

# Huntington hastalığında lisan fonksiyonlarının değerlendirilmesi

## Evaluation of language functions in Huntington's disease

Murat Gültekin\*, Ruslan Bayramov\*

\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Kayseri

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı; genetik tanıları doğrulanmış olan HH'li hastalarda lisan fonksiyonlarının kontrol grubu ile karşılaştırarak değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya HH tanısı genetik test ile doğrulanmış 15 HH ve 15 sağlıklı kontrol grubu alındı. Katılımcıların lisan işlevlerini değerlendirmeye yönelik Addenbrook Kognitif Muayenesi (ACE-R, sözel akıcılık ve dil bölümleri) ve Mini Mental Durum Değerlendirmesi (MMDM) testlerini kapsayan bir batarya oluşturulmuş ve uygulanmıştır.

**Bulgular:** Her iki grupta 9 erkek ve 6 kadın bireyden oluşuyordu. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması 48 bulundu. Hasta grubunda ortalama hastalık süresi 5 yıldır. Hastaların ortalama CAG tekrar sayıları  $43.3 \pm 3.5$  bulundu. ACE-R dil testi performansına göre gruplar karşılaştırıldığında HH'li hastaların skorları istatistiksel olarak daha düşük bulundu. ACE-R sözel akıcılık testinde ise benzer olarak yine hasta grubunun performans skorları daha düşük bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların CAG tekrar sayıları arttıkça, tüm test süreleri de daha fazla zaman alıyordu. Ancak dil testi ve sözel akıcılık arasında pozitif korelasyon bulunmadı.

**Sonuç:** HH'da lisan fonksiyonları kliniği hafif olan ve CAG tekrar sayısı az olan olgularda bile bozulmaktadır. Bu durum sadece iletişimi değil aynı zamanda hastanın günlük yaşam aktivitelerini ve hastalık yükünü de olumsuz etkilemektedir.

*Pam Tıp Derg 2018;11(2):145-149*

**Anahtar sözcükler:**Huntington hastalığı, lisan, kognisyon

### Abstract

**Purpose:** The purpose of this study is to evaluate language functions in Huntington's disease (HD) patients whose genetic diagnoses confirmed and compared to control group.

**Materials and methods:** Fifteen patients confirmed with genetic testing and 15 healthy group were included in the study. A battery containing the Addenbrook Cognitive Examination (ACE-R, verbal fluency and language part) and the Mini Mental State Examination (MMSE) tests were used to assess participants' language functions.

**Results:** There were 9 males and 6 females in each group. The average age of the patient and control group was 48. The mean duration of disease in the patient group was 5 years. Mean CAG repetition of the patients was found  $43.3 \pm 3.5$ . When the groups were compared according to ACE-R language test performance, scores of HD patients were found to be statistically lower. Also, the performance scores of the patient group in ACE-R verbal fluency test was similarly lower. However, this difference was not statistically significant. If the patients' CAG repeat numbers were high, all the test times were taking longer time. As a result there was no positive correlation between language test and verbal fluency.

**Conclusion:** Language functions in HD are disturbed even in patients with mild clinic and low CAG repetition count. This affects not only the communication but also the daily living activities and disease burden.

*Pam Med J 2018;11(1):145-149*

**Key words:**Huntington's disease, language, cognition

Murat Gültekin

Yazışma Adresi: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri.

e-mail: drmgultekin@gmail.com

Gönderilme tarihi: 01.08.2017

Kabul tarihi: 08.12.2017

## Giriş

Huntington hastalığı (HH) otozomal dominant geçişli koreinin en sık sebebi olan nörodejeneratif bir hastalıktır [1]. HH'nin kesin tanısı, 4. Kromozom kısa kolunda (4p16.3) ITP 15 geninde CAG trinükleotid tekrar sayısının artışının gösterilmesi ile konur [2]. Türkiye'de prevalans değeri bilinmemekle beraber Avrupa'da görülme sıklığının 100.000'de 7-8 olduğu bildirilmektedir [3].

HH'li hastalar üçlü klinik triada sahiptir. Bunlar; motor, kognitif ve psikiyatrik özelliklerdir. Motor semptomlarda en sık görülen durum hastalığın başında ortaya çıkan istemsiz hareketlerdir. Psikiyatrik semptomlar (depresyon, anksiyete bozukluğu, psikoz, obsesif kompulsif bozukluk, vs.) ise hastaların %33 ile %76'sını etkiler. Burada en sık görülen bozukluk depresyondur. Kognitif bozukluk ise özellikle yürütücü fonksiyonlarla ilişkilidir ve seyir sonunda demansa dönüşür [1].

Klinik olarak belirgin HH'da lisan fonksiyonları konuşma akıcılığı görevlerinin performansı, striatum, frontal loblar ve frontostriatal devrenin bütünlüğüne ve bir dereceye kadar temporal loblara bağlıdır [4]. Hastalık ilerledikçe bu döngülerdeki disfonksiyon artmakta ve hastanın konuşması anlaşılabilir hale gelebilmektedir [5]. Bu durum hastanın bağımsızlık ölçeği, fonksiyonel kapasite ve hastalık yükünü direkt olarak olumsuz yönde etkilemektedir. HH'li hastalar için klinik performans ve kapasitelerini ölçen Birleşik Huntington Hastalığı Değerlendirme Skalası (UHDRS) 1996 yılından beri kullanılmaktadır [6].

Olgu sunumları haricinde Huntington hastaları ile yapılmış klinik çalışmalar ülkemizde yok denecek kadar azdır. Bizim çalışmamızın amacı; genetik tanıları doğrulanmış olan HH'li hastalarda lisan fonksiyonlarının kontrol grubu ile karşılaştırarak değerlendirmektir. Çalışmamız, HH'li hastaların lisan fonksiyonlarını değerlendiren konusunda yapılmış ülkemizdeki ilk çalışmadır.

## Gereç ve Yöntem

### 1. Katılımcılar

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğinde takip edilmekte olan 18-60 yaşları arasında 15 HH tanısı olan birey

alındı. Tüm hastaların HH tanısı genetik test ile doğrulandı (CAG tekrar sayısı 40 ve üzeri). Hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyine göre eşleştirilmiş, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 15 sağlıklı gönüllü katılımcı da çalışmaya dahil edildi. Katılımcılara çalışma ile ilgili bilgi verildi ve bu kişilerden çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair onamları alındı. Bu çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Çalışmada, katılımcıların bilişsel ve dil işlevlerini değerlendirmeye yönelik her birinin standardizasyon çalışması önceden yapılmış olan Addenbrook Kognitif Muayenesi (ACE-R, sözel akıcılık ve dil bölümleri) ve Mini Mental Durum Değerlendirmesi (MMDD) testlerini kapsayan bir batarya oluşturulup uygulandı. Bataryanın her bir kişiye uygulanması yaklaşık 25-30 dakika sürdü. İlave olarak tüm hastalara UHDRS ölçeği de uygulandı. Buna göre; hastaların fonksiyonel kapasite, bağımsızlık ölçeği, total motor skor (TMS) ve hastalık yükü skoru (HYS) da belirlendi (HYS= [CAG-35.5] x yaş).

## 2. Veri Toplama Araçları

**2.1. Mini Mental Durum Değerlendirme (MMDD):** Test Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında geliştirilmiştir [7]. Bilişsel performansı değerlendirebilmek amacıyla oldukça yaygın kullanılan standardize bir testtir. Zaman ve mekan oryantasyonu, kayıt hafıza, dikkat, hatırlama ve dil alanları olmak üzere 5 alt bölümden oluşmaktadır. MMDD' nin Türkçe uyarlama ve geçerlilik çalışması Güngen ve ark. tarafından yapılmıştır [8]. Testten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 30'dur. 24-30 puan arası "normal sınırlarda", 20-23 arası "hafif kognitif bozukluk", 10-19 arası "orta kognitif bozukluk", 0-9 arası ise "ileri kognitif bozukluk" olarak değerlendirilmektedir.

**2.2. Addenbrook Kognitif Muayenesi (ACE-R):** İlk kez 2000 yılında geliştirilen test erken evre demanslara tanı koymak, ayırıcı tanıları yapmak ve hastaların takiplerini yapabilmek amacıyla geliştirilmiştir. Test beş ayrı bilişsel alanı, içerdiği 26 madde ile değerlendirmektedir. Test ile değerlendirilen bilişsel alanlar; dikkat ve oryantasyon (18 puan), bellek (26 puan), sözel akıcılık (14 puan), dil (26 puan), görsel-mekansal işlevlerdir (16 puan). Testten alınabilecek en düşük puan 0

en yüksek puan 100'dür. ACE-R testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gürvit ve ark. tarafından yapılmıştır [9].

**A-Sözel akıcılık (14 puan):** Test, sebatlılık ve mevcut veri depolarının taranmasının ve zihinsel geri getirmeyi değerlendirmek için 1 dakika içinde belirtilen kurallara uygun biçimde kelime saymayı gerekir. Testin iki aşaması vardır: harf akıcılığı ve kategori akıcılığı.

**B-Dil (26 puan):** MMDD' deki dil ile ilgili maddelere ek olarak bu bölüm, kelime ve cümle tekrarını, resmin adlandırılmasını, bu maddelerle ilgili 4 sorunun cevaplanmasını ve 5 tane kelimenin okunmasını içerir.

### 3. İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler Sosyal Bilimler için İstatistik Programının (Statistical Package for Social Sciences) SPSS 22.0 sürümü kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak verilmiştir. Grup karşılaştırmalarında, parametrik testlerde Varyans Analizi ve nonparametrik testlerde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Niteliksel değişkenler ki-kare testi ile incelenmiştir. Değişkenler arası ilişkiyi incelemek için Pearson Korelasyon analizi kullanılmıştır.

### Bulgular

Bu çalışma, non-randomize prospektif bir klinik çalışma olarak yapıldı. HH'li hasta grubunda 9 erkek ve 6 kadından oluşan toplam 15 hasta vardı. Kontrol grubu içinde benzer grup oluşturuldu. Hasta grubunda (31-59) ve kontrol grubunda (31-60) ortalama yaş 48 bulundu. Yaş, cinsiyet ve eğitim açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Hasta grubunda ortalama hastalık süresi 5 yıldır (1-16). Tüm hastalar motor semptomları için tetrabenazin kullanıyordu. Ortalama CAG tekrar sayıları  $43.3 \pm 3.5$  (40-50). Hasta ve kontrol grubunda yer alan katılımcılara ait demografik bilgiler Tablo 1'de verilmiştir.

UHDRS ölçeği tüm hastalara uygulandı. Bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ülkemizde henüz yapılmamıştır. Ancak literatürde yer alan tüm klinik çalışmalarda bu ölçek uygulanmaktadır. Buna rağmen UHDRS ölçeği hastalara uygulandı ve sonuçlar tablo 2'de gösterilmektedir.

ACE-R dil testi performansına göre gruplar karşılaştırıldığında HH'li hastaların skorları istatistiksel olarak daha düşük bulundu ( $p=0.018$ ). Sonuçlar grafik 1'de gösterilmektedir. ACE-R sözel akıcılık testinde de benzer

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

	Huntington Hastaları	Kontrol
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	9/6	9/6
Yaş (yıl)	48 (31-59)	48 (31-60)
Eğitim (yıl)	9.6 yıl	10.2 yıl
Hastalık süresi (yıl)	5 (1-16)	-

**Tablo 2.** Huntington hastalığını değerlendirme ölçek puanları (UHDRS) (Sayı:15)

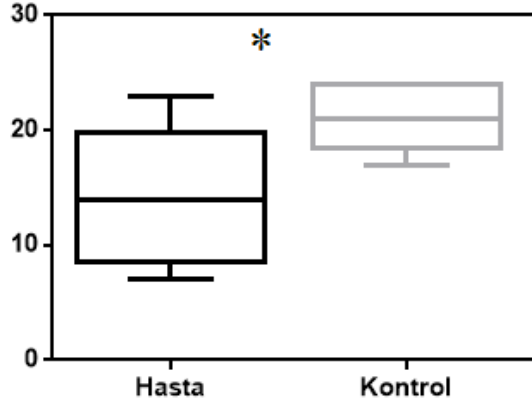
CAG tekrar sayısı	43.3 $\pm$ 3.5 (40-50)
Fonksiyonel kapasite	9.27 $\pm$ 3
Bağımsızlık ölçeği	82 $\pm$ 15
TMS	20.7 $\pm$ 2 (4-46)
HYS	356.3 $\pm$ 184.8

UHDRS: Birleşik Huntington Hastalığı Değerlendirme Skalası, CAG:Sitozin-adenin-guanin, TMS: Total Motor Skor, HYS: Hastalık yükü skoru

olarak yine hasta grubunun performans skorları daha düşük bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.055$ ). Sonuçlar grafik 2'de gösterilmektedir. Her iki grubun dil testleri performans skorları tablo 3'de gösterilmektedir. Bu verilere ilave olarak, hastaların CAG tekrar sayıları arttıkça, tüm test

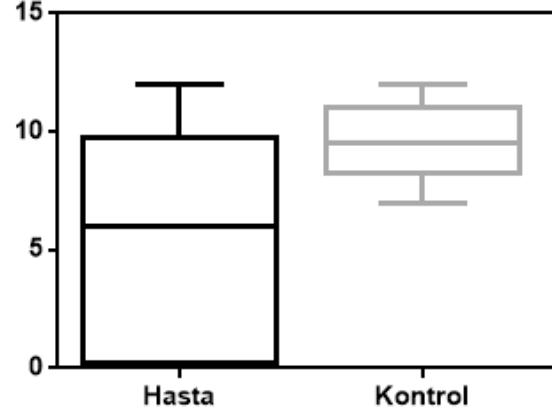
süreleri de daha fazla zaman alıyordu. Ancak dil testi ( $p=0.123$ ) ve sözel akıcılık ( $p=0.156$ ) arasında pozitif korelasyon bulunmadı. Bu durum hasta sayımızın nisbeten az olmasından kaynaklanmış olabilir.

**Grafik 1.** Hasta ve kontrol grubunun ACE-R dil performans skorları



ACE-R: Addenbrook Kognitif Muayenesi

**Grafik 2.** Hasta ve kontrol grubunun ACE-R sözel akıcılık test performans skorları



ACE-R: Addenbrook Kognitif Muayenesi

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol grubunun lisan testi performans skorları

	Huntington hastaları	Kontrol	<i>p</i>
	Ortalama ± S.S.	Ortalama ± S.S.	
Eğitim	2.25±1.49	2±1.41	0.736
ACER- Dil bataryası	14.38±6.1	21.13±2.7	0.018
ACER- Sözel akıcılık	5.5±4.99	9.63±1.69	0.055

ACER: Addenbrook Kognitif Muayenesi

## Tartışma

Yaptığımız bu çalışmada HH'li hastaların lisan fonksiyonlarının dikkate değer bir şekilde bozulmuş olduğunu ortaya koyduk. Her iki lisan testinde de kontrol grubuna göre performans skorları daha kötü bulundu. İlave olarak HH'li hastalarda CAG tekrar sayısı arttıkça ve hastalık progrese oldukça bu durumun daha da belirginleştiğini gösterdik.

Azambuja ve ark. 23 HH'li hastada (15 tanesinin genetik tanısı doğrulanmış) dil fonksiyonlarını incelemek için farklı dil testleri uygulamışlar [10]. HH'li grupta sözel akıcılık, sözel anlama, tekrarlama, oral esneklik, okuma anlama ve öyküleyici yazım performansları daha kötü bulunmuş. Ayrıca ifade komponenti ve dil yeterliliği arasında bir korelasyon olduğu

gösterilmiş. Yazarlar, çalışma sonucunu fronto-striatal ve fronto-temporal döngülerdeki bozukluğa bağlamışlar. Lisan fonksiyonlarındaki bozulma, sadece semptomları olan HH'li hastalarda değil, asemptomatik olan taşıyıcı bireylerde bile etkilenmiştir. Larsson ve ark. 16 asemptomatik taşıyıcı bireyde fonemik akıcılığın semantic akıcılığa göre daha fazla bozulduğunu göstermişler [11]. Prodromal dönemdeki bu bireyler için fonemik akıcılıkta bozulma daha fazla sensitiv bulunmuştur. Yazarlar bu sonucu temporal dil bataryasındaki bozukluktan ziyade, fronto-striatal ve talamo-kortikal döngülerinin bozukluğuna bağlamışlar.

HH'da temel patoloji öncelikle kaudat nukleusda başlar ve beyin diğer bölgelerine yayılarak progresyon gösterir [12,13]. Hastalığın doğal süreci olarak fronto-striatal döngülerin

bozulduğu göz önünde bulundurulduğunda bizim çalışmamız için de bu sonuç tahmin edilebilirdi. Özellikle hastalık süresi daha fazla olan hastalarımızda, konuşma bozukluğu formu klinik muayenede hafif hiperkinetik dizatri durumdaydı. Buna rağmen hastalardaki tek kelime tekrarları belirgin bozulmamıştı. Hastalar özellikle cümle tekrarlarında zorluk çekiyordu. HH'li hastaların dil fonksiyonlarındaki benzer bozukluklar daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir [14-16].

HH ile yapılmış, lisan fonksiyonlarını değerlendiren ülkemizdeki ilk klinik çalışma olması ve tüm hastaların teşhislerinin genetik test ile doğrulanmış olması çalışmanın güçlü yönleri olarak görülebilir. Katılımcı sayısının nispeten az sayıda olması, ACER-dil bataryası ve sözel akıcılık testleri dışında ilave başka testlerin kullanılmamış olması bu çalışmanın kısıtlı yönü olarak kabul edilebilir. Ayrıca kontrol grubunda MMDD skorlarının biraz daha yüksek olması test skorlarını olumlu yönde etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak HH'da lisan fonksiyonları kliniği hafif olan ve CAG tekrar sayısı az olan olgularda bile bozulmaktadır. Bu durum sadece iletişimi değil değil aynı zamanda hastanın günlük yaşam aktivitelerini ve hastalık yükünü olumsuz etkileyebilmektedir.

**Teşekkür:** Yazarlar, bu çalışmada Psikolog Ayten Ekinci'ye katkılarından dolayı teşekkür eder.

**Çıkar İlişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

#### Kaynaklar

- 1- Apolinario TA, Paiva CL, Agostinho LA. Intermediate alleles of Huntington's disease HTT gene in different populations worldwide: a systematic review. *Genet Mol Res* 2017;16:1-16.
- 2- Imarisio S, Carmichael J, Korochuk V, et al. Huntington's disease: from pathology and genetics to potential therapies. *Biochem J* 2008;412:191-209.
- 3- Rawlins MD, Wexler NS, Wexler AR, et al. The prevalence of Huntington's disease. *Neuroepidemiology* 2016;46:144-153.
- 4- Robins Wahlin TB, Luszcz MA, Wahlin A, Byrne GJ. Nonverbal and verbal fluency in prodromal Huntington's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2015;18:517-529.
- 5- Baldo J, Shimamura A, Delis D, Kramer J, Kaplan E. Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *J Int Neuropsychol Soc* 2001;7: 586-596.
- 6- Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Mov Disord* 1996;11:136-142.
- 7- Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients from clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975;12:189-198.
- 8- Güngen C, Ertan T, Eker E, ve ark. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13: 273-281.
- 9- Gürvit Hİ, Baran B. Demanslar ve kognitif bozukluklarda ölçekler. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2007;44:58-65.
- 10- Azambuja MJ, Radanovic M, Haddad MS, Adda CC, Barbosa ER, Mansur LL. Language impairment in Huntington's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:410-415.
- 11- Larsson MU, Almkvist O, Luszcz MA, Robins Wahlin T-B: Phonemic fluency deficits in asymptomatic gene carriers for Huntington's disease. *Neuropsychology* 2008;22:596-605.
- 12- Lepron E, Peran P, Cardebat D, Demonet JF. A PET study of word generation in Huntington's disease: effects of lexical competition and verb/noun category. *Brain Lang* 2009;110:49-60.
- 13- Teichmann M, Gaura V, Demonet JF, et al. Language processing within the striatum: evidence from a PET correlation study in Huntington's disease. *Brain* 2008;131:1046-1056.
- 14- Taylor KI, Salmon DP, Monsch AU, Brugger P. Semantic and phonemic sequence effects in random word generation: a dissociation between Alzheimer's and Huntington disease patients. *J Int Neuropsychol Soc* 2005;11:303-310.
- 15- Montoya A, Price BH, Menear M, Lepage M. Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:21-29.
- 16- Peran P, Demonet JF, Pernet C, Cardebat D. Verb and noun generation tasks in Huntington's disease. *Mov Disord* 2003;19:565-571.