

## AFAZİ FARMAKOTERAPİSİNDE LİZURİD'İN YERİ

Demet GÜCÜYENER, Gazi ÖZDEMİR, Nevzat UZUNER

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

### ÖZET

Afazinin tedavisinde bugüne kadar birçok farmakolojik ajan denenmiş ise de sonuçlar tam anlamı ile başarılı değildir. Biz bu çalışma ile bir dopamin agonisti olan lizurid'in, strok sonucu gelişen afazi tedavisindeki etkinliğini ortaya koymayı amaçladık. Çalışmaya 50 tutuk afazili hasta (ortalama yaş; 54.12 ±10.99, ortalama eğitim durumu; 6.2 ± 3.70) alındı. Afazi dereceleri Gülhane afazi testi ile değerlendirildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup I' deki hastalara (40 hasta) 0.6 mg/gün lizurid başlandı. Grup II (10 hasta) kontrol grubu olarak hiçbir ilaç verilmeden 3 ay takip edildi. Grup I'de ilk ayın sonunda verbal akıcılık ve tekrarlama fonksiyonunda, 2. ayın sonunda resim tanımlama ve yazı yazma fonksiyonunda, 3. ayın sonunda ise kompleks sorulara yanıt verme ve karşılaştırma fonksiyonunda anlamlı düzelme saptandı (p<0.05). Grup II'de sadece 3. ayın sonunda verbal akıcılık fonksiyonunda anlamlı düzelme saptandı (p<0.05). Her iki grup afazi subgrupları açısından karşılaştırıldığında, grup I 'de verbal akıcılıktaki düzelme daha anlamlı bulundu (p<0.005). Tüm bu sonuçların ışığında, bir dopamin agonisti olan lizurid'in afazik hastalarda özellikle verbal akıcılık ve tekrarlama fonksiyonlarını düzeltmede kullanılabilir özellikte olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar sözcükler:** Afazi, Dopamin agonist, serebrovasküler hastalık

### THE PLACE OF LIZURIDE IN APHASIA PHARMACOTHERAPY

Although pharmacotherapeutic studies of aphasia have been employed by variety of agents, results remain unsatisfactory. The purpose of this study is to determine the efficacy of lizuride, dopamine agonist, on nonfluent aphasia secondary to stroke. This study involved 50 patients (23 women-27 men, mean age ±SD: 54.1 ±10.99, a mean education ±SD: 6.2 ± 3.70) with nonfluent aphasia. Their aphasia severity rating was performed with a scale which are modified from Mayo clinic and the modified Boston Diagnostic Aphasia Examination for Turkish citizen. Group I (40 patients) was given 0.6 mg/daily of lizuride per oral. Group II (10 patients) was given no drugs considering as controls. All patients were followed up three months. Group I; It was found that verbal fluency and repetition improved in the first month, picture description and writing improved in 2nd month, copying, answering to complex questions and confrontation improved in the 3rd month significantly (p<0.05). Group II: It was found that verbal fluency improved in the 3rd month significantly (p<0.05). When the Group I and group II were compared to subtext of aphasia, improvement to verbal fluency was found more significantly high in the group I (p<0.005) Our results suggest that lizurid may be useful for improving subtexts of aphasia in nonfluent aphasic patients, especially verbal fluency and repetition.

**Key words:** Aphasia, Dopamine agonist, cerebrovascular disease

### GİRİŞ

Afazi serebral hastalıklarda sıklıkla karşılaşılan bir semptom olup hastanın sosyal hayatını da yakından etkiler. Tedavide amaç bozulmuş lisan yapısını yeniden oluşturmak veya iletişimi mümkün olduğu kadar düzelterebilmektir. Bu amaçla kullanılan farmakoterapi son 50 yıldır yerini korumakta ise de tam bir sonuç elde edilememiştir. Farmakoterapinin amacı serebral lezyon sonucu bozulmuş olan nörotransmitter sistemini yeniden düzenlemektir (1,2,3,4). Son yıllarda bu amaçla en çok denenmiş ilaçlar dopamin agonistleridir. Bromokriptin ise bu amaçla en çok kullanılan dopamin agonistidir. Bu çalışmaların sonuçları oldukça değişkendir. Etkisiz olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra özellikle motor akıcılıkta önemli düzeltmeleri gösteren çalışmalar da vardır (5,6,7,8).

Bu çalışmanın amacı ise afazi tedavisinde bir başka dopamin agonisti olan lizuridin etkinliğini göstermeye yöneliktir.

### GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya serebral iskemik bir olay geçirdikten sonra servismizde takip edilen ve tutuk afazi gelişen 50 hastayı aldık. Hastaların 23'ü kadın-27'si erkek olup, yaş ortalaması 54.12 ± 0.99 olarak bulundu. Ortalama eğitim süresi 6.28 ± 3.70 yıldır.

Tümü okuma yazma bilen ve sağ elini kullanan hastalardı. Her hastaya nörolojik muayene, tam kan ve biyokimya, elektrokardiyografi ve CT/MRI incelemeleri yapıldı. Çalışmanın başında hastalara afazi testi olarak Gülhane afazi testi uygulandı (9). Birinci, ikinci ve üçüncü ayın sonunda aynı test tekrarlandı. Açık, prospektif ve kontrollü olarak planlanan bu çalışmada, rastgele seçilmiş 40 hastaya 7. Günde 0.6 mg/dl olarak lizurid başlandı (Grup I). Geriye kalan 10 hasta ise (Grup II) ilaç verilmeden izlendi ve kontrol grubu olarak kabul edildi. Grup I ve Grup II' nin hasta özellikleri tablo I' de gösterilmektedir.

Tablo I- Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri

	Kadın/Erkek	Ortalama yaş ± SD	Ortalama eğitim durumu ± SD
Grup I	19/21	53.51 ± 11.31	5.83 ± 3.61
Grup II	4/6	56.67 ± 10.49	7.12 ± 4.01

Hastalara çekilen CT/ MRI sonucunda tüm hastalarda MCA alanında farklı büyüklüklerde lezyonlar saptandı. Afazının tipi ise tüm hastalar için tutuk motor afazi olarak değerlendirildi. Lizurid dışındaki tüm tedavi protokolü Grup I ve Grup II için ortak tedavi olup, tüm hastalar antiödem, antihipertansif ve antioksidan ilaçlar kullanılmakta idi.

Hastalardan alınan sonuçlar, çalışmanın başı, 1.ay, 2. ay ve 3. ay sonunda ayrı ayrı değerlendirildi. Sonuçlar bir PC'de SPSS paket programı ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Grup içi subtestler eşleştirilmiş t-testi, gruplar arası ise eşleştirilmemiş t testi uygulandı.

## SONUÇLAR

Grup I ve grup II' de kendi içlerinde ve kendi aralarında yaş, cinsiyet ve eğitim süresi açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı. Çalışmanın başında tüm hastalara uygulanan afazi testinde grup I ve II' in değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Birinci ay sonunda yapılan değerlendirmede grup I' de verbal akıcılık ve tekrarlamaya parametrelerinde anlamlı düzelme saptandı (  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ).

Tablo II: Grup I ve II'nin verbal akıcılığı

Maximum skor=6	Grup I	Grup II
Tedavi öncesi	2.90 ± 0.23	3.00 ± 0.33
1. ayın sonunda	4.50 ± 0.22*	3.10 ± 0.31
2.ayın sonunda	5.05 ± 0.23*	3.70 ± 0.30
3. ayın sonunda	5.30 ± 0.20 §π	4.00 ± 0.29 §

\* $p < 0.05$ , § $p < 0.001$  (grup içinde eşleştirilmiş t testi)

§ $p < 0.005$  (grup I ve grup II arasında eşleştirilmiş t testi)

İkinci ayın sonunda grup I' de resim tanımlama, yazma fonksiyonlarında çalışma öncesine ve grup II' ye göre anlamlı düzelme belirlendi (  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ). Üçüncü ayın sonunda yapılan değerlendirmede kopyalama, kompleks sorulara cevap verme ve konfrantasyon subtestlerinde hem çalışma öncesine hem de grup II' ye göre anlamlı düzelme saptandı (  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ).

Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1998, 4: 39-41

Tablo III: Grup I ve grup II arasında kompleks soruları yanıtlama ve okuma fonksiyonunun değerlendirilmesi

	Kompleks soruları cevaplama (maksimum=6)		Okuma (maksimum=9)	
	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II
Tedavi öncesi	1.70 ± 0.16	2.40 ± 0.22	2.82 ± 0.22	4.10 ± 0.78
1. ayın sonunda	2.07 ± 0.16	2.50 ± 0.16	3.60 ± 0.34	3.70 ± 0.61
2.ayın sonunda	2.50 ± 0.19*	2.50 ± 0.16	4.20 ± 0.37*	4.50 ± 0.60
3. ayın sonunda	2.62 ± 0.19*	2.50 ± 0.16	4.62 ± 0.37*	4.50 ± 0.60

\*  $P < 0.05$  grup I içinde eşleştirilmiş t testi

\*  $P < 0.05$  grup II içinde eşleştirilmiş t testi

Tablo IV: Grup I ve II arasında tekrarlamaya ve kopyalama skorları

	Tekrarlamaya fonksiyonunun değerlendirilmesi (maksimum: 19)		Kopyalama fonksiyonunun değerlendirilmesi (maksimum:4)	
	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II
Tedavi öncesi	5.62 ± 0.84	6.40 ± 1.41	1.75 ± 0.15	1.60 ± 0.22
1. ayın sonunda	8.35 ± 0.78*	5.90 ± 1.14	2.25 ± 0.13	1.50 ± 0.22
2.ayın sonunda	9.80 ± 0.77*	7.30 ± 1.18	2.32 ± 0.16*	1.70 ± 0.21
3. ayın sonunda	10.87 ± 0.80*	7.30 ± 1.18	2.47 ± 0.16*	1.70 ± 0.21

\*  $P < 0.05$  grup I içinde eşleştirilmiş t testi

\*  $P < 0.05$  grup II içinde eşleştirilmiş t testi

Tablo V: Grup I ve II' de karşılaştırma ve resim tanımlama fonksiyonunun skorları

	Karşılaştırma fonksiyonunun değerlendirilmesi (maksimum:6)		Resim tanımlama fonksiyonunun değerlendirilmesi (maksimum=7)	
	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II
Tedavi öncesi	2.77 ± 0.29	3.00 ± 0.42	2.32 ± 0.29	2.20 ± 0.51
1. ayın sonunda	3.25 ± 0.26	2.80 ± 0.35	3.20 ± 0.31	2.40 ± 0.47
2.ayın sonunda	3.60 ± 0.29	2.90 ± 0.31	3.47 ± 0.29*	2.50 ± 0.45
3. ayın sonunda	3.72 ± 0.29*	2.90 ± 0.31	3.67 ± 0.30*	2.50 ± 0.45

\*  $P < 0.05$  grup I içinde eşleştirilmiş t testi

\*  $P < 0.05$  grup II içinde eşleştirilmiş t testi

Grup II' de ise 3. ayın sonunda verbal akıcılıkta çalışmanın başlangıcına göre anlamlı düzelme saptandı (  $p < 0.05$ ). Verbal akıcılık açısından her iki grup karşılaştırıldığında grup I' deki düzelme grup II' ye göre daha anlamlı bulundu (  $p < 0.005$ ).

## TARTIŞMA

Afazi farmakoterapisinin temelinde yatan

gerçek, serebral lezyonlar sonucu etkilenen nörotransmitter sistemleridir. Deneysel çalışmalarda oluşturulan, iskemik modellerde iskemiye takiben beyin sapı ve subkortikal yapılarda katekolamin konsantrasyonlarında anlamlı düşmeler kaydedilmiştir (10,11,12). Yine hayvan çalışmalarında endojen ve ekzojen katekolaminlerin, özellikle norepinefrinin, alfa reseptörleri etkileyerek tedavi fazında olumlu rol oynayabildikleri fikri ortaya atılmıştır (13,14). İnsan çalışmalarında ise bu amaçla çok farklı ajanlar denenmiştir. İnsandan insana lisan fonksiyonunun farklılığı, etkilenen serebral lezyonların büyüklüğü ve bunun sonucunda çok farklı afazi formlarının ortaya çıkması tedavide problem yaratmaktadır. Aynı zamanda afazi formları arasında görülen bu heterojenite geniş grup çalışmalarını da zorlaştırmaktadır. Son yıllarda en çok kullanılan ajan bir dopamin agonisti olan bromokriptindir. Bir çalışmada strok sonrası ortaya çıkan transkortikal motor afazinin tedavisinde bromokriptinin özellikle verbal akıcılığı düzelttiği yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Bu düzelme ilacın kesilmesinden sonra da devam etmektedir (5). Başka bir çalışmada ise bromokriptin benzer bir afazi olgusunda düzeltmeyi sağlamada başarısız kalmıştır. Bu çalışmanın yazarları bromokriptinin plaseboya benzer etkiler yapabileceğini söylemektedirler (15).

Afazi patofizyolojisi incelendiğinde karşımıza dopaminin etkileri çıkmaktadır. Orta serebral alanı tutan lezyonlarda orta frontal bölgeye mezensefalondan gelen (mezokortikal) dopaminergic sistemin kesintiye uğradığı ve bunun derecesinin de afazinin tipi ve derecesiyle paralel olduğu düşüncesi yaygındır. Bunu destekleyen diğer bir görüş özellikle akinetik mutizm olgularında frontal kortekste D2 reseptör sayısının azalmış olarak bulunmasıdır. Bu teoriler dopamin agonistlerinin tedavide yer alabileceği düşüncesini doğurmuştur (16,17).

Biz çalışmamızda diğer bir dopamin agonisti olan ve D2 agonist etkisi daha güçlü olduğu bilinen lizuridi kullandık. Prospektif bir çalışma olarak 3 ay süresince hastaları izledik. Lizurid almaya başlayan hastalarımızda birinci ayın sonunda konuşma akıcılığında ve tekrarlar komponentinde belirgin bir düzelme oldu. Konuşma akıcılığını saptarken bir cümleye başlama, cümle içinde hecelerde duraklama sayıları ve süreleri esas alındı. İlaç almayan izlediğimiz olgularda ise böyle bir düzelme gösteremedik. İkinci ayın sonunda ise kopyalama,

kompleks soruları yanıtlama ve okuma komponentleri belirgin olarak düzeldi. Üçüncü ayın sonunda resim tanımlama ve karşılaştırma fonksiyonlarında düzelme saptandı. İlaç almayan grupta ise 3. ayın sonunda ancak verbal akıcılıkta düzelme saptandı ve bu düzelme ilaç alan grupla kıyaslandığında oldukça düşüktü.

Tüm bu sonuçlarla şunu söyleyebiliriz; afazi tedavisinde dopamin agonistleri oldukça yararlı sonuçlar vermektedir. Lizurid bu anlamda daha üstün görünmektedir. Ancak ne zaman başlamalı, ne dozda ve ne kadar kullanılmalı soruları hala tam net değildir. Bunun için kontrollü, diğer ajanlarla karşılaştırmalı, geniş ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır görüşünderiz.

## KAYNAKLAR

1. Mimura M, Albert ML, Mc Namara P. Towards A Pharmacotherapy For Aphasia. Kirshner HS (Ed). Handbook Of Neurological Speech And Language Disorders. New York, Marcel Dekker, Inc, 1994:465-479
2. Bakar M, Bora I. Afazide Farmakoterapi. Arşiv 1996;597-103
3. Özören A, Afaziyoloji, Adana; çukurova Üniversitesi, 1996, 155-160
4. Ohyama M, Senda Michio, Kitamura S. Role Of The Nondominant Hemisphere And Undamaged Area During Word Repetition in Poststroke Aphasics. Stroke. 1996, 27897-903
5. Albert M, Bachman D, Morgan A. Pharmacotherapy For Aphasia. Neurology June 1988;38:877-879
6. Sabe L, Laguardo R, Segio E. An Open-Label Trial Of Bromocriptine in Nonfluent Aphasia. Neurology 1992; 42: 1637
7. Moore R, Catecholamine Neuron System in Brain. Ann. Neurol 1082, 12: 321-325
8. Fleet WS, Watson RT, Valenstein E, Heilman KM. Dopamine Agonist Therapy For Neglect in Humans. Neurology 1986; 36:347
9. Tanrıdağ O. Afazi. Ankara GATA Basımevi 1993.
10. Cohen HP, Woltz AG, Jacobson RL. Catecholamine Content Of Cerebral Tissue After Occlusion Or Manipulation Of Middle Cerebral Artery in Cats. J Neurosurg. 1975;43:32-36
11. Brown RM, Carlson A, Ljungren BL, Seisjö BK, Snider SR. Effect Of ischemia On Monoamine Metabolism in The Brain. Acta Scand Physiol. 1974; 90: 789-791
12. Boyeson MG, Feeney DM. The Role Of Norepinephrine in Recovery From Brain injury. Proceeding Of The Annual Meeting Of The Society For Neuroscience. 1984:68. Abstract.
13. Bachman DL, Morgan A. The role of pharmacotherapy in the treatment of aphasia. Aphasiology 1988; 3-4: 225-228
14. Robinson RG, Shoemaker WJ, Schlumf M. Effect of experimental cerebral infarction in rat brain on catecholamines and behavior. Nature. 1975; 255: 332-334
15. Mac Lennan DL, Nicholas LE, Morley GK, Brookshire RH. The effects of Bromocriptine on Speech and Language function in a man with transcortical motor aphasia. Clin Aphasiol. 1991; 21:145-155
16. Albert ML. Aphasia is now treatable. Hosp.prac. 1988; 38:877-879
17. Kumral E, Evyapan D, Şirin H. Dopamin agonistleriyle tedavinin afazinin düzelme sürecine etkisi. Beyin damar hastalıkları Dergisi, 1996; 2(1), 19-23.