

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Makale No: 70

Akut İskemik İnmede Sirkadiyen Başlangıç Zamanının Klinik Sonuçlar ile İlişkisi

Association Between Circadian Onset Time and Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke

Nijat ABBASZADE¹, Mine Hayriye SORGUN¹, Umut BOZKURT¹, Ömer Eray YALAP¹, Ceren Ayperi GÜNDOĞMUŞ¹, Hilal ÇÖKLÜ¹, Oğuzhan TAŞ¹, Ali Cem EKŞİ¹, Fatma Tuğra KARARSLAN TÜRK², Beril ÖZDEMİR¹, Canan TOGAY İŞIKAY¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Iğdır Dr. Nevruz Erez Devlet Hastanesi, Iğdır, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Sirkadiyen ritmin iskemik inme gelişiminde rolü olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, tedavi stratejileri ve klinik sonuçlar üzerindeki etkisi halen belirsizdir. Biz bu çalışmamızda, akut iskemik inme hastalarında inme başlangıcının zamanlaması ile vasküler risk profilleri, inme şiddeti, prognoz ve tedavi yöntemleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Ağustos 2017 ile Aralık 2023 tarihleri arasında hastanemiz inme ünitesine kabul edilen tüm akut iskemik inme hastalarının verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar, inme başlangıç saatine göre dört gruba ayrıldı: Grup 1, uyanma inmesi veya saat 00:00 ile uyanma arasındaki dönemde gelişen inmeleri; Grup 2, uyanma ile saat 12:00 arasındaki dönemde gelişen inmeleri; Grup 3, saat 12:00–18:00 arasındaki dönemde gelişen inmeleri; Grup 4 ise 18:00–00:00 arasındaki dönemde gelişen inmeleri içermektedir. Hastaların demografik ve klinik özellikleriyle, hastalara yapılan akut inme tedavileri kaydedildi. Fonksiyonel sonuçlarımlar, ilk takip muayenesinde modifiye Rankin Skalası (mRS) ile değerlendirildi. Tek değişkenli analizlerin ardından, IV tPA uygulamasını etkileyen bağımsız faktörleri tespit etmek amacıyla çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Toplam 1047 hasta arasında 751'i dâhil olma kriterlerini karşıladı. Grup 1'de 212 (%28,2), Grup 2'de 231 (%30,8), Grup 3'te 158 (%21) ve Grup 4'te 150 (%20) hasta bulunmaktaydı. Hipertansiyon prevalansı Grup 3'te anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,0027$). Çok değişkenli analizler; başvuruda yüksek NIHSS skoru (OR 1,202; $p < 0,001$) ve inme başlangıç zamanını IV tPA uygulaması için bağımsız belirleyiciler olarak saptamıştır. Grup 1 hastalarının IV tPA alma olasılığı anlamlı derecede düşük bulunurken ($p < 0,001$); etiyoloji, mortalite veya takip mRS skorları açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.

Sonuç: Bu çalışma, uykuda iskemik inme geçiren hastalarda IV tPA'nın daha seyrek uygulanabildiğini göstermektedir. Bu bulgu, uykuda gelişen inmelerin daha erken fark edilmesini sağlayacak araçlara duyulan ihtiyacı ortaya koymaktadır. IV tPA oranlarındaki farklılıklara rağmen, inme başlangıç zamanının mortalite ve fonksiyonel sonuçlar üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: İnme, inme zamanlaması, prognoz, sirkadiyen ritim, trombolitik tedavi.

ABSTRACT

Introduction: It has been demonstrated that the circadian rhythm influences the onset of ischemic stroke, however its impact on treatment strategies and clinical outcomes remains uncertain. The aim of this study was to investigate the association between the circadian timing of stroke onset and vascular risk profiles, stroke severity, prognosis, and treatment methods in patients with acute ischemic stroke.

Methods: We retrospectively reviewed acute ischemic patients with stroke admitted to our University Hospital Stroke Unit (August 2017–December 2023). Patients were grouped by stroke onset time: Group 1 (wake-up/00:00-awakening), Group 2 (awakening-12:00), Group 3 (12:00–18:00), and Group 4 (18:00–00:00). Demographic and clinical characteristics, and acute stroke treatments, including intravenous thrombolysis (IV tPA) and thrombectomy were recorded. Outcomes were assessed using the modified Rankin Scale (mRS) at the first follow-up. Following univariate analyses, multivariable binary logistic regression identified independent predictors of IV tPA administration.

Results: Among 1047 admissions, 751 patients met the inclusion criteria. There were 212 patients (28.2%) in Group 1, 231 patients (30.8%) in Group 2, 158 patients (21%) in Group 3, and 150 patients (20%) in Group 4. The prevalence of hypertension was significantly lower in Group 3 ($p=0.0027$). Multivariable analysis identified higher admission National Institutes of Health Stroke Scale scores (OR 1.202, $p < 0.001$) and stroke onset time as independent predictors of IV tPA administration. Group 1 patients were significantly less likely to receive IV tPA ($p < 0.001$), with no significant differences in etiology, mortality, or follow-up mRS scores.

Conclusion: This study shows that IV tPA is less frequently administered to patients who experienced ischemic stroke during sleep. This finding highlights the need for tools that can enable earlier detection of stroke occurring during sleep. Despite the differences in IV tPA administration rates, stroke onset time did not significantly impact overall patient prognosis, including mortality and functional outcomes.

Keywords: Circadian rhythm, prognosis, stroke, stroke timing, thrombolytic therapy.

Cite this article as: Abbaszade N, Sorgun MH, Bozkurt U, Yalap ÖE, Gündoğmuş CA, Çöklü H et al. Association Between Circadian Onset Time and Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke. Arch Neuropsychiatry 2026;63:443–447. doi: 10.29399/npa.29278

Öne Çıkan Noktalar

- İskemik inme başlangıcı sirkadiyen patern gösterir; sabahları daha sıktır.
- Gece gelişen inmelerde veya uyanma inmelerinde trombolitik tedavi daha azdır.
- Öğleden sonra başlayan inmelerde hipertansiyon daha azdır.
- Akut tedavideki farklara rağmen sirkadiyen inme başlangıcı sonlanımı etkilemedi.
- İnmenin gün içi zamanlaması komorbiditelerle ilişkili olabilir.

GİRİŞ

İnme, dünya genelinde ikinci en sık ölüm nedeni olup önemli bir engellilik sebebidir. İskemik inme, tüm inme olgularının yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (1). Sirkadiyen ritim, 24 saatlik döngüyü takip eden fizyolojik süreçleri ifade eder ve iskemik inme dâhil olmak üzere kardiyovasküler olaylarda önemli bir rol oynamaktadır. Hem endojen faktörler (kan basıncı dalgalanmaları ve otonom sinir sistemi aktivitesi gibi) hem de ekzojen faktörler (fiziksel aktivite ve stres gibi) inme başlangıcındaki zamansal değişkenliğe katkıda bulunabilir (2).

Günün diğer zaman dilimleriyle karşılaştırıldığında, sabah saatlerinde iskemik inme riskinin arttığını 1998 yılında yapılan bir meta-analiz ortaya koymuştur (3). Son 20 yıl içinde yapılan diğer çalışmalar, özellikle çeşitli etiyolojik alt tipler arasındaki farklılıkları vurgulayarak ek bilgiler sağlamış ve iskemik inmelerin sıklıkla sabah saatlerinde (06:00-12:00) veya uyanma sırasında ortaya çıktığını; buna karşılık uyku sırasında gelişen inmelerin daha ağır seyirli olma eğiliminde olduğunu ve daha yüksek mortalite oranları ile sonuçlandığını göstermiştir (3-5).

Bu çalışma, akut iskemik inme hastalarında inme başlangıcının sirkadiyen zamanlaması ile vasküler risk profilleri, inme şiddeti, prognoz ve tedavi yöntemleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamıştır.

YÖNTEM

Ağustos 2017 ile Aralık 2023 tarihleri arasında inme ünitesine akut iskemik inme tanısıyla başvuran hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Dâhil edilme kriterlerini karşılayan uygun hastaları belirlemek amacıyla hastane veri tabanı taranmıştır.

Hastalar, inme başlangıç zamanına göre dört gruba ayrılmıştır: Grup 1 (00:00 ile uyanma arasındaki başlangıç veya uyanma sırasında fark edilen inme); Grup 2 (uyanma ile 12:00 arasındaki başlangıç); Grup 3 (12:00 ile 18:00 arasındaki başlangıç) ve Grup 4 (18:00 ile 00:00 arasındaki başlangıç).

Hasta kayıtları incelenerek demografik veriler, risk faktörleri, başvuru sırasındaki Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) skorları, erken nörolojik kötüleşme varlığı ve taburculuk sırasındaki modifiye Rankin Skalası (mRS) skorları elde edilmiştir. Trombolitik ve/veya trombektomi tedavisinin uygulanıp uygulanmadığı da kaydedilmiştir. İnme alt tipleri, otomatik "Causative Classification System" (CCS) kullanılarak sınıflandırılmıştır (6). İnme şiddeti başvuru NIHSS skorlarına göre değerlendirilmiş, fonksiyonel sonuçlar ise ilk takipteki mRS skorlarına göre belirlenmiştir. Takipte mRS skorunun >3 olması, kötü fonksiyonel sonuç olarak kabul edilmiştir.

Bu çalışma kurumumuz etik kurulu tarafından onaylanmıştır (tarih: 20.08.2024, karar numarası: İ07-552-24).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler için normal dağılım gösteren parametreler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen parametreler ise medyan (min-maks) olarak özetlenmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı, görsel yöntemler (histogramlar ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için parametrik testler (Student t-testi, ANOVA), normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise non-parametrik testler (Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi) kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki, normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon testi ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için Spearman korelasyon testi kullanılarak değerlendirilmiştir. İkili bağımlı değişkenler üzerindeki bağımsız risk faktörlerini ve istatistiksel olarak anlamlı belirleyicileri saptamak amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Tüm analizler %95 güven düzeyinde gerçekleştirilmiş olup, $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Ağustos 2017 ile Aralık 2023 tarihleri arasında akut iskemik inme tanısıyla başvuran 1047 hasta arasından, inme başlangıç zamanı kaydedilmiş olan toplam 751 hasta bu retrospektif analize dâhil edilmiştir. İnme başlangıç zamanına göre, 212 hasta (%28,2) Grup 1'de, 231 hasta (%30,8) Grup 2'de, 158 hasta (%21,0) Grup 3'te ve 150 hasta (%20,0) Grup 4'te yer almıştır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile takip sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir. tPA uygulanma oranı Grup 1'de diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (adjusted residual=-4,5; $p < 0,001$; Bonferroni düzeltilmeli). Her ne kadar uyanma ile 12:00 arasında gelişen inmelerde (Grup 2) tPA uygulaması daha sık gözlenmiş olsa da, bu fark Bonferroni düzeltilmesi sonrasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (adjusted residual=2,5; $p = 0,01$; Tablo 1). Hastane mortalite oranları ve takipteki mRS skorları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$; Tablo 1).

Hipertansiyon prevalansı Grup 3'te anlamlı derecede daha düşük saptanmış olup, bu fark Bonferroni düzeltilmesi sonrasında da istatistiksel olarak anlamlılığını korumuştur (adjusted residual=-3,0; $p = 0,0027$). Aynı grupta aktif kanser prevalansı daha yüksek bulunmuş olmakla birlikte ($p = 0,029$; Tablo 1), Bonferroni düzeltilmesi sonrasında hiçbir zaman aralığı bireysel olarak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizi, inme başlangıç zamanı ve başvuru NIHSS skorunun (OR: 1,202; %95 GA: 1,149-1,258; $p < 0,001$) IV tPA uygulanmasının bağımsız belirleyicileri olduğunu göstermiştir. Grup 1 (00:00-uyanma) hastaları ile karşılaştırıldığında, IV tPA alma olasılığının Grup 2'de (OR: 5,427; %95 GA: 2,478-11,886; $p < 0,001$), Grup 3'te (OR: 5,094; %95 GA: 2,231-11,630; $p < 0,001$) ve Grup 4'te (OR: 3,444; %95 GA: 1,474-8,043; $p = 0,004$) anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada, inme başlangıç zamanının vasküler risk profilleri, inme şiddeti, prognoz ve akut tedavi modaliteleri ile ilişkisini araştırdık. İskemik inmenin en sık uyanma ile 12:00 saatleri arasında (Grup 2) görüldüğünü saptadık. Grup 1'deki hastalara, diğer inme başlangıç gruplarına kıyasla IV tPA'nın anlamlı derecede daha az sıklıkla uygulandığını saptadık. Ayrıca, öğleden sonra başlayan (Grup 3) akut

Tablo 1. İskemik inme başlangıç zamanına göre hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Grup 1 00:00-Uyanma n=212	Grup 2 Uyanma-12:00 n=231	Grup 3 12:00-18:00 n=158	Grup 4 18:00-00:00 n=150	P değeri
Yaş, yıl, ortalama ± SS	69,43±13,73	72,19±12,76	70,97±13,18	66,99±13,67	0,762
Cinsiyet (Kadın), n (%)	92 (43,4)	116 (50,2)	67 (42,4)	63 (42)	0,292
GİA/İskemik inme, n (%)	9/203 (4,2/95,8)	31/200 (13,4/86,6)	11/147 (7/93)	11/139 (7,3/92,7)	0,004
İnme başlangıç mevsimi					
İlkbahar, n (%)	55 (25,9)	62 (26,8)	43 (27,2)	36 (24)	0,116
Yaz, n (%)	44 (20,8)	45 (19,5)	45 (28,5)	35 (23,3)	
Sonbahar, n (%)	52 (24,5)	58 (25,1)	46 (29,1)	44 (22)	
Kış, n (%)	61 (28,8)	66 (28,6)	24 (15,2)	35 (23,3)	
Risk faktörleri					
Hipertansiyon, n (%)	160 (75,5)	173 (74,9)	102 (64,6)*	119 (79,3)	0,02
Diabetes mellitus, n (%)	75 (35,2)	82 (35,5)	60 (38)	67 (44,7)	0,255
Atriyal fibrilasyon, n (%)	28 (13,2)	32 (13,9)	12 (7,6)	21 (14)	0,232
Hiperlipidemi, n (%)	59 (27,8)	46 (19,9)	30 (19)	27 (18)	0,071
KAH, n (%)	60 (28,3)	73 (31,6)	46 (29,1)	42 (28)	0,847
KKY, n (%)	21 (9,9)	22 (9,5)	11 (7)	20 (13,3)	0,313
Aktif kanser öyküsü, n (%)	4 (1,9)	7 (3)	11 (7)	2 (1,3)	0,029
Önceki inme/GİA öyküsü, n (%)	41 (19,3)	59 (25,5)	27 (17,1)	35 (23,3)	0,177
Sigara kullanımı, n (%)	17 (8)	25 (10,8)	14 (8,9)	9 (6)	0,419
Başvuru NIHSS, ortalama ± SS medyan (min-maks)	4,99±4,07 4 (0-20)	5,21±4,59 4 (0-21)	5,30±4,77 4 (0-24)	5,57±4,84 4 (0-24)	0,687
IV tPA, n (%)	9 (4,2)*	41 (17,7)	28 (17,7)	21 (14)	<0,001
Mekanik trombektomi, n (%)	4 (1,9)	16 (6,9)	7 (4,4)	9 (6)	0,08
Erken nörolojik kötüleşme, n (%)	16 (7,5)	21 (9,1)	19 (12)	16 (10,7)	0,499
Hastane içi mortalite, n (%)	16 (7,5)	34 (14,7)	20 (12,7)	19 (12,7)	0,123
Takip mRS Ortalama ± SS medyan (min-maks)	2,01±2,1 1 (0-6)	2,51±2,38 1 (0-6)	2,02±2,12 1 (0-6)	2,37±2,25 1 (0-6)	0,107
Takip mRS >3, n (%)	44 (20,7)	66 (28,6)	28 (17,7)	33 (22)	0,057
Takip mortalitesi, n (%)	35 (16,5)	49 (21,2)	25 (15,8)	25 (16,7)	0,453
Takip süresi (ay) Ortalama ± SS medyan (min-maks)	6,81±13,12 3 (0-120)	5,34±8,61 2 (0-84)	5,67±8,42 3 (0-90)	5,21±7,90 2 (0-72)	0,487
CCS sınıflaması, n (%)					
BAA	49 (23,1)	62 (26,8)	43 (27,2)	51 (34)	0,138
KE	84 (39,6)	67 (29)	56 (35,4)	46 (30,7)	
KAO	31 (14,6)	26 (11,3)	13 (8,2)	15 (10)	
Diğer nedenler	10 (4,7)	14 (6,1)	10 (6,3)	10 (6,7)	
Belirlenemeyen nedenler	38 (17,9)	62 (26,8)	36 (22,8)	28 (18,7)	

*: Bonferroni düzeltmesi sonrası istatistiksel olarak anlamlı farktan sorumlu grubu göstermektedir ($\alpha=0,05/8=0,00625$); KAH: koroner arter hastalığı; KKY: konjestif kalp yetmezliği; NIHSS: Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası; IV tPA: intravenöz doku plazminojen aktivatörü; mRS: modifiye Rankin skoru; CCS: Causative Classification System; BAA: büyük arter aterosklerozu; KE: kardiyoaortik emboli; KAO: küçük arter oklüzyonu; SS: standart sapma; GİA: geçici iskemik atak.

Tablo 2. İntravenöz tPA uygulanması ile ilişkili faktörler için çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizi

	OR	%95 GA	p değeri
İnme başlangıç zamanı			<0,001
Grup 1 (Referans)	1,000	-	-
Grup 2	5,427	2,478-11,886	<0,001
Grup 3	5,094	2,231-11,630	<0,001
Grup 4	3,444	1,474-8,043	0,004
Başvuru NIHSS	1,202	1,149-1,258	<0,001
Yaş (yıl)	0,984	0,966-1,001	0,072
Hipertansiyon	1,049	0,608-1,810	0,864
Aktif kanser öyküsü	1,269	0,418-3,857	0,674

GA: güven aralığı; IV tPA: intravenöz doku plazminojen aktivatörü; NIHSS: Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası; OR: Odds oranı.

iskemik inmeli hastalarda hipertansiyon prevalansının daha düşük olduğunu gözlemledik. Bununla birlikte, inme başlangıcının sirkadiyen zamanı ile mortalite oranları veya takipteki fonksiyonel sonuçlar arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Önceki çalışmaların çoğu, inme insidansında sabah pikini tutarlı şekilde bildirmiştir. Dört araştırma hastanesinden 1.167 iskemik inme hastasını içeren bir çalışmada, inme başlangıcının en sık 10:00 ile 12:00 saatleri arasında olduğu gösterilmiştir. İnsidans daha sonra öğleden sonra ve erken akşam saatleri boyunca kademeli olarak azalmış, en düşük inme başlangıç olasılığı ise akşam geç saatlerde, gece yarısından önce görülmüştür (7). Liou ve ark., 274 hastayı analiz etmiş ve iskemik inme insidansının en yüksek olduğu zamanın sabah 04:00 ile 08:00 saatleri arasında olduğunu bildirmiştir (4). Elliott ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde, en yüksek inme insidansının 06:00 ile 12:00 saatleri arasında olduğu rapor edilmiştir (3). Benzer şekilde, Fodor ve ark., 1.083 inme hastasını incelemiş ve tüm inme alt tiplerinde 06:00 ile 12:00 saatleri arasında bir pik gözlemlemiştir (5). Raj ve ark. da 06:00 ile 11:59 saatleri arasında inme başlangıcında anlamlı bir artış ve akşam saatlerinde en düşük insidansı bildirmiştir (8). Ripamonti ve ark. ise hem iskemik hem de hemorajik inmelerin sabah saatlerinde baskın olduğunu doğrulamış ve hipertansiyon ile atriyal fibrilasyon gibi risk faktörlerinin inme başlangıç zamanını etkilediğini öne sürmüştür (9). Öte yandan, Menéndez Albarracín ve ark. iskemik inmenin günün farklı zaman dilimleri boyunca eşit dağıldığını bildirmiştir (10). Bizim çalışmamızda da önceki bulguların çoğuyla uyumlu olarak, iskemik inmelerin en sık uyanma ile 12:00 saatleri arasında meydana geldiği saptanmıştır.

İskemik inmenin sirkadiyen varyasyonunun altında yatan olası patofizyolojik mekanizmalar multifaktöriyeldir. Günün erken saatleri; artmış sempatik aktivite, yükselmiş kan basıncı, artmış kardiyak aritmi insidansı, artmış trombosit agregabilitesi ve azalmış fibrinolitik aktivite ile karakterizedir. Bu fizyolojik değişiklikler birlikte, yalnızca akut tromboembolik olayları tetiklemeyle kalmayıp aynı zamanda genel inme sonuçlarını da etkileyebilecek protrombotik bir ortam oluşturur (1,3,4).

SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register) verilerinden elde edilen büyük çok merkezli bir analiz, IV tPA uygulanmasının gün içi ve haftalık dağılım paternlerini ve bunun hasta sonuçları üzerindeki etkisini incelemiştir. Buna göre, IV tPA tedavileri gündüz saatlerinde (08:00-19:59), gece saatlerine (20:00-07:59) kıyasla anlamlı derecede daha sık uygulanmıştır (11). Bizim çalışmamızda da gündüz saatlerinde daha yüksek IV tPA uygulama oranı, muhtemelen semptom başlangıç zamanının daha net bilinmesine bağlanabilir.

Her ne kadar dönüm noktası niteliğindeki WAKE-UP (2018) ve EXTEND (2019) çalışmaları, ileri görüntüleme kullanılarak inme tedavi yaklaşımını zaman temelli yaklaşımdan doku temelli yaklaşıma kaydırmış olsa da, bu protokollerin klinik pratiğe yaygın şekilde uygulanması hemen gerçekleşmemiştir (12,13). Bu nedenle, güncellenmiş doku temelli öneriler yayımlanmadan önce tedavi edilen hastalarda geleneksel zaman temelli kılavuzlara bağlı kalmaya devam edilmesi, uyanma inmelerinde IV tPA uygulama oranının anlamlı derecede düşük olmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Önceki çalışmalar, trombektomi işlemlerinin en sık sabah erken saatler ile öğle arasında gerçekleştirildiğini, en düşük sıklığın ise gece saatlerinde olduğunu göstermektedir (14-17). Wang ve ark., başlangıcı 00:00 ile 12:00 arasında olan ve endovasküler trombektomi uygulanan akut iskemik inme hastalarında üç aylık dönemde daha yüksek oranda iyi fonksiyonel sonuç elde edildiğini bildirmiştir (14). Benzer şekilde, diğer çalışmalar da sirkadiyen varyasyonun klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu ve öğleden sonra veya geç akşam saatlerinde başlayan inmelerde trombektomi sonrası fonksiyonel sonuçların daha kötü olduğunu göstermiştir (15-17).

Bizim çalışmamızda ise trombektomi sonrası prognoz ile inme başlangıç zaman grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, uyanma inmelerinde trombektomi oranının daha düşük olması, tedavi penceresinin aşılması ile ilişkili olabilir. Ancak bu bulgu, trombektomi uygulanan hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle dikkatle yorumlanmalıdır.

Liou ve ark., 04:00 ile 08:00 saatleri arasında başlayan inmelerin daha iyi fonksiyonel durum ile ilişkili olduğunu, 20:00 ile 24:00 saatleri arasında başlayan inmelerin ise daha kötü fonksiyonel sonuçlarla ilişkili olduğunu bildirmiştir (4). Buna karşılık, bizim çalışma popülasyonumuzda takipte mRS skoru >3 olan hastaların oranı uyanma ile 12:00 arasında başlayan inmelerde daha yüksek bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır.

Hipertansiyon, inme için en yaygın modifiye edilebilir risk faktörüdür ve kendisi de belirgin bir sirkadiyen varyasyon gösterir; sabah saatlerinde belirgin kan basıncı yükselmesi artmış inme riski ile ilişkilidir (18,19). İlginç olarak, öğleden sonra başlayan inmelerde aktif kanser sıklığının daha yüksek olması ve bu grupta hipertansiyon ile atriyal fibrilasyon prevalansının daha düşük olması, kanser hastalarında inmenin farklı patofizyolojik mekanizmalarla gelişebileceğini düşündürmektedir. Bu popülasyonda hiperkoagülabilité, endotelial disfonksiyon, sistemik enflamasyon ve değişmiş aktivite-dinlenme döngüleri tromboembolik olayların zamansal paternlerini etkileyebilir (20). Bilgilerimiz doğrultusunda, kanser ilişkili iskemik inme ile sirkadiyen ritim arasındaki ilişki yeterince araştırılmamış olup, gelecekteki çalışmalar için potansiyel bir alan oluşturmaktadır.

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları tek merkezli olması ve retrospektif tasarıma sahip olmasıdır. Ayrıca, uyanma inmelerinde IV tPA uygulama oranının düşük olması, hem semptom başlangıç zamanının belirsizliğini hem de çalışma döneminde doku temelli hasta seçiminin rutin olarak uygulanmamasını yansıtır olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamız, önceki çalışmaların çoğuyla uyumlu olarak, iskemik inmelerin en sık uyanma ile öğle saatleri arasında meydana geldiğini göstermiştir. Bununla birlikte, bazı diğer çalışmaların aksine, inme başlangıç zamanının mortalite oranları ve fonksiyonel sonuçlar üzerinde anlamlı bir etkisini saptamadık. Ayrıca, uyanma inmesi geçiren hastaların IV tPA alma olasılığının daha düşük olduğunu gösterdik; bu durum, bu engelin aşılması için optimize edilmiş sistemlere ve doku temelli yaklaşımın rutin pratiğe entegrasyonuna duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır. İskemik inme başlangıç zamanı, farklı komorbiditeler ve inme etiyojilerinden etkilenebilir. Bu bulgular, daha büyük örneklemli, prospektif ve çok merkezli çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (tarih: 20.08.2024, karar numarası: i07-552-24).

Bilgilendirilmiş Onam: Çalışma retrospektif nitelikte olduğundan, hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- ÖEY, MHS, CTI; Tasarım- NA, ÖEY, MHS, CTI; Denetleme- CTI, MHS; Malzemeler- NA, UB, CAG, HÇ, OT, ACE, FTKT, BÖ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- NA, MHS, UB, CAG, HÇ, OT, ACE, FTKT, BÖ; Analiz ve/veya Yorum- NA, MHS, ÖEY; Literatür Taraması- NA, MHS; Yazıyı Yazan- NA, MHS; Eleştirel İnceleme- ÖEY, MHS, CTI.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir dış finansman sağlanmamıştır.

Yazarlar, dil düzenleme ve çeviri konusunda OpenAI'nin GPT-5 (ChatGPT, OpenAI, San Francisco, CA, ABD) yazılımından yararlandıklarını belirtirler. Tüm bilimsel yorumlar, analizler ve sonuçlar yalnızca yazarlar tarafından yapılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Donkor ES. Stroke in the 21st century: a snapshot of the burden, epidemiology, and quality of life. *Stroke Res Treat.* 2018;2018:3238165. [\[Crossref\]](#)
2. Kamat PK, Khan MB, Smith C, Siddiqui S, Baban B, Dhandapani K, et al. The time dimension to stroke: circadian effects on stroke outcomes and mechanisms. *Neurochem Int.* 2023;162:105457. [\[Crossref\]](#)
3. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke.* 1998;29:992–996. [\[Crossref\]](#)
4. Liou LM, Lin HF, Tsai CL, Lin RT, Lai CL. Timing of stroke onset determines discharge-functional status but not stroke severity: a hospital-based study. *Kaohsiung J Med Sci.* 2013;29:32–36. [\[Crossref\]](#)
5. Fodor DM, Babiciu I, Perju-Dumbrava L. Circadian variation of stroke onset: a hospital-based study. *Clujul Med.* 2014;87:242–249. [\[Crossref\]](#)
6. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke.* 2007;38:2979–2984. [\[Crossref\]](#)
7. Marler JR, Price TR, Clark GL, Muller JE, Robertson T, Mohr JP, et al. Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke.* 1989;20:473–476. [\[Crossref\]](#)
8. Raj K, Bhatia R, Prasad K, Srivastava MV, Vishnubhatla S, Singh MB. Seasonal differences and circadian variation in stroke occurrence and stroke subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24:10–16. [\[Crossref\]](#)
9. Ripamonti L, Riva R, Maioli F, Zenesini C, Procaccianti G. Daily variation in the occurrence of different subtypes of stroke. *Stroke Res Treat.* 2017;2017:9091250. [\[Crossref\]](#)
10. Menéndez Albarracín A, Valls Carbó A, Rabaneda Lombarte N, Yugueros Baena B, Carbonell Gisbert J, Flores-Pina B, et al. Time of the day and season distribution among stroke code subtypes: differences between ischemic stroke, intracranial hemorrhage, and stroke mimic. *Front Neurol.* 2024;15:1372324. [\[Crossref\]](#)
11. Lorenzano S, Ahmed N, Tatlisumak T, Gomis M, Dávalos A, Mikulik R, et al. Within-day and weekly variations of thrombolysis in acute ischemic stroke: results from safe implementation of treatments in stroke-international stroke thrombolysis register. *Stroke.* 2014;45:176–184. [\[Crossref\]](#)
12. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med.* 2018;379:611–622. [\[Crossref\]](#)
13. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med.* 2019;380:1795–1803. [\[Crossref\]](#)
14. Wang X, Wang X, Ma J, Jia M, Wu L, Li W, et al. Association between the time of day at stroke onset and functional outcome of acute ischemic stroke patients treated with endovascular therapy. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2022;42:2191–2200. [\[Crossref\]](#)
15. Zhang M, Wang X, Chen X, Xu J, Guo W, Ren C, et al. Role of circadian rhythm changes on functional dependence despite successful reperfusion in patients with endovascular treatment. *Curr Neurovasc Res.* 2025;21:427–433. [\[Crossref\]](#)
16. Burbano VG, Wölfer TA, Vlegels N, Quandt F, Zimmermann H, Wischmann J, et al. Association of the time of day of EVT with clinical outcomes and benefit from successful recanalization after stroke. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023;10:1917–1923. [\[Crossref\]](#)
17. Hajdu SD, Kaesmacher J, Michel P, Sirimarco G, Knebel JF, Bartolini B, et al. Association of time of day when endovascular therapy for stroke starts and functional outcome. *Neurology.* 2021;96:e1124–e1136. [\[Crossref\]](#)
18. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation.* 2003;107:1401–1406. [\[Crossref\]](#)
19. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension.* 1996;27:130–135. [\[Crossref\]](#)
20. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Elkind MS, Panageas KS, et al. Association between incident cancer and subsequent stroke. *Ann Neurol.* 2015;77:291–300. [\[Crossref\]](#)