

DOPAMİN AGONİSTLERİYLE TEDAVİNİN AFAZİNİN DÜZELME SÜRECİNE ETKİSİ

Emre KUMRAL, Dilek EVYAPAN, Hadiye ŞİRİN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD., İzmir

ÖZET

Bu çalışmada, serebral hemisferik infarkta bağlı afazi bulunan 41 olguluk bir grupta, dopamin agonistleriyle tedavinin afazinin düzelme süresi üzerindeki etkisi araştırılmış, sonuçlar önceki bildirimler eşliğinde tartışılmıştır. Anahtar Sözcükler: Dopamin Agonistleri, Afazi

THE EFFECT OF DOPAMINE AGONIST THERAPY ON THE RECOVERY OF APHASIA

In this study, the effect of the dopamine agonist therapy on the recovery of aphasia has been investigated in a group of 41 cases with aphasia due to cerebral hemispheric infarct and results have been compared with the other reports.

Key Words: Dopamin Agonists, Aphasias

GİRİŞ

Lisan bozuklukları, serebrovasküler hastalıkların sık rastlanan bir sekeleridir. Bu bozukluklara davranışsal yaklaşım yanında, son yıllarda farmakoterapinin de umut verici olduğundan söz edilmektedir.

Afazinin ortaya çıkışına ait değişik teoriler, tedavide farklı maddelerin kullanımına yol açmıştır. Deney hayvanlarında serebral kortikal infarktı izleyerek beyinsapında ve subkortekste kateşolamin konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir (3, 10). Unilateral kortikal infarktı izleyerek, akut evreden sonra da ipsilateral korteks ve beyinsapındaki norepinefrin konsantrasyonunun ve ipsilateral beyinsapındaki dopamin konsantrasyonunun düşüşü sürmektedir (6). Bu gözlemlerden yola çıkılarak, yine deney hayvanlarında inmenin motor ve vizüel belirtilerinin rehabilitasyonu için çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Örneğin, postsinaptik bölgede norepinefrin ve dopamin etkisini güçlendiren d-amfetaminle motor fonksiyonlarda düzelme olurken, haloperidolle bu etkinin bloke olduğu gözlenmiştir (10). Eğer inmeden düzelmede endojen ve ekzojen kateşolaminler önemli bir rol oynuyorsa, lisan bozukluklarında da bu nörotransmitterlerde bir azalma söz konusu olabileceği, böylece afazi tedavisinde de kateşolaminler üzerinden yaklaşımın akla uygun olduğu düşünülebilir. Bu noktadan yola çıkılarak afazide de birçok ilaç denenmiştir. Ancak bu denemelerin literatürde olgu bildirimlerine ya da küçük hasta gruplarına sınırlı kaldığı görülmektedir.

Bu çalışmada, klinik pratikte hastalar için bir sorun oluşturduğu görülen lisan bozukluklarına bir yaklaşım oluşturmak amacıyla, geniş bir grup afazik hastaya dopamin agonistleriyle kontrollü bir tedavi uygulanmış ve sonuçlar önceki bildirimler eşliğinde yorumlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya yalnızca serebral hemisferik infarktı bulunan 41 afazik hasta (26 erkek, 15 kadın) alınmıştır. Hastaların tümü sağ el kullanımına sahiptir ve infarktlar sol hemisfere lokalizedir. Hastaların hiçbirinde nöroleptik ilaç kullanımı sözkonusu değildir. Ortalama yaş tüm grupta 60.48(35-82 yaş arası)dir. Hastalar 11'i ilaçsız kontrol grubu (9 erkek, 2 kadın, 39-72 yaş arası, ortalama yaş 52.81), 15'i bromokriptin grubu (7 erkek, 8 kadın, 56-75 yaş arası, ortalama yaş 64.60), 15'i ise lisurid grubu (10 erkek, 5 kadın, 35-82 yaş arası, ortalama yaş 61.93) olmak üzere ayrılmaktadır. Kontrol grubunda 10 tutuk afazi ve 1 akıcı afazi olgusu, bromokriptin grubunda 10 tutuk afazi ve 5 akıcı afazi olgusu, lisurid grubunda ise 11 tutuk afazi ve 4 akıcı afazi olgusu bulunmaktadır.

Her bir gruptaki olguların cinsiyetleri, yaşları, yıl olarak öğrenim düzeyleri, afazi tipleri, Barthel Günlük Aktivite indeksleri (12) ve kullanılan antihipertansif ilaç türleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Yıl olarak ortalama öğrenim düzeyi ilaçsız kontrol grubunda 7.18 (0-15 yıl arası), bromokriptin grubunda 6.86 (0-15 yıl arası), lisurid grubunda 7.20 (0-15 yıl arası)dir. Ortalama Barthel Günlük Aktivite indeksi ilaçsız kontrol grubunda 10.27 (0-20 arası), bromokriptin grubunda 10.40 (0-20 arası), lisurid grubunda 10.93 (0-20 arası)tür. İlaçsız kontrol grubundaki hastaların 7'si, bromokriptin grubundaki hastaların 11'i, lisurid grubundaki hastaların 12'si hipertansiyon nedeniyle ACE inhibitörleri, kalsiyum antagonistleri ya da bunların kombinasyonlarıyla tedavi görmektedir.

Olguların tümüne akut dönemde (inme başlangıcından itibaren ilk bir hafta içinde) Gülhane Afazi Testi uygulanmış (11), ardından 30 mg/gün bromokriptin ya da 1 mg/gün lisurid tedavisine başlanmıştır. Yedi günlük bir

kullanımdan sonra afazi testi yinelenmiş ve bundan sonra ilaç uygulaması kesilmiştir. İlaç etkisinin ortadan kalkması için 7 günlük bir aradan sonra afazi testi yeniden uygulanmış ve ilaç uygulamasına yeniden başlanmıştır. Bunu izleyerek ise, ilaç uygulamasının başlangıcından itibaren ortalama 44.77 günde (20.-61. günler arası) kontrol değerlendirmesi yapılmıştır.

Afazi testinin alt grupları ve puanlama düzeni şöyledir:

1. KONUŞMA AKICILIĞI: Maksimal 6 puan
2. ANLAMA FONKSİYONU:
 - A) Duyarak Anlama: Maksimal 9 puan
 - B) Doğru - yanlış Sorularının Anlaşılması: Maksimal 5 puan
 - C) Kompleks Soruların Anlaşılması: Maksimal 6 puan
3. OKUMA: Maksimal 9 puan
4. OKUDUĞUNU ANLAMA: Maksimal 9 puan
5. KARŞILAŞTIRMA: Maksimal 6 puan
6. TEKRARLAMA: Maksimal 19 puan
7. ADLANDIRMA:
 - A) Resim Adlandırma: Maksimal 7 puan
 - B) Renk Adlandırma: Maksimal 6 puan
8. YAZMA FONKSİYONU:
 - A) Spontan Yazma: Maksimal 4 puan
 - B) Dikte Edileni Yazma: Maksimal 4 puan
 - C) Kopya Etme: Maksimal 4 puan

BULGULAR

İlaçsız grup, bromokriptin grubu ve lisurid grubundaki olguların afazi alt testlerinde 1. gün, 7. gün, 14. gün ve kontrol değerlendirmesi sırasında elde edilen test sonuçlarının her bir grup için ortalamaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Her bir gruptaki olguların afazi alt testlerine ait akut dönemdeki değerlendirme skorları, dördüncü (kontrol) değerlendirme skorundan çıkarılarak elde edilen farklar Student t testiyle karşılaştırıldığında, gruplar arasında düzelme açısından istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). İlaçların kesilmesiyle lisan performansında olası olarak ortaya çıkabilecek bir kötüleşmeyi saptamak için, ikinci ve üçüncü testlerin skorları arasındaki farklar da karşılaştırıldığında gruplar arasında yine anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Klinik pratikte serebrovasküler hastalıkların bir sekeli olarak lisan bozukluklarıyla sıklıkla karşılaşılmasına karşın, birçok olguda tedavi yeteriz kalmaktadır. Hayvan deneyleriyle inme sonrasında beyin kateşolamin düzeylerinde bir azalma gösterildikten sonra (3, 10), benzer çalışmalar insanlarda da denenmiştir. Meyer ve

ark.(1973), serebral kortikal infarktlar sonrasında serebrospinal sıvıda kateşolamin konsantrasyonlarının azaldığını bulmuşlardır (6). Bu teorik görüşler ve ampirik spekülasyonlar, afazik hastalarda bu transmitterlerin güçlendirilmesi ya da artırılması aracılığıyla tedavi yaklaşımının sözkonusu olabileceğini düşündürmüştür.

Birçok çalışmada dopaminin rolü ele alınmıştır. Albert ve ark.(1988), inmeye bağlı transkortikal motor afazi bulunan bir hastada dopamin agonisti bromokriptinin, konuşma akıcılığını düzelttiğini ileri sürmüşlerdir (1). Bunun gibi bromokriptinden yarar gören ya da görmeyen başka olgu bildirimleri de vardır.

Literatürde en geniş çalışma olarak Sabe ve ark.(1992)'nin tutuk afazili olgularda prospektif bromokriptin denemesi görülmektedir (9). Burada yedi olgu bulunmaktadır ve ilaç verilen dönemlerde olguların lisan performansının düzeldiği, ilaç azaltıldığında ya da kesildiğinde kötüleşme ortaya çıktığı belirtilmektedir. Ancak burada kontrol olgularının yokluğu ve sayı azlığı yine de bu sonuçların genellenmesini engellemektedir.

Bromokriptinin etkisini açıklamak için bazı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Frontal lobların ventral tegmental alandan dopaminerjik projeksiyonlar aldığı ve frontal iskemik lezyonlarda dopaminerjik depleksiyonun tutuk afazilerden sorumlu bir mekanizma olabileceği düşünülmüştür (1, 9). Dopaminerjik yollar aynı zamanda lisan akıcılığının uyanıklık, dikkat ve intansiyonel yönlerinde de önemli bir rol oynayabilir (5, 7, 8, 13).

Otoradyografik çalışmalarla beyindeki dopamin reseptörlerinin dağılımı ortaya konabilmektedir. Kortikal asosiasyon alanlarındaki D2-dopamin reseptörlerinin dağılımı üzerine fazla çalışılmamış olmakla birlikte, akinetik mutizmde ve organik abuliyada D2 reseptör agonistlerinin olumlu etkisi, bu reseptörlerin uyarılmasına bağlanmaktadır (2, 4). İnsan frontal korteksinde bazı diğer beyin alanlarına göre D2-dopamin reseptör yoğunluğunun oldukça düşük olduğu gösterilmiştir. Örneğin reseptörlerin 1/3'ü oksipital ve temporal giruslarda, 1/12'si kaudat nukleustadır (4). Oksipital ve temporal loblardaki yoğunluk, akıcı afazilerin de dopamin agonistleriyle tedavisi için bir umut oluşturabilir. Ancak literatürde bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Bildirilen olguların ve çalışmaların kontrol grubundan yoksunluğunu ve olguların sayısındaki azlığı göz önüne alarak, geniş bir afazik hasta grubunda kontrollü ve prospektif olarak yürüttüğümüz bu çalışmada dopamin agonistlerinin etkisi ilaçsız kontrol grubuyla

Tablo 1: İlaçsız grup, bromokriptin grubu ve lisurid grubu olgularının cinsiyet, yaş, yıl olarak öğrenim düzeyleri, afazi tipleri, Barthel Günlük Aktivite İndeksleri ve kullanılan antihipertansif ilaçlar (ACE: angiotensin converting enzim inhibitörü, KA: kalsiyum antagonisti, AHT: antihipertansif).

İLAÇSIZ GRUP						BROMOKRIPTİN GRUBU						LİSURİD GRUBU					
Cinsiyet	Yaş	Öğrenim	Afazi Tipi	Barthel İndeksi	AHT İlaç	Cinsiyet	Yaş	Öğrenim	Afazi Tipi	Barthel İndeksi	AHT İlaç	Cinsiyet	Yaş	Öğrenim	Afazi Tipi	Barthel İndeksi	AHT İlaç
F	64	0	Tutuk	9	ACE	K	69	0	Tutuk	3	ACE,KA	E	80	5	Akıcı	20	-
E	44	15	Tutuk	20	ACE	K	67	5	Tutuk	4	ACE,KA	E	58	11	Tutuk	10	ACE
K	50	5	Tutuk	0	ACE,KA	K	64	5	Akıcı	20	KA	E	71	8	Akıcı	20	ACE
E	39	8	Tutuk	20	-	E	64	8	Akıcı	20	-	E	62	5	Tutuk	9	KA
E	54	0	Tutuk	7	KA	E	72	15	Tutuk	12	KA	E	38	5	Tutuk	4	ACE,KA
K	72	5	Tutuk	0	-	K	70	5	Tutuk	9	ACE	E	55	5	Akıcı	20	ACE
E	58	0	Tutuk	4	ACE,KA	E	68	11	Tutuk	10	-	K	70	0	Tutuk	8	KA
E	43	5	Tutuk	6	KA	E	59	8	Akıcı	20	ACE	K	82	5	Tutuk	14	-
E	54	11	Tutuk	9	ACE	K	63	0	Tutuk	0	ACE,KA	K	77	8	Tutuk	9	ACE,KA
E	50	15	Akıcı	20	-	K	57	5	Akıcı	18	-	E	44	15	Tutuk	7	KA
E	53	15	Tutuk	18	-	E	58	5	Akıcı	20	-	E	35	11	Akıcı	20	-
						K	59	5	Tutuk	6	ACE	E	61	15	Tutuk	5	ACE,KA
						E	56	15	Tutuk	10	ACE	E	60	15	Tutuk	3	KA
						E	75	8	Tutuk	0	ACE,KA	K	71	0	Tutuk	6	KA
						K	68	8	Tutuk	4	KA	K	65	0	Tutuk	9	ACE

Tablo II: İlaçsız grup, bromokriptin grubu ve lisurid grubu olgularının afazi alt testlerinde 1., 7., 14. günlerde ve kontrol değerlendirmesi sırasında elde edilen test sonuçlarının ortalamaları

MAKSİMAL PUAN	AFAZİ ALT TESTİ	İLAÇSIZ GRUP				BROMOKRIPTİN GRUBU				LİSURİD GRUBU			
		1. Gün	7. Gün	14. Gün	K	1. Gün	7. Gün	14. Gün	K	1. Gün	7. Gün	14. Gün	K
6	Konuşma Akıcılığı	1.5	1.5	2.0	1.5	1.4	1.4	1.5	2.1	1.2	1.3	1.3	1.7
9	Duyarak Anlama	4.3	5.1	5.6	6.6	4.7	5.1	5.4	7.1	3.3	4.6	4.7	6.7
5	Doğru-yanlış Soruları	2.1	2.5	2.6	3.1	1.5	1.8	1.7	2.7	0.9	1.3	1.7	2.7
6	Kompleks Sorular	2.2	2.7	3.1	3.2	1.7	2.1	2.1	2.8	0.7	0.7	1.1	2.2
9	Okuma	4.0	4.0	4.0	4.4	2.3	2.9	3.3	4.4	1.3	2.4	2.5	3.7
9	Okuduğunu Anlama	3.0	4.0	4.5	5.0	0.8	1.4	1.1	3.5	0.0	0.2	0.2	2.5
6	Karşılaştırma	3.0	3.2	3.6	3.8	1.4	2.4	2.0	3.3	0.2	2.2	2.3	3.9
19	Tekrarlama	9.9	10.6	11.6	12.6	7.8	8.1	8.1	10.3	1.7	3.9	4.0	6.9
7	Resim Adlandırma	3.2	3.	3.9	4.0	1.5	2.5	2.5	3.5	0.9	1.9	1.7	3.9
6	Renk Adlandırma	2.1	2.6	3.2	3.1	1.1	1.9	2.4	3.2	0.8	1.7	1.7	3.1
4	Spontan Yazma	1.5	1.6	2.1	2.1	1.7	1.8	1.9	2.5	0.8	1.1	1.8	2.7
4	Dikte Edilene Yazma	1.3	1.9	2.0	2.0	1.5	1.6	1.6	1.7	0.8	1.3	1.5	2.2
4	Kopya Etme	1.9	2.1	2.3	2.5	1.7	2.2	2.1	2.5	1.5	1.8	1.9	2.9

karşılaştırılmıştır. Ayrıca lisan performansında farklı dopamin agonistlerinin etkinliğini araştırmak amacıyla önceden uygulanmamış olan lisurid de kullanılmıştır. Ancak sonuçtaki düzelme ve ilaç kesilmesine bağlı kötüleşme beklentisi açısından bu üç grup arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Yöntem olarak, her bir grubun afazi alt test puanlarının birbiriyle karşılaştırılması sözkonusu olmakla birlikte, kuşkusuz bazı problemlerin de göz önünde tutulması gereklidir. Gerçekte "afazi" çok sayıda alt tipleri bulunan bir bozukluktur. Bu nedenle alt tiplerin de daha geniş gruplar biçiminde çalışılması bir zorunluluktur. Bununla birlikte, burada sunulan 30 hastada ilacın kesilmesiyle lisan performansında anlamlı bir bozulma olmaması bile, önceden ileri sürüldüğü gibi dopamin agonistleriyle afazide dramatik bir iyileşmenin sözkonusu olmadığını düşündürmüştür. Yine de dopamin agonistlerinin dikkat, uyanıklık ve motivasyonel mekanizmalar aracılığıyla afazi rehabilitasyonunda davranışsal tedavilere ek olarak kullanımı bir beklenti oluşturabilir. Bunun doğrulanması için, farmakoterapinin ve rehabilitasyonun kombine olarak yürütüldüğü çalışmalara da gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Albert ML, Bachman DL, Morgan A, Helm-Estrabrooks N.

- Pharmacotherapy for aphasia. *Neurology* 1988; 38: 877-879.
2. Barrett K. Treating organic abulia with bromocriptine and lisuride: four case studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 718-721.
3. 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.
4. Crismon ML, Childs A, Wilcox RE, Barrow N. The effect of bromocriptine on speech dysfunction in patients with diffuse brain injury (akinetik mutism). *Clinical Neuropharmacology* 1988; 11: 462-466.
5. Kaye JA, Kay AD, May C, et al. Cerebrospinal fluid monoamine markers are reduced in dementia of the Alzheimer's type with extrapyramidal features. *Neurology* 1987; 37 (suppl 1): 332.
6. Meyer JS, Stoica E, Pascu I, et al. Catecholamine concentrations in CSF and plasma of patients with cerebral infarction and haemorrhage. *Brain* 1973; 96: 277-288.
7. Pillon B, Dubois B, Cusimano G, et al. Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from non-dopaminergic lesions? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 201-206.
8. Rogers D, Lees AJ, Smith E, et al. Bradyphrenia in Parkinson's disease and psychomotor retardation in depressive illness. An experimental study. *Brain* 1987; 110: 761-776.
9. Sabe L, Leiguarda R, Starkstein SE. An open-label trial of bromocriptine in nonfluent aphasia. *Neurology* 1992; 42: 1637-1638.
10. Small SL. Pharmacotherapy of aphasia. A critical review. *Stroke* 1994; 25: 1282-1289.
11. Tanrıdağ O. Afazi. GATA Basımevi, 1993.
12. Wade DT. Measurement in Neurological Rehabilitation. Oxford University Press, New York, 1992.
13. Wolfe N, Katz DI, Albert ML, et al. Neuropsychological profile linked to low dopamine: in Alzheimer's disease, major depression, and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 915-917.