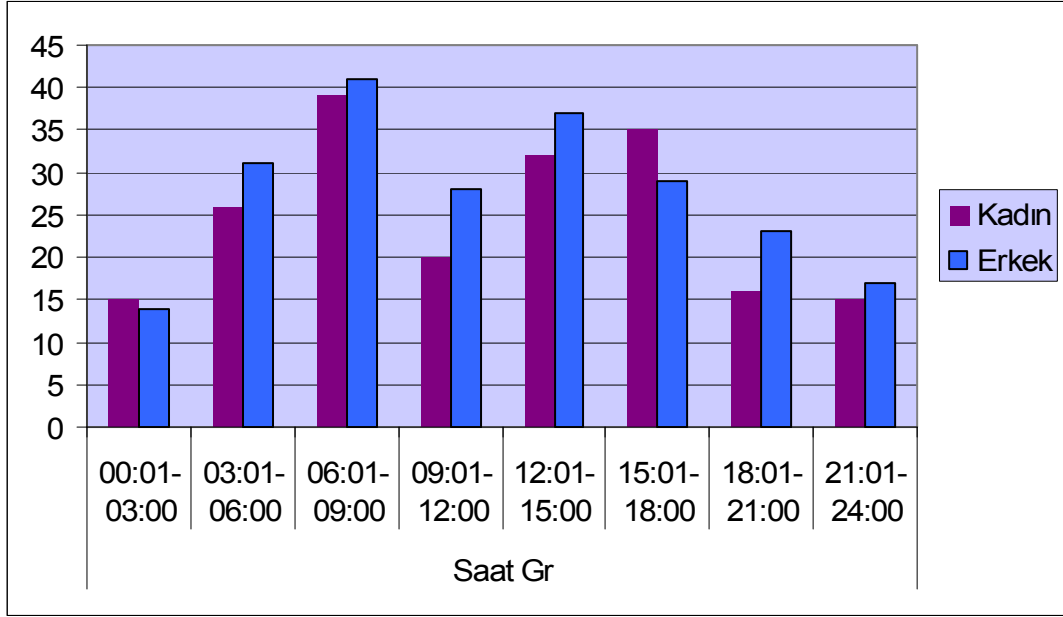
4. 2. E. İnmenin gün içi saat olarak değişiminin cinsiyet ile ilişkisi

Çalışmaya alınan 418 hastanın 198'i(% 47,36) kadın, 220'si (% 52,64) erkek idi. Gün içi 3 saatlik dilimlere göre hastaların cinsiyet dağılımına baktığımızda; Saat 0–3 arası inme geçiren 29 (% 6,93) hastanın 15'i(% 3,58) kadın, 14'ü(% 3,34) erkek, 3–6 arası inme geçiren 47 (% 11,24) hastanın 16'sı (% 3,82) kadın, 31'i (% 7,4) erkek, 6–9 arası inme geçiren 80 (%19,13) hastanın 39'u(% 9,33) kadın, 41'i (% 9,8) erkek, 9–12 arası inme geçiren 48 (% 11,48) hastanın 20'si (%4,78) kadın, 28'i (% 6,69) erkek, 12–15 arası inme geçiren 69 (% 16,5) hastanın 32'si(% 4,78) kadın, 37'si (% 8,85) erkek, 15–18 arası inme geçiren 64 (% 15,3) hastanın 35'i

(% 8,37) kadın, 29'u (% 6,93) erkek, 18–21 arası inme geçiren 39 (% 9,33) hastanın 16'sı(% 3,82) kadın, 23'ü (% 5,5) erkek, 21–24 arası inme geçiren 32 (% 7,65) hastanın 15'i (% 3,58) kadın, 17'si (% 4,14) erkekti. İnme geçiren hastaların cinsiyeti ile inme görülme saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. (Ki- Kare = 0,012; P = 0,912 > 0,05)(Tablo:19) (Grafik: 14)

Saat	Cinsiyet		Toplam
	Kadın	Erkek	
00⁰⁰ - 03⁰⁰	15 (% 3,58)	14 (% 3,34)	29 (% 6,93)
03⁰¹ - 06⁰⁰	16 (% 3,82)	31 (% 7,4)	47 (% 11,24)
06⁰¹ - 09⁰⁰	39 (% 9,33)	41 (% 9,8)	80 (% 19,13)
09⁰¹ - 12⁰⁰	20 (% 4,78)	28 (% 6,69)	48 (% 11,48)
12⁰¹ - 15⁰⁰	32 (% 4,78)	37 (% 8,85)	69 (% 16,5)
15⁰¹ - 18⁰⁰	35 (% 8,37)	29 (% 6,93)	64 (% 15,3)
18⁰¹ - 21⁰⁰	16 (% 3,82)	23 (% 5,5)	39 (% 9,33)
21⁰¹ - 24⁰⁰	15 (% 3,58)	17 (% 4,14)	32 (7,65)
Toplam	198 (% 47,36)	220 (% 52,64)	418 (% 100)

Tablo19: İnmenin gün içi saat olarak değişiminin cinsiyet ile ilişkisi



Grafik 15: Güniçi kadın, erkek inme görölme oranları

4. 2. F. İnmenin gün içi saat olarak değişiminin ailede inme öyküsü varlığı ile ilişkisi

Çalışmaya alınan hastalarda ailede inme öyküsü bilinen toplam 408 hasta mevcuttu. Ailede inme öyküsü olan hastaların gün içi 3 saatlik dilimlere göre dağılımına baktığımızda; Saat 0-3 arası inme geçiren 27 (% 6,6) hastanın 4'ünde (% 0,98), 3-6 arası inme geçiren 56 (% 13,72) hastanın 5'inde (% 1,22) , 6-9 arası inme geçiren 79 (% 19,36) hastanın 13'ünde (% 3,18) , 9-12 arası inme geçiren 47 (% 11,51) hastanın 4'ünde (% 0,98) , 12-15 arası inme geçiren 68 (% 16,66) hastanın 13'ünde (% 3,18) , 15-18 arası inme geçiren 63 (% 15,4) hastanın 16'sında (% 3,9) , 18-21 arası inme geçiren 38 (% 9,22) hastanın 5'inde (% 1,22) , 21-24 arası inme geçiren 30 (% 7,34) hastanın 5'inde (% 1,22) ailede inme öyküsü vardı. İnme geçiren hastalardan ailede inme öyküsü olan ve olmayan hastalarla gün içi saat olarak inme görölmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Ki-Kare = 1,857; P = 0,173 > 0,05) (Tablo 20)

Saat	Aile öyküsü		Toplam
	Yok	Var	
00 ⁰⁰ - 03 ⁰⁰	23 (% 5,63 9)	4 (% 0,98)	27 (% 6,6)
03 ⁰¹ - 06 ⁰⁰	51 (% 12,5)	5 (% 1,22)	56 (%13,72)
06 ⁰¹ - 09 ⁰⁰	66 (%16,179)	13 (% 3,18)	79 (% 19,36)
09 ⁰¹ - 12 ⁰⁰	43 (%10,53)	4 (% 0,98)	47 (% 11,51)
12 ⁰¹ - 15 ⁰⁰	55 (%13,48)	13 (% 3,18)	68 (%16,66)
15 ⁰¹ - 18 ⁰⁰	47 (% 11,5)	16 (% 3,9)	63 (% 15,4)
18 ⁰¹ - 21 ⁰⁰	33 (% 8)	5 (% 1,22)	38 (% 9,22)
21 ⁰¹ - 24 ⁰⁰	25 (%6,12)	5 (% 1,22)	30 (% 7,34)
Toplam	343 (% 84)	65 (% 16)	408 (% 100)

Tablo 20: İnmenin gün içi saat olarak değişiminin ailede inme öyküsü varlığı ile ilişkisi

4. 2. G. İnmenin gün içi saat olarak değişiminin karotis stenozu ve stenoz oranları ile ilişkisi

Çalışmaya alınan hastalarda karotis doppler ultrasonografisi çekilebilen toplam 291 hasta vardı. Karotis doppler ultrasonografi bulgularını (normal, İntimal kalınlaşma, % 1- 50 darlık, % 51- 70 darlık, % 71- 99 darlık, tam tıkalı) 6 ayrı grupta inceledik

Karotiste patolojik ultrasonografi bulguları olan hastaları gün içi 3 saatlik dilimlere göre dağılımına baktığımızda; Saat 0–3 arası inme geçiren 17 (% 5,84) hastanın 4'ünde (% 1,37) ultrasonografi bulguları normaldi. Onunda (% 3,43) intimal kalınlaşma, 1'inde (% 0,34) % 1–50, 2'sinde (% 0,68)% 71–99 darlık vardı. Tam tıkalı ve % 51–99 darlık olan hasta yoktu. Saat 3–6 arası inme geçiren 39 (% 13,4) hastanın 12'sinde (%4,1) ultrasonografi bulgular normaldi. Yirmibirinde (% 7,2) intimal kalınlaşma, 2'sinde (% 0,68) % 1–50, 1'inde (%

0,34) % 51–70, 2'sinde (% 0,68) % 71–99 darlık vardı. Birisi (% 0,34) tam tıkalıydı. Saat 6–9 arası inme geçiren 56 (% 19,24) hastanın 16'sında (% 5,49) ultrasonografi bulguları normaldi, 24'ünde (% 8,24) intimal kalınlaşma, 7'sinde (% 2,4) % 1–50, 2'sinde (%0,68) % 51–70, 5'inde (%1,7) % 71–99 darlık vardı. İkisinde (% 0,68) tam tıkalılık vardı. Saat 9–12 arası inme geçiren 40 (% 13,3) hastanın 10'unda(% 3,43) ultrasonografi bulguları normaldi. Onyedisinde (% 5,84) intimal kalınlaşma, 4'ünde (% 1,37) % 1–50, 5'inde (%1,7) % 51–70, 2'sinde (% 0,68) % 71–99 darlık vardı. İkisi (% 0,68) tam tıkalıydı. Saat 12–15 arası inme geçiren 48 (% 16,5) hastanın 11'inde (% 2,63) ultrasonografi bulguları normaldi. Yirmibirinde (% 7,2) intimal kalınlaşma, 7'sinde (% 2,4) % 1–50, 5'inde (% 1,7) 51–70, 2'sinde (% 0,68) % 71–99 darlık vardı. İkisi (% 0,68) tam tıkalıydı. Saat 15–18 arası inme geçiren 41 (% 14) hasta vardı, bunların 11'inde (% 2,63) ultrasonografi bulguları normaldi. Onbirinde (% 2,63) intimal kalınlaşma, 12'sinde (% 4,1) % 1–50, 3'ünde (% 1) % 51–70, 2'sinde (% 0,68) % 71–99 darlık vardı. İkisi (% 0,68) tam tıkalıydı. 18–21 arası inme geçiren 28 (% 9,6) hastanın 4'ünde (% 1,37) ultrasonografi bulguları normaldi. Ondördünde (% 4,8) intimal kalınlaşma, 3'ünde (% 1) % 1–50, 2'sinde(% 0,68) % 51–70, 3'ünde (%1) % 71–99 darlık vardı. İkisi (% 0,68) tam tıkalıydı. Saat 21–24 arası inme geçiren 22 (% 7,5) hastanın 4'ünde (% 1,37) ultrasonografi bulguları normaldi. Onikisinde (% 4,1) intimal kalınlaşma, 3'ünde (%1) % 1–50, 1'inde (% 0,34) % 51–70, 2'sinde (% 0,68) % 71–99 darlık vardı. Tam tıkalı olan hasta yoktu.

İnme geçiren hastalardan karotis stenozu olan- olmayan ve karotis stenoz oranı farklı olan hastalarla inme görülme saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Ki- Kare = 0,353; P = 0,067 > 0,05) (Tablo 21)

Saat	Normal	İntimal Kalınlaşma	% 1–50 Darlık	% 51–69 Darlık	% 70–99 Darlık	Tam Tıkalı	Toplam
00 ⁰⁰ - 03 ⁰⁰	4 (%1,37)	10 (%3,43)	1 (%0,34)	-	2 (%0,68)	-	17 (%5,84)
03 ⁰¹ - 06 ⁰⁰	12 (%4,1)	21 (% 7,2)	2 (%0,68)	1 (%0,34)	2 (%0,68)	1 (%0,34)	39 (%13,4)
06 ⁰¹ - 09 ⁰⁰	16 (%5,49)	24 (%8,24)	7 (%2,4)	2 (%0,68)	5 (%1,7)	2 (%0,68)	56 %19,24
09 ⁰¹ - 12 ⁰⁰	10 (%3,43)	17 (%5,84)	4 (%1,37)	5 (%1,7)	2 (%0,68)	2 (%0,68)	40 (%13,3)
12 ⁰¹ - 15 ⁰⁰	11 (%2,63)	21 (% 7,2)	7 (%2,4)	5 (%1,7)	2 (%0,68)	2 (%0,68)	48 (%16,5)
15 ⁰¹ - 18 ⁰⁰	11 (%2,63)	11 (%2,63)	12 (%4,1)	3 (%1)	2 (%0,68)	2 (%0,68)	41 (%14)
18 ⁰¹ - 21 ⁰⁰	4 (%1,37)	14 (% 4,8)	3 (%1)	2 (%0,68)	3 (%1)	2 (%0,68)	28 (% 9,6)
21 ⁰¹ - 24 ⁰⁰	4 (%1,37)	12 (%4,1)	3 (%1)	1 (%0,34)	2 (%0,68)	-	22 (% 7,5)
Toplam	72 (%24,7)	130 (%44,8)	39 (%13,4)	19 (%6,5)	20 (% 6,89)	11 (%2,63)	291 (% 100)

Tablo 21: İnmenin gün içi saat olarak değişiminin karotis stenoz oranları ile ilişkisi

4. 2. H. İnmenin gün içi saat olarak değişiminin kan lipit düzeyleri ile ilişkisi

Çalışmaya alınan hastalardan 339 hastanın Total kolesterol, 329 hastanın LDL-Kolesterol, 331 hastanın HDL- Kolesterol, 328 hastanın Trigliserit düzeyine bakıldı.

Total kolesterol düzeyine bakılan 339 hastanın kan T. Kolesterol düzeyi 200 mg/ dl üzerinde olan saat 0–3 arası 10 (% 2,9) , 3–6 arası 16(% 4,7) , 6–9 arası 33(% 9,7) ,9–12 arası13(% 3,8) , 12–15 arası 28 (% 8,3) , 15–18 arası 20 (% 5,8), 18–21 arası 12 (% 3,5) , 21–24 arası 6 (% 1,7) hasta vardı. İnme geçiren hastalardan Total kolesterol yüksekliği olan ve olmayan hastalarla gün içi inme görülme saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. (Ki- Kare = 2, 970 P = 0,085 P > 0,05) (Tablo 22)

LDL-Kolesterol düzeyine bakılan 329 hastanın, kan LDL- Kolesterol düzeyi 130 mg/ dl üzerinde olan saat 0–3 arası 9 (% 2,7) hasta vardı. Saat 3–6 arası 19(% 5,7) , 6–9 arası 34(% 10,3) ,9–12/ 18- 21 arası 13'er (% 3,9) , 12–15 arası 30

(% 9), 15–18 arası 20 (% 6), 21–24 arası 6 (% 1,8) hasta vardı. LDL- Kolesterol yüksekliği olan, olmayan hastalarla gün içi saat olarak inme görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. (Ki- Kare = 3,190 P = 0,074 P > 0,05) (Tablo 22)

HDL-Kolesterol düzeyine bakılan 331 hastanın kan HDL- Kolesterol düzeyi 40 mg/ dl altında olan saat 0–3 arası 11 (% 3,5) , 3–6 arası 26(% 7,8) , 6–9 arası 32(% 9,7) ,9–12 arası 24(% 7,3) hasta vardı. Saat 12–15 arası 27 (% 8,1), 15–18 arası 25 (% 7,5), 18–21 arası 18 (% 5,4), 21–24 arası 14 (% 4,2) hasta vardı. HDL- Kolesterol yüksekliliği olan, olmayan hastalarla gün içi saat olarak inme görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. (Ki- Kare = 0,466; P = 0,495 P > 0,05) (Tablo 22)

Trigliserit düzeyine bakılan 328 hastanın kan Trigliserit düzeyi 200 mg/ dl üzerinde olan, saat 0-3 arası 4 (% 1,2) , 3-6/ 9-12/ 15- 18 arası 6'Şar (% 1,8), 6-9 arası 11(%3,3) , 12-15 arası 9 (% 9,7), 18-21 arası 7 (% 2,1), 21-24 arası 3 (% 0,9) hasta vardı. Trigliserit yüksekliliği olan, olmayan hastalarla gün içi saat olarak inme görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. (Ki- Kare = 0,098 P = 0,754; P > 0,05) (Tablo 22)

Saat	Total kolesterol		LDL- Kolesterol		HDL-Kolesterol		TG	
	<200	≥200	<130	≥130	<40	≥40	<200	≥200
00 ⁰⁰ - 03 ⁰⁰	10 (%2,9)	10 (%2,9)	10 (%3)	9 (%2,7)	11 (%3,5)	8 (%2,4)	15 (4,5)	4 (%1,2)
03 ⁰¹ - 06 ⁰⁰	29 (%8,5)	16 (%4,7)	25 (%7,6)	19 (%5,7)	26 (%7,8)	18 (%5,4)	39 (%11,8)	6 (%1,8)
06 ⁰¹ - 09 ⁰⁰	32 (%9,4)	33 (%9,7)	29 (%8,8)	34 (%10,3)	32 (%9,7)	31 (%9,4)	51 (515,5)	11 (%3,3)
09 ⁰¹ - 12 ⁰⁰	26 (%7,6)	13 (%3,8)	25 (%7,6)	13 (%3,9)	24 (%7,3)	14 (%4,2)	33 (%10)	6 (%1,8)
12 ⁰¹ - 15 ⁰⁰	28 (%8,3)	28 (%8,3)	25 (%7,6)	30 (%9)	27 (%8,1)	29 (%8,8)	46 (%14)	9 (%2,7)
15 ⁰¹ - 18 ⁰⁰	33 (%9,7)	20 (%5,8)	32 (%9,7)	20 (%6)	25 (%7,5)	28 (%8,5)	44 (%13,4)	6 (%1,8)
18 ⁰¹ - 21 ⁰⁰	21 (%6,2)	12 (%3,5)	19 (%5,7)	13 (%3,9)	18 (%5,4)	14 (%4,2)	25 (%7,6)	7 (%2,1)
21 ⁰¹ - 24 ⁰⁰	22 (%6,5)	6 (%1,7)	20 (%6)	6 (%1,8)	14 (%4,2)	12 (%3,6)	23 (%7)	3 (%0,9)
Toplam	339		329		331		328	

Tablo 22 İnmenin gün içi saat olarak değişiminin kan lipit düzeyi ile ilişkisi

4. 2. I. İnmenin mevsimsel olarak değişiminin kalp hastalıkları ile ilişkisi

İNme için risk faktörü olan kalp hastalığı bulunan toplam 144 (% 34,4) hasta vardı. Yetmişüçü (% 17,46) AF, 26'sı (% 6,22) mitral kapak hastalığı, 6'sı (% 1,43) protez kapak hastalığı,39'u (% 9,33) ASKH ıydı.

AF olan 73 (% 17,46) hastanın 11'er (% 2,63) 0-3/ 9- 12, 3'ü (% 0,7) 3-6, 14'ü (% 3,34) 6-9, 10'ar (% 2,39) 12-15/ 15- 18, 8'i (% 1,91) 18-21, 6'sı (% 1,43) 21-24 saatlerinde inme geçirmişti.

Mitral kapak hastalığı olan 26 (% 6,22) hastanın 1'i (% 0,23) 0-3, 4' er(% 0,95) hasta 'ü 3-6/ 6-9/ 12-15 /21-24, 2'si (% 0,47) 9-12, 7'si (% 1,67) 15-18, saatlerinde inme geçirmişti. Saat 18 – 21 arası mitral kapak hastalığı olan inme hastası yoktu.

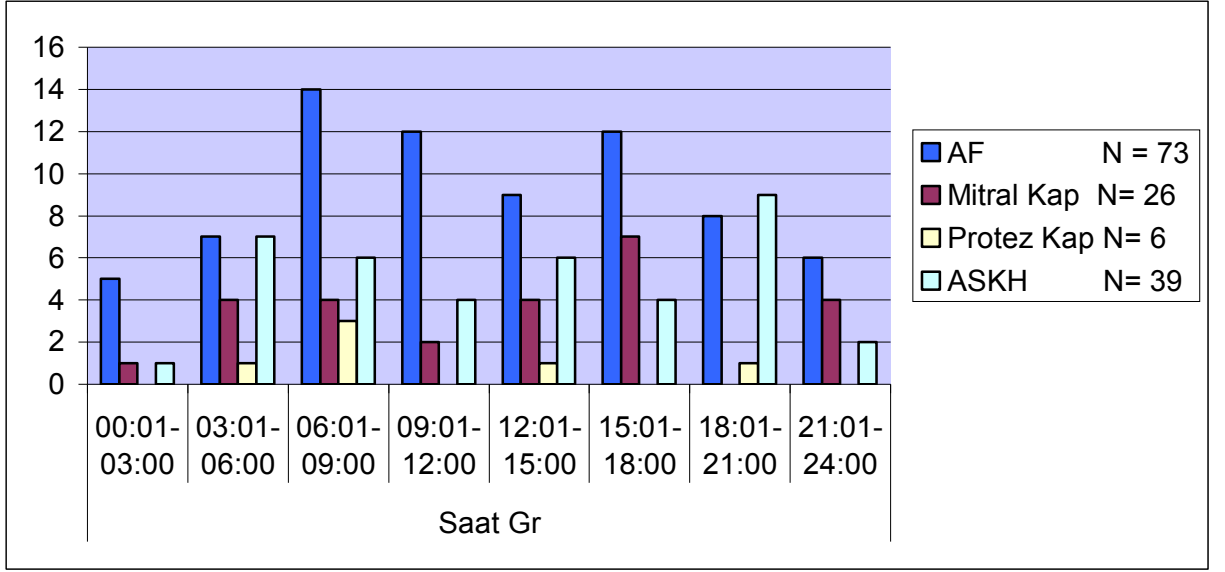
Protez kapağı olan 6 (% 1,43) hastanın 1'er adetii (% 0,23) 3-6/ 12-15/ 18-21, 3'ü (% 0,7) 6-9 saatlerinde inme geçirmişti. 0-3, 9-12, 21-24 saat dilimlerinde protez kapağı olan inme hastası yoktu.

ASKH olan toplam 39 (% 8,11) hastanın 1'i (% 0,23) saat 0-3, 7'si (% 1,67), 3-6, 6'şar adeti (% 1,43) 6-9/ 12-15, 4'er adeti (% 0,95) 9-12/ 15-18, 9'u (% 2,15) 18-21, 2'si (% 0,47) 21-24 saatlerinde inme geçirmişti.

Kalp hastalığı bulunan- bulunmayan hastalar ile gün içi inme görülme saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. (Ki- Kare = 0,417; P = 0,519 > 0,05) (Tablo 23)

Saat	AF	Mitral Kapak	Protez Kapak	ASKH	Toplam
00 ⁰⁰ - 03 ⁰⁰	11 (%2,63)	1 (%0,23)	-	1 (%0,23)	13 (%3,09)
03 ⁰¹ - 06 ⁰⁰	3 (%0,7)	4 (% 0,95)	1 (%0,23)	7 (%1,67)	15 (%3,55)
06 ⁰¹ - 09 ⁰⁰	14 (%3,34)	4 (% 0,95)	3 (% 0,7)	6 (%1,43)	27 (%6,45)
09 ⁰¹ - 12 ⁰⁰	11 (%2,63)	2 (% 0,47)	-	4 (%0,95)	17 (% 4)
12 ⁰¹ - 15 ⁰⁰	10 (%2,39)	4 (% 0,95)	1 (%0,23)	6 (%1,43)	21 (% 5)
15 ⁰¹ - 18 ⁰⁰	10 (%2,39)	7 (%1,67)	-	4 (%0,95)	21 (% 5)
18 ⁰¹ - 21 ⁰⁰	8 (% 1,9)	-	1 (%0,23)	9 (%2,15)	18 (% 4,3)
21 ⁰¹ - 24 ⁰⁰	6 (%1,43)	4 (% 0,95)	-	2 (%0,47)	12 (%2,86)
Toplam	73 (%17,46)	26 (%6,22)	6 (%1,43)	39 (%8,11)	144 (%34,4)

Tablo 23: İnmenin gün içi saat olarak değişiminin kalp hastalıkları ile ilişkisi



Grafik 16: Kardiyoembolik inmede gün içi ritim

5. TARTIŞMA

İnsan vücudu biyolojik olarak kompleks yapıda olup gün içi ve mevsimsel olarak değişen bir ritme sahiptir. Gün içinde aktif olup geceleri dinlenen bireylerin ritmine doğal sirkadiyen ritim denebilir. Işık ve karanlık siklusuyla senkronize oluşur.

Bu ritmin oluşumunda nöroendokrin, homeostatik ve fiziksel aktivitedeki değişimin santral rol oynadığına inanılır. Bu faktörler sabah olan hiperkoagulasyon ve gece hipokoagulasyonun oluşumunda nispeten rol oynarlar. Pıhtılaşma faktörlerinin aktivitesindeki gün içi ritim derecelendirilmesi, sabahları maksimal trombosit aktivitesi ve minimal fibrinolitik aktivite ile sonuçlanır. Bu da kan koagulasyonunu artırır. İnme gibi tromboembolik olayların sabahları oluşumunda multifaktöriyel bu durum önemli rol oynar. Homeostatik sistemin tetikleyici faktörler dahil tüm komponentleri gün içi ritmi ortaya koyarlar. Homeostaza katılan tüm sistemlerdeki çok frekanslı zaman yapısının bilinmesi inmedeki zamansal değişimin daha iyi aydınlatılmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca tedaviye yanıt veren hastaların laboratuvar sonuçlarının yanlış yorumlanmasını engelleyebilir. Koroner sendrom çalışmaları kızgınlık ve diğer emasyonel, fiziksel stresler, kardiyovasküler/homeostatik sistemin fonksiyonel durumu üzerindeki etkilerini açıkça ortaya çıkarmış, anjina pektoris ve Mİ etyopatogenezindeki rolünü saptamıştır.^(121, 138- 141, 143) Her ne kadar emasyonel stresin inme üzerindeki rolü daha az çalışılmışsa da özellikle ölümcül olayların tetiklenmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir⁽¹⁶⁴⁾.

Yüksek kan basıncı hem iskemik hem de hemorajik inmenin önemli ve önlenbilir nedenidir.

Arteriyel rüptürün ana tetikleyicisi damar duvarı toleransını geçen kan basıncındaki ani yükselmedir. İntra kraniyal hemoraji genellikle uyanırken, daha az sıklıkta uykuda meydana gelir. Hem uyanıklık hem de aktif periyotta emasyonel stres, aşırı efor ve ani yükselen kan basıncı intrakraniyal hemorajilerin tetikleyicileridir^(190, 200). Özellikle benzer kan basıncının uyku sırasında da olduğu sorgulanmaktadır. Mac William 20.yüzyılın ilk yarısında kalp hastalığı olanlarda uykuda kan basıncının yükseldiğini tanımlamış, sonraki yapılan çalışmalarda da özellikle NREM uykusundan REM uykusuna geçiş dönemlerinde daha sık olmak

üzere REM uykusunda kan basıncında fazik dalgalanmalar gösterilmiştir. (201- 203)
REM uykusunda ve de normotansif hastalarda uyanırkenki kan basıncı artışı tespit edilmiştir (118). IKH'ler sanıldığı gibi geceleri fazla gözlenmez. Erken sabah saatlerinde çok daha fazla görülür. Yapılan çalışmalar IKH'lerin gün içi ritminin gece ile sabah insidansını gece ve saat 06;00 da % 0,3 / % 16,9 olduğunu işaret eder (20, 204, 205).

SAK ile ilgili çalışmada klasik 24 saatlik değişimin özellikle belirgin sabah pikinin toplam popülasyonda değil de HT hastalarında belirgin olduğunu söylemişlerdir (196). İkinci geç pikin tespitindeki uyumsuzluğun nedeni olarak bazı çalışmalarda hasta sayısındaki azlık iddia edilebilir. Veri toplamadaki farklılıklar da ikinci bir neden olarak söylenebilir. Örneğin 4– 6 saatlik aralıklarla yapılan gruplamalarda birer saatlik zaman diliminin tespit edilmesi olası ikinci gece pikinin gizlenmesine neden olabilir. Daha da ötesi bu pikin tespiti etyoloji ya da olayın tetikleyenleri ile ilgili olabilir (20, 21, 100, 153, 169, 170). Zaman aralığı tespiti, inme başlangıcını tetikleyen nedenlerden, cinsiyet ve yaş gibi spesifik olanları etkileniyor olabilir. Bazı otörler tarafından yapılan çalışmalar hastanelere ardı sıra başvuran hastalar üzerinde yapılmış, saat 08⁰⁰'de ilk pikin, saat 20⁰⁰'de ikinci pikin olduğunu göstermişlerdir. Üstelik bu 24 saatlik değişim hem normotansif hem de hipertansif hastalarda gözlenmiştir (18, 100, 153, 154). Öğle uykusunun sık olarak yapıldığı İtalya toplumunda hemorajik inmenin oluşumundaki bimodal gün içi ritmin inme alt tipi, risk faktörlerinin varlığı veya yokluğu gibi klinik özellikler ve hasta demografik bilgilerinden bağımsız olduğunu göstermiştir (100, 153). İnmedeki iki zirveli 24 saatlik değişimin, aynı bölgede yaşayan komplike olmamış esansiyel hipertansiyon hastalarında kan basıncında gözlenen iki zirveli değişime benzerliği oldukça dikkate değerdir. Sistolik ve diyastolik kan basıncındaki majör pik sabah; minör pik ise erken gece döneminde gözlenir (171).

Bizim hasta grubunda % 73,2 oranında hipertansiyon gözlenmiştir. Literatürle uyumlu biçimde hem normotansif hem de hipertansif hastalarda saat 06⁰⁰–12⁰⁰ / 12⁰⁰–15⁰⁰ de ikili inme piki gözlenmiştir. (Grafik 13)

Kan basıncı yüksekliği nadiren semptomlara neden olduğundan dolayı genelde tanınmaz. Maalesef hipertansif hastaların yalnızca % 50'si bunun farkındadır. Bunlarında % 50'si kabul edilebilir düzeylerde antihipertansif tedavi alır ⁽¹⁵⁶⁾. Bu nedenle hipertansiyon sessiz katil gibidir. Yalnızca inme için değil aynı zamanda MI, ani kardiyak ölüm ve diğer kardiyak olaylar içinde predispozan faktördür. İzole diastolik kan basıncı, kombine sistolik/ diastolik kan basıncı ya da izole sistolik kan basıncı özellikle yaşlılarda inme nedenlerindedir. Geniş tabanlı alan çalışmasında kan basıncı düşürülmesinin fütal ve nonfütal inmelerde ortalama 4,5 yıllık süre zarfında % 36 azalmaya neden olduğunu göstermiştir ⁽¹⁷²⁾. Yapılan geniş tabanlı derlemede plasebo kontrollü kan basıncı tedavisi çalışmalarının çok sayıda oluşan bulgularını toplamış hem fütal hem de non fütal inmelerde sırasıyla 0,76 ve 0,79 odds ratio oranlarında belirgin düşüş saptamıştır ⁽¹⁷³⁾. Antihipertansif tedavi etkinliği açıkça kanıtlanmıştır. Kullanılan ilaçlar (Ca kanal blokörleri, beta blokörler, ACE, diüretikler vb) arasında farklılık çok azdır. Yalnız tiazid grubu diüretikleri içermeyen ilaçların iskemiye karşı daha az protektif olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁷⁴⁾.

Etkin hipertansiyon kontrolü için, kan basıncının tüm 24 saat boyunca özellikle sabahları ve akşamları içerir tarzda kontrolü gerekir. Çünkü bu saatlerde inme ve kardiyovasküler olaylar fazla görülmektedir. Tansiyon ciddiyetinden bağımsız olarak günün bu saatlerindeki kan basıncı varyasyonu kritik olarak incelenmiş arter duvarının ve aterosklerotik plağın rüptürüne neden olabilir. Dolayısıyla kanamalara ve trombozlara neden olabilir. Bu nedenle hem sabah hem erken gece kan basıncı kontrolü, öncelikli inme riskini azaltmak için hedeftir. Risk altındaki yaşlı insanlarda bulunan sabah inmesinin belirleyicilerinden biri günlük aktivitelere başlama esnasındaki belirli kan basıncı yükselmeleridir ^(102, 110). Günümüzde 24 saatlik yavaş salınımlı kan basıncını kontrol eden ilaçlar bulunmaktadır. Tedavi etkinliği sabah alındığında iyi olduğundan ilaçların sabah alınmaları onaylanmıştır. Her ne kadar düzenleyici kriterler, 24 saatlik kan basıncı kontrolünde yanlış yorumlansa da, kan basıncı kontrolü etkileri full konsantrasyonda 24 saat boyunca zirve dozda oluşturduğu kontrolün en az %50'sine eşit olmaktadır. Bu kriteri karşılama sabah ve öğleden sonra kan basıncı seviyelerinin optimal kontrolünü sağlamak için yeterli değildir. Ne yazık ki 24

saatte bir tüketilen kan basıncı düzenleyicilerinin çoğu sabah tüketildiğinde 24 saatlik period sonunda çok düşük bir etkiye sahip olur. Bu da bir sonraki sabah dozunun öncesindeki zamana denk gelmektedir. Bu durum özellikle yaşlı hastalarda 40 mm Hg ve daha fazla bir farka neden olabilmektedir⁽¹⁰²⁾.

Sabah piki inme sıklığının erken ve geç sabah saatlerinde de olduğu kabul edilmektedir. Yapılan meta analizlerde artmış riskin sabah (saat 06⁰⁰– 12⁰⁰ arası) % 49 olduğunu göstermiştir. Bu risk artışı bütün inmelerin gün boyu eşit dağılımı varsayılarak hesaplanmıştır⁽¹⁵⁾.

Kardiyak nedenler inme için önemli risk faktörü olup AF kardiyak nedenler arasında en önemli risk faktörüdür. Kardiyolojik inmede (AF’de daha belirgin) de iki zamanlı gün içi ritim gözlenmektedir (Grafik 15).

Risk faktörlerinin hiç biri tek başına sabah inme başlangıç pikini açıklayamamaktadır⁽²⁰⁶⁾. Kan basıncında görülen gün içi ritim, kardiyak output, kalp hızı, vazo motor tonus ve fiziksel aktivite gün içi ritim ile korele olabilir^(64, 207–210, 212). Yayımlanan bulgular inme oluşumundaki ikili pikin varyasyonu ile kan basıncı, kalp hızı ve fiziksel aktivite arasındaki ilişkisi hipertansif hastaların sonuçları ile paralellik göstermiştir⁽¹⁹⁷⁾. Bu bulgular fiziksel aktivitedeki ani değişiklik (gece ve öğle uykusu sonrası) hipotezini desteklemektedir. Hematokrit ve kan viskozitesi de sabahları pik yapmak üzere gün içinde dalgalanır⁽²¹³⁾. Trombosit agregasyonu ve PAI aktivasyonu uyanırken maksimum seviyeyi göstermektedir⁽²¹⁴⁾. Aksine endojen plazminojen aktivitesi uyanıklık döneminde düşüş göstermektedir⁽¹³²⁾. Tromboliz ve tromboz arasındaki normal dengedeki bu değişimler AF’li inme hastalarındaki zamansal değişimi etkileyebilir. İnme için bağımsız risk faktörü olan AF’deki sabah inme görülme yüksekliği bu şekilde açıklanabilir. Kalıcı AF protrombotik veya hiperkoagulabil durum ile ilişkilidir. Bununla beraber homeostatik parametrelerdeki (plazma fibrinojeni, Von willebrant faktör, Hct v.b) günüçi değişimi de düşünüldüğünde, bu hastalardaki tromboembolik yüksek inme riski açıklanabilir⁽²¹⁵⁾. Ancak AF’li hastalardaki tromboembolizmin patogenezindeki trombosit aktivasyonunun önemi belirsizliğini korumaktadır⁽²¹⁶⁾. Büyük damar aterotrombotik hastalığına bağlı inmeler, genel dağılımda kardiyolojik inmelerin alt tipleri arasında geniş bir aralığı tanımlamaktadır. Yaşla birlikte AF görülme sıklığı artar. Bu AF’nun inme nedenleri arasındaki artışına da

neden olmaktadır. İnme nedenleri arasında AF'nin artışının bir başka nedeni de yaşlı AF'li hastalarda primer inme önleyici tedavide antikoagulanların reçete edilmesine doktorların isteksiz olmasıdır ^(211, 217, 218, 220).

Bütün inme geçiren hastalar analiz edildiğinde sabah saatlerindeki yüksek inme oranı diğer tüm çalışmalarla paraleldir. Benzer şekilde 2 pikli zamansal dağılım gösterilmiştir ^(219, 221). İlk ve en yüksek pik saat 08⁰⁰– 10⁰⁰ arasında görülür. İkinci ancak daha ufak pik saat 16⁰⁰– 18⁰⁰ saatleri arasındadır. Sabah piki yüksek kan basıncı, kalp hızı, fiziksel aktivite, trombosit agregasyonu ve plazminojen aktivatör inhibitör aktivitesi ile ilişkili olabilir ^(132, 207). Öğleden sonraki inme pikini açıklamak bu kadar kolay değildir. Olası bir yorum, geç öğleden sonra inmeleri ve öğleden sonraki dinlenme / uyku arasındaki ilişki olabilir. Öğleden sonraki istirahat uykusu ile birlikte ve sıklıkla saat 15⁰⁰– 16⁰⁰ da yapılır. Benzer riskler bu dönemde de olabilir.

Kardiyovasküler olaylar ve inmedeki gece uykusundan uyanma sonrası birikim bu şekilde hipotez edilebilir. Nokturnal bazal değişimler sabahları maksimumdur ve bu olayların ikinci piki ek bir uyku periyodundan sonra gün içerisinde de olabilir ⁽¹⁹⁷⁾. Daha da ötesi fiziksel aktivite ve ani egzersizlerin kronik AF'li plazma fibrinojen seviyesi yüksekliği olan kişilerde hiperkoagulabiliteyi etkilediğine dair kanıtlar vardır ⁽²²²⁾. Öğle uykusu ile Mİ ve kardiyovasküler olaylara bağlı yüksek mortalite arasındaki ilişki, öğle uykusunun yakın dönemde kardiyak yapıların parametreleri üzerindeki etkilerini göstermesi ile beraber daha da açığa çıkmıştır ^(151, 223). Diğer taraftan yüksek sabah piki ve akşamüzeri saatlerde daha küçük olan ikinci pikin oluşturduğu ikili pikin paroksizmal AF ve ventriküler taşiaritmilerde de olduğu yakın dönemde gösterilmiştir ^(224- 226). Bilindiği kadarıyla AF ve gün içi uyku arasındaki olmuş ilişkiyi inceleyen veriler yoktur. Bu bulgu daha fazla irdelenmelidir. AF hastalardaki oral antikoagulan tedavinin etkinliği ve şiddeti arasındada diüurnal varyasyon vardır ⁽²²⁷⁾. Bu gerçek yukarıdaki nedenlerle korele edilmelidir. Bu durum önlenilecek inmelerin görülmesine neden olabilir. AF'li hasta grubunda primer inme önleyici tedavide antitrombotik tedavi alanların oranının düşüklüğü şunu göstermektedir ki trombolitik terapötik stratejiler ve bunların etkinliğinin maksimize edilmesi için çok neden vardır.

Çalışmamızda günüçi ve mevsimsel ritim gözlemlendi. Günüçi ritim iki pikli olup daha büyük olan birinci pik sabah erken saatlerde (saat 06⁰⁰ - 09⁰⁰) görülmektedir. Bu literatürle uyumlu olup ülkeden ülkeye belirgin farklılıklar yoktur (Grafik: 7). Daha küçük ikinci pik bizim çalışmamızda öğleden sonra saat 12⁰⁰ - 15⁰⁰,de gözlemlendi. İkinci pik farklı ülkelerde değişik saatlerde (saat 16⁰⁰ - 18⁰⁰, 20⁰⁰ - 22⁰⁰) elde edilmiş olup, bu farklılığın toplumlar arasındaki sosyal, kültürel ve ekonomik faktörlerin oluşturduğu yaşam farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir.

Birçok çalışmanın sonuçları değişik fizyolojik parametrelerin inmedeki mevsimsel varyasyon ile korele olabileceğini göstermektedir (4, 228). Yaz aylarında antifosfolipid antikorlarındaki titre daha az görülür (135). Vazokonstrüktör endotelin seviyesi kış aylarında (Ocak, Şubat) pik yapacak şekilde plazmada dalgalanmalar gösterir. Aynı dönemlerde potent vazodilatatör olan NO seviyesi düşme gösterir. Bu bilgiler kombine edildiğinde inme ve koroner hastalıkların fazla görülmesi açıklanabilir (199). Aynı zamanda Fibrinojen ve FVII'nin plazma değerleri de kış aylarında anlamlı derecede yüksektir. Bu mevsimsel değişim iskemik kalp hastalıklı ve inmelerden kaynaklanan ölüm nedenlerini açıklayabilir (155, 198). Sonuç olarak kış aylarında inme ve kardiyovasküler olaylarda artış gözlenmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler kış mevsiminde daha fazla inme görülme oranlarına sahip olup literatür bilgileriyle paralellik göstermektedir (Grafik 8).

Mevsimplere göre gün içi zamansal değişime bakıldığında ilkbahar, sonbahar ve kış mevsimlerinde belirgin erken sabah piki, daha küçük öğleden sonra ikinci bir pik gözlemlendi. Yaz mevsiminde ise erken sabah piki başlamakta hafif derecede artarak öğleden sonraya kadar devam etmektedir. Grafikte erken sabah piki sağa baskın olarak elde edilmiştir. (Grafik 9).

Yılın en kısa gündüzüne sahip olan 21 Aralık günü kış mevsimindedir. İmsak (saat 05,29) ile akşam (saat 16,47) saatleri arasında gün ışığının var olduğu 11 saat 18 dakikalık bir süreye sahiptir. Yılın en uzun gündüzüne sahip olan 21 Haziran günü yaz mevsimindedir. İmsak (saat 03,03) ile akşam (saat 20,49) saatleri arasında gün ışığının var olduğu 17 saat 46 dakikalık bir süreye sahiptir. Bu iki günün gündüzleri arasında 6 saat 28 dakikalık (güne başlamada 2 saat 26 dakikalık, gün biterken 4 saat 2 dakikalık) zaman farkı vardır. Yaz mevsiminde tarımda çalışan birey sayısının artması, tatil mevsimi olması ve sosyokültürel nedenlerle sabah

uyanma saatinin değişmesi güne başlama saatinde değişikliğe ve belli saat dilimindeki yoğunluğun azalmasına, günlük aktivitelere başlama saatinde sabah erken saatlerden geç saatlere doğru dağılıma neden olmaktadır.

Oluşan gece gündüz zaman farkının endojen fizyolojik gün içi ritim üzerindeki etkisi, günlük aktivitelere başlangıç saatindeki değişim, endojen ve eksojen faktörler üzerindeki etki zamanını değiştirmektedir. Yaz mevsiminde inmede gözlenen erken sabah pikinin sağa basık elde edilmesi, bu faktörlerdeki zamansal dağılıma bağlı olduğu şeklinde yorumlanabilir.(Grafik: 9)

İnme için risk altındaki hastalar uygun zamanda tedavi (antikoagulan, antiagregan) alabilme avantajına sahiptirler. Trombosit agregasyonundaki sabah yüksekliği yaklaşık 12 saat etkinliği olan antiagregan Picotamide'nin gece verilmesi ile periferal arteriosklerozu olan hastalarda arteriosklerozun etkileri suprese edilebilmektedir ⁽¹⁷⁵⁾. Aspirin tromboembolik olaylara karşı ucuz önleyici ajan olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Düzenli regüler aspirin alımının birinci saatinde trombosit agregasyonu inhibe olur. Bu etki ilaca maruz kalan trombositler için yaşam boyu devam eder. Ancak kemik iliği tarafından bu trombositlerin değiştirilmesi ile dolaşan trombositlerdeki koagulasyon etkinliği geri kazanılır ⁽¹⁷⁶⁾. Çift kör randomize çalışmada 325 mg aspirin gün aşırı alımının sabah MI insidansı üzerinde belirgin azaltıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁷⁶⁾. Çalışmalar, sabah vakalarında aspirin kullanımında plaseboya kıyasla % 60 oranında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Yakın dönemde aspirinin geceleri verilmesi gerektiği, böylece sabah görülen inmeye karşı antiplatelet etkinin maksimize olduğu dolaşan trombositlerdeki inaktivasyonun daha fazla olduğunu önermişlerdir ⁽¹⁷⁷⁾. Gece 100 mg aspirin alımı tromboemboli riskinin arttığı hamileliğin erken döneminde gestasyonel hipertansiyon ve preeklamsiye (dolayısıyla inmeyi önleyici etki) karşı yüksek riskli grupta, sabah ilaç alımına göre belirgin önleyici etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir ⁽¹⁷⁸⁾. Daha da ötesinde 24 saatlik kan basıncı ortalamasında hafif hipertansif bireylerde kan basıncında 5- 6 mm Hg düşüőe neden olabilmıştır. Sabah alınan aspirinin böyle etkisi yoktur ⁽¹⁷⁹⁾. Daha spesifik çalışmalarla trombosit agregasyonu inhibisyonunda aspirinin gece veya gündüz alım zamanının etkinliği araştırılmalıdır.

Önemli sayıda çalışmada koagülasyonun direkt veya indirekt etkilendiği trombin zamanı ve F Xa inhibisyonunda gün içi ritim olduğunu göstermişlerdir. Heparin veya diğer ilaçların hastalardaki cevabı gün içi ritim göstermektedir Sürekli intravenöz heparin tedavisi alan DVT li hastalarda aPTT, ye heparinin etkisi sabahları umulandan daha azdır⁽¹⁸⁰⁾. Bu dönemde kan koagülasyonu maksimumdur. Heparinin etkisi gece en yüksek seviyededir ki bu dönemde kan koagülasyonu en düşük düzeydedir⁽¹⁸¹⁻¹⁸³⁾. Regüler ve düşük molekül ağırlıklı heparinin aynı dozları da belirgin gün içi aşamalar gösterir. Öğleden sonraki enjeksiyonu sabah eşdeğer dozdaki enjeksiyona göre aPTT’de daha belirgin değişime neden olur. Değişik heparin dozları günüçi ritmin aşamasına göre uygulanabilir. Örneğin sinüzoidal olarak değişen infüzyon volumü, fraksiyone veya nonfraksiyone heparinin bolus enjeksiyonlarının zamanlamalarında değişiklikler yapılabilir. Sürekli ve zamanla değişmeyen heparin tedavisi monitörize edildiğinde, laboratuvar prosedürlerindeki sonuçlarda küçük varyasyonlar gözlenebilir. Zeminde pıhtılaşma şiddetindeki gün içi ritme karşı yanlış yorumlanabilir. Bu durum terapötik başarısızlık veya komplikasyonlarla sonuçlanabilecek doz ayarlarına yol açmamalıdır. Kan koagülasyon parametrelerindeki geniş değişimler varfarin gibi anti vitamin K alan bireylerde de rapor edilmiştir⁽¹⁸⁴⁾. 24 saatlik çalışma az sayıda yapılmıştır. Medikasyon etkilerindeki zamansal değişimler istatistiksel ve klinik olarak çalışma azlığı nedeniyle çok anlamlı değildir⁽¹⁸⁵⁾.

Kan koagülasyonu ve fibrinolizisdeki gün içi ritim rekombinan tPA tedavisi alan hastalardaki cevaplarda değişime neden olabilir⁽¹⁸⁶⁻¹⁹⁰⁾. Koroner açıklığın yeniden sağlanması tPA alan hastalarda öğleden sonra ve geceleri iyidir. Ne var ki sabah ve öğleden önce tPA alan hastalara yalnızca minimum etki gösterir. tPA’nın dozunu gün içi ritme bağımlı değişimden kurtarmak için doz ayarlanması denenmiştir^(183,188,190).

Anlamlı miktarda 24 saatlik ve yıllık değişimler üzerinde akut MI, ani kardiyak ölüm ve inme üzerinde çalışma yayınlanmıştır^(1-16, 47-50, 191-195). İlginç olarak pek çok çalışma sabahları inme ve kardiyak morbidite, mortaliteyi daha fazla bulmuş, ikinci küçük bir pikin geç öğleden sonra- akşam döneminde olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmalar pik sıklıklarının kış aylarında daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu akut MI ve ani kardiyak ölüme daha belirgin, iskemik ve

hemorajik inmede ise daha az belirgindir. Koroner hastalıklar ve inmedeki zamansal değişimlerdeki benzerlikler; altta yatan endojen 24 saatlik, yıllık ritimlerdeki patofizyolojinin, çevresel faktörlerin şiddet ve görülme sıklığının ortak olduğunu göstermektedir.

Tüm bu inmenin zamansal değişimlerindeki nedensel mekanizmaların anlaşılması önemli bir halk sağlığı ve klinik anlamlılık içerir. Özellikle beklenmedik ölümlerin önlenmesi ve uzun dönem özürllüklerin iş gücü kaybı azaltılabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1- Çalışmamıza alınan hasta sayısı 418 olup hastaların ortalama yaşı 66 idi. En genci 23, en yaşlısı 95 yaşındaydı. Hastalardan 198'i (%47,4) kadın, 220'si (% 52,6) erkekti. Kadınların ortalama yaşı 69, en genci 28, en yaşlısı 95 yaşındaydı. Erkeklerin ortalama yaşı 64, en küçüğü 23, en büyüğü 94 yaşındaydı. Hastaların 40'ı 45 (%9,6) yaşın altında, 378'i 45 (%90,4) yaş ve üzerindeydi. Altmışbeş (% 15,84) hastanın ailesinde inme öyküsü vardı. Hastaların yaş, cinsiyet, ailede inme öyküsü varlığı gibi inme için değiştirilemeyen risk faktörlerinin dağılımı literatür bilgileri ile uyumluydu. İnmenin gün içi ve mevsimsel dağılımı ile değiştirilemeyen risk faktörleri arasında istatistiksel olarak ilişkili bulunmadı.

2- Araştırılan değiştirilebilen risk faktörlerinde: Diabetes mellitus 97 (% 24,4) hastada mevcuttu, 153 hasta (% 45,8) sigara içiyordu. Karotis doppler ultrasonografi yapılmış olan 291 hastanın; 209'unda (% 75,3) karotis stenozu veya intimal kalınlaşma vardı. LDL-Kolesterol düzeyi bakılmış olan 329 hastanın 174'ünde (% 43,6) LDL-Kolesterol düzeyi 130 mg/ dl'nin üzerindeydi. Kalp hastalığı olan 144 hastanın; 73'ünde (% 17,4) AF, 26'sında (% 6,2) mitral kapak hastalığı, 6'sında (% 1,4) protez kapak hastalığı, 39'unda (% 9,3) ASKH (MI) vardı. Hastaların 301'inde (% 73,2) hipertansiyon vardı. Hastaların değiştirilebilen risk faktörlerine sahip olma oranları literatür bilgileri ile uyumluydu ve inmenin gün içi, mevsimsel dağılımı ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmadı.

3- Kardioembolik inmelerin içinde en sık tespit edilen inme nedeni atrial fibrilasyondur. AF'da diğer kardioembolik inmelere göre sabah inme görülme oranı daha belirgindir. Tromboliz ve tromboz arasındaki normal dengedeki değişimler AF'li hastalarında görülen inme oluşum zamanını etkileyebilir ve inme için bağımsız bir risk faktörü olan AF'deki sabah inme görülme yüksekliğini açıklayabilir. Bu hastalarda koruyucu tedavi olarak başlanan oral antikoagulan tedavinin etkinliği ve şiddeti arasında da gün içi değişim vardır. Sabahları bu etkinlik daha azdır. Bizim çalışmamızdaki verilerde göz önüne alındığında, AF'li hastalarda sabah etkin kan ilaç düzeyi sağlanacak şekilde antikoagulan tedaviye başlanması önerilebilir. Bu durumun daha ileri çalışmalarla ortaya konması gereklidir.

4- Hipertansiyon en sık gözükten risk faktörüdür. Endojen ve eksojen faktörlerden etkilenecek tetiklenmekte. İnme görülme saatlerine paralel gün içi zamansal dağılım göstermektedir. Günde tek doz alınan antihipertansif ilaçların çoğu 24 saatlik period sonunda yetersiz kan düzeyine sahip olabilir. Bu zamanın, hipertansiyonun tetiklendiği inmenin en çok görüldüğü sabah erken saatlerde olması inme insidansında artışa neden olabilir. Antihipertansif ilaç kullanımında bu durum dikkate alınmalı ve daha ileri çalışmalarla değerlendirilmelidir.

5- İnme için riskli hastalarda önleyici tedavide en sık kullandığımız ‘asetil salisilik asit alımının 60. dakika ve sonrasında trombosit agregasyonu inhibe olur. Tedavi sabah düzenlendiğinde inmenin en yoğun geliştiği sabah saatlerinde antiagregan etkinin sağlanmasında geç kalınabilir. Bu nedenle riskli hastaların inme önleyici olarak asetil salisilik asit alımının akşamları düzenlenmesi önerilebilir.

6- İnmenin yoğun görüldüğü erken sabah ve erken akşam saatlerinde ilk müracaatın yapıldığı birinci basamak sağlık kuruluşları, acil servis üniteleri, nöroloji klinikleri ve trombolitik tedavi üniteleri daha iyi organize edilebilir. Daha efektif tedavi uygulanabilir.

7- Çalışmamız hastahane tabanlı çalışmadır. Sonuçların çok daha güvenilir olabilmesi için toplum tabanlı çalışmalar yapılabilir.

ÖZET

İnme gelişmiş ülkelerde ölüm nedenleri arasında üçüncü, sakatlık ve özürllülük yapmada birinci nedendir. Hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutan hastalık grubudur. Literatürde, inmenin gün içi sabah ve öğleden sonraki saatlerde daha sık gelişmekte olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. İnmenin günüçi, mevsimsel görülme sıklığına etki eden önlenebilir risk faktörlerinin tespiti ve gerekli önlemlerin alınması önemli bir sağlık sorununun çözümüne katkıda bulunabilir. Bu çalışmada kliniğimize müracaat eden inme hastalarının inme oluşum saatleri, hastalardaki inme için risk faktörleri ve arasındaki ilişkiler araştırılmıştır.

Çalışmamıza alınan 418 hastanın ortalama yaşı 66, en küçüğü 23, en büyüğü 95 yaşındaydı. Hastaların 198'i (% 47,4) kadın, 220'si (% 52,6) erkekti.. Kırk hasta 45 (% 9,6) yaşın altında, 378 hasta 45 (% 90,4) yaş ve üzerindeydi. Alltmışbeş (%15,9) hastanın ailesinde inme öyküsü vardı. Hipertansiyon 301 (% 73,2) hastada, Diabetes Mellitus 97 (% 24,4) hastada, kalp hastalığı144 (% 34,4) hastada vardı.. Kalp hastalıkları içinde en sık AF (73 hasta, % 17,5) vardı. Sigara konusunda bilgi edinebildiğimiz 334 hastanın 153'ü (% 45,7) sigara kullanıcısıydı. Karotis doppler USG yapılan 291 hastanın, 219'unda (% 75,3) değişik oranlarda darlık veya intimal kalınlaşma vardı. Üçyüzyirmidokuz (%78,7) hastanın LDL-Kolesterol düzeyine bakıldı. Bu düzey 174 (% 43,6) hastada 130 mg/dl'nin üzerindeydi.

Üç saatlik dilimlere ayrılarak incelendiğinde, günüçi inme oluşumunda iki pikin var olduğu bir ritim saptanmıştır. Birinci ve daha büyük pik, sabah erken saatlerde (saat 06⁰⁰- 09⁰⁰), daha küçük ikinci pik öğleden sonra (saat 12⁰⁰- 15⁰⁰) görüldü. Mevsimsel olarak inme görülme sıklığına baktığımızda, kış mevsiminde inmenin daha fazla görüldüğünü saptadık.

Hastalarda risk faktörleri ile inme görülme saatleri veya mevsimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı(P < 0,05). Belirgin sabah piki ve daha küçük öğleden sonra pikinin, endojen ve eksojen faktörlere bağlı oluşabileceği öngörüldü. İnme için önemli önlenebilir risk faktörlerinden HT ve AF'nin de endojen ve eksojen faktörlerden etkilendiği bilinmektedir. İnmenin pik yaptığı erken sabah ve öğleden sonraki saatlerde önleyici tedavide kullanılan antikoagulan,

antiagregan, antihipertansif tedavilerin maksimum etkinliği hedef alınmalıdır. Bu amaçla ilaç alımı için akşam saatleri tercih edilebilir. İnme tedavisinin zamanında ve etkin yapılabilmesi için, birinci basamak sağlık kuruluşları, acil servis üniteleri, nöroloji klinikleri ve trombolitik tedavi üniteleri inmenin pik yaptığı saatlerde daha hazır hale getirilebilir.

Anahtar kelimeler: İnme, Risk faktörleri, Güniçi ve mevsimsel ritim.

ABSTRACT

Stroke is the third common causes of death and first common causes of disability/morbidity in developed countries. It is a group of diseases occupying significant amount of hospital admissions and health budgets in industrialized countries. In the literature, there are studies revealing that stroke is occurred mostly in morning and afternoon hours in daytime. Determining modifying circadian and seasonal risk factors that effect stroke frequency and taking precautions against those could help solving an important health problem In this study, stroke onset times, risk factors for stroke and their relations were researched in stroke patients admitted to our clinic.

Mean age of 418 patients was 66, the youngest one was 23 and the oldest one was 95 years old. A hundred and ninety-eight of the patients (47.4 %) were female, 220 of them (52.6 %) were male. Forty patients were under the age of 45 (9.6 %) and 378 patients were 45 or older (90.4 %). Family history of stroke was present in 65 (15.9 %) patients. There were hypertension in 301 (73.2 %) patients, Diabetes Mellitus in 97 (24.4 %) patients, hearth diseases in 144 patients (34.4 %). AF (73 patients, 17.5 %) is the most common one among the hearth diseases. A hundred and fifty-three patients (45.7 %) were smoker among 334 patients who could be questioned about the smoking. Among 291 patients in whom carotid Doppler ultrasound was performed, 219 (75.3 %) patients had varying degrees of stenosis or intimal thickening. LDL-Cholesterol levels were studied in 329 patients (78.7 %). This level was over 130 mg/dl in 174 (43.6 %) patients.

A diurnal rhythm with two peaks was detected in stroke onset when a day was subdivided into three hours periods. First peak which is the higher one was observed in early morning hours (06⁰⁰- 09⁰⁰), second peak which is the lower one was observed in afternoon hours (12⁰⁰- 15⁰⁰). When we analyzed the seasonal variations, we detected that stroke is observed more during the winter.

There was not any statistically significant association between the risk factors and stroke onset hours or seasons ($P < 0, 05$). We presumed that prominent morning peak and a lower afternoon peak were could be originated from endogenic and exogenic factors. HT and AF among the modifiable stroke risk factors are also

known to be influenced from endogenic and exogenic factors Maximum efficacy from the preventive treatments such as anticoagulative, antiaggregant and antihypertensive therapies must be targeted in early morning and afternoon hours in which the stroke onset peaks were observed. For this aim, night hours could be preferred for taking these drugs. In order to treat the stroke in time and effectively, primary healthcare units, emergency rooms, neurology clinics and thrombolytic treatment units could be rearranged to be ready for the hours in which the stroke peaks occur.

Keywords: Stroke, Risk factors, Diurnal and seasonal rhythm.

KAYNAKLAR

1. Anderson, N. Feigin, V. Bennett, D. Broad, J. Pledger, M. Anderson, C. Bonita, R. (2004). Diurnal, weekly, and seasonal variations in stroke occurrence in a population-based study in Auckland, New Zealand. *New Zealand Med. J.* 117:U1078.
2. Anlar, O. Tombul, T. Unal, O. Kayan, M. (2002). Seasonal environmental temperature variation in the occurrence of ischemic strokes and intracerebral hemorrhages in a Turkish adult population. *Int. J. Neurosci.* 112:959–963.
3. Hannan, M.A. Rahman, M.M. Haque, A. Ahmed, H.U. (2001). Stroke: seasonal variation and association with hypertension. *Bangladesh Med. Res. Coun. Bull.* 27:69–78.
4. Jakovljevic, D. Salomaa, V. Sivenius, J. Tamminen, M. Sarti, C. Salmi, K. Kaarsalo, E. Narva, V. Immonen-Raiha, P. Torppa, J. Tuomilehto, J. (1996). Seasonal variation in the occurrence of stroke in a Finnish adult population. The FINMONICA stroke register. *Finnish monitoring*
5. Kelly-Hayes, M. Wolf, P.A. Kase, C.S. Brand, F.N. McGuirk, J.M., D'Agostino, R.B. (1995). Temporal patterns of stroke onset. The Framingham Study. *Stroke* 26,1343–1347.
6. Khan, F.A. Engstrom, G. Jerntorp, I. Pessah-Rasmussen, H. Janzon, L. (2005). Seasonal patterns of incidence and case fatality of stroke in Malmo, Sweden: the STROMA study. *Neuroepidemiol.* 24:26–31.
7. Laaidi, K. Minier, D. Osseby, G.V. Couvreur, G. Besancenot, J.P. Moreau, T. Giroud, M. (2004). Seasonal variation in stroke incidence and the influence of the meteorological conditions. *Rev. Neurol. (Fr.)* 160:321–330.
8. Nyquist, P.A. Brown, R.D. Jr. Wiebers, D.O. Crowson, C.S. O'Fallon, W.M. (2001). Circadian and seasonal occurrence of subarachnoid and intracerebral hemorrhage. *Neurol.* 56:190–193.
9. Oberg, A.L. Ferguson, J.A. McIntyre, L.M. Horner, R.D. (2000). Incidence of stroke and season of the year: evidence of an association. *Am. J. Epidemiol.* 152:558–564.

10. Ogata, T. Kimura, K. Minematsu, K. Kazui, S. Yamaguchi, T. (2004). Japan multicenter stroke investigators' collaboration. Variation in ischemic stroke frequency in Japan by season and by other variables. *J. Neurol. Sci.* 225.85–89.
11. Ramirez- Lassepas, M., Haus, E., Lakatua, D.J., Sackett, L., Swoyer, J. (1980). Seasonal (circannual) periodicity of spontaneous intracerebral hemorrhage in Minnesota. *Ann. Of Neurology* 8.539–541.
12. Wang, H. Sekine, M. Chen, X. Kagamimori, S. (2002). A study of weekly and seasonal variation of stroke onset. *Int. J. Biometeorol.* 47.13–20.
13. Wang, Y. Levi, C.R. Attia, J.R. D'Este, C.A. Spratt, N. Fischer, J. (2003). Seasonal variation in stroke in the Hunter Region, Australia: a 5-year hospital-based study, 1995–2000. *Stroke* 34,1144–1150.
14. Wu, G. Wu, Z. Zeng, Z. Liu, J. Wang, W. Qin, L. Liu, J. Liu, S. Zhao, D. (2002). Study on temporal patterns of stroke onset from community-based cohort in Beijing. *Chung-Hau. Liu. Hsing. Ping. Usueh. Tsa. Chih. Chinese. J. Epidemiol.* 23.277–280.
15. Elliott, W.J. (1998). Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 29.992–996.
16. Elliott, W.J. (2001). Cyclic and circadian variations in cardiovascular events. *Am. J. Hypertens.* 14(9Pt2):291S–295S.
17. Vagaonescu, T.D. Phillips, R.A. Tuhim, S. (2001). Seasonal, weekly, and circadian variability of ischemic and hemorrhagic stroke. In: White, W.B. ed. *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics*. Totowa, N.J. Humana Press Inc. pp. 243–252.
18. Manfredini, R. Gallerani, M. Portaluppi, F. Salmi, R. Fersini, C. (1997). Chronobiological patterns of onset of acute cerebrovascular diseases. *Thromb. Res.* 88.451–465.
19. Gallerani, M. Manfredini, R. Ricci, L. Cocurullo, A. Goldoni, C. Bigoni, M. Fersini, C. (1993). Chronobiological aspects of acute cerebrovascular diseases. *Acta. Neurol. Scand.* 87.482–487.
20. Gallerani, M. Trapella, G. Manfredini, R. Pasin, M. Napolitano, M. Migliore, A. (1994). Acute intracerebral hemorrhage: circadian and circannual patterns of onset. *Acta Neurol. Scand.* 89.280–286.

21. Marler, J.R. Price, T.C. Clarck, G.L. Muller, J.E. Robertson, T. Mohr, J.P. Hier, D.B. Wolf, P.A. Caplan, L.R. Foulkes, M.A. (1989). Morning increase in the onset of ischemic stroke. *Stroke* 20.473–476.
22. Manfredini, R. la Cecilia, O. Boari, B. Steliu, J. Michelini, V. Carli, P. Zanotti, C. Bigoni, M. Gallerani, M. (2002). Circadian pattern of emergency calls: implications for ED organization. *Am. J. Emerg. Med.* 20.282–286.
23. Guy, A.Y. Bornstein, N.M. (2000). Are there any unique epidemiological and vascular risk factors for ischaemic strokes that occur in the morning hours? *Eur. J. Neurol.* 7.179–181.
24. Adams RD, Victor M, Ropper HA. *Principles Of Neurology*. Eight Edition 2006; 34.660– 747
25. Ralph L. Patogenenesis, classification and epidemiology of cerebrovascular disease. Rowland PL. *Merritt's Neurology*. Tenth Edition 2000;35.217–274
26. Kumral E, *Serebrovasküler hastalıklar* 2005; 42–58
27. Wolf PA, Cobb JL, D'Agostino RB. Epidemiology of stroke. Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. *Stroke Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Second Edition 1992;1,3–28
28. Barrett- Connor E, Khaw K. Diabetes mellitus. On independent risk factor stroke. *Am J Epidemiol* 1988; 128 (1): 116–23.
29. Caplan L, Babikian V, Helgason C, Hier DB, De Witt D, Patel D, Stein R. Occlusive disease of the middle cerebral artery. *Neurology* 1985; 35: 975–982.
30. Davis LE, Xie JG, Zou AH, Wang JY, Liu YJ, Go TX, Cai Y. Deep cerebral infarcts in the people's republic of China. *Stroke* 1990; 21: 394–396.
31. Ghica J, Bogousslavsky J, Regli F. Infarcts in the territory the deep perforators from the carotid system. *Neurology* 1989; 39: 507–512.
32. Gorsselink EL, Peeters HPM, Lodders J. Causes of small deep infarcts detected by CT. *Clin Neurol Neurosurg* 1984; 86: 271–273.
33. Huang CY, Chan FL, Yu YL, Woo E, Chin D: Cerebrovascular disease in Hong Kong Chinese. *Stroke* 1990; 21: 230–235.
34. Kannel WB, Wolf PA, Varter J: Manifestations of coronary disease predisposing to stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1983; 250 (21): 2942–6.

35. Kaul S, Venkateswamy P, Meena AK, Sahay R, Murthy JM: Frequency, clinical features and risk factors of lacunar infarction (data from a stroke registry in South India). *Neurol India* 2000; 48: 116–9.
36. Masana Y, Iwamoto F, Yamada M, Motozaki T, Yoshimine T: Prevalence and risk factors for silent lacunar infarct in white matter lesion-brain multiphasic screening. *No To Shinkei* 2003; 55 (12): 1027–32. abstr
37. Shinton R, Beever G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br Med J* 1989; 298 (6676): 789–94.
38. Hachinski, V. Norris, J.W. (1985). *The Acute Stroke*. Philadelphia, PA: F A Davis Co
39. Adams, H.P. Jr. Jergensen, D.D. Kassel, N.F. Sahs, A.L. (1980). Pitfalls in the recognition of subarachnoidhemorrhage. *JAMA* 244:794–796.
40. Fisher, C.M. (1982). Lacunar strokes and infarcts: A review. *Neurology* 32.871–876
41. Cerrato, P. Grasso, M. Imperiale, D., Priano, L., Baima, C., Giraud, M., Rizzuto, A., Azzaro, C.,Lentini, A., Bergamasco, B. (2004). Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovasc. Dis.* 18.154–159.Circadian Variation in Stroke Onset 443
42. Szapary, L. Horvath, B. Marton, Z. Alexy, T. Demeter, N. Szots, M. Klabuzai, A. Kesmarky, G.Juricskay, I. Gaal, V. Czopf, J. Toth, K. (2004). Hemorheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 31.1–9.
43. Gorelick, P.B. (2004). Epidemiology of transient ischemic attack and ischemic stroke in patients with underlying cardiovascular disease. *Clin. Cardiol.* 27(5 Suppl 2):II 4–11.
44. Ingall, T. (2004). Stroke— incidence, mortality, morbidity and risk. *J. Insur. Med.* 36.143–152.
45. Adams, H.P. del Zoppo, G.J., von Kummer, R. (1998). *Management of Stroke: A Practical Guide forthe Prevention, Evaluation and Treatment of Acute Stroke*. Caddo, OK, USA: ProfessionalCommunication, Inc. First Edition.
46. Leblanc, R. (1987). The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 66.35–39,1315–1322.

47. Cohen, M.C. Rohtla, K.M. Lavery, C.M. Muller, J.E. Mittleman, M.A. (1997). Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am. J. Cardiol.* 79.1512–1516.
48. Muller, J.E. Stone, P.H. Turi, Z.G. Rutherford, J.D. Czeisler, C.A. Parker, C. Poole, W.K. Passamani, E. Roberts, R. Robertson, T. Sobel, B.E. Willerson, J.T. Braunwald, E. (1985). Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 313:
49. Smolensky, M.H. (1983). Aspects of human chronopathology. In: Reinberg, A. Smolensky, M.H. eds. *Biological rhythms and medicine. Cellular, Metabolic, Physiologic, and Pharmacologic Aspects.* Heidelberg:
50. Muller, J.E. Ludmer, P.L. Willich, S.N. Tofler, G.H. Aylmer, G. Klangos, I. Stone, P.H. (1987). Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 75.131–138.
51. Nicolau, G.Y. Haus, E. Popescu, M. Sackett-Lundeen, L. Petrescu, E. (1991). Circadian, weekly, and seasonal variations in cardiac mortality, blood pressure, and catecholamine excretion. *Chronobiol.*
52. Manfredini, R. Gallerani, M. Portaluppi, F. Salmi, R. Chierici, F. Fersini, C. (1995). Chronobiologic aspects of pulmonary thromboembolism. *Int. J. Cardiol.* 52.31–37.
53. Manfredini, R. Portaluppi, F., Zamboni, P., Salmi, R., Gallerani, M. (1999). Circadian variation in spontaneous rupture of abdominal aorta. *Lancet* 353:643–644.
54. Manfredini, R. Boari, B. Gallerani, M. Salmi, R. Bossone, E. Distanto, A. Eagle, K.A. Mehta, R.H. (2004). Chronobiology of rupture and dissection of aortic aneurysms. *J. Vasc. Surg.* 40.382–388.
55. Mehta, H.R. Manfredini, R. Hassan, F. Sechtem, U. Bossone, E. Oh, J.K. Cooper, J.V. Smith, D.E. Portaluppi, F. Penn, M. Hutchison, S. Nienaber, C.A. Isselbacher, E.M. Eagle, K.A. (2002). Chronobiological patterns of acute aortic dissection. *Circulation* 106:1110–1115.
56. Mehta, H.R. Manfredini, R. Bossone, E. Hutchison, S. Evangelista, A. Boari, B. Cooper, J.V. Smith, D.E. O’Gara, P.T. Gilon, D. Pape, L.A. Nienaber, C.A. Isselbacher, E.M. Eagle, K.A. (2005). Does circadian and seasonal variation in

- occurrence of acute aortic dissection influence in-hospital outcomes? *Chronobiol Int.* 22(2):343–352.
57. Eastman, C.I. Martin, S.K. (1999). How to use light and dark to produce circadian adaptation to night shift work. *Ann. Med.* 31:87–89.
 58. Erren, T.C. Rieter, R.J. Pinger, A. Piekavaski, C. Erren, M. (2004). What light tells man aboutbiologic time. *Med. Hypotheses* 63,1074–1080.
 59. Haus, E. Smolensky, M. (2006). Biological clocks and shift work: Circadian dygüniçi ritimegulation and potential long term effects. *Cancer Causes Control*, (in press).
 60. Haus, E. Touitou, Y. (1992). Principles of clinical chronobiology. In: Touitou, Y. Haus, E. eds. *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Heidelberg: Springer Verlag, pp. 6–34.
 61. Fischer, F.M. Rotenberg, L. de Castro Moreno, C.R. (2004). Equity and working time: a challenge toachieve. *Chronobiol. Int.* 21:813–844.
 62. Smolensky, M.H. Tatar, S.E. Bergman, S.A. Losman, J.G. Barnard, C.N. Dacso, C.C. Kraft, I.A.(1977). Circadian rhythmic aspects of cardiovascular function. A review by chronobiologic statistical methods. *Chronobiologia* 3:337–371.
 63. Gallerani, M. Manfredini, R. Ricci, L. Grandi, E. Cappato, R. Calo`, G. Pareschi, P.L. Fersini, C.(1992). Sudden death from pulmonary thromboembolism: chronobiological aspects. *Eur. Heart. J.* 13:661–665.
 64. Panza, J.A. Epstein, S.E. Quyyumi, A.A. (1991). Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha- sympathetic asoconstrictor activity. *N. Engl. J. Med.* 325:986–990.
 65. Quyyumi, A.A. Panza, J.A. Diodati, J.G. Lakatos, E. Epstein, S.E. (1992). Circadian variation inischemic threshold. A mechanism underlying the circadian variation in ischemic events. *Circulation* 86:22–28.
 66. Gordon, R.D. Wolfe, R.K. Island, D.P. Liddle, G.W. (1966). A diurnal rhythm in plasma renin activity in man. *J. Clin. Invest.* 45:1587–1592.
 67. Portaluppi, F. Smolensky, M.H. (2001). Circadian rhythm and environmental determinants of blood pressure regulation and hypertensive conditions. In: While, W.B. ed. *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics*. Totwa, N.J. Humana Press Inc. pp. 79–138.

68. Portaluppi, F. Vergnani, L. Manfredini, R. Fersini, C. (1996). Endocrine mechanisms of blood pressure regulation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 783:113–131.
69. Richards, A.M. Nicholls, M.G. Espiner, E.A. Ikram, H. Cullens, M. Hinton, D. (1986). Diurnal patterns in blood pressure, heart rate and vasoactive hormones in normal man. *Clin. Exp. Hypertens.* 8.153–156.
70. Sowers, J.R. Stren, N. Nyby, M.D. Jasberg, K.A. (1982). Dopaminergic regulation of circadian rhythms of blood pressure, renin and aldosterone in essential hypertension. *Cardiovasc. Res.* 16.317–323.
71. Stephenson, L.A. Kolka, M.A. Francesconi, R. Gonzalez, R.R. (1989). Circadian variations in plasma rennin activity, catecholamines and aldosterone during exercise in women. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 58.756–764.
72. Vagnucci, A.H. McDonald, R.H. Jr. Dash, A.L. Wong, A.K. (1974). Intradial changes of plasma aldosterone, cortisol, corticosterone and growth hormone in sodium restriction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38.761–776.
73. Baumgart, P. (1991). Circadian rhythm of blood pressure: internal and external time triggers. *Chronobiol. Int.* 8.444–450.
74. Malik, M. Camm, A.J. (1994). Heart rate variability and clinical cardiology. *Br. Heart. J.* 71,3–6.
75. Millar-Craig, M. Bishop, C. Raftery, E. (1978). Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1.795–797.
76. Molgaard, H. Sorensen, K.E. Bjerregaard, P. (1991). Circadian variation and influence of risk factors on heart rate variability in healthy subjects. *Am. J. Cardiol.* 68.777–784.
77. Singh, R.B. Kartik, C. Otsuka, K. Pella, D. Pella, J. (2002). Brain-heart connection and the risk of heart attack. *Biomed. Pharmacother.* 56.257–265.
78. Turton, M.B. Degan, T. (1974). Circadian variations of plasma catecholamines, cortisol, and immunoreactive insulin concentration in supine subjects. *Clin. Chim. Acta* 55.389–397.
79. Fujita, M. Franklin, D. (1987). Diurnal changes of coronary blood flow in conscious dogs. *Circulation* 76.488–491.

80. Yasue, H. Omote, S. Tazikawa, A. Nagao, M. Miwa, K. Tanaka, S. (1979). Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina: role of Exercise-induced coronary artery spasm. *Circulation* 59:938–948.
81. Ameriso, S.F. Mohler, J.G. Suarez, M. Fischer, M. (1994). Morning reduction of cerebral vasomotor reactivity. *Neurology* 44,1907–1909.
82. Franceschini, R. Gandolfo, C. Cataldi, A. Del Sette, M. Rolandi, A. Corsini, G. Rolandi, E.Barreca, T. (2001). Twenty-four-hour endothelin-1 secretory pattern in stroke patients. *Biomed. Pharmacother.* 55:272–276.
83. Strandgaard, S. (1978). Autoregulation of cerebral circulation in hypertension. *Acta. Neurol. Scand.*57(suppl.66):1–82.
84. Kannel, W.B. Dawber, T.R. Cohen, M.E. McNamara, P.M. (1965). Vascular disease of the brain—epidemiologic aspects: the Framingham Study. *Am. J. Public Health* 55,1355–1366
85. Mac Mahon, S. Peto, R. Cutler, J. Collins, R. Sorlie, P. Neaton, J. Abbott, R. Godwin, J. Dyer, A.Stamler, J. (1990). Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part I. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335:765–774.
86. Strandgaard, S. Paulson, O.B. (1994). Cerebrovascular consequences of hypertension. *Lancet* 344:519–521.
87. Ohkubo, T. Hozawa, A. Nagai, K. Kikuya, M. Tsuji, I. Ito, S. Satoh, H. Hisamichi, S. Imai, Y.(2000). Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Osahama study. *J. Hypertens.* 18:847–854.
88. Dickinson, C.J. (2001). Why are strokes related to hypertension? Classic studies and hypotheses revisited. *J. Hypertens.* 19:1515–1521.
89. Thrift, A.G. Donnan, G.A. McNeill, J.J. (1995). Epidemiology of intracerebral hemorrhage. *Epidemiol. Rev.* 17:361–381.
90. Broderick, J. Brott, T. Tomsick, T. Leach, A. (1993). Lobar hemorrhage in the elderly. The undiminishing importance of hypertension. *Stroke* 24:49–51.
91. Kuwajimi, I. Suzuki, Y. Shimosawa, T. Kanemaru, A. Hoshino, S. Kuramoto, K. (1992). Diminished decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am. Heart J.* 123:1307–1311.

92. Palatini, P. Penzo, M. Racioppa, A. Zugno, E. Guzzardi, G. Anaclerio, M. Pessina, A.C. (1992). Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variance. *Arch. Intern. Med.* 152:1855–1860.
93. Rizzoni, D. Muiesan, M.L. Montani, G. Zulli, R. Calebich, S. Agabiti-Rosei, E. (1992). Relationship between initial cardiovascular structural changes and daytime and nighttime blood pressure monitoring. *Am. J. Hypertens.* 5:180–186.
94. Verdecchia, P. Schillaci, G. Guerrieri, M. Gatteschi, C. Benemio, G. Boldrini, F. Pollavini, G.(1990). Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 81:528–536.
95. Bianchi, S. Bigazzi, R. Baldari, G. Sgherri, G. Campese, V.M. (1994). Diurnal variation of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 7:23–29.
96. Bianchi, S. Bigazzi, R. Campese, V.M. (1997). Altered circadian blood pressure profile and renal damage. *Blood Press. Monitor.* 6:339–346.
97. Del Rosso, G. Amoroso, L. Santoferrara, A. Fiederling, B. Di Liberato, L. Albertazzi, A. (1994). Impaired blood pressure nocturnal decline and target organ damage in chronic renal failure (abstract). *J. Hypertens.* 12(Suppl.3):S15.
98. O'Brien, E. Sheridan, J. O'Malley, K. (1988). Dippers and nondippers. *Lancet* 2:397.
99. Timio, M. Lolli, S. Verdura, C. Monarca, C. Merante, F. Guerrini, E. (1993). Circadian blood pressure changes in patients with chronic renal insufficiency: a prospective study. *Renal Failure*35:233–237.
100. Casetta, I. Granieri, E. Fallica, E. la Cecilia, O. Paolino, E. Manfredini, R. (2002). Patient demographic and clinical features and circadian variation in onset of ischemic stroke. *Arch. Neurol.*59:48–53.
101. Arntz, H.R. Muller-Nordhorn, J. Willich, S.N. (2001). Cold Monday mornings prove dangerous: epidemiology of sudden cardiac death. *Curr. Opin. Crit. Care* 7:139–144.
102. Kario, K. Pickering, T.G. Umeda, Y. Hoshide, S. Hoshide, Y. Morinari, M. Murata, M. Kuroda, T.Schwartz, J.E. Shimada, K. (2003). Morning surge in blood pressure as predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. *Circulation* 107:1401–1406.

103. Phillips, R.A. Sheinart, K.F. Godbold, J.H. Mahboob, R. Tuhryn, S. (2000). The association of blunted nocturnal blood pressure dip and stroke in a multiethnic population. *Am. J. Hypertens.* 13,1250–1255.
104. Pringle, E. Phillips, C. Thijs, L. Davidson, C. Staessen, J.A. de Leeuw, P.W. Jaaskivi, M. Nachev, C.Parati, G. O'Brien, E.T. Tuomilehto, J. Webster, J. Bulpitt, C.J. Fagard, R.H. (2003). Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J. Hypertens.* 21.2251–2257.
105. Sander, D. Winbeck, K. Klingelhofer, J. Conrad, B. (2000). Extent of cerebral white matter lesions is related to changes of circadian blood pressure rhythmicity. *Arch. Neurol.* 57.1302–1307.
106. Shimada, K. Kawamoto, A. Matsubayashi, K. Ozawa, T. (1990). Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. *Hypertension* 16.692–699.
107. Shimada, K. Kawamoto, A. Matsubayashi, K. Nishinaga, M. Kimura, S. Ozawa, T. (1992). Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J. Hypertens.* 10.875–878.
108. Verdecchia, P. Porcellati, C. Schillaci, G. Borgioni, C. Ciucci, A. Battistelli, M. Guerrieri, M.Gatteschi, C. Zampi, I. Santucci, A. Santucci, C. Reboldi, G. (1994). Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 24.793–801.
109. Kukla, C. Sander, D. Schwarze, J. Wittich, I. Klingelhofer, J. (1998). Changes of circadian bloodpressure patterns are associated with the occurrence of lacunar infarction. *Arch. Neurol.* 55.683–688.
110. Kario, K. Ishikawa, J. Eguchi, K. Morinari, M. Hoshide, S. Ishikawa, S. Shimada, K. (2004). Sleep pulse pressure and awake mean pressure as independent predictors for stroke in older hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 17(5Pt1):439–445.
111. Ehrly, A.M. Jung, G. (1973). Circadian rhythm of human blood viscosity. *Biorheology* 10.577–583.
112. Haus, E. (1992). Chronobiology of circulating blood cells and platelets. In: Touitou, Y. Haus, E. eds. *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Heidelberg: Springer Verlag, pp. 504–526.

113. Haus, E. Cusulos, M. Sackett-Lundeen, L. Swoyer, J. (1990). Circadian variations in blood coagulation parameters, alpha-antitrypsin antigen and platelet aggregation and retention in clinically healthy subjects. *Chronobiol. Int.* 7.203–216.
114. Touitou, Y. Touitou, C. Bogdan, A. Reinberg, A. Auzeby, A. Beck, H. Guillet, P. (1986). Differences between young and elderly subjects in seasonal and circadian variations of total plasma roteins and blood volume as reflected by hemoglobin, hematocrit, and erythrocyte count. *Clin. Chem.* 32.801–804.
115. Willerson, J.T. Hillis, L.D. Winniford, M. Buja, M. (1986). Speculation regarding mechanisms responsible for acute ischemic heart disease syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 8.245–250.
116. Fuster, V. Badimon, L. Cherebro, J.H. (1992). The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 326:310–318.
117. Stone, P.H. (1990). Triggers of transient myocardial ischemia: circadian variation and relation to plaque rupture and thrombosis in stable coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 66:32G–36G.
118. Coccagna, G. Mantovani, M. Brignani, F. Manzini, A. Lugaresi, E. (1971). Laboratory note. Arterial ressure changes during spontaneous sleep in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 31.277–281.
119. Lightman, S.L. James, V.H. Linsell, C. Mullen, P.E. Peart, W.S. Sever, P.S. (1981). Studies of diurnal changes in plasma renin activity, and plasma noradrenalin, aldosterone and cortisol concentrations in man. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 14.213–223.
120. Somers, V.K. Dyken, M.E. Mark, A.L. Abboud, F.M. (1993). Sympathetic nerve activity during sleep in normal subjects. *N. Engl. J. Med.* 328:303–307.
121. Brezinski, D.A. Tofler, G.H. Muller, J.E. Pohjola-Sintonen, S. Willich, S.N., Schafer, A.I., Czeisler, C.A., Williams, G.H. (1988). Morning increase in platelet aggregability. Association with assumption of the upright posture. *Circulation* 78.35–40.
122. Tofler, G.H. Stone, P.H. Maclure, M. Edelman, E. Davis, V.G. Robertson, T. Antman, E.M. Muller, J.E. (1990). Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (The MILIS Study). *Am. J. Cardiol.* 66.22–27.

123. Winther, K. Hillegass, W. Tofler, G.H. Jimenez, A. Brezinski, D.A. Schafer, A.I., Loscalzo, J., Williams, G.H., Muller, J.E. (1992). Effects on platelet aggregation and fibrinolytic activity during upright posture and exercise in healthy men. *Am. J. Cardiol.* 70.1051–1055.
124. Undar, L. Turkay, C. Korkmaz, L. (1989). Circadian variation in circulating platelet aggregates. *Ann. Med.* 21.429–433.
125. Jovicic, A. Ivanisevic, V. Nikolajevic, R. (1991). Circadian variations of platelet aggregability and fibrinolytic activity in patients with ischemic stroke. *Thromb. Res.* 64.487–491.
126. Yip, H.-K. Chen, S.-S. Liu, J.S. Chang, H.-W. Kao, Y.-F. Lan, M.-Y. Chang, Y.-Y. Lai, S.-L. Chen, W.-H. Chen, M.-C. (2004). Serial changes in platelet activation in patients after ischemic stroke: Role of pharmacodynamic modulation. *Stroke* 35,1683–1687.
127. Kofoed, K.F. Gleerup, G. Hedman, C. Winther, K. (1994). The circadian variation in fibrinolytic activity is not related to posture. *Thrombo. Res.* 73.447–450.
128. Rosing, D.R. Brakman, P. Redwood, D.R. Goldstein, R.E. Beiser, G.D. Astrup, T. Epstein, S.E. (1970). Blood fibrinolytic activity in man: diurnal variation and the response to varying intensities of exercise. *Circ. Res.* 27.171–184.
129. Schoenhard, J.A. Smith, L.H. Painter, C.A. Eren, M. Johnson, C.H. Vanghan, D.E. (2003). Regulation of the PAI-1 promoter by circadian clock components: differential activation by BMAL-1 and BMAL-2. *J. Molecul. Cell. Cardiol.* 35.473–481.
130. McNamara, P. Seo, S.P. Rudic, R.D. Sehgal, A. Chakravarti, D. Fitzgerald, G.A. (2001). Regulation of CLOCK and MOP4 by nuclear hormone receptors in the vasculature: A humoral mechanism to reset a peripheral clock. *Cell* 105:877–889.
131. Andreotti, F. Klufft, C. (1991). Circadian variation of fibrinolytic activity in blood. *Chronobiol. Int.* 8.336–351.
132. Andreotti, F. Davies, G.J. Hackett, D.R. Kahn, M.I. De Bart, A.C.W. Haber, W.R. Maseri, A. Klufft, C. (1988). Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden death and stroke. *Am. J. Cardiol.* 62.635–637.

133. Angleton, P, Chandler, W.L. Schmer, G. (1990). Diurnal variation in tissue-type plasminogenactivator and its rapid inhibitor (PAI-1). *Circulation* 79:101–106.
134. Waldstein, S.R. Siegel, E.L. Lefkowitz, D. Maier, K.J. Brown, J.R. Obuchowski, A.M. Katzel, L.I.(2004). Stress-induced blood pressure reactivity and silent cerebrovascular disease. *Stroke* 35,1294–1298.
135. Luong TH, rand”JH, Wu XX, Godbold JH, Gascon-lemam, Tuhrim S: Seasonal distribution of antiphospholipid antibodies. *Stroke* 2001; 32: 1707- 1711
136. Cornelissen, G. Haus, E. Halberg, F. (1992). Blood pressure assessment from womb to tomb. In: Touitou, Y. Haus, E. eds. *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Heidelberg: Springer Verlag, pp. 428–452.
137. Deanfield, J.E. Shea, M. Kensett, M. Horlock, P. Wilson, R.A. de Landsheere, C.M. Selwyn, A.P. (1984). Silent myocardial inschaemia due to mental stress. *Lancet* ii:1001–1005.
138. Krantz, D.S. Kop, W.J. Gabbay, F.H. Rozanski, A. Barnard, M. Klein, J. Pardo, Y. Gottdiener, J.S. (1996). Circadian variation of ambulatory myocardial ischemia. Triggering by daily activities and evidence for an endogenous circadian component. *Circulation* 93,1364–1371.
139. Krantz, D.S. Sheps, D.S. Carney, R.M. Natelson, B.H. (2000). Effect of mental stress in patients with coronary artery disease: evidence and clinical implications. *JAMA* 283:1800–1802.
140. Mittleman, M.A. Maclire, M. Nachnani, M. Sherwood, J.B. Muller, J.E. (1997). Educational attainment, anger, and the risk of triggering myocardial infarction onset. The determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *Arch. Intern. Med.* 147:769–775.
141. Krantz, D.S. Quigley, J.F. O’Callahan, M. (2001). Mental stress as a trigger of acute cardiac events: role of laboratory studies. *Ital. Heart. J.* 2:895–899.
142. Willich, S.N. Klatt, S. Arntz, H.-R. (1998). Circadian variation and triggers of acute coronary syndrome. *Eur. Heart. J.* 19 (suppl. C):C12–23.
143. Grignani, G. Soffiantino, F. Zucchella, M. Pacchiarini, L. Tacconi, F. Bonomi, E. Pastoris, A. Sbaffi, A. Fratino, P. Tavazzi, L. (1991). Platelet activation by emotional stress in patients with coronary artery disease. *Circulation* 83(4 suppl.):II128–136.

144. Gottdiener, J.S. Kop, W.J. Hausner, E. McCeney, M.K. Herrington, D. Krantz, D.S. (2003). Effects of mental stress on flow-mediated brachial arterial dilation and influence of behavioral factors and hypercholesterolemia in subjects without cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 92.687–691
145. Nebel, L.E. Howell, R.H. Krantz, D.S. Falconer, J.J. Gottdiener, J.S. Gabbay, F.H. (1996). The circadian variation of cardiovascular stress levels and reactivity: relationship to individual changes in morningness/eveningness. *Psychophysiol.* 33.273–281.
146. Ueyama, T. Senba, E. Kasamatsu, K. Hano, T. Yamamoto, K. Nishio, I. Tsuruo, Y. Yoshida, K.(2003). Molecular mechanisms of emotional stress-induced and catecholamine-induced heartattack. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 41(suppl.1):S115–118.
147. Truelsen, T. Nielsen, N. Boysen, G. Gronbaek, M. for the Copenhagen City Heart Study. (2003). Self-reported stress and risk of stroke: the Copenhagen City Heart Study. *Stroke* 34.856–862.
148. Ahmed, N. de la Torre, B. Wahlgren, N.G. (2004). Salivary cortisol, a biological marker of stress, is positively associated with 24-hour systolic blood pressure in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 18.206–213.
149. Mulcahy, D. Wright, C. Sparrow, J. Cunningham, D. Curcher, D. Purcell, H. Fox, K. (1993). Heart rate and blood pressure consequences of an afternoon SIESTA (Snooze Induced Excitation of Sympathetic Triggered Activity). *Am. J. Cardiol.* 71.611–614.
150. Bursztyn, M. Mekler, J. Wachtel, N. Ben-Ishay, D. (1994). The siesta and ambulatory blood pressure monitoring: comparability of the afternoon nap and the night sleep. *Am. J. Hypertens.* 7.217–221.
151. Bursztyn, M. Ginsberg, G. Hammermann-Rozemberg, R. Stessmann, J. (1999). The siesta in the elderly. Risk factor for mortality? *Arch. Intern. Med.* 159:1582–1586.
152. Spengos, K. Vemmos, K. Tsivgoulis, G. Manios, E. Zakopoulos, N. Mavrikakis, M. Vassilopoulos, D. (2003). Diurnal and seasonal variation of stroke incidence in patients with cardioembolic stroke to atrial fibrillation. *Neuroepidemiol.* 22.204–210.

153. Casetta, I. Granieri, E. Portaluppi, F. Manfredini, R. (2002). Circadian variability in hemorrhagic stroke. *JAMA* 287:1266–1267.
154. Gallerani, M. Portaluppi, F. Maida, G. Chierogato, A. Calzolari, F. Trapella, G. Manfredini, R.(1996). Circadian and circannual rhythmicity in the occurrence of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 27,1793–1797.
155. Stout RW, Crawford V: Seasonal variation in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet* 1991; 338: 9–13
156. Hyman, D.J. Pavlik, V.N. (2001). Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N. Engl. J. Med.* 345:479–486.
157. Li, C. Engstrom, G. Hedblad, B. Berglund, G. Janzon, L. (2005). Blood pressure control and risk of stroke. A population-based prospective cohort study. *Stroke* 36:725–730.
158. Nguyen-Huynh, M.N. Johnston, S.C. (2005). Transient ischemic attack: a neurologic emergency. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 5:13–20.
159. Andrews, N.P. Goldstein, D.S. Quyyumi, A.A. (1999). Effect of systemic alpha-2 adrenergic blockade on the morning increase in platelet aggregation in normal subjects. *Am. J. Cardiol.* 84:316–320.
160. Chonan, K. Hashimoto, J. Ohkubo, T. Tsuji, I. Nagai, K. Kikuya, M. Hozawa, A. Maatsubara, M. Suzuki, M. Fujiwara, T. Araki, T. Satoh, H. Hisamichi, S. Imai, Y. (2002). Insufficient duration of action of antihypertensive drugs mediates high blood pressure in the morning in hypertensive population: the Ohasama study. *Clin. Exper. Hypertens.* 24:261–275.
161. Dumont, C. (1985). Shiftwork in Asian developing countries: an overview. In: International Labour Office. In *Shiftwork and Related Issues in Asian Countries*. Geneva: ILO Publications, pp. 24–42.
162. Soulban, G. Labrecque, G. Barbeau, G. (1995). Time-dependent variations in the coagulation Factors II, VII, IX, and X in young and elderly volunteers. *Chronobiol. Int.* 12:206–213
163. Stergiou, G.S. Vemmos, K.N. Pliarchoupolou, K.M. Synetos, A.G. Roussias, L.G. Moutokalakis, T.D. (2002). Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity. *Stroke* 33,1480–1486.

164. May, M. McCarron, P. Stansfeld, S. Ben-Shlomo, Y. Gallacher, J. Yarnell, J. Davey Smith, G. Elwood, P. Ebrahim, S. (2002). Does psychological distress predict the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack? The Caerphilly study. *Stroke* 33,7–12.
165. Conchonnet, Ph. Decousus, H. Boissier, C. Perpoint, B. Raynaud, J. Mismetti, P. Tardy, B. Queneau, P. (1990). Morning hypercoagulability in man. *Annu. Rev. Chronopharmacol.* 7.165–168.
166. Petralito, A. Mangiafico, R.A. Gibiino, S. Cuffari, M.A. Miano, M.F. Fiore, C.E. (1982). Daily modifications of plasma fibrinogen, platelets aggregation, Howell's time, PTT, TT, and antithrombin III in normal subjects and in patients with vascular disease. *Chronobiologia* 9.195–201.
167. Soulban, G. Labrecque, G. Barbeau, G. (1995). Time-dependent variations in the coagulation Factors II, VII, IX, and X in young and elderly volunteers. *Chronobiol. Int.* 12.206–213.
168. Markmann, P. Sandstrom, B. Jespersen, J. (1993). Dietary effects on circadian fluctuation in human blood coagulation factor VII and fibrinolysis. *Atherosclerosis* 101:225–234. *Circadian Variation in Inme Onset* 447
169. Marsh, E.R. II. Biller, J. Adams, H.P. Jr. Marler, J.R. Hubert, J.R. Love, B.B. Gordon, D.L. (1990). Circadian variation in onset of acute ischemic stroke. *Arch. Neurol.* 47.1178–1180.
170. Toni, D. Argentino, C. Gentile, M. Sacchetti, M.L. Girmenia, F. Millefiorini, E. Fieschi, C. (1991). Circadian variation in the onset of acute cerebral ischemia: ethiopathogenetic correlates in 80 patients given angiography. *Chronobiol. Int.* 8.321–326.
171. Manfredini, R. Gallerani, M. Portaluppi, F. Fersini, C. (1996). Relationships of the circadian rhythms of thrombotic, ischemic, hemorrhagic, and arrhythmic events to blood pressure rhythms. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 783:141–158.
172. SHEP Cooperative Research Group. (1991). Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA*, 265:3255–3264.
173. Rashid, P. Leonardi-Bee, J. Bath, P. (2003). Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. *Stroke* 34,2741–2748.

174. Klungel, O.H. Heckbert, S.R. Longstreth, W.T. Jr. Furberg, C.D. Kaplan, R.C. Smith, N.L. Lemaitre, R.N. Leufkens, H.G.M. de Boer, A. Psaty, B.M. (2001). Antihypertensive drug therapies and the risk of ischemic stroke. *Arch. Intern. Med.* 161.37–43.
175. Craveri, A. Colombo, L. Cristina, M. Coloru, M. (1991). Changes in morning platelet aggregation in patients with peripheral obliterating arteriopathy after administration of picotamide. *Clin. Ther.* 136,23–29.
176. Ridker, P.M. Manson, J.E. Buring, J.E. Hennekens, C.H. (1990). Circadian variation of acute myocardial infarction and the effect of low-dose aspirin in a randomized trial of physicians. *Circulation* 82.897–902.
177. Kriszbacher, I. Koppan, M. Bodis, J. (2004). Aspirin for stroke prevention taken in the evening? (letter). *Stroke* 35,2760–2761.
178. Hermida, R.C. Ayala, D.E. Iglesias, M. (2003a). Administration time-dependent influence of aspirin on blood pressure in pregnant women. *Hypertension* 41([part2]):651–656.
179. Hermida, R.C. Ayala, D.E. Calvo, C. Lo'pez, J.E. Ferna'ndez, J.R. Mojo'n, A. Dom'nguez, M.J. Covelo, M. (2003b). Administration time-dependent effects of aspirin on blood pressure in untreated hypertensive patients. *Hypertension* 41,1259–1267.
180. Decousus, H. Croze, M. Levi, F. Perpoint, B. Jaubert, J. Bonadona, J.F. Reinberg, A. Queneanu, P. (1985). Circadian changes in anticoagulant effect of heparin infused at a constant rate. *Br. Med. J.* 290:341–344.
181. Decousus, H. (1992). Chronobiology in hemostasis. In: Touitou, Y. Haus, E, eds. *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Heidelberg: Springer Verlag, pp. 555–565.
182. Krudler, J.W. De Boer, A. Van der Besselaar, A.M. Cohen, A.F. Schoemaker, H.C. Briet, E. Meinders, A.E. (1992). Diurnal rhythms in anticoagulant effect of heparin during a low dose constant rate infusion. A study in healthy volunteers. *Thromb. Haemost.* 68.30–32.
183. Krudler, J.W. Van der Besselaar, A.M. Van der Meer, F.J.M. Meinders, A.E. Briet, E. (1994). Diurnal changes in heparin effect during continuous constant rate

- infusion. A study in nine patients with venous thromboembolism. *J. Int. Med.* 235:411–417.
184. Bleske, B.E. Welage, L.S. Warren, E.W. Brown, M.B. Shea, M.J. (1995). Variations in prothrombin time and international normalized ratio over 24 hours in warfarin-treated patients. *Pharmacotherapy* 15:709–712.
 185. Ho, C.-H. Lin, M.-W. You, J.-Y. Chen, C.-C. Yu, T.-J. (2002). Variations of prothrombin time and international normalized ratio in patients treated with warfarin. *Thromb. Res.* 107:277–280. Circadian Variation in Stroke Onset 445
 186. Fujita, M. Araie, E. Yamanishi, K. Miwa, K. Kida, M. Nakajima, H. (1993). Circadian variation in the success rate of intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 71:1369–1371.
 187. Kharash, L.M. Gol'dkhammer, E.I. Abinader, E.G. (1996). The clinical aspects of thrombolytic therapy with streptokinase in myocardial infarct. *Ter. Arkh.* 68(12): 53–57.
 188. Kono, T. Morita, H. Nishina, T. Fujita, M. Hirota, Y. Kawamura, K. Fujiwara, A. (1996). Circadian variations of onset of acute myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 27:774–778.
 189. Kurnik, P.B. (1995). Circadian variation in the efficacy of tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 91: 1341–1346.
 190. Kurnik, P.B. (1996). Practical implications of circadian variations in thrombolytic and antithrombotic activities. *Cardiol. Clin.* 14:251–262.
 191. Meyers, D.G. (2003). Myocardial infarction, stroke and sudden cardiac death may be prevented by influenza vaccination *Cur. Atheroscler. Rep.* 5:146–149.
 192. Arntz, H.R. Willich, S.N, Schreiber, C, Bruggermann, T. Stern, R., Schulthesis, H.P. (2000). Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden cardiac death Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur. Heart. J.* 21:315–320.
 193. Peters, R.W. (1996). Circadian patterns and triggers of sudden cardiac death. *Cardiol. Clin.* 14:185–194.
 194. Strike, P.C. Steptoe, A. (2003). New insights into the mechanisms of temporal variation in the incidence of acute coronary syndromes. *Clin. Cardiol.* 26:495–499.

195. Zoble, R. Deedwania, P.C. (1997). Circadian patterns in acute myocardial infraction: The role of triggers and other modulating factors. In: Deedwania, P.C. ed. *Circadian Rhythms of Cardiovascular disorders*. Armonk, NY: Futura Publishing Co. Inc.
196. Kleinpeter, G. Schatzer, R. Boöck, F. (1995). Is blood pressure really a trigger for the circadian rhythm of subarachnoid hemorrhage? *Stroke* 26,1805–1810.
197. Stergiou, G.S. Vemmos, K.N. Pliarchoupolou, K.M. Synetos, A.G. Roussias, L.G. Mountokalakis, T.D. (2002). Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity. *Stroke* 33,1480–1486.
198. Woodhouse, P.R. Khaw, K.T. Plummer, M. Foley, A. Meade, T.W. (1994). Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet* 343:435–439.
199. McLaren M, Kirk G, Bolton- smith C, Belch JJ: Seasonal variation in plasma levels of endothelin–1 and nitric oxide. *Int angiolog* 2000; 19: 351- 353
200. Zulch KJ: Potholojik aspects of cerebral accidents in arterial hypertension. *Acta Neural Belg* 1971; 71: 196–220
201. Khatri IM, Freis ED: Hemodynamic change during sleep. *J Appl Physiol* 1967; 22: 867- 873
202. Snyder F, Hobson JA, Morrison DF, Goldfrank F: Changes in respiration, heart rate, and systolic blood pressure in human sleep. *J appl Physiol* 1964; 19: 417- 422
203. Sei H, Morita Y: Why does arterial blood pressure rise actively during REM sleep? *J med Invest* 1999; 46: 11–17
204. Passero S, Reale F, Ciacci G, ze E; Differing temporal değişims of onset in subgroups of patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2000; 31: 1538–1544
205. Arboik a, Marti- Vilalta JL: Acute stroke and circadian rhythm. *Stroke* 1990; 21: 826
206. Gur AY, Bornstein NM: Are there any unique epidemiological and vascular rise factors for ischemic strokes that ocur in the morning hours? *Eur Neurol* 2000; 7: 179- 181
207. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, hoshide S, Schwartz JE, Shimida K: Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001, 38; 852–857

208. Eliot WJ: Circadian variation in blood pressure: Implications for the elderly patient. *Am J Hypertens* 1999, 12: 43–49
209. Veerman DP, Imholz BP, Wieling W, Wesseling KH, Van Montfrans GA: Circadian profile of systemic hemodynamics. *Hypertension* 1995; 26: 55- 59
210. Miller JC, Helander M: The 24- hour cycle and nocturnal depression of human cardiac output. *Avial space Environ Med* 1979; 50: 1139- 1144
211. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JM, Radford M: Warfarin use among patients With atrial fibrillation. *Stroke* 1997; 28: 2382- 2389
212. Lcary AC, Donnot PT, Mac Donald TM, Murphy MB: Physical activity is an independent predictor of the diurnal variation in blood pressure. *J Hypertens* 2000; 18: 405- 410
213. Kubota K, Sakurai T, Tamura J, Shirakura T: Is the circadian change in hematocrit and blood viscosity a factor triggering cerebral and myocardial infarction? *Stroke* 1987; 18: 812- 813
214. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI: Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987; 316: 1514–1518
215. Li- Saw- Hee FL, Blann AD, Lip GY: A cross-section and diurnal study of thrombogenesis among patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1926- 1931
216. Kamath S, Blann AD, Chin BS, Lanza F, Alcil B, Cazenave JP, Lip GY: A state of platelet activation in atrial fibrillation and the effects of antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2002; 23: 1788–1795
217. Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, Zakapoulos NA, Lekakis JP, Papamichael CM, Zis VP, Stamatelopoulos S: The Athens stroke registry: results of a five-year hospital based study. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 133- 141
218. Vemmos KN, Bots ML, Tsibouris PK, Takis CE, Zis VP, Stamatelopoulos S, Grobbee DE: Prognosis of stroke in the South of Greece: 1 year mortality, functional outcome and its determinants: the Arcadia stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 595- 600

219. Spengos K, Vemmos K, Tsivgoulis G, Synetos A, Kotsis V, Zis V, Vassilopoulos D; Two- peak time distribution of stroke onset in greek patients. A hospital based study. *Cerebrovasc Dis.* 2002; 13 8 suppl 3): 17
220. Whitte J, Wickenhaiser L, Venditti LN. Is warfarin under used in the treatment of elderly persons with atrial fibrillation? *clin. Int med* 1997; 157: 441–445
221. Cooke- ariel H: Circadian variations in cardiovascular function and their relation to the occurrence and timing of cardiac events. *Am J Health Syst pharm* 1998: 55 8 suppl 3: S5- 11
222. Li – Saw- Hee FL, Blann AD, Edmunds E, Gibbs Cr, Lip GY: Effect of acute exercise on the raised plasma fibrinogen, soluble P- selectin and Von willebrand factor levels in chronic atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2001; 24: 409- 411
223. Camposa H, Siles X. Siesta and the risk of coronary heart disease: results from a population based, case- control study in Costa Rica. *Int J epidemiol* 2000, 29: 429–437
224. Viskin S, Golovner M, Malov N, et al: Circadian variation of symptomatic atrial fibrillation data from almost 10 000 episodes. *Eur Heart J* 1999; 20: 1429- 1424
225. Gillis AM, Connolly SJ, Dubuc M, Yee R, Lacombe P, Philippon F, Kerr CR, Kimber S, Gardner MJ, Tang AS, Molin, F, Newman D, Abdollah H: Circadian fibrillation. PA3 Investigators. Atrial Pacing peri- ablation for prevention of Atrial fibrillation trial. *Am J Cardiol* 2001; 87: 794- 798
226. Kupari M, Koskinen P, Leinonen H: Double- peaking circadian variation in the occurrence of sustained supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1990; 120: 1364- 1369
227. Carcia A, Martin F, Sanchez B, Roldan V, Marco P: Diurnal variation in the intensity of anticoagulation in atrial fibrillation. *Stroke* 2002; 33: 322- 324.
228. Wroe SJ, Sandercock P, Bamford J, Dennis M, Slattery J, Warlow C: Diurnal and seasonal variation in the occurrence of stroke: Oxfordshire community stroke Project. *BMJ* 1992; 304: 155–157