

Akut Myokard İnfarktüsünün Başlangıcında Sirkadiyen Ritm ve Tetikleyici Faktörler

CIRCADIAN VARIATION AND THE TRIGGERS AT THE ONSET OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Murat ERSANLI*, Rasim ENAR**, Seçkin PEHLİVANOĞLU*,
Aida BAVÇİÇ***, Cengiz ÇELİKER", Nuran YAZICIOĞLU—

*Uz. Dr. İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, Haseki, "Doç. Dr. İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, Haseki,
***Dr. İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, Haseki, ""Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, Haseki, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışma akut miyokard infarktüsünde (AMİ) sirkadiyen ritm ve buna etkili faktörleri incelemek için yapıldı. İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Yoğun Bakım Ünitesine 1 yıllık süre içinde akut miyokard infarktüsü (AMİ) tanısı ile yatan 266 erkek, 52 kadın toplam 318 hastanın AMİ'de ağrı başlangıç saati ile yaş, cinsiyet; hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı, diyabet, heredite gibi risk faktörleri, infarktüs lokalizasyonu, hastane içi mortaliteleri araştırıldı. Sirkadiyen ritmin günlük dağılımı ve 6 saatlik dilimler halinde (saat 24.01-06.00, 6.01-12.00, 12.01-18.00, 18.00-24.00) dağılımları incelendi.

Ağrı başlangıç saati yoğunluğunun gece saatlerinde düşük seviyede olup, sabah saat 9 ve akşam saat 18'de zirve yaptığı saptandı. Altı saatlik dilimlerde en çok dağılım %29.9 ile saat 18.00-24.00 arasında, en az dağılım % 15.1 ile saat 24.01-06.00 arasında doğdu. Altı saatlik dilimlerle oluşan grupların özellikleri incelendiğinde: AMİ'nin başlangıç saati 60 yaş ve üzerindeki olgularda saat 6.01-12.00 arasında, sigara kullananlarda ise saat 12.01-18.00 arasında anlamlı olarak daha sık bulundu ($p < 0.01$, $p < 0.005$). Hastalarda 40 yaş ve altı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, DM, heredite gibi risk faktörlerinin, angina pectoris ve geçirilmiş MI anamnezi ve infarktüs lokalizasyonu gibi faktörlerin AMİ'nin başlangıç saatinin 6 saatlik dilimlere dağılımında anlamlı etkilerinin olmadığı saptandı.

Sonuç olarak olgularımızda AMİ'de sirkadiyen ritmin saat 9 ve 18'de zirve yaptığı, saat 18.01-24.00 ve saat 12.01-18.00 arası sıklığının günün diğer zaman dilimlerinden fazla olduğu saptandı. Bu saatlerdeki olgularda sigara kullanımı sıklığının anlamlı olarak fazla olması, sigaranın AMİ'de tetikleyici mekanizmalar arasında yer aldığını düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Sirkadiyen ritm, Tetikleyici faktörler

T Klin Kardiyoloji 1995, 8:1-4

Geliş Tarihi: 2.9.1994

Yazışma Adresi: Uz. Dr. Murat ERSANLI
İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü,
Haseki, İSTANBUL

T Klin J Cardiol 1995, 8

SUMMARY

This study was undertaken to examine the circadian rhythm in acute myocardial infarction (MI) and the factors that effected this rhythm. The time of the initiation of pain, age, sex, risk factors (hypertension, hypercholesteremia, diabetes mellitus,, heredity, smoking), localisation of the infarct and in-hospital mortalities of 318 patients (266 males, 52 females) who had been followed in the intensive care unit of the Cardiology Institute of the University of Istanbul during one year were evaluated.

The diurnal distribution of the circadian rhythm was examined in 6 hour intervals (24.01-6.00, 6.01-12.00, 12.01-18.00, 18.01-24.00).

It was observed that the incidence of the pain was lowest during the night whereas it was highest at 9 A.M. and 6 P.M. The major distribution of six-hour intervals was at 18.01-24.00 with a ratio of 29.9% whereas the minor distribution was at 24.01-6.00 with a ratio of 15.1 %.

When the patients were evaluated according to 6-hour intervals, the initiation of acute MI was significantly more common between 6.01 A.M.-12.00 A.M. in patients over 60, and between 12.01 A.M.-6.00 P.M. in smokers ($p < 0.01$, $p < 0.005$). But the time of initiation of pain didn't show any significant difference between 6-hour intervals when the patients were classified in terms of age less than forty, hypertension, hypercholesteremia, diabetes mellitus, heredity, history of angina pectoris or acute MI and localisation of infarct. In conclusion, the peak of circadian rhythm in acute MI was at 9 A.M. and 6 P.M. and in case of 6 hour intervals it was higher between 6.01 P.M. and 12.00 P.M. and between 12.01 A.M.-6.00 P.M. than the other intervals during the day. The significant increase of smoking in patients at these hours suggested us that smoking might be one of the triggering factors in acute MI.

Key Words: Circadian rhythm, Trigger factors

T Klin J Cardiol 1995, 8:1-4

Son 20 yıldır akut miyokard infarktüsünün (AMİ) fizyopatolojisinde sirkadiyen ritmin üzerinde durulmaktadır (1). Yapılan birçok çalışmada miyokard infarktüsü (MI) başlangıcı sıklığı özellikle sabah saat 6 ile öğle

saat 12 arasında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (2,3). Diğer bir çalışmada da AMİ'nin sabah saatlerinde sıklığı, adeta zirve oluşturduğu akşam saatlerinde de yine sıklıkla ikinci ve daha küçük bir zirve yaptığı gösterilmiştir (1). Eski MI anamnezi, diabet, sigara kullanımı ve Q dalgasız miyokard infarktüsünün sirkadiyen ritmi etkileyebileceğini gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır (1,2).

Bu çalışmada kliniğimiz yoğun bakım ünitesine 1 yıl içinde müracaat eden AMİ'li hastalarda sirkadiyen ritim ile hastaların yaş, cinsiyet, infarktüs lokalizasyonu, angina pectoris ve geçirilmiş miyokard infarktüsü anamnezi, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara kullanımı, heredite ve hastane içi mortalite gibi özellikleri arasındaki ilişki incelenmiş ve bu özelliklerin sirkadiyen ritimdeki tetikleyici etkisi araştırılmıştır.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Yoğun Bakım Ünitesine Nisan 1993'ten itibaren 1 yıllık süre içinde AMİ tanısı ile yatırılan 266 erkek, 52 kadın toplam 318 hastada yapıldı. Hastaların özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. AMİ tanısı klinik, elektrokardiyografik ve biokimyasal olarak (CPK, CPK-MB, SGOT ve LDH enzimlerinin anlamlı olarak yükselmesi) konuldu. AMİ'nin başlangıcı ağrının başlama saati olarak kabul edildi. Ağrının başlangıç zamanını tam olarak belirtmeyen, tipik göğüs ağrısı tanımlamayan, elektrokardiyografik ve enzimatik olarak miyokard infarktüsünü desteklemeyen olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların ağrının başlangıç saatine göre dağılımı incelendi. Gün içinde bu dağılımın gösterdiği değişiklikler araştırıldı (Şekil 1). Hastalar AMİ'nin başlangıç saatine göre 4 gruba ayrıldı: Ağrı başlangıç saatleri saat 24.01-06.00 olan hastalar 1. grubu, 06.01-12.00 olanlar 2. grubu, 12.01-18.00 olanlar 3. grubu, 18.01-24.00 olanlar 4. grubu oluşturdu.

Hastalarda yaş, cinsiyet, risk faktörleri (hiperkolesterolemi, diyabet, heredite, hipertansiyon, sigara kullanımı), angina ve geçirilmiş MI anamnezleri, infarktüs lokalizasyonları, hastane içi mortalite araştırıldı. Bu özelliklerin 4 grupta anlamlılığı incelendi. İstatistiksel hesaplar Ki-kare testi ile yapıldı. $p < 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların AMİ'nin başlangıç saatine göre dağılımı Şekil 1'de belirtilmiştir. Ağrının başlangıç saati yoğunluğu gece saatlerinde en düşük seviyesini korurken, sabah 9'da zirve yapmaktadır. Bu zirvenin ardından 3 saatlik bir yoğunluktan sonra, öğle saat 14-15 arası bir yükselme saptanmakta ve akşamüstü saat 18'de yeniden oluşan zirve bu yoğunluğunu gece saatlerine kadar korumaktadır.

Sirkadiyen dağılım 6 saatlik bölümler halinde incelendiğinde 1. grupta (saat 24.01-06.00) 48 hasta (%15.1), 2. grupta (saat 06.01-12.00) 82 hasta (%25.8), 3. grupta (saat 12.01-18.00) 93 hasta (%29.2), 4. grupta (saat 18.01-24.00) 95 hasta (%29.9) saptanmıştır. En çok dağılım %29.9 ile saat 18.01-24.00 arasında olurken, en az dağılım %15.1 ile saat 24.01-6.00 arasında olmuştur.

Hastaların gruplara göre özelliklerinin dağılımı ve anlamlı olanların anlamlılık derecesi Tablo 1'de belirtilmiştir. 60 yaşın üzerindeki olgu sayısı saat 06-01-12.00 arasında kapsayan 2. grupta anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p < 0.01$). Yine aynı grupta sigara içmeyen hasta sayısında anlamlılık saptanmıştır ($p < 0.01$). Sigara içen olgu sayısı ise saat 12 ile 18 arasındaki grup III'te anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.005$).

TARTIŞMA

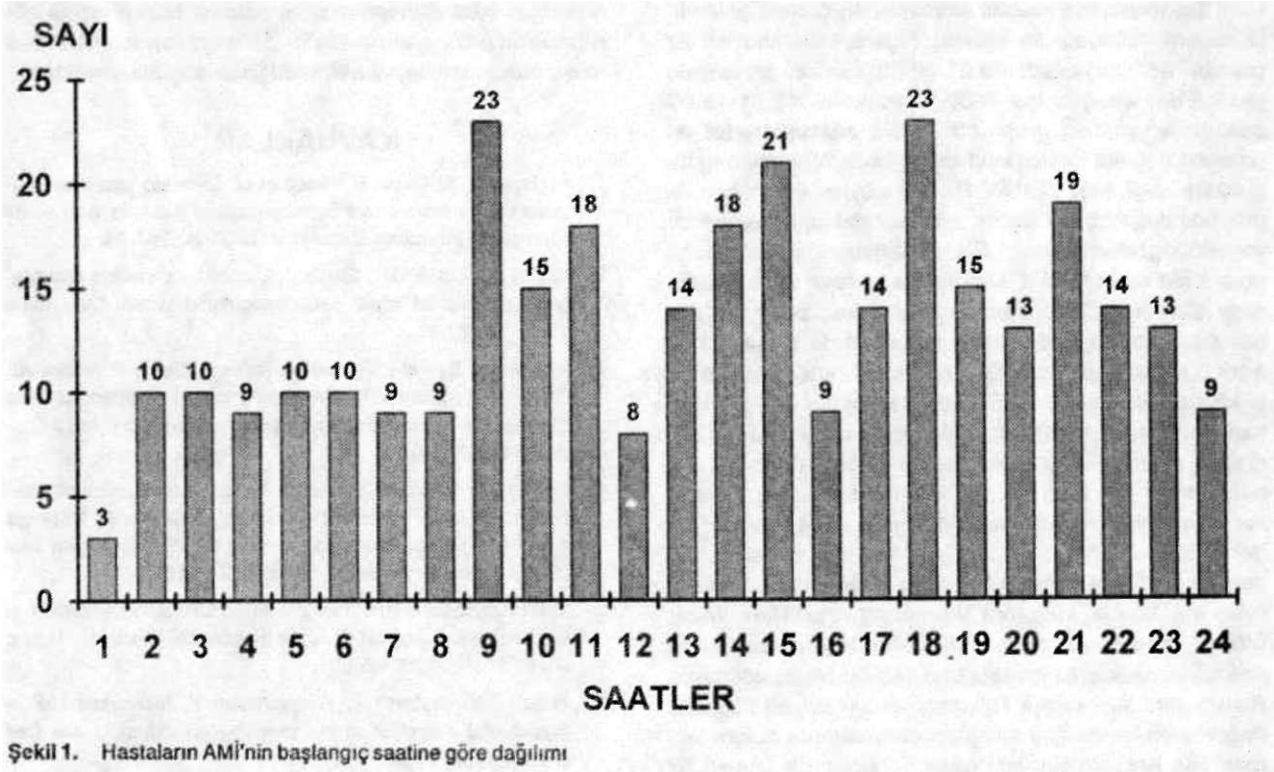
Çalışmamızda hastalarımızın ağrı başlangıç saati- nin yoğunluğu gece saatlerinde düşük seviyede iken

Tablo 1. Hasta özelliklerinin gruplara göre dağılımı

	Grup I (Saat 24-06)		Grup II (Saat 06-12)		Grup III (Saat 12-18)		Grup IV (Saat 18-24)		Toplam	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	48	15.1	82	25.8	93	29.2	95	29.9	318	
Kadın/Erkek oranı	5/43		14/68		16/77		17/78		52/266	
Yaş < 40	4	8.3	4	4.9	8	8.6	13	13.7	29	9.1
Yaş > 60	16	33.3	40*	48.8	29	31.2	34	35.8	115	36.2
Hipertansiyon	13	27.1	30	36.6	31	33.3	38	40.0	111	34.9
Hiperkolesterolemi	25	52.1	43	52.4	49	52.7	54	56.8	171	53.8
Diabet	9	18.8	15	18.3	21	22.6	14	14.7	59	18.6
Heredite	11	22.9	28	34.1	31	33.3	32	33.7	102	32.1
Angina	18	37.5	24	29.3	38	40.9	32	33.7	112	35.2
Eski MI	9	18.8	15	18.3	13	14.0	16	16.8	53	16.7
Sigara	33	68.8	50*	61.0	83"	89.2	63	66.3	229	72.0
Anterior MI	25	52.1	36	43.9	45	48.4	48	50.5	154	48.4
Hastane içi mortalite	1	2.1	5	6.1	11	11.8	8	8.4	25	7.9

* $p < 0.01$

" $p < 0.005$



Şekil 1. Hastaların AMİ'nin başlangıç saatine göre dağılımı

saban saat 9 ve akşam saat 18'de zirve yapmaktadır. Altı saatlik dilimlerde ise en çok dağılım %29.9 ile saat 18.01-24.00 arasında, en az dağılım da %15.1 ile saat 24.01-06.00 arasında olmaktadır. 60 yaş ve üzerindeki olgulara saat 06.01-12.00 arasında daha sık rastlanmıştır ($p<0.01$). En sık sigara kullanımı %89.2 oranı ile sirkadiyen dağılımın yoğun olduğu saat 12.01-18.00 grubunda en az sigara kullanımı ise %61 oranı ile 6.01-12.00 grubunda olmuştur.

Çalışma grubumuzda AMİ'de yoğunluğun sabah saat 9 ve akşamüstü saat 18'de olmak üzere iki kez artarak pik yaptığı görülmüştür (Şekil 1), Peters ve ark. (4) CAST (The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) çalışmasında 3549 hastada AMİ'de sirkadiyen ritmin uykudan uandıktan 1-2 saat ve 11-12 saat sonra, Hjalmarson ve ark. (1) da 4796 hastada yaptıkları çalışmada 70 yaşın üzeri diabetik kadın ve sigara kullanan olgularda benzer şekilde sabah ve akşam iki pik saptamışlardır.

Sirkadiyen ritim 6 saatlik dilimler halinde incelendiğinde ise en yoğun dağılım literatür bulgusundan farklı olarak %29.9 ile saat 18.00-24.00 ve %29.2 ile saat 12.00-18.00 arasında olmuştur. Sabah saat 6.01-12.00 arasında ise yoğunluk %25.8 oranı ile daha az tesbit edilirken yalnız 60 yaşın üstündeki hastalarda bu saatlerdeki Mİ sıklığı %48.8 oranı ile anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0.01$). Literatürde bu şekilde 6 saatlik dilimler halinde yapılan incelemelerde çalışmamızın aksine sabah 06.01-12.00 arasındaki yoğunluğa daha sık rastlanmaktadır (2,3,5-8). Hatta MİLİS (5)

(Multicenter Investigation of Infarct size) ve ISAM (6) (Interveners Streptokinase in Acute Myocardial Infarction) çalışmalarında sabah saatlerindeki sıklığın akşam saatlerine göre 3 kez daha fazla olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra çalışmamızda en az yoğunluğun gece saatlerinde olması diğer çalışmalarla uyum göstermektedir (2-7).

Uteratürde AMİ'de sirkadiyen ritmin özellikle sabah saatlerinde daha yoğun olması uykudan uyanma ile oluşan katekolamin seviyesindeki yükselme ve bağlı olarak oluşan nabızda, kan basıncında, vasküler tonusta, trombosit agregasyonunda ve koagülasyon mekanizmasındaki artışla açıklanmaktadır (2). Sirkadiyen ritmin öğleden sonra ve akşam saatlerindeki yoğunluğuna net bir açıklama getirilememektedir. Fakat öğle ve akşam yemeklerinin doymuş yağ asitlerinden zengin yemekler olması, sigara kullanımının akut etkileri, bu saatlerde yoğun aktivite ve artan zihinsel yorgunluk Heri sürülen tetikleyici mekanizmalar arasındadır (2,4). Zihinsel yorgunluğun da geçici iskemi yaptığını gösteren çalışmalar mevcuttur (2).

Çalışmamızda grupları teşkil eden olguların özelliklerini incelediğimizde; cinsiyet, 40 yaşın altı genç popülasyon, hipertansiyon, hiperkolesterotemi, diabet, hiperlipidemi, angina pectoris. geçirilmiş Mİ anamnezi ve anterior Mİ lokalizasyonunun AMİ'de sirkadiyen ritmin dağılımına etkisi saptanmamıştır. Müller ve ark. (5) da bulgularımıza benzer şekilde yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, angina pectoris ve geçirilmiş Mİ anamnezinin sirkadiyen ritimdeki sabah zirvesi ve normal dağılımı etkilemediğini tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda gruplar arasında en çarpıcı anlamlı-
lık sigara kullanımı ile ilgilidir. Sigara kullanımı en az
oranda %61 ile sabah 06.01-12.00 saatleri arasındaki
grup 2'de, en çok ise %89.2 oranı ile 12.01-18.00
saatleri arasındaki grup 3'te tesbit edilmiştir. Her iki
gruptaki dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur
($p<0.01$, $p<0.005$) (Tablo 1). Sirkadiyen ritmin her iki
gruptaki dağılımı ise sigara içiminin sıklığına paralel bir
yoğunluk göstermektedir. Sigara kullanımının az olduğu
grup 2'nin oranı %25.8 iken sigara içiminin fazla olduğu
grup 3'ün oranı %29.2'dir. Sigaranın kan basıncını art-
tırması, nikotinin endotel üzerindeki direkt toksik etkisi,
arter duvarının geçirgenliğini arttırması, arter duvarında-
ki klirensi azaltması, lipid profilinde yaptığı değişiklikler,
kan viskozitesi, trombosit fonksiyonları, hemostaz üze-
rindeki olumsuz etkileri ile ateroskleroz rolü üzerinde du-
rulmaktadır (9). Kool ve ark. (9) tek bir sigara kullanı-
mının arteryel basıncı %6, kalp hızını %14, kardiyak in-
deksi %16 oranında arttırdığını tesbit etmişlerdir. Bu
şekilde sigara kullanımının akut etki ile oluşan zararları kadar
kronik kullanım ile oluşan zararları kadar
önemli olduğu ve plak rüptürünün fizyopatolojisinde
önemli bir tetikleyici mekanizma olduğu tesbit edilmiştir.
Bunun yanı sıra sigara kullanımının sirkadiyen ritimdeki
dağılımı etkilemediğini savunan çalışmalarda bulunmak-
tadır (5). Araştırmalardaki farklı sonuçlar da önemli bir
tetikleyici mekanizma olarak vurguladığımız sigara kulla-
nımı dışında araştırılması gereken ve bilinmeyen diğer
tetikleyici mekanizmaların olabileceğini düşündürmekte-
dir.

Sonuç olarak olgularımızda AMİ'de sirkadiyen rit-
min sabah saat 9 ve akşamüstü saat 18'de pik yaptığı,
saat 18.01-24.00 ve saat 12.01-18.00 arası sıklığın ise
günün diğer dilimlerine göre daha fazla olduğu saptan-
mıştır. Muhtemel tetikleyici mekanizmalar arasında olan
sigara kullanım sıklığının saat 12.01-18.00 arasında gü-

nün diğer saat dilimlerine göre anlamlı olarak arttığı gö-
rülmüştür. Bu yakın ilişki de sigaranın infarktüs
oluşumunda tetikleyici rolü olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hjalmarson A, Gilpin E, Nicod et al. Differing circadian pat-
terns of symptom onset in subgroups of patients with acute
myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80:267-74.
2. Muller JE, Toiler GH, Stone P. Circadian variation and trig-
gers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation*
1989;79:733-41.
3. Willich SN, Daniel L, Roceo M, Toiler G, Stone P, Muller JE.
Circadian variation in the incidence of sudden cardiac
death in the franningham heart study population. *Am J Car-
diol* 1987; 60:801-6.
4. Peters RW, Zoble RG, Liebson P et al. Identification of a se-
condary peak in myocardial infarction onset 11 to 12 hours
after awakening: The cardiac arrhythmia supression trial
(CAST) experience. *JACC* 1993; 22:998-1003.
5. Muller JE, Stone PH, Turi ZG et al. Circadian variation in
the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Eng
J Med* 1986; 313:1315-22.
6. Willich SN, Linderer T, Wegscheider K. Increased risk of
myocardial infarction in the morning (abstract). *J Am Coll
Cardiol* 1988; 11:28.
7. Goldeli Ö, Kulan K, Çetiner M, Tuncer C, Komsuoğlu B. Akut
miyokard infarktüsünde sirkadiyen, sirkahaftan, sirkannual
ritimler. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş.* 1993; 21:318-20.
8. Hjalmarson A, Giplin E, Nikod P, Henning H, Ross J. Circa-
dian pattern o(onset of symptoms in acute myocardial in-
farction differs among clinical subsets (abstract). *Circulation*
1988;78(Suppl2):437.
9. Kool MJ, Hoeks AP, Boudler HS, Reneman R, Van Bortel
LM. Short-term effects of smoking on arterial wall properties
in habitual smokers. *JACC* 1993; 222:1881-86.