

Akut İntraserebral Hemorajilerde Kronorisk

Chronorisk In Acute Intracerebral Haemorrhage

TAŞKIN DUMAN, FERHAN KÖMÜRCÜ, SABAHAT GÜRÇAY

Ankara Numune Hastanesi Nöroloji Kliniği, Ankara

Özet : Strok başlangıç zamanının fluktuasyonu söz konusudur. Bu çalışma intraserebral hemoraji gelişiminde zamana bağlı değişim ile kronorisk ve bunlara fiziksel aktivitenin etkisini araştırmak amacı ile planlandı.

Çalışma prospektif olarak yapıldı. Bir yıl içinde kliniğimize yatan hemorajik stroklu 107 hasta değerlendirildi. Yaş ortalamaları 60.08 ± 11.39 idi. Strok başlangıcının saatlere göre dağılımında en yüksek değer saat 19.01-20.00 arasında bulundu (%9.4). Aktivite cinsi yönünden değerlendirildiğinde yürüme sırasında başlayan akut stroklar en fazla idi. Akut hemorajik strokların %62.6'sı orta derecede efor gerektiren işler sırasında başlamıştı. Aylara göre dağılım temmuz ayında en yüksekti (%16.8). İlbaharda %32.7 ile en yüksek, sonbaharda %11.2 ile en düşük dağılım vardı. Günlere göre dağılım cinsiyetle, hipertansiyonla, diabetes mellitusla ve hipertansiyon tedavisi ile ilişkili bulunmadı. Saatlere göre dağılımın aktivite cinsi ile istatistiksel anlamlı ilişkisi vardı. Diabetik hastalarda strok insidansı ilkbaharda en yüksekti.

Strok oluşumunda kronorisk belirlenmesinin özellikle değiştirilebilir risk faktörleri açısından önemli olduğu düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: intraserebral hemoraji, kronorisk, sirkadien, strok

Summary : It is known that some of the factors affating role in the occurrence of strokes have the property of rhythmicity and periodicity, and it is reported that the time of stroke onset can show fluctuations.

The aim of this study was to investigate the time variation of stroke onset and chronorisk in cerebral haemorrhages and the effect of physical activity on these factors.

A prospective study was undertaken. In a period of one year 107 patients [32 male (29.9 %) and 75 female (70.1 %)] with cerebral haemorrhage were evaluated in our department Mean age was 60.08 ± 11.39 . The time of stroke onset was most common between 7-8 p.m. (9.4 %). According to the activity type, acute strokes accured during walking were most common. 62.6% of the acute hemorrhagic strokes had begun with mild degrees of physical activity. We found a peak incidence rate of strokes in July according to the monthly distribution and in spring (32.7 %) according to the seasonal distribution. The frequency of strokes in days was not related to sex, hypertension, diabetes mellitus and antihypertensive therapy. There was a statistically significant relation between physical activity types and the incidence of strokes in hours. Acute strokes was most common in spring in patients with diabetes mellitus.

It can be considered that the determination of chronorisk is valuable to determine the changable risk factors in the occurrence of strokes.

Key Words: Intracerebral haemorrhage, chronorisk, circadian, stroke

GİRİŞ

Yaşayan organizma, dinamik denge içinde açık bir sistemdir. Bu denge çeşitli regulatuar mekanizmaların sürekli fonksiyonlarını yansıtır. Böylece organizmayı dış dünyadan farklı kılan fizyolojik koordinasyon sağlanmış olur. Homeostazis relatif bir sabitlik hali olup çevresel değişikliğe karşı başarılı

fizyolojik yanıtın sonucudur. Yaşayan organizmalar ve jeofiziksel çevre sürekli fluktuasyonlar ve değişikliklerin etkisi altında karşılıklı etkileşim gösterirler. Sabit ısı, ışık altındaki organizmaların sirkadian ritmi araştırıldığında sabit koşullar altında gözlenen ritimlerin genellikle 24 saatten biraz farklı olduğu gözlenmiştir. Bunlara "free running" (serbest oluşan) ritimler denir. "Free running" ritimlerin farklı

coğrafi bölgelerde yaşayan aynı tür canlılarda sabit olduğu gösterilmiştir(7). Santral sinir sistemi bağımsız bir siklik mekanizmaya sahiptir ve eksternal bir stimulus olmasa da fonksiyonlarında siklik özellik gösterebilir (29).

"Internal timer" iç saat hipotezine göre biyolojik saat ısıya bağımlıdır ve oldukça stabildir. Bioritimler iç saatin osilasyonları olarak düşünülebilir. Bu osilasyonlar jeofiziksel frekanslarla senkronize olabilir (7,25). "External timer" dış saat hipotezine göre biyolojik saatin periodları organizmanın devamlı maruz kaldığı ritmik jeofiziksel çevre değişiklikleriyle oluşur ve bu jeofiziksel uyarılarla organizma kendi bioritmini belirler (7,26). Organizma muhtemelen iki tür saati de kullanır. Biyolojik ritimler çevresel jeofiziksel periodlara frekans olarak genellikle eşittir ve bunlar oldukça spesifikleşmiş zamanlama sistemleridir.

Potansiyel fatal hastalıklarla ilgili kronobiolojik araştırmalar kronorisk terimini ortaya çıkarmıştır. Bu terim epidemiyolojik insidansın periodik ve tahmin edilebilir özelliğini ifade eder. Bu çalışmanın amacı intraserebral hemorajilerde epidemiyolojik kronoriski değerlendirmektir.

HASTALAR VE METOD

Çalışma prospektif olarak yapıldı ve 28 Mayıs 1992 - 28 Mayıs 1993 tarihleri arasındaki 1 yıllık sürede kliniğimizde yatan akut intraserebral hemorajili hastalar değerlendirildi. Primer subaraknoid kanamalar, travmatik intraserebral hematomlar ve daha önce strok geçirmiş olan hastalar çalışmaya alınmadı. İntraserebral hemoraji tanısı klinik değerlendirme ve bilgisayarlı tomografi ile konuldu. Strok başlangıcına ait bilgiler hastanın kendisinden veya yakınlarından alındı. Strok hasta uykudan uyandıığında farkedilmiş ise hastanın uyanış saati başlangıç olarak alındı.

Strok başlangıç zamanlarının 1 saatlik, 2 saatlik, 4 saatlik, günlük, aylık ve mevsimlik zaman dilimlerine göre dağılımı incelendi. Bu dağılımın hipertansiyon, hipertansiyon tedavisi, obezite, sigara içimi, diabetes mellitus ve strok başlangıç zamanındaki fiziksel aktivite ile ilişkisi araştırıldı.

SONUÇLAR

Yüzyedi hastanın 32'si erkek (%29.9), 75'i kadın (%70.1) idi. Yetmişbir hasta hipertansif (%66.4), 64 has-

ta obez (%59.8), 14 hasta sigara içen (%13.1), 12 hasta diabetli (% 11,2) idi. Hipertansif hastaların 16'sı düzenli 29'u ise düzensiz antihipertansif tedavi almıştı; 26'sı hiç antihipertansif tedavi almamıştı. Strok başlangıç zamanının 1 saatlik, 2 saatlik, 4 saatlik, haftalık, aylık ve mevsimlik dağılımları tablolarda gösterilmiştir (Tablo 1,2,3,4,5,6). Strok 29 hastada (%27.1) yürürken 23 hastada (%21.5) otururken, 13 hastada (% 12.1) tuvalette, 13 hastada uykuda (% 12.1), 12 hastada (%11.2) ev işleri yaparken, 17 hastada (%15.9) diğer aktiviteler sırasında başlamıştı. Aktivite derecesine göre değerlendirmede, 67 hastada (%62.6) orta derecede aktivite, 35 hastada (%32.7) hafif aktivite, 5 hastada (%4.7) ağır aktivite esnasında strok başladığı saptandı.

Tablo 1 : İntraserebral Hemoraji Başlangıcının Saatlere Göre Dağılımı

| Saat | Hasta Sayısı | % |
|---------------|--------------|-------|
| 00.01-01.00 | 2 | 1.9 |
| 01.01 - 02.00 | 2 | 1.9 |
| 02.01 - 03.00 | 1 | 0.9 |
| 03.01 - 04.00 | 3 | 2.8 |
| 04.01 - 05.00 | 4 | 3.8 |
| 05.01 - 06.00 | 3 | 2.8 |
| 06.01 - 07.00 | 3 | 2.8 |
| 07.01 - 08.00 | 4 | 3.8 |
| 08.01 - 09.00 | 8 | 7.5 |
| 09.01 - 10.00 | 7 | 6.6 |
| 10.01 - 11.00 | 7 | 6.6 |
| 11.01 - 12.00 | 2 | 1.9 |
| 12.01 - 13.00 | 3 | 2.8 |
| 13.01 - 14.00 | 4 | 3.8 |
| 14.01 - 15.00 | 7 | 6.6 |
| 15.01 - 16.00 | 6 | 5.7 |
| 16.01 - 17.00 | 8 | 7.5 |
| 17.01 - 18.00 | 7 | 6.6 |
| 18.01 - 19.00 | 4 | 3.8 |
| 19.01 - 20.00 | 10 | 9.4 |
| 20.01 - 21.00 | 5 | 4.7 |
| 21.01 - 22.00 | 2 | 1.9 |
| 22.01 - 23.00 | 3 | 2.8 |
| 23.01 - 24.00 | 1 | 1.9 |
| Toplam | 106 | 100.0 |

Tablo 2 : İntraserebral Hemoraji Başlangıcının İki Saatlik Zaman Dilimlerine Göre Dağılımı

| Saatler | Hasta Sayısı | % |
|---------------|--------------|-------|
| 00.01 - 02.00 | 4 | 3.8 |
| 02.01 - 04.00 | 4 | 3.8 |
| 04.01 - 06.00 | 7 | 6.6 |
| 06.01 - 08.00 | 7 | 6.6 |
| 08.01 - 10.00 | 15 | 14.2 |
| 10.01 - 12.00 | 9 | 8.5 |
| 12.01 - 14.00 | 7 | 6.6 |
| 14.01 - 16.00 | 13 | 12.3 |
| 16.01 - 18.00 | 15 | 14.2 |
| 18.01 - 20.00 | 14 | 13.2 |
| 20.01 - 22.00 | 7 | 6.6 |
| 22.01 - 24.00 | 4 | 3.8 |
| Toplam | 106 | 100.0 |

(X² =22.06 p<0.05)**Tablo 3 : İntraserebral Hemoraji Başlangıcının Dört Saatlik Zaman Dilimlerine Göre Dağılımı**

| Saatler | Hasta Sayısı | % |
|---------------|--------------|-------|
| 00.01 - 04.00 | 8 | 7.5 |
| 04.01 - 08.00 | 14 | 13.2 |
| 08.01 - 12.00 | 24 | 22.6 |
| 12.01 - 16.00 | 20 | 18.9 |
| 16.01 - 20.00 | 29 | 27.4 |
| 20.01 - 24.00 | 11 | 10.4 |
| Toplam | 106 | 100.0 |

(X²=18.38 p<0.01)**Tablo 4 : İntraserebral Hemoraji Başlangıcının Günlere Göre Dağılımı**

| Günler | Hasta Sayısı | % |
|-----------|--------------|-------|
| Pazartesi | 17 | 15.9 |
| Salı | 11 | 10.3 |
| Çarşamba | 17 | 15.9 |
| Perşembe | 12 | 11.2 |
| Cuma | 18 | 16.8 |
| Cumartesi | 16 | 15.0 |
| Pazar | 16 | 15.0 |
| Toplam | 107 | 100.0 |

(X² =2.86 p<0.05)**Tablo V : İntraserebral Hemoraji Başlangıcının Aylara Göre Dağılımı**

| Aylar | Hasta Sayısı | % |
|---------|--------------|-------|
| Ocak | 10 | 9.3 |
| Şubat | 15 | 14.0 |
| Mart | 10 | 9.3 |
| Nisan | 16 | 15.0 |
| Mayıs | 9 | 8.4 |
| Haziran | 9 | 8.4 |
| Temmuz | 18 | 16.8 |
| Ağustos | 4 | 3.7 |
| Eylül | 5 | 4.7 |
| Ekim | 2 | 1.9 |
| Kasım | 5 | 4.7 |
| Aralık | 4 | 3.7 |
| Toplam | 107 | 100.0 |

Tablo VI : İntraserebral Hemoraji Başlangıcının Mevsimlere Göre Dağılımı

| Mevsim | Hasta Sayısı | % |
|----------|--------------|-------|
| Kış | 29 | 27.1 |
| İlkbahar | 35 | 32.7 |
| Yaz | 31 | 29.0 |
| Sonbahar | 12 | 11.2 |
| Toplam | 107 | 100.0 |

(X² =11.17 p<0.05;)

Saatlere göre dağılım cinsiyet, yaş, sigara içimi, hipertansiyon ve antihipertansif tedavi ile ilişkili bulunmadı. Uykuda başlayan stroklar 03 - 08 saatlerinde, tuvalette başlayan stroklar 01 - 02, 05 - 06, ev işleri esnasında başlayan stroklar 11 - 16, yürürken başlayan stroklar 9-10, 17-20, otururken başlayan stroklar 15 - 18 ve 23 - 24 saatleri arasında daha sıkı (r=129.08 p<0.005). Diabetli hastalarda strok başlangıcı 10 - 12 saatleri arasında daha fazla bulundu fakat bu istatistiksel anlamlılık ifade etmiyordu (p=0.0953 X²=17.44).

Günlere göre dağılım cinsiyet, yaş, sigara içimi, obezite, hipertansiyon, antihipertansif tedavi, diabetes mellitus aktivite cinsi ve aktivite derecesi ile ilişkili bulunmadı (p>0.05). Aylara göre dağılım hipertansiyon, yaş, cins, diabetes mellitus aktivite cinsi,

aktivite derecesi, antihipertansif tedavi ve sigara içimi ile ilişkili bulunmadı ($X^2=21$, $p>0.05$). Mevsimlere göre değerlendirmede obez hastalarda ilkbaharda yükseklik vardı ($X^2=9.26$ $p<0.05$). Diabetiklerde de ilkbaharda yüksekti ($X^2=8.63$ $p<0.05$). Diğer faktörlerle ilişki bulunmadı.

TARTIŞMA

Bu sonuçlar, akut intraserebral hemoraji başlangıcında bir saatlik dağılımda 08.01-09.00 (%7.5), 16.01-17.00 (%7.5) ve 19.01-20.00 de (%9.4) 2 saatlik değerlendirmede 8.01-10.00 (%14.2) 16.01-18.00 (%14.2) ve 18.01-20.00 (%13.2), 4 saatlik değerlendirmede 8.01-12.00 (%22.6) ve 16.01-20.00 (%27.4) saatlerinde yoğunluk göstermektedir. İntraserebral hemorajilere ilişkin daha önce yapılan çalışmalarda Tsementzis ve ark. 118 hastalık çalışmada başlangıç zamanlarında bimodal dağılım bulmuş, 10-12 ve 16-18 saatlerinde yükseklik saptamışlardır (35). Sloan ve ark. 10-12 saatlerinde birinci pik, 18-20 saatlerinde ikinci bir pik bildirmişler(31). Wroe ve ark. ise 66 hastalık çalışmada 10-12 saatlerinde birinci pik, 16-20 saatlerinde ikinci pik bildirmişlerdir (39). Bizim verilerimiz de bimodal özellik gösteriyordu. Marshall ve ark.153 hastalık çalışmada diurnal etkinin kadınlarda daha belirgin olduğunu, kadınlarda 06-12, erkeklerde 18-20 saatlerinde yükseklik bulunduğunu bildirmişlerdir (22). Bizim değerlendirmemizde strok başlangıç zamanının cinsiyetlere göre farklılığı bulunmadı.

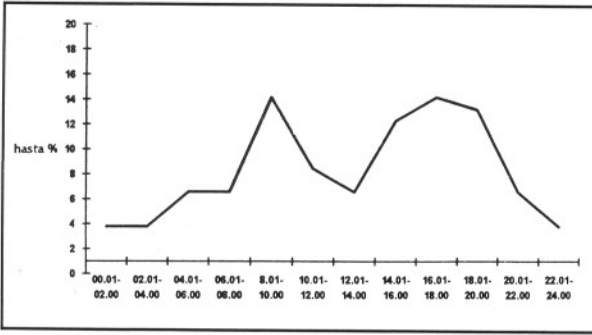
Pasqualetti ve ark. 159 intraserebral hemoraji vakasında hafta sonu yoğunluk rapor etmişlerdir (26). Bizim çalışmamızda günlere göre dağılım hafta içinde yoğun bulundu. Cuma günü %16.8, pazartesi %15.9, çaramba %15.9 balangıç vardı. Aylara göre dağılımda 7. ayda %16.8, 4. ayda %15, 2. ayda %14 oranlarını, mevsimlere göre ise ilkbaharda %32.7, yaz %29.0, kış %27.1 ve sonbaharda %11.2 oranlarını bulduk. Brüksel'de yapılan bir çalışmada Kasım ve Aralık aylarında toplam %23 intraserebral hematoma başlangıcı bildirilmiştir (10). Arring ve Merrit Boston bölgesinde serebral hemoraji insidansını kışın en yüksek, yazın en düşük olarak bildirmişlerdir (3). Shinkawa (30) ile Takahashi (33) Japonya'da, Ramirez-Lassepas (27) Minesota'da, Haberman (16) İngiltere'de, Biller (5) Iowa'da benzer patern bildirmişlerdir. Caplan (9) Boston ve Chicago'da, Sobel (32) Leigh Valley'de, Giroud (13) Dijon'da yaptıkları çalışmalarda ise bu paternin bulunmadığını ifade etmişlerdir.

Bilindiği gibi aldosteron sekresyonunda sirkadian ritm vardır ve maksimum sekresyon sabah saatlerinde olur. Ayağa kalkmakla renin sekresyonu hemen artar. Böylece renin-anjiotensin sisteminin aktivasyonu ile aldosteron sisteminin ritmi ortaya çıkar (40). Plazma kortizol seviyesinin sabah saatlerinde yükseldiği bilinir(7,21,24,28,32,37). Kortizol seviyesinin 07'de, epinefrinin 11'de, norepinefrinin 11-13 saatlerinde pik yaptığı ve bunların kan basıncının diurnal varyasyonunu etkilediği rapor edilmiştir (36). Dopamin salınımında da sirkadian ritm bildirilmiştir (14).

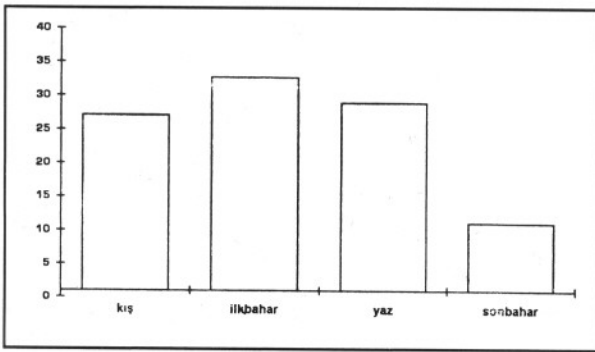
Gece uyku boyunca arteriel kan basıncı düşer. Sabah kalkışta arteriel kan basıncının artışı en yüksek olur. Uyku boyunca otonom sinir sisteminin etkisi ile mikrosirkülasyon hipotonik ve dilatedir. Sabah saatlerinde sempatik tonusda artış (36) ile bu saatlerde arteriel kan basıncında meydana gelen hızlı yükselme serebral otoregülasyonun zayıflamasına neden olabileceği bildirilmiştir(1,38).

İntraarteriel basıncın günlük varyasyonunu bildiren çalışmalarda sabaha karşı 03'de en düşük olduğu, erken sabah saatlerinde yükselmeye başladığı, sabahın geç saatlerinde en yüksek olduğu ve sonra progressif olarak düştüğü bildirilmiştir (17,20,23,41). Hipertansif krizlerin en sık saat 10'da olduğu rapor edilmiştir (11). Sabah piki özellikle tedavi edilmemiş hipertansiyonda daha belirgin bulunmuştur(31). Strokta kan basıncının, sirkadian ritmin oluşmasında etkili olduğu ifade edilmiştir(23). Tedavi edilmiş veya edilmemiş hipertansif hasta gruplarında, strok başlama zamanında farklılık bulunmadığını bildirilmiştir(35,2). Bizim bulgularımız da buna paraleldir. Kronik hipertansiyonun yanında fiziksel aktivite ve günlük streslerin de diurnal varyasyonda etkili olduğu düşünülmektedir. Normotansif bireylerde ani kan basıncı yükselmelerinin intraserebral hemoraji oluşumunda etkili olduğu rapor edilmiştir (31). Biyokimyasal ve hematolojik değişikliklerin bir kısmı atmosferik ısı değişiklikleri ile koreledir. Faktör VII, antitrombin III ve kolesterol ısı ile pozitif korele, fibrinolitik aktivite ise negatif koreledir (8). Trombosit ve eritrosit sayıları, kan viskozitesi ve katekolamin sekresyonları düşük ısılarda artar (18,31). Serum kolesterol konsantrasyonunda (12,15) ve arteriel kan basıncında (6) mevsimsel değişiklik bildirilmiştir. İntraserebral hemorajilerde mevsimsel değişiklikler bildirilmiş ve mevsimsel varyasyonların bunlarla ilgili olduğu ileri sürülmüştür (30).

KAYNAKLAR



Şekil 1 : İntraserebral hemoraji başlangıcının 24 saatlik dağılımı



Şekil 2 : İntraserebral hemoraji başlangıcının mevsimlere göre dağılımı

Pineal hormon üretiminin miktarı, fazı ve süresi ile vazoaaktif özellikte olan melatonin ve serotoninin üretimi santral sinir sistemi tarafından çevresel ışık sikluslarının değişimi ile regüle edilir. Gün uzunluğu ve fotoperiodun mevsimsel değişiklikleri pineal hormonun ritmik salınımı ile sonuçlanır (34). Sempatik sinir sisteminin aktivitesi, fibrinolitik aktivite ve katekolamin seviyelerinin sirkadian ritmi vardır (31). Bu fizyolojik süreçlerin sadece sirkadian ritim değil mevsimsel siklus da göstermeleri sözkonusudur(32). Nörotransmitterlerin salınımında mevsimsel varyasyonlar rapor edilmiştir (4,19). Strok sıklığında mevsimsel siklusların oluşumunda bu faktörlerin etkili olacağı düşünülebilir.

Yüksek kronorisk hastalık grubundan olan strokta ritmisenin gözlenmesinin periodik riskin önceden tahmin edilebilmesi, patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması ve neden olan faktörlerin kontrolünde önemli olacağı düşünülebilir.

* Bu çalışma XXIX. Ulusal Nöroloji Kongresinde (4-6.10.1993 İstanbul) sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Dr.Taşkın Duman
Abidin Daver Sokak 20/5 Çankaya, Ankara

1. Agnoli A, Monfredi M, Mossuto L, Piccinelli A, Pistolesse R, Prencype M. Circadian prevalence rate of acute cerebrovascular insufficiency. Role of blood pressure changes. Meyer JS (ed) : Cerebral Vascular Disease içinde. Stuttgart : Thieme, 1976, 531-35
2. Argentino C, Toni D, Rasura M, Violi F, Sacchetti ML, Allegratta A, Balsano F, Fieschi C. Circadian variation in the frequency of ischemic stroke. Stroke 21:387-389,1990
3. Aring CD, Merritt HH. Differential diagnosis between cerebral hemorrhage and cerebral thrombosis. Arch Intern Med 56: 435-456,1935
4. Arrora RC, Kregel L, Meltzer HY. Seasonal variation of serotonin uptake in normal controls and depressed patients. Biol Psychiatry 19: 795-804,1984
5. Biller J, Jones MP, Bruno A, Adams HP, Banwart K. Seasonal variation of stroke : Does it exist? Neuroepidemiology 7 : 89-98,1988
6. Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, Thompson SG. Seasonal variation in serum cholesterol concentration. J Chronic Dis 18: 657-664,1965
7. Brown Jr F. A Biorhythmicity. S N Baltour Environmental Physiology içinde, Saint Louis : The C.V. Mosby Company, 1974:10-41
8. Bull GM, Brozovic M, Chakrabarti R, Meade TW, Morton J, North WRS, Stirling Y. Relationship of air temperature to various chemical, haematological and haemostatic variables. J Clin Pathol 32:16-20,1979
9. Caplan LP, Neely S, Gorelich P. Cold related intracerebral hemorrhage. Arc Neurol 41:227-229,1984
10. Capon A, Demeuriss G, Zheng I. Seasonal variation of cerebral hemorrhage in 236 consecutive cases in Brussels. Stroke 23: 24-27,1992
11. Cugini P, Di Palma L, Battishi P, Leone G, Materia E, Parenzi A, Romano M, Ferrera U, Moretti M. Ultradian, circadian and infradian periodicity of some cardiovascular emergencies. Am J Cardiol 66:240-243,1990
12. Doyle JT, Klinch SH, Brown DF. Seasonal variation in serum cholesterol concentration. J Chronic Dis 18:657-664,1965
13. Giroud M, Beuriat P, Vion PH, D'Athis PH, Duserre L, Dumas R. Les accidents vasculaires cerebraux dans la population dijonnaise. Incidence, repartition, mortalite, Rev Neurol (Paris) 145:221-227,1989
14. Globus MYT, Gynsberg MD, Harih S. Role of dopamine in ischemic striatal injury: Metabolic evidence. Neurology 37:1712-1719,1987
15. Gordon DJ, Hyde J, Trost DC, Whaley FS, Hannon PJ, Jacobs DR, Ekelund LG. Cyclic seasonal variation in plasma lipid and lipoprotein levels : The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Placebo Group. J Clin Epidemiol 41:679-689,1988
16. Haberman S, Capildeo R, Clifford R F. The seasonal variation in mortality from cerebrovascular disease. J Neurol Sci 52:25-36,1981
17. Hossman V. circadian Changes of blood pressure and stroke. Zülch KJ (ed) Cerebral Circulation and Stroke içinde, Berlin / Heidelberg / NewYork : Springer - Verlag, 1971; 203 - 208
18. Keatings WR, Coleshaw SRK, Cotter F, Mattoch M, Murphy M, Chelliah R. Increases in platelet and red cell counts, blood viscosity and arterial pressure during mild surface

- cooling: Factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter. *Br Med J* 289:1045-1048,1984
19. Losanazy MF. Seasonal variations of human lumbar CSF neurotransmitter metabolite concentration. *Psychiatry Res* 12:79-87,1984
 20. Mann S, Miller-Craig MW, Melville D, Belasurbramanian V, Raftery EB. Physical activity and the circadian rhythm of blood pressure. *Clin Sci* 57:291-294,1979
 21. Marler JR, Price TR, Clark GL, Muller JE, Robertson T, Mohr JP, Hier DB, Wolf PA, Caplan LR, Foulkes MA. Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 20 : 473-476,1989
 22. Marshall J. Diurnal variation in occurrence of strokes. *Stroke* 8:230-231,1977
 23. Miller-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1:795- 797,1978
 24. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 79:733-743,1989
 25. Parkes JD. Disorders of Sleep. Bradley Walter G, Daroff Robert B, Fenichel Gerald M, Marsden C D ed, Boston : Butterworth-Heinemann. 1991:1497-1498
 26. Pasqualetti P, Natali G, Casole R, Colantonio D. Epidemiological chronorisk of stroke. *Acta Neurol Scand* 81: 71-74,1990
 27. Ramirez - Lassepas M, Haus E, Lakatua DJ, Sackett L, Swoyer J. Seasonal (circannual) periodicity of spontaneous intracerebral hemorrhage in Minnesota. *Ann Neurol* 8:539-541,1980
 28. Rocco MB, Nabel EG, Selwyn AP. Circadian rhythms and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 59:13-17,1987
 29. Senson D. The Principles of Physiology. İkinci baskı. NewYork: Appleten-Century-Crotts, 1980: 403-404
 30. Shynkawa A, Ueda K, Hasuo Y, Kiyohara Y, Fujishima M. Seasonal variation in stroke incidence in Hisayama, Japan, *Stroke* 21:1262-1267,1990
 31. Sloan MA, Price TR, Foulkes MA, Marler JR, Mohr JP, Hier DB, Wolf PA, Caplan LR. Circadian rhythmicity of stroke onset. Intracerebral and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 23: 1420-1426,1992
 32. Sobel E, Zhang Z, Alter M, Lai S, Davanipour Z, Friday G, McCoy R, Isack T, Levitt L. Stroke in the Lehigh Valley : Seasonal variation in incidence rates. *Stroke*18:38-42,1987
 33. Takahaski E, Sasaki N, Taheda J, Ho Y. The geographic distribution of cerebral hemorrhage and hypertension in Japan. *Hum Biol* 29 : 139-166,1957
 34. Tamarkin L, Baird CJ, Almeida OFX. Melatonin: A coordinating signal for mammalian reproduction? *Science* 227: 714 -720, 1985
 35. Tsementzis SA, Gill JS, Hitchcock ER, Gill SK, Beevers BG. Diurnal variation of and activity during the onset of stroke. *Neurosurgery* 17: 901-904,1985
 36. Turton MB, Deegan T. Circadian variations of plasma catecholamine, cortisol, and immunoreactive insulin concentration in supine subjects. *Clin Chim Acta* 55:389-397,1974
 37. Ungar F. Biochemistry of Hormones II Peptide Hormones. Devlin T.M., Wiliey A. ed Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations içinde, Medical Publication, 1992: 790-794
 38. Von der Windt C, Van Gijn J. Cerebral infarction does not occur typically at night. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:109-111,1988
 39. Wroe SJ, Sandercock P, Bamford J, Dennis M, Slattery J, Warlow C. Diurnal variation in incidence of stroke : Oxfordshire Community Stroke Project. *Br Med J* 304 : 155-157,1992
 40. Yates FE, Marsh DJ, Moran JW. Endocrine Glands. 13. baskı içinde Mountcastle Vernon B ed Medical Physiology. St. Louis-Toronto-London : The C.V. Mosby Company, 1974: 1718-1720
 41. Zulch KJ, Hossmann V. 24-hour rhythm of human blood pressure. *German Med Monthly* 11: 513-518,1963