

# HEMORAJİK VE İSKEMİK SEREBROVASKÜLER OLAYLARDA RİSK FAKTÖRLERİ\*

Vesile ÖZTÜRK\*, Birsen ÇELİK\*\*, Görsev Gülmen YENER\*, Kürşad KUTLUK\*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı\*  
Alsancak Devlet Hastanesi\*\*

## ÖZET

Serebrovasküler olaylarda risk faktörlerinin belirlenmesi ve uygun sağaltım ile birincil koruma büyük önem taşımaktadır. Bu retrospektif çalışmada, Kasım 1992-Mayıs 1997 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Kliniği'nde yatarak tedavi görmüş ve "Serebrovasküler Hastalıklar Polikliniği"ne kayıtlı, yaşları 18-95 arasında değişen, 208 kadın, 330 erkek, toplam 538 serebrovasküler hastalık olgusunda risk faktörleri araştırılmıştır. Olguların 468'inin iskemik, 70'inin hemorajik strok olgusu olduğu görülmüştür. Risk faktörleri incelendiğinde, iskemik ve hemorajik strok olgularında sırasıyla hipertansiyon %57.3 ve %82.3, sigara içimi %44.4 ve %25.7, diabet %28.4 ve %21.4, obezite %28.0 ve %28.6, koroner arter hastalığı %22.2 ve %14.3, hiperlipidemi %21.8 ve %10, ailede strok öyküsü %15.4 ve %12.9, atrial fibrilasyon %12.2 ve %7.1, alkol kullanımı %9.6 ve %12.9, migren tipi vasküler baş ağrısı %0.9 ve %4.3 olarak saptanmıştır. İskemik ve hemorajik strok için benzer risk faktörleri söz konusu ise de patofizyolojilerindeki farklılığa bağlı olarak bazı faktörlerin iskemik, bazılarının hemorajik stroklar için daha ön plana geçtiği görülmektedir.

Bu retrospektif çalışmada kliniğimize serebrovasküler hastalık tablosu ile başvuran olgularda risk faktörleri ve strok tiplerine göre dağılımı incelenmiştir.

**Anahtar sözcükler:** İskemik, hemorajik, strok, risk

## SUMMARY

Estimating the risk factors and therapy in accordance with these factors have major importance in the primary prevention of cerebrovascular disease. In this retrospective study, we investigated risk factors in 538 cerebrovascular diseases patients who were registered to the Dokuz Eylül University Stroke Clinic and were hospitalized between the dates of November 1992 and November 1997. The age range was 18-95 years and there were 208 female and 330 male patients (total 538 patients). Out of 538 patients 468 had ischemic, 70 had hemorrhagic stroke. When looking at the risk factors in ischemic and hemorrhagic stroke cases respectively, hypertension was seen in 57.3% and 82.3%, smoking in 44.4% and 25.7%, diabetes mellitus in 28.4% and 21.4%, obesity in 28.0% and 28.6%, coronary artery disease in 22.2% and 14.3%, hyperlipidemia in 21.8% and 10%, stroke history in family in 15.4% and 12.9%, atrial fibrillation in 12.2% and 7.1%, alcohol usage in 9.6% and 12.9%, migraine headache in 0.9% and 4.3%. We compared our results with those in the literature.

**Key words:** Ischemic, hemorrhagic, stroke, risk

Serebrovasküler olaylar, toplumda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birini oluşturmakta ve ölüme neden olan hastalıklar içinde üçüncü sırada yer almaktadır. Risk

faktörleri ile ilgili araştırmalar ve sonuçta önlenebilir ya da tedavi edilebilir risk faktörlerine yönelik girişimler sayesinde, özellikle altmışlı yıllardan sonra serebrovasküler hastalıklara bağlı

\* 35. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

morbidite ve mortalitede belirgin azalma olmuştur. Genel popülasyonda hipertansiyon en önemli risk faktörü olarak belirlenmiştir (1-4). Hipertansiyon dışında diyabet, lipid anormallikleri, iskemik kalp hastalığı, atriyal fibrilasyon, obesite, sigara içimi, alkol alımı da diğer önemli risk faktörleridir (5-9). Bunların dışında serebrovasküler olaylarda risk faktörü olarak gösterilen, ama bağımsız birer risk faktörü olduğu kanıtlanmamış minör risk faktörleri de vardır. İskemik ve hemorajik strok için benzer risk faktörleri sözkonusu ise de patofizyolojilerindeki farklılığa bağlı olarak bazı faktörlerin iskemik, bazılarının hemorajik stroklar için daha ön plana geçtiği görülmektedir.

Bu retrospektif çalışmada kliniğimize serebrovasküler hastalık tablosu ile başvuran olgularda risk faktörleri ve strok tiplerine göre dağılımı incelenmiştir.

#### OLGULAR ve YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 1992 - Haziran 1997 tarihleri arasında, akut serebrovasküler olay tanısıyla kliniğimizde izlenmiş ve Serebrovasküler Hastalıklar polikliniğine kaydedilmiş 330 erkek, 208 kadın toplam 538 olgu alınmıştır. Araştırma için gerekli veriler, serebrovasküler olaylara ilişkin

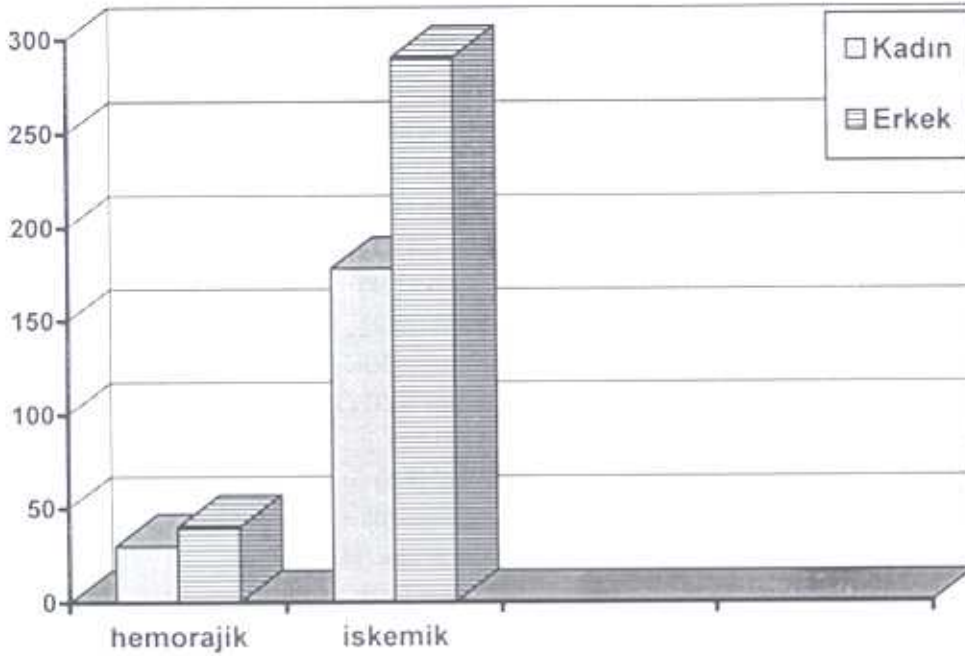
ayrıntılı klinik bilgi, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, laboratuvar ve nöroradyolojik görüntüleme bulgularının kaydedildiği "Serebrovasküler Hastalıklar Polikliniği" dosyalarının retrospektif olarak incelenmesiyle elde edilmiştir. Hemorajik serebrovasküler olaylar lokalizasyonlarına göre, iskemik serebrovasküler olaylar tutulan damara, infarkt ya da geçici iskemik atak oluşuna göre kendi içinde de alt gruplara ayrılarak risk faktörleri herbir grup için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Subaraknoid kanama geçiren olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### SONUÇLAR

Yaşları 18 ile 95 yıl arasında değişen, 208 kadın, 330 erkek, toplam 538 olgu çalışmaya alınmıştır. Olguların 468'inin iskemik, 70'inin hemorajik serebrovasküler olay (SVO) geçirmiş olduğu saptanmıştır. Olguların demografik özellikleri Tablo I ve Şekil 1'de gösterilmiştir. Hemorajik SVO'lu olguların demografik özellikleri ve hematomların yerleşimine göre sınıflandırılması Tablo II'de gösterilmiştir. İskemik SVO'lu olguların strok tiplerine göre dağılımı Tablo III'de, hemorajik ve iskemik SVO'da risk faktörleri Tablo IV'de ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tablo I: Olguların demografik özellikleri

		Kadın	Erkek	Toplam
Olgu	Hemorajik SVO	30	40	70
Sayı	İskemik SVO	178	290	468
Ortalama	Hemorajik SVO	61.3 ±2.4	62.2 ±1.56	62.5 ±12.5
Yaş	İskemik SVO	61.4 ±1.0	63.1 ±0.7	61.8 ±11.4



Şekil 1: Olguların demografik özellikleri.

Table II: Hemorajik SVO'lu olguların, hematomların yerleşimine göre dağılımı

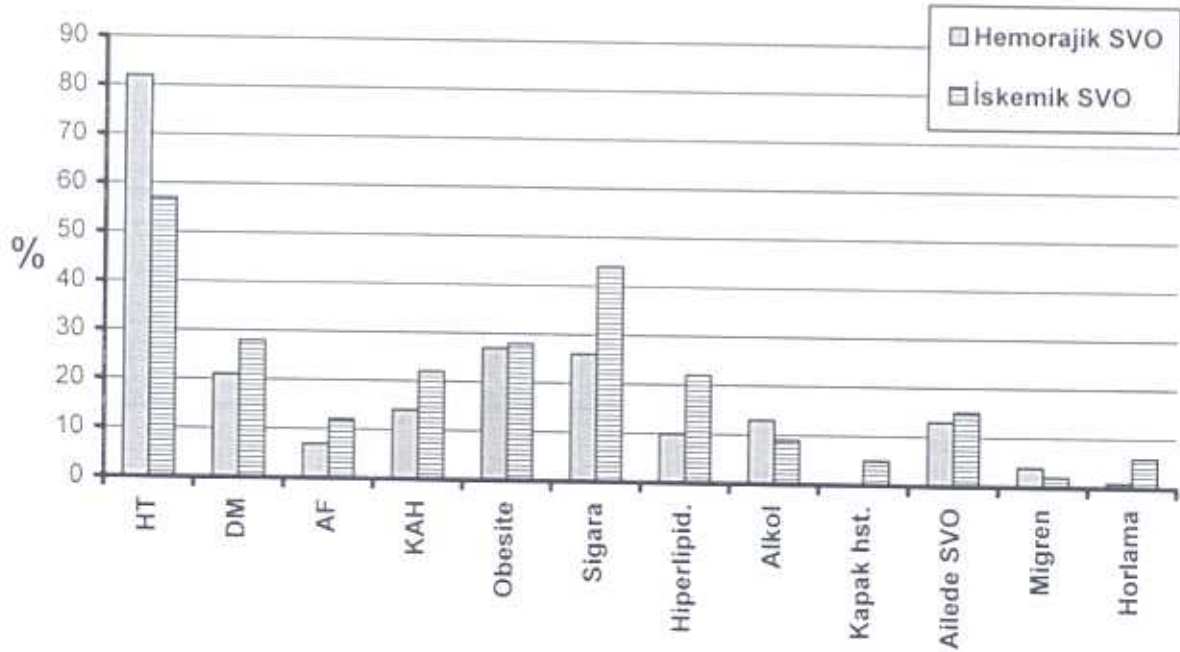
	Kadın (n)	Erkek (n)	Toplam (n)	Toplam (%)
Talamik	7	12	19	27.1
Kapsüler-bazal gangl.	13	13	26	37.1
Löber	7	9	16	22.9
Serebellar	3	2	5	7.1
Beyin sapı	-	4	4	5.7

Tablo III: İskemik SVO'lu olguların stroke tipine göre dağılımı

	Kadın (n)	Erkek (n)	Toplam (n)
Tek büyük damar infarktı	56	81	137
Hemorajik infarkt	6	7	13
Multipl büyük damar infarktı	3	10	13
Hemisferik GİA	20	23	43
VBI	11	15	26
Talamik infarkt	7	12	19
Kapsüler, bazal ganglion infarktı	35	68	103
Serebellar infarkt	1	3	4
Beyin sapı infarktı	15	18	33
Multipl Lakün	6	22	28
Yaygın damar hastalığı	18	31	49

Tablo IV : Hemorajik ve iskemik SVO'larda risk faktörleri. (HT:hipertansiyon, DM:diyabetes mellitus, AF:atriyal fibrilasyon, KAH:koroner arter hastalığı)

	Hemorajik SVO risk faktörü (%)	İskemik SVO risk faktörü (%)
1	HT (82.3)	HT (57.3)
2	Obesite (28.6)	Sigara (44.4)
3	Sigara (25.7)	DM (28.4)
4	DM (21.4)	Obesite (28)
5	KAH (14.3)	KAH (22.2)
6	Alkol (12.9)	Hiperlipidemi (21.8)
7	Ailede strok (12.9)	Ailede SVO (15.4)
8	Hiperlipidemi (10)	AF (12.2)
9	AF (7.1)	Alkol (9.6)
10	Migren (4.3)	Horlama (6)
11	Horlama (1.4)	Kapak hast. (4.7)
12		Migren (2.1)



Şekil 2: Hemorajik ve iskemik stroklarda risk faktörlerinin dağılımı (% olarak).

### TARTIŞMA

Bu çalışmada bölgemizde hemorajik ve iskemik serebrovasküler olay için risk faktörleri araştırılmış ve hipertansiyon, sigara kullanımı ve diyabetes mellitusun ilk sıralarda olduğu görülmüştür. Risk

faktörleri literatür bilgileri ışığında sırasıyla tartışılmıştır.

**Hipertansiyon (HT):** Hem hemorajik, hem iskemik SVO'lu olgularda hipertansiyonun birinci sırada yer alan ve bağımsız bir risk faktörü olduğu

daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (10,11). Strokta hipertansiyonun, hatta yalnızca sistolik hipertansiyonun bağımsız bir risk faktörü olduğu, erken ve etkin tedavi ile strok riskinin belirgin olarak azaltılabileceği bildirilmiştir (12-17). Sistolik arteriyel tansiyonun 160 mmHg ve üzerinde, diyastolik tansiyonun 95 mmHg ve üzerinde olmasıyla strok riskinin 3 kat arttığı gösterilmiştir. Literatürde iskemik stroklu olguların %48 ile 70'inde HT saptandığı ve bu olguların çoğunluğunun kronik hipertansif olgular olduğu bildirilmiştir (12,17-19). Hipertansiyonun, primer intraserebral hemorajide, özellikle rekürrent hemorajilerde en sık rastlanan risk faktörü olduğu belirtilmiş ve %64 ile %86 arasında değişen oranlar verilmiştir (20-24). Kumral ve ark.'nın çalışmasında da HT'nin strokta en önemli risk faktörü olduğu, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde iskemik strokta %63, hemorajik strokta %88 oranında rastlandığı bildirilmiştir (25). Bizim çalışmamızda, iskemik stroklarda %63, hemorajik stroklu olgularda %82.3 gibi çok yüksek oranda görülmesi, hipertansif hastaya yaklaşım ve tedavinin, başta hemorajik olmak üzere tüm SVO'ları önlemede ne derecede önemli olduğunu göstermektedir.

**Sigara içimi:** Sigara içen kadın ve erkeklerin içmeyenlere göre 1.5-2 kat fazla SVO riski taşıdıkları ve içilen sigara miktarı arttıkça bu riskin de arttığı, sigaranın SVO için bağımsız bir risk faktörü olduğu metaanalizlerle gösterilmiştir. Ayrıca prospektif epidemiyolojik çalışmalarda sigara içiminin bırakılmasıyla birlikte 2-4 yıl içinde yüksek SVO riskinin içmeyenlerle eşit düzeye geldiği görülmüştür (26-30). Etnik gruplara

göre de değişmekle birlikte, genel olarak strokta sigara içme öyküsü % 13-26 olarak bildirilmiş, hemorajik strokta daha düşük oranda rastlandığı belirtilmiştir (20,22,24). Bir başka çalışmada da hemorajik stroklu olguların %30'unda, iskemik stroklu olguların %45,6'ında sigara içme öyküsü olduğu saptanmıştır (19). Bizim çalışmamızda da iskemik strokta %44.4, hemorajik strokta %25.7 sigara içimi diğer ülkelerin verileriyle uyumludur. Ancak iskemik strokta % 17, hemorajik strokta %15 oran bildiren Kumral ve ark.'nın çalışmasına göre belirgin yüksek oluşu dikkat çekicidir. Bu verileri göz önüne aldığımızda SVO geçirenlerde ikincil koruma için, SVO geçirmeyenlerde ise özellikle diğer risk faktörleri de varsa birincil koruma için sigara içmenin bırakılması konusunda ısrarlı olunması gerektiği açıkça görülmektedir.

**Diyabetes Mellitus (DM):** Periferik, koroner ve serebral damarların ateroskleroza ve mikroangiopatisi DM'nin komplikasyonlarından. Mikrovasküler komplikasyonlar dışında, makrovasküler komplikasyonlara neden olduğu ve hem hemorajik, hem iskemik SVO riskinin diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre 2-4 kez yüksek olduğu gösterilmiştir (31,32). Çeşitli yayınlarda DM oranı iskemik strokta %15-35, hemorajik strokta % 9-27 olarak bildirilmiş, kan şekerinin regülasyonu ile diğer komplikasyonlar gibi strok riskinin de azaltılabileceği bildirilmiştir (15,17-20,22,23,25,33). Bizim çalışmamızda da iskemik strok için %28.4 oranı, hemorajik strok için %21 yüksek oran bildiren literatürlerle uyumludur ve DM'nin iskemik stroklarda üçüncü, hemorajik stroklarda dördüncü sırada olmak üzere her iki SVO grubu için de risk oluşturduğu

gösterilmiştir. Kan şekerinin kontrol altında olması ile DM'nin mikrovasküler komplikasyonları ve strok riskinin azaldığına ilişkin çalışma sonuçları ışığında DM'li olguların periyodik izlem ve tedavisinin önemini bir kez daha vurgulamak uygun olacaktır.

**Obesite:** Obesite olasılıkla glukoz toleransını bozarak, kan basıncını yükselterek, aterosklerotik lipidleri artırarak ve diğer aterosklerotik mekanizmalar üzerine etkiyle strok riskini arttırmaktadır (17,30). Obesitenin, özellikle santral obesitenin strok insidensini bağımsız bir faktör olarak arttırdığı gösterilmiştir (11). Olgularımızda obesitenin yüksek olduğunu görmekteyiz. Hemorajik stroklarda risk faktörü olarak ikinci sırada yer alması ise üzerinde durulması gereken bir konudur. Erken yaşta obesitenin önlenmesi ya da düzeltilmesiyle sonradan geriye dönüşü zor olan birtakım aterosklerotik mekanizmaların engellenmesi mümkün olacak ve önemli bir strok riski, beraberinde diğer bazı risklerle birlikte ortadan kalkacaktır.

**Koroner arter hastalığı (KAH):** Yapılan çalışmalarda, akut myokard infarktüsünden (MI) sonraki kısa süre içinde (birkaç gün-hafta sonrasında), olasılıkla intrakardiyak mural trombüsten kaynaklanan kardiyembolizm gelişme olasılığının yüksek olduğu saptanmış, akut MI ya da sessiz MI'den sonraki 10 yıl içinde strok gelişme olasılığı % 17-29 olarak bulunmuştur (30). Ayrıca SVO geçiren olgularda sık olarak diğer damarlar da etkilenmiş olduğundan koroner arter hastalığı oranı yüksektir ve SVO geçirenlerde en sık ölüme neden olan KAH'dır. Literatürde KAH olasılığı iskemik strokta %19-31, hemorajik strokta

%9-14 arasında bildirilmiştir (17-20,25,33). Bizim iskemik strokta %22.2, hemorajik strokta %14.3 KAH oranımız bu bilgilerle uyumludur. Sağlıklı bireylerin kardiyak yönden değerlendirilmesi, KAH'nin erken dönemde MI gelişmeden önce tanınması ve koruyucu önlemlerin alınması MI kadar, strok gelişme riskini de azaltacaktır.

Atriyal fibrilasyon (AF) ve kalp kapak hastalığı: Romatizmal kapak hastalığı ile birlikte valvuler ya da nonvalvuler AF'nin strok riskini 3-5 kat arttırdığı gösterilmiştir (19). Yaşlı hastalarda sık olarak karşılaşılan bir ritm bozukluğu olan AF, 70 yaş üzerindeki SVO'lu olguların %25'inde saptanmış ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak strok riskini arttırdığı gözlenmiştir (30,34). Ayrıca AF'li hastaların her yıl için %1-6 strok riskine sahip olduğu gösterilmiştir (35). Diğer çalışmalarda AF oranı iskemik strokta %11-58, hemorajik strokta %2-4 olarak gösterilmiştir (18-20,25,36). Çalışmamızda AF oranı iskemik SVO'da %12.2, hemorajik SVO'da %7.1 olarak bulunmuştur. Özellikle hastalarımızın yaş ortalaması göz önüne alındığında bu oranlar yüksektir. Çalışmamızda %4.7 gibi diğer risk faktörlerine göre düşük oranda saptadığımız kapak hastalarının özellikle genç-orta yaş strok hastalarında mutlaka aranması gereken bir risk faktörü olduğu unutulmamalıdır.

**Hiperlipidemi:** Koroner arter hastalığı ve ekstrakraniyal serebral arterlerin ateroskleroza için risk oluşturduğu kesin olarak gösterilmiş olmakla birlikte, serum kolesterol düzeyinin (özellikle total kolesterol / yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol oranı) SVO'ya etkisi tartışmalıdır. Çoğu bildiride yüksek kolesterol düzeyinin (özellikle

düşük HDL, yüksek LDL düzeyinin) strok için risk olduğu belirtilmekte. İskemik strokta %17-37, hemorajik strokta %6-35 oranında hiperkolesterolemi bildirilmektedir (17,19,20,25,33,36,37). Yüksek serum kolesterol düzeyinin strok riskini arttırdığına ilişkin bildiriler çoğunlukta da, son yıllarda yapılan iki büyük çalışmada serum kolesterol düzeyi ve strok insidensi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (30,38). Kolesterolün düşürülmesiyle strok insidensinin azaldığı ya da azalmadığı şeklinde çelişkili sonuçlar vardır (30,39,40). Hatta bazı literatürlerde serum kolesterol düzeyi düşük olanlarda (özellikle 160 mg/dl'nin altında olanlarda) hemorajik strok riskinin daha fazla olduğu bildirilmekte; düşük kolesterol düzeyinin arteriyel damar duvarını zayıflattığı, intraparakimal küçük arterlerin rüptürüne neden olduğu, eritrosit fragilitasını olumsuz etkilediği, arterionekroz geliştirdiği bildirilmektedir (24,41,42). Deneysel bir çalışmada da kolesterolün ratlarda medial nekroza karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (43). Tüm bunlarla birlikte hemorajik strok ve serum kolesterol düzeyi arasındaki ters ilişki nonlineerdir, erkek olgulara ve çok düşük kolesterol düzeyine sınırlıdır. Yüksek kolesterol düzeyinin koroner arter hastalığı için taşıdığı büyük riske karşın, hipokolesteroleminin hemorajik strok oluşturma riski oldukça küçüktür ve hiperkolesteroleminin tedavi edilmemesi için bir neden değildir. Bizim olgularımızdaki hiperkolesterolemi oranı literatürle uyumludur ve hiperlipideminin ciddi bir risk olduğunu ve tedavisinin gerekli olduğunu düşündürmektedir.

**Ailede strok öyküsü:** Ailede, özellikle de birinci derecede akrabalarda strok öyküsü, diğer risk

faktörleri elimine edildikten sonra bile tek başına risk faktörüdür (44). İskemik stroktan çok hemorajik stroklar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (26,45,46). Son yıllarda bu konuda genetik çalışmalar hızlanmış, CADASIL sendromu tanımlanmış, birçok ipucu elde edilmiş, ancak henüz kesin sonuçlara ulaşılamamıştır, kesin mekanizma bilinmemektedir (47,48). Kumral ve ark'nın çalışmasında da stroklu olguların ailelerinde strok öyküsü %5 oranında bulunmuştur (25). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz %15.4 ve %12.9 oldukça yüksek oranlardır ve genetik bir yatkınlığı desteklemektedir. Bu konuda yapılacak ileri epidemiyolojik ve genetik çalışmalara gereksinim vardır.

**Alkol kullanımı:** Alkolün iskemik strok üzerine etkisi alınan alkol miktarı ile direkt ilişkilidir. Fazla miktarda alınan alkolün KAH, iskemik strok ve buna bağlı ölümlere neden olduğu tartışmasız kabul edilirken, az ya da orta düzeyde alınan alkolün KAH ve iskemik strok insidensi üzerine olumlu etkileri üzerine görüşler tartışmalı olmakla birlikte giderek artmaktadır (15,17,22,49,50,51). Az ya da orta düzeyde alınan alkolün koruyucu etkisi alkolün HDL kolesterol, apolipoprotein A-I, A-II, düzeylerini, prostasiklin düzeyini, endojen doku plazminojen aktivatörü salınmasını arttırması, prostasiklin-tromboksan oranına olumlu etkisi, fibrinojen düzeyini azaltması, fibrinolitik aktiviteyi güçlendirmesi ile ilişkilidir (15,50-55). Alkolün iskemik stroğa katkısı ise, kardiyak aritmilerini indükleyerek ve kalp duvar hareketlerini bozarak serebral embolizme neden olması, hipertansiyonu indüklemesi, platelet agregasyonunu arttırması, pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu ve serebral kan

akımını azaltmasına bağlıdır (50,56). Hemorajik strok ve alkol ilişkisi ise lineerdir, hangi dozda olursa olsun alkol alımı hemorajik strok riskini artırır (50). Alkolün bu etkisi fibrinolizisi artırması, karaciğerde pıhtılaşma faktorlerinin üretimini azaltması, anormal fibrinojenlerin oluşumu, dissemine intravasküler koagülasyon ve hipertansiyonu indüklemesiyle açıklanabilir (50,57,58). Alkol alımından ya da bırakılmasından hemen sonra adrenerjik sistemin aktivasyonu, serebral kan akımı ve sistemik kan basıncındaki ani yükselmenin intraserebral hemoraji patogeneğinde önemli olduğu bildirilmiştir (58,59). Özellikle rekürrent hemorajilerde alkol kullanımının önemli bir risk olduğu, olguların %14'ünde rastlandığı bildirilmiştir (22). Alınan alkol miktarı dikkate alınmamış olmakla birlikte bizim olgularımızda hemorajik strokta alkol alımının daha yüksek olduğu literatür bilgileriyle uyumludur.

**Migren:** Özellikle sigara içen ve oral kontraseptif kullanan kadınlarda migren SVO için bir risk faktörüdür. Genç stroklar içinde migrene bağlı SVO'nun %25 olduğu bildirilmiştir (60). Ancak tipik migren ağrısıyla birlikte olsa da , migrenli bir hastada diğer risk faktörleri araştırılıp dışlandıktan sonra olayın migrene bağlı olduğu kabul edilmelidir. Migrene bağlı absolu riskin çok büyük olmadığı bildirilmiş, stroklu olgularda migren %1-26 arasında değişen oranlarda verilmiştir (19,25). Son yıllarda migren-strok fizyopatolojisine ilişkin genetik araştırmalar yapılmakta olup, mitokondriyal DNA mutasyonunun önemli olduğunu bildiren yayınlar vardır (61). Bizim olgularımızda migrene düşük oranda rastlanması yalnızca genç stroklu olguları almamamızdan ya da çalışmanın retrospektif oluşundan kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızdaki migren olgularının tümünde aynı zamanda en az bir risk faktörünün daha olduğu saptanmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Kubota M, Yamaura A, Ono J, et al. Is family history an independent risk factor for stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62: 66-70.
2. Lindegard B, Hillbom M. Associations between brain infarction, diabetes and alcoholism: observations from the Gothenburg population cohort study. *Acta Neurol Scand* 1987; 75:185-200.
3. Phillips S J, Whisnant J P. Hypertension and the brain. *Arch Intern Med* 1992; 152: 938-945.
4. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298: 789-794.
5. Falsom A R, Prineas R J, Kaye S A, et al. Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. *Stroke* 1990; 21: 701-706.
6. Hart R G, Kanter M C. Hematologic disorders and ischemic stroke. A selective review. *Stroke* 1990; 21: 1111-1121.
7. Higa M, Davanipour Z. Smoking and stroke. *Neuroepidemiology* 1991; 10: 211-222.
8. Love B B, Biller J, Jones M P, et al. Cigarette smoking: a risk factor for cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol* 1990; 47: 693-708.
9. Omae T, Ueda K. Editorial review. Hypertension



- and cerebrovascular disease- the Japanese experience. *Hypertension* 1988; 6: 343-349.
10. Amery A, Birkenhager W, Brixko P et al. Mortality and morbidity results from European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *Lancet* 1985;1:1349.
  11. Wolf P A, Cobb J L, D' Agostino R B. Epidemiology of stroke. Edit by Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. In: *Stroke*, Churchill Livingstone, New York, 1992: 3-27.
  12. Britton M, Carlsson A, deFaire U. Blood pressure course in patient with acute stroke and matched control. *Stroke* 1986; 17: 861-864.
  13. Fagan SC. Management of hypertension in stroke. Edit. by Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesj Bo K, Weir B. In: *Primer on cerebrovascular diseases*, Academic Press, London 1997:687-689.
  14. Collins R, Peto R, Macmahon S et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. 2. Short term reduction in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context; *Lancet* 1990;335:827-838.
  15. Sacco R L. Risk factors, outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke. *Neurology* 1997; 49 (Suppl 4): S39-S44.
  16. Berger K, Schulte H, Stogbauer F, Assmann G. Incidence and risk factors for stroke in an occupational Cohort. The PROCAM Study. *Stroke* 1998; 29: 1562-1566.
  17. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, et al. Risk factors. *Stroke* 1997; 28: 1507-1517.
  18. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The lausanne stroke registry: Analysis of 1 000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19: 1083-1092.
  19. Bornstein NM, Aronovich BD, Karepov VG, Gur AY, Treves TA, Oved M, Korczyn AD. The Tel Aviv stroke registry. 3600 consecutive patients. *Stroke* 1997; 27: 1770-1773.
  20. Foulkes MA, Wolf A, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The stroke data bank: Design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* 1988;19:547-554.
  21. Arakawa S, Saku Y, Ibayashi S, Nagao T, Fujishima M. Blood pressure control and recurrence of hypertensive brain hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 1806-1809.
  22. Gonzalez-Duarte A, Cantu C, Ruiz-Sandoval JL, Barinagarrementeria F. Recurrent primary cerebral hemorrhage: Frequency, mechanisms, and prognosis. *Stroke* 1998; 29: 1802-1805
  23. Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, Sorensen PS, Boas J, Somnier F, et al. Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. *Stroke* 1988; 19: 1345-1353.
  24. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well-controlled hypertension. *Stroke* 1996; 27: 2020-2025.
  25. Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A, Sirin H, Vardarli E, Pehlivan M. The Ege stroke registry: A hospital-based study in the Aegean Region, Izmir, Turkey. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:278-288.
  26. Abbott R D, Yin Yin M A, Reed D M, et al. Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986: 315; 717.
  27. Colditz G A, Bonita R, Stampfer M J, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988: 318; 937.
  28. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation

- between cigarette smoking and stroke. *Br Med J* 1989; 298: 789.
29. Wolf P A, D' Agostino R B, Kannel W B et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: The Framingham Study. *JAMA* 1988; 259: 1025.
30. Wolf P A. Epidemiology and risk factor management. Edit. by Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, Weir B. In: *Primer on cerebrovascular diseases*. Academic Press, London 1997:751-757.
31. UK Prospective Diabetes Study Group. UK prospective diabetes study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: A progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249-1258.
32. Whitehouse F W. Management of diabetes in stroke. Edit. by Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, Weir B. In: *Primer on cerebrovascular diseases*. Academic Press, London. 1997: 689-691.
33. Bogousslavsky J, Castillo V, Kumral E, Henriques I, Van Melle G. Stroke subtypes and hypertension. Primary hemorrhage vs infarction, large-vs small-artery disease. *Arc Neurol*. 1996; 53: 265-269.
34. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-1457.
35. Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 1998; 51: 674-681.
36. Simons LA, McCallum J, Friedlander Y, Simons J. Risk factors for ischemic stroke. Dubbo study of elderly. *Stroke* 1998; 29: 1341-1346.
37. Tanne D, Yaari S, Gouldbourt U. High-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic stroke mortality. A 21 year follow-up of 8586 men from the Israeli ischemic heart disease study. *Stroke* 1997; 28: 83-87.
38. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13000 Strokes in 450000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647-1653.
39. Byington R P, Jukema J W, Salonen J T, et al. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy: Pooled analysis of clinical events of the pravastatin atherosclerosis intervention program. *Circulation* 1995; 92: 2419-2425.
40. Murai A, Tanaka T, Miyahara T, et al. Lipoprotein abnormalities in the pathogenesis of cerebral infarction and transient ischemic attack. *Stroke* 1981; 12: 167-72.
41. Yano K, Reed DM, MacLean CJ. Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu heart program. *Stroke* 1989;20:1460-1465.
42. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350 977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 904-910.
43. Yamori Y, Horie R, Ohtaka M, Nara Y, Fukase M. effect of hypercholesterolaemic diet on the incidence of cerebrovascular and myocardial lesions in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1976;205-208.
44. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke: Framingham Study. *Stroke*. 1993; 24:1366-1371.
45. Brass L M, Shaker A. Family history in patients

- with transient ischemic attacks. *Stroke* 1991; 22: 837-841.
46. Graffagnino C, Gasecki A P, Doig G S, et al. The importance of family history in cerebrovascular disease. *Stroke* 1994; 25: 1599-604.
47. Rastenyte D, Tuomilehto J, sarti C. Genetics of stroke- a review. *J Neurol Sci* 1998;153:132-145.
48. Elbaz A, Amarenco P. Genetic susceptibility and ischaemic stroke. *Cur Opin in Neurol* 1999; 12: 47-55.
49. Camargo CA. Moderate alcohol consumption and stroke. The epidemiologic evidence. *Stroke* 1989; 20: 1611-1626.
50. Gorelick PB. The status of alcohol as a risk factor for stroke. *Stroke* 1989; 20: 1607-1610.
51. Palomaki H, Kaste M. Regular light-to-moderate intake of alcohol and the risk of ischemic stroke. Is there a beneficial effect? *Stroke* 1993; 24: 1828-1832.
52. Landolli R, Steiner M. Ethanol raises prostacyclin in vivo and iv vitro. *Blood* 1984; 64: 679-682.
53. Meade TW, Chakrabarti R, Haines AP, North WRS, Stirling Y. Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. *BMJ* 1979; 278: 153-156.
54. Laug WE. Ethyl alcohol enhances plasminogen activator secretion by endothelial cells. *JAMA* 1983; 250: 772-7776.
55. Camargo CA Jr, Williams PT, Vranizan KM, Albers JJ, Wood PD. The effects of moderate alcohol intake on serum apolipoproteins A-I and A-II. *JAMA* 1985; 253: 2854-2857.
56. Hillbom ME. What supports the role of alcohol as a risk factor for stroke? *Acta Neurol Scand* 1987; 93-106.
57. Niizuma H, Suzuki J, Yonemitsu T, Otsuki T. Spontaneous intracerebral hemorrhage and liver dysfunction. *Stroke*. 1988; 19: 852-856.
58. Weisberg LA. Alcoholic intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1988; 19: 1565-1569.
59. Caplan LR. Intracerebral hemorrhage revised. *Neurology*. 1988; 38: 624-627.
60. Broderick J P. Stroke and migraine. Edit. by Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesj Bo K, Weir B. In: Primer on cerebrovascular diseases Academic Press, London 1997: 333-335.
61. Ojaimi J, Katsabanis S, Bower S, Quigley A, Byrne E. Mitochondrial DNA in stroke and migraine with aura. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 102-106.