

TÜRKİYE'DE BEYİN DAMAR HASTALIKLARI İÇİN MAJÖR RİSK FAKTÖRLERİ: TÜRK ÇOK MERKEZLİ STROK ÇALIŞMASI

Gazi ÖZDEMİR, Serhat ÖZKAN, Nevzat UZUNER, Özcan ÖZDEMİR, Demet GÜCÜYENER

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D., Eskişehir

ÖZET

Türkiye genelinde, serebrovasküler olayların (SVO) dağılımı ve risk faktörlerini belirlemek amacıyla Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği'nin koordinatörlüğünde çok merkezli hastane zemininde bu çalışma planlandı. Çalışmaya 24 tıp fakültesi ile eğitim veren 16 devlet ve SSK hastanesi katıldı. Tüm veriler standart bir forma kaydedilerek dernek merkezinde toplandı ve sonuçlar istatistik olarak incelendi. İskemik SVO oranı %71,2 olarak bulunurken; bu hastalarda arteriyel hipertansiyon, SVO (İnfarkt veya GİA) öyküsü, diabetes mellitus, atriyal fibrilasyon, hiperkolesterolemi, yüksek hematokrit değerleri ve kalp yetmezliği anlamlı risk faktörleriydi. Rastlanma oranı %28,8 olan hemorajik SVO için anlamlı tespit edilen risk faktörleri ise; arteriyel hipertansiyon, öyküde SVO bulunması, hiperkolesterolemi, hiperfibrinojenemi, yüksek hematokrit değerleri ve kalp yetmezliği idi. Elde edilen sonuçlar Türkiye'deki risk faktörlerinin diğer ülkelere göre farklılığını göstermektedir ve ülkemizde farklı profilaktik tedavi yaklaşımlarının önemini vurgulamaktadır.

MAJOR RISK FACTORS FOR CEREBROVASCULAR DISEASE IN TURKEY: TURKISH MULTI-CENTRIC STROKE TRIAL RESULTS

This hospital-based multi-centric stroke trial was designed under the coordination of Turkish Cerebrovascular Disease Society to investigate the risk factors for stroke all over Turkey. Twenty-four medical faculties and 16 government hospitals were participated. All data, noted to standart forms, were sent to the society center by the participants and were analyzed statistically. While the ratio of ischemic stroke was 71.2%, major risk factors were arterial hipertension, previous stroke and/or TIA story, diabetes mellitus, atrial fibrillation, hypercholesterolemia, high hematocrit values and heart failure. Significant risk factors for hemorrhagic stroke (28,8 % of all stroke types) were arterial hipertension, previous stroke and/or TIA story, hypercholesterolemia, hyperfibrinogenemia, high hematocrit values and heart failure. These results are meaningful for the difference of risk factors for stroke than the other countries and suggests different profilactic medications in our country.

GİRİŞ

Serebrovasküler olaylar (SVO), tüm dünyada mortalite ve morbidite nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Akut iskemik SVO için son dönemde geliştirilen yeni tedavi seçenekleri umut verici olmakla birlikte, belirli özellikleri olan sınırlı sayıdaki hastaya uygulanabilirlikleri nedeniyle yeterli düzeyde değildir (1). SVO'nun kişi ve toplum üzerine zarar verici etkilerinin giderilmesinde, halen en önemli mücadele, risk faktörlerinin belirlenmesi ve bunlara yönelik tedavilerin uygulanması gibi gözükmektedir.

Türkiye'de SVO sıklığı 100.000'de 176 olarak bildirilmektedir ve bu her yıl 125.000 yeni hasta anlamına gelmektedir (2,3). Bildirilen mortalite oranı ise %24'tür. Risk faktörlerinin tanımlanması ve kontrolü büyük olasılıkla bu oranları azaltıcı etki gösterecektir (4,5). Gelişmiş ülkelerde SVO risk faktörleri ayrıntılı olarak tanımlanmış olmasına karşın, Türkiye'de ülke genelini kapsayan bir çalışma bulunmamaktadır (6-10). Bu nedenle, Türkiye genelinde, değişik coğrafi bölgeleri kapsayan, hastane zemininde SVO risk faktörlerini tanımlamak amacıyla bu çalışmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, merkezi Eskişehir'de bulunan Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği koordinatörlüğünde, 24 tıp fakültesi nöroloji anabilim dalı ile eğitim veren 16 devlet ve SSK hastanesi nöroloji kliniği katıldı (katılımcılar ekte sunulmuştur). Bir Temmuz 1995 - 1 Temmuz 1996 tarihleri arasında bu merkezlere başvuran 3100 ardışık SVO (İnfarkt, GİA ve hemoraji) ile bu hastanelerden sağlanan nörolojik hastalık öyküsü olmayan 1363 kontrol olgusu çalışmaya alındı. Hastaların tıbbi öyküsü, geliş şikayetleri, yaşı, cinsiyeti, nörolojik muayene özeti, çekilen BBT ve/veya MRG sonuçları, rutin tam kan sayımı, biyokimya, elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO) incelemeleri, taşıdıkları risk faktörleri - iskemik SVO (infarkt veya GİA) öyküsü, hipertansiyon, Diabetes Mellitus, atriyal fibrilasyon (AF), prostatik kalp kapağı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, hiperkolesterolemi, hiperfibrinojenemi, hematokrit yüksekliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), alkol kullanımı, halen sigara içimi, obezite - çalışmaya katılan merkezler tarafından standart bir forma kaydedildi ve veriler çalışma merkezinde (Türk

Beyin Damar Hastalıkları Derneği, Eskişehir) toplandı.

Risk faktörleri klinik muayene, tanısal laboratuvar incelemeleri ve tıbbi kayıtlara dayandırıldı.

Diabetes mellitus tanısı, tekrarlanan açlık kan şekeri ölçümlerinde >120mg/dl kan şekeri değerleri olan veya tıbbi kayıtlarında diabetes mellitus tanısı olan hastalar için kaydedildi.

AF tanısı EKG kayıtlamalarına göre konuldu. Koroner arter hastalığı tanısı da, EKG kayıtları veya tıbbi kayıtlar ve efor anginası tarifleyen hastalar için kaydedildi. Kalp yetmezliği tanısı EKO ve tıbbi kayıtlara dayandırıldı.

Hiperkolesterolemi biyokimyasal incelemede >200mg/dl'lik değerler için kullanıldı. Hiperfibrinojenemi strok sonrası yapılan laboratuvar incelemede >200 mg/dl değerler için kaydedildi. Hematokrit yüksekliği için >%42'lik değerler kabul edildi.

KOAH hastaların tıbbi kayıtları ve fizik muayeneleriyle elde edilen veriler ile tanımlandı.

Alkol kullanım öyküsü alınırken hastalar hiç alkol kullanmamış ve kullanmış olarak ayrıldı. Alınan alkol miktarı kaydedilmesine karşın bu incelemede miktarlar göz önünde tutulmadı.

Obesite tanımı, hesaplanan vücut kütle indeksinin >25 olması durumunda kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Grup ortalamaları için t-test, grup oranları için ki kare testleri kullanıldı. Her bir risk faktörü ile ilişkili tekler oranı için tek-değişkenli ve çoklu lojistik regresyon analizleri kullanıldı. Ystatistiksel anlamlılık için p<0,05 değeri kabul edildi. Hesaplamalar, bir istatistik software paket programı ile yapıldı (Windows için Minitab 12).

SONUÇLAR

Hastalar ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş yönünden anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 1).

Tablo 1: Strok hastaları ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları

Yaş	Erkek		Bayan		Toplam							
	Kontrol	Hastalar	Kontrol	Hastalar	Kontrol	Hastalar	Kontrol	Hastalar				
n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
64>	350	58.8	890	56.0	391	55.8	710	47	741	54.4	1600	51.6
64<	313	47.2	701	44	309	44.1	799	53	622	45.6	1500	48.4
Toplam	663	48.6	1591	51.3	700	51.4	1509	48.7	1363	100	3100	100

SVO grubunda iskemi oranı %71,2 (%5,1 TIA ve %66,1 infarkt) hemoraji oranı ise %28,8 idi. Bu değerler erkek ve bayan hastalar arasında yaklaşık yakın oranlardaydı (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların strok tipleri ve alttipleri

	n	%	Erkek	Bayan
İskemi	2206	71.2	1083 (49)	1123 (51)
GIA	166	5.1		
İnfarkt	2040	66.1		
Hemoraji	894	28.8	427 (47.8)	467 (52.2)

Altmış dört yaşın üzeri yaşlarda serebral infarkt (Sİ) oranı bayanlarda (%56,4) erkeklere (%46,7) göre ve 64 altı yaş gruplarına göre daha fazlaydı. Altmış dört yaşın altında erkeklerde hemorajik SVO oranı (%60,1) bayanlara göre (%51,3) ve 60 yaşın üstündekilere göre daha fazlaydı (Tablo 3). Ancak bu farklılıklar istatistiksel anlamlılık göstermemekteydi.

Tablo 3: Yaş gruplarına göre iskemi ve hemoraji oranları

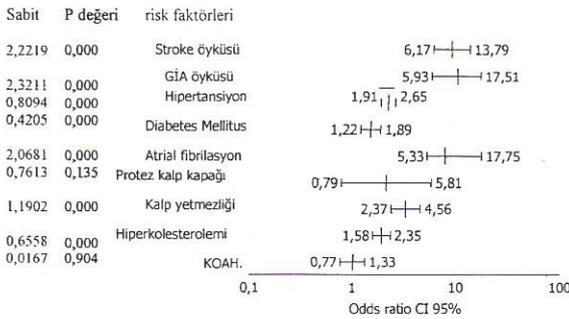
Yaş	İnfarkt				Hemoraji							
	Erkek	Bayan	Toplam	Toplam	Erkek	Bayan	Toplam	Toplam				
n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
64>	551	53.2	439	43.7	990	48.5	281	60.2	219	51.3	500	55.9
64<	483	46.7	567	56.4	1050	51.5	186	39.8	208	48.7	394	44.1
Toplam	1034	50.7	1006	49.3	2040	100.0	467	52.2	894	47.8	894	100.0

Tablo 4: İskemik ve hemorajik stroklu hastalar ile kontrol grubundaki risk faktörlerinin dağılımı.

Risk faktörleri	İnfarktli hastalar n=2040		Hemorajik stroklu hastalar n=894		Kontroller n=1363	
	No.	%	No.	%	No.	%
Erkek cinsiyet	1034	50,7	462	52,2	663	48,6
Halen çalışıyor olmak	32	1,6	14	1,6	250	18,3
Geçirilmiş strok	430	21,1	156	17,4	28	2,1
Geçirilmiş GIA	250	12,3	25	2,8	15	1,1
Hipertansiyon	1280	62,7	708	79,2	456	33,5
Diabetes Mellitus	472	23,1	107	12,0	171	12,5
Atrial fibrilasyon	384	18,8	44	4,9	30	2,2
Protez kalp kapağı	29	1,4	1	0,1	6	0,4
Koroner arter hastalığı	284	13,9	55	6,2	169	12,4
Kalp yetmezliği	346	17,0	91	10,2	52	3,8
Hiperkolesterolemi	847	41,5	346	38,7	270	19,8
Hiperfibrinojenemi	18	0,9	30	3,4	8	0,6
Yüksek hematokrit	351	17,2	124	13,9	59	4,3
KOAH	231	11,3	65	7,3	121	8,9
Sigara içimi	638	31,3	225	25,2	463	34,0
Alkol kullanımı	216	10,6	67	7,5	143	10,5
Obesite	1018	49,9	453	50,7	719	52,8

Tablo 4’de hem iskemik hem de hemorajik strok için risk faktörlerinin dağılımı gösterilmiştir. İskemik strok hastalarında kontrol grubuna göre en sık risk faktörleri; arteriyel hipertansiyon (%62,7), öyküde SVO (Infarkt veya TIA) (%33,4), diabetes mellitus (23,1), atriyal fibrilasyon (%18,8), hiperkolesterolemi (%41,5), yüksek hematokrit değerleri (%17,2) ve kalp yetmezliği (%17) idi. Benzer olarak, hemorajik strok hastalarında da arteriyel hipertansiyon (%79,2), öyküde SVO bulunması (20,2), hiperkolesterolemi (%78,7), hiperfibrinojenemi (%3,4), yüksek hematokrit değerleri (%13,9) ve kalp yetmezliği (%10,2) kontrol grubuna göre daha sıktı.

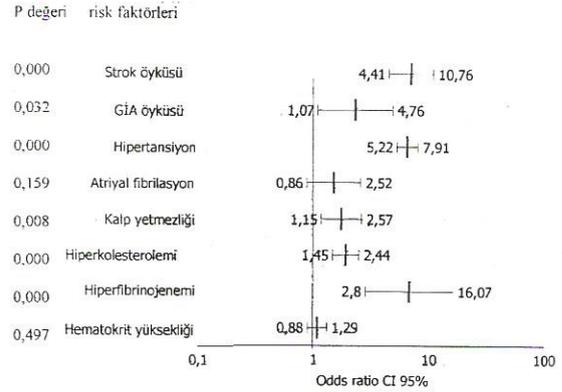
Tek değişken lojistik regresyon analizinde, hipertansiyon (katsayı 1,209; $p<0,0001$), öyküde serabral infarkt bulunması (katsayı 2,544; $p<0,001$), öyküde TIA bulunması (katsayı 2,529; $p<0,0001$), diabetes mellitus (katsayı 0,741; $p<0,0001$), AF (sabit 2,333; $p<0,0001$), protez kalp kapağı (katsayı 1,182; $p<0,008$), kalp yetmezliği (katsayı 1,639; $p<0,0001$), hiperkolesterolemi (katsayı 1,056; $p<0,0001$), ve KOAH (katsayı 0,271; $p<0,023$) sıklığı istatistiksel anlamlı olarak iskemik stroklu hastalarda daha fazlaydı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandığında (figür 1), bağımsız olarak anlamlı kalan risk faktörleri hipertansiyon, öyküde SVO bulunması (infarkt veya TIA), diabetes mellitus, AF, kalp yetmezliği, ve hiperkolesterolemi idi.



Figür 1: İskemik strokta tespit edilen risk faktörleri için çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

Tek değişken lojistik regresyon analizinde, hipertansiyon (katsayı 2,024; $p<0,0001$), öyküde serebral infarkt bulunması (katsayı 2,31; $p<0,001$), öyküde TIA bulunması (katsayı 0,949; $p<0,005$), kalp yetmezliği (katsayı 1,049; $p<0,0001$), hiperkolesterolemi (katsayı 0,938; $p<0,0001$), ve hiperfibrinojenemi (katsayı 1,772; $p<0,0001$) hemorajik strok ile istatistiksel anlamlı ilişki içindeydi. çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandığında (Figür 2), bağımsız olarak anlamlı kalan risk faktörleri hipertansiyon, öyküde

serabral infarkt bulunması, öyküde TIA bulunması, kalp yetmezliği, hiperkolesterolemi ve hiperfibrinojenemi idi.



Figür 2: Hemorajik strokta tespit edilen risk faktörleri için çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

TARTIŞMA

Bir yıl süresince çalışmada 3100 SVO hastası ve 1363 kontrol olgusu incelendi. SVO hastalarında subtiplere göre inceleme sonuçları - %71.2 iskemik, %28.8 hemorajik - diğer birçok ülke verilerinden farklılık göstermekteydi. İskemik SVO oranı Framingham çalışmasında %85, Çin’de %82.2, ABD’de %89, İsrail’de ise %92 olarak bildirilmektedir (11-14). Bu oranlara göre Türkiye’de hemoraji oranı daha fazla gözükmektedir. Bizim sonuçlarımız Japonya’dan (%75 iskemi) bildirilen sonuçlar ile benzerlik göstermektedir (15). Bu veriler SVO subtipleri üzerine bölgesel ve etnik faktörlerin etkisini düşündürmektedir.

Yaş gruplarına göre inceleme yapıldığında, 64 yaş sonrası iskemik SVO oranının bayanlarda yükseldiği tespit edildi. Daha önceki yaş gruplarında bu oran erkeklerde daha fazla idi. Sonuçlar, hastane zemininde toplum bazında olmayan bir çalışmadan elde edilmiş olmasına ve prevalans hakkında kesin bilgiler vermemesine karşın, cinsiyete bağlı SVO dağılımlarını inceleyen önceki çalışmaların verileri ile farklılık göstermektedir (16,17). 64 yaşın üzerindeki SVO riskinin kadınlarda erkeklere yaklaştığı bilinmesine rağmen, riskin erkeklere göre daha yükseldiğini gösteren başka çalışma yoktur. Bu da Türk toplumundaki farklılığı göstermektedir.

İskemik SVO hastalarında hipertansiyon en sık tespit edilen risk faktörüydü. Bu da daha önce yayınlanmış olan çalışmaların verileri ile paralellik göstermekteydi. Tüm SVO’larda hipertansiyon %70 oranında bildirilmektedir (18). Çalışmamızda sistolik ve diastolik hipertansiyon ayrı ayrı incelenmemiş olmasına rağmen, sistolik

hipertansiyonun iskemik SVO riskini daha da artırdığı bilinmektedir (19,20). Hemorajik SVO'da arteriyel hipertansiyon en sık rastlanan risk faktörüydü. Bu sonuçlar da göstermektedir ki; hipertansiyon ile mücadele en önemli SVO önleme tedavisidir. MacMahon ve ark. (17) hipertansiyon tedavisinin SVO geçirme üzerine etkisini inceleyen 17 çalışmanın metanalizini yaptıklarında, hipertansiyonun kontrol edilmesi ile tüm SVO'ların oranında %38, fatal SVO'larda ise %38 azalma olduğunu tespit etmişlerdir (19). Türk toplumu için de hipertansiyon önemli bir SVO risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır ve hipertansiyon ile mücadele SVO ile ilgilenen tüm klinisyenler için temel çaba olmalı gibi gözükmektedir.

Öyküde GİA veya serebral infarkt öyküsü olması tüm SVO'lar için ikinci sırada yer alan risk faktörüydü. GİA geçiren hastalarda kalıcı SVO gelişme oranı %4 olup, tüm kardiyovasküler riskler dışlandığında, GİA geçirmiş olmak anlamlı risk faktörleri arasındadır (21). Bu sonuçlar da, iskemik SVO geçirmiş olgularda sekonder profilaksinin yeterli düzeyde yapılmadığı veya tanımlanamamış risk faktörleri olabileceğini akla getirmektedir.

Diabetes mellitus, bu hastalık ile sıklıkla birlikte bulunan hipertansiyon, dislipidemi, obesite gibi kardiyovasküler risk faktörleri dışlandığında, tüm SVO'lar için bağımsız bir risk faktörüdür (22,23). Çalışmamızda da bu yakın ilişki anlamlı düzeyde tespit edilmiştir. Diabetes mellitus hastalarının tespiti ve kan glukoz düzeylerinin normal sınırlara çekilmesi önemli bir primer profilaksi yaklaşımıdır(24). Türk toplumunda da Diabetes mellitus hastalarının düzenli tedavi ve takibinin yanında hastalık hakkında toplumun bilgilendirilmesine ihtiyaç vardır.

Hiperkolesteroleminin koroner kalp hastalıkları ile yakın ilişkisi ortaya konmuş olmasına karşın, SVO ile ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır (25). Eldeki veriler HDL kolesterolün koruyucu, LDL kolesterolün ise zarar verici etkisini düşündürmektedir (26). Bizim çalışmamızda da hem iskemik hem de hemorajik strok ile yakın ilişki ortaya konmuştur. Bu yakın ilişkinin muhtemel nedeni hiperlipidemili hastaların diğer risk faktörlerini de birlikte taşıması olabileceği unutulmamalıdır.

Atriyal fibrilasyon, nedeni ne olursa olsun önemli bir iskemik SVO risk faktörüdür (27). çalışmamızda da iskemik SVO hastalarda yakın bir ilişki tespit edilmiştir. Özellikle romatizmal mitral kapak hastalığına bağlı gelişen AF'da bu risk daha da artmaktadır (28). Bizim çalışmamızda bu ayırım yapılmamasına karşın, AF'li hastaların primer profilaksisinin SVO riskini anlamlı derecede azalttığı bilinmektedir (29).

Daha önce yapılan risk faktörlerini inceleyen çalışmalarda sigara içimi önemli bir risk faktörü olarak bildirilmesine karşın, bizim incelememizde Türk toplumunda sigara içimi yönünden SVO hastaları ile kontrol grubu arasında farklılık gösterilememiştir (Tablo 4) (7,16,22). Türk toplumunda oldukça fazla olan sigara içme alışkanlığının sonucu etkilediği düşünülebilir.

Çalışmamızda, hematokrit yüksekliği de iskemik SVO riskini artıran faktörler içinde tespit edilmiştir. Benzer sonuçlar Welin ve arkadaşları tarafından yapılan bir incelemede erkek hastalar için bildirilmiştir (10). Hematokrit yüksekliği ile hemorajik SVO'lar arasında da aynı pozitif ilişkinin tespit edilmesi ilginç bir sonuçtu, ancak hastalarda diğer risk faktörlerinin de birlikteliği bu sonucu yaratmış olabilir. Ayrıca çok değişkenli lojistik regresyon analizinde bu sonuç elde edilmemiştir.

Çalışmada elde edilen ilginç sonuçlardan birisi ise, kalp yetmezliği ile yüksek fibrinojen değerleri ile hemorajik strok arasında anlamlı birliktelik bulunmasıydı. Bunlar, iskemik strok için daha önce bildirilmiş risk faktörleri olmasına karşın, hemoraji ile birliktelik hiç bildirilmemiştir (30). Fibrinojenin, stres yüklü akut olaylardan sonra artabileceğinin bilinmesi ve çalışmamızda fibrinojen ölçümleri için bir standardizasyon oluşturulmadığından bu sonuçlar hakkında yorumda bulunmak güç gözükmektedir (31). Kalp yetmezliği ile hemorajik stroklar arasındaki ilişki ise, bu hastalarda sıklıkla birlikte bulunan hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile açıklanabilir.

Çok merkezli Türk strok çalışmasının sonuçlarının bazıları diğer ülkelere göre farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar büyük ölçüde, major risk faktörlerinin prevalansı, mutlak risk faktörlerine karşı yetersiz mücadele, strok için yetersiz toplumsal bilinç, diğer ülkelere göre farklı ekonomik ve kültürel farklılıklardan kaynaklanabilir. Ayrıca genetik farklılıklar da yadsınamaz. Elde edilen verilerin anlamlılığının tam olarak ortaya konabilmesi için, risk faktörlerinin tespit edildiği ve tedavi programlarının uygulandığı toplum zemininde yapılacak daha uzun süreli gözleme dayalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma Grubu

Baybaş S, Küçükoğlu H (Bakırköy 2. Nöroloji Kliniği, İstanbul), Gedizlioğlu M, Bilgin R (SSK Bozyaka-İzmir), Gönülal B, Uçler S (Ankara Hast.), Kutluk K, Öztürk V (9 Eylül Üniv-İzmir), Utku U, Yılmaz H (Trakya Üniv.-Edirne), Yağız O, Yıldırım S (SSK İstanbul Hast.), Erenoğlu NY, Mısırlı H (Haydarpaşa Numune 1. Nöroloji

Kliniği.-İstanbul), Soyer P, Karanfil H (Haseki-İstanbul), Denktas H, İnce B (Cerrahpaşa Tıp Fak.-İstanbul), Yılıkoğlu Y, Deniz O (Erzurum), Taşdemir N, Gülersönmez M (Dicle Üniv. Diyarbakır), Yardım M, Demirkaya S (GATA, Ankara), Özmenoğlu M, Bölükbaşı O (Trabzon), Balkan S, Önal Z (Akdeniz-Antalya), Sarıbaş O, Topçuoğlu MA (Hacettepe-Ankara), Müngen B, Akyol A (Elazığ), Başoğlu M, Celebisoy M (Ataturk Devlet Hast.-İzmir), Arpacı B, Özer F (Bakırkoy 1. Noroloji Kliniği.-İstanbul), Tunalı G, Özgenli T (Samsun), Kumral E, Tarlacı S (Ege-İzmir), Sarıca Y, Özeren A (Adana), Oğul E, Zarifoğlu M (Uludağ-Bursa), Soyuer A, Ersoy A (Kayseri), Topaktaş S, Topalkara K (Sivas), Çelebi A (Vakıf Guraba-İstanbul), Tanık O, Alan İ (SSK Okmeydanı-İstanbul), Aktan S (Marmara-İstanbul), İlhan S, Yel B (Konya), Bahar S, Çoban O (Çapa-İstanbul), Forta H, Kıymaz F (Şişli Etfal-İstanbul), Kırbaş D (Bakırkoy 3. Noroloji Kliniği. İstanbul), Mutluer N, Akbostancı C (Ybn-i Sina Hast.-Ankara), Tireli H, Ersan H (Haydarpaşa Numune 2. Noroloji Kliniği. İstanbul), İrkeç C, Tokçauer A (Gazi Üniv.-Ankara), Akyatan N, Saraçoğlu M (GATA İstanbul), Yılmaz M, Akıl Z (Gaziantep), Özbakır S, Güven H (SSK Ankara), Duman T, Öztürk S (Ankara Numune), Griladze H, Yıldız N (Taksim Hast.-İstanbul.)

KAYNAKLAR

- 1) National institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-1587.
- 2) Siva A. Neuroepidemiology: a clinical perspective. in Kirbas D, Leonardi M. Reports of a WHO Meeting Neurology and Public Health. BİTAM Publications. İstanbul 1995, 51-52
- 3) Ertan S, Oral Y, Göksan B, Özdemir H, Siva A, Akinci T, Denktas H. Stroke subtypes and risk factors in a rural area of northwestern Turkey: A pilot study in a limited elderly population. . in Kirbas D, Leonardi M. Eds. Neurology and Public Health. İstanbul, BİTAM Publications, 1995;109-114.
- 4) Ueda K, Omea T, Hirota Y, et al. Decreasing trend in incidence and mortality from stroke in Hisayama residents, Japan. *Stroke.* 1981;12:154-160.
- 5) Wolf PA, Cobb JL, D'Agostino RB. Epidemiology of stroke. in Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. Eds. Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management, 2nd ed. New York, Churchill-Livingstone. 1992;3-27.
- 6) Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *JAMA.* 1988;259:1025-1029.
- 7) Joseph LN, Babikian VL, Allen NC, Winter MR. Risk factor modification in stroke prevention: The experience of a Stroke clinic. *Stroke.* 1999;30:16-20.
- 8) Elford RW, Jennett P, Bell N, Szafran O, Meadows L. Putting prevention into practice. *Health Rep.* 1994;6:142-153.
- 9) Gorelick PB. Stroke prevention: windows of opportunity and failed expectations? A discussion of modifiable cardiovascular risk factors and a prevention proposal. *Neuroepidemiology.* 1997;16:163-173.
- 10) Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L, Larsson B, Tibblin G. Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. *N Eng J Med* 1987;317:521-526.

- 11) Kelly-Hayes M, Wolf PA, Kase CS, Brand FN, McGuirk JM, D'Agostino RB. Temporal patterns of stroke onset. The Framingham Study. *Stroke* 1995;26(8):1343-1347.
- 12) Kay R, Woo J, Kreel L, Wong HY, Teoh R, Nicholls MG. Stroke subtypes among Chinese living in Hong Kong: the Shatin Stroke Registry. *Neurology* 1992 May;42(5):985-987
- 13) Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996 Mar;27(3):373-80
- 14) Bornstein NM, Aronovich BD, Karepov VG, Gur AY, Treves A, Oved M, Korczyn AD. The Tel Aviv Stroke Registry. 3600 consecutive patients. *Stroke* 1996 Oct;27(10):1770-3
- 15) Yamanouchi H, Shimada H, Kuramoto K. Subtypes and proportions of cerebrovascular disease in an autopsy series in a Japanese geriatric hospital. *Klin Wochenschr* 1990 Dec 4;68(23):1173-7
- 16) Huang ZS, Chiang TL, Lee TK. Stroke prevalence in Taiwan: Findings from the 1994 national health interview survey. *Stroke* 1997;28:1579-1584.
- 17) Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in stroke incidence and mortality: The Framingham Study. *Stroke* 1992;23:1551-1553.
- 18) MacMahon S, Rodgers A. The epidemiological association between blood pressure and stroke: implications for primary and secondary prevention. *Hypert Res* 1994;17(suppl 1):S23-S32.
- 19) Shaper AG, Phillips AN, Pocock SJ, Walker M, Macfarlane PW: Risk factors for stroke in middle aged British men. *Br Med J* 1991;302:1111-1115.
- 20) Keli S, Bloemberg B, Kromhout D: Predictiv value of repeated systolic blood pressure measurements for stroke risk: The Zutphen Study. *Stroke* 1992;23:347-351.
- 21) Howard G, Evans GW, Crouse JR III, Toole JF, Ryu JE; Tegeler C, Frye-Pierson J, Mitchell E, Sanders L. A prospective reevaluation of transient ischemic attacks as a risk factor for death and fatal or nonfatal cardiovascular events. *Stroke* 1994;25:342-344.
- 22) Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794.
- 23) Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbot RD, Chiu D, Yano K: Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994;25:951,957.
- 24) Jarret RJ. The cardiovascular risk associated with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 1996;13(3 suppl 2):S15-19.
- 25) Summary of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel II report. *JAMA* 1993;269:3015-3023.
- 26) Iso H, Jacobs DR Jr, 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.
- 27) Sandercock PAG, Bamford J, Dennis M, Burn J, Slattery J, Jones L, Boonyakamkul S, Warlow C. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different stroke types and influence on early and long term prognosis (Oxfordshire Community Stroke Project). *Br Med J* 1992;305:1460-1465.
- 28) Kopecky SJ, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, Frye RC. The natural history of lone atrial fibrillation: a population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669-674.
- 29) Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: revisiting the dilemmas. *Stroke* 1994;25:1337-1341.
- 30) Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB: Fibrinogen and the risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987;258:1183-1186.
- 31) Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a Meta-analysis and review of the literature. *Ann intern Med* 1993;118:956-963.