

GEÇİCİ İSKEMİK ATAK SONRASI ERKEN DÖNEMDE İNME GELİŞİMİNDE ETKİLİ RISK FAKTÖRLERİ

Sibel ÇETİN, Sibel KARŞIDAĞ, Feriha ÖZER, Mustafa UFACIK, Sibel KIZGIN, Baki ARPACI

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi - 1 Nöroloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Çalışmamızda, inme gelişiminde etkili risk faktörlerini belirlemek amacı ile hastaneye yatırılan geçici iskemik ataklı (GİA) hastalar, atağın ilk bir haftasında izlendi. Çalışma 156 hastayı kapsamaktaydı (K/E: 63/93, yaş ortalaması: 61±12 yıl). 94 hasta GİA olarak kalırken, 62'inde ilk bir haftada inme gelişti. GİA grubu 94 hastadan (K/E: 42/52, yaş ortalaması: 61.5(±11yıl), inme grubu 62 hastadan (K/E: 21/41, yaş ortalaması: 59.1±11yıl) oluşmuştu. Risk faktörlerinin analizinde, sigara inme gelişmesinde en önemli belirleyici faktör olarak saptandı (p=0.02).

Anahtar Sözcükler: İnme, geçici iskemik atak, risk faktörleri

RISK FACTORS AFFECTING THE OCCURRENCE OF STROKE FOLLOWING THE EARLY PERIODS OF TIA

In our study, the TIA patients hospitalized in our service were followed during the first week in order to investigate the risk factors for stroke occurrence. In a series of 156 patients (F/M: 63/93, median age 61±12 years) included in this study. 94 remained as TIA, whereas 62 of them had stroke during the first week. In the TIA group having 94 patients F/M ratio was 42/52, the median age was 61.5±11 years, whereas F/M ratio was 21/41, the median age was 59.1±11 years in the stroke group having 62 patients. In the analysis of risk factors between TIA group and stroke group, cigarette smoking was detected as a major risk factor in stroke occurrence(p=0.02).

Key words: Stroke, transient ischemic attack, risk factors

GİRİŞ

Geçici iskemik ataklar (GİA), yüksek inme riski taşıdıkları için (1-3), inmeler ise morbidite ve mortalite riski açısından acil medikal sorunlar olarak dikkat çekmektedir (3). GİA'ların üçte birinde (%25-30) GİA lokalizasyonunda serebral iskemi gelişir. Atakların inme riski özellikle ilk ay içinde yüksek olup izleyen altı ayda da risk yüksektir. Bu risk ilk yıldan sonra azalır ve %5/yıl düzeyine iner (4-6). Bu açıdan, geniş epidemiyolojik çalışmalar yaparak, GİA ve GİA sonrası iskemik inme gelişiminde etkili faktörlerin belirlenmesi ve özellikle değiştirilebilir ve azaltılabilir olanların ve henüz bilinmeyen risk faktörlerinin ortaya konması o toplumda alınacak koruyucu önlemler açısından çok önemlidir.

Çalışmamızda gerek ön gerekse arka sistem GİA ile hastanemize yatırılan hastalarda erken dönemde inme gelişiminde etkili risk faktörleri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada prospektif olarak 1995-1997 döneminde Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi (BRSHH) Nöroloji kliniklerinde yatırılan hastalar arasından son bir hafta içinde bir veya daha fazla sayıda 24 saati aşmayan, tam olarak düzelen fokal nörolojik defisit ile başvuran ve tetkikleri neticesi GİA tanısı konan 156 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Hastalara hastaneye

yatışlarından itibaren antiagregan olarak 300mg asetilsalisilik asit uygulanmıştır. Ön sistem GİA tanısı hemiparezi, hemihipoestezi, afazi, apraksi, dizatri, hemikore, hemiballismus, amorozis fugax, homonim hemianopsi; arka sistem GİA tanısı vertigo, diplopi, disfaji, ataksi, dizatri, vizüel agnozi, aleksi, prosopognozi, bellek bozuklukları, motor ve/veya duyuşsal bozukluk bulguları ile konulmuştur. Tüm hastalara erken dönem bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve inme gelişen hastalara geç dönem BBT çekilmiştir.

Evvelce saptanmış hipertansiyonu olanlar ve antihipertansif kullanan hastalar yada klinikte yattığı süre içerisinde arteriyel kan basıncı 160/90mmHg üzerinde seyreden hastalar hipertansif olarak kabul edilmiştir (7). Yine evvelce tanısı konmuş, antidiyabetik ilaç kullanan yada klinikte yattığı süre içinde açlık kan şekeri (AKŞ) 140mgr/dl ve üstünde seyredenler diyabetik kabul edilmiştir. Kolesterol düzeyi 200mg/dl üstünde olan hastalar hiperkolestrolemi (+) olarak kodlanmıştır (8). Her hastaya rutin hemotolojik ve biokimyasal incelemeler yapılmıştır. Bütün hastalar risk faktörleri açısından yaş, cins, alkol ve sigara kullanımı, hipertansiyon, diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, hiperlipidemi, ve valvüler olmayan atriyal fibrilasyon açısından dikkatle incelenmiştir. GİA'yı takiben bir haftadan daha

geç inme gelişen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Grupların analizinde parametrik veriler için student-t testi, parametrik olmayan verilerin analizinde ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 156 hastanın yaş ortalamaları $60,8 \pm 12$ yıl olarak bulundu. Olguların 63'ü kadın, 93'ü erkekti. Geçici iskemik atakla gelen hastaların %40'ında (n:62), ilk bir hafta içinde inme gelişti. Ön sistem GIA yakınmasıyla gelen hastalar %78(n:122), arka sistem GIA yakınmasıyla gelen hastalar %22(n:34) olarak bulundu: Ön sistem GIA ile gelen hastaların %38 de ön sistem inme, arka sistem GIA ile gelen hastaların %47'de arka sistem inme geliştiği saptandı. Tüm grubda risk faktörlerinin dağılımı Tablo 1'de görülmektedir. Tüm hasta grubunun risk faktörlerinin dağılımında HT%56 gibi yüksek bir oranla ilk sırada bulunmakta ve bunu sıklık sırasına göre hiperkolesterolemi, sigara, obesite, iskemik kalp hastalığı, diabetes mellitus, alkol, atriyal fibrilasyon ve konjestif kalp yetmezliği izlemektedir.

Tablo 1: Tüm grubun risk faktörlerine göre dağılımı

Hipertansiyon	% 56
Hiperkolesterolemi	% 37
Sigara	% 33
Obesite	% 24
İskemik kalp hast	% 16
Diabetes Mellitus	% 14
Alkol	% 14
Konjestif kalp yet.	% 10
Atriyal fibrilasyon	% 11

Tablo 2'de GIA olarak kalan 94 hasta (%60) ile GIA sonrası inme gelişen 62 hastanın (%40) risk faktörleri açısından karşılaştırılması görülmektedir. Risk faktörleri incelendiğinde, sigara kullanımı GIA grubunda %27, inme grubunda % 44 olup, GIA'ı takiben inme gelişmesinde sigara önemli bir risk faktörü olarak dikkat çekmiştir (p=0.02).

Tablo II: GIA grubu ile GIA'ı takiben inme gelişen hasta grubunun risk faktörleri açısından karşılaştırılması

	GIA grubu	İnme grubu	p
n	94	62	
Yaş	$61,5 \pm 11$ yıl	$59,1 \pm 11$ yıl	0,07
Cins (Kadın/Erkek)	42/52	21/41	0,17
Hipertansiyon	%59	%52	0,39
Diabetes mellitus	% 14	% 13	0,86
İskemik kalp hast.	%18	%13	0,38
Konjestif kalp yet.	%13	%7	0,20
Obesite	%24	%24	0,99
Sigara	%27	%44	0,02*
Alkol	%11	%18	0,20
Atriyal fibrilasyon	%12	%10	0,69
Hiperkolesterolemi	%33	%42	0,26

Tablo 3'de ön sistem GIA'lı hasta grubu ile GIA'ı takiben ön sistem inme gelişen hastaların risk faktörlerinin karşılaştırılması görülmektedir. Yaş açısından anlamlı farklılık saptanmaz iken, cinsiyet dağılımına bakıldığında, ön sistem GIA'yı takiben inme gelişen hasta grubunda erkeklerin istatistiksel düzeyde fark gösterecek şekilde büyük çoğunluğu oluşturduğu dikkat çekmiştir (p=0.05). Sigara kullanımı GIA grubunda % 24, inme grubunda %46 olup, sigara ön sistem serebrovasküler olaylarında önemli bir risk faktörü olarak yerini korumuştur (p=0.01).

Tablo III: Ön sistem GIA grubu ile GIA'ı takiben inme gelişen hasta grubunun risk faktörleri açısından karşılaştırılması

	Ön sistem GIA	Ön sistem inme	p
n	76	46	
Yaş	62 ± 11 yıl	$59,6 \pm 11$ yıl	0,17
Cins (Kadın/Erkek)	35/41	13/33	0,05*
Hipertansiyon	% 58	% 52	0,53
Diabetes mellitus	% 13	% 13	0,98
İskemik kalp hast.	% 18	% 13	0,43
Konjestif kalp yet.	% 13	% 7	0,24
Obesite	% 27	% 18	0,29
Sigara	% 24	% 46	0,01*
Alkol	% 11	% 20	0,16
Atriyal fibrilasyon	% 13	% 7	0,24
Hiperkolesterolemi	% 36	% 40	0,71

Tablo 4'de arka sistem GIA'lı hastalarla GIA'ı takiben arka sistem inme gelişen hastaların risk faktörleri karşılaştırılmıştır. Obesite ve hiperkolesterolemi, arka sistem inme gelişen hastalarda istatistiksel düzeyde olmasa da yüksek oranda bulunmuştur (sırasıyla p=0.06, 0.07).

Tablo IV: Arka sistem GIA grubu ile GIA'ı takiben inme gelişen hasta grubunun risk faktörleri açısından karşılaştırılması

	Arka sistem GIA	Arka sistem inme	p
n	18	16	
Yaş	62 ± 8 yıl	58 ± 12 yıl	0,23
Sex (K/E)	7/11	8/8	0,51
Hipertansiyon	% 61	% 50	0,51
Diabetes mellitus	% 17	% 13	0,73
İskemik kalp hast.	% 17	% 13	0,73
Konjestif kalp yet.	% 11	% 6	0,61
Obesite	% 12	% 40	0,06
Sigara	% 39	% 38	0,93
Alkol	% 11	% 13	0,90
Atriyal fibrilasyon	% 6	% 19	0,23
Hiperkolesterolemi	% 19	% 50	0,07

TARTIŞMA

GIA'ların prognozu farklı olup, GIA sonrası birçok hastada erken dönemde inme gelişir. Hastaların 1/3'de GIA arkasından iskemik inme

gelişir, 1/3'de serebral inme gelişse bile GİA'lar tekrarlar ve 1/3'de ise GİA'lar spontan olarak kaybolur (1,9). GİA'yı takiben bazı hastalarda serebral inme gelişmesinin nedeni bilinmemektedir. Bogousslavsky, 12 GİA'lı hasta üzerinde SPECT ile yaptığı çalışmada, yaklaşık 50 saat sonra, hastaların 4'ünde %30-50 arasında hipoperfüzyon tespit etmiş ve bu hastaların üçünde 3-7 gün içinde inme gelişmiştir. Bu hastalarda risk faktörleri yönünden anlamlı farklılık olmadığı, inme gelişiminde en önemli risk faktörünün GİA süresinin uzunluğu olduğu belirtilmiştir (4). GİA'lı hastaların yarısında ilk 24 saat içinde enfarkt geliştiği, buna karşın geç dönemde inme gelişme riskinin ilk yılda %11, beş yıllık izlemde %5,9 olduğu belirtilmiştir (2, 4-6).

Bizim çalışmamızda da, GİA yakınıyla başvuran 156 hastanın %40'ında ilk bir hafta içinde inme gelişmiştir. Ön sistem için inme gelişme sıklığı %38 ve arka sistem için %47 olarak bulunmuştur. Dennis ve ark. GİA ile gelen hastaların %80'ninin ön sistem, %20'sinin arka sistem olduğunu belirtmiştir (10). Çalışmamızda ön sistem GİA'lar %78 ve arka sistem GİA'lar ise %22 olarak bulunmuştur.

Bogousslavsky'nin çalışmasında enfarkt gelişen hastalarda yaş ortalaması 58,5 yıl ve enfarkt gelişmeyen GİA'lılarda 59 yıl olarak bulunmuş, yaş açısından gruplar arasında farklılık saptanmamış, GİA sonrası enfarkt gelişiminde yaşın önemli bir parametre olmadığı belirtilmiştir (4,11). Çalışmamızda GİA olarak kalan hastalarda yaş ortalaması 61,5±11 yıl, inme gelişenlerde 59,1 (12 yıldır. Aynı şekilde gerek ön sistem gerek arka sistem inme grubunun GİA grubuna göre daha genç hastalardan oluştuğu dikkat çekmiştir. Ancak bu yaş farklılığı istatistiksel fark göstermemektedir.

Cinsiyet yönünden tüm yaş gruplarında erkeklerde ateroskleroz eğilimi ve serebrovasküler hastalık insidansı daha fazladır(3,12). Erkek cinsiyeti, bağımsız risk faktörü olup ateroskleroz ile bağlantılı bulunmuştur (12-16). Ancak bu bağlantının kadınlarda menapoz döneminden sonra azaldığı ve ileri yaşlarda kaybolduğunu öne süren araştırmacıların yanısıra (12,17), her iki cinsiyet arasında farklılık olmadığını savunan araştırmacılar da vardır (9,18). Bazı çalışmalarda GİA'ların erkeklerde sık görüldüğü (10,19,20), buna karşılık GİA sonrası enfarkt gelişiminde ise cinsiyet farkının önemli olmadığı belirtilmektedir (4,11). Bizim çalışmamızda ön sistem GİA sonrası inme gelişen hastalarda erkek cinsiyeti istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur.

Hipertansiyon, serebrovasküler hastalıklarda önemli bir risk faktörüdür. Lausanne inme çalışmasında hipertansiyonun en önemli risk faktörlerinden biri olduğu ve özellikle beyinin derin dallarını tuttuğu belirtilmektedir (21).

Giovannani genç ve yaşlı GİA'lı hastalarda risk faktörlerini karşılaştırmış ve hipertansiyon insidansını yaşlılarda %60, gençlerde ise %33 olarak bulmuştur (22). Zvan'ın yaptığı çalışmada ise GİA'lı hastalarda inme gelişiminde önemli risk faktörlerinden birisinin hipertansiyon olduğu belirtilmiştir (23). Buna karşılık Bogousslavsky çalışmasında GİA sonrası enfarkt gelişiminde hipertansiyonun önemli olmadığını, enfarkt gelişen hastalarda hipertansiyonun %56 ve enfarkt gelişmeyenlerde ise %61 olduğunu belirtmiştir (4). Çalışmamızda tüm hasta grubunda risk faktörleri arasında hipertansiyon %56 ile ilk sırada gelmektedir. Hipertansiyon, GİA olarak kalan hastalarımızda %59, inme gelişenlerde ise %52 oranında olup, GİA sonrası erken dönemde inme gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak dikkat çekmemektedir.

Diabetes mellitusun(DM) epidemiyolojik çalışmalarda aterosklerotik hastalıklar ile pozitif bir ilişkisi olduğu gösterilmektedir (24,25). Diabetes mellitusun genellikle hipertansiyon ile birlikte bulunması, bağımsız bir risk faktörü olarak rolünü belirlemeyi güçleştirmektedir. Hipertansiyonu olmayan diabetiklerin inme insidansı, hipertansiyonu olanlardan farklı bulunmamıştır (3). Zvan'ın çalışmasında GİA sonrası inme gelişiminde DM anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmasına karşın (23), Bogousslavsky DM'un inme gelişiminde önemli bir risk faktörü olmadığını belirtmiştir (26). Çalışmamızda tüm hasta popülasyonunda, DM %14 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda DM'da hipertansiyon gibi GİA'yı takiben erken dönemde inme gelişmesinde belirleyici faktör olarak dikkat çekmemiştir.

Aterosklerotik serebrovasküler hastalıkların patogeneğinde plazma lipitlerinin rolü çelişkilidir (27). Zvan ve arkadaşlarının, GİA'lı hastalarda inme gelişimiyle ilgili risk taramasında hiperlipidemi açısından gruplar arasında fark görülmemiştir (23). Bizim çalışmamızda hiperkolestrolemi tüm grupta %37 oranı ile ikinci sıklıkta risk faktörü olup, GİA'yı takiben inme gelişmesinde belirleyici bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. Yalnız arka sistem GİA'larda hiperkolestrolemi %19 iken, arka sistem GİA sonrası inme gelişen hastalarda %50 oranında görülmesi (p:0,07) arka sistem inmelerde önemli bir risk faktörü olabileceğini, vaka sayısının artırılmasının bu konuya ışık tutacağını düşündürmüştür.

Bogousslavsky ve arkadaşları obesite ile ateroskleroz arasında bağlantı olduğunu savunurken(28), Folsom ve arkadaşları böyle bir ilişki saptamamışlardır (24). Bizim çalışmamızda tüm grupta obesite %24 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında farklılık saptanmamakla birlikte arka sistem GİA grubu ile GİA'yı takiben inme

gelişen hastaların obesite açısından karşılaştırılmasında sınır düzeyde farklılık saptanmıştır (p=0,06). Çalışmamızda obesite değerlendirilmesinin görsel olarak yapılması, bu konuda daha objektif verilerin kullanılmasında nedeni ile vaka sayısının artırılarak ve daha objektif verilerin kullanılarak çalışmalar yapılması bu konuya daha açıklık getirecektir.

Caplan ve arkadaşlarının çalışmalarında iskemik kalp hastalığı ve intrakraniyal, ekstrakraniyal ateroskleroz arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (29). Çalışmamızda iskemik kalp hastalığı %16 ve konjestif kalp yetmezliği %10 olarak bulunmuştur. GİA'ı takiben erken dönemde inme gelişiminde kalp hastalıklarının belirleyici rolü saptanmamıştır.

Sigara kullanımının intrakraniyal arter, koroner arter, aorta ve ekstrakraniyal karotis aterosklerozunu da hızlandırarak aterosklerozda etkin rol oynadığı gösterilmiştir (12, 14, 24, 25, 28). Her iki cins ve her yaşta sigara içenlerde inme riski içmeyenlere göre %50 oranında daha fazladır (17). Sigara içen ve içmeyenler arasında yaşın artmasıyla riskin yükseldiği, özellikle sigara içme süresinin artışıyla bu riskin çok daha hızlı arttığı gözlenmiştir (25). Zvan'ın GİA'lı hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, GİA sonrası inme gelişiminde sigara önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur (23). Sigara içme oranı çalışma grubumuzda %33 olarak saptanmıştır. GİA olarak kalan hastalarda bu oran %27, inme gelişenlerde ise %44 olarak tespit edilmiş ve GİA sonrası erken dönemde inme gelişiminde sigara anlamlı bir risk faktörü olarak dikkat çekmiştir (p=0,02). Sigara kullanma oranı, ön sistem inme gelişiminde de belirleyici rol üstlenirken (p=0,01), arka sistem inme gelişiminde etkin rolü saptanmamıştır.

Valvüler olmayan atrial fibrilasyonlu (NVAF) hastalarda GİA'lar nadirdir. NVAF+GİA'lı hastalar diğer sebepler açısından araştırılmalıdır (9,30,31). Yaşla atriyal fibrilasyon (AF) riski artar (6). Çalışmamızda tüm grup için AF oranı %11 olup, GİA'ı takiben erken dönemde inme gelişiminde NVAF'nun rolü saptanmamıştır.

Sonuç olarak GİA ile gelen hastaların yaklaşık olarak yarısında erken dönemde inme geliştiği, sigara ve erkek cinsiyetin bu açıdan özellikle risk taşıdığı saptanmıştır. Toplumumuzda sigara içenlerin sayısının giderek artması, sigaraya başlama yaşının düşmesi ve kadınlarda da sigara içenlerin sayısının giderek artması önlenbilir risk faktörlerinden olan sigaranın önemini ortaya koymaktadır. Sigara kullanımının önlenmesi ile inme riskinde belirgin azalma olacağı ve bunun da koruyucu hekimlik açısından önemli olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Baumgartner C, Zeller K, Kollegger H, Lind C, Oder W, Deecke L : Prognosis after transient ischemic attacks. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1998, 4: 29-33

Versicherungsmedizin.1991 Jun 1;43 (3):75-9.

2. Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Warlow C: Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire community stroke project. *Stroke* 1990;21:848-853.
3. Ince B: Serebrovasküler hastalıkta risk faktörleri. *Bakış* 1996; (2):4-7.
4. Bogousslavsky J, Regli F: Cerebral infarct in apparent transient ischemic attack. *Neurology* 1985;35:1501-1503.
5. Kumral K, Kumral K: inme epidemiyolojisi ve risk faktörleri. Santral sinir sisteminin damarsal hastalıkları. *Ege Üniv. Tıp Fak. yay. No:72*. 1993;9-23.
6. Mendel T, Pasiński T, Czlonkowska A, Szwed H and Baranska-Gieruszczak M: Transesophageal echocardiography findings in stroke and TIA patients in respect to age group. *European Journal of Neurology*. Vol. 2 Suppl. 2; 1995:75
7. Dennis MS, Bamford JM, Sandercock PAG, Warlow CP: A comparison of risk factors and prognosis for transient ischemic attacks and minor ischemic stroke. *Stroke* 1989;20:1494-1499.
8. Study group of the European Atherosclerosis society: The recognition and management of hyperlipidemia in adults: a policy statement of the European Atherosclerosis society. *Eur Heart J*. 1988;9:571-600.
9. Palle P: Tromboembolic complications in Atrial fibrillation. *Stroke* 1990;21:4-13.
10. Dennis MS, Bamford JM, Sandercock PAG, Warlow CP: Incidence of transient ischemic attacks in Oxfordshire, England. *Stroke* 1989;20:333-339.
11. Bogousslavsky J, Bischof AD, Regli F, Delaloye B: Prolonged hypoperfusion and early stroke after transient ischemic attacks. *Stroke* 1990;21:40-46.
12. Fabris F, Zancocci M, Bo M, Fonte G, Poli L, Bergaglio J, Ferrario E, Ferrigutti L: Carotid plaque, aging, and risk factors. *Stroke* 1994;25:1133-1140.
13. Handa N, Matsumoto M, Maedo H, Haugaku H, Oqawa S, Fukunago R, Yoneda S, Kimura K, Komada T: Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 1991;21:1567-1572.
14. Heiss G, Sharret AR, Barnes R, Chambless LE, Szkio M, Alzola C: Carotid atherosclerosis measured by B-Mode ultrasound in population: Associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991;134:250-6.
15. Lemne C, Jogestrant T, Faire D: Carotid intima-media thickness and plaque in borderline hypertension. *Stroke* 1995; 26(1): 34-9
16. Palomaki H, Kaste M, Rainin R, Salonen O, Juvela S, Soma S: Risk factors for cervical atherosclerosis in patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Stroke* 1993; 24(7): 970-5
17. Karşıdağ S, Sönmez N, Bakaç G, Ceyhan A, Özer F, Arpacı B, Kirbaş D, Baybaş S: inme alt gruplarında risk faktörlerinin dağılımı. *Klinik gelişim* 1995;8(2):3498-502.
18. Yasoko M, Yaomaguchi T, Shichiri M: Distribution of atherosclerosis and risk factors in atherothrombotic occlusion. *Stroke* 1993;24:206-211.
19. Ford CS, Howard J, Howard G, Frye JL, Toole JF, Mc Kinney WM: The sex difference in manifestations of carotid bifurcation disease. *Stroke* Vol 17, No 5, 1986.
20. Wolf PA, Belanger AJ, D'Agostino RB: Management of risk factors. *Neurologic clinics*-Vol 10, Num.1, Feb. 1992;177-189
21. Bogousslavsky J, Melle GV, Regli F: The Lausanne Stroke Registry. *Stroke* 1988;19:1083-1092.
22. Giovannoni G, Fritz VU: Transient ischemic attacks in younger and older patients. *Stroke* 1993;24:947-953.
23. Zvan B, Zaletel M, Pecnik B, Pogacnik T: Atherosclerotic lesion and risk of stroke in patients with transient ischemic attack. *European Journal of Neurology*. Vol 2 Suppl 2. 1995;65:37.
24. Folsom AR, Eckfeld JH, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barnes RW, Crom KV, Hutchinson RG: Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin body size and physical activity. *Stroke* 1994; 25(1): 66-73
25. Whisnant JP, Homer D, Ingall TJ, Baker HL, O'Falon WM, Wiebers DO: Duration of cigarette smoking is the strongest predictor of severe extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke* 1990;21:707-714.

26. Adams HP, Bendixen BH , Karpella LJ , Biller J , Love BB , Gordon DL, Marsh EE and the TOAST Investigators: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Stroke 1993; 24: 35-41.
27. Ryu JE, Howard G, Craven TE, Bond MG, Hagaman AP, Crouse JR: Postprandial triglyceridemia and carotid atherosclerosis in middle-aged subjects. Stroke 1992; 23: 823-828.
28. Bogousslavsky J, Regli F, Melle GV: Risk factors and concomitants of internal carotid artery occlusion or stenosis. Arch Neurol-Vol 42, Sept 1985.
29. Caplan L, Babikian V, Helgason C, Hier DB, Dawitt P, Patel D, Stein R: Occlusive disease of the middle cerebral artery. Neurology. 1985; 35: 975-82
30. Cerebral embolism task force: Cardiogenic brain embolism; Arch Neurol-Vol 43, Jan 1986.
31. Shuaib A, Hachinski VC: Carotid transient ischemic attacks and normal investigations: A follow-up study. Stroke 1992; 23: 1220-1224.