

Akut İskemik İnmede Pentoksifilin Etkisinin Ardışık Somatosensoryel Uyarılmış Potansiyellerle İncelenmesi

Dr. Fetih KILIÇ, Dr. Gülten TUNALI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Bu çalışma kliniğimizde akut iskemik inme tanısı alan 54 hasta ile gerçekleştirildi. Hastalara önce sağlam, sonra da hemiplejik taraftan uyarı ile median SEP kayıtları yapıldı. İki taraf arasında N20 latansı, santral iletim zamanı (SİZ) ve N20-P27 pikten pike amplitüdü bakımından fark olmayan 18 hasta çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 36 hastaya tedavi öncesi median SEP kaydından hemen sonra 100 mg. pentoksifilin (PTX) IV verilir 30, 60 ve 90. dakikalarda hemiplejik taraftan uyarı ile kayıtlar tekrarlandı. Bu hastaların 11'inde (%30) PTX uygulamasına rağmen kortikal potansiyellerin ortaya çıkmadığı görüldü. 10 hastada (%28) ise tedavi öncesi elde edilemeyen kortikal cevaplar, PTX uygulamasından sonra 30 ve 60. dakikalarda ortaya çıktı. Hemipleji bulunan taraftan uyarı ile yapılan kayıtlarda kortikal cevaplar elde edilebilmesine rağmen, sağlam taraftan uyarı ile yapılan kayıtlara göre N20 latansı, SİZ ve N20-P27 pikten pike amplitüdü bakımından farklılık bulunan 15 hastada (%42) ise PTX uygulamasından sonra, median SEP parametrelerinde anlamlı düzeltilmeler saptandı. Bu olumlu etkinin 30. dakikada başlayıp 60. dakikada maksimuma ulaştığı görüldü. Serebral biyoelektrik aktivitede görülen bu düzeltilmenin, PTX'in bilinen antioksidan, antiödem ve serebral vazodilatör etkilerinin yanında, kan reolojisi ve serebral oksijen tüketimi üzerine olan olumlu etkilerine bağlı olabileceği düşünüldü. Sonuçlar akut iskemik inme tedavisinde PTX'in faydalı olabileceğini telkin etmektedir.

Anahtar kelimeler: İskemik inme, somatosensoryel uyarılmış potansiyeller, pentoksifilin

✓ **The Examination of The Effects of Pentoxifylline in Acute Ischemic Stroke by Serial Somatosensory Evoked Potentials**

This study was performed in 54 patients with acute ischemic stroke in our clinic. Median SEPs were recorded with stimuli first from healthy, later from hemiplegic sides. 18 patients who had no differences between both sides related with latency of N20 wave, central conduction time and N20-P27 wave amplitudes, were excluded. In the remaining 36 patients, 100 mg. pentoxifylline (PTX) was injected intravenously after the first median SEP record. The records were repeated by stimulus of median nerve on hemiplegic side after 30, 60 and 90 minutes following PTX infusion. In 11 patients (%30) no cortical potentials were recorded neither before nor after PTX injection. In 10 patients (%28) whom no cortical responses were recorded before the injection, cortical responses were gained after 30 and 60 minutes following PTX infusion. In the remaining 15 patients (%42) who had some differences in median SEP parameters such as the latency of N20 wave, central conduction time and N20-P27 wave amplitude between two sides, significant improvement was observed after injection. These positive effects were observed to begin within 30 minute and be maximum at the 60th minute. The recovery in cerebral bioelectrical activity may be due to the effects of PTX on cerebral oxygen consumption and hemorrheologia together with its anti-oxidant, anti-edema and vasodilatator effects. The results suggest that PTX may be a useful agent in the therapy of acute ischemic stroke.

Key words: Ischemic stroke, somatosensory evoked potentials, pentoxifylline

GİRİŞ

Travma dışındaki bir nedenle beyine gelen kan akımının kısa veya uzun süreli yetmezliğine ya da bir damarın yırtılmasına bağlı olarak ortaya çıkan iskemik ve hemorajik beyin hastalıklarına serebrovasküler hastalık (SVH) denir. İnme olgularının %85'ini iskemik olaylar, %15'ini hemorajik olaylar oluşturur⁽¹⁾. İnme, gelişmiş ülkelerde yetişkin yaş grubunda en sık rastlanan sakatlık veya ölüm nedeni olan nörolojik bozukluk olup, tüm ölüm nedenleri arasında kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sırada yer almaktadır^(2,3). Nörolojik bilimlerde sağlanan gelişmelere rağmen iskemik inmede etkili ve spesifik bir tedavi yaklaşımı bulunamamıştır^(4,5).

Pentoksifilin, hemoreolojik etkileri sayesinde özellikle mikrosirkülasyon bölgesinde dolaşımı artırıcı etkisi olan bir maddedir. Pentoksifilinin daha önce akut iskemik inmede kullanımı ile ilgili bazı raporlar bulunmasına rağmen, bu etkinlik insanlarda elektrofizyolojik olarak değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada, akut iskemik inmeli hastalarda, nöronal fonksiyon üzerine ilaç etkinliğini araştırmada güvenilir bir yöntem olan somatosensoryel uyarılmış potansiyellerle (SEP) pentoksifilinin akut dönem etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, kliniğimizde akut iskemik inme tanısıyla yatırılarak tedavi edilen hastalarda yapıldı. Çalışmaya; öykü, nörolojik muayene ve bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ile iskemik inme tanısı konan ve anamnezinde ilk inme atağı geçirdiği anlaşılan, iskemik inme başlangıcından itibaren ilk 1-4 günlük süre içinde müracaat eden, inme nedeni ile başvuruda önce bu amaçla tedavi (dekstran 40, hidroxyethylstarch, mannitol, kortikosteroid vs.) verilmediği öğrenilen hastalar alındı. Bu özellikleri taşıyan toplam 54 hastaya önce

sağlam taraftan, sonra da hemiplejik taraftan uyarı ile median SEP incelemesi yapıldı. SEP'leri normal olan ve iki taraf arasında N20 latansı, N20-P27 amplitüdü ve santral ileti zamanı (SİZ) bakımından fark olmayan 18 hasta çalışmadan çıkarıldı. Çalışma geriye kalan 36 hastada yapıldı. Hastaların 22'si (%61) erkek, 14'ü (%39) kadındı. Yaşları 18-84 (ortalama 62.5±14.48), inme başlangıcı ile çalışmaya başlama süresi arasında geçen zaman 6-96 saat (ortalama 39.3±4.22) idi. Tüm hastalardan detaylı öykü alındı, fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. İlk BBT'si normal olan hastalara ilk bir hafta içinde kontrol BBT incelemesi yapıldı.

SEP kayıtları 23-28 °C ısıya sahip EMG laboratuvarında, sessiz ve hafif karanlık ortamda elde edildi. Hastalara sırt üstü yatar pozisyon verildi. Kaydedici elektrotların yerleştirildiği servikal 7 spinöz çıkıntı üzerindeki bölge, internasyonal 10-20 sistemine göre Fpz noktası, iki taraflı Cz'nin 7 cm. lateral ve 2 cm. posterioru (C3', C4') eter ve skinpüre ile temizlenerek deri impedansı 5 kohm'un altına düşürüldü. Temizlenen bölgelere Ag-AgCl disk elektrotlar, araya iletkenliği sağlayacak Elefix EEG Paste ile tespit edildi. Uyarılan tarafın kollateralindeki C3' ve C4' bölgelerine yerleştirilen aktif elektrotla, bunun referansı olan ve Fpz'den gelen elektrot cihazın birinci kanalına, C7 spinöz çıkıntısından gelen aktif elektrot ve referansı olarak da Fpz'den gelen elektrot cihazın ikinci kanalına yerleştirildi. Stimulasyon elektrodu, katot, anodun 3 cm. distaline gelecek şekilde el bileğinde median sinir trasesi üzerine yerleştirildi. SEP tetkiki için Nihon Kohden Neuropack 8 EMG cihazı kullanıldı. Stimulus şiddeti baş parmağın hafif abdüksiyonuna neden olacak kadar (3-15 mamp), süresi 0.2 msn. sıklığı 5/sn, bant-pass frekansı 20-3000 Hz, analiz süresi 0.1 msn, averajlanan cevap sayısı 1000 olacak

şekilde sistem ayarlandı ve iki kanaldan SEP kayıtları elde edildi. Önce sağlam taraftan, sonra da hemiplejik taraftan uyarı ile median SEP kayıtları elde edildi. Daha sonra 100 mg pentoksifilin intravenöz yoldan yavaş bir şekilde 5 dakikada verildi.

Pentoksifilin verildikten sonra hemiplejik taraftan uyarı ile 30, 60 ve 90. dakikalarda üç defa median SEP kaydı yapıldı. Her kayıt iki kez tekrarlandı ve oluşan potansiyellerin benzer olmasına özen gösterildi. Yapılan median SEP'lerde N13 ve N20 potansiyellerinin latansları işaretlendi. N20-P27 kompleksinin pikten pike amplitüdü ve N13-N20 interpike intervalı (SİZ) tesbit edildi. Her hastada nörolojik defisitli tarafla, defisitinin olmadığı taraftan uyarı ile elde edilen potansiyeller arasındaki N20 latans farkı, N20-P27 kompleksinin amplitüdü ve SİZ farklılıkları Mann Whitney-U testi ile, ilk ve ikinci 48 saatlerde tedaviye cevap oranları Fisher'in kesin testi ile ve infarkt alanı büyüklüğüne göre tedaviye verilen cevaplar χ^2 testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

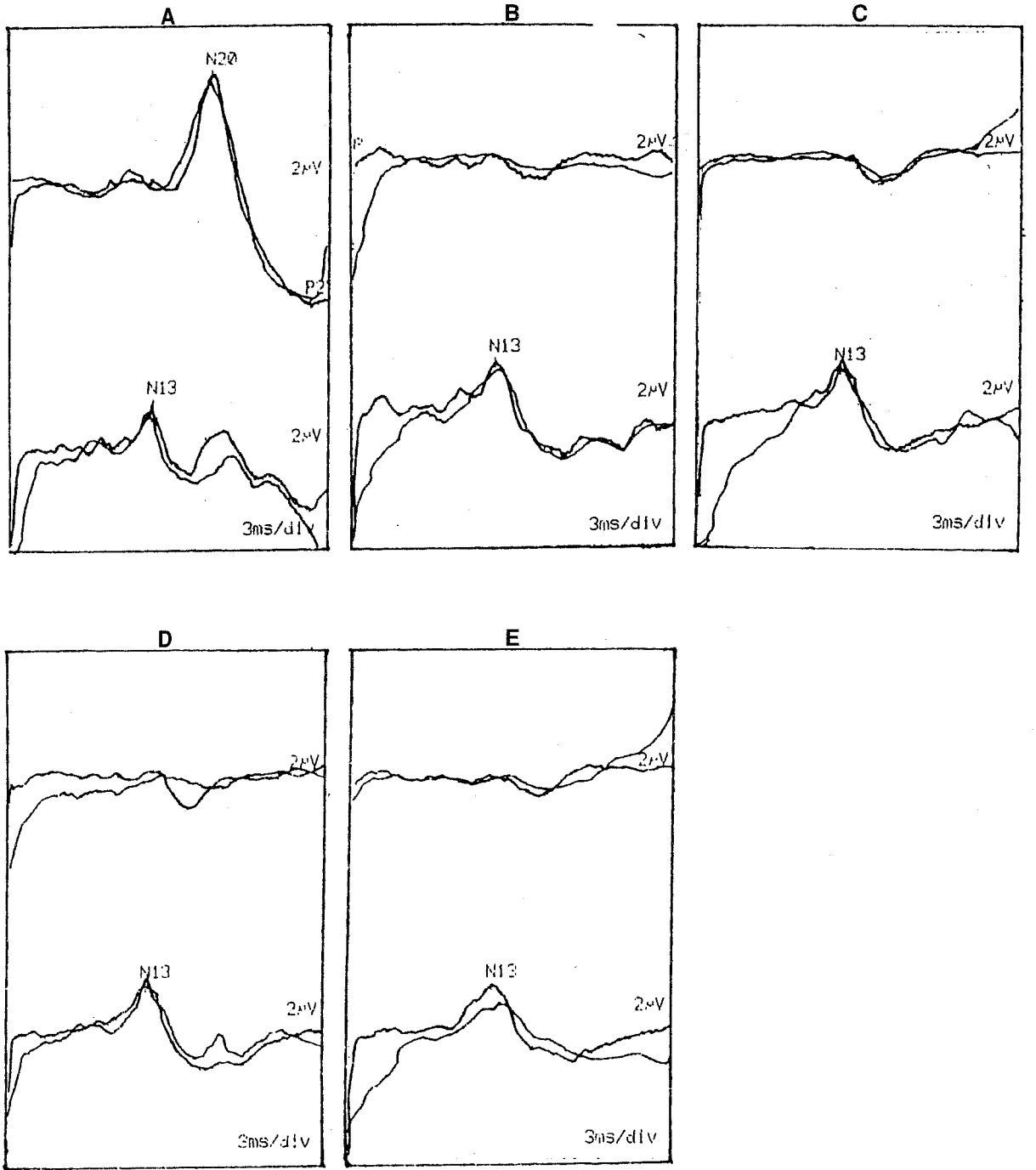
Akut iskemik inme tanısı almalarına rağmen, hastalarımızın 18'i, normal ve hemiplejik taraflarından median sinir stimülasyonu ile elde edilen SEP bulguları normal olduğu için çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma kalan 36 hastada yapıldı. Normal ve hemiplejik taraflarından median sinir stimülasyonu ile elde edilen SEP'leri arasında farklılık bulunan bu hastalar, pentoksifilin verildikten sonra SEP parametrelerinde oluşan değişikliklere göre üç gruba ayrıldı.

Pentoksifilin tedavisi ile median SEP'lerinde herhangi bir değişiklik olmayan 1. grup, 5'i erkek, 6'sı kadın 11 (%30) hastadan oluşuyordu. 11 hastanın 7'sinde total ASM enfarktı (%64), 2'sinde ASM parsiyel enfarktı (%18), birinde lentikülostriat enfarkt (%9) ve birinde beyin sapı enfarktı (%9) vardı. 7

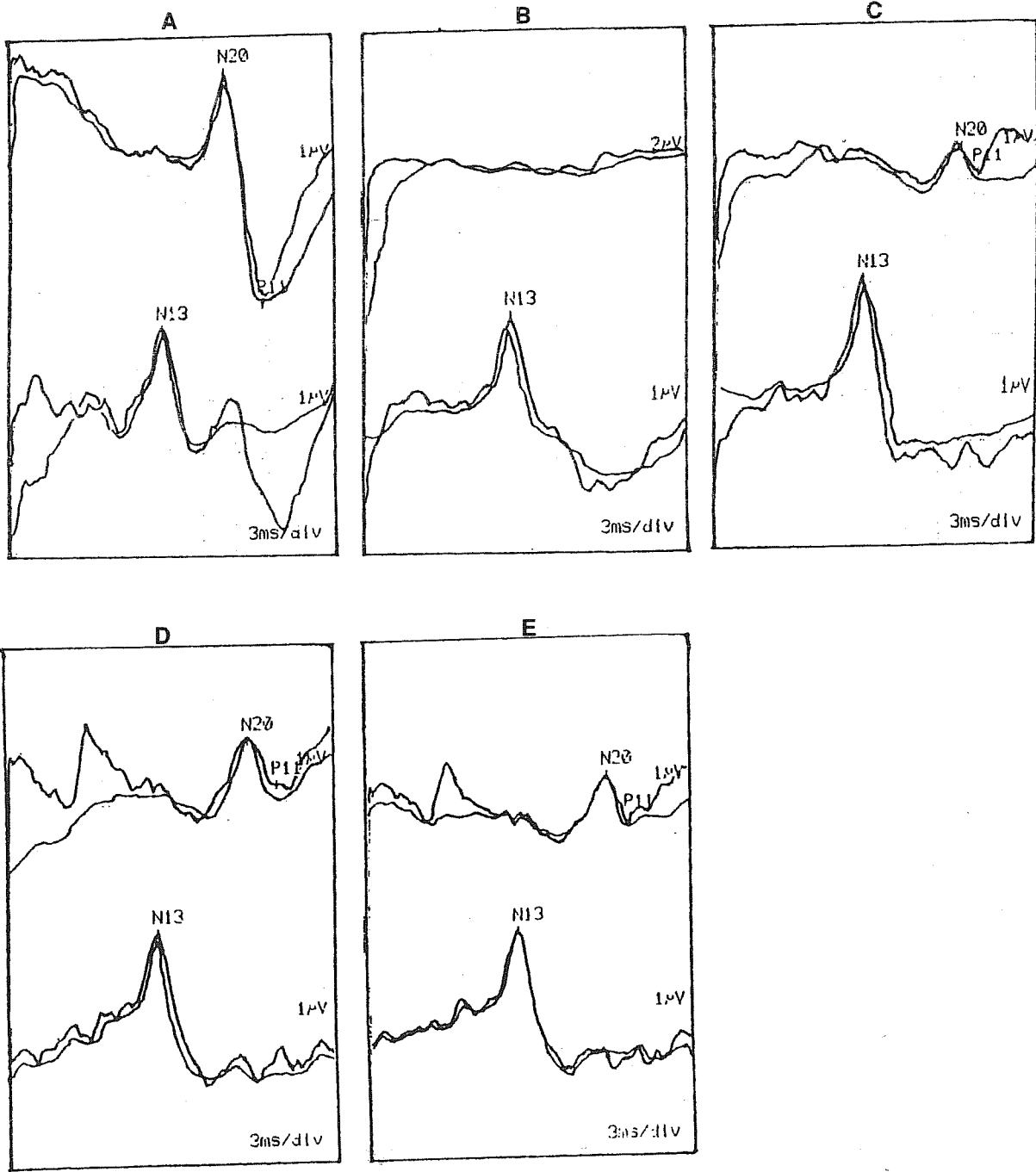
hasta global afazik ve sağ hemiplejikti. 2 hastada letarji ve sol hemipleji bulunuyordu. Bir hastada sol hemiparezi ve sol hemihipoestezi. bir hastada koma mevcuttu. Hastaların normal taraftan uyarı ile kaydedilen median SEP'leri normaldi. Hemiplejik taraftan uyarı ile yapılan kayıtlarda, hem tedavi öncesinde, hem de pentoksifilin verilmesini takip eden 30, 60 ve 90. dakikalarda kortikal potansiyeller elde edilemedi. Bu gruptan bir hastaya ait median SEP kayıtları şekil 1'de gösterilmiştir.

İkinci gruba hemiplejik taraftan uyarı ile tedavi öncesindeki kortikal cevapların elde edilemediği ancak pentoksifilin uygulamasını takiben kortikal cevapların ortaya çıktığı hastalar dahil edildi. Bu grupta 8'i erkek, 2'si kadın 10 hasta (%28) bulunuyordu. 4 hastada (%40) ASM total enfarktı, 4 hastada (%40) ASM parsiyel enfarktı, 2 hastada (%20) lentikülostriat enfarkt bulunuyordu. 6 hastada sol tarafta hemiparazi, 1 hastada sol hemipleji, 2 hastada global afazinin de eşlik ettiği hemipleji, 3 hastada sağ hemiparezi saptandı. Bu hastaların sağlam tarafından uyarı ile elde edilen N20 latansı, SİZ ve N20-P27 pikten pike amplitüd değerleri normaldi. Hemiplejik taraftan uyarı ile yapılan tedavi öncesi median SEP kayıtlarında kortikal cevaplar kaydedilememesine rağmen, pentoksifilin verilmesinden sonra 30, 60 ve 90. dakikalarda tekrarlanan kayıtlarda, daha önce elde edilmeyen kortikal cevapların ortaya çıktığı görüldü. Bu gruptan bir hastaya ait median SEP kaydı şekil 2'de gösterilmiştir.

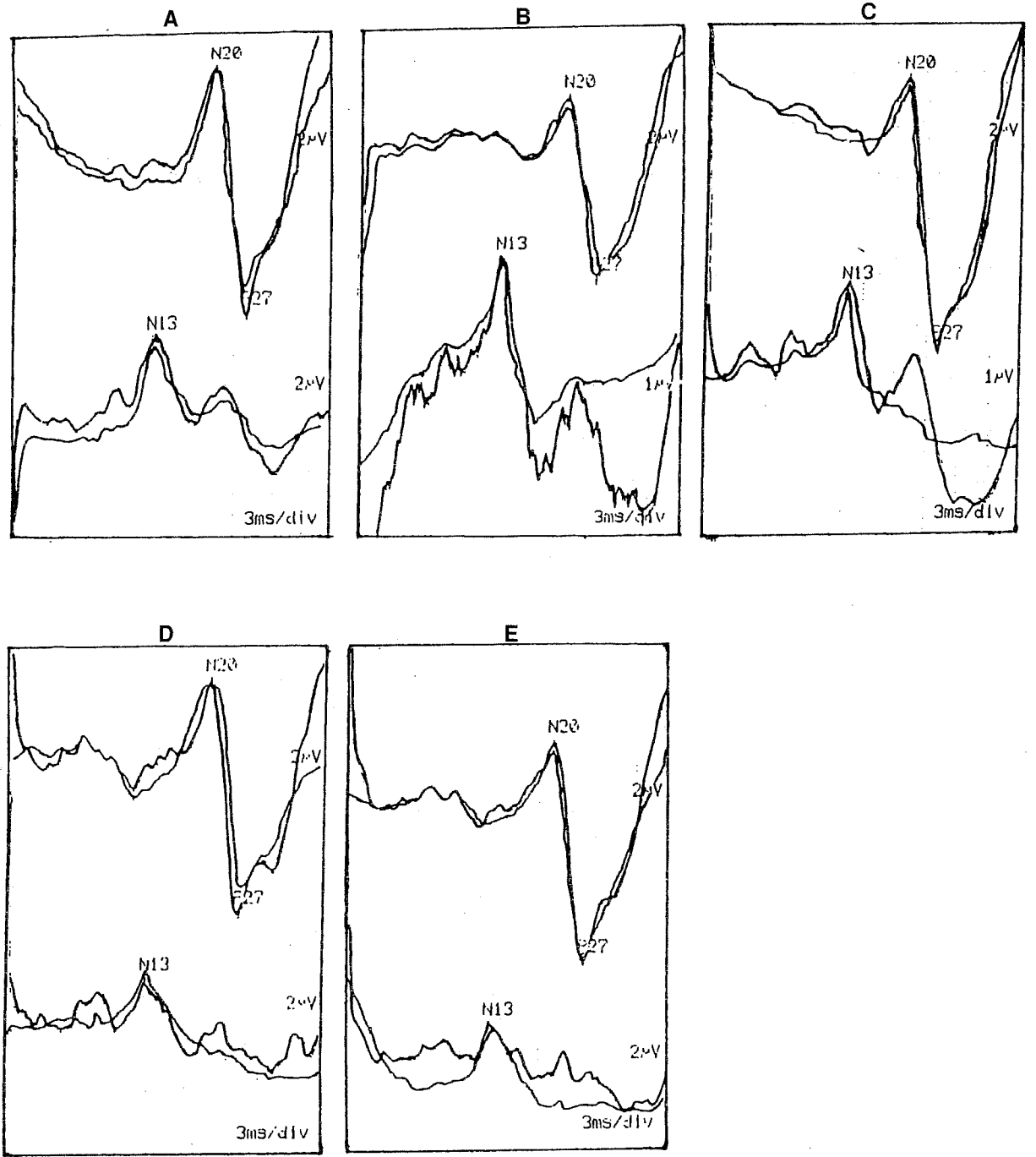
Son grup, pentoksifilin verilmesi ile bazı SEP parametrelerinde anlamlı düzelmenin görüldüğü hastalardan oluşturuldu (Şekil 3). Bu grupta 9'u erkek, 6'sı kadın 15 (%42) hasta bulunuyordu. Bunların 3'ünde (%20) bazal ganglion (BG) enfarktı, 3'ünde (%20) BG laküner enfarktı, 3'ünde (%20) sentrum semiovale enfarktı, 3'ünde (%20) kortikal enfarkt, 1'inde (%7) beyinsapı enfarktı ve



Şekil 1. Birinci grupta yer alan bir hastanın, sırasıyla sağlam taraftan uyarı ile elde edilen normal median SEP trasesi (A) ile hemiplejik taraftan uyarı ile tedavi öncesi (B), Ptx verildikten 30 dk. sonra (C), 60 dk. sonra (D) ve 90 dk. sonra (E) elde edilen SEP trasesi. Hemiplejik taraftan uyarı ile elde edilen tedavi öncesi ve sonrası tüm traseselerde kortikal cevaplar kaydedilemedi.



Şekil 2. 2. Gruptaki bir hastanın sırasıyla sağlam taraftan uyarı ile elde edilen normal median SEP trasesi (A) ile hemiplejik taraftan uyarı ile tedavi öncesi (B), Ptx verildikten 30 dk. sonra (C), 60 dk. sonra (D) ve 90 dk. sonra (E) elde edilen SEP trasesi. Hemiplejik taraftan uyarı ile tedavi öncesinde yapılan kayıtlarda kortikal cevaplar elde edilemezken, Ptx verildikten sonra kortikal cevapların ortaya çıktığı görülmüştü.



Şekil 3. 3. Gruptaki bir hastanın sırasıyla sağlam taraftan uyarı ile elde edilen normal SEP trasesi (A) ile hemiplejik taraftan uyarı ile tedavi öncesi (B), ptx verildikten 30 dk sonra (C), 60 dk sonra (D) ve 90 dk sonra (E) elde edilen SEP traseleri. Hemiplejik taraftan uyarı ile tedavi öncesinde elde edilen bazı SEP parametrelerinde izleyen kayıtlarda düzelmeler görüldü (N20 latansı ve S12 azalması ile amplitüd artışı).

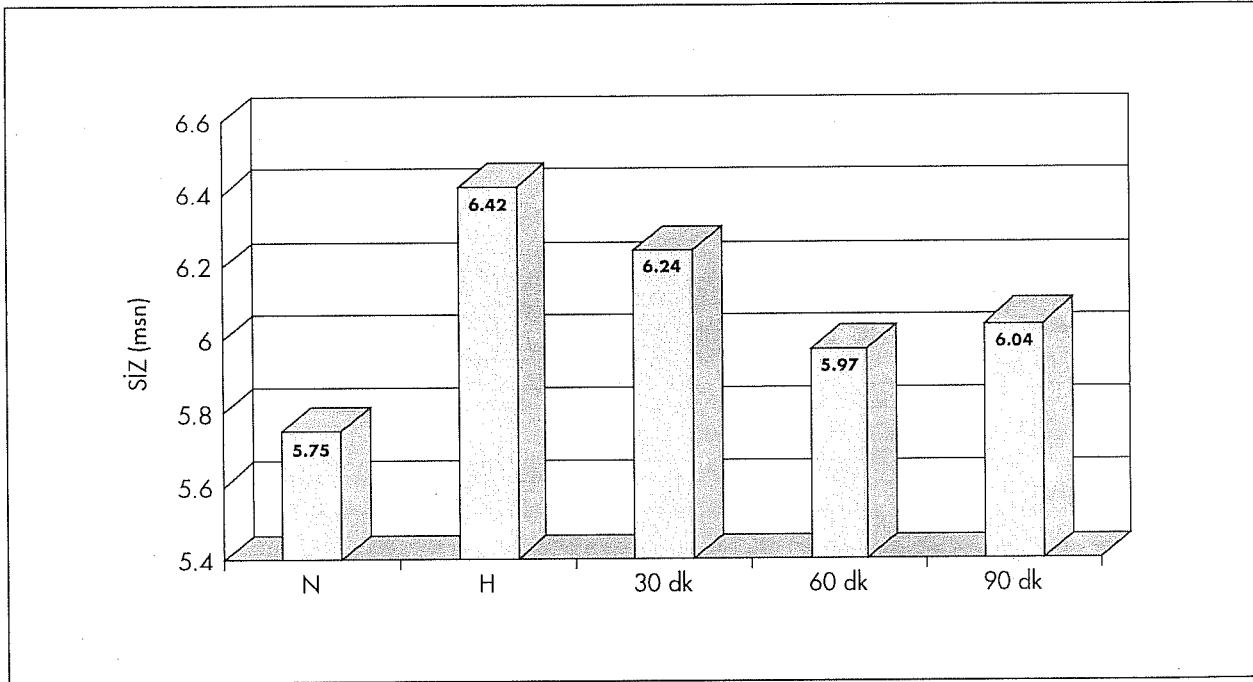
2'sinde (%13) normal BBT görüntüleri mevcuttu. Bu hastaların normal ve hemiplejik taraftan uyarı ile yapılan tedavi öncesi ve sonrası median SEP kayıtları, N20 latansı, SİZ ve N20-P27 amplitüd değerleri arasındaki farklar Tablo'da sunulmuştur. Bu hastalara pentoksifilin verilmesinden sonra hemiplejik taraftan 30, 60 ve 90. dakikalarda tekrar-

lanan kayıtlarda N20 latansı, SİZ ve N20-P27 amplitüd değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeltilmeler saptandı (grafik 1, 2 ve tablo). Enfarkt alanı büyüklüğü bakımından tedaviye verilen cevapla karşılaştırıldığında ise, orta ve küçük boyutlu enfarktların büyük enfarktlara göre tedaviye daha iyi cevap verdiği görüldü ($p<0.05$) (Grafik 3).

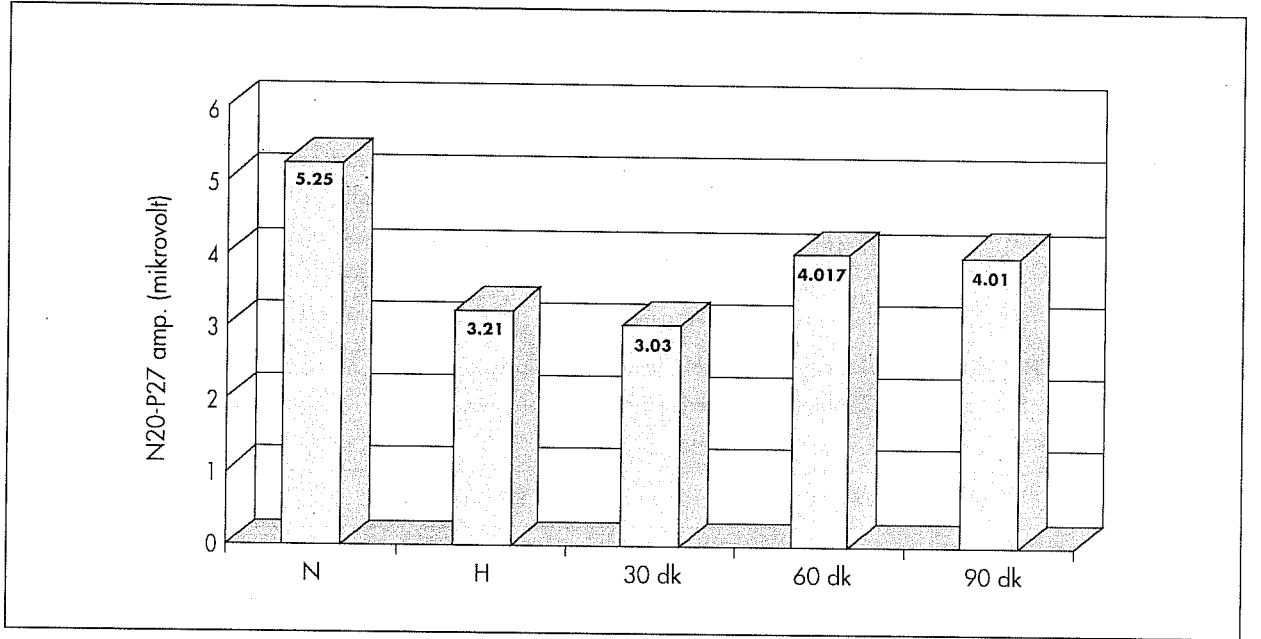
Tablo. 3. Gruptaki Hastaların Tedavi Öncesi ve Pentoksifilin Verilmesinden Sonra 30, 60 ve 90. Dakikalarda Kaydedilen N20 Latans, SİZ ve N20-P27 Amplitüd Değerleri ve İstatistiksel Analizi. Tüm Değerler Tedavi Öncesi Değerlerle Karşılaştırıldı.

Süre (dk)	N20 Latansı	SİZ (msn)	N20-P27 amp (μ V)
Tedavi öncesi	20.29 \pm 0.34	6.42 \pm 0.22	3.32 \pm 0.54
30. dakika	20.14 \pm 0.29	6.24 \pm 0.18	3.93 \pm 0.59
60. dakika	20.02 \pm 0.25*	5.97 \pm 0.13**	4.13 \pm 0.63*
90. dakika	20.04 \pm 0.26*	6.01 \pm 0.15**	4.01 \pm 0.61

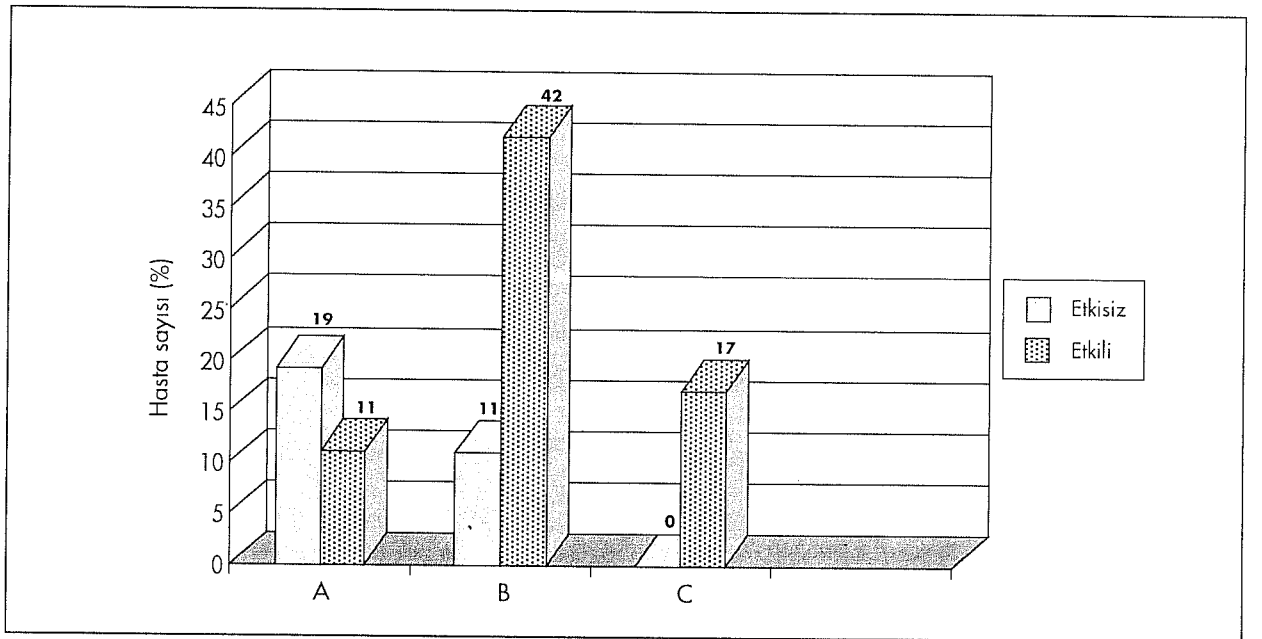
(*: $p<0.05$, **: $p<0.01$)



Grafik 1. 3. Gruptaki hastaların normal taraftan uyarı ile elde edilen SİZ değerleri ile (N) ile hemiplejik taraftan uyarı ile elde edilen tedavi öncesi SİZ değerlerinin (H) ptx uygulamasından sonra 30, 60 ve 90. dakikalardaki seyri.



Grafik 2. 3. gruptaki hastaların normal taraftan uyarı ile elde edilen N20-P27 amplitüd değerleri (N) ile, hemiplejik taraftan uyarı ile elde edilen tedavi öncesi N20-P27 amplitüd değerlerinin (H) ptx uygulamasından sonra 30, 60 ve 90. dakikalardaki seyri.



Grafik 3. Çalışmaya alınan hastaların infarkt alanı büyüklüğüne göre pentoksifilin tedavisine verdiği yanıtların oranı. A; büyük infarkt (ASM total infarkt), B; orta büyüklükte infarkt (>1.5 cm kortikal, subkortikal veya beyin sapı infarkt), C; küçük infarkt (<1.5 cm infarkt) göstermektedir.

TARTIŞMA

Pentoksifilin (PTX), hemoreolojik bir ajan olup, eritrosit fleksibilitesini artırarak, kan viskozitesi ve trombosit agregasyonunu azaltarak trombüs oluşumunu engeller. PTX'in serebrovasküler hastalıklarda kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen etkinliği konusundaki tartışmalar devam etmektedir⁽⁶⁻⁸⁾.

Serebral iske mi oluşum döneminde, serebral fonksiyonların izlenmesinde SEP, EEG ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri gibi yöntemler kullanılabilir^(9,10). Bunlardan SEP, birçok çalışmada serebral enfarktın izlenmesinde ve nöronal disfonksiyonun kantitatif analizini yapmada güvenilir bulunmuştur. SEP komponentleri nöronal metabolizma ve serebral kan akımı miktarı ile yakından ilgilidir. SEP'ler periferik sinirler, spinal kord, beyin sapı, talamus ve korteksi içeren somatosensöriyel sistemdeki aktiviteyi yansıtır. Nörolojik hastalıkların anatomik lokalizasyonu lemniskal somatosensöriyel sistemi kapsıyorsa, herbir SEP dalgasının latansında uzama, amplitüdünde azalma veya bu dalgaların kaybı saptanabilir⁽¹¹⁾. Kortikal potansiyellerin latansı üzerine ekstremite uzunluğu ve ısı, periferik sinirler ve spinal kordda gelişen lezyonlar gibi bir çok faktör etkili olduğundan, kortikal potansiyellerin mutlak latansı yerine santral ileti zamanını (SİZ) kullanmak daha doğrudur⁽¹²⁾.

SEP komponentlerinde kayıp veya asimetri, iskemik inmede değişik çalışmalarda %44 ile %75 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir^(13,14). Bu oranlardan da anlaşılacağı gibi normal SEP bulguları organik lezyonun varlığını dışlayamaz⁽¹²⁾. Santral sinir sisteminde somatosensöriyel yolları etkilemeksizin gelişen bir lezyon SEP komponentlerinde anormalliğe yol açmayacaktır. Serebral kan akımı ile SEP parametreleri arasında da belirgin bir ilişki bulunmuştur.

Serebral kan akımı 15 ml/100 gram/dk altına düşene kadar SEP'ler elde edilebilmiştir. Akut iskemik inme tanısı almış 18 hastamız, normal ve hemiplejik taraflardan median sinir stimülasyonu ile elde edilen SEP parametreleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı için çalışmadan çıkarıldı. Bu hastaların çoğunun BBT'sinde küçük kortikal ve subkortikal enfarkt alanları vardı. İki taraf arasında SEP parametreleri açısından farklılık bulunan 36 hasta pentoksifilin çalışmasına alındı.

SEP'lerin akut iskemik inmede ilaç etkinliğini değerlendirmede kullanılması ile ilgili az sayıda yayın mevcuttur. 26 akut iskemik inmeli hastada ilk 1-9 gün içerisinde median SEP yapılmış, nikardipin verildikten 2 saat sonra ölçümler tekrarlanmış ve etkilenmiş tarafın SEP komponentlerinin latansında uzama görüldüğünden nikardipinin akut iskemik inmede olumsuz etkisi olduğu kanaatine varılmıştır⁽¹⁵⁾. Yapılan çeşitli çalışmalarda postiskemik dönemde verilen gliserol ve mannitol tedavileri ile SEP parametrelerinde anlamlı düzelmeler bulunmuştur^(16,17).

Hemoreolojik ajanların iskemik inmede terapötik etkinliği değişik klinik çalışmalarda ortaya konulmuştur⁽¹⁸⁾. İskemik inmede kan akımını olumsuz etkileyen hematokrit artışı, eritrosit fleksibilitesinde azalma, fibrinojen seviyesinde artış ve eritrosit agregasyonu gibi anormal bulguların varlığı bilinmektedir^(19,20). PTX'in mikrosirkülatuar kan akımı ve doku oksijenizasyonundaki kesin etki mekanizması çok iyi bilinmemektedir. PTX'in etkisinin ATP içeriğindeki artışla oluşan eritrosit fleksibilitesi artışı, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve plazma fibrinojen konsantrasyonunda azalma yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir^(7,18). PTX'in aynı zamanda trombosit agregasyonunu inhibe eden bir vazodilatör olan prostasiklin sentezini artırdığı da gösterilmiştir⁽²¹⁾. Xe 133 klirens metodu-

nun kullanıldığı iki çalışmada kronik serebrovasküler hastalığı olan hastalarda bölgesel serebral kan akımı üzerine İV ve oral PTX uygulamasını etkileri değerlendirilmiş, her iki çalışmanın sonucunda da bölgesel serebral kan akımında artış görülmüştür. Etkinin, normal kanlanması olan dokuya göre az kanlanması olan bölgelerde daha belirgin olduğu saptanmış ve bu da PTX'in vizkozitenin yanında diğer lokal faktörleri de etkilediği şeklinde yorumlanmıştır (22). Plasebo kontrollü, uluslararası ve çok merkezli bir çalışmada PTX'in nonhemorajik inmedeki etkisi araştırılmıştır. PTX tedavisi inme başlangıcından sonraki ilk 12 saat içinde parenteral yoldan başlanmış ve üç günden sonra 25 gün boyunca oral olarak sürdürülmüştür. Çalışmanın sonunda PTX grubu ile kontrol grubu arasında motor güç, mortalite ve ataksi skorları açısından farklılık bulunmamasına rağmen, tedavinin başlangıcında parenteral tedavinin uygulandığı 1-4 günlük süre içinde PTX grubu bilinç seviyesi, motor güç, kranial sinir disfonksiyonu ve total nörolojik defisit skorları bakımından kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur⁽¹⁸⁾. Köpeklerde yapılan randomize, kontrollü prospektif bir çalışmada total serebral iskemisi sonrası reperfüzyonun 180. dakikasında yapılan ölçümlerde PTX'in serebral kan akımı ve serebral oksijen tüketimini etkilemediği, ancak SEP amplitüdünde hızlı bir düzelme sağladığı görülmüştür⁽²³⁾.

Akut iskemik inme tanısı almalarına rağmen 50 hastamızın ancak 36'sında (%67) normal ve hemiplejik taraflardan median sinir stimülasyonu ile elde edilen SEP parametreleri arasında farklılık saptadık. Bu hastalara, tedavi öncesi median SEP kaydından sonra 100 mg. PTX İV vererek 30, 60 ve 90. dakikalarda hemiplejik taraftan uyarı ile kayıtları tekrarladık. Hastaların

11'inde (%30) tedavi öncesinde kortikal cevaplar kayıptı. PTX uygulamasına rağmen bunların median SEP parametrelerinde herhangi bir değişiklik oluşmadı. Bu hastaların çoğunun BBT'sinde büyük enfarkt (ASM total enfarkt) izleniyordu. PTX tedavisi bu grupta serebral biyoelektrik aktivite üzerine etkili olamadı.

Hemiplejik taraftan uyarı ile elde edilemeyen tedavi öncesi kortikal cevapların, PTX uygulamasını takiben değişik zamanlarda ortaya çıktığı 2. grup ise 10 hastadan oluşuyordu. Bu hastalarda ise büyük ve orta büyüklükte enfarkt bulunuyordu. Kortikal cevapların elde edilemeyişi bu bölgelerde fokal serebral kan akımının 15 ml/100gr/dk'nın altında olduğunu gösterir. Ancak bu gruptaki hastalara PTX uygulaması ile, 8 hastada 30, 2 hastada ise 60. dakikada kortikal cevaplar ortaya çıkmaya başladı. PTX ile SEP parametrelerinde sağlanan düzelme, hiçbir hastada normal taraf değerine ulaşmadı.

Hemiplejik taraftan uyarı ile elde edilen kayıtlarda kortikal cevaplar alınmasına rağmen, sağlam taraftan yapılan kayıtlara göre N20 latansı, SİZ ve N20-P27 amplitüdü yönünden anlamlı farklılık bulunan 3. grupta 15 hasta bulunuyordu. Bu hastalara PTX uygulamasından sonra median SEP parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlemlendi. Hastaların büyük bir bölümünün BBT'sinde küçük kortikal veya subkortikal enfarkt ve subkortikal laküner enfarkt izleniyordu. Bu lezyonların somatosensöriyel yolları etkilediği, ancak bu etkinin kortikal potansiyellerin kaybına yol açacak düzeyde olmadığı görülmüyordu. Beyinde lezyon bulunan bu bölgelerde serebral kan akımının 15-18 ml/100 gr/dk seviyelerinde olduğu düşünülebilir. Bu hastalara İV PTX verildikten sonra 30. dakikadan itibaren SEP parametrelerinde düzelmeye başladığı, 60. dakikada bu düzelmeye en üst düzeye ulaş-

tığı görülüyordu. Ancak SEP parametrelerindeki bu düzelme hiçbir zaman sağlam taraf değerlerine ulaşamıyordu. PTX'in canlılığını tam olarak kaybetmemiş iskemik alanda serebral elektriksel fonksiyonu düzelttiği, ancak bu düzelmenin tam olmadığı sonucu çıkarılabilir. İlk grupta (%30) PTX etkisiz kalmakla birlikte, iki ve üçüncü gruptaki hastalarımızda (%70) serebral biyoelektrik aktivite üzerine etkili oldu.

Çalışmamızda bölgesel serebral kan akımı ölçümleri yapılmadı. Ancak primatlarda yapılan orta serebral arter oklüzyon çalışmaları serebral kan akımının 15-18 ml/100gr/dk seviyelerinde serebral elektriksel fonksiyonların etkilendiğini göstermektedir. Serebral kan akımı 8-14 ml/100gr/dk olduğunda serebral elektriksel aktivite tamamen ortadan kalkmakta, 6-8 ml/100gr/dk seviyelerinde ise geriye dönüşümsüz beyin hasarı oluşmaktadır^(2,3). Fokal iskemide serebral kan akımının dramatik olarak azaldığı ve kısa zamanda hücre ölümü ile sonuçlanan bir enfarkt bölgesi vardır. Bu enfarkt alanının çevresinde ise serebral kan akımının daha az etkilendiği iskemik penumbra olarak isimlendirilen başka bir bölge vardır. Serebral kan akımının farklı derecelerde etkilenmesi ile ya serebral biyoelektriksel aktivite deprese olur ya da tamamen ortadan kalkar. İskemik inmede tüm tedavi çabaları bu tedavi edilebilir bölgeye yöneliktir. Eğer çabalar yetersiz kalırsa, bu bölgede irreversible hasar oluşur ve enfarkt alanı genişler.

Çalışmaya başlama zamanı ile tedaviye verilen cevaplar karşılaştırıldığında, ilk 48 saatte tedavi verilenler ile ikinci 48 saatte verilenler arasında fark olmadığı görüldü. Enfarkt büyüklüğüne göre tedaviye yanıtlar karşılaştırıldığında ise, küçük ve orta büyüklükteki enfarktların büyük enfarktlara göre tedaviye anlamlı derecede daha iyi yanıt verdiği görüldü.

Sonuç olarak, akut iskemik inme tanısı alan hastalarımızın %67'sinde median SEP parametrelerinde anormallik saptadık. Bu durum, normal SEP bulgularının beyindeki organik lezyonun varlığını ekarte edemediğini göstermektedir. SEP, akut iskemik inmeli hastalarda nöronal fonksiyon bozukluğu üzerine ilaç etkinliğini araştırmada kullanılabilen duyarlı bir nörofizyolojik yöntem olarak kullanılabilir. Akut iskemik inmede PTX'in etkisi 30. dakikada başlayıp 60. dakikada maksimuma ulaşır. PTX iskemik inmenin akut dönem tedavisinde yararlı olabilir.

Teşekkür: Bu çalışmanın makale haline getirilmesindeki katkılarından dolayı Nöroloji ABD uzmanlık öğrencisi Dr. Levent Güngör'e teşekkür ederiz.

Geliş tarihi : 16.05.2001

Yayına kabul tarihi : 27.07.2001

Yazışma adresi:

Dr. Gülten TUNALI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Nöroloji Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Bradley WG.(ed) Neurology in Clinical Practise (2nd ed). Vol. 2. U.S.A.. Butterword-Heinemann. 1996: 993-1037.
2. Adams RD. (ed) Principles of Neurology (5th ed). Singapore, Mc. Graw-Hill Book co. 1993: 1-181.
3. Groota JC. Pharmacologica modification of acute cerebral ischemia. In Barnett J.M.H. (ed) Stroke: Pathophysiology Diagnosis and treatment. (2nd ed) Churchill Livingstone Inc. New York. 1992: 943-967.
4. Heros RC. Stroke: Early pathophysiology and treatment. Stroke 1994; 25: 1877-1896.
5. The Ancod Study, Investigators. Ancrod for the treatment of acute ischemic brain infarction. Stroke 1994; 25: 1755-1759.

6. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987; 34: 50-97.
7. Samlaska CP, Winfield EA. Pentoxifyllin. *J Am Acad Dermatol*, 1994; 30: 603-621.
8. Dündar S. Pentoksifilin ve klinik kullanımı. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1992; 4: 245-254.
9. Kidooka M, Nakasu Y, Watanabe K. Monitoring of somatosensory evoked potential during aneurysm surgery. *Surgical Neurology* 1987; 27: 69-76.
10. Schran J, Koht A, Schmidt G. Surgical and electrophysiological observations during of 134 aneurism with evoked potential monitoring. *Neurosurgery* 1990; 26: 61-70.
11. Minamide H, Onishi H, Yamashita Y. Reversibility of transient focal cerebral ischemia evaluated by somatosensory evoked potential in cats. *Surgical Neurology* 1994; 42: 138-147.
12. Tunalı G. Somatosensoryel uyarılmış potansiyeller. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi* 1992; 9: 287-319.
13. Goot PS, Karnaze DS, Fisher M. Assesment of median nerve somatosensory evoked potentials. *J Neurol, Neurosurg, Psychiatr.* 1989; 52: 242-247.
14. Dettelbach H, Aviado DM. Clinical pharmacology of pentoxifylline with special reference to its hemorrheologic effect for the treatment of intermittant claudication. *Abst J Clin Pharmacol* 1985; 25: 8-26.
15. Yao L, Ding D. Effect of nicardipine on somatosensory evoked potentials with acute cerebral infarction. *J Neurol, Neurosurg, Psychiatr* 1990; 53: 844-848.
16. Onar M, Arık Z. The evaluation of mannitol therapy in acute ischemic stroke patients by serial somatosensory evoked potentials. *Electromyography and Clinical Neurophysiology* 1997; 4:213-218.
17. Sugo S. Effect of glycerol on ischemic edema evaluated by somatosensory evoked potentials. *Advances in Neurology* 1990; 50:185-194.
18. Hsu CY, Faught RE, Furlan AJ. Intravenous prostacyclin in acute nonhemorrhagic stroke: a placebo controlled double blind trial. *Stroke* 1987; 18: 352.
19. Schneider R, Schonbein SH, Kiesewetter H. The rheological efficiency of parenteral pentoxifylline in patients with ischemic brain lesions. *Eur Neurol* 1983; 22 (suppl 1): 98-104.
20. Sakuta S. Blood filterability in cerebrovascular disorders with special reference to erythrocyte deformability and ATP content. *Stroke* 1989; 12: 824-828.
21. Bowton DL, Stump DA, Prough DS. Pentoxifylline increases cerebral blood flow in patients with cerebrovascular diseases. *Stroke* 1989; 20: 1662-1664.
22. Hartmann A. Effect of pentoxifylline on regional blood flow in patients with cerebrovascular diseases. *Eur Neurol* 1983; 22(suppl 1): 108-115.
23. Toung TJK, Kirsch JR, Maruki Y. Effects of pentoxifylline on cerebral blood flow, metabolism and evoked response after total cerebral ischemia in dogs. *Crit Care Med* 1994; 22: 273-281.