

SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Proflaktik yaklaşımdaki gelişmeler

Sara Z. Bahar *

Beyin damar hastalığı sonucu gelişen inme kalp-damar hastalığı ile birlikte günümüzde ölüm ile sonuçlanan en önemli hastalıklardan birisidir. Avrupada yılda bir milyon akut iskemik inme görüldüğü tahmin edilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda ölüm oranlarında düşme kaydedilirken inme insidansında herhangi bir fark görülmemektedir. İnmelerin %80'i iskemik vasküler olaylar sonucu gelişir. İskemik inmeye yol açan patolojik süreçler büyük damar ateroskleroza, kardiyembolizm, küçük damar hastalığı ve koagulopati, vaskülit gibi diğer seyrek karşılaşılan nedenler olarak sınıflandırılmaktadır. Ayrıntılı klinik ve laboratuvar incelemelerine rağmen iskemik inmelerin önemli bir bölümünde olası sorumlu neden gösterilememektedir. İTF Nöroloji A.B.D inme veri bankası kayıtlarında bu oran iskemik inmelerin %40'ını oluşturmaktadır.

Inme nedeninin belirlenmesi hastayı tekrarlayan inmeden korumada seçilecek yöntemi belirler. Son 10 yılda geniş hasta gruplarında ve güvenilir istatistik yöntemlerine uygun olarak düzenlenmiş çalışmalar inmeden primer ve sekonder korunma konularına bir ölçüde açıklık getirmiştir. Bu açıdan bakıldığında öncelikle üç konuya değinmek yerinde olur.

Bunlardan biri vasküler hastalıklardan sekonder korunmada **antiplatelet tedavinin** yeri ile ilgili bilgilerdir. Bindokuzyüzseksenekiz yılında kendilerini "Antiplatelet Trialists' Collaboration" olarak tanımlayan araştırmacılar, uzun süreli antiplatelet tedavisinin vasküler hastalıklardan sekonder korunmadaki yerini belirleyen bir çalışmanın sonuçlarını yayınladılar (1). Yazarların amacı o güne dek herhangi bir vasküler olaydan korunmada antiplatelet tedavinin yerini araştıran randomize çalışmalarını birarada değerlendirerek geniş vaka gruplarında tedavinin etkinliğini belirlemektir. Toplam 29000 hastayı içeren 25 randomize çalışmaya ait sonuçların değerlendirilmesi antiplatelet tedavinin, uygulanan antiplateletin türü ve dozuna bakılmaksızın vasküler mortaliteyi %15, non-fatal inme ve non-fatal miyokard infarktüsü (MI) riskini %30, tüm vasküler olayları ise dörtte bir oranında azalttığını gösterdi. Aynı grup mart 1990 tarihine kadar güvenilir yöntemlerle yapılmış toplam 100000 hastayı içeren 145 randomize çalışmaya ait metaanaliz sonuçla-

rını 1994 yılında yayınladılar (2). Bu değerlendirmede tedaviye cevabı belirleyecek olan vasküler olaylar non-fatal MI, non-fatal inme ve vasküler ölüm olarak ele alındı. Tedavi gruplarında ortaya çıkan vasküler olaylar yüksek risk (yeni MI, eski MI, eski inme, geçici iskemik atak gibi) ve düşük risk (primer korunma) grupları için ayrıca değerlendirildi. Buna göre antiplatelet tedavi gören 51144 hastada non-fatal MI, non-fatal inme ve vasküler ölüm sıklığı %9.5 iken aynı sayıdaki kontrol grubunda oran %11.9 bulundu. Bu oranlar antiplatelet tedavi ile non-fatal MI, non-fatal inme, vasküler ölüm görülme sıklığında %25 oranında risk redüksiyonu sağlandığını göstermektedir. Aynı sonuçlara yüksek risk (70 000 hasta) ve düşük risk (30 000 hasta) grubu için bakıldığında gruplar arasında belirgin bir fark göze çarpmaktadır. Yüksek riskli hastalarda antiplatelet tedavi altında vasküler olay görülme sıklığı %11.4 iken kontrol grubunda bu oran %14.7 bulundu. Düşük riskli hasta grubunda vasküler olay görülme sıklığı tedavi grubunda %4.46, kontrol grubunda %4.85 bulundu. Bu sonuçlardan anlaşılacağı gibi düşük risk grubundaki hastalarda antiplatelet tedavi ile sağlanacak risk redüksiyonunun yüksek risk grubundaki %27 oranı ile karşılaştırıldığında %10 gibi düşük oranda olduğu görülmektedir. Bu oranlar başka bir şekilde söylenecek olursa; antiplatelet tedavi, yüksek risk grubunda 1000 hastanın 23-38'ini vasküler olaydan korumakta buna karşılık düşük riskli 1000 hastada 5 yılda 4 vasküler olayı önlemektedir. Sadece inme veya geçici iskemik atak geçiren hastalarda antiplatelet tedaviyi araştıran 17 çalışmanın sonuçları ayrıca değerlendirildiğinde; yaklaşık 10000 hastayı içeren bu grupta ortalama 3 yıl antiplatelet kullananlarda non-fatal inme görülme oranı %8.2, kontrol grubunda %10.2 bulundu. İlaç alan grupta %2 oranında mutlak risk redüksiyonu sağlanması ortalama 3 yıllık bir tedavi ile 1000 hastadan 20'sinin non-fatal yeni bir inmeden korunduğunu göstermektedir (2p:<0.0005). Bu çalışmalarda en çok günde 75-325 mg aspirin kullanılmış ve diğer antiplatelet ajanların (MI, inme ve vasküler ölümü) önlemede aspirinden üstün olduğunu gösteren bir bulgu elde edilmemiştir.

Sonuçları 1996 yılında açıklanan iki çalışma ile antiplatelet ajan olarak aspirinin yeri yeniden tartışılmaya başlandı. Clopidogrel kimyasal yapısı tiklopidine benzeyen yeni bir thienopyridine türevidir. CAPRIE

* : Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

çalışmasında iskemik inme, MI veya periferik damar hastalığı olan toplam 19185 hastada günde tek doz halinde verilen 75mg clopidogrel ile 325mg aspirinin iskemik inme, MI veya vasküler ölüm riskini azaltmadaki etkisi araştırıldı(3). Bu çalışmada hastalar ortalama 1.91 yıl izlendi. İskemik inme, MI veya vasküler ölüm görülme oranı yılda clopidogrel grubunda %5.32, aspirin grubunda ise %5.83 bulundu. Bu sonuç clopidogrel ile aspirine göre %8.7 oranında relatif risk redüksiyonu sağlandığını gösteriyordu (p=0.043). Diğer bir deyişle bu çalışmaya alınan hasta grubunda aspirin kullanan 1000 hastada yılda 19 majör vasküler olay önlenirken clopidogrel aynı süreçte 24 vasküler olayı önlemektedir. Çalışmanın diğer bir özelliği de clopidogrel ile ticlopidin kullanımı sırasında ortaya çıkan nötropeni gibi yan etkilerin görülmemesiydi. İlacın etkisi çalışmaya alınan inme, MI, periferik damar hastalığı olan üç hasta grubunda ayrı ayrı değerlendirildiğinde; inme grubunda inme, MI veya vasküler ölüm görülme oranı yılda clopidogrel grubunda %7.15, aspirin grubunda %7.71 bulundu. Tedavi grupları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Miyokard infarktüsü grubunda yılda inme, MI vasküler ölüm oranı clopidogrel alanlarda (%5.03) aspirin grubundaki hastalardan daha yüksekti (%4.84). Ancak ilacın bu olumsuz etkisi de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.66). Buna karşılık clopidogrel , periferik arter hastalığı grubunda aspirinden anlamlı (p=0.0028) derecede üstün bulundu.

Bu konuda yeni bir bilgi de o güne dek tek başına veya birlikte kullanıldığında aspirinden üstün bulunmayan dipridamol ile yapılan "European Stroke Prevention Study-2" (ESPS- 2) açıklanan sonuçları ile geldi (5). ESPS- 2 adlı çalışmada geçici iskemik atak veya inme geçiren hastalar günde 50 mg aspirin, yavaş etkili 400 mg dipridamol, 50 mg aspirin ile birlikte 400mg yavaş etkili dipridamol veya plasebo gruplarından birine randomize edildi. Amaç geniş bir hasta grubunda düşük dozda aspirin ve dipridamolun etkisini doğrudan plasebo ile karşılaştırmak ayrıca yavaş etkili dipridamol aspirin ile birlikte kullanıldığında ortak etkinin varsa aspirine üstünlüğünü ortaya koymaktı. Çalışmada primer sonlanma noktası inme, ölüm, inme ve/ veya ölüm olarak belirlendi. İki yıl izleme süresi sonunda inme aspirin grubunda %12.4 , dipridamol grubunda %12.75, aspirin ve dipridamol grubunda % 9.5, plasebo grubunda ise %15 bulundu. Bu sonuçlara risk redüksiyonu açısından bakıldığında inme riskinde plasebo grubuna göre aspirin ile %18.1, dipridamol ile %16.3, aspirin ve dipridamol birlikte kullanıldığında ise % 37 oranında azalma sağlanmaktadır. ESPS-2 çalışmasının önemli sonuçlarından biri düşük doz (2x25mg/gün) aspirin ve yavaş et-

kili dipridamolun (2x200mg/gün) tek başına sekonder korunmada etkili olduğunun gösterilmesidir. Diğer önemli bir sonuç da aspirin ve dipridamolun birlikte verilmesi durumunda inme riskinde sağlanan azalmanın bu iki ilacın tek başına verilmesinden sağlanan yararın toplamı kadar olmasıdır. Kullanılacak antiplatelet tedaviyi belirlerken bu bilgilerin tek bir çalışmanın ürünü olduğu gözönünde bulundurulmalıdır.

Antiplatelet tedaviden sonra ele alınması gereken ikinci önemli konu kardiyembolik inmelerin %45 inden sorumlu olduğu kabul edilen non-valvüler atriyal-fibrilasyon'dur (NVAf). Altmışbeş yaş üstündeki insanlarda AF prevalansı %5 olarak hesaplanmıştır. Bu oran yaş ile artmaktadır. İskemik inme geçiren hastalarda NVAf bulunma oranı %16'dır. Atriyal fibrilasyonu olan ve iskemik inme geçiren hastaların üçte ikisinde inme nedeni kalb kaynaklı embolidir. Non-valvüler atriyal fibrilasyonu olan hastaların yılda inme geçirme riski ortalama %5 dir. Tekrarlayan inme riski ilk inmeyi izleyen yıl içinde %15 izleyen yıllarda ise %5 oranındadır. Bu oranlar NVAf'dan primer ve sekonder korunmanın önemini yansıtmaktadır. Son 10 yıl içinde atriyal fibrilasyonlu hastalarda tamamlanan randomize çalışmalardan sadece bir tanesi sekonder korunma çalışmasıdır. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) de son üç ay içinde geçici iskemik atak veya minor inme geçiren 1007 NVAf hastasından antikoagulan alabilenler warfarin, aspirin ve plasebo grubu, antikoagulan alamayanlar aspirin veya plasebo gruplarına alınmıştır (7).

Warfarin grubunda vasküler olay (non-fatal inme, non-fatal MI, vasküler ölüm, sistemik emboli) görülme oranı yılda % 8 iken plasebo grubunda bu oran % 17 bulunmuştur. Tüm aspirin alan hastalardaki vasküler olay (non-fatal inme, non-fatal MI, vasküler ölüm, sistemik emboli) oranı %15 iken bu oran plasebo grubunda % 19 idi. EAFT de inme oranı yılda warfarin grubunda %4, aspirin grubundaki %10 , plasebo grubunda ise %12 bulundu. Buna göre NVAf hastalarında antikoagulan tedavi 1000 hastadan 90 tanesini aspirin ise 1000 hastadan 40'ını vasküler olaydan korumaktadır. Bu bulguya göre antikoagulasyon tedavinin yeni iskemik atak veya minor inme geçiren hastalarda embolik komplikasyonları azaltmada oldukça etkili bir tedavi yöntemi olduğu **antikoagulan tedavinin** kontrendike olduğu durumda ise daha az etkili olmakla birlikte aspirinin kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda yapılan ilk beş primer korunma çalışmasında da (AFA-SAK, SPAF I, BAATAF, CAFA, SPINAF) benzer sonuçlara ulaşılmıştır (13, 19, 20, 4, 10). Bu çalışmalarda inme riski antikoagulan kullananlarda %1.4 iken kont-

rol gruplarında bu oran %4.5 bulunmuştur. Primer korunma çalışmalarından elde edilen ortak sonuca göre antikoagulan tedavi yılda 1000 hastadan 31'ini aspirin ise 15-20 hastayı inmeden korumaktadır. Çalışmalarda antikoagulan tedavi düzeyi INR (International Normalized Ratio) değerleri ile izlenmiştir. Beş çalışmada hedeflenen INR değerleri 1.4 ile 4.5 arasında değişmektedir. INR değerleri 1.4 ile 2.8 arasında olan iki çalışmada (BAATAF, SPINAF) tedaviden yararlanma oranı diğer üç çalışmadan yüksek bulunmuştur. SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) çalışma grubu antikoagulan tedaviden en çok yararlanan buna karşılık antikoagulan tedaviye bağlı kanama riski düşük olan hastaları belirlemek amacı ile hastaların klinik ve ekokardiyografi bulguları ile inme riski arasındaki ilişkiyi belirlemeye çalışmışlardır (15,16). İlk çalışmanın devamı olarak düzenlenen SPAF II çalışmasında 75 yaşından küçük veya büyük olan hastalar iki grup halinde antikoagulan veya aspirin almak üzere randomize edildiler(17). Her iki yaş grubunda iskemik inme veya sistemik emboli riski hastalarda hipertansiyon, yeni kalp yetmezliği veya öyküde trombo-embolizm varlığına göre belirlendi. Bu çalışmada 75 yaşından küçük hastalarda antikoagulan tedaviye bağlı major kanama riski düşük bulundu. Ancak bu yaş grubunda olup yukarıda kaydedilen risk faktörü olmayan ve aspirin almakta olan hastalarda inme ve sistemik embolizasyon oranı da %0.5 gibi çok düşük bulundu. Sonuç olarak bu çalışmada da NVAF da iskemik inmeden korunmada antikoagulan tedavinin üstün olduğu görülmekle birlikte ilaç seçiminden önce düşük ve yüksek risk gruplarının daha iyi tanımlanması gerektiği ortaya çıktı. Aynı yönde yapılan üçüncü çalışmada (SPAF III); sistolik kan basıncı 160 mmHg'dan yüksek, sol ventrikül disfonksiyonu bulguları (yeni konjestif kalp yetmezliği veya ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu < %25), öyküsünde inme veya geçici iskemik atak olan veya 75 yaş üzerindeki kadın hastalar yüksek risk grubu olarak değerlendirildi(18). Yüksek risk grubunda aspirin alan hastalarda inme riski yılda yaklaşık % 8, öyküsünde inme veya geçici iskemik atak olanlarda %12 gibi daha da yüksek bulundu. Bu çalışmada öyküsünde hipertansiyon dışında yüksek risk faktörü olmayanlar orta risk grubunu oluşturuyordu. Orta risk grubunda aspirin ile inme riski yaklaşık %3.5, hipertansiyon öyküsü dahil hiçbir yüksek risk bulgusu olmayan düşük risk grubundaki hastalarda inme riski yılda yaklaşık %1 bulundu. SPAF III çalışmasında yüksek riskli hastaların bir grubu INR değeri 2 ile 3 arasında olacak şekilde değeri ise INR değeri olarak 1.2-1.5 ulaşıldıktan sonra düşük sabit doz antikoagülasyon (0.5-3 mg/gün warfarin) ile birlikte 325 mg aspirin alacak şekilde tedaviye alındı. Amaç yüksek riskli hastalarda düşük dozlarda uygulanan antiko-

agulan tedavi ile düşük kanama riski altında inmeden korunma olasılığını araştırmaktı. Ancak düşük sabit doz warfarin ve aspirinin birlikte kullanıldığı yüksek riskli hasta grubunda vasküler olay oranı (%7.9) INR değeri 2-3 arasında tutulan hasta grubundan çok yüksek (% 1.9) olduğu görülerek çalışmanın yüksek risk grubu erken sonlandırıldı.

Bütün atriyal fibrilasyon çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde iskemik inmeden maksimum korunmanın INR değerinin 2 ile 3 arasında olduğu durumda sağlandığını göstermektedir. Aynı oranda olmasa da INR değerleri 1.6 ve 2 arasında olduğu durumda kısmen de olsa sabit bir yarar sağlanabilmektedir. NVAF'lu hastalarda inmeden korunma ile ilgili Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) ile Hart ve arkadaşlarının önerileri aşağıdaki şekilde özetlenebilir (10,14): Yüksek risk grubundaki bütün hastalara INR değeri 2.5 olacak (2.0-3.0) şekilde, öyküsünde inme veya geçici iskemik atak olan hastalarda ise INR değeri 3.0 (2.5-4.0) olacak şekilde antikoagulan tedavi önerilmektedir. Hart'ın da aralarında bulunduğu bazı araştırmacılar yaşı 75 üzerinde olan hastalarda kanama riski yüksek olacağından ortalama değeri 2.0 (1.6-2.5) ile antikoagülasyonun kabul edilebilir bir alternatif olduğu görüşündedir. Antikoagulan tedavinin yararlı olduğu bütün durumlarda, herhangi bir kontrendikasyon ile karşılaşıldığında hasta aspirin tedavisine alınabilir. Düşük risk grubunda veya 60 yaş altında NVAF dışında bulgusu olmayan hastalarda tek başına aspirin kullanılabilir. Bu ikinci gruptaki hastalar ilaçsız da izlenebilir. Orta risk grubundakiler aspirin veya antikoagulan ile izlenebilir. Ancak ilaçsız veya aspirin ile izlenen bütün hastaların değişen risk faktörleri yönünden değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Bütün bu bilgilere rağmen antikoagulan tedaviyi güvenilir şekilde uygulayabilmek için hasta seçimi iyi yapılmalı, hastanın böyle bir tedavideki işbirliği değerlendirilmeli, tedavi süresince ayda en az bir kere INR değerleri kontrol edilmeli ve hasta sürekli olarak hekim kontrolünde olmalıdır.

Inmeden korunmada güncelliğini koruyan diğer bir konu da **karotis arter hastalığı ve cerrahi tedavisidir** semptomatik karotis arter hastalığında endarterektominin yeri biri Avrupa (ECST-European Carotid Surgery Trial) diğeri Kuzey Amerikada (NASCET-North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) yürütülen ve sonuçları 1991 yılında açıklanan iki randomize çalışmadan sonra büyük ölçüde netleşmiştir (8,12). Bu iki çalışma yakın zamanda semptom veren ileri derecede (%70-99) karotis stenozu olan hastalarda cerrahinin yararlı olduğunu göstermiştir. Her iki çalışmada karotis darlığı anjiyog-

rafi ile değerlendirilmiş ancak farklı ölçme yöntemleri kullanılmıştır. Sonuç olarak geçici iskemik atak ve ya büyük oranda düzelme gösteren inme bulguları ile semptomatik duruma gelen ve ileri (%70-99) karotis interna darlığı olan olgularda inme riskinin yüksek olduğu, riskin karotis darlık oranı arttıkça daha da arttığı, perioperatuar morbidite ve mortalite oranı %6'dan düşük olan bir merkezde cerrahi tedavinin medikal tedaviden üstün olduğu görüldü. Bu sonuçların uygun vaka seçimi, endarterektomi deneyimi iyi olan cerrah ve perioperatuar koşulların iyi sağlandığı durumunda geçerli olduğu unutulmamalıdır.

Avrupa semptomatik karotis endarterektomisi (ECST) çalışmasında hafif darlık (%0-29) saptanan olgularda ipsilateral inme geçirme riskinin çok düşük olduğu ve bu nedenle cerrahi riskin olası bir yararı ortadan kaldıracığı sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada orta derecede darlık (%30-69) saptanan olgularda da inme riskinin cerrahi riski göze alacak kadar yüksek olmadığı sonucuna varılmıştır (21). Asemptomatik karotis stenozunda endarterektominin yeri henüz semptomatik olgulardaki kadar netleşmiş değildir. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACAS) %60 ve üzerinde karotis darlığı olan olgularda perioperatuar morbidite ve mortalite %3 altında ise 5 yılda ipsilateral inme riskinin azaldığını göstermiştir (9). Bu çalışmada cerrahi girişim uygulanmayan grupta beş yılda inme riski %11 gibi düşük bulunmuştur. Endarterektomi grubunda bu oran % 5.1 idi. Diğer bir deyişle izleyen yılda bir hastayı inmeden korumak için 85 hastanın ameliyat olması gerekmektedir. Birçok araştırmacı asemptomatik karotis darlığı olgularında ciddi kardiyak hastalık riskinin inme riskinden yüksek olduğunu yanısıra cerrahiden sağlanan yarar oranını düşük olduğunu gözönünde bulundurarak asemptomatik olgulara cerrahinin kolayca önerilemeyeceği görüşünü savunmaktadır. Bu araştırmacılar daha çok yararlanabilecek hastaların belirlenmesi gerektiğini ve ancak darlık oranı çok yüksek olan hastalara cerrahi önerilebileceği görüşündedirler (21). Son yıllarda karotis endarterektomisinin daha yaygın uygulanmaya başlaması ile birlikte yapılan retrospektif değerlendirmeler cerrahi morbidite ve mortalite oranlarının randomize çalışmalarda saptananların üstünde olduğunu göstermiştir (22).

Bu bilgiler ışığında Türkiye'de karotis endarterektomisine aday hastayı belirlerken nöroloji uzmanının birlikte çalıştığı cerrahin gerçek morbidite-mortalite değerlerini bilmesi gerektiği ortaya çıkar. Özellikle asemptomatik karotis darlığı olan hastalarda endarterektomi kararı öncesinde nöroloji uzmanı daha da kuşkucu davranmalıdır.

Kaynaklar :

- 1- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ* 1988;296:320-331.
- 2- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
- 3- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
- 4- Connolly SY, Laupacis A, Gent M et al. For the CAFA Study Coinvestigators. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-355.
- 5- Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143:1-13.
- 6- Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;327:1406-1412.
- 7- E.A.F.T. Study Group. European Atrial Fibrillation Trial: secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-1262.
- 8- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European carotid surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (%70-99) or mild (%0-%29) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-1243.
- 9- Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
- 10- Hart GB, Sherman DG, Easton D et al. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 1998; 51:674-681.
- 11- Koudstaal PJ. Primary and secondary prevention of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Eur Neurol* 1993; 34: 61-63.
- 12- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.
- 13- Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989;1:175-179.
- 14- Report of the Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology. Stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 1998;51:671-673

- 15- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.
Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. I:clinical features in patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:1-5.
- 16- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.
Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation, II: Echocardiographic features in patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:6-12.
- 17- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.
Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-691.
- 18- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.
Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-638.
- 19- The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.
Stroke prevention in atrial fibrillation:Final results. *Circulation* 1991;84:527-539.
- 20- The Boston Area Antigoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators:The effect of low dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N. Engl J Med* 1990; 323: 1505-1511.
- 21- Warlow CP,Dennis MS, van Gijn J et al. *Stroke: A practical guide to management*. I.baski, Blackwell Science, Oxford-1996: 545-597
- 22- Wennberg DE, Lucas FL, Birkmeyer JD et al. Variation in carotid endarterectomy mortality in the Medicare population. *JAMA* 1998; 279: 1278-1281.