

Kronik Tıkayıcı İnmede Oral ve Yüksek Doz İntravenöz Pirasetam Tedavisi

Nurten UZUN (*), Attila ALTUNEL (*), Şuur BİLİCİLER (*), Güzin ELBÜKEN (**)

ÖZET

Bu çalışmada kronik dönemde inme öyküsü ve buna bağlı değişik derece ve türlerde nörolojik bulguları olan hastalarda oral ve yüksek doz intravenöz pirasetam'ın klinik tablo üzerindeki etkileri araştırıldı. Çalışmaya 20'si erkek 24'ü kadın, toplam 44 hasta alındı. Küçük damar tutulumu olan 18 hasta ve dal enfarktı olan 26 hasta tesadüfi olarak oral veya intravenöz tedavi grubuna seçildi. 15 gün süre ile 7,2 gr/gün oral veya 45 gr/gün intravenöz pirasetam uygulandı. İntravenöz tedavi yapılan 19 hastanın 9'unda küçük damar tutulumu, 10'unda dal enfarktı tespit edildi. Oral tedavi yapılan 25 hastanın 9'unda küçük damar tutulumu, 16'sında dal enfarktı vardı. Hastalar tedavinin başlangıcında ve bitiminde motor güç, denge, demans, disfazi, dizartri, görme alanı ve psö-dobulber bulgular açısından klinik olarak değerlendirildi. Hastalarımızda en sık görülen klinik bulgu dengesizlik idi (% 72.7). Dengesizlik saptanan toplam 32 hastanın 30'unda bu semptomda gerileme tespit edildi (% 93.7). Klinik düzelleme dereceleri, istatistiksel anlamlılık olmasa da, intravenöz grup lehine bir farklılık göstermekteydi. Ayrıca motor güç açısından % 47.8 ve disfazi açısından da % 50 oranında klinik bulgularda gerileme saptandı.

Anahtar kelimeler: Pirasetam, küçük damar hastalığı, dal enfarktı, kronik tıkayıcı inme

Düşünen Adam; 2001, 14(2): 120-125

SUMMARY

In this study the effects of orally and high dose intravenous piracetam infusion on the clinical symptoms of patients with different types and degrees of neurological findings due to chronic stroke. 44 patients included, 20 men and 24 women, in this study. 18 patients with small vessel disease and 26 patients with branch occlusion randomly selected as oral or intravenous therapy groups. Orally 7.2 gr/day or 45 gr/day intravenous piracetam application performed. In intravenous therapy group, 9 patients had small vessel disease, 10 patients had branch occlusion. In oral therapy group 9 patients had small vessel disease and 16 had branch occlusion. In the beginning and at the end of the therapy the patients evaluated with motor strength, steadiness, dementia, dysphasia, dysarthria, vision field defects and pseudobulber findings. The most frequent finding is the unsteadiness in our patients (72.7 %). In 32 patients with unsteadiness, 30 of them improved with the therapy (93.7 %). Clinical improvement degrees, without on statistically meaningfulness, was on behalf of intravenous therapy group. On the other hand, motor strength 47.8 %, and dysphasia 50 % were improved with the piracetam application.

Key words: Piracetam, small vessel disease, branch occlusion, chronic ischemic stroke

GİRİŞ ve AMAÇ

Pirasetam (2-oxo-1 pyrrolidine-asetamid) γ -aminobütirik asidin (GABA) düşük molekül ağırlıklı bir türevidir ve 1972'den beri klinik olarak kullanılmak-

tadır. Bulunuşundan bugüne kadar üç değişik birbirini tamamlayan etkisi onaylanmıştır. Bunlar, kognitif fonksiyon, trombosit agregasyonu ve hemoreoloji üzerine etkileridir (1,2). Mental ve motor fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkilerinin inme sonrası reha-

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji * ve Psikiyatri ** Anabilim Dalları

bilitasyonu kolaylaştırdığı belirtilmiştir (3). Biz de bu çalışmamızda, farklı etyopatolojilere bağlı tıkayıcı inme geçirmiş, değişik tür ve derecelerde nörolojik bulguları ve eşlik eden sistemik hastalıkları olan hastalarda, oral ve yüksek doz intravenöz pirasetam kullanılarak nörolojik bulgularındaki değişiklikleri değerlendirdik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ocak- Haziran 2000 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji ABD polikliniğine başvuran, geçirilmiş tıkayıcı inme öyküsü ve buna bağlı değişik derece ve türlerde nörolojik bulguları olan, 20 erkek, 24 kadın, toplam 44 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 62, hastalık süreleri 2 ay ile 10 yıl arasında değişiyordu. 80 yaşın üzerindeki hastalar, inme üzerinden 2 aydan daha az zaman geçmiş olanlar, akut miyokard enfarktüsü ya da ciddi kalp yetmezliği bulgusu olanlar, böbrek yetmezliği, malign hipertansiyon, hemorajik diyatez ve malign sistemik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Eşlik eden diğer hastalıklar; hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, iskemik kalp hastalığı (İKH), ritim bozukluğu, diabetes mellitus (DM) olarak kaydedildi. Hastaların kullanmakta oldukları antiagregan, antikoagülan, antihipertansif, kardiyak, antidiyabetik ilaçlara devam edildi. Tüm hastaların rutin laboratuvar incelemeleri ve uygun zamanda Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve/veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile beyin görüntülemesi yapıldı.

Hastalar tesadüfi olarak oral veya yüksek doz intravenöz tedavi grubuna seçildi. 15 gün süre ile, bir gruba 7,2 gr/gün oral (2.4 gr'lık 3 ayrı doz halinde), diğer gruba ise 45 gr/gün intravenöz (3 ayrı doz halinde 100 cc izotonik sıvı içinde 1/2 saatte gidecek şekilde) pirasetam verildi. Hastalar tedavinin başlangıcında ve bitiminde motor güç, denge, demans, disfazi, dizartri, görme alanı ve psödobulber bulgular açısından değerlendirildi.

Bulguların derecelendirmesi aşağıdaki kriterlere göre yapıldı.

Motor güç:

- 0/5 - Hareket yok.
- 1/5 - Minimal kas aktivitesi var
- 2/5 - Yer çekimini yenemiyor ancak hareket var
- 3/5 - Yer çekimini yenebiliyor ancak güce karşı ko-

yamıyor

4/5 - Hafif bir güçsüzlük var

5/5 - Motor güç tam

Dengesizlik:

1. Oturma dengesi bozuk, ayakta duramıyor ve yürüyemiyor.
2. Oturabiliyor ayakta durma ve yürüme dengesi belirgin bozuk
3. Yıkılma eğiliminde, yardımla ayakta duruyor ve yürüyebiliyor.
4. Yardımsız ayakta duruyor, yürüyebiliyor ancak tek çizgide yürüyemiyor.
5. Tek çizgide yardımsız olarak yürüyebiliyor.

Demans: Mini mental test (MMT) uygulanarak 30 puan üzerinden

- 24-30 normal
- 20-24 hafif
- 10-20 orta
- 10- 0 ağır

Psödobulber bulgular, dizfazi ve dizartri, hafif/orta/ağır olarak derecelendirildi. Hemianopsi var veya yok olarak belirtildi. Yukarıda belirtilen tüm parametreler, başlangıçta ve uygulamanın 15. gününde değerlendirilerek değişiklikler kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirmelerde "Fisher'in kesin olasılık" testi uygulanmış ve anlamlılık gözlenmediği durumlarda yüzde oranlarına dayanılarak klinik yorumlar yapılmıştır. İstatistik anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada 20 erkek, 24 kadın, toplam 44 hasta yer aldı. Yaş aralığı 40-80, yaş ortalaması 62 idi. 15 gün süre ile hastalarımızın 19'u (yaş aralığı 50-79, yaş ort.65,9) intravenöz 45 gr/gün, 25'i oral (yaş aralığı 40-80, yaş ort.61.4) 7.2 gr/gün pirasetam tedavisi aldı. Tedavi süresince herhangi bir yan etki gözlenmedi.

İntravenöz tedavi yapılan 19 hastanın görüntülemelerinde 9'unda küçük damar tutulumu, 10'unda dal enfarktı tespit edildi. Oral tedavi yapılan 25 hastanın 9'unda küçük damar tutulumu 16'sında dal enfarktı vardı. Küçük damar tutulumu olan 9 kadın, 9 erkek,

Tablo 1. Olgularımızda eşlik eden diğer hastalıklar.

	İntravenöz pirasetam				Oral pirasetam			
	HT	DM	İKH	HL	HT	DM	İKH	HL
Dal enfarktı	7	2	1	-	6	1	2	3
Küçük damar tutulumu	4	2	3	1	5	1	-	1

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, İKH: İskemik kalp hastalığı, HL: Hiperlipidemi, AR: Aritmi
Bir hastada birden fazla eşlik eden hastalık olabilir.

toplam 18 hasta vardı. Yaş aralığı 50-80, yaş ortalaması 66,3 idi. Bu gruptaki hastaların yakınmalarının başlangıcından bu yana geçen süre 2 ay ile 10 yıl arasında idi. Dal enfarktı olan 5 kadın, 11 erkek, toplam 26 hastanın 12'sinde arka sistem, 14'ünde ön sistem tutulumu vardı. Yaş aralığı 40-79, yaş ortalaması 61,3 idi. Yakınmalarının başlangıcından bu yana geçen süre 3 ay ile 7 yıl arasında değişiyordu. Her iki grup hastada da eşlik eden HT, hiperlipidemi, İKH, ritm bozukluğu ve DM tespit edildi. İntravenöz tedavi yapılan, dal enfarktı tespit edilmiş hastaların 7'sinde eşlik eden HT, 2'sinde DM, 1'inde İKH, 1'inde ritm bozukluğu vardı. İntravenöz tedavi yapılan ve küçük damar tutulumu tespit edilmiş olan hastaların 4'ünde HT, 2'sinde DM, 3'ünde İKH, 1'inde hiperlipidemi tespit edildi.

Oral tedavi yapılan ve dal enfarktı tespit edilmiş olan hastaların 6'sında HT, 1'inde DM, 2'sinde İKH, 2'sinde hiperlipidemi, 3'ünde ritm bozukluğu vardı. Oral tedavi yapılan ve küçük damar tutulumu bulunan grupta ise 5 HT, 1 DM ve 1 ritm bozukluğu tespit edildi (Tablo 1).

Klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde; intravenöz tedavi yapılan grupta dal enfarktı tespit edilen hastaların 8'inde dengesizlik, 4'ünde motor güç kaybı, 3'ünde disfazi, 1'inde hemianopsi, 1'inde demansif bulgular vardı. Aynı grupta küçük damar tutulumu bulunan hastalarda ise 8'inde dengesizlik, 3'ünde motor güç kaybı, 1'inde disfazi, 3'ünde psödobulber bulgular, 1'inde dizartri, 2'sinde demansif bulgular vardı. Oral tedavi yapılan grupta dal enfarktı tespit edilen hastaların 9'unda dengesizlik, 13'ünde motor güç kaybı, 4'ünde disfazi tespit edildi. Aynı

Tablo 2. Olgularımızdaki nörolojik bulgular.

	İntravenöz pirasetam		Oral pirasetam	
	Büyük	Küçük	Büyük	Küçük
Dengesizlik	8	8	9	7
Kas gücü	4	3	13	3
Disfazi	3	1	4	-
Psödobulber	-	3	-	1
Dizartri	-	1	-	-
Hemianopsi	1	-	-	-
Demans	1	2	-	-

Tablo 3. Pirasetam uygulaması sonrası klinik tablodaki değişiklikler.

	İntravenöz pirasetam		Oral pirasetam	
	Büyük	Küçük	Büyük	Küçük
Dengesizlik	15	1	15	1
Kas gücü	2	5	9	7
Disfazi	3	1	1	3
Psödobulber	2	1	1	-
Dizartri	1	-	-	-
Hemianopsi	-	1	-	-
Demans	-	3	-	-

gruptaki küçük damar tutulumu tespit edilen hastaların 7'sinde dengesizlik, 3'ünde motor güç kaybı 1'inde psödobulber bulgular vardı (Tablo 2).

Hastalarımızın tedavi sonrası yapılan değerlendirmelerinde intravenöz tedavi yapılan grupta dengesizlik yakınması olan 16 hastadan (8 dal enfarktı, 8 küçük damar tutulumu) 15'inde düzelme tespit edilirken (7 dal enfarktı, 8 küçük damar tutulumu), 1 hastada bulgular aynı kaldı. Motor güçsüzlük tespit edilen 7 hastadan (4 dal enfarktı, 3 küçük damar tutulumu), dal enfarktı olan 2 hastada düzelme oldu, 5 hastada ise bulgular aynı kaldı. Disfazi tespit edilen 4 hastadan dal enfarktı olan 3 hastada düzelme olurken küçük dal tutulumu olan 1 hastada değişiklik izlenmedi. Psödobulber bulguları olan küçük dal tutulumu olan 3 hastanın 2'sinde bulgularda düzelme izlendi. Dizartrisi olan küçük damar tutulumu olan 1 hastanın bulgularında düzelme görüldü. Hemianopsi olan 1 ve demansif bulguları olan 3 hastada ise değişiklik gözlenmedi.

Oral tedavi yapılan grupta ise dengesizlik bulguları olan 16 hastanın (9 dal enfarktı, 7 küçük damar tutulumu) 15'inde (8 dal enfarktı, 7 küçük damar tutulumu) düzelme olurken, 1 hastada değişiklik olmadı. Motor güç kaybı olan toplam 16 hastanın (13 dal en-

farktı, 3 küçük damar tutulumu) 9'unda düzelme olurken (8 büyük damar tutulumu, 1 küçük damar tutulumu) 7 hastada değişiklik izlenmedi. Disfazisi olan 4 hastadan 1'inde düzelme izlenirken, psödobulber bulguları olan 1 hastada da bulgularda düzelme gözlemlendi (Tablo 3).

Küçük damar tutulumu ile dal enfarktı olan hastalar eşlik eden hastalıklar açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Psödobulber bulguları ve küçük damar tutulumu olan 3 hastanın 2'sinde düzelme oldu. Her iki grupta da en sık rastlanan hastalık hipertansiyondu (11 hasta, tüm hastaların % 25'i).

Hastalarımızda en sık görülen klinik bulgu dengesizlik idi (% 72.7). Toplam 32 hastanın 30'unda bu semptomda gerileme tespit edildi (% 93.7). Ancak oral ve intravenöz tedavi yapılan gruplar ve küçük damar tutulumu ve dal enfarktı olan gruplar arasında iyileşme açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

İkinci sıklıkta saptadığımız bulgu motor güçsüzlük (23 hasta, % 52.2) idi. Bu gruptaki hastaların 11'inde semptomlarda gerileme gözlemlendi (% 47.8). Semptomların gerilemesi açısından oral veya intravenöz tedavi yapılan gruplarda ve küçük damar tutulumu veya dal enfarktı olan gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Ancak, her iki gruptaki dal enfarktlı hastalar dikkate alındığında semptomlardaki gerileme oranı % 58.8 bulundu.

Üçüncü sıklıkta saptanan semptom ise disfazi (8 hasta, % 18.1) idi. Bu gruptaki hastaların 4'ünde iyileşme görüldü (% 50). Hastalarımızda en sık rastladığımız semptom olan dengesizlik yakınmasındaki klinik düzelme dereceleri oral ve intravenöz grup açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık olmasa da intravenöz grup lehine bir farklılık göstermekteydi. Küçük damar tutulumu olan grupta intravenöz uygulamaya yapılan 8 hastada ortalama düzelme derecesi 1.25 iken oral tedavi yapılan grupta 0.80 puan bulundu. Dal enfarktı olan grupta ise, intravenöz tedavi yapılan grupta 1.12, oral tedavi yapılan grupta 0.66 puan bulundu. Dengesizlik dışındaki diğer klinik bulgulara ait düzelme dereceleri hasta sayılarının azlığı nedeniyle değerlendirilmedi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Pirasetam (2-oxo-1 pyrrolidine-asetamid) γ -aminobütirik asidin (GABA) düşük molekül ağırlıklı bir türevidir. 1972'den beri klinik kullanımdadır. Suda çözünebilir olduğu için oral veya intravenöz verilebilir ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilir. İnsanlarda oral verilmesini takiben 1 saat içinde en yüksek plazma seviyesine ulaşır. İdrarda değişmeden atılması, çok yüksek dozlarda bile toksik ve teratojen etkiye yol açmamasını ve insanlarda hiçbir ciddi yan etkisi olmamasını açıklar (1,2). Bizim çalışmamızda da oral ve yüksek doz intravenöz kullanımda herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

Pirasetam hakkındaki ilk yayınlar nootropik (kognitif) fonksiyonlar üzerine olan etkileridir. Bu etkiler, hem kan-beyin bariyerini geçebilmesi hem de lokal vazomotor ve metabolik etkileriyle sağlanır (1). Öğrenme ve bellek gibi kognitif fonksiyonlar üzerindeki iyileştirici etkisi kolinerjik ve eksitatör nöroamin transmisyonunu hızlandırıcı etkisi nedeniyle, nöronal membran geçirgenliğini artırdığı ve sinir hücrelerini hipoksiye karşı koruduğu gösterilmiştir. Bu etkileri organ veya hücreye spesifik olmadığından, pirasetam etkinliğini yalnızca nöronal seviyede değil, aynı zamanda trombositler, eritrositler ve damar duvarı üzerindeki etkisi yoluyla mikrosirkülasyon üzerinde de gösterir. Pirasetam, eritrosit şekil değiştirilebilirliğini artırır, trombosit agregasyonunu ve vazospazmı azaltır. Bu özellikler plazma ve tüm kan viskozitesini azaltır ve serebral kan akımında düzelmeye yol açarak serebral perfüzyonun artmasını sağlar (4). İnme geçiren hastalarda Pozitron Emisyon Tomografi (PET) çalışmaları, nöronal metabolizma üzerine yararlı etkisi olduğunu göstermiştir (5,6).

Pirasetamın çalışıldığı tedavi alanları, öğrenme ve bellek kusurları, vertigo ve inmelerdir. Dislektik çocuklarda okuma yeteneği ve anlamayı düzelttiği, yaşlı hastalardaki kognitif hastalıklarla ilgili sonuçlar farklılıklar içermekle beraber uyanıklık ve bellek üzerine olumlu etkisinin olduğu, mental ve motor fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkilerinin inme sonrası rehabilitasyonu kolaylaştırdığı gösterilmiştir (3). Pirasetam'ın beynin bozulmuş enerji metabolizması üzerinde olumlu etkisinin bulunduğu, hayvan deneylerinde ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca bozulmuş öğrenme ve bellek işlevleri üzerindeki far-

makolojik deneyler sırasında gözlenen olumlu etkisi, nörofizyolojik ve biyokimyasal çalışmaların sonuçları ile paralellik sergilemektedir (3,7).

Çalışmamızda, demansif bulguları olan ve tümü intravenöz uygulama yapılan 3 hastanın klinik tablosunda değişiklik gözlenmemiştir. Motor fonksiyonlar değerlendirildiğinde ise intravenöz ve oral kullanımda dal enfarktu olan grupta belirgin olmak üzere klinik bulgularda düzelme izlenmiş (% 58.8), toplam hastalarda ise bu düzelme oranı % 47.8 olarak tespit edilmiştir.

Pirasetam, bozulmuş nöron metabolizmasını, serebral nörotransmisyonu ve vazodilatasyon yapmaksızın eritrosit morfolojisini değiştirerek ve trombosit agregasyonunu azaltarak bozulmuş mikrosirkülasyonu düzeltir (4). Pirasetam'ın akut tıkayıcı inmenin başlangıcından 12 saat sonra verilmesinin hastaların fonksiyonel veya nörolojik durumları üzerinde belirgin bir değişiklik meydana getirmediği, özellikle orta ve ciddi dereceli inmelerde ilk 7 saat içinde verilmesinin yararlı olabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle başlatılmış olan, randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışma olan "Piracetam Acute Stroke Study II"(PASS II) halen devam etmektedir (8).

Orta serebral arter bölgesini tutan tıkayıcı inme geçiren 10 hastada, olaydan 24-48 saat sonra, 20 dakikalık 12 gr intravenöz pirasetam infüzyonundan önce ve sonra yapılan PET incelemelerinde, serebral kan akımı, serebral metabolik oksijen oranı ve oksijen atılım oranı değerlendirmeleri yapılmıştır. Enfarktüse uğramış ve perifokal bölgelerdeki düşmüş değerler anlamlı olarak yükselirken, enfarktüs bölgesine karşılık gelen kontrateral beyin bölgesindeki değişiklikler istatistiksel farklılık düzeyine ulaşamamış, zarara uğramamış beyin dokularında ise pirasetam ile kayda değer bir değişiklik olmamıştır. Sonuç olarak araştırmacılar, olaydan sonra mümkün olan en kısa süre içerisinde pirasetam alımının serebral kan akımını ve enfarktüs sınırındaki metabolizmayı iyileştirerek, iskemik lezyonların genişlemesine engel olduğu fikrini ileri sürmüşlerdir (5,7). Hayvan deneyleri ve akut tıkayıcı inmeli hastalarda yapılan "Single Photon Emission Computerized Tomography" (SPECT) çalışmalarında, pirasetam'ın mikrosirkülasyonu ve nöronal metabolizmayı düzelttiği ve nörotransmitter fonksiyonlarını etkilediği gösterilmiştir (9).

Kronik afazili hastalarda yapılan çift-kör, plasebo kontrollü iki çalışmada, 12 gr intravenöz bolus enjeksiyonu takiben 4.8 gr/gün pirasetam uygulamasının, Aachen Afazi Testi'nin (AAT) fonksiyonel olarak önemli skorlarındaki düzelme ile ölçülen yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (10). Bu çalışmalardan ilki, Huber ve ark.'larının, 4-36 haftadır afazik olan, 6 hafta süreyle yoğun konuşma terapisi almakta olan 66 hastanın 32'sine 4.8 gr/gün oral pirasetam, 34'üne plasebo verdikleri, başlangıçta ve 6 hafta sonra AAT uygulayarak pirasetam'ın yoğun konuşma terapisi alanlarda olumlu etkileri olan bir yardımcı tedavi seçeneği olduğunu vurguladıkları tek merkezli çalışmadır (4). İkinci çalışma Enderby ve ark.'larının yaptığı çok merkezli bir çalışmadır. Burada, inme sonrası 6-9 hafta geçmiş olan hastalarda, 12 haftalık bir periyotta 4.8 gr/gün pirasetam alan 78 hasta ve plasebo alan 80 hasta karşılaştırılmıştır. Toplam 88 hastanın 24 haftalık takibi de yapılmıştır. Yazarlara göre, 12 haftalık takiplerde Pirasetam lehine çok belirgin olmayan değişiklikler bulunmuş ancak bu değişiklikler 24 hafta sonraki takiplerinde bulunamamıştır. Ayrıca günlük yaşam aktiviteleri ve algılama kusurları üzerine bir etkisinin olup olmadığı söylenememiştir (3). Akut inmeli hastalarda da 3 çift kör, plasebo kontrollü çalışma yapılmış, bu çalışmalarda da pirasetam alan grupta afazi bulgularındaki iyileşmenin plasebo alan gruba göre belirgin derecede üstün olduğu belirtilmiştir (9-11).

Platt ve ark.'larının yaptığı plasebo kontrollü, çift-kör paralel grup çalışmasında, temel tedavi olarak hidroksetil-selüloz ve düşük doz heparin kullanılan, en fazla 3 gün önce akut tıkayıcı inme geçirmiş 56 hastadan 27'sine pirasetam, 29'una plasebo verilmiş ve hastalara 3. ve 28. günlerde SPECT uygulanmıştır. SPECT değerlendirmesine göre, iskemi alanında küçülme pirasetam grubunda (% 85.2), plasebo grubuna göre (% 20.7) belirgin ölçüde fazla, benzer şekilde motor güçteki iyileşme ve afazik bozuklukta ki düzelme pirasetam grubunda plasebo grubundan anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (9). İnme üzerinden en fazla 14 gün geçmiş olan hastaların alındığı çift-kör, plasebo kontrollü prospektif bir çalışmada, nöropsikolojik testler ve aktivasyonlu PET ölçümleri ile, pirasetam'ın inme sonrası gelişen afazinin düzelmesine katkısı olup olmadığı araştırılmış ve sonuçta pirasetam'ın farklı dil fonksiyonlarının düzelmesini etkilediği ve bu etkiye sol hemisferde belli

bölgelerde cevapla ilişkili aktivasyonda artışın eşlik ettiği gösterilmiştir (12). Çalışmamızda, üçüncü sıklıkta gördüğümüz semptom olan disfazi 8 hastada (% 18.1) saptandı. Bu gruptaki hastaların % 50'sinde iyileşme görüldü.

1989 yılında yapılan çok merkezli bir açık çalışmada, serebrovasküler yetmezliği olan 5306 hasta, 4 haftalık bir dönemde 2.4 gr/gün pirasetam ile tedavi edilmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda vertigo, tinnitus, çabuk yorulma, motivasyon eksikliği, dikkat ve konsantrasyon eksikliği, depresif ruh hali, iritabilite artışı, adaptasyon bozuklukları, uyku bozuklukları gibi tipik semptomların pirasetam tarafından olumlu yönde etkilendiği, örneğin "vertigo" tedavisinde % 70.6 oranında başarılı olduğu bildirilmiştir (13). Literatürde dengesizlikle ilgili sonuçlar ayrıca bildirilmemekle birlikte çalışmamızda, hastalarımızda en sık saptadığımız klinik bulgu dengesizlik idi (% 72.7). Toplam 32 hastanın 30'unda bu semptomda gerileme görülmüş (% 93.7) ancak oral ve intravenöz tedavi yapılan gruplar arasında ve küçük damar tutulumu ile dal enfarktı olan gruplar arasında iyileşme açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Dengesizlik bulgularındaki klinik düzelme dereceleri oral ve intravenöz grup açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık olmasa da intravenöz grup lehine farklılık göstermekteydi. Küçük damar tutulumu olan grupta intravenöz uygulama yapılan 8 hastada ortalama düzelme derecesi 1.25 iken oral uygulama yapılan grupta 0.80 puan bulundu. Dal enfarktı olan grupta ise intravenöz tedavi yapılan grupta 1.12, oral tedavi yapılan grupta 0.66 puan bulundu. Hastalarımızdaki diğer bulgular, hasta sayısının azlığı nedeniyle değerlendirmeye alınmamıştır.

Sonuç olarak, farklı etyopatolojilere bağlı tıkayıcı inme geçirmiş ve değişik tür ve derecelerde nörolo-

jik defisitleri bulunan ve eşlik eden sistemik hastalıkları olan hastalarda pirasetam mevcut tedavilerini kesmeksizin kullanılabilir ve özellikle dengesizlik, motor güçsüzlük ve disfazi gibi semptomların gerilemesinde etkili olduğunu düşündüren bulgular vardır. Bu çalışmamız, pirasetam kullanımı ile ilgili bir ön çalışma niteliğindedir. Daha net sonuçlara ulaşmak için geniş hasta serilerine, kontrollü ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, et al: Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneim-Forsch. Drug Res* 43(2):110-118, 1993.
2. Giurgea C: Piracetam: nootropic pharmacology of neurointegrative activity. *Current developments in psychopharmacology*. Spectrum Publications, New York 3:222-273, 1976.
3. Enderby P, Broeckx J, Hospers W, et al: Effect of piracetam on recovery and rehabilitation after stroke: A double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Neuropharmacology*, 17(4):320-331, 1994.
4. Huber W, Willmes K, Poeck K, et al: Piracetam as an adjuvant to language therapy for aphasia: A randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 78:245-250, 1997.
5. Depresseux JC, Salmon E, Cornette M, et al: The activity of piracetam in acute stroke patients: final results of pharmacoclinical study using PET and oxygen 15. *C&M fundacion clencia g medicina*. 22:163-166, 1990.
6. Hiemeyer V: Piracetam in apoplectic strokes: results of a multicentre study. *Xith int. Congress on Nootropic Drugs and Organic Brain Syndrome*, 91-100, 1983
7. Heiss WD: Remote functional depression of glucose metabolism in stroke and alteration by activating drugs. *PET of the brain*. Springer-Verlag, Berlin, 162-168, 1983.
8. Deyn PPD, Reuck DJ, Deberdt W, et al: Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. *Stroke* 28:2347-2352, 1997.
9. Platt D, Horn J, Summa JD, et al: On the efficacy of piracetam in geriatric patients with acute cerebral ischemia: A clinically controlled double-blind study. *Arch. Gerontol. Geriatr* 16:149-164, 1993.
10. Poeck K: Piracetam treatment in post stroke aphasia. *CNS Drugs*. 9 suppl 1:51-56, 1998.
11. Deyn PPD, DE Reuck J, Milonas I, et al: Piracetam Acute Stroke Study (PASS). *Eur J Neurol* 3 Suppl 5:72, 1996.
12. Kessler J, Thiel A, Karbe H, et al: Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of poststroke aphasic patients. *Stroke*. 31:2112-2116, 2000.
13. Nietsch P, Würz K: Cerebrovascular insufficiency in old age: Piracetam 1.200 mg in an open multicenter Phase IV Trial. *Therapie Woche*. 39:2909-2915, 1989.