

# İntraserebral Hemorajide Risk Faktörleri, Etiyoloji ve Lokalizasyon İlişkisi

Göksel SOMAY\*, Gülistan UŞAK HALAÇ\*, Handan MISIRLI\*, Mustafa YILMAZ\*,  
Nuri Yaşar ERENOĞLU\*

## ÖZET

*Bu çalışma, intraserebral hemorajide risk faktörleri, etiyoloji ve lokalizasyon ilişkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır. 1998-2002 yılları arasında HNEAH, I. Nöroloji imne polikliniğinden takip edilen 107 hemorajik in-meli hasta retrospektif olarak analiz edilmiştir. İSH en sık 61-70 yaş ve 51-60 yaş grubunda saptanmış olup lo-kalizasyon olarak en sık talamik (%44.9), putaminal (%24.2) ve lobar (%21.5) hemoraji ile karşılaşılmıştır. Risk faktörleri olarak en sık hipertansiyon (%78.5) saptanmıştır. Lokalizasyon üzerinde risk faktörlerinin etkisine bakıldığında; lobar hemorajide hipertansiyon ( $p<0.0001$ ), DM ( $p<0.05$ ), kalp hastalığı ( $p<0.01$ ), hiperlipidemi ( $p<0.01$ ) ve sigara içimi ( $p<0.01$ )'nin; talamik hemorajide ise hipertansiyon ( $p<0.01$ ), hiperlipidemi ( $p<0.05$ ) ve sigara içimi ( $p<0.05$ )'nin anlamlı risk faktörleri olduğu saptanmıştır. Etiyolojik etkenlere bakıldığında hastaların % 75.7'sinde hipertansiyonun, % 15'inde antikoagülan kullanımı ve küçük vasküler malformasyon-ların etkili olduğunu belirledik.*

*Anahtar kelimeler: İntraserebral hemoraji, etiyoloji, risk faktörleri*

*Düşünen Adam; 2003, 16(2): 124-128*

## SUMMARY

*This study was designed in order to investigate the risk factors, etiology and localization in intracerebral hem-orrhages (ICH). One hundred and seven patients of hemorrhagic stroke, whom were followed in the stroke out-patient clinic of first neurology department of Haydarpaşa Numune Hospital in 1998-2002, were analyzed ret-rospectively. ICH were seen mostly in the age groups of 61-70 and 51-60 and the localization ratio was higher in the thalamus (%44.9), putamen (%24.2) and lobar hemorrhages (%21.5) retrospectively. The most frequent risk factor was hypertension (%78.5). The risk factors as related to localization were as follows: hypertension in lobar hemorrhage ( $p<0.0001$ ), diabetes mellitus ( $p<0.05$ ), ischemic heart disease ( $p<0.01$ ), hyperlipi-demia( $p<0.01$ ) and smoking ( $p<0.01$ ) and in thalamic hemorrhages hypertension ( $p<0.01$ ), hyperlipidemia ( $p<0.05$ ) and smoking ( $p<0.05$ ) were statistically meaningful risk factors. When the etiologic factors were eval-uated 75.7% patients had hypertension, 15% used anticoagulant therapy or had vascular malformations.*

*Key words : Intracerebral hemorrhages, etiology, risk factors*

## GİRİŞ

İntraserebral hemoraji ( İSH), bir arteriyal kaynaktan gelen kanın ani olarak beyin dokusu içine birikme-siyle ortaya çıkar. İSH'nin oluşturduğu klinik tablo hematoma kitlesi, yaygınlığı ve lokalizasyonu ile

ilişkilidir. Coğrafik ve irksal varyasyonlara göre de-ğişiklik göstermekle birlikte tüm inmeler içinde fre-kansı yaklaşık %5-10'dur (1,2). İSH, morbidite ve mortalite oranı yüksek olduğundan dolayı inmelerin önemli bir kısmını oluşturur. Retrospektif ve pros-pektif çalışmalarda farklı metodlar kullanıldığından

dolayı değişik sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda modern tıptaki gelişmelere paralel olarak tanı ve tedavi konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen kesin risk faktörlerinin belirlenmesi, etyolojik etkenler, korunma ve sağaltım konusunda hala yanıtlanması gereken bir çok soru vardır.

Bu çalışmada inme polikliniğinde takip edilen hemorajik inmeli hastalar retrospektif olarak incelenmiş olup risk faktörleri, etyoloji ve lokalizasyon ilişkisi araştırılmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (HNEAH) I. Nöroloji kliniğinde hospitalize edilen ve inme polikliniğinden takip edilen hemorajik inmeli hastalar çalışmaya alınmıştır. Hospitalizasyon sırasında exitus olanlar ve subaraknoid hemorajiler çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar anamnez, fizik ve nörolojik muayene, rutin biyokimya ve hematolojik testler, 12 saatlik açlık lipit profili, kranyal bilgisayarlı tomografi ve/veya magnetik rezonans görüntüleme, bilateral karotis-vertebral doppler ultrasonografi, elektrokardiografi ve ekokardiografi tetkikleri ile değerlendirilmiştir.

Yaşa göre dağılım değerlendirilirken hastalar 10'ar yıllık aralıklarla 7 yaş grubuna ayrılmıştır.

Risk faktörleri WHO'nun Task Force grubu tarafından sınıflandırıldığı gibi hipertansiyon (HT), Diabetes Mellitus (DM), kalp hastalıkları, geçici iskemik atak (GİA) öyküsü, hiperlipidemi, sigara içimi, alkol kullanımı açısından değerlendirilmiştir. Bunların dışındaki risk faktörleri (migren, kontraseptif kullanımı, uyku apne sendromu, hiperürisemi v.b.) diğer grup olarak adlandırılmıştır (3).

Hemoraji lokalizasyonu Barnett ve arkadaşlarının sınıflamasına göre lobar (Frontal, Paryetal, Temporoparyetal, Oksipital), putaminal, talamik, serebellar, pontin ve kaudat olarak sınıflandırılmıştır (4).

Hemorajilerin etyolojisinde hipertansiyon, küçük vasküler malformasyonlar (anjyomlar) semptomatik ilaçlar, serebral amiloid anjiyopati, beyin tü-

mörü, antikoagülanlar, fibrinolitik ajanlar, vaskülitler incelenmiştir (5).

Bu çalışmada istatistiksel analizler Grahpad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra nitel verilerin karşılaştırılmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde % 95'lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

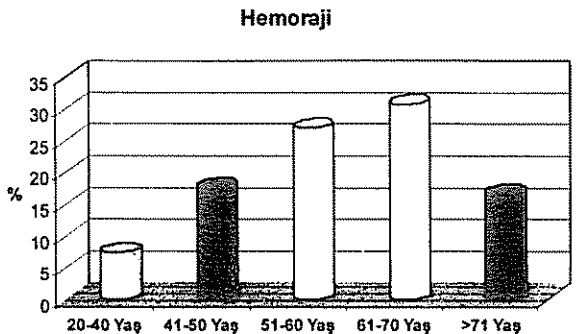
HNEAH, I. Nöroloji inme polikliniğinde takip edilen 107 hemorajik inmeli hastanın 49 (%45.8)'u erkek, 58 (%54.2)'i kadın idi. Hastaların yaşı 27-82 arasında olup ortalama yaş  $59.09 \pm 11.83$  idi.

Hemoraji lokalizasyonuna göre incelediğinde lobar hemoraji 23 (%21.5), putaminal hemoraji 26 (%24.2), talamik hemoraji 48 (%44.9), pontin hemoraji 2 (%1.9), serebellar hemoraji 8 (%7.5) hastada saptandı. Olguların hiç birinde kaudat hemoraji saptanmadı (Tablo 1). En sık lokalizasyon talamik olarak belirlendi. Bu lokalizasyonu putaminal ve lobar hemoraji izlemekteydi.

Yaş gruplarına göre hastalar 10'ar yıllık aralıklarla

Tablo 1. Hemoraji lokalizasyonuna göre hastaların dağılımı.

Lokalizasyon	Hasta Sayısı	(%)
Lobar	23	(% 21.5)
Putaminal	46	(% 24.2)
Talamik	48	(% 44.9)
Pontin	2	(% 1.9)
Serebellar	8	(% 7.5)
Total	107	% 100



Şekil 1.

**Tablo 2. Yaş gruplarına göre hastaların dağılımı.**

Yaş Dekad	Hasta Sayısı	(%)
20-40	8	(% 7.5)
41-50	19	(% 17.8)
51-60	29	(% 27.1)
61-70	33	(% 30.8)
>71	18	(% 16.8)
Total	107	(% 100)

**Tablo 3. Yaş gruplarına göre lokalizasyon.**

Lokalizasyon	20-40	51-50	51-60	61-70	>71	x <sup>2</sup> , p
Löber	3 (% 13)	5 (% 21.7)	10 (% 43.5)	4 (17.4)	1 (% 4.3)	x <sup>2</sup> =8.8, p>0.05
Putaminal	3 (% 11.1)	4 (% 14.8)	7 (% 25.9)	7 (% 25.9)	5 (% 22.2)	x <sup>2</sup> =1.74, p>0.05
Talamik	1 (% 2.1)	9 (% 18.8)	12 (% 37.5)	18 (% 37.5)	8 (% 16.7)	x <sup>2</sup> =4.83, p>0.05
Pontin	1 (% 50)	0	0	0	1 (% 50)	x <sup>2</sup> =7.83, p>0.05
Serebellar	0	1 (% 12.5)	0	4 (% 50)	3 (% 37.5)	x <sup>2</sup> =6.35, p>0.05

7 yaş grubuna ayrılmıştır. 20-40 yaş arası 8 (7,5), 41-50 yaş arası 19 (%17,8), 51-60 yaş arası 29 (% 27,1), 61-70 yaş arası 33 (%30,8), 71 yaş üzerinde 18 (%16,8) hasta vardı (Şekil 1, Tablo 2).

Bu yaş gruplarına göre hastaların en fazla 61-70 yaş, 51-60 yaş grubunda yoğunlaştığı görüldü. Yaş gruplarına göre hemoraji lokalizasyonuna bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, löber hemorajinin 51-60 yaş grubunda, putaminal hemorajinin 51 yaş üzeri gruplarda, talamik hemorajinin ise 61-70 yaş grubunda en sık olmak üzere ayrıca 51-60 yaş grubunda da sık olduğu, serebellar hemorajinin 61-70 yaş grubunda daha sık ortaya çıktığı saptanmıştır (Tablo 3).

Hemoraji lokalizasyonu cinsiyete göre incelendiğinde her iki cinsiyetin lokalizasyon üzerinde anlamlı etkisi olmadığı görüldü (Tablo 4).

Risk faktörleri dağılımına bakıldığında, bir hastada bir veya daha fazla risk faktörü kombine idi. 84 (% 78,5) hastada hipertansiyon, 16 (%15) hastada DM, 6 (%5,6) hastada GİA öyküsü, 20 (%18,7) hastada kalp hastalığı, 30 (%28) hastada hiperlipidemi, 31 (%29) hastada sigara içimi, 8 (%7,5) hastada alkol kullanımı tespit edildi. En belirgin risk faktörünün hipertansiyon olduğu saptandı.

Lokalizasyon üzerinde risk faktörlerinin etkisine bakıldığında: Löber hemorajide hipertansiyon

**Tablo 4. Cinsiyete göre dağılım.**

Lokalizasyon	Erkek	Kadın	(%)
Löber	(% 43,4)	(% 56,2)	x <sup>2</sup> =0,6, p>0,05
Putaminal	(% 53,8)	(% 46,1)	x <sup>2</sup> =1,38, p>0,05
Talamik	(% 43,7)	(% 56,2)	x <sup>2</sup> =0,14, p>0,05
Pontin	(% 50,0)	(% 50,0)	x <sup>2</sup> =0,1, p>0,05
Serebellar	(% 37,5)	(% 62,5)	x <sup>2</sup> =0,24, p>0,05

(x<sup>2</sup>:14,6, p<0,001), DM (x<sup>2</sup>:6,45, p<0,05), kalp hastalığı (x<sup>2</sup>:8,35, p<0,01), hiperlipidemi (x<sup>2</sup>:6,66, p<0,05), sigara içimi (x<sup>2</sup>:6,97, p<0,01), anlamlı risk faktörleri olarak belirlendi. Talamik hemorajide ise hipertansiyon (x<sup>2</sup>:7,3, p<0,01), hiperlipidemi (x<sup>2</sup>:4, p<0,05), sigara içimi (x<sup>2</sup>:4,35, p<0,05)'nin anlamlı risk faktörleri oldukları belirlenmiştir. Pontin, serebellar ve putaminal hemorajide ise risk faktörleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Etiyolojik faktörlere bakıldığında 81 hastada (%75,7) hipertansiyonun, 16 hastada (% 15) antikoagülan kullanımı veya küçük vasküler malformasyonların etkili olduğunu saptadık.

## TARTIŞMA

Son yıllarda özellikle inme veri tabanları İSH insidansı konusunda değişik rakamlar vermektedir. Hastane ve popülasyona dayanarak yapılmış inme tipleri belirlenmesinde hemorajik inmelerin tüm inmeler içinde %10 oranında yer aldığı görülmektedir.

İSH insidansı ilerleyen yaş ile artar ki bu özellik tüm inme tipleri için de bilinen bir özelliktir <sup>(1)</sup>. Ancak hipertansif İSH'nin lokalizasyon açısından dağılımını yaş gruplarına göre inceleyen bazı çalışmalarda belirgin farklılık olmadığı ifade edilmiştir <sup>(6)</sup>. Çalışmamızda literatürlerin çoğunda belirtildiği gibi ileri yaş grubunda özellikle de 61-70 yaş grubunda

hemorajik inmenin daha sık ortaya çıktığını, bunu 51-60 yaş grubunun izlediğini belirledik. 71 yaş üzeri gruplarda ise hemorajik inme görülme sıklığının belirgin olarak azaldığını saptadık.

Spontan intraserebral hemoraji sıklıkla serebral hemisferlerin derin kısmında meydana gelir. En sık lokalizasyon putamen olup %35-50 sıklıkta bildirilmiştir. Talamus lokalizasyonda %10-15, pontin lokalizasyonda ise %5-12 sıklıktadır (2,7,8). Putaminal, talamik ve pontin hemoraji lokalizasyonu küçük, perforan intraserebral arterler olan lentikulositriate, takunoperforan ve basiler paramedian grup (sırasıyla) etkilenmesiyle ortaya çıkar. Pontin hemoraji de çoğunlukla şiddetli hipertansiyon vardır.

Lober hemoraji, serebral lobların subkortikal beyaz cevherinde meydana gelir. Tüm serebral loblarda meydana gelebilmekle birlikte en sık paryetal, temporal, ve oksipital loblarda yerleşimlidir. Lober İSH'nin etyolojik faktörleri diğer hemoraji lokalizasyonlarına göre biraz farklı olup arteryal hipertansiyon daha az öneme sahiptir. Kronik hipertansiyonun etkisi %31-33 olarak belirtilmektedir. Bu nedenle lobar hemoraji de hipertansiyondan başka arteriovenöz malformasyonlar (AVM), tümör, kan diskrazisi, antikoagülanlar gibi etyolojik faktörler aranmalıdır (9,10).

Serebellar hemoraji sıklığı %5-15 arasında değişmekte olup ortalama %10'dur. Genellikle serebellar hemisferler de meydana gelir. Orijinini dentatus nukleus bölgesinden alır ki burası superior serebellar arterin bazen de posterior inferior serebellar arterin distal dallarının başladığı yerdir. Etiyolojik faktör olarak diğer lokalizasyonlardaki gibi arteryal hipertansiyon en sıktır. İkinci en sık sebep AVM'ler ve antikoagülan kullanımıdır (11,12).

Kaudat hemoraji, literatürde nadiren bildirilmektedir. İSH'lerin %5-7'sini oluşturur. Sıklığı serebellar hemorajiyeye benzer. En sık etyolojik etken arteryal hipertansiyondur. Nadiren eklempsi, AVM, kavernomlar etken olabilir. Kanayan damarlar anterior ve median serebral arterlerin derin penetran dallarıdır. Paraventriküler lokalizasyondan dolayı kaudat endodimal arterlerden de kan desteğini alır (13,14).

Çalışmamızda hemoraji lokalizasyonu en sık tala-

mus (%44.9), ikinci sıklıkla putaminal (%24.2) olarak belirledik. Bunu lobar (%21.5), serebellar (%7.5) ve pontin (%1.9) lokalizasyon izlemiştir. Kaudat hemoraji hiçbir hastada saptanmamıştır.

İSH'de üzerinde en çok durulan etyolojik faktör hipertansiyondur. Hipertansiyon kanamanın öncesinde ve sonrasında bulunabilir. Bunun etkisi ve nasıl kanama yaptığı hala üzerinde çalışılan bir konudur. Son yıllarda İSH'nin nedenleri araştırıldıkça bundan korunma yöntemleri de artmaktadır. Retrospektif incelemelerde hipertansiyon hikayesi %72-89 olarak bildirilmiştir. Ancak hipertansiyonun etkisinin %37 olarak daha önceki çalışmalardan daha düşük olarak belirlenmiş çalışmalar da vardır. Dünyadaki coğrafi dağılımına bakıldığında hipertansiyonun yine de nedenler arasında birinci sırada yer aldığı görülmektedir. İSH'de kalp hastalığının etkisi %25-28, DM'in ise %10-15 olduğu bilinmektedir (15-18).

Çalışma grubumuzda ise literatür ile uyumlu olarak hipertansiyon %78.5, kalp hastalığı %18.7, DM %15 oranlarında saptanmıştır.

Bazı prospektif çalışmalarda multipl risk faktörlerinin etkisi incelenmiş ve hemorajik inmenin düşük serum kolesterolü varlığında daha yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmektedir (19). Ancak bunun risk faktörü olarak kabul edilmemesi gerektiğini bildiren çalışmalar da vardır (20). Düşük kolesterol seviyesinin özellikle intraserebral arterlerdeki endoteli zayıflattığı ve hipertansiyon da geliştiği zaman arteryal yırtılmalarla İSH geliştiği ileri sürülmektedir (21). Mevcut çalışmamızda hiperlipidemisinin risk oranı %28 olarak belirlenmiştir. Ancak hastalarımızda düşük kolesterol düzeyi ile ilgili ayrıntılı inceleme yapılmamış olup sadece kolesterol değeri değil tüm lipit profili olarak ele alınmıştır.

Sigara içiminin tüm inmeler ve iskemik inme için önemli risk faktörü oluşu geçerli bir görüştür. İSH'de kontrol grubu ile karşılaştırmalı bakıldığında kronik sigara içiminin erkeklerde daha sık olduğu, ancak süresi ve miktarı ile ilgili İSH riskinde belirgin bir artış olmadığı belirtilmektedir (22-24).

Kadın ve/veya erkeklerde hemorajik inmelerde alkol kullanma oranı %69'dur. Alkolün çeşidi açısından fark bulunmamış ancak özellikle ağır içicilerde

hemorajik inme riskinde hafif artış saptanmıştır (25). Alkol kullanımı ile inme riski arasındaki bağlantıya ait bulgular hala tartışılmaktadır. Alkol kullanımının riskini değerlendirmede biyolojik marker olarak serum gama glutamyl transferaz (GGT) seviyesinin bakılması gereklidir (26).

Hastalarımızda sigara içimi %29 ile önemli risk faktörlerinden biri olarak belirlenmiş olup alkol kullanımını ise %7.5 olarak saptanmıştır. Sigara ve alkol kullanımının anlamlı olmamakla birlikte erkeklerde daha sık olduğunu saptadık.

Tüm risk faktörleri açısından bakıldığında özellikle hipertansiyon, DM, kalp hastalığı, hiperlipidemi ve sigara içiminin talamik ve lobar hemorajide önemli risk faktörleri olduğunu, en önemli risk faktörünün hipertansiyon olduğunu belirledik. Hasta popülasyonunda etyolojik faktörleri gözden geçirdiğimizde %75.7'sinde hipertansiyon, %15'inde antikoagülan kullanımı veya küçük vasküler malformasyonların rolü olduğunu saptadık. 10 hastada ise belirli bir etyolojik faktör saptanmamıştır.

Sonuç olarak, intraserebral hemorajide özellikle hipertansiyonun risk faktörü ve etyolojik faktör olarak önemli role sahip olduğunu, özellikle 61-70 yaş ve 51-60 yaş gruplarında hemorajik inmenin daha sık meydana geldiğini ve en sık talamik, putaminal, lobar lokalizasyonda yerleşim olduğunu ifade edebiliriz.

## KAYNAKLAR

1. Sacco RL, Wolf PA, Bharucha NE, et al: Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: natural history, prognosis and precursive factors in the Framingham study. *Neurology* 34:847, 1984.
2. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, et al: The Harvard Cooperative stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 28:754-762, 1978.
3. World Health Organization: Recommendation on stroke Prevention, Diagnosis and therapy. *Stroke* 20:1407-1431, 1989.
4. Kase CS, Mohr JP: General Features of intracerebral hemorrhage. Barnett HJM et al (eds) *Stroke*. Churchill Livingstone, New York 497-523, 1986.
5. Kase CS, Mohr JP, Caplan LR: Intracerebral hemorrhage.

- Barnett HJM et al (eds) *Stroke*. Churchill Livingstone, New York 561-578, 1992.
6. Passero S, Reale F, Ciacci G et al: Differing temporal patterns of onset in subgroups of patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 31:1538-1544, 2000.
7. Wiggins WS, Moody DM, Toole JF et al: Clinical and computerized tomographic study of hypertensive intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 35:832-833, 1978.
8. Kunitz SC, Gross CR, Heyman A, et al: The pilot Stroke Data Bank: definition, design and data. *Stroke* 15:740, 1984.
9. Kase CS, Williams JP, Wyatt DA, et al: Lobar Intracerebral hematomas: Clinical and CT analysis of 22 cases. *Neurology* 32:1146, 1982.
10. Roppler AH, Davis KR: Lobar Cerebral Hemorrhages: acute clinical syndromes in 26 cases. *Ann Neurol* 8:141, 1980.
11. Hickey WF, King RB, Wang AM, et al: Multiple simultaneous Intracerebral hematomas: clinical, radiologic and pathologic findings in two patients. *Arch Neurol* 40:519, 1983.
12. Freeman RE, Onofrio BM, Okazaki H, et al: Spontaneous Intracerebellar hemorrhage. *Neurology* 23:84, 1973.
13. Stein RW, Kase CS, Hier DB, et al: Caudate Hemorrhage. *Neurology* 34:1549-1554, 1984.
14. Ott KH, Kase CS, Ojemann RG, Mohr JP: Cerebellar hemorrhage: diagnosis and treatment. A review of 56 cases. *Arch Neurol* 31:160-167, 1974.
15. Dandapani BK, Suzuki S, Kelley RE, et al: Relation between blood pressure and outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 26:21-24, 1995.
16. Nilsson OG, Lindgren A, Stahl N, et al: Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:601-607, 2000.
17. Wang KS: Risk factors for Early death in acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. *Stroke* 30:2326-2330, 1999.
18. Arboix A, Massons J, Garcia-Eroles L, et al: Diabetes is an independent risk factor for in-hospital mortality from acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Diabetes Care* 23:1527-1532, 2000.
19. Jacobs A, Blackburn H, Higgins M, et al: Report of the conference on low blood cholesterol: mortality associations. *Circulation* 86:1046-1060, 1992.
20. Suh I, Jee HC, Nam CJ, et al: Low serum cholesterol and haemorrhagic stroke in men: Korea Insurance Corporation study. *Lancet* 24: 357:922-925, 2001.
21. Yana K, Reed DM, Maclean CM: Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu Heart Program. *Stroke* 20:1460-1465, 1989.
22. Love BB, Biller J, Bones MP, et al: Cigarette smoking a risk factor for cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol* 47:693-698, 1990.
23. Gorelick PB: The status of alcohol as a risk factor for stroke. *Stroke* 20:1607-1610, 1989.
24. Thrift AG, McNeil JJ, Donnan GA: The risk of intracerebral hemorrhage with smoking. The Melbourne Risk factor study Group. *Cerebrovasc Dis* 9:34-39, 1999.
25. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD, Sidney S: Alcohol drinking and risk of hemorrhagic stroke. *Neuroepidemiol* 21:115-122, 2002.
26. Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J: Serum gamma-glutamyl transferase, self-reported alcohol drinking and the risk of stroke. *Stroke* 31:1851-1825, 2000.