

Geçici İskemik Atak: Klinik Önemi, Risk Tahmini ve İkincil Önlemenin Aciliyeti

Transient Ischaemic Attack: Clinical Relevance, Risk Prediction and Urgency of Secondary Prevention

Matthew F. GILES,^a
Peter M. ROTHWELL^b

^aBiomedical Research Centre,
John Radcliffe Hospital, Oxford and
^bStroke Prevention Research Unit,
Department of Clinical Neurology,
University of Oxford, Oxford, UK

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr Matthew F. GILES
Stroke Prevention Research Unit,
Oxford University
Department of Clinical Neurology,
Biomedical Research Centre,
West Wing, John Radcliffe Hospital,
Oxford OX3 9DU, UK
matthew.giles@cneuro.ox.ac.uk

Current Opinion in Neurology
2009, 22:46–53

ÖZET Derlemenin amacı: Geçici iskemik atağın (TİA) inmenin habercisi ve ikincil önleme için önemli bir fırsat olduğu giderek artan bir oranda fark edilmektedir. Biz, TİA'nın getirdiği yük ve akut evrede inmenin önlenmesiyle ilgili yeni kanıtları gözden geçirdik. **Son bulgular:** TİA'nın insidans ve prevalansı hakkında yeni veriler olmamakla birlikte eldeki veriler TİA yükünün daha önce öngörülenin üzerinde olduğunu ve toplumun yaşlanmasıyla artmasının beklenebileceğini düşündürmektedir. Prospektif prognostik çalışmalar TİA sonrasında erken dönem inme riskinin 7 günde yaklaşık %5 ve 90 günde %10-15 oranlarında olduğunu göstermiştir. Bu risk klinik özelliklere (ABCD sistemi), TİA etiyolojisi ve beyin görüntüleme bulgularına göre değişir ancak optimal kombine prognostik strateji net değildir çünkü öngörücüler arasındaki etkileşim henüz belirlenmemiştir. Özelleşmiş merkezlerde acil değerlendirme ve ikincil önlemenin başlatılması hakkındaki çalışmalar TİA sonrasındaki erken dönem inme riskinin %80'e kadar azaltılabileceğini düşündürmektedir. **Özet:** TİA sonrasında inme riski önemli düzeydedir. Ancak yeni ilerlemeler bireyler için riskin öngörülebileceğini ve uygun ikincil önleme yöntemleri ile önemli ölçüde azaltılabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: ABCD, öngörme, risk, inme, geçici iskemik atak

ABSTRACT Purpose of review: Transient ischaemic attack (TIA) is increasingly recognized as a harbinger of stroke and an important opportunity for secondary prevention. We have reviewed recent evidence on the burden of TIA and prediction and prevention of stroke in the acute phase. **Recent findings:** Although recent data on the incidence and prevalence of TIA are lacking, available data suggest that the burden of TIA is higher than previously estimated and may be expected to increase with the ageing of the population. Prospective prognostic studies have shown that the early risk of stroke after TIA is approximately 5% at 7 days and 10–15% at 90 days depending on clinical settings and study methodology. This risk can be reliably predicted by risk scores based on clinical features (the ABCD system), TIA aetiology and findings on brain imaging, although the optimal combined prognostic strategy is uncertain because the interaction between individual predictors is not established. Studies of the urgent assessment and initiation of secondary prevention in specialist centres suggest that the early risk of stroke after TIA can be reduced by up to 80%. **Summary:** The risk of stroke after TIA is considerable. However, recent advances have shown that this risk can be predicted for individuals and substantially reduced by appropriate secondary prevention measures.

Key Words: ABCD, prediction, risk, stroke, transient ischaemic attack

Türkiye Klinikleri J Neur 2009;4(3):128-37

Önceki araştırmalar muhtemelen insidans ve prognoz bakımından TİA'nın yükünü olduğundan az bulmuştur.¹ Biz, TİA insidansı hakkında ve TİA'yı takiben riskin öngörülmesi için araçlar ve ikincil

önleme stratejileri kullanarak erken dönemdeki inme riskinin optimal idaresi hakkında yeni bulguları gözden geçirdik.

GEÇİCİ İSKEMİK ATAĞIN İNSİDANSI VE PREVALANSI

TİA hastaları için özelleşmiş merkezler kurulmasına olan ilgi giderek artmaktadır^{2,3} ve gereken kapasiteyi öngörmek için insidans ölçümleri gereklidir. Ancak TİA insidansı hakkında yüksek kaliteli epidemiyolojik çalışmalar yapılması zordur; bunun sebebi bir ölçüde bir altın standart inceleme yokluğunda güvenilir tanı için erken dönemde uzman incelemesine ihtiyaç duyulmasıdır. Dahası önceki insidans çalışmaları yaşam boyunca ilk kez olmaya ilişkin katı tanımlamalar kullanmıştır. Bu durumda bu işe adanmış bir merkez tarafından idare edilmesi gereken toplam ‘TİA yükü’ olduğundan az tahmin edilmiş olabilir.⁴ TİA ve inmenin insidans ve sonlanımı hakkında popülasyon temelli bir çalışma olan Oxford Vasküler Çalışması [Oxford Vascular Study (OXVASC)]’ndan⁵ elde edilen yeni tahminler herhangi bir kesin ya da olası TİA için standardize insidansın 1000 kişi için yaklaşık 1.08 olduğuna (0.95-1.21), bunun önceki insidans çalışmalarında kullanılan yaşam boyunca ilk kez kesin TİA tanımlamasına göre hesaplanan miktarın neredeyse iki katı olduğuna işaret etmiştir (Tablo 1).^{6*} Dahası özelleşmiş bir ayaktan hasta TİA polikliniğine sevk edilenlerin oranı, minör inme ile ve nihayetinde nörolojik olmayan bir tanı konan şüpheli TİA ile sevk edilenler dahil, 2.98 (2.77-3.2) olmuştur.

Dünyanın diğer yerlerinden gelecek olan bunlara eş değer yeni veriler eksiktir.^{7,8} Ancak Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde her yıl 200.000 ile 500.000 arasındaki insanın hastaneye TİA sebebiyle başvurduğu tahmin edilmektedir.⁹ TİA insidansı azalmamakta ve toplumun yaşlanmasıyla toplam TİA oranlarının artması beklenmektedir.¹⁰ Dahası TİA prevalansı hakkındaki yeni çalışmalar birçok olayın şu an için hastalar tarafından bildirilmediğini^{11,12} ve halk eğitimi kampanyalarının etkisinin hizmetler için talebi daha da artırabileceğini düşündürmektedir.^{13,14}

TABLO 1: Oxford Vasküler Çalışması’nda kesin insidans iskemik atak, herhangi muhtemel ya da kesin geçici iskemik atak ve özelleşmiş bir geçici iskemik atak kliniğine tüm sevklerin bin kişi için ham ve standardize edilmiş (İngiltere’nin 2005’teki popülasyonuna göre) yıllık insidans oranları (Çalışma periyodu 2002-2005).

	Ortalama yaş (SD)		Risk altındaki erkekler (n=46 970)		Risk altındaki kadınlar (n=44 136)		Toplam risk (n=91 106)		İngiltere’nin 2005 popülasyonuna göre standardize edilmiş Oran (%95 GA)	
	s	Oran (%95 GA)	s	Oran (%95 GA)	s	Oran (%95 GA)	s	Oran (%95 GA)	s	Oran (%95 GA)
	Kesin, yaşamda ilk kez TİA	49	0.35 (0.26-0.46)	80	0.47 (0.39-0.56)	129	0.47 (0.39-0.56)	129	0.47 (0.39-0.56)	0.54
Herhangi bir olası ya da kesin TİA	112	0.79 (0.65-0.96)	148	1.12 (0.94-1.31)	260	0.95 (0.84-1.07)	260	0.95 (0.84-1.07)	1.08	(0.95-1.21)
Herhangi bir TİA, minör inme ve kliniğe şüpheli olaylar için gönderilip nihayetinde nonvasküler tanı konmuş hastalar	337	2.39 (2.14-2.66)	392	2.96 (2.67-3.27)	729	2.67 (2.48-2.87)	729	2.67 (2.48-2.87)	2.98	(2.77-3.2)

TİA: Geçici iskemik atak. * no’lu kaynaktan uyarlanmıştır.

GEÇİCİ İSKEMİK ATAK SONRASINDA ERKEN DÖNEM İNME RİSKİ

TİA'nın önemi erken dönemdeki inme riskinden ve diğer vasküler olaylardan kaynaklanmaktadır. Majör inmenin öncesinde sıklıkla TİA olduğu fark edilmiştir¹⁵ ancak belirtiler hastayı uyarmamış ya da hasta tarafından bildirilmemiş olabilir. Ancak erken çalışmalar¹⁶⁻¹⁸ TİA'nın inme riski düşük olan görece benign bir durum olduğuna işaret etmiştir (1 haftada yaklaşık %1-2 ve 1 ayda %2-4). Ancak bunlar muhtemelen gerçekte olanın altında tahminlerdir çünkü kohort çalışmalarına ya da hastaların başlangıçtaki olaydan bir süre sonra toplandığı klinik çalışmalarda gözlemlere dayanırılmışlardır.¹⁵

Daha yakın zamanda çok sayıda çalışma daha güvenilir metodoloji kullanarak ve hastaları akut evrede toplayarak TİA sonrasındaki erken dönemde inme riskini bildirmiştir. Bu çalışmalardan ilkinde Kaliforniya'da acil servislerine (AD) başvuran hastalar çalışılmıştır.¹⁹ Hastalar medikal kayıtları gözden geçirilerek ve bilgisayarlı veri tabanları araştırılarak takip edilmiştir. 1997'den 1998'e kadar 1707 hasta TİA ile prezente olmuş ve neredeyse tamamına olaydan sonraki 24 saat içinde bir AD hekimi tarafından tanı konulmuştur. Bu 1707 hastanın 180 (%10.5)'i sonraki 90 gün içinde bir inme ile geri dönerken bunların yarısı endeks TİA'dan sonraki 2 gün içinde oluşmuştur. Bu inmelerin 38'i ölümcül olurken ilave 115'i ise yeti kaybı yaratmıştır.

TİA için erken riske dair çeşitli klinik ortamlarda, farklı metodolojiler kullanılarak yürütülen çok sayıda prospektif çalışma yakın zamanda yayınlanmıştır. Bu çalışmaların sistematik bir gözden geçirmesi ve meta-analizinde hepsi 2000 yılından beri yayınlanmış olan ve 10126 TİA hastasında erken inme riskini bildiren 18 kohort belirlenmiştir.^{20*} Havuz yapılmış inme riskleri 2 günde %3.1 [%95 güven aralığı (GA) 2.0-4.1] ve 7 günde %5.2 (3.9-6.5) olurken 7 gündeki riskler %0 ile 12.8 arasında değişmiştir. Ne var ki bu heterojenlik neredeyse tamamen çalışma koşulları ve yöntemiyle açıklanmıştır. En düşük riskler acil erişim ve teda-

vi imkânı sunan özelleşmiş inme merkezlerinde, orta riskler rutin kliniklerde ve AD'lerde ve en yüksek riskler ise acil tedavi yapılmayan popülasyon temelli çalışmalarda görülmüştür. Gözlenen riskteki varyasyon tedavi etkisi ve çalışma yöntemiyle açıklanıyor gibi görünmüştür.

TİA'nın ardından inme riski hakkındaki benzer bir meta-analizde uzun takip periyotlarında sonuçları bildiren 11 çalışma belirlenmiş ve bu çalışmalarda 30 ve 90 gündeki havuz yapılmış riskler sırasıyla %8 (%5.7-10.2) ve %9.2 (%6.8-11.5) olarak bulunmuştur.^{21*} Heterojenlik için çeşitli klinik ve metodolojik kaynaklar test edilmiştir ancak sadece inme sonuçlarının tespit edilmesinin anlamlı olduğu belirlenmiştir. Sonuçta oluşan inmelerin aktif olarak tespit edildiği kohortlarda idari veri tabanlarını araştıranlara kıyasla daha yüksek riskler görülmüştür.

GEÇİCİ İSKEMİK ATAĞIN ARDINDAN RİSK ÖNGÖRÜLMESİ

TİA hastaları, semptomatoloji, risk faktörleri, altta yatan hastalık ve prognoz bakımından heterojen bir gruptur. Bu heterojenlik sağlık hizmetleri için bir ikilem oluşturur çünkü TİA hastalarının çoğu akut sekelden yakınmazken önemli bir azınlık uygun bir tedaviyle önlenebilecek olan potansiyel olarak yeti kaybı yaratacak bir inmeden yakıncaktır. İnceleme ve idare için optimal yollarla ilgili tartışma vardır^{1,22,23} ve her bir stratejinin maliyet etkinliği de net değildir.²⁴

Bu tartışmalar risk öngörülmesi ihtiyacına ışık tutmuştur. TİA ya da minör inmenin ardından uzun dönemli inme riskinin öngörülmesi için geçerliliği çalışılmış modeller elde bulunmaktadır.^{25,26} Daha yakın zamanda halk eğitimini bilgilendirmek, ikinci basamağa sevklerde triaj sağlamak ve erken dönemde ikincil koruyucu tedavileri hedef almak amaçlarıyla risk öngörme araçları geliştirilmiştir.

KLİNİK ÖZELLİKLER VE ABCD SİSTEMİ

Birkaç faktörün yüksek inme riskiyle bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur.^{19,27,28} Bir çalışmada yaşı 60'ın üzerinde olması, belirti süresinin 10 dakikadan fazla olması, motor güçsüzlük, konuşmada bozulma ve diabetes mellitus TİA sonrasında

daki 90 günde inmeyi bağımsız olarak öngörmüştür.¹⁹ Bunlar ve başka iki çalışmada erken dönemde inme riskiyle ilişkili bulunan diğer faktörler^{27,28} TİA sonrasındaki 7 günde inme riskini öngörmek için ABCD skorunu türetmek amacıyla kullanılmıştır.²⁹

Kısacası daha önceki çalışmalarda TİA sonrasında inmeyi bağımsız olarak öngördüğü bulunan tüm klinik özellikler Oxfordshire Toplum İnme Projesi'nde (Oxfordshire Community Stroke Project) toplanan 209 TİA hastasından oluşan bir kohortta test edilmiştir.³⁰ Yedi günlük inme riskini tek değişken olarak öngörmeye p değeri 0.1 ya da daha düşük anlamlılıkta olan her değişken skora dahil edilmiştir. Bu skorun geçerliliği daha sonra OXVASC'dan toplanan üç bağımsız kohortta ve Oxfordshire, İngiltere'deki özelleşmiş bir nörovas-küler kliniğinde yapılmıştır.²⁹

Skor dört klinik özelliğe dayanmıştır (Tablo 2).^{31**} Eğri altında kalan alanla [area under the curve (AUC)] birlikte validasyon kohortlarının her birinde prediktif değerler [0.85 (0.78-0.91), 0.91 (0.86-0.95) ve 0.80 (0.72-0.89)] yüksek olduğu bulunmuştur.

İlk yayında diyabetin inmeyi öngördüğü bulunmakla birlikte skora dahil edilmemiştir.²⁹ ABCD sistemi diyabet için bir puan eklenip ABCD2 skoru

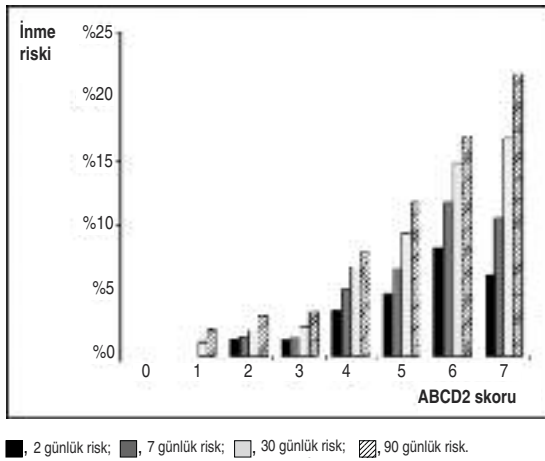
halini almış ve Kaliforniya, ABD ve Oxfordshire, İngiltere'den toplanan hasta kohortlarında arındırılıp tekrar geçerliliği çalışılmıştır (Tablo 2) (Şekil 1).^{31**}

Prediktif bir skorun klinik geçerliliği, özellikle bağımsız araştırmacılar tarafından kullanıldığı zamandaki istatistiksel doğruluğuna ve hekimlere kolayca ulaşılabilir bir şekilde ilgili bilgiyi sağlamadaki kullanılabilirliğine bağlıdır. Birkaç geçerlilik çalışması yapılmış ve birbiriyle çelişen sonuçlar bildirilmiştir. Ancak sistematik bir gözden geçirme ve meta-analizde 7 günde 332 inme geçiren 5938 bireyi içeren 14 kohortta bir ya da her iki skorun performansını bildiren 11 çalışma belirlenmiştir.^{32**} ABCD ve ABCD2 skorları için AUC'nin TİA sonrasında 7 günlük inme riski için havuz yapılmış tahminleri sırasıyla 0.74 (0.68-0.81) ve 0.77 (0.63-0.91) olmuştur. Prediktif güç sadece doğrulanmış TİA hastalarını içeren kohortlara kıyasla hem şüpheli hem de doğrulanmış TİA'sı bulunan hastaları içeren iki kohortta daha iyi bulunurken 7 günden sonraki risk öngörülmesine uygulandığında daha kötü bulunmuştur. Bu bulgular ABCD sisteminin hem tanısal olarak 'gerçek' TİA hastalarını tespit etmekte hem de prognostik olarak en yüksek risk altındaki 'gerçek' TİA hastalarını belirlemede işe yaradığını düşündürmektedir. Bağımsız araştırmacılar tarafından validasyon yapıldığında prediktif güç azalmamıştır.

TABLO 2: Klinik özellikleri ve ABCD sistemi için skorlamayı listeleyen tablo.

	Bileşen	Kategori	ABCD skoru	ABCD2 skoru
A	Yaş	Yaş ≥ 60 yıl	1	1
		Yaş <60 yıl	0	0
B	KB	SKB>140 mmHG ya da DKB ≥ 90 mmHg	1	1
		Diğer	0	0
C	Klinik özellikler	Tek taraflı güçsüzlük	2	2
		Konuşmada bozulma (güçsüzlük yok)	1	1
		Diğer	0	0
D	Süre	≥ 60 dakika	2	2
		10-59 dakika	1	1
		<10 dakika	0	0
D	Diyabet	Var	NA	1
		Yok		0
Toplam			6	7

KB: Geçici iskemik atağın ardından en erken değerlendirme zamanında ölçülen kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı; SKB: Sistolik kan basıncı. 29, 31** no'lu kaynaklardan uyarlanmıştır.



ŞEKİL 1: Altı geçerlilik kohortundan havuz yapılmış olan geçici iskemik atak sonrasındaki 2, 7, 30 ve 90. günlerde ABCD skoruna göre tabakalandırılmış geçici iskemik atak.

ETİYOLOJİ

TİA sonrasında erken inme riskinin alta yatan nedensel mekanizmaya bağlı olduğuna dair kanıtlar vardır. Dört popülasyon bazlı inme çalışmasından 1709 hastanın alındığı bir meta-analiz, büyük arter ateroskleroz etiyolojisi olanlarda tekrarlayan inme riski 7 günde %4 (%95 GA: 0.2-7.8) ve 30 günde %12.6 (5.9-19.3) iken laküner inme olanlarda sırasıyla %0 ve 2 olduğunu (0-4.2) göstermiştir.³³ Ancak laküner kökenli TİA'larda inme riski laküner inmeden daha fazla olabilir.³⁴ TİA'sı ve en azından %50 semptomatik karotid stenozu olan hastaları içeren popülasyon temelli bir çalışma³⁵ endarterektomiden önceki 2 hafta içinde yaklaşık %20'lik bir inme riski bildirmiştir.

GÖRÜNTÜLEME

Beyin görüntülemenin de prognostik değeri var gibi görünmektedir. TİA hastalarında bilgisayarlı tomografili (BT) beyin taramasında enfarkt varlığının orta ve uzun dönemde inme rekürrensinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁶ AD'lerde tespit edilen daha yakın zamanda akut tarama yapılmış olan TİA hastalarındaki iki yeni çalışma BT'deki değişikliklerin erken inme için prediktif olduğunu göstermiştir. 274 TİA hastasının alındığı bir çalışmada BT'de enfarkt ya da lökoariyozis varlığının (eski ya da yeni) 30 günde inme riskinde neredeyse dört kat artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur [olasılıklar

oranı (OR)= 3.78, %95 GA 1.17-12.20, p= 0.026].³⁷ İndeks TİA'dan sonraki 48 saat içinde tarama yapılan bir başka çalışmada³⁸ BT'de yeni enfarkt varlığı 90 günde inme riskinde benzer artışla ilişkili bulunmuştur (OR= 4.06; %95 GA 1.16-14.14; p= 0.028).

Ancak difüzyon ağırlıklı MRG'nin klinikte kullanışlılığı BT'den daha fazla olabilir.^{39,40} TİA hastalarındaki bir difüzyon ağırlıklı görüntüleme [diffusion weighted imaging (DWI)] çalışmasında⁴¹ DWI'daki anormalliklerle 1 saatten uzun süren belirtilerin kombinasyonu daha ileri serebral iskemik olaylar için bağımsız bir öngörücü olmuştur (OR= 5.02; GA 1.37-18.3; p= 0.015). Bir TİA'dan sonraki 24 saat içinde hastaların tarandığı bir çalışma⁴² DWI'da bir akut lezyon varlığı ile birlikte damar oklüzyonu ile etkileşim olduğunda rekürrens riskinin daha yüksek olduğunu bulmuştur ve hem iskemik bir lezyonu hem de bir oklüzyonu olan hastalarda 90 günde tekrarlayan inme riski %32.6 oranında olmuştur. Yeti kaybı yaratmayan inme geçiren ve belirti başlangıcından sonraki 24 saat içinde DWI yapılan 119 hastanın alındığı bir çalışmada⁴³ DWI'da birden fazla akut serebral enfarkt varlığı sadece tek bir akut enfarkta kıyasla inme rekürrensi, vasküler olaylar ve ölüm için bağımsız bir prediktör olarak bulunmuştur. 360 TİA hastasının alındığı bir başka çalışmada⁴⁴ DWI'da birden çok lezyon bulunan hastalarda özellikle de lezyonlar değişen yaşlarda olduğunda gelecekteki inme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Bu sebeple BT ya da DWI ile beyin görüntüleme TİA'nın tanısı, bölgesi ve etiyolojisi hakkında bilgi vermenin yanında faydalı prognostik bilgi de sağlar. Ancak akut bir iskemik lezyon varlığının inmeyi klinik skorlarındaki klinik özelliklerden bağımsız olarak öngörüp öngörmediğini belirlemek için ilave çalışmalar gereklidir.^{45,46} Sistemik bir gözden geçirme yakın zamanda TİA geçiren hastalarda yapılan 19 çalışmanın yayınlanmış ve yayınlanmamış verilerine bakmıştır.⁴⁶ Risk skorlarının birkaç bileşeni pozitif DWI ile ilişkili bulunmuştur ki bunlar arasında belirti süresinin uzun olması, disfazi, dizartri ve güçsüzlük yer alır. Etiyolojik bir bakış açısıyla atriyal fibrillasyon ve ipsilateral %50 karotid arter stenozu da pozitif DWI ile ilişkili bulunmuştur.

SAHA

Yeni kanıtlar TİA'nın vasküler sahasına göre uzun dönemli prognozda majör bir fark olmadığını ve erken dönemde inme riskinin posterior dolaşım sahasındaki olayların ardından daha fazla olabileceğini düşündürmektedir.⁴⁷ Kohort çalışmalarının bir meta-analizi akut faz sırasında hastaların toplandığı çalışmalarda posterior dolaşımında olay olan hastalarda anteriora kıyasla daha sonraki inme riskinin daha fazla olduğunu (OR=1.47; %95 GA 1.1-2.0, p= 0.014) oysa asıl olarak akut fazdan sonra toplanan çalışmalarda daha düşük bir risk bulunduğunu (posteriora karşı anterior, OR= 0.74; 0.7-0.8, p= 0.00001) göstermiştir.

Optimal prognostik çalışmalar için klinik özellikler ve beyin ve vasküler görüntülemenin nasıl kombine edildiğini belirlemek için büyük, prospektif çalışmalar gereklidir. Kısa dönemli risk tahmini için muhtemelen hastane öncesi evrede elde bulunan klinik veriler (ABCD sistemi) kullanılır ve daha sonra bu veriler rafine edilerek ikinci basamaktaki inceleme ve araştırmalardan gelen veriler kullanılıp uzun dönemli risk hesaplanır.

GEÇİCİ İSKEMİK ATAĞIN ARDINDAN İKİNCİL ÖNLEME

TİA sonrasında ikincil önleme için kanıt temeli iyi bir şekilde yerleşmiştir ve aralarında antiplatelet ajanlar,^{48,49,50,51} kan basıncı azaltan ilaçlar,⁵² statinler,⁵³ antikoagülasyon⁵⁴ ve endarterektominin^{55,56} olduğu birkaç tedavinin uzun dönemde inmeyi önlediği gösterilmiştir. Ancak yakın zamana kadar TİA sonrasında akut tedavinin faydalarına dair az sayıda veri bulunmaktaydı. Dahası eğer bu tedavilerin etkileri bağımsızsa uygun hastalarda bu müdahalelerin birlikte kullanılmasının tekrarlayan inme riskini yaklaşık %80 oranında azaltması beklenebilir.⁵⁷ Bu gözlemler yakın zamanda yapılan ve özelleşmiş birimlerde yapılan kombine önleme tedavilerinin TİA'nın ardından inme riski üzerindeki etkisini araştıran iki çalışmanın temelini oluşturmuştur. Bu çalışmalar İnme için Varolan Stratejilerin Erken Dönemde Kullanılması [The Early Use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS)] Çalışması⁵⁸ ve SOS TIA Çalışması'dır.⁵⁹

İNME İÇİN VAROLAN STRATEJİLERİN ERKEN DÖNEMDE KULLANILMASI ÇALIŞMASI

EXPRESS Çalışması'nda⁵⁸ özelleşmiş bir ayaktan hasta kliniğinde prospektif, ardışık bir çalışma deseni kullanılarak TİA hastalarında hızlı inceleme ve ikincil koruma tedavilerinin başlatılmasının etkisi çalışılmıştır. Bu çalışma Oxfordshire, İngiltere'de insidant ve rekürren TİA ve inme hakkında popülasyon temelli bir çalışma olan OXVASC içinde yer almıştır.

Çalışmanın 2002 Nisan ile 2004 Eylül tarihleri arasındaki ilk 30 aylık evresinde çalışmaya katılan birinci basamak hekimlerinden çalışma popülasyonunda yer alıp özelleşmiş bir ayaktan hasta kliniğine yatırılması gerekmeyen tüm TİA ya da minör inme hastalarının sevk edilmesi istenmiştir. Klinik randevu temelli çalışmış ve başvuruları almakta hastalarla temas kurmakta gecikmeler olmuştur ve bu klinik tedaviyi kendisi başlatmayıp sevk yapan hekime önerileri faksla göndermiştir. Ekim 2004 ile Mart 2007 tarihleri arasındaki evre 2'de bir acil polikliniği devreye sokulmuş ve birinci basamak hekimlerine tüm hastaları prezentasyondan hemen sonra sevk etmeleri söylenip tanı doğrulandıktan sonra klinikte tedavi başlatılmıştır.

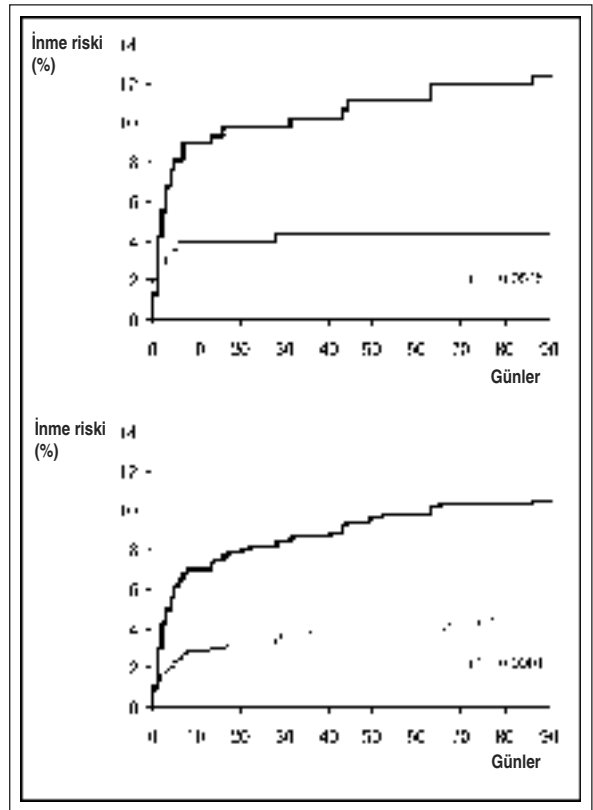
Çalışma bir popülasyon temelli çalışma içine yerleşmiş olduğundan prezentasyon biçimi ve yerinden bağımsız olarak (ayaktan hasta departmanları, hastaneler ya da birinci basamak dahil) TİA ve inmesi olan tüm hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Her iki evre boyunca tanı, takip ve sonuçlara karar verilmesi yöntemleri yanında tedavi önerileri, klinik değerlendirme ve görüntüleme yöntemi benzer olmuştur. İki evre arasındaki tek fark inlemenin aciliyeti ve tedavinin başlatılması olmuştur.

Beş senelik çalışma periyodu boyunca tüm popülasyondan, prezentasyon modundan bağımsız olarak TİA ya da inmesi olan 1728 hasta toplanmıştır. Bu 1278 hastadan 620 (inmesi olan 283 ve TİA'sı olan 337 hasta)'si ayaktan hasta hizmetlerine sevklerden oluşmuş, 591 (%95.3)'i doğrudan EXPRESS çalışma kliniğine sevk edilmiş (310 evre 1'de ve 281 evre 2'de) ve 29 (13 ve 16)'u asıl olarak oküler iskemik olaylar sebebiyle diğer kliniklerden

sevk edilmiştir. Çalışma kliniğine yapılan 591 sevkten 316'sına TİA ve 275'ine minör inme tanısı konmuştur ve faz 1 ile 2 arasında hastaneye başvuru sonrasında erken dönem inme riskini etkilemesi beklenen majör bir farklılık bulunamamıştır.

Çalışma periyodları arasında belirtilerin başlangıcından hastaneye başvurmaya kadar geçen süre arasında fark bulunamamıştır ancak birinci basamağa başvuru ile klinikteki değerlendirme arasındaki fark faz 1'de üç gün iken faz 2'de 1 günün altına düşmüştür ($p < 0.0001$) ve 6 saat içinde görülenlerin oranı %1.7'den %29'a çıkmıştır ($p < 0.0001$). Sonuçta birinci basamağa başvurunun ardından ancak klinikte değerlendirmeden önce daha az tekrarlayan inme oluşmuştur (11/310'a karşılık 3/281, $p = 0.048$).

Tedavi faz 2'de faz 1'den daha hızlı başlatılmıştır. Sağlık kurumuna başvuruya ilk önerilen tedavinin başlanması arasındaki süre faz 1'de 19 günken (IQR= 6-48) faz 2'de 1 güne inmiş (IQR= 0-3, $p < 0.0001$) ve risk faktörü kontrolünde buna karşılık gelen bir iyileşme oluşmuştur. Çalışma popülasyonunda güvenilir 90 günlük takip TİA ya da inmeli tüm başvurular için elde edilmiştir. İlk kez sağlık kurumuna başvurunun ardından 90 günde toplam tekrarlayan inme riski faz 1'de %10.3 iken faz 2'de %2.1'e düşmüştür (32/310'a karşılık 6/281, $p = 0.0001$) ve TİA ile başvuranlarda faz 1'de %10.3 iken faz 2'de %0.6'ya düşmüştür (16/156'ya karşılık 1/160, $p = 0.0001$). Ölümcül olmayan inme, miyokard enfarktı ya da ölüm için toplam 90 günlük risk faz 1'de %11.9 (37/310) iken faz 2'de %3.6'ya (10/281) düşmüştür ($p = 0.0002$). Çalışma popülasyon temelli bir TİA ve inme çalışmasının içinde yer aldığından prezentasyon biçiminden bağımsız olarak (kliniğe, hastaneye başvuru ya da toplum içinde idare edilen) kliniğin etkisi tüm çalışma popülasyonunda incelenmiştir. Tüm popülasyonda tüm TİA prezentasyonlarının ardından 90 günlük tekrarlayan inme riski faz 1'de %12.4 iken faz 2'de %4.4'e düşmüştür (29/233'e karşılık 11/252, $p = 0.0015$) ve tüm TİA ve inme başvuruları için %9.9'dan %4.2'ye (63/634'e karşılık 27/644, $p < 0.0001$) inmiştir (Şekil 2). Tekrarlayan inme riskindeki bu azalmanın neredeyse tamamı kliniğe sevk edilen popülasyondaki değişikliklere atfedilebilir. Faz 1 ile



ŞEKİL 2: Tüm Oxford Vasküler Çalışma Popülasyonunda geçici iskemik ataklı olan tüm hastalarda (üstte) ve geçici iskemik ataklı ya da inmesi olan tüm hastalarda (altta) ilk kez hastaneye başvurduktan sonraki 90 günlük tekrarlayan inme riski.

Kalın çizgi İnme için Var Olan Önleyici Stratejiler (EXisting PREventive Strategies for Stroke Study) çalışmasının birinci evresini ve ince çizgi ikinci evresini temsil etmektedir.

faz 2 arasında ister intrakraniyal isterse ekstrakraniyal hemoraji oranları arasında fark bulunamamıştır.

EXPRESS çalışması randomize bir karşılaştırma yapmamıştır ancak bir randomize kontrol çalışmasının içinde bulunan seçim yanlılıklarının bir kısmından uzak durulmuştur ve müdahalenin etkisinin sonuçları tüm bir popülasyon için geçerlidir. Örneğin çalışma kliniğinde tedavi edilen hastaların üçte biri 80 ve %10'u 90 yaşın üzerindedir. Bu sebeple tüm çalışma popülasyonunda TİA ya da inmeyle başvuran tüm hastaların detaylı bir çalışması olan EXPRESS özelleşmiş bir ayaktan hasta kliniğinde acil inceleme ve önleyici tedavilerin bir kombinasyonunun başlanmasıyla erken tekrarlayan inme riskini TİA ya da minör inme sonrasında %80 oranında azaltabileceğini ve tüm popü-

lasyonda tekrarlayan inmeler için toplam sayıyı yarıdan fazla azaltabileceğini göstermiştir.

SOS GEÇİCİ İSKEMİK ATAK ÇALIŞMASI

Acil ve yoğun tedaviyle ilişkili olan iyi prognoz SOS-TİA çalışmasında da bulunmuştur.^{59**} 2003 yılında Fransa, Paris'teki bir ayaktan hasta kliniğinde acil bir TİA merkezi kurulmuş ve bölgedeki 15.000 aile hekimi, kardiyolog, nörolog ve oftalmologa bu servis hakkında bilgi verilmiştir. SOS-TİA servisi başvurudan sonraki 4 saat içinde bir vasküler nörolog tarafından uzman incelemesi ve araştırması hizmeti sunmuş ve günde 24 saat ve haftada 7 gün ulaşılabilmektedir. Servis aralarında antiplatelet ajanlar, statinler ve kan basıncı düşürücü tedavinin bulunduğu tedaviyi hemen başlatmış ve hastanenin inme birimine kabul için önceden tanımlanmış kriterleri karşılamadıkları sürece hastaları sevk eden doktora geri göndermiştir.

Üç yıllık çalışma periyodunda araştırmacılar 1085 hastayı incelemiştir ve bunlardan 946 (%87)'si telefonla aradıktan sonraki 24 saat içinde ve 574 (%53)'ü belirti başlangıcından sonraki 24 saat içinde incelenmiştir. Bu 1085 hastadan 643 (%59)'üne kesin TİA, 144 (%13)'üne olası TİA, 58 (%5)'ine minör iskemik inme ve 240 (%22)'ina diğer tanılar konmuştur. 277 (%26) hasta inme birimine kabul

edilmiş kalan 808 (%74) ise evlerine taburcu edilmiştir.

Bir yılda takip bilgisi (telefon görüşmesiyle incelenmiş) TİA'sı olan 629 hastada elde edilmiştir. Gözlenen 90 günlük inme oranı beyin görüntüleme iskemik bir lezyon olmayanlarda %1.3 (%95 GA 0.6-2.8) ve beyin görüntüleme iskemik bir lezyonu olanlarda %4.8 (%95 GA 2.0-11.1) olarak bulunmuştur. Bunlara karşılık gelen 90 günde inme oranları sırasıyla %6.1 ve 7.8 olmuştur.

Yazarlar SOS-TİA kliniğinin etkinliğini incelemeye kadar geçen gecikmenin kısa olmasına, tedavinin hemen başlanmasına ve önleme tedavisinin modifikasyonuna atfetmiştir.

SONUÇ

TİA, erken dönemde yüksek inme riski taşıyan sık görülen bir durumdur. Bu risk akut evrede klinik özelliklere, etiyolojiye ve araştırmalara dayanan öngörme araçları kullanılarak tahmin edilebilir. TİA sonrasında uzun dönemli inme önlenmesi için kanıt temeli antiplatelet ajanlar, statinler, antihipertansif ilaçlar, antikoagülasyon ve karotid endarterektomi için iyi bilinmektedir ve yeni çalışmalar TİA'dan hemen sonra başlatılan bu müdahalelerin bir kombinasyonunun daha sonraki inme riskini önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir.

KAYNAKLAR VE OKUMA ÖNERİLERİ

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;

- özel ilgi uyandıran
- ** önemli ve ilgi uyandıran olarak işaretlenmiştir.

1. Rothwell PM. Incidence, risk factors and prognosis of stroke and transient ischaemic attack: the need for high-quality large-scale epidemiological studies. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16 (Suppl 3):2-10.
2. Department of Health. National Stroke Strategy. UK Department of Health. 2007.
- TİA idaresi için İngiltere kılavuzları.
3. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. American Heart Association; American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37:577-617.
4. Dennis MS, Bamford JM, Sandercock PA, Warlow CP. Incidence of transient ischemic attacks in Oxfordshire, England. *Stroke* 1989; 20:333-339.
5. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, et al., Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004;363:1925-1933.
6. Giles MF, Rothwell PM. Substantial underestimation of the need for outpatient services for TIA and minor stroke. *Age Ageing* 2007; 36:676-680.
- ** Popülasyon temelli çalışmadaki (Oxford Vasküler Çalışması) sıkı ve pragmatik tanımlara dayanan yeni verilerde yüksek oranda pragmatik biçimde tanımlanmış TİA oranı ve buna karşılık gelecek şekilde özelleşmiş TİA servisleri (ayaktan hasta poliklinikleri) için talep olduğu bildirilmiştir.
7. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke* 2005;36:720-723.
8. Brown RD Jr, Petty GW, O'Fallon WM, et al. Incidence of transient ischemic attack in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *Stroke* 1998; 29:2109-2113.
9. Johnston SC. Clinical practice. Transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2002;347:1687-1692.

10. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, et al., Oxford Vascular Study. Populationbased study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005;366:1773–1783.
11. Jungehulsing GJ, Muller-Nordhorn J, Nolte CH, et al. Prevalence of stroke and stroke symptoms: a population-based survey of 28,090 participants. *Neuroepidemiology* 2008; 30:51–57.
- Kentsel bir popülasyonda yapılmış olan ve hastaneye başvurulmayan belirtilerin yüksek oranda olduğunu gösteren yeni bir inme ve TIA belirtileri çalışması.
12. Johnston SC, Fayad PB, Gorelick PB, et al. Prevalence and knowledge of transient ischemic attack among US adults. *Neurology* 2003; 60:1429–1434.
13. Hodgson C, Lindsay P, Rubini F. Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke* 2007; 38:2115–2122.
14. Reeves MJ, Rafferty AP, Aranha AA, Theisen V. Changes in knowledge of stroke risk factors and warning signs among Michigan adults. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:385–391.
15. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of transient ischaemic attacks preceding ischaemic stroke. *Neurology* 2005; 64:817–820.
16. Hankey GJ, Slaterry JM, Warlow CP. The prognosis of hospital-referred transient ischaemic attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:793–802.
17. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044–1054.
18. The Dutch TIA Study Group. The Dutch TIA trial: protective effects of low dose aspirin and atenolol in patients with transient ischemic attacks or nondisabling stroke. *Stroke* 1988; 19:512–517.
19. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; 284:2901–2906.
20. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007; 6:1063–1072.
- ** TIA'nın ardından erken inme riski çalışmalarının meta-analizi. TIA sonrasındaki 2 ve 7. günlerde inme riskini bildiren tüm çalışmalar birden çok elektronik ve elle araştırma yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir. TIA'nın ardından 7. günde inme oranı 10126 hasta arasında %5.2 olmuştur. Çalışmalar arasındaki önemli düzeyde heterojenlik en iyi şekilde çalışma koşulları ve yöntem ile açıklanmaktadır.
21. Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, et al. Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167:2417–2422.
- TIA sonrasında erken dönem inme riskini araştırılan çalışmaların meta-analizinde 2, 30 ve 90. gündeki sonuçlar
22. Johnston SC, Nguyen-Huynh MN, Schwarz ME, et al. National Stroke Association guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol* 2006;60: 301–313.
23. Albuher JF, Martel P, Mas JL. Clinical practice guidelines: diagnosis and immediate management of transient ischemic attacks in adults. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20:220–225.
24. Nguyen-Huynh MN, Johnston SC. Is hospitalization after TIA cost-effective on the basis of treatment with tPA? *Neurology* 2005; 65:1799–1801.
25. Hankey GJ, Slaterry JM, Warlow CP. Transient ischaemic attacks: which patients are at high (and low) risk of serious vascular events? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:640–652.
26. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. The stroke prognosis instrument II (SPI-II): a clinical prediction instrument for patients with transient ischemia and nondisabling ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31:456–462.
27. Hill MD, Yiannakoulis N, Jeerakathil T, et al. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack. A population-based study. *Neurology* 2004; 62:2015–2020.
28. Gladstone DJ, Kapral MK, Fang J, et al. Management and outcomes of transient ischaemic attacks in Ontario. *CMAJ* 2004; 170:1099–1104.
29. Rothwell PM, Giles MF, Flossman E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005; 366:29–36.
30. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project 1981–86. I: methodology, demography and incident cases of first-ever stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:1373–1380.
31. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007; 369:283–292.
- ** ABCD sisteminin arındırılması, geçerliliğinin tekrar çalışılması ve ABCD2 skoru. ABCD sisteminin geçerliliğinin Kaliforniya, ABD ve Oxfordshire, İngiltere'de AD'de tespit edilen, popülasyon temelli ve klinik temelli kohortlarda daha ileri çalışılması.
32. Giles MF, Rothwell PM. Systematic review and meta-analysis of validations of the ABCD and ABCD2 scores in prediction of stroke risk after transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25 (Suppl 2):59.
- ** ABCD sisteminin geçerlilik çalışmalarının meta-analizi ve sistematik gözden geçirmesi. Birden fazla elektronik ve elle tarama yöntemi kullanılarak tüm geçerlilik kohortları belirlenmiş. ABCD sisteminin geçerliliği çalışma koşullarına göre ve bağimsiz araştırmacılar için AUC istatistikleri kullanılarak test edilmiş.
33. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004;62:569–573.
34. Donnan GA, O'Malley HM, Quang L, et al. The capsular warning syndrome: pathogenesis and clinical features. *Neurology* 1993; 43:957–962.
35. Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM. Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology* 2005;65:371–375.
36. van Swieten JC, Kappelle LJ, Algra A, et al., for the Dutch TIA Study Group. Hypodensity of cerebral white matter in patients with transient ischaemic attack or minor stroke: influence on the rate of subsequent stroke. *Ann Neurol* 1992; 32:177–183.
37. Scioffa R, Melis F, SINPAC Group. Rapid identification of high-risk transient ischemic attacks: prospective validation of the ABCD score. *Stroke* 2008;39:297–302.
- ABCD sisteminin geçerliliğinin çalışılması ve arındırılması ile birlikte beyin görüntüleme eklenilmesi.
38. Douglas VC, Johnston CM, Elkins J, et al. Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2003; 34:2894–2898.
39. Schulz UG, Briley D, Meagher T, et al. Diffusion-weighted MRI in 300 patients presenting late with subacute transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke* 2004; 35:2459–2465.
40. Oppenheim C, Lamy C, Touze E, et al. Do transient ischemic attacks with diffusion-weighted imaging abnormalities correspond to brain infarctions? *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27:1782–1787.
41. Purroy F, Montaner J, Rovira A, et al. Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions. *Stroke* 2004; 35:2313–2319.
42. Coutts SB, Simon JE, Eliasziw M, et al. Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2005; 57:848–854.
43. Wen HM, LamWW, Rainer T, et al. Multiple acute cerebral infarcts on diffusionweighted-imaging and risk of recurrent stroke. *Neurology* 2004;63:1317–1319.

44. Sylaja PN, Coutts SB, Subramaniam S, et al. Acute ischemic lesions of varying ages predict risk of ischemic events in stroke/TIA patients. *Neurology* 2007;68:415-419.
45. Crisostomo RA, Garcia MM, Tong DC. Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. *Stroke* 2003; 34:932-937.
46. Redgrave JN, Coutts SB, Schulz UG, et al. Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2007; 38:1482-1488.
- ** TIA sonrasında DWI anormallikleri ile inmenin klinik öngörücüleri arasındaki ilişkiler. Elektronik ve elle yapılan araştırmalarla ilgili 19 çalışma belirlenmiş. TIA'nın ardından DWI pozitifliğinin belirleyicileri çalışılmış. Daha uzun belirti süresi, motor güçsüzlük, disfazi ve dizartirinin DWI'da lezyon varlığıyla ilişkili olduğu bulunurken cinsiyet, hipertansiyon ve diyabet ilişkili bulunmamış.
47. Flossmann E, Rothwell PM. Prognosis of vertebral basilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* 2003;126 (Pt 9):1940-1954.
48. Antithrombotic trialists collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
49. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al., for the FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007;6:961-969.
- ** TIA sonrasındaki akut evrede 392 hastada klopidogrel ile aspirine karşı tek başına aspirinin ve simvastatine karşı plasebonun çalışıldığı randomize kontrollü çalışma. Primer sonlanım 90 günde inme olmuş. Klopidogrel kullanan 14 (%7.1) hastada inme görülürken plasebo kullanan 21 (%10.8) hastada inme görülmüş [risk oranı 0.7 (%95 GA 0.3-1.2)]. Doksan gün içinde simvastatin kullanan 21 (%10.6) hasta inme geçirirken plasebo kullanan 14 (%7.3) hasta inme geçirmiş [risk oranı 1.3 (0.7-2.4)].
50. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-1339.
51. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al., ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1665-1673.
52. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-1041.
53. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, et al., for the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549-559.
54. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342:1255-1262.
55. Rothwell PM, Gutnikov SA, Eliasziw M, et al., for the Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Pooled analysis of individual patient data from randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361:107-116.
56. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al., for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Effect of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and to the timing of surgery. *Lancet* 2004; 363:915-924.
57. Hackam DG, Spence JD. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke: a quantitative modeling study. *Stroke* 2007; 38:1881-1885.
58. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al., on behalf of the Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) Study. Major reduction in risk of early recurrent stroke by urgent treatment of TIA and minor stroke: EXPRESS Study. *Lancet* 2007; 370:1432-1442.
- ** TIA için acil değerlendirme ve ikincil önlemeyi karşılaştıran prospektif, popülasyon temelli, ardışık karşılaştırma çalışması.
59. Lavalleye PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007; 6:953-960.
- ** TIA'da özelleşmiş bir merkezde acil değerlendirme ve tedavinin etkisinin gözlemlenmesi.