



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**HUNTINGTON HASTALIĞINDA KORTIKOBULBAR
SEMPTOMLARIN HASTALIK PARAMETRELERİ İLE
İLİŞKİSİ VE MULTİDİSİPLİNER REHABİLİTASYONU**

Dr. Tuğçe SALTOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. Sğlık Bilimleri Üniversitesi
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**HUNTINGTON HASTALIĞINDA KORTIKOBULBAR
SEMPTOMLARIN HASTALIK PARAMETRELERİ İLE
İLİŞKİSİ VE MULTİDİSİPLİNER REHABİLİTASYONU**

Dr. Tuğçe SALTOĞLU

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yeşim SÜCÜLLÜ KARADAĞ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Tuğçe SALTOĞLU



İTHAF

Benimle birlikte hayallerini gerçekleştiren sevgili annem Nesrin Saltoğlu'na...



TEŞEKKÜR

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve her yönüyle örnek aldığım, bana hareket bozukluklarını, nörolojiyi öğreten ve sevdiren, tez danışmanım, idolüm ve mentorum Prof. Dr. Yeşim Sücüllü Karadağ'a,

Ankara Şehir Hastanesi'nde eğitimimi sürdürdüğüm dönem boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım kliniğimizin değerli eğitim ve idari sorumlusu Prof. Dr. Hesna Bektaş'a ve tüm eğitim görevlileri ile uzman hekimlere,

Uzmanlık eğitimime katkı ve desteklerinden dolayı Prof. Dr. Zeynep Neşe Öztekin, Doç. Dr. Şule Bilen, Doç. Dr. Semra Öztürk Mungan, Doç. Dr. Ayşe Pınar Titiz, Doç. Dr. Abidin Erdal, Doç. Dr. Güray Koç, Doç. Dr. Oğuzhan Kurşun'a,

Desteğini esirgemeyen arkadaşlarım Öykü, İrem, Zeynep, Birsen, Rezzan, Burak, Muhammed ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Bende en büyük emeği ve özverisi olan annem, babam, abim ve ablama teşekkür ederim.

Dr. Tuğçe SALTOĞLU

Ankara,2023

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
İTHAF	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HUNTINGTON HASTALIĞI	3
2.1.1. Etiyoloji	6
2.1.2. Epidemiyoloji	6
2.1.3. Genetik	7
2.1.4. Patofizyoloji	9
2.1.4.1. Moleküler patogeneze	9
2.1.4.1. Makroskopik patogeneze	12
2.1.5. Tanı	12
2.1.6. Klinik Seyir ve Sınıflama	14
2.1.7. Klinik Belirtiler	15
2.1.7.1. Motor bulgular.....	16
2.1.7.2. Psikiyatrik bulgular	17
2.1.7.3. Kognitif bulgular	18
2.1.7.4. Diğer bulgular	19
2.1.8. Ayırıcı Tanı	20
2.1.8.1. Huntington hastalığı fenokopileri.....	21
2.1.8. Nörogörüntüleme.....	24
2.1.9. Biyobelirteçler	26

2.1.10. Tedavi	27
2.1.10.1. Motor bulgular.....	28
2.1.10.2. Kognitif bulgular	29
2.1.10.3. Psikiyatrik bulgular	30
2.1.10.4. Klinik Çalışmalar	30
2.1.10.5. DNA ve RNA hedefleyici tedaviler.....	31
2.1.11. Huntington Hastalığı'nda Kortikobulbar Semptomlar	32
2.1.11.1. Konuşma Bozuklukları.....	32
2.1.11.2. Yutma Bozuklukları ve Disfaji.....	34
2.1.12. Huntington Hastalığında Kortikobulbar Rehabilitasyon	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. HASTALAR	38
3.2. KORTİKOBULBAR REHABİLİTASYON EGZERSİZ UYGULAMALARI.....	41
3.2.1. Yutma Egzersizleri.....	41
3.2.1.1. Eforlu yutma egzersizi	41
3.2.1.2. Masako egzersizi	41
3.2.1.3. Dirençli dil kökü egzersizi	41
3.2.1.4. Çene germe egzersizi	42
3.2.2. Konuşma Egzersizleri.....	42
3.2.2.1. Over Artikülasyon Egzersizi	42
3.2.2.2. Uzun A Fonasyon Egzersizi	42
3.2.2.3. Ses Glidingleri.....	42
3.3. DEĞERLENDİRME İÇİN KULLANILAN TESTLER	49
3.3.1. Yutma Değerlendirmeleri	49
3.3.2. Konuşma Değerlendirmeleri	50
3.3.3. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS).....	50
3.3.3.1. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)-Total motor skor	50
3.3.3.2. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)- Davranışsal ölçek	52

3.3.3.3. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)- Bağımsızlık Ölçeği.....	53
3.3.4. Ardışık El Vurma Testi	55
3.4. VERİ ANALİZİ	57
3.5. ÖRNEKLEM GENİŞLİĞİ	58
4. BULGULAR.....	60
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER VE TANIMLAYICI KLİNİK ÖZELLİKLER	60
4.2. 0. AY VE 6. AY DEĞERLENDİRMELERİ	62
5. TARTIŞMA.....	76
5.1. KONUŞMA VE YUTMA PARAMETRELERİ	76
5.1.1. Konuşma Parametreleri	76
5.1.2. Yutma Parametreleri	78
5.2. VÜCUT KİTLE İNDEKSİ	79
5.3. BİRLEŞİK HUNTINGTON HASTALIĞI DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (UHDRS).....	81
5.3.1. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)-Total Motor Skor (TMS)	81
5.3.2. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)-Davranışsal Skor	82
5.3.3. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)-Bağımsızlık Ölçeği.....	83
5.4. ARDIŞIK EL VURMA TESTİ	84
5.5. KISITLILIKLAR.....	85
5.6. SONUÇ	85
6. KAYNAKLAR.....	87

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Huntington Hastalığının prevelansı	7
Şekil 2.2. Huntington Hastalığında patojenik selüler mekanizmalar	11
Şekil 3.1. Çalışmamızda kullanılan Huntington hastalarında konuşma ve yutma ölçeği	41
Şekil 3.2. Çalışmamızda kullanılan Huntington hastalarına verilen yutma egzersizleri.....	43
Şekil 3.3. Çalışmamızda kullanılan Huntington hastalarına verilen yutma egzersizleri (devam)	45
Şekil 3.4. Çalışmamızda kullanılan Huntington hastalarına verilen konuşma egzersizleri.....	46
Şekil 3.5. Çalışmamızda kullanılan Huntington hastalarına verilen konuşma egzersizleri (devam)	49
Şekil 3.6. Çalışmamızda kullanılan Huntington hastalarına verilen konuşma egzersizleri (devam)	49
Şekil 3.7. Çalışmamızda kullanılan Huntington hastalarında ardışık el vurma testi cihazı	57
Şekil 4.1. Egzersiz ve kontrol grubunda UHDRS TMS düzeyleri	64
Şekil 4.2. Egzersiz ve kontrol grubunda UHDRS Bağımsızlık Skoru değişimi.....	65
Şekil 4.3. Egzersiz ve kontrol grubunda UHDRS Davranışsal Skor değişimi	65
Şekil 4.4. Egzersiz ve kontrol grubunda konuşma hızı değişimi.....	68

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Korenin akkiz nedenleri	4
Tablo 2.2. Korenin genetik nedenleri	5
Tablo 2.3. HH’da potansiyel biyobelirteçler	27
Tablo 3.1. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)- Total motor skor	51
Tablo 3.2. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)- Davranışsal Ölçek	52
Tablo 3.3. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)- Bağımsızlık ölçeği.....	54
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların demografik ve klinik özellikleri.....	60
Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların baseline konuşma göstergeleri	61
Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların baseline yutma göstergeleri	61
Tablo 4.4. Düzenli egzersiz yapan grup ile kontrol grubuna göre olguların demografik ve klinik özellikleri	62
Tablo 4.5. Düzenli egzersiz yapan grup ile kontrol grubuna göre olguların 0. Ay ve 6. Ay beden kitle indeksleri.....	62
Tablo 4.6. Düzenli egzersiz yapan grup ile kontrol grubuna göre olguların 0. Ay ve 6. Ayda UHDRS skorları.....	63
Tablo 4.7. Düzenli egzersiz yapan grup ile kontrol grubuna göre olguların 0. Ay ve 6. Ayda ardışık el vurma testi göstergeleri.....	66
Tablo 4.8. Düzenli egzersiz yapan grup ile kontrol grubuna göre olguların 0. Ay ve 6. Ayda konuşma göstergeleri	66
Tablo 4.9. Düzenli egzersiz yapan grup ile kontrol grubuna göre olguların 0. Ay ve 6. Ay konuşma göstergeleri – devamı	67
Tablo 4.10. 0. Aya göre 6. Ayda konuşma göstergelerindeki değişim yönünden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar	69

Tablo 4.11. Düzenli egzersiz yapan grup ile kontrol grubuna göre olguların 0. Ay ve 6. Ayda yutma göstergeleri.....	70
Tablo 4.12. 0. Aya göre 6. Ayda yutma göstergelerindeki değişim yönünden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar	71
Tablo 4.13. Tüm olgular içerisinde 0. Aya göre 6. Ayda VKİ, UHDRS puanları ve maksimum a fonasyon ölçümlerinde meydana gelen değişimlerin birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.....	72
Tablo 4.14. Tüm olgular içerisinde 0. Aya göre 6. Ayda konuşma hızındaki değişim yönünden VKİ, UHDRS puanları ve maksimum a fonasyon ölçümlerinde meydana gelen değişimlerin kıyaslanması	73
Tablo 4.15. Tüm olgular içerisinde 0. Aya göre 6. Ayda yutma refleksindeki değişim yönünden VKİ, UHDRS puanları ve maksimum a fonasyon ölçümlerinde meydana gelen değişimlerin kıyaslanması	73
Tablo 4.16. Tüm olgular içerisinde 0. Aya göre 6. Ayda oral rezidüdeki değişim yönünden VKİ, UHDRS puanları ve maksimum a fonasyon ölçümlerinde meydana gelen değişimlerin kıyaslanması	74

KISALTMALAR LİSTESİ

HH	: Huntington Hastalığı
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
fMRI	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
VKİ	: Vücut kitle indeksi
UHDRS	: Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği
CAG	: Sitozin, adenin, guanin
HTT	: Huntingtin
mHTT	: Mutant huntingtin
MSP	: Orta boy dikenli projeksiyon nöronları
GPI	: Globus pallidus interna
GPe	: Globus pallidus eksterna
STN	: Subtalamik nükleus
UHDRS-TMS	: Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği- Total motor skor
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
MCI	: Hafif kognitif bozukluk
DCL	: Tanısal güven düzeyi
PET	: Pozitron emisyon tomografi
NFL	: Nörofilaman hafif zincir proteini
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
VMAT-2	: Veziküler monoamin transpoter-2
DLPFC	: Dorsolateral prefrontal korteks
CREB	: cAMP yanıtı element bağlayıcı protein

PDE10A	: Fosfodiesteraz 10A
ASO	: Antisense oligonükleotid
RNAi	: RNA interferans bileşikleri
ZFP	: Çinko parmak proteinleri
CRISPR	: Kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrar
Cas	: CRISPR ile ilişkili sistem
STP	: Kısa vadeli plastisite
LTP	: Uzun vadeli plastisite
LTD	: Uzun süreli güçlenme depresyonu
DKT	: Dil Konuşma Terapistleri
FTL	: Ferritin hafif zincir
CP	: Seruloplazmin
ATN1	: Atrofin 1
TBP	: TATA-box binding protein
JPH3	: Junktofilin 3
VPS13A	: Korein
XK	: Kx antijeni
SCA 17	: Spinoserebellar ataksi tip 17
DRPLA	: Dentatorubral-pallidoluysian atrofi
NBIA	: Beyinde demir birikimi ile giden nörodejenerasyon

ÖZET

Saltoğlu, T. (2023). Huntington Hastalığında Kortikobulbar Semptomların Hastalık Parametreleri ile İlişkisi ve Multidisipliner Rehabilitasyonu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Nöroloji ABD. Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara.

Huntington Hastalığı (HH), CAG tekrarı artışı ile karakterize motor, kognitif ve psikiyatrik bulgularla seyreden otozomal dominant kalıtmı nörödegeneratif bir hastalıktır. Hastalığın tipik motor bulgusu kore olup, distoni, parkinsonizm ve bradikinezi hastalığa değışken derecelerde eşlik edebilir. Huntington Hastalığında kortikobulbar semptomlar ise hastalığın evresinden bağımsız olarak gelişen, nazone konuşma ve hafif yutma güçlüğünden aspirasyon pnömonisine kadar uzanabilen, hayat kalitesini oldukça fazla etkileyen semptomlardır. Literatürde bulunan sayılı çalışma kortikobulbar rehabilitasyonun kortikobulbar semptomların yanında hastalığın diğ er parametrelerine de olumlu etkisini göstermiştir. Bu çalışmada Huntington hastalarında kortikobulbar semptomların hastalığın diğ er parametreleri ile ilişkisinin incelenmesi ve kortikobulbar rehabilitasyonun kortikobulbar semptomların yanı sıra bu parametreler üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza klinik tanı almış CAG tekrar sayısı 39 ve üzeri olan 40 adet Huntington hastası dahil edilmiştir. Tüm katılımcılarda 0. Ayda Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeğı (UHDRS), kilo, yağ oranı, vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümü, ardışık el vurma testi parametreleri ölçülmüştür. Uzman dil konuşma terapistleri tarafından konuşma ve yutma kapasiteleri (farklı kıvamlarda yutma esnasında yutma refleksi ve oral rezidü, yeme esnasında satürasyon değ işimi, larinks elevasyonu, maksimum a fonasyonu, nefesli ses, boğuk ses, gag refleksi, artikülatörlerde kore, konuşma hızı) değ erlendirilmiştir. Ölçümler sonrasında 40 hastanın 25 ine egzersiz programı verilmiş, 15 i ise kontrol grubu olarak alınmıştır.

Egzersizler, ev egzersizleri (over artikülasyon, uzun A fonasyonu, ses glidingleri, eforlu yutma, dil kökü güçlendirme, Masako egzersizi, oral motor güçlendirici diğer egzersizleri içerir) (haftanın 7(yedi) günü, günde 2(iki) kez) olacak şekilde verilmiştir. 0. Ayda ölçülen parametreler, 6. Ayda tekrar ölçülmüş ve karşılaştırılmıştır.

Hasta grubunun baseline konuşma ve yutma parametreleri tanımlanmış, ses ve yutma özellikleri belirtilmiştir. Egzersiz ve kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrol grubunda bazı konuşma ve yutma parametrelerinde, UHDRS bağımsızlık skoru ve davranışsal skorlarında, VKİ ve ardışık el vurma testi düzeylerinde kötüleşme, egzersiz grubunda ise bazı yutma parametreleri, UHDRS total motor skor, davranışsal skor, VKİ ve ardışık el vurma testi düzeylerinde gelişme saptanmıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda Huntington hastalarının kortikobulbar semptomları tanımlanmış ve kortikobulbar rehabilitasyonun kortikobulbar semptomlara ve hastalığın diğer parametrelerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Çalışmamız, HH larında kortikobulbar semptomları tanımlayan, hastalık parametrelerini ile ilişkisini gösteren ve kortikobulbar rehabilitasyon etkisini gösteren Türkiye’deki ilk çalışma olup ve dünyadaki sayılı çalışmalardan olup, daha geniş hasta grubu ve parametrelerin daha ayrıntılandırılması adına diğer çalışmalara cesaret verebilir. Günümüzde hala modifiye edici tedavilerin uygulanmadığı bu progresif nörodejeneratif hastalıkta ilerleyen çalışmalarla progresyon önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması için umut vaat edici olabilir.

Anahtar kelimeler: Huntington hastalığı, kortikobulbar semptomlar, kortikobulbar rehabilitasyon, ardışık el vurma testi, Birleşik Huntington Hastalığı Değerlendirilme Ölçeği

ABSTRACT

Saltoğlu, T. (2023). Multidisciplinary Rehabilitation and the Relationship of Corticobulbar Symptoms with Disease Parameters in Huntington's Disease, University of Health Sciences Ankara City Hospital, Department of Neurology. Specialization Thesis in Medicine. Ankara.

Huntington's Disease (HD) is an autosomal dominant inherited neurodegenerative disorder featured by an increased repetition of CAG sequences. It manifests with a progression of motor, cognitive, and psychiatric symptoms. The predominant motor manifestation is chorea, accompanied by varying degrees of dystonia, parkinsonism, and bradykinesia. On the other hand, Corticobulbar Symptoms in Huntington's Disease refer to symptoms that emerge regardless of the disease stage. These symptoms range from early speech and mild swallowing difficulties to severe issues like aspiration pneumonia, significantly impacting the patient's quality of life.

While a handful of studies in the literature have demonstrated the positive impact of corticobulbar rehabilitation on aspects beyond the corticobulbar symptoms, this particular study seeks to explore the correlation between corticobulbar symptoms and other disease parameters in Huntington's patients. Furthermore, the study aims to investigate the effects of corticobulbar rehabilitation on both these parameters and the corticobulbar symptoms themselves.

Our study enrolled forty patients with Huntington's Disease who had a clinical diagnosis with CAG repeats of 39 and above. At the baseline (Month 0), participants underwent assessments using the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS), along with measurements of weight, fat ratio, and body mass index (BMI). Additionally, the sequential hand tapping test was performed. Specialist speech and language therapists evaluated speech and swallowing capacities, which included

factors such as swallow reflex, oral residue during swallowing with different consistencies, saturation change during eating, larynx elevation, maximum phonation of 'A', voice characteristics (breathy, hoarse), gag reflex, and articulator-related chorea.

Subsequently, 25 out of the 40 patients engaged in a home-based exercise program, which encompassed activities like ovarian articulation, prolonged phonation of 'A', voice gliding, forced swallowing, tongue root strengthening, Masako exercise, and other oral motor-strengthening exercises. This regimen was carried out seven days a week, twice a day. At the end of six months, measurements taken at Month 0 were repeated and compared.

Comparing the exercise group with the control group (consisting of 15 patients), it was evident that the exercise group exhibited improvements in certain speech and swallowing parameters, UHDRS independence and behavioral scores, BMI, and sequential hand tapping test results, whereas these measures deteriorated in the control group.

In summary, our study delineates the corticobulbar symptoms among Huntington's patients and underscores the beneficial effects of corticobulbar rehabilitation on both these symptoms and other disease-related parameters. This research, the first of its kind in Turkey, elucidates the relationship between corticobulbar symptoms and disease parameters, while also highlighting the impact of corticobulbar rehabilitation. Notably, this study contributes to the global literature as one of the limited investigations in this domain, potentially inspiring further research with larger patient cohorts and more comprehensive parameters. Given the progressive nature of Huntington's Disease and the lack of definitive modifying treatments, such studies hold promise for curbing disease progression and enhancing quality of life.

Keywords: Huntington's disease, corticobulbar symptoms, corticobulbar rehabilitation, sequential hand tapping test, Unified Huntington's Disease Rating Scale

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Huntington hastalığı (HH), kromozom 4p16 lokusunda bulunan Huntingtin (HTT) geninin kısa kolundaki sitozin, adenin ve guanin (CAG) tekrar artışına bağlı gelişen, otozomal dominant geçişli, kore, kognitif bozukluk ve psikiyatrik bulgularla karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır (1). Genellikle ortalama 35-45 yaşlar arasında semptomları başlayan bu hastalığın, tipik motor bulgusu kore olup, distoni, parkinsonizm, ataksi de görülebilen motor bulgular içerisinde (2). Psikiyatrik semptomlar da hastalığın erken evrelerinde görülmeye başlar, en sık görülen psikiyatrik belirti ise depresyondur. Bununla birlikte kaygı bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk ve psikoz da oldukça sık görülmektedir. Hastalığın ana semptomlarından biri olan kognitif bozukluk da yine motor evreden önce görülebilir ya da motor ve psikiyatrik bulguları ilerlemiş bazı hastalarda ılımlı seyredebilir (3).

Kortikobulbar semptomlar ise hastalığın evresinden bağımsız olarak görülebilen temel olarak disfaji ve dizartriye içeren semptomlardır ve HH'nın en önemli ölüm sebeplerinden biri olan aspirasyon pnömonisine neden olabilir. HH'da kortikobulbar semptomların temel nedeni ilerleyici nörodejenerasyon olup, ayrıca semptomatik tedavi amacıyla kullanılan anti-koreik ilaçlara bağlı olarak da görülebilmektedir (4). HH'da dizartri görülme sıklığının %78 - 93 oranlarında olduğu tahmin edilmektedir. HH'da konuşma karakteri hızlı, hipernazal ve değişken tonlamalarda olup, görülen dizartri antitesi genellikle hiperkinetik dizartridir. Hastalarda görülen konuşma problemleri kimi hastada hastanın kendisini sosyal olarak izole etmesine neden olarak psikiyatrik profilde görülebilen depresif bulgulara da katkı sağlayabilir (4,5).

Huntington hastalığında disfajinin temel nedeni yalnızca ekstremitelerde değil orofaringeal kaslarda da görülen hiperkinetik ve daha az sıklıkta görülen hipokinetik bozuklukların kombinasyonudur. Öngörülemeyen ve hızlı dil ve bukkal kas hareketleri yiyecek içeriğini faringeal geçişine neden olmaktadır. Yine kognitif profilde görülen gerileme, ilerleyen süreçlerde orofaringeal kaslardaki bu sorunun hasta tarafından kompanse edilmesini güçleştirip disfaji şiddetinin artışına neden olabilir. Ayrıca HH'larında kompulsif davranışların bir sonucu olarak aşırı yeme, aşırı hızlı yeme

(taşıfaji) ve büyük ısırıklarla yeme davranışı disfaji ve aspirasyonu tetikleyebilir (6).

Günümüzde halen HH ile ilgili modifiye edici tedavilerin olmaması ise özellikle ciddi komplikasyonlara yol açan kortikobulbar semptomlar için rehabilitasyonun önemini arttırmaktadır. Literatürde kortikobulbar rehabilitasyon ve etkilerini içeren günümüze kadar sekiz adet bilinen çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda kortikobulbar rehabilitasyonun yalnızca kortikobulbar semptomlara değil hastalığın diğer parametrelerine de kortikal uyarılabilirlik mekanizması ile olumlu etkileri bildirilmiştir (4).

Bu tez çalışması:

- 1- Huntington hastalarında kortikobulbar semptomları tanımlamayı, hastalığın evreleri ve diğer klinik bulguları ile ilişkisini incelenmeyi
- 2- Kortikobulbar rehabilitasyonun kortikobulbar semptomlara ve hastalığın diğer parametrelere olan etkisini incelenmeyi amaçlamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HUNTINGTON HASTALIĞI

Kore, dans eder tarzda, gelişigüzel, vücudun herhangi bir bölümüne yayılan istemsiz bir hiper kinetik hareket bozukluğudur. İsmi Yunanca dans etmek anlamına gelen χορεία sözcüğünden aldığı bilinmektedir. Bu dans edervari hareketlerin rasgele ve sürekli olmasının yanında fenomenolojik olarak iki önemli özelliği daha bulunur. Birincisi hastanın istemsiz hareketini saklamak için yaptığı hareket sonrası hareketi normal bir hareket antitesine entegre etme durumu olan parakinezi, ikincisi ise sürekli olan motor aktiviteleri gerçekleştirememesi şeklinde kendini gösteren motor impersistanstır. Motor impersistansı anlayabilmek için hastaya muayene esnasında iki farklı görev verilir: birincisi, dilini sürekli dışarda tutmasının istenmesidir, hasta bunu tam olarak doğru yapamaz, hafif şiddette korede dili dışarda tutma süresi normale göre kısa iken, şiddetli korede dilini dışarı tam çıkaramadığı gözlemlenir. İkincisi ise hastadan eli ile kavrama hareketi yapmasının istenmesidir. Korede hasta muayene eden kişinin elini sıkmaya çalıştığında parmaklar azalan kavrama kuvveti gösterir, buna “sütçü kız fenomeni” denilmektedir (7).

Yaygın bir hareket bozukluğu olan kore otoimmün, metabolik, genetik veya ilaç yan etkisi gibi birçok sebepten kaynaklanabilir (8). Korenin nedenini bulmak tedavinin en önemli temel taşı olup, kore alt tipleri arasında ayırıcı tanıya gitmek klinisyen için zorlayıcı olabilir ve bazı hastaların koreiform hareketlerinin nedeni bulunamayabilir. Kore alt tiplerini belirlemek için öncelikle hastanın yaşı, koreiform hareketlerinin vücut alanında yerleşimi, özgeçmişi ve genetik alt yapısı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (7,9).

Kore izole bir semptom veya bir sendromun parçası olarak da klinikte ortaya çıkabilmektedir. Bu sendromlarda eşlik eden semptomlar psikiyatrik problemler, polinöropati, kognitif bozukluk veya nöbetler olabileceği gibi diğer hipokinetik ya da hiperkinetik hareket bozuklukları ile beraber de görülebilir. Bu sendromların en önemlilerinden biri olan Huntington hastalığı, kalıtsal nörodejeneratif kore

sendromlarının en sık nedenidir (10).

Tablo 2.1. Korenin akkiz nedenleri (Termsarasab 2019'dan Türkçeleştirilerek)

Sınıflama	Örnekler
Yapısal Lezyon	Vasküler nedenler: iskemik ve hemorajik infarktler, vasküler malformasyon (örneğin, Moyamoya sendromu) Tümörler Demyelinizan lezyonlar
Metabolik / Endokrin	Nonketotik hiperglisemi Hipoglisemi Hipokalsemi Hiponatremi/hipernatremi Üremi Edinilmiş hepatoserebral dejenerasyon Hipertiroidizm Hipoparatiroidizm/hiperparatiroidizm
Enfeksiyöz	Toksoplazmoz HIV ensefalopatisi Prion hastalıkları
İlaç ilişkili	Levodopa Kokain Amfetamin Antikonvülsanlar Lityum Antikolinerjikler Nöroleptik ilaç çekilmesi
Otoimmün / Paraneoplastik	Sydenham koresi Romatolojik hastalıklar: sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid antikor sendromu, sistemik skleroz Otoimmün nörolojik sendromlar: anti-CRMP-5, anti-NMDA, anti-Hu (ANNA-1), anti-Yo, anti-LGI1, anti CASPR2, anti-GAD65, anti-IgLON5
Diğer	Polisitemia vera Postpump kore

ANNA-1 = antinöronal nükleer antikor tip 1; CASPR2 = kontaklinle ilişkili protein benzeri 2; CRMP-5 = kollapsin tepki aracı protein-5; GAD65 = glutamik asit dekarboksilaz 65; HIV = insan immün yetmezlik virüsü; LGI1 = lösin açısından zengin glioma inaktive edilmiş 1; NMDA = N-metil-D-aspartat.

Tablo 2.2. Korenin genetik nedenleri (Termsarasab 2019'dan Türkçeleştirilerek ve Kısaltılarak)

Hastalık	Geçiş Paterni	Gen
Huntington Hastalığı	Otozomal dominant	HTT (huntingtin geni)'de (IT15 olarak da bilinir) CAG tekrar genişletmesi 36–39 tekrar: azalmış penetrasyon ≥40: tam penetrasyon >60: genç Huntington hastalığı (Westphal varyantı)
C9orf72 Hastalığı	Otozomal dominant	C9orf72 geninde GGGGCC tekrar genişlemesi
SCA17 (HDL-4)	Otozomal dominant	TBP (TATA-box binding protein)
Huntington fenokopi sendromu 2 (HDL-2)	Otozomal dominant	JPH3 (junktofilin 3)'te CTG/CAG tekrar genişlemesi
Nöroakantositoz sendromları		
Kore- Akantositoz	Otozomal resesif	VPS13A (korein)
Mc-Leod Sendromu	X e bağlı geçiş	XK (Kx antijeni)
Dentatorubral-pallidoluysian atrofi	Otozomal dominant	ATN1 (atrofin 1)
Beyinde demir birikimi ile giden nörodejenerasyon		
Nöroferritinopati	Otozomal dominant	FTL (ferritin hafif zincir)
Aseruloplazminemi	Otozomal resesif	CP (seruloplazmin)

1872 yılında ilk kez George Huntington tarafından Huntington Koresi ismi ile tanımlanan HH'nın doğasını George Huntington “Bir kez başladığında acı sona bağlanır” cümlesi ile tanımlamıştır (11). 1980 yılında ise bu hastalığın yalnızca motor bileşeninin olmadığı psikiyatrik ve kognitif bulguların eşlik ettiğinin öğrenilmesiyle hastalığın ismi Wilson ve arkadaşları tarafından “Huntington Hastalığı” olarak tanımlanmaya başlamıştır (12).

1993’lerde ise hastalığın lokalize olduğu kromozom ve CAG tekrar artışından kaynaklandığı bulunarak hastalığın karakteri iyice tanınmış ve tedavi yöntemlerinin önü açılmaya başlanmıştır (13). Henüz modifiye edici bir tedavi olmamasına rağmen Huntington hastalığının tek genli doğası ve tam penetrasyonu, onu tedavi edilmesi en olası nörodejeneratif hastalıklardan biri haline getirmektedir, 2005 yılından itibaren terapötik çalışmalar artmış olup ve son 10 yılda genetik tedavi çalışmaları ile ilgili büyük ilerleme kaydedilmektedir.

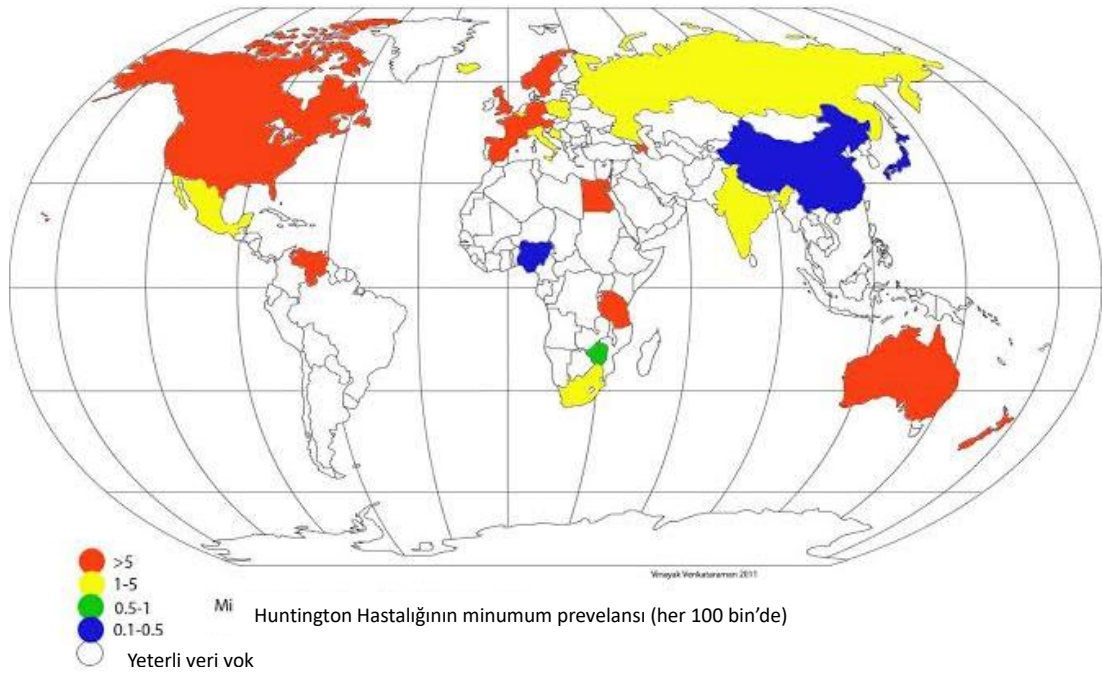
2.1.1. Etyoloji

Huntington Hastalığı kromozom 4p16.3 üzerindeki Huntingtin geninde CAG trinüklotid tekrar artışı ile giden otozomal dominant geçişli bir genetik hastalıktır. Oluşan bu mutant genden üretilen anormal uzun poliglutamin tekrarına sahip mutant Huntingtin proteini hastalığın patogenezi oluşturur. Normal CAG tekrar uzunluğunun 6-26 arası olduğu ve sıklıkla 15-20 arası görüldüğü bilinmektedir. 27-35 arası CAG tekrarlarında ise alellerin kararsız olduğu bilinmektedir, üreme sırasında genleri kopyalayarak değişime uğrayabilmekte ve hastalığa ilerleyen nesillerde yol açabilmektedir. Huntington hastalığının klinik manifestasyonu ise 36 ve üzeri CAG tekrarı ile ilişkilidir. CAG tekrar sayısının 40 ve üzeri olması durumunda klinik bulgular kesin olarak görülürken 36-39 tekrar sayısı inkomplet penetrasyon yani hastalığın gelişmemesi veya geç yaş başlangıçlı HH ile ilgili olabilir (3,11).

2.1.2. Epidemiyoloji

Huntington Hastalığının batı toplumlarında prevalansının 10.6-13.7/100000 olduğu bilinmektedir. Son 20 yılda genetik testin daha yaygın kullanılması, dünyada giderek artan yaşlı popülasyon ve yaşam süreleri ile prevalansta giderek artış gözlenen HH’da önceleri bu prevalansın 4-10/100000 arasında olduğu düşünülmekteydi. Hastalığının prevalansının geçmişte bireylerde stigmatize edilme endişesi ve aileleri tarafından izole edilmesi nedeniyle de daha düşük olarak belirlendiği ve gelecekte bu prevalansın giderek artacağı düşünülmektedir. Etnik gruplar arasındaki hastalık prevalansındaki farklılık esasında HTT genindeki genetik farklılıklarla ilgilidir, Avrupa kökenlilerde Asya kökenlilere göre daha sık görülmektedir. Japonya, Honkong ve Tayvan da ise bu prevalansın milyonda 1-7 ’ye düştüğü bilinmektedir. Yine siyah popülasyonda bu hastalığın daha az görüldüğü tespit edilmiştir. Dünyada en yüksek

HH prevelanslarından biri Venezuela'da Maracaibo Gölünün yakınlarında yaşayan bir toplulukta tespit edilmiş olup, 700/100,000 olduğu bilinmektedir. Bu toplulukta yapılan genetik çalışmalar sayesinde HH'na neden olan genetik mutasyonun keşfedildiği bilinmektedir (11,14). 2022'de yapılan bir meta analiz ve sistematik derlemede ise HH'nın insidansı havuzlanmış olarak yılda 100.000 de 0,47 olarak gösterilmiştir (15). Hastalık prevelansının daha yüksek olduğu toplumlarda, CAG tekrar sayısının da daha yüksek olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak HH dünyada yaygın olarak görülse de her bölgede aynı düzeyde yapılamayan tanı yöntemleri, özellikle Afrika ve Asya'daki popülasyonlardan elde edilen veriler, vaka çalışmaları ve yerel klinik incelemelerle sınırlı olduğu için insidans ve prevelans hala belirsizliğini korumaktadır (16).



Şekil 2.1. Huntington Hastalığının prevelansı- Huntington Hastalığı Çalışma Grubu'ndan uyarlanmıştır

2.1.3. Genetik

HH, otozomal dominant geçişli, kromozom 4p16.3'ün kısa kolunda yer alan, 180 kb büyüklüğünde olan 67 ekzon içeren HTT geninin N-terminal kodlama bölgesinde, ekzon 1 de bulunan ve glutamini kodlayan polimorfik bir trinükleotid olan

CAG (sitozin, adenin, guanin) tekrar genişlemesinden kaynaklanır (17).

HTT geninde gerçekleşen mutasyonlar ve bunun sonucunda olan CAG tekrar genişlemeleri 350 kDa'lık mutant bir protein olan Huntingtin proteininin oluşmasına neden olur. Bu protein CAG trinükleotid tekrarları tarafından kodlanan uzun bir poliglutamin dizisi içerir (18).

Normal fonksiyonlara sahip vahşi tip HTT proteini, o bölgedeki 6 ila 26 aralığında bir poliglutamin uzantısını kodlayan CAG tekrarını içerir, fonksiyonları henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da postembriyonik dönemde olan sinaptik fonksiyonda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Vahşi tip HTT proteini muhtemelen antiapoptik etki ile toksik mutanta formuna karşı koruyucu olmaktadır (3,19). CAG tekrar sayısında 26 üzerinde artış olduğunda üretilen mutant Huntingtin proteini, N-terminalinde değişen poliglutamin uzunluklarına sahip yaklaşık 3.044 amino asitlik büyük bir proteindir (19).

Mutant HTT proteini erken transkripsiyonel disregülasyon, sinaptik disfonksiyon, bozulmuş aksonal gelişim, proteazis fonksiyonlarında bozulma, agregat patolojisi, nükleer por kompleks fonksiyonlarında bozulma, oksidatif hasar, mitokondriyal disfonksiyon ve ekstrasinaptik eksitotoksisite gibi mekanizmaları içeren bir dizi olay ile patojenik süreci oluşturur (20).

CAG tekrarı 27-35 aralığında olduğunda bu form intermediate, “kararsız alleller” ya da “yüksek normal” olarak isimlendirilir. Normal allellerin %3 ila %5 ini oluşturan bu grup HH kliniği bariz olarak geliştirmesiz ancak motor veya bilişsel bozulma olmadan davranışsal değişiklik gösterebilirler, ayrıca mayotik instabiliteye neden olarak CAG tekrar sayısında uzama ile ebeveynlerde gelecek nesillere tekrar aktarımı sağlayarak hastalığa yol açabilirler.

Bazı durumlarda CAG tekrar sayısında azalma şeklinde de nesillere aktarım görülebilir. Kararsız alellerin neden olduğu mayotik instabilitenin en fazla spermatogenezde çıktığı bilinmektedir bu nedenle CAG tekrar genişleme oranı spermde ovaryumdan daha yüksektir. Özellikle kararsız allele sahip babaların çocuklarına tekrar artışı şeklinde aktarım yapması daha olasıdır ve HH'lı annelerde ve onların HH'lı çocuklarında birbirine yakın tekrar sayıları görülür. CAG tekrar uzunluğu hastalığın başlangıç yaşı ile ters orantılıdır ve yine bu sebeple Juvenil HH

vakalarının yaklaşık yüzde doksanında hastalık babadan geçişlidir (3,21). 36-39 arasındaki tekrarlar “inkomplet form” ya da “azalmış penetrasyon” olarak adlandırılır, azalmış penetrasyona sahip bazı bireyler hastalığı daha ileri yaşlarda geliştirirken bazıları da geliştirmeyebilir. 40 veya daha fazla tekrar sayısında ise tam penetrasyon gelişir ve HH kesin olarak görülmektedir. HH’na sahip bireylerde CAG tekrar sayısı genellikle 40-50 arasındadır. Juvenil HH vakalarında ise 50 ve üzeri tekrar görülmektedir (21). Huntington hastalığının moleküler tanısı 1993 yılında IT-15 geni izole edilip HH’na ithaf edildiğinden beri doğrudan mutasyon analizi ile mümkün olmaktadır. Doğrudan mutasyon analizinde CAG tekrar sayısı içeren bölge polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltıldıktan sonra Southern Blot veya farklı yöntemlerle CAG tekrar sayısı belirlenir. Hastalığın henüz modifiye edici tedavisinin olmaması nedeniyle bireyin test kararı, genetik test sonucu ve bu doğrultuda hasta, aile ve eşlerin bilgilendirilmesi oldukça önemlidir. Ayrıca test yaptırmamış semptomatik asemptomatik veya presemptomatik aile üyelerinin de bu durumdan etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Genetik test öncesi hastaya efektif bir genetik danışma verilmelidir, kişi genetik test kararını kendi özgür iradesi ile vermelidir. Etik kurallar gereği 18 yaş altı hastalara genetik test yapılmaz ve kişinin test sonuçları kendisinin izni olmadan üçüncü kişi ile paylaşılamaz (22).

2.1.4. Patofizyoloji

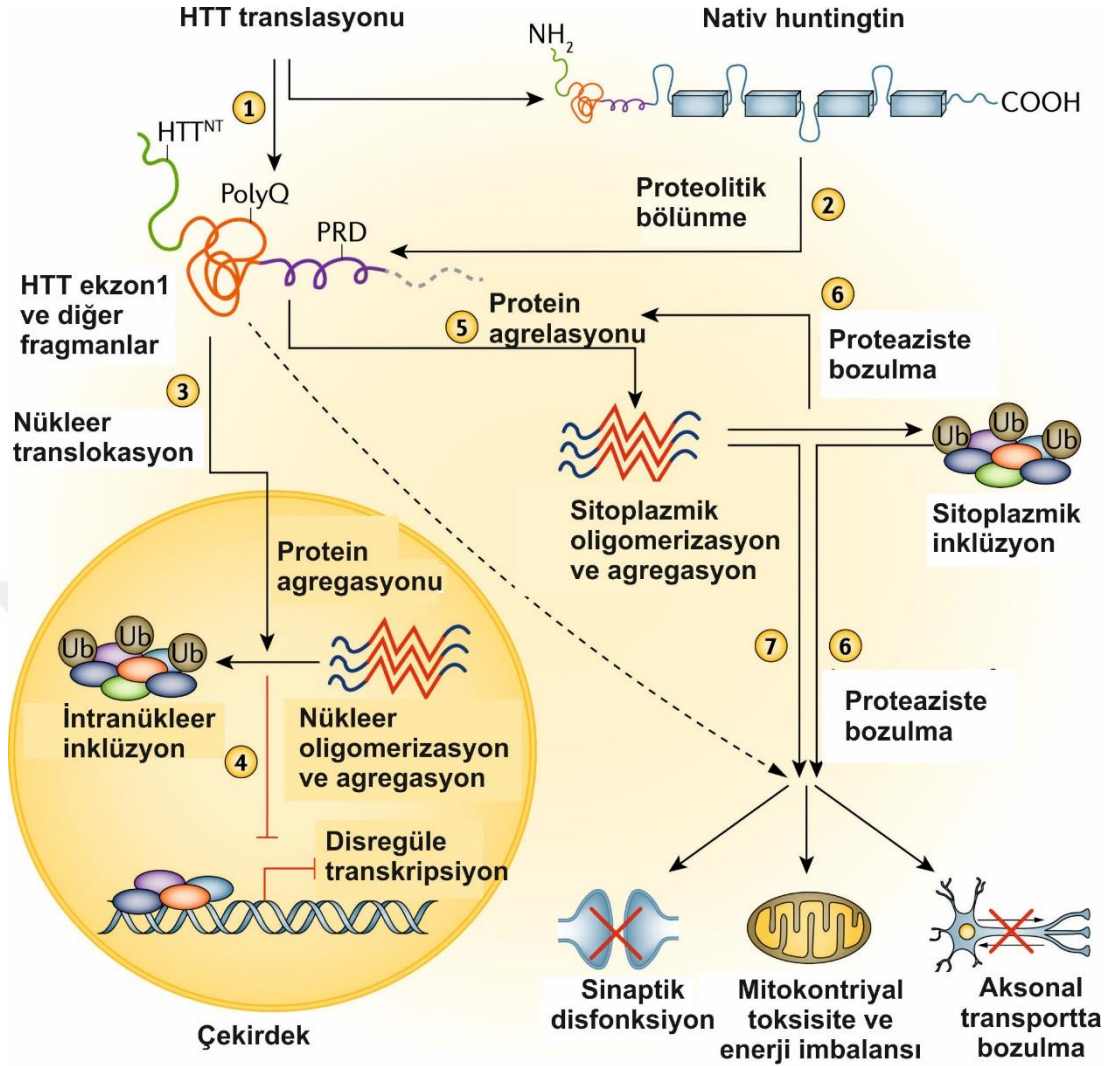
2.1.4.1. Moleküler patogeneze

HH’da hastalığında moleküler patogeneze, mutant Huntingtin (mHTT) proteininin yol açtığı anormal agregatlar ve bu agregatların hücresel proteaz, aksonal taşıma, sinaptik fonksiyon, transkripsiyon, translasyon ve mitokondriyal fonksiyon üzerindeki olumsuz etkilerinin sonuçlarını içerir. Öncelikle HTT geninin ekzon 1 kolunda somatik instabilite ile mHTT üretilir. Uzun poliglutamin yolağına sahip bu mHTT proteoliz ile bölünerek parçalara ayrılır ve oluşan protein fragmanları hücre çekirdeğine girer. Bu protein fragmanları oligomerizasyon ve agregasyon ile tekrar birleşerek inklüzyon cisimciklerini oluşturur ve transkripsiyonel disregülasyon sürecini başlatır. Huntingtin fragmanları tekrar sitoplazmada toplanır ve nihayetinde mitokondriyal, sinaptik, aksonal disfonksiyon ve birçok hücresel bozukluğa neden

olur. Özellikle striatumda bulunan GABAerjik orta boy dikenli projeksiyon nöronları (MSP) mHTT ne en duyarlı nöron grubudur (11). Striatal nöronların %95'ini oluşturan GABAerjik MSP nöronları, diğer MSP ve striatal internöronlar ile bağlantı kuran çıkış nöronları olup striatumun indirekt yolu üzerinde yer alırlar. Normalde Globus pallidus internadan (GPi) talamusa sürekli giden inhibitör frekansı arttırarak hareketlerin yavaşlamasını sağlayan indirekt yolda, MSP nöronlarının kaybı, kortikostiratalamokortikal devrelerde eksitator çıktılarının azalmasına neden olarak koreiform hareketler ve diğer hiperkinetik hareket bozukluklarına neden olur (23). Normal bir bireyde, indirekt yolda motor korteks, kaudat ve putamene glutaminerjik aktive edici sinyaller gönderir ve D2 reseptörlerini uyarır. GABAerjik striopallidal liflere gelen bu uyarılar inhibisyona yol açarak globus pallidus eksternaya (GPe) projekte olur. Buradan subtalamik fasikulus yoluyla subtalamik çekirdeğe projeksiyon gerçekleşir.

Subtalamik çekirdek (STN) ise globus pallidus internaya (GPi) projekte olur ancak subtalamik çekirdek nöronları glutaminerjiktir ve aslında indirekt yolun aktivitesi STN in inhibisyonunu azaltır. İnhibisyonu azalan STN, GPi dan talamusa giden inhibitör sinyallerin aktivitesini arttırarak hareketlerin yavaşlamasına sebep olur (24).

HH'da ise indirekt yolda görev alan MSP lerde görülen dejenerasyon striatumdan GPe'ya giden projeksiyonu azaltır bunun sonucunda glutaminerjik STN'un inhibisyonu azalamaz tam tersi çalışamayacak kadar inhibe olur. Böylece STN'dan GPi'ya giden eksitator projeksiyonlar da azalır ve talamus üzerindeki inhibitör etkiler ortadan kalkar sonuçta talamustan kortekse hareketleri hızlandırıcı uyarılar gider. Bu patofizyolojik mekanizma HH'daki hiperkinetik fenomenolojinin temelini oluşturur. İlerleyen dönemlerde nöronal dejenerasyon direkt yolda P maddesi içeren MSP nöronlarında da ortaya çıkar ve bu da hipokinetik fenomenolojiyi oluşturur (1,24,25).



Şekil 2.2. Huntington Hastalığında patojenik selüler mekanizmalar McColgan ve Tabrizi 2018'den uyarlanmıştır

HH'da sadece kortikostiratalamokortikal devreler değil frontostriatal devrelerde de etkilenme görülür, bu da kognitif ve psikiyatrik profilde görülen patogenezin temelini oluşturur (26).

Moleküler patolojide diğer hipotez ise kortikostriatal projeksiyonlardan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) kaybı ve glutamat eksitotoksitesini içermektedir. BDNF TrkB ve p75NTR'ye bağlanarak nöronal sağkalımı teşvik eder. mHTT, BDNF işlevlerini bozarak BDNF aracılı hücre içi sinyalleme, striatum ve serebral kortekste dendritik anormalliklere neden olur. Bunun özellikle HH da kognitif disfonksiyon patogenezi etkilediği düşünülmektedir (27).

HH'da moleküler patogenezi açıklayan teorileri aşağıda özetleyebiliriz ve bu süreçler aynı anda veya tek başına da görülebilir (1):

- 1- mHTT proteinlerinin oluşturduğu intranükleer ve intrastoplazmik inklüzyon cisimcikleri ve bunun sonucunda oluşan proteolitik süreç
- 2- Transkripsiyonel düzensizlik
- 3- BDNF patolojisinin yol açtığı glutamat eksitotoksitesi
- 4- Mitokondriyal disfonksiyon
- 5- Aksonal ve sinaptik değişiklikler

2.1.4.1. Makroskopik patogeneze

Nöronal kayıp, striatumda duyarlı MSP nöronlarından başlayarak Shoulson-Fahn Toplam Fonksiyonel Kapasite Ölçeği ile uyumlu olarak ekstrasriatal bölgeye ve en nihayetinde kortekse yayılır. Shoulson-Fahn Toplam Fonksiyonel Kapasite Ölçeği HH'nın evrelendirilmesinde makroskopik ve mikroskopik kriterleri temel alan beş aşamalı dercelendirme ölçeğidir. Ölçek toplamda 5 skala içerir ve 0 ile 4 arası evre değerler verir. Evre 0 da mikroskopik ve makroskopik patoloji yoktur. Evre 1'de kaudat çekirdeğin medial paraventriküler bölümlerinde, kaudat kuyruğunda ve dorsal putamende nöronların %50'sinin kaybı ve fibriler astrositoz görülür ancak yine makroskopik anomali yoktur. Evre 2'de ise nöronal kayıp neostriatum ve kaudat nucleus medial bölüme yayılır, kaudat ve putamende makroskopik değişiklikler, atrofi görülür ancak globus pallidusta makroskopik değişiklikler yoktur. Evre 3'de nöronal kayıp lentiküler nucleus ve internal kapsüle yayılmış durumdadır. Globus pallidusun lateral segmentinde fibriler astrositoz görülürken medial segmentte görülmez. Evre 4'e geldiğimizde nöronların artık %95'i kaybedilmiştir. Makroskopik olarak nucleus kaudatus atrofisi, lateral ventrikül ön boynuz genişlemesi ve nucleus accumbensde atrofi görülür. Talamik, subtalamik ve kortikal atrofi evre 3'den itibaren başlar ve evre 4'de belirginleşir (21,28).

2.1.5. Tanı

HH tanısı, Birleşik Huntington Hastalığı Değerlendirilme Ölçeği (UHDRS)-Toplam Motor Skoru (TMS) bölümünün Tanısal Güven Düzeyi ile tanımlanan HH'nın kesin motor belirtilerini gösteren bireylerin, genetik test ile konfirme edilmiş aile

üyesinde artmış CAG tekrarı varlığı veya kendisinin pozitif genetik test sonucu ile konulur (11).

Birleşik Huntington Hastalığı Değerlendirilme Ölçeği (UHDRS) 1996'da Huntington Hastalığı Çalışma Grubu tarafından geliştirilmiş motor, kognitif, davranışsal anormallik ve fonksiyonel kapasiteyi değerlendiren bir ölçektir. UHDRS'nin TMS bölümü okulomotor fonksiyon, kore, distoni, dizatri, yürüyüş anormallikleri ve postüral instabilite gibi motor fonksiyonları belirleyen fizik muayene antitelerini içerir, her bir antite 0 ile 4 puan arasındadır ve yüksek puanlar daha şiddetli motor bulgular ile ilgilidir (29).

UHDRS TMS bölümünde Tanısal Güven Düzeyi (DCL) aşağıdaki gibi tanımlanır (30)

0 = normal (anormallik yok)

1 = spesifik olmayan motor anormallikler (%50'den az güven)

2 = HH belirtileri olabilecek motor anormallikler (%50-89 güven)

3 = muhtemelen HH belirtileri olan motor anormallikler (%90-98 güven)

4 = HH'nin kesin belirtileri olan motor anormallikler ($\geq$ %99 güven)

HH belirtileri gösteren bireylerde aile öyküsü en önemli unsurlardan biridir. Aile öyküsü konfirme edilmiş bireylerde CAG tekrarı incelenmesi en uygun yaklaşımdır. Genetik test öncesi hastalara mutlaka genetik danışmanlık verilir. Ailede HH öyküsü yoksa öykü derinleştirilerek tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, periferik yayma ve seruloplazmin gibi tetkikler istenir. Ancak genetik olarak tanı alan hastaların %8'inde aile öyküsünün belirsiz olduğu bilinmektedir. HH'lı bireylerde rutin kan, idrar ve beyin omurilik sıvısı çalışmaları normal olup kranial görüntüleme gibi yöntemler hastalığı taklit eden durumlardan ayırt etmek için yapılabilir ancak pozitif aile öyküsü olan ve genetik testte CAG tekrar artışı tespit edilen hastalarda tanı için elzem değildir (16,21,31).

Tanıda bir diğer önemli konu ise prenatal tanıdır. Gebeliğin 10-12. haftaları arasında yapılan koryon villus örnekleme ve 15-17. amniyosentez ile prenatal tanı konulabilir. Prenatal tanı için ebeveynlerin kendi genetik durumlarının mutlaka farkında olması gerekir. Bununla birlikte son zamanlarda yapılan preimplantasyon

teşhisi ile yumurtaların in vitro olarak döllenenek test edilmesi ve CAG tekrar artışı olmayan embriyonun seçilmesi ve ana rahmine tekrar yerleştirilmesi de birçok ülkede mümkündür. Monojenik bozuklukların analizi polimeraz zincir reaksiyonu ile DNA'nın çoğaltılması ve her bir kromozomdaki tekrar sayılarının tespit edilmesi ile yapılır (1).

2.1.6. Klinik Seyir ve Sınıflama

Son yıllarda HH'nin tanısında non-motor semptomların da göz önünde bulunması gerektiği düşünülmektedir. Reilmann ve arkadaşları tarafından non-motor bulgular, görüntüleme ve biyobelirteçler ışığında yeni bir tanı sınıflaması geliştirilmiştir. Bu sınıflamada HH, presemptomatik, prodromal ve klinik HH hastalığı olarak sınıflandırılabilir (1,32).

1) Presemptomatik HH (genetik test ile konfirme edilmiş veya genetik olarak konfirme edilmemiş / klinik olarak risk altında ise): Bu motor veya bilişsel bozuklukların hiçbir belirti veya semptomu yoktur ancak görüntülemelerde veya biyobelirteçlerde bulgu saptanabilir. Bu hastalara genellikle semptomatik tedavi önerilmez.

2) Prodromal HH (genetik test ile konfirme edilmiş veya genetik olarak konfirme edilmemiş / klinik olarak prodromal HH bulguları varsa): Hastaların ince motor bulguları vardır ve kognitif profilde hafif bozukluk vardır. İlgisizlik ve depresyon gibi davranış değişiklikleri mevcut olabilir. UHDRS Total Fonksiyonel Kapasitede değişiklik gözlenmez. Görüntüleme ve biyobelirteçlerde bulgu saptanabilir. Hastalar semptomatik tedavi gerektirebilir. Hastalığı modifiye edici tedavilere başlamak uygun olabilir.

3) Klinik HH (genetik test ile konfirme edilmiş veya genetik olarak konfirme edilmemiş / klinik olarak HH bulguları varsa): Yaşam kalitesini bozan belirgin motor ve/veya bilişsel bozukluklar görülür. UHDRS Total Fonksiyonel Kapasite azalır. Semptomatik ve hastalık modifiye edici tedavilere başlanması önerilir.

HH başlangıç yaşı ortalama 45 olup hastaların yaklaşık üçte ikisi ilk önce motor semptomlar gösterir; kalan üçte birlik kısımda önce davranışsal bulgular görülebilir. Hastalığın erken evrelerinde görülen motor belirtiler sakkadlarda

değişiklikler, koordinasyonda bozukluk ve düşük amplitüdlü koreiform hareketler şeklinde olabilir. Non motor olarak erken belirtiler ise zihinsel planlamada güçlüğü ve sıklıkla hafif depresif bulgu veya ajitasyon olabilir. Özellikle erken evrelerinde hastalar günlük aktivitelerini etkilenmeden gerçekleştirebilir.

HH'da hastaların yaklaşık %25'inde başlangıç yaşı, 50 yaşından sonraya kadar görülebilir, bazılarında 70 yaşından sonra da görülebilir. Bu kişilerde kore, yürüme bozuklukları ve disfaji vardır, ancak 35-45 yaş başlangıçlı kişilere göre prognoz daha iyidir (33). Tüm HH vakalarının %5-10'luk kesiminde ise başlangıç yaşı 21 altıdır ve bu grup Juvenil HH olarak tanımlanır(34). Bu hastalarda ilk belirtiler genelde birinci dekadda kognitif ve davranışsal belirtiler olarak ortaya çıkar ve ikinci dekadda motor bulgular görülür. Motor bulgular erişkin tipten farklı olarak genellikle bradikinezi, hipokinezi, parkinsonizm ya da distoniyi içerir (1).

İlerleyen süreçlerde tüm hasta gruplarında motor semptomlar daha belirgin hale gelir, kortikobulbar semptomlar şiddetlenebilir. Artan koreiform hareketlerden dolayı kişi giderek çevresindekilere bağımlı hale gelir ve günlük aktivitelerini ve işini sürdürmekte zorlanmaya başlar. Saldırgan davranışlar ve sosyal disinhibisyon görülür. HH'nın son evrelerinde, motor disfonksiyon daha da şiddetli hale gelir ve hasta yakınına ve bakıma tam bağımlı, konuşması neredeyse anlaşılmaz ve inkontinas problemi olan bir halde görülür. Klinik bulgular görülmeye başladıktan sonra ortalama sağkalım 15 ila 18 yıldır. Ortalama ölüm yaşı 54 ila 55'dir (33).

2.1.7. Klinik Belirtiler

HH'nın klinik triadı motor, kognitif ve psikiyatrik profillerdeki bozulmadır. Triaddan herhangi biri ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir (21). Diğer klinik bulgular ise kilo kaybı, otonomik disfonksiyon, uyku bozuklukları, nöbetleri içerebilir (1) Son yıllarda yapılan çalışmalar hastalığın kliniğin ve klinik seyrinin fenokonversiyon dönemi de dahil olmak üzere ayrıntılı bir şekilde anlaşılmasını sağlamıştır. Bunlardan biri olan PREDICT çalışması Paulsen ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yapılmış olup 850 prelinik HH'nı içerir ve 200 bireyi içeren kontrol grubu bulundurur, 10 yıllık takipli bu çalışma nöropsikolojik ve görüntüleme gibi ölçütler ile çok merkezli yapılan bir çalışmadır (21,35).

Bir diğer çalışma TRACK-HD çalışması olup 116 prelinik HH, 114 erken

evre HH ve 115 eşleştirilmiş kontrol grubunu kapsayan kranial manyetik rezonans görüntüleme ve klinik, bilişsel, kantitatif motor, okülomotor ve nöropsikiyatrik ölçümler ile yıllık değerlendirmeler içermektedir (21,36).

Bugüne kadar yapılmış en çok merkezli ve fazla hasta sayısına sahip çalışma ise Orth ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılmış REGISTRY çalışmasıdır. 6476 katılımlı, 16 ülkede 136 çalışma merkezinde yapılan bu çalışma klinik ölçüm ve biomarker ağırlıklı yapılmıştır (37).

2.1.7.1 Motor bulgular

Ekstrapiramidal hareket bozukluğu olarak görülen motor bulguların HH'da iki bileşeni bulunur: birincisi ortaya çıkan kore, distoni gibi istemsiz hareketlerdir ikincisi ise göz hareketleri, konuşma, yürüme ve yutma gibi istemli hareketlerde bozulma ile karakterizedir (21).

HH'da tipik motor bulgu kore olup hastalığın erken döneminde daha çok ekstremitelerde distali ve yüz kaslarında görülür. Dışarıdan gören kişiler bunları ilk zamanlarda sinirlenme davranışı veya kas seğirmesi olarak değerlendirebilir. Koreiform hareketler zamanla proksimale ve aksiyale yayılır. Hastalık ilerledikçe koreiform hareketler rijidite ve distoniye evrilir. Diğer motor belirtiler ise motor impersistans, bradikinezi ve ideomotor apraksi gibi bulguları içerir. Bunun yanı sıra sık düşmeler de hastalığın mortalite ve morbiditesi ile yakından ilişkilidir. Postural olarak yavaş adımlama, zayıflamış dinamik denge instabiliteye neden olur ve günlük yaşam aktiviteleri kısıtlanır. Hastalarda serebellar tutulumu bağlı ataksik yürüyüş, hipo ya da hipermetri görülebilir, ancak serebellar tutulumu bağlı ataksik yürüyüş ve koreiform hareketlere bağlı olan yürüyüş bozukluğunu birbirinden ayırt etmek zor olabilir (3,38). Hastalarda kore ve hipokinetik bulgular arasındaki oran ve denge bireysel olarak belirlenir. Yüksek CAG tekrar sayısına sahip, erken başlangıçlı Juvenil HH "Westphal varyantı" olarak bilinir ve bu varyantta rijidite, distoni, bradikinezi, koreye göre daha sık görülür. Yine HH'nın terminal evrelerinde hipokinetik fenomenoloji daha sık görülür.

Distoninin HH'da ilk motor bulgu olarak görülebileceği unutulmamalıdır. Tik bozuklukları da sık olmasa da görülebilecek motor bulgulardandır. Tüm bunların sonucunda ilerleme ile birlikte hastaların günlük yaşam aktiviteleri kısıtlanır (3). Motor

bulgulardan bir diğeri ise hastanın erken evrelerinde koreiform hareketlerden önce çıkabilen okülomotor bulgulardır. Semptomatik hastaların %75'inde bu bulgular görülür. En erken okülomotor bulgular refleksif bakışları bastıramama ve istemli sakkadların gecikmeli olarak başlatılmasıdır ve istemli sakkadların bu kliniği zamanla yavaş ve hipometrik sakkad hareketlerine dönebilir. İstemli sakkadların gecikmeli olarak başlatılmasının sebebinin yüksek kortikal yapılardan veya premotor sakkad seyirme komutlarını oluşturan beyin sapından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (39). HH'da hastalığında görülen motor bulguların en özürleyici semptomlarından olan kortikobulbar semptomlar istemli hareketlerin bozulması sonucu ortaya çıkar. Bu semptomlar konuşma ve yutma ile ilgili sorunlardır. Hastalığın mortalite ve morbiditesi ile yakından ilişkilidir. Özellikle aspirasyon pnömonisine bağlı mortalite oranı oldukça fazladır (4). Çalışmamızdaki ana unsurlardan biri olan kortikobulbar semptomlara bölüm 2.1.11'de ayrıntılı değinilmiştir.

2.1.7.2. Psikiyatrik bulgular

HH'da apati, anksiyete, irritabilite, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk ve psikoz gibi çok çeşitli psikiyatrik bulgular görülür. Psikiyatrik bulgular klinik evrede oldukça aşikar olsa da prodromal dönem veya yıllar öncesinde de ortaya çıktığı bilinmektedir (11).

REGISTRY çalışmasında prodromal ve klinik dönemdeki HH'larında psikiyatrik bulgulardan %28.1 oranla en sık apatinin görüldüğü, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, irritabilitenin ise yaklaşık %13 oranlarında seyrettiği bildirilmiştir. Psikoz ise %1-11 oranla diğerlerine oranla daha az sıklıkta görülmektedir (40). Ancak bu çalışma dışında genel olarak psikiyatrik profilde %50 oranla en sık depresyonun görüldüğü bilinmektedir. Huntington hastalığında görülen depresyon, majör depresif bozukluk tipindedir ve hastalık yönetimi diğer hastalar ile aynı şekildedir (16).

HH'da depresyonun limbik yapılarla bağlantılı olan medial nucleus caudatusdaki nöronal dejenerasyona bağlı olduğu düşünülmektedir ancak depresyonun nedeni hastanın fonksiyonel açıdan yetersizliği, hastalık ile ilgili farkındalığı sonucunda da olabilir. Depresyonun bilişsel gerileme ile negatif ilişkisi mevcuttur, depresyon hastalığın ilk evrelerinde daha yüksek oranlarda görülürken son evrelerde

giderek azalır. Depresyonun motor semptomlardan önce başladığı bilinmektedir, CAG tekrar sayısı ile ilişkisi bulunamamıştır (41).

Prodromal dönemde veya daha erken görülen ılımlı psikiyatrik bulgular zayıf dikkat, dürtüsellik ve sinirlilik şeklinde olabilir. Sinirlilik şiddetli olabilir öfke patlamaları şeklinde hastada görülebilir ancak hastalığın ilerleyen dönemlerinde belirgin ilgisizlik, duyarsızlık ve içgörü kaybına doğru bir dönüşüm olur. Burada görülen frontal alan ilişkili bulgular hastalığıdaki frontostriatal dejenerasyonuna bağlıdır (1).

Apati ve irritabilite kognitif yıkım ile de ilişkili olabilir. Ancak sadece apati kognitif yıkım progresyonu ve nörodejenerasyon ile korele olarak ilerleyici özellik gösterir. Bu apatinin psikiyatride irritabilite ve depresyon kadar ilaçlar ile efektif olarak tedavi edilememesinin bir nedeni de olabilir (11). Hastaların bir bölümünde ise mani ve grandiyöz durum görülebilir. Hipomani ve manik epizod atakları %10'a kadar görülebilir ve intihar riski teşkil edebilir (42).

İntihar erken semptomatik dönemdeki hastalar ve presemptomatik gen taşıyıcılarında daha sık olarak görülmektedir. Yine klinik dönemdeki hastalarda bağımsızlığın azalmaya başladığı dönemde veya hastalığın yeni tanı onulduğu dönemlerde intihar oranları en yüksek seviyeye ulaşır. Hiperseksüelite ise hastaların erken evrelerinde görülen bir davranışsal bozukluk olup ilerleyen evrelerde hiposeksüeliteye doğru dönüşür (3).

2.1.7.3. Kognitif bulgular

Kognitif bulgular HH'da ana klinik bulgulardan biri olup motor ve psikiyatrik semptomlarda olduğu gibi bazal ganglionlar ve prefrontal bölgedeki dejenerasyona bağlıdır (43). Belirtiler hastalığın aşikar olduğu ve motor bulgularla seyrettiği dönemden ortalama 12-15 yıl önce ortaya çıkabilir ancak bazı hastalarda ileri evrelerde bile hafif düzeyde kalabilir. Hastalar komplike durumlarda çevrelerinin beklediği ya da geçmişte davrandıkları gibi davranamazlar ve zihinsel esnekliklerinin kaybolduğu görülür. Kademeli olarak ilerleyen kognitif bozuklukta vasküler demans ya da Parkinson hastalığı demansı gibi yürütücü işlevle bozukluğu ön plandadır. En belirgin görülen yürütücü işlev bozuklukları amaca yönelik ve planlı davranışlarında bozulma, organizasyon ve takip davranışlarındaki değişikliklerdir. Hastaların yeni

bilgileri öğrenmesi ve anlaması zaman alır ancak Alzheimer hastalığındaki gibi yakın bellek hafıza kaybı ön planda değildir (3,16,44). HH'da Alzheimer hastalığının aksine ipucu ile belirgin hatırlama vardır ve yine Alzheimer aksine ileri dönemlerde dahi belirgin lisan tutulumu yoktur ancak cümle kurgusu ve sözel akıcılık azalmıştır(21). HH'da presemptomatik dönemde hafif kognitif bozukluk (MCI) görülebilmektedir, genellikle nonamnestik tiptedir ve bilişsel bozukluğun asemptomatik dönemde ortaya çıktığı eş zamanlı yapılan nöropsikometrik testler ile de gösterilmiştir. Duff ve arkadaşları tarafından yapılan 575 gen taşıyıcısı, 160 kontrol grubu içeren çalışmada özellikle testteki görsel-uzamsal yetenekler, görsel motor beceriler, yürütücü işlevler ve yüz tanıma alanları ile ilgili bölümlerde asemptomatik gen taşıyıcılarının yaklaşık %40'ında kontrol grubuna göre belirgin eksiklik olduğu görülmüştür. Hastaların yaklaşık %25.9'unda epizodik hafıza, işleme hızı, yürütücü işlevler ve /veya vizüospanyal algıdaki alanlardan biri etkilenir ve bu tek alanlı hafif kognitif bozukluk olarak değerlendirilir, yaklaşık %13.9'unda ise birden fazla kognitif alanın tutulduğu görülür (43,45). Huntington hastalarında yürütücü işlev bozukluğunun öneminin belirlenmesiyle birlikte Birleşik Huntington Hastalık Derecelendirme Ölçeği'nin (UHDRS) kognitif değerlendirme bataryalarına üç yürütücü test eklenmiştir. Bunlar sembol sayı modaliteleri testi, sözel akıcılık ve stroop testleridir (46).

2.1.7.4. Diğer bulgular

Motor, kognitif ve psikiyatrik belirtilerin yanında uyku bozukluğu, kilo kaybı, üriner inkontinans, ağrı gibi bulgular mutlaka sorgulanmalıdır. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde depresyon, anksiyete ve bozulmuş sirkadiyen ritmden dolayı uyku bozukluğu görülür. Uyku bozuklukları için diyet ve psikiyatrik semptom tedavisi, melatonin önerilebilir. Üriner inkontinansın ise frontal nörodejenerasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. İnkontinans karşımıza idrar tutamama veya aşırı aktif mesane şeklinde çıkabilir. Huntington hastalarında bir diğer ve sık görülebilen semptom ise dental ağrıdır. Hastaların motor becerilerini kaybetmesinden dolayı diş fırçalama sıklığının azalarak ağız hijyeninin bozulması, özbakımda azalma, istemsiz hareketler nedeniyle çene travması ve yaralanma, bruksizm gibi nedenlerle ortaya çıkar (47).

2.1.7.4.1. Huntington hastalığında kilo kaybı

HH da hastalığında kilo kaybı ile ilgili birçok hipotez bulunur. Bunlardan ilki hiperkinetik hareket bozukluklarına bağlı artan kalori açığıdır ancak henüz kanıtlanmamıştır. Bunun yanı sıra bağırsak aksı, endokrin sistem ve periferik dokuda bulunan mHTT'in metabolik ve endokrin bozukluğa neden olması, bağırsaklarda enterik nöral disfonksiyon yapmasına bağlı kilo kaybı görülebileceği ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Kilo kaybının nörodejenerasyonla korele seyrettiği bilinmektedir (48). Kilo kaybının en önemli nedenlerinden bir diğeri ise hastaların disfajiye bağlı yiyecekleri aspire etmesi ve ilerleyen dönemlerde oral alımının azalmasıdır (4). Huntington hastaları periyodik muayenelerde kilo ve vücut kitle indeksi ile takip edilmelidir, bu klinisyene hem nörodejenerasyon progresyonu, hem de kortikobulbar semptomların progresyonu açısından bilgi verici olabilir. Son yıllarda mHTT üzerine yapılan deneysel modifiye edici tedavilerde kilo kaybı bir belirteç olarak kullanılmış ancak mHTT düşürücü hedef tedaviler ile kilo kaybı ilişkisi kanıtlanamamıştır (49).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

HH kore, demans ve psikiyatrik bozukluğun görüldüğü birçok genetik geçişli veya akkiz durumla ayırıcı tanıya girer. Genetik geçişli olmayan ve HH ile ayırt edilmesi gereken durumlar arasında levodopanın indüklediği diskinezi, tardiv diskinezi, tirotoksikozis, serebral lupus ve Sydenham koresi yer alır (1). Bu durumlar klinik muayene ve öykü ile rahatlıkla ayırt edilebilir. Buna karşılık genetik geçişli durumlarda ayırıcı tanı biraz daha karmaşılaşmaktadır.

Hikaye ve klinik muayene sonrası tipik HH olarak değerlendirilen bireylerin yaklaşık %3'ünde genetik test negatiftir. mHTT mutasyonu yokluğunda kore, kognitif ve nöropsikiyatrik semptomların görüldüğü bu durumlara HH fenokopi sendromları denilir. En sık görülen formlar Avrupa popülasyonunda c9orf72 hastalığı ve SCA 17 iken Afrika popülasyonunda HDL-2 formudur. HH fenokopi sendromlarında periferik nöropati, serebellar ataksi, eşlikçi nöbet gibi durumların sorgulanması klinik açıdan ayırıcı tanıda yol göstericidir, yine kranial manyetik rezonans görüntüleme bulguları da nörodejenerasyonun lokalizasyonunu ve tipini ayırt etmemizi sağlayarak yardımcı olmaktadır (11).

2.1.8.1. Huntington hastalığı fenokopileri

2.1.8.1.1. C9orf72 hastalığı

Avrupa'daki birçok araştırmaya göre HH fenokopileri arasında en sık görülen formdur. Otozomal dominant olarak kalıtılır. C9orf72 genindeki GGGGCC tekrar ekspansiyonu ailesel ve sporadik form frontotemporal dejenerasyon ve amiyotrofik lateral sklerozis ile ilişkilendirilmiştir (50). Transaktif yanıtı DNA-bağlayıcı protein 43 patolojisine bağlı klinik bulgular ortaya çıkar. Klinikte mevcut koreye ek olarak ataksi, myoklonus gibi hareket bozuklukları, üst motor nöron bulguları ve piramidal bulgular görülür (7).

2.1.8.1.2. Spinocerebellar ataksi tip 17 (SCA17)

C9orf72 den sonra Avrupa'da en sık görülen HH fenokopisi olup otozomal dominant geçişlidir, HDL-4 olarak da bilinir. TATA-box-bağlayıcı proteini kodlayan TBP geninde CAG/CAA tekrar artışı görülür (7). Ataksi, demans, kore ve distoni gibi motor bulguların yanı sıra, psikiyatrik belirtiler, piramidal belirtiler ve rijidite sıklıdır. Tam penetrasyon alellerine sahip bireyler de 50 yaşına kadar semptomlar gelişir. Beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde serebrum, beyin sapı ve serebellumda değişken oranlarda atrofi görülür (51).

2.1.8.1.3. Dentatorubral-pallidoluysian atrofi (DRPLA)

DRPLA otozomal dominant geçişli, Atrofin 1'i kodlayan ATN1 genindeki CAG tekrar artışından kaynaklanan heterojen prezentasyon gösteren ve tanısı zor bir hastalıktır. Globus pallidus, dentat ve red nükleusta nöronal kayıp ve astrositoz ile karakterize olup, ortalama başlangıç yaşı 31'dir (52). Erişkin başlangıçlı formlarda klinikte ataksi, distoni, parkinsonizm ve demans görülürken, çocukluk çağı başlangıçlı formlarda epilepsi ve myoklonus görülür. 20 yaş öncesi başlangıç koreatetoz ile presente olur. Japonyada daha yüksek prevalansa sahip bu hastalıkta, kranial manyetik rezonans görüntülemelerde pontocerebellar atrofi ve hiperintensite görülür (7).

2.1.8.1.4 Otozomal Resesif Ataksi Sendromları

Otozomal resesif ataksi sendromları genellikle çocukluk ve adolesan çağda ortaya çıkan bir dizi heterojen hastalık grubu olup, ataksi, periferik sensörimotor

nöropati, spastisite ve dorsal kolon dejenerasyonuna bağlı propriyosepsiyon ve vibrasyon duyu kaybı görülür. Kore, distoni, myokoloni ve tremor gibi hiperkinetik hareket bozuklukları hastaların yaklaşık üçte birinde görülebilir (53). Bu grupta Friedreich ataksisi, ataksi-telanjiectazi, okülomotor apraksi tip 1 ve 2 ile birlikte ataksi, abetalipoproteinemi ve E vitamini eksikliği ile ataksi görülür (7).

2.1.8.1.5. HDL-2

HDL2, junctophilin 3'ü kodlayan bir gen olan JPH3'de CTG/CAG tekrar genişlemesine bağlı görülen otozomal dominant geçişli bir fenokopidir. Etnik köken olarak neredeyse sadece Afrika kökenlilerde görülmesi ayırıcı tanıda yardımcı olur. HH'daki gibi kore, nöropsikiyatrik ve kognitif belirtiler görülür. Bazı hastalarda parkinsonizm görülür. HDL-2'li hastaların yaklaşık %10'unda akantositoz görülebilir. Otozomal resesif geçişli HDL-3 ise çok daha nadirdir ve sadece birkaç ailede bildirilmiştir (7). Yine oldukça nadir görülen, otozomal dominant kalıtmı PRNP geninde oktapeptid tekrar genişlemesi ile seyreden HDL-1 HH'nın 3 ana triadını barındırır (54).

2.1.8.1.6. Beyinde demir birikimi ile giden nörodejenerasyon (NBIA)

Beyinde demir birikimi ile giden nörodejenerasyon (NBIA) çocukluk ve yetişkin çağda görülen heterojen bir hastalık grubu olup bazal ganglionlarda çeşitli patolojiler ile demir birikimi ile seyreder. En yaygın dört NBIA bozukluğu pantotenat kinazla ilişkili PANK2'deki mutasyonlara bağlı nörodejenerasyon (PKAN), fosfolipaz A2 ile ilişkili PLA2G6'daki mutasyonun neden olduğu nörodejenerasyon, mitokondriyal membran proteini ile ilişkili C19orf12'deki mutasyonlardan nörodejenerasyon (MPAN) ve beta-propeller proteini ile ilişkili WDR45 'teki mutasyonlara bağlı nörodejenerasyondur (BPAN) (55).

Pantotenat kinazla ilişkili PANK2'deki mutasyonlara bağlı nörodejenerasyon (PKAN) da bazı vakalarda nadir olarak kore görülebildiği bildirilmiştir (7). PKAN, otozomal resesif kalıtmıdır ve başlangıç yaşına göre klasik ve atipik form olmak üzere ikiye ayrılır. Klasik form erken başlangıçlı ve distoni dominant formdur. Pantotenat kinaz 2 proteinin işlevinin tamamen kayıp olduğu düşünülmektedir ve başlangıç yaşı ortalama 3'dür. Pigmental retinopati yaygındır. Atipik formda ise erikin

başlangıçlı parkinsonizm, distoni, konuşma bozuklukları ve nöropsikiyatrik belirtiler görülür. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde oldukça patogonomik bir bulgu görülür, T2 sekanslarda globus pallidusta hipointens sinyal ile çevrili merkezi bir hiperintensite görülür ve bu “kaplan gözü bulgusu” olarak adlandırılır (55).

NBIA grubundan nöroferritinopati ve aseruloplazminemiler demir homeostatik protein defektleri ile seyreder ve klinik olarak kore görülebilir (55). Nöroferritinopatiler ferritin hafif zincir (FTL) de görülen mutasyon sonucu oluşan otozomal dominant kalıtmımlı kore, distoni, konuşma ve yutma bozuklukları ile giden erişkin başlangıçlı bir hareket bozukluğudur. Hastalıkta tipik olarak orofasiyal aksiyon- spesifik distoni ve buna bağlı disartrofonu görülür. Orolingual diskinezi de oldukça yaygın görülür. Kranial magnetik rezonans görüntülemesinde kaudat ve putamende “kalem işareti” olarak adlandırılan kistik dejenerasyon görülür. Aseruloplazminemi ise yine nadir görülen seruloplazmin mutasyonu sonucu görülen otozomal resesif geçişli bir hastalık olup distoni, ataksi, diabetes mellitus, anemi ile gider ve burada da manyetik rezonans görüntülemesinde stria, talamus ve dentat nükleusta demir birikimi görülür. Wilson hastalığının aksine burada seruloplazmin yoktur, Wilsonda ise düşük seruloplazmin seviyeleri görülür (7,56).

2.1.8.1.7. Benign Herediter Kore

Benign herediter kore genellikle 5 yaş altında başlayan hafif ve ılımlı seyirli ilerleyici olmayan kore ile giden bir sendromdur. Tiroid transkripsiyon faktör 1'i kodlayan TITF1 mutasyonu görülür. Progresif olmadığı için ve kognitif profilde yıkım görülmediği için gerçek bir HH fenokopisi olarak kabul edilmez (57).

Kognitif profilde yıkım olmasa da entelektüel disabilite görülebilir, hastalık her ne kadar benign seyretse de bazı hastalarda öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, hipofiz kistleri, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, pulmoner fibroz ve akciğer kanseri, mesane kanseri veya lösemi gibi maligniteler görülebilir (7).

2.1.8.1.8. Nöroakantositoz

Akantositoz görülen hareket bozuklukları aşağıda sıralanmıştır (7):

- Kore-akantositoz
- McLeod sendromu

- HDL2 (hastaların yaklaşık %10 'unda)
- Pantotenat kinazla ilişkili nörodejenerasyon (hastaların yaklaşık %10'unda)
- Abetalipoproteinemi (Bassen-Kornzweig sendromu)
- Aseruloplazminemi

Nöroakantositoz sendromları periferik kanda akantositlerin görüldüğü ilerleyici bir hastalık grubudur, başlıca görülenler kore-akantositoz ve McLeod sendromudur. Kore-akantositoz otozomal resesif geçişli korein (VPS13A) proteinini kodlayan CHAC'deki mutasyonlarla ilişkili olup kore, distoni, tik gibi hareket bozukluklarına, nöropsikiyatrik ve kognitif bozukluklara neden olur. HH'dan farklı olarak orofasial distoniye bağlı dil protrüzyonu ve dudak ve dilin ısırılması karakteristiktir. Ayrıca hastaların yaklaşık yarısında epileptik nöbet görülmesi, distal amiotrofi, nöropati ve serum kreatin kinaz seviyeleri yüksekliği ile HH'dan ayrılır ancak görüntülemelerde HH'daki gibi kaudat nükleusta atrofi görüleceği unutulmamalıdır. Macleod sendromu XK geninin kodladığı Kell antijenindeki mutasyonların neden olduğu X'e bağlı resesif geçen bir sendromdur, ekstremitelerde yaygın olarak görülen kore ve yüz tikleri, subkortikal demans ve psikiyatrik bozukluk ile karakterizedir. Distoni, nöroakantositoza göre daha az görülür ve bu hastalıkta aksonal nöropati, kardiyomiyopati ve hemolitik anemi tipiktir (7,57).

2.1.8. Nörogörüntüleme

Nörogörüntüleme teknikleri, motor semptomların başlangıcından önce, hastalık patolojisini ve ilerlemeyi presemptomatik ve prodromal aşamalarda değerlendirmeyi ve hastalığın progresyonu ile ilgili yapısal değişikliklerdeki değişikliklerin anlaşılmasını sağlar, nörogörüntülemeler HH'da son yıllarda daha çok önem kazanan biyobelirteçlerdir (58).

Magnetik rezonans görüntüleme (MRI) çeşitleri ile beyaz cevherdeki makro ve mikroskopik değişiklikler ve fonksiyonel beyin aktivitesi ayrıntılı değerlendirilebilir. Yapısal MRI görüntüleme ile özellikle subkortikal yapılarındaki değişiklikler, beyaz cevherdeki yolaklarda patoloji, bağlantı artışı gösterilmiş, fonksiyonel MRI çalışmaları ile hastalık progresyonuna karşılık beyindeki kompensatuar mekanizmalar gösterilmiştir (59).

HH'da yapısal MRI ile ilgili yapılmış günümüze ulaşan en kapsamlı çalışma TRACK-HD çalışması olup mHTT taşıyıcı olan presemptomatik evredeki ve erken evre semptomları gösteren HH'larındaki 12 aylık progresyonu izlemiştir. 4 farklı ülkede değerlendirilen 116 presemptomatik hasta, 114 prodromal dönem hastası ve 115 kontrol grubu 3 Tesla MRI ile değerlendirilmiş ve bulgular klinik, kognitif, okülomotor ve nöropsikiyatrik ölçümlerle korele edilmiştir. Çalışma presemptomatik dönemden semptomatik döneme uzanan dönemde, ilerleyici nitelikte striatumdaki gri cevher, striatum çevresindeki ak madde ve korpus kallozum ile posterior beyaz cevher traktustaki volüm kaybını göstermiştir.

Presemptomatik ve prodromal evredeki MRI değişikliklerine rağmen kognitif profil ve motor bulgulardaki ılımlı değişiklikler veya asemptomatik süreç nöroplastisite ve ağ rekonfigürasyonu gibi kompensatuar mekanizmalar ile ilişkilendirilmiştir (36). PREDICT-HD çalışmasında ise gri cevher, serebral ak madde ve subkortikal yapılarda semptom başlangıcından 15 yıl önce volüm değişikliklerinin başladığı gösterilmiştir (35).

HH'da difüzyon tensör MRI görüntüleme ise beyinde beyaz cevher bağlantıları göstererek beyaz cevherdeki mikroyapısal değişiklikleri saptar. Son yıllarda yapılan difüzyon tensör MRI çalışmalarında presemptomatik hastalarda kortikostriatal beyaz cevher yollarının nörodejenerasyona olan hassasiyeti ve klinik döneme gidilen süreçte burada görülen selektif nörodejenerasyon ve kaybı göstermiştir (11).

HH da fonksiyonel MRI (fMRI) çalışmaları da son yıllarda giderek artan bir öneme sahiptir. fMRI, nöral aktivitenin görüldüğü yerlerde oksijenize ve deoksijenize hemoglobin oranlarını karşılaştırarak BOLD adı verilen sinyaller oluşturur ve bu sayede fonksiyonel görüntüleme elde eder. fMRI çalışmaları ile klinik öncesi dönemdeki HH'larında dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFC) azalmış aktivite ve kompensatuar olarak inferior paryetal ile superior frontal loblarda artmış aktiviteyi gösterilmiştir. Ayrıca bu hasta grubunda putamen, anterior singulat ile prefrontal korteks arasında zayıflamış bağlantılar tespit edilmiştir (59).

Pozitron emisyon tomografi (PET) ise fosfodiesteraz 10A'yı kullanarak semptom başlangıcından 25 yıl öncesine kadar ak ve gri madde değişikliklerini göstermiştir (11).

PET patolojik süreçler ile ilgili spesifik bilgiler sağlayabilir, atrofi ve motor bulguların başlangıcından önce glukoz metabolizmasının azaldığı gösterilmiştir. PET bunların yanı sıra artmış mikrogial aktivasyon ve azalmış dopamin reseptörlerini de gösterir (60).

2.1.9. Biyobelirteçler

Biyobelirteçler hastalıkta ilaç etkisi ve yanıtı, hastalığın tanısı ve tanılı ise şiddeti ile ilgili önemli bilgiler sağlar. HH'da klinik, biyokimyasal, kognitif ve görüntüleme biyobelirteçleri ve klinikte kullanım potansiyelleri hala araştırma aşamasındadır (16).

HH'da son yıllarda çeşitli biyolojik sıvı biyobelirteçleri bulunmuştur ve bunlardan en umut vaat edici olanları nöroflaman hafif zincir proteini (NFL) ve patojenik ajan olarak mHTT'nin kendisidir. NFL hasarlı aksonlardan salınır (60). NFL kan seviyelerinin hastanın serebral volüm kaybı, kognitif ve motor gerileme ile korele olarak seyrettiği gösterilmiştir. Preemptomatik hastalarda klinik başlangıcı sürecindeki 3 yıllık periyotta kanda NFL tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra plazma NFL nin beyin omurilik sıvısındaki NFL düzeyi ile korele olması NFL seviyelerinin yalnızca kandan ölçülmesini ve girişimsel açıdan da kolaylık oluşmasını sağlamaktadır (11). mHTT'nin BOS da saptanması, motor ve kognitif bulgular ile oldukça korele olması potansiyel tedavi denemelerinde tedavi yanıtı değerlendirilmesi için olanak sağlayabilir (61). mHTT, NFL kadar güçlü prognostik gösterge saptamayabilir ancak mHTT düşürücü yeni tedavilerin yanıtının değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. YKL4095 ve IL-696 (nöroinflamasyon) gibi spesifik yolakları yansıtan biyobelirteçler, tau (mikrotübüler hasar) veya striatal nörolojedejenrasyonu gösteren proenkefalin gibi markerlar da araştırma aşamasında biyolojik sıvı biomarkerları arasındadır (60).

Görüntüleme biyomarkerlarından ve ilgili çalışmadan bölüm 2.1.8'de ayrıntılı bahsedilmiştir.

Tablo 2.3. HH’da potansiyel biyobelirteçler (Bates ve arkadaşları 2015 den uyarlanmıştır)

Biomarker	Ölçüm	Değişiklik
Klinik		
Hızlanmış vuru intervali	Motor	Artmış
Kavrama kuvveti	Motor	Artmış değişkenlik
<i>HD-CAB</i> Bilişsel	Kognitif	Artmış skor
Görüntüleme		
Caudat volüm	<i>MRI</i>	Azalmış
Fraksiyonel anizotropi	Diffüzyon görüntüleme	Azalmış
Ortalama diffüzite	Diffüzyon görüntüleme	Artmış
Talamik FDG aktivitesi	<i>PET</i>	Artmış
Putaminal N-asetilaspartat	<i>MRS</i>	Azalmış
Putaminal miyoinositol	<i>MRS</i>	Artmış
Elektrofizyolojik		
Kortikal aktivite	<i>EEG</i>	Azalmış alfa dalgası
Biyokimyasal		
Nörofilaman	<i>BOS</i>	Artmış düzey
Clusterin	Plazma	Artmış düzey
24- hidroksikolesterol	<i>BOS</i>	Artmış düzey
Farmakodinamik		
Mutant Huntingtin Seviyeleri	<i>BOS</i>	Tedavi yanıtı

BOS, beyin omurilik sıvısı; EEG, elektroensefalografi; FDG, florodeoksiglukoz; HD-CAB, Huntington hastalığı bilişsel değerlendirme dizisi; MRS, manyetik rezonans spektroskopisi; PET, pozitron emisyonlu tomografi

2.1.10. Tedavi

HH’da günümüzde henüz onay almış bir modifiye edici tedavi bulunmamaktadır, semptomatik tedaviler ile klinik kontrol altına alınmaya çalışılır (47). HH’da tedavi multidisipliner olmalı ve profesyonel bir sağlık ekibi tarafından üstlenilmelidir. Bu ekibe nörolog ve psikiyatrist tanı tedavi ve hastalık yönetiminde, genetik uzmanı genetik danışmanlıkta, nöropsikolog bilişsel değerlendirmede, psikolog danışma ve destek tedavisinde, fizyoterapist yürüyüş değerlendirmesi, egzersiz ve yardımcı ekipman sağlanmasında, dil konuşma terapisti yutma ve konuşma değerlendirilmesi ve danışmanlığında, diş hekimleri ağız ve diş sağlığının değerlendirilmesinde, araştırma ekibi hasta ve yakınlarının mevcut araştırmalara dahil edilmesinde önemli rol oynayarak dahil olmalıdır (16).

2.1.10.1. Motor bulgular

HH'da görülen motor semptomların günümüzde kanıtlanmış tedavileri aşağıda özetlenmiştir. Motor semptomları azaltmak için mevcut tedavilere ek olarak yeni ajanlar ile klinik çalışmalar sürdürülmektedir (16).

2.1.10.1.1. Kore

Koreiform hareketler hastayı rahatsız ediyor ve günlük yaşam aktivitelerini bozuyor ise tedavi düşünülmelidir. Kore tedavisi için olası yan etkileri potansiyelize etmemek için monoterapi tercih edilir. Tedavi edilemeyen depresyon ve intihar düşünceleri olmadıkça korede ilk basamak tedavi tetrabenazindir (47). Tetrabenazin santral sinir sisteminde seçici bir veziküler monoamin transpoter-2 (VMAT-2) inhibitörüdür böylece presinaptik veziküllerde dopamin paketlenmesi inhibe olur ve dopamin, monoamin oksidaz B enzimi tarafından yıkılır. Tetrabenazin HH için 2008 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Presinaptik monoamin inhibitörü olması nedeniyle yan etki olarak parkinsonizm, akatizi ve depresyon görülür. Metabolizasyonu CYP2D6 ile gerçekleşen bu molekülün 50 mg ve daha yüksek doz kullanımlarında doz ayarı ve bireyde metabolizmasının hızının anlaşılması için CYP2D6 enzim ölçümü önerilmektedir (7).

Yeni nesil seçici VMAT-2 inhibitörleri ise valbenazin ve deutetabenazindir. Deutetabenazin, tetrabenazin molekülündeki 6 hidrojen atomunun döteryum ile değiştirilmesiyle oluşturulur ve 2017 yılında HH ve tardiv diskinezi için FDA onayı almıştır (62). Deutetabenazinin tetrabenazine en belirgin üstünlüğü plazma yarılanma ömrünün 9-10 saat olmasıdır (tetrabenazin plazma yarılanma ömrü 5-7 saat). Böylece ilaç kan seviyeleri daha az fluktuasyon gösterir ve ilaç günde 3 kez yerine 2 kez alınabilir ayrıca deutetabenazinin daha az sedasyon yaptığı bildirilmiştir. Tüm bunlara rağmen depresyon, parkinsonizm intihar oranlarında tetrabenazinden herhangi bir üstünlüğü bulunamamıştır (7). Psikiyatrik bozuklukları olan hastalarda ise birinci basamak tedavi ikinci kuşak nöroleptiklerdir (63). Olanzapin şizofreninin pozitif ve negatif semptomlarının tedavisinde kullanılan bir atipik antipsikotik olup yaygın psikiyatrik semptomları ve koresi olan HH larında kullanılabilir ancak agranülositoz gibi yan etkilere karşı dikkatli olunmalıdır (64).

2.1.10.1.2. Distoni

HH'larında değişen derecelerde distoni görülebilir ve oldukça kısıtlayıcı olabilir. Fokal distoniler için botulinum toksin enjeksiyonu jeneralize distoniler için fizyoterapi mevcut ilaç tedavisinin yanında etkili olabilir (47).

2.1.10.1.3. Rijidite

Rijidite genç başlangıçlı formlar ya da tetrabenazin ve nöroleptik yan etkisine bağlı görülebilir. Akinetik- rijid bulguları olan HH'larında levodopa kısmi ve geçici rahatlama sağlayabilir. (Düşük düzeyde kanıt) (47).

2.1.10.1.4. Yutma bozuklukları

Yutma bozuklukları hastalarda erken evrelerden itibaren görülebilir ve ileri evrelerde bronkopulmoner enfeksiyonlar nedeniyle ölüme yol açabilir. Yutma bozuklukları için mutlaka kortikobulbar rehabilitasyona erken evrelerde başlanmalıdır (4). Beslenmeyi etkileyen şiddetli yutma bozuklukları için perkütan endoskopik gastrotomi düşünülebilir (47). Yutma problemlerinin tedavisine bölüm 2.1.12'de ayrıntılı değinilmiştir. Yukarıda bahsedilen motor bulgular dışında HH'da görülen yaygın motor bulgulardan yürüyüş ve denge bozuklukları için fizyoterapi programları (düşük düzey kanıt), myoklonus için sodyum valproat, klonazepam ve levetiracetam, global motor kapasite için yine fizyoterapi (düşük düzey kanıt) önerilmektedir (47).

2.1.10.2. Kognitif bulgular

Kognitif bulgular için henüz kanıtlanmış bir tedavi bulunmamaktadır. Özellikle kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda beklenen etkileri olmadığı gösterilmiştir (38). Ancak rivastigminin kognitif ve davranışsal profil üzerinde olumlu etkilerini gösteren sayılı çalışma bulunmaktadır (65). Tommaso ve arkadaşları tarafından yapılan ve 21 Huntington hastasını içeren çalışmada rivastigminin kognitif profilin yanında, hiperkinetik hareketlerin progresyonunu da önleyebileceği öne sürülmüştür (66). Kognitif yıkımı nöroplastisite ile azaltmak için kognitif rehabilitasyon uygulamaları yapılabilir. Sözel bellek ve problem çözme egzersizleri gibi kognitif egzersizler mevcut fizyoterapi egzersizlerine eklenebilir. Cruickshank ve arkadaşları tarafından 15 Huntington hastası bireyde yapılan

multidisipliner rehabilitasyon çalışmasında sağ kaudat nükleus ve bilateral dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) de gri volüm artışı izlenmiştir (67).

2.1.10.3. Psikiyatrik bulgular

HH'da psikiyatrik tedavi ile ilgili sınırlı kanıtlanmış çalışmalar mevcuttur. Psikiyatrik tedavide non-farmakolojik ya da farmakolojik yaklaşım uygulanır. Non-farmakolojik yaklaşım bilişsel davranışçı terapi ve psikodinamik terapiyi içerir ancak kognitif profilinde oldukça bozulduğu bu hastalıkta bu yaklaşımların etkisi sınırlı kalmaktadır. Farmakolojik olarak ise seçici serotonin geri alım inhibitörleri (sitalopram, fluoksetin, paroksetin ve sertralin) veya serotonerjik ve noradrenerjik etkiye sahip mirtazapin venlafaksin kullanılabilir. Nöroleptikler saldırganlık ve psikoz açısından yararlı olabilir (11). Uzun dönemli ve dirençli depresyonda ise elektrokonvülsif tedavi psikiyatrist tarafından uygun bulunduğu takdirde yapılabilir (47).

Apati, psikiyatrik semptomlar arasında dirençli ve hastalığın progresyonu ile korele seyreden bir semptomdur. Metilfenidat, atomoksetin, modafinil, amantadin, bromokriptin ve bupropion dahil olmak üzere birçok ilaç apati tedavisinde kullanılmıştır ancak bu ajanların apatide kullanımı ile ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır (11).

2.1.10.4. Klinik Çalışmalar

Huntington hastalığı için potansiyel tedaviler arasında, DNA ve RNA'yı hedefleyenler, huntingtin proteininin temizlenmesi, DNA onarım yolları, inflamasyon ve hücre replasmanını hedefleyen tedaviler gibi tedavi stratejileri yer almaktadır (60).

Motor bulguların tedavi edilmesi için klinik çalışmalarda kullanılan ajanlar arasında sisteamin, pridopidin ve cAMP yanıtı element bağlayıcı protein (CREB) aktivasyonunu arttıran fosfodiesterazlar bulunmaktadır. Pridopidin bir dopamin regülatörü olup birçok çalışmada motor bulgular üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Pridopidinin HD tedavisindeki etkinliğini belirlemek için HART, MermaiHD ve PRIDE-HD gibi büyük, çok merkezli randomize çalışmalar yapılmıştır (68).

Çalışmalar sonucu pridopidinin motor fenomenlerden istemsiz hareketler üzerine birçok olumlu etkisi görülmüştür (69). PTB2 bir 8-hidroksikinolin ligandıdır, demir, çinko ve bakırın şaperonu (taşıyıcı protein) olarak görev yapar. Demir, çinko

ve bakır birikimi mHTT birikimini de arttıracığından PTB2 tedavide hedef marker olabilir ve HH patolojisinin önlenmesinde önemli rol oynayabilir. PTB2 tedavisinin özellikle kognitif bulgularla korele edildiği birçok umut vaat edici çalışma bulunmaktadır (70).

Sistinozis tedavisinde kullanılan sisteamin, beyin kaynaklı nörotrofik faktörü (BDNF) arttırdığı gösterilmiştir, özellikle hastalığın motor bulguları ile korele edildiği çalışmalar bulunmaktadır (11,70). Fosfodiesteraz 10A (PDE10A) nın hastalığın presemptomatik dönemlerden itibaren azaldığının gösterilmesi üzerine bu molekül hedefli klinik tedavi çalışmaları yapılmıştır. cAMP yanıtı element bağlayıcı protein (CREB), önemli bir transkripsiyon faktörüdür ve mHTT nin bu moleküle zarar verdiği düşünülmektedir. PDE10A inhibitörleri ise CREB aktivasyonunu artırır, ancak şu an yapılan klinik çalışmalarda PDE10A inhibitörlerinin etkisi gösterilememiştir. Bu çalışmaların yanı sıra motor bulgularla laquinimod ve cerrahi olarak GPi DBS, kognitif bulgularla latrepirdine, revestatrol gibi ajanlarla tedavi denemeleri devam etmektedir (70).

2.1.10.5. DNA ve RNA hedefleyici tedaviler

HH için en umut vaat eden tedaviler mHTT'nin RNA ve DNA sını hedefleyen tedavilerdir. mRNA sitozolde bulunan protein sentezinde görevli bir molekül olup DNA gibi onarım mekanizmaları ile patojenik açıdan korunmamaktadır. Bu nedenle mHTT'nin mRNA sını hedefleyen tedaviler ile translasyonu azaltmak transkripsiyonu modüle etmek veya geni değiştirmekten daha uygulanabilir ve hedefe yönelik bulunmuştur. mRNA translasyonu azaltmak için üç aracı uygulanabilir, bunlar antisense oligonükleotidler, RNA interferans bileşikleri (RNAi) ve küçük molekül ekleme modulatorleridir. Antisense oligonükleotidlerle (ASO) RNA hedefli tedavilerde umut vaat edici birçok çalışma mevcuttur. ASO lar pre-mRNA ya bağlanan tek sarmallı DNA molekülleridir (71).

İntratekal olarak verilen ASO'lerin RNAase H ların mHTT mRNA sını degrade ettiği gösterilmiştir. Hayvan modellerinin %80 inde mHTT mRNA seviyelerinde sürekli azalma tespit edilmiştir. Striatuma intrakranial enjeksiyon gerektiren ASO'lerin tek uygulamada kalıcı mHTT azalması yapabileceği düşünülmektedir.

DNA hedefli tedaviler RNA hedefli tedavilere göre daha zorlayıcı ancak daha

etkili olabilir ve HH'nin tüm terapötik özelliklerini iyileştirmesi beklenir, ayrıca DNA hedefli tedaviler sadece hastayı değil gelecek nesillerin iyileştirmesi ile ilgili bir olasılık sunabilir. Şu anda araştırılmakta olan iki DNA hedefli gen terapisi çinko parmak proteinleri (ZFP) ve CRISPR/Cas9'dur. CRISPR/Cas9 bakteriyel immün sistemde yabancı DNA'yı yok etmek için kullanılır (11). Çinko parmak proteinleri (ZFP) transkripsiyonel represör protein veya nükleaz gibi aktif elementleri spesifik DNA sekanslarına bağlanıp mHTT ekspresyonunu azaltmayı hedeflemektedir. Hayvan modellerinde yapılan ZFP çalışmalarında protein aktivitesi sonrası organizmaya yabancı protein üretildiği tespit edildiğinden herhangi bir immün reaksiyon oluşup oluşmayacağı bilinmemektedir. Bu nedenle ZFP ile ilgili daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç vardır (11,60). Kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrarlar (CRISPR) ve beraberindeki CRISPR ile ilişkili sistem (Cas) birlikte, yabancı DNA'yı tanıyarak ve yok eder, fragmente DNA'lar Cas sistemi ile tekrar birleştirilir. Bu strateji HH ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda oldukça umut vaat edicidir. Hayvanlar üzerinde yapılan birçok başarılı çalışma sonrasında bu tedavinin artık Huntington hastalarında test edilmeye hazır olduğu bildirilmiştir (60).

2.1.11. Huntington Hastalığı'nda Kortikobulbar Semptomlar

Huntington hastalığında görülen hiperkinetik ve hipokinetik hareket bozuklukları yalnızca ekstremiteleri değil orofaringeal kasları da etkiler, böylece dizartri ve disfaji gibi kortikobulbar semptomlar görülür. Orofaringeal disfaji ve dizartri hastalığın tüm evrelerinde tespit edilebilir ve varyasyon gösterebilir (6).

2.1.11.1. Konuşma Bozuklukları

Konuşma paterni aralıklı olarak hipernazal, monoton, değişken perdeli ve yavaştan hızlıya değişen konuşma temposuna sahip olabilir. "Puh", "tuh", "kuh" gibi hecelerin hızlı ve ses yüksekliğinde fluktuasyon gösteren tekrarları olur. HH'da dizartri insidansı %78 ile 93 arasında değişmektedir ve prevalans bilinmemektedir. HH'da görülen kortikobazal gangliyo-talamokortikal devreyi etkileyen anormal aktiviteden kaynaklanan konuşma bozuklukları hiperkinetik dizartri olarak sınıflandırılır. Hiperkinetik dizartride anlaşılabilirliği etkileyebilecek anormal ses, rezonans, konuşma sesi üretimi ve prozodi görülür (5). HH'da lisan bozuklukları ve afaziden ziyade infranukleer düzeyde kortikobulbar semptom olarak konuşma

bozukluğu görölür. Konuşma bozuklukları geveleyerek ve yavaşlamış konuşma ile giden dizartri, anormal duraksamalar ve sözel akıcılıkta ilerleyici azalmaları içerir. Konuşmayı infranükleer düzeyde dil, çene, dudaklar, gırtlak, yumuşak damak ve farenks oluşturur. Huntington hastalarında takiplerde konuşma bozukluklarında bu parametreler periyodik olarak dil konuşma terapistleri ile beraber değerdendirilmelidir. Terapistler tarafından nefesli ses, rezonans, artikölasyon gibi özellikler değerdendirilerek infranükleer düzeyde konuşma ile ilgili bilgi edinilebilir (5,72).

HH'da hastalığında mevcut konuşma bozukluğuna kognitif yıkım ve davranışsal semptomlar da eklendiğinde hastada iletişim bozukluğu da önemli bir problem oluşturmaktadır, hastanın sosyal ilişkilere katılımının azaldığı görölür (4) bu da nöropsikiyatrik semptomları indükleyebilir. Huntington hastalığında çoğunlukla hiperkinetik dizartri tarif edilse de hastalığın CAG tekrarı, yaş gibi faktörle kliniğinin heterojenik olabilmesi nedeniyle görölen dizartri ve diğer konuşma bozuklukları da çeşitlilik gösterebilir. Literatürde Huntington hastalığında konuşma bozuklukları ile ilgili tanımlayıcı çalışma yetersiz sayı ve örneklem içermektedir bu nedenle daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu söylenebilir. Dizartri ve diğer konuşma bozuklukları motor semptomların progresyonu ile korele olarak gider (73). Konuşma bozuklukları HH'da kullanılan atipik antipsikotikler ve VMAT-2 inhibitörleri ile de indüklenebilir veya değışebilir. Atipik antipsikotikler ve VMAT-2 inhibitörleri konuşmayı hipokinetik hale getirebilir (73). Antipsikotikler aşırı ses yüksekliği ve perde değışimlerine neden olabilir ve konuşma zamanlamasını bozabilir. Buna karşılık, antipsikotiklerin, sesli harf artikölasyonunda hafif bir iyileşme sağladığı da gösterilmiştir (74).

2.1.11.2. Yutma Bozuklukları ve Disfaji

Yutkunma ile bolusun mideye gönderilmesi bir dizi-hızlı sıralı kas kasılması ile mümkündür. Bolusu itmek için faringeal kas sisteminin kasılması, vokal kordu kapatarak hava yolunu koruması ve laringeal vestibül üzerinde epiglottik sapma oluşturmaları gerekir (75).

Disfaji herhangi bir bolusun ağızdan mideye transferinde oral, faringeal ya da özefagial düzeyde oluşan anormallik olup, ağırlı yutma, yutarken öksürme veya boğulma, aspire etme gibi semptomları içerir. Disfaji sonucunda malnütrisyon, dehidratasyon ve aspirasyon pnömonisi gibi komplikasyonlar görülür. Aspirasyon pnömonisi HH'da mortalite nedenlerinin yaklaşık %55'ini oluşturur. Disfaji Huntington hastalarında %35,2-71 oranlarında görülür. Hızlı yeme anlamına gelen taşifaji ise Huntington hastalarında koreiform hareketler nedeniyle disorganize ve istemsiz dudak ve dil hareketlerine bağlı görülebilir ve bolusun oral kaviteden farinkse uygunsuz geçişine neden olarak aspirasyonu indükleyebilir.

Taşifajinin bir diğer nedeni ise kognitif yıkıma bağlı bilişsel inhibisyon eksikliği olabilir, hastaların beslenme hızı artar, yutmayı koordine etmek için kognitif yeteneği bozulur. Koreiform hareketlere bağlı hiperekstansiyona gelen boyun ve gövde de aspirasyonu tetikleyebilir. Koreiform hareketlerin bozduğu bolus kontrolü sadece taşifaji ve aspirasyona değil oral ve faringeal rezidü oluşumuna da neden olur (6,76). Yutma bozuklukları HH'da erken evrelerden itibaren görülebilir, bu nedenle dil konuşma terapistleri ile periyodik olarak değerlendirilmelidir. Yutma ile ilgili değerlendirilecek parametreler ilgili motor beceriler, yutma esnasında solunum durumu, ağız dış sağlığı ve hastanın beslenme durumunu içermelidir. Bazı durumlarda koreyi tedavi etmek yutmayı iyileştirebilirken, kore için kullanılan semptomatik tedaviler sedasyon, dikkat eksikliği, parkinsonizm gibi yan etkileri nedeniyle yutmayı kötüleştirebilir (47).

Huntington hastalarında yutma değerlendirilmesi gerektiğinde Videofloroskopik yutma çalışması (VFSS) ile yapılabilir böylece minimal aspirasyonlar dahi tespit

edilebilir. VFSS radyoloji ile koordineli yapılır, baryum madde kullanılarak dil konuşma terapisti tarafından bolus hacim ve kıvamı kademeli olarak verilerek oral, faringeal ve özefagial süreci radyolojik olarak dökümente eder (5).

2.1.12. Huntington Hastalığında Kortikobulbar Rehabilitasyon

HH'da kanıtlanmış ve klinik uygulamaya geçmiş olan herhangi bir modifiye edici tedavi bulunmamaktadır (60). Modifiye edici tedavilerin bulunmaması özellikle ilaç tedavisi olmayan semptomlar için fizyoterapi ve rehabilitasyonun önemini arttırmaktadır (4).

Fizyoterapi ve rehabilitasyonun etkilerini anlatan ilk derleme 2003 yılında Bilney ve arkadaşları tarafından gösterilmiş, düşük kanıt düzeyinde fayda olduğu ve daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Derlemede denge, kas gücü ve esneklik için fiziksel terapinin yanında konuşma ve yutma bozuklukları için egzersizler ve meslek terapileri incelenmiştir (77). Son 20 yıllık süreçte fizyoterapi ve rehabilitasyonlar ile ilgili çalışmalar arttırılarak bu uygulamaların günlük aktivite performansını, işlevi, bilişsel fonksiyonu ve yaşam kalitesini iyileştirdiği ve bunların yanında hastalığın yavaş ilerlemesini sağladığı bildirilmiştir (78).

Multidisipliner rehabilitasyonun etkilerini yapısal ve fonksiyonel MRI ile objektif bir şekilde gösteren bazı çalışmalar da mevcuttur. Multidisipliner rehabilitasyona ilişkin randomize kontrollü olmayan bir çalışma oksidatif stresle ilişkili nörodejenerasyonda azalma göstermiştir. Başka bir çalışma ise dorsolateral prefrontal korteks ve sağ kaudat nükleus hacminde artış göstermiştir (79). Göreve özgü yapılan rehabilitasyonun bu etkilerinin kortikal uyarılabilirliği arttırarak nöroplastisiteye bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir (4).

Nöroplastisite beynin değişen koşullar karşısında öğrenilmiş yetenekler ile yapısal ve fonksiyonel olarak adaptasyon yeteneği olarak tanımlanır. Hem insan hem de hayvan modelli çalışmalarda fizyoterapinin beynin nöroplastisite yeteneğini arttırdığını göstermiştir. Hayvan modelli çalışmalarda nöroenez, anjiyenez ve

sinaptogeneizde artış, nörotrofin salınımında artış gösterilmiştir (80). Nöroplastisite fenomeni yaklaşık 50 yıl önce ilk kez tanımlanmış olup, işlevsel ve yapısal plastisite olarak ikiye ayrılır. Nöroplastisite beyin tümörünün çıkarılması ve inme sonrası dönemde, Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi nörodejenatif hastalıklarda bulguların iyileşmesini, progresyonun yavaşlamasını, beyindeki lezyon yükü ile semptomların uyumsuzluğunu açıklar (81). HH'da nöroplastisite TRACK-HD çalışmasında gösterilmiş olup presemptomatik evredeki hastaların klingenini ile uyumsuz olarak yapısal MRG de görülen patolojilerin nöroplastisite etkisi ile kompanse edildiği vurgulanmıştır (36).

Moleküler ve hücreseel seviyede nöroplastisite kısa vadeli plastisite (STP), uzun vadeli (LTP) ve uzun süreli güçlenme depresyonu (LTD) olarak oluşur. LTP indüksiyonu için en önemli yapı hipokampus olup, hipokampusun CA1 bölgesinde NMDA reseptörünün aktivasyonu gerekir. Hipokampus öğrenme ve bellek için subgranüler zonda nöral kök hücre üretir. Ayrıca GABAerjik inhibitör iletim ve moleküler düzeyde gliko-3 β sentaz kinazın da sinaptik plastisitede rol oynadığı, nörodejenatif hastalıklarda aktivitesinin bozulduğu bilinmektedir. Nörodejenatif hastalıklarda beta- amiloid ve alfa-sinüklein birikimi, tau agregatlarının oluşumu BDNF, NGF ve glial kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) gibi nörotrofik faktör salınımı bozarak yine sinaptik iletimi engeller ve sinaptogenezin bozulmasına neden olur (81).

Egzersiz ve fizyoterapinin BDNF, IGF-1, GDNF gibi faktörleri arttırdığı, sinaptik aktivasyonu ve hipokampal nörojenezi arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (82).

Kortikobulbar rehabilitasyonun etkileri moleküler ve nörokimyasal düzeyde objektif olarak henüz ölçülmemiştir ve bununla ilgili çalışmaya ihtiyaç vardır. Kortikobulbar rehabilitasyon ve etkileri 2020 yılında Burnip ve arkadaşları tarafından derlenmiş olup, sekiz çalışma incelenmiştir. Günümüze kadar gelen bu sekiz çalışmadan dördünde multidipliner rehabilitasyon, ikisinde ev egzersizi, bir tanesi ayaktan tedavi kliniğinde rehabilitasyon, bir tanesi ise ev ziyaretleri ile egzersiz programı içermektedir. Giddens ve arkadaşları tarafından verilen ev egzersizlerinde günde iki kez oral motor labial ve dil kökü direnç egzersizleri, solunum egzersizleri ve fonasyon egzersizleri mevcuttu. Hastaların kranial sinir muayenesi ve fonasyon

sürelerinde belirgin gelişme gözlemlendi yine hastaların bir kısmında disfaji semptomlarında belirgin gerileme görüldü (4). Piira ve arkadaşları tarafından 37 erken-orta evre Huntington hastasında yapılan prospektif vaka serisinde hastalara günde 3 kez kas güçlendirme egzersizi ve konuşma-yutma egzersizleri üç haftalık bloklar halinde verilerek hastaların UHDRS skorları, 6 dakikalık yürüme süreleri, kognitif fonksiyon gibi parametreler değerlendirilmiş yürüme fonksiyonu, denge, anksiyete, depresyon, yaşam kalitesi ve vücut kitle indeksinde önemli iyileşmeler görülmüştür ancak kognitif semptomlarda belirgin düşüş gösterilmiştir (83). Mevcut çalışmalar kortikobulbar rehabilitasyonun hem kortikobulbar semptomlar üzerine hem de motor ve davranışsal bulgular üzerine etkisi açısından umut vaat edicidir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Bu çalışmaya, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Huntington Hastalığı Polikliniği'ne başvurmuş olan, 18 yaş ve üzeri, Hareket bozuklukları uzmanı tarafından değerlendirilmiş, genetik testte CAG tekrar sayısı 39 ve üzeri olan Huntington hastalığı tanısı almış 40 birey katılmıştır. Çalışma Nisan 2022- Nisan 2023 tarihleri arasında yapılmış olup, çalışmaya katılacak hastaların yazılı onamları alınmıştır. Çalışmanın örneklem büyüklüğü daha önce yapılan benzer çalışmalardaki örneklem büyüklükleri ve Huntington hastalığının seyrek oluşu göz önüne alınarak belirlenmiştir.

Hastalar için araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 1- Klinik ve genetik inceleme ile doğrulanmış HH tanısı olmak
- 2- 18 yaş ve üzeri olmak
- 3- Verilen ev egzersizlerini yapabilecek ve egzersizlere koopere olabilecek motor, kognitif ve psikiyatrik profile sahip olmak
- 4- 6 aylık egzersiz süresinde (iki muayene arası geçen süre) ilaç değişimi yapılmamış olmak

Hastalar için araştırmadan dışlanma kriterleri:

- 1- Çalışmaya katılamayacak derecede olan kognitif yıkım veya psikiyatrik profil
- 2- Egzersizi tolere edemeyecek kadar mevcut olan motor semptomlar
- 3- Egzersize düzenli devam edemeyecek olanlar
- 4- Konuşma ve yutma ile ilgili ek patolojiye sahip olan bireyler
- 5- Bilinen ek nörodejeneratif hastalığı mevcut olan bireyler

Çalışmamız Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra, çalışmaya katılacak hastalardan da yazılı onam alınarak başlatılmıştır. Çalışmaya katılan hastalar 0. Ayda ve 6. Ayda ölçümler için çağırılmış olup, belli aralıklar ile telefon üzerinden ve görüntülü görüşme üzerinden aranarak egzersizlere kooperasyonları kontrol edilmiştir.

Egzersizler sonrası 6. Ayda rutin poliklinik kontrolünde bakılan aşağıdaki tekrarlanmış olan parametreler ve 0. Ay ile karşılaştırılmıştır.

1. Konuşma ve yutma ile ilgili parametreler (farklı kıvamlarda yutma esnasında yutma refleksi, larinks elevasyonu, yutma esnasında ses değişimi, saturasyon değişimi, öksürük olup olmadığına bakılması, oral rezidü, takılma hissi olup olmadığına bakılması; konuşma esnasında nefesli ses, gergin ses, boğuk ses, gürlük, perde, konuşma hızı, diadokinetik hız, artikülatörlerde korea, konuşma anlaşılabilirliğinin değerlendirilmesi)
2. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)-Toplam motor skor ölçeği
3. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)-Davranışsal ölçek
4. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)-Bağımsızlık ölçeği
5. Medikal tartı ile kilo, vücut kitle indeksi, yağ oranı
6. Ardışık el vurma testi

Hastaların konuşma ve yutma parametreleri 0. Ayda Uzman Dil Konuşma Terapistleri (DKT) tarafından değerlendirilmiştir. İki uzman DKT tarafından, American Speech-Language-Hearing Association yayınları baz alınarak ve literatür taraması yapılarak Huntington Hastaları için konuşma ve yutma ölçeği oluşturulmuştur. Mevcut nörodejeneratif hastalığın yol açabileceği kognitif yıkımda göz önünde bulundurularak değerlendirme ölçeği ve egzersiz programlarının kolay ve anlaşılabilir olması hedeflenmiştir.

İki uzman DKT dışında beş uzman DKT tarafından objektif olarak görüş alınmıştır. Ölçek öncesi on HH bireyde parametreler değerlendirilip revizyon yapılmıştır (Ayrıntılı bilgi için bkz. www.asha.org/publications/).

HUNTINGTON'DA YUTMA DEĞERLENDİRMESİ

	Yutma refleksi	Larynx elevasyonu	SpO ₂ değişimi	Oral rezidü
1 çay kaşığı su				
Bardaktan bir yudum su				
Ardışık su içme				
Yoğurt				
Bisküvi				

HUNTINGTON'DA KONUŞMA DEĞERLENDİRMESİ

Maksimum a fonasyonu	Yeterli	Yetersiz	1. Deneme sn 2. Deneme sn 3. Deneme sn
Nefesli ses	Var	Yok	
Boğuk ses	Var	Yok	
Gag refleksi	Normal	Hiper	Hipo
Artikülatörlerde kore	Var	Yok	
Konuşma hızı	Yavaş	Normal	Hızlı

Şekil 3.1. Çalışmamızda kullanılan Huntington hastalarında konuşma ve yutma ölçeği

Hastaların motor bulguları 0. Ayda Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS) (29) ve ardışık el vurma testi (84) kullanılarak değerlendirilmiştir. Egzersiz programı sonrası 6. Ayda ölçülen parametreler tekrar edilerek karşılaştırılmıştır. Tüm hastaların medikal tartı ile kilo, yağ oranı ve vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümleri yapılarak 0. Ay ve 6. Ay karşılaştırılmaları yapılmıştır.

3.2. KORTİKOBULBAR REHABİLİTASYON EGZERSİZ UYGULAMALARI

Belirtilen dahil edileme kriterlerini karşılayan ve yazılı onamları alınan hastalara Uzman DKT tarafından belirlenmiş yutma fonksiyonları için eforlu yutma, dirençli dil kökü egzersizi, Masako egzersizi ve çene germe egzersizi verilmiştir. Konuşma fonksiyonları için over artikülasyon, uzun A fonasyonu, ses glidingleri haftanın 7(yedi) günü, günde 2(iki) kez olacak şekilde verilmiştir.

3.2.1. Yutma Egzersizleri

3.2.1.1. Eforlu yutma egzersizi

Hastanın ağzına bir kaşık yarı katı (yoğurt, puding) kıvamda yiyecek alması daha sonra ağzını sıkıca kapatması gerekir. Daha sonra ağzında kocaman bir parça varmış gibi güçlüce lokmayı yutar.

3.2.1.2. Masako egzersizi

Hastanın dilinin ucunu dişlerin arasından sadece tükürük salgısı ile yutkunması gerekir. Egzersiz 3 ile 5 arasında tekrarlanır.

3.2.1.3. Dirençli dil kökü egzersizi

Hastanın dil ucu üst ve alt dişlerin arakasına koyulur ve sonrasında 5 er saniyelik periyotlar ile itilir ve bırakılır. İşlem art arda 15 kez tekrarlanır, 15 tekrarlık

egzersiz periyotları üst ve alt dişler için ayrı ayrı yapılmalıdır. Egzersiz abeslang ya da demir çubuk yardımı ile de yapılabilir.

3.2.1.4. Çene germe egzersizi

Hastanın iki parmağını ağza yan olarak yerleştirip ağzını olabildiğince açarak ortalama 90 saniye beklenmesi gerekir. Bu egzersiz bir kez tekrarlanır.

3.2.2. Konuşma Egzersizleri

3.2.2.1. Over Artikülasyon Egzersizi

Hasta her gün günde 2 kez fonksiyonel ifadeleri (merhaba, günaydın, nasılsın, iyi geceler, iyiyim, acıktım, susadım, afiyet olsun, hoşça kal) maksimum ses şiddeti ile okur.

3.2.2.2. Uzun A Fonasyon Egzersizi

Hasta günde 2 set ve her bir sette 15 kez olacak şekilde ağzını maksimum boyutta açarak yapabileceği maksimum şiddet ve uzunlukta ancak aynı tonda “AAA” sesi çıkarır ve o anda saniye cinsinden süre kaydeder.

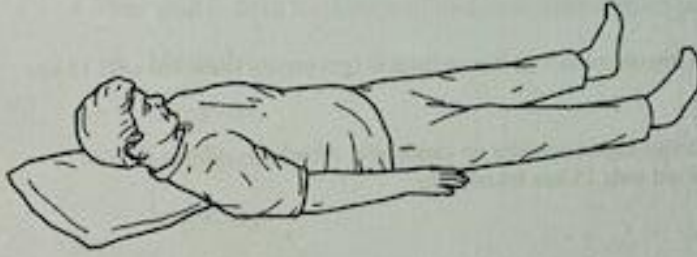
3.2.2.3. Ses Glidingleri

Hasta her gün 2 set 15 tane uzun “AAAA” egzersizi (maksimum şiddette), 2 set 10 tane kalından inceye “AAAaaaaa” egzersizi, 2 set 10 tane inceden kalına “aaaaAAA” egzersizi yapar. Bunları yaparken ağzınızı kocaman açarak (boğazınızı acıtmadan) maksimum şiddette yapmaya özen göstermesi gerekir.

1. EFORLU YUTMA

- 1) Ağzınıza bir kaşık yoğurda/pudingi alın.
 - 2) Ağzınızı sıkıca kapatın.
 - 3) Ağzınızda kocaman bir parça varmış gibi güçlüce lokmayı yutun.
- (Günde 2 kez)

2. SHAKER EGZERSİZİ



Sırt üstü uzanın. Ellerinizi iki yanınıza koyun. Bacaklarınızı rahatça düz uzatın. Omuzlarınız ve başınız aynı hizada ve düz olmalıdır.

Bu egzersizi yaparken devamlı olarak yavaşça nefes aldığınızdan emin olun. Nefesinizi tutmayın.

Egzersize başlayalım.

1. Omuzlarınızı düz tutarak yalnızca başınızı kaldırın.
30 saniye boyunca ayak parmak uçlarınıza bakın. 1 dk dinlen
30 saniye boyunca ayak parmak uçlarınıza bakın. 1 dk dinlen
30 saniye boyunca ayak parmak uçlarınıza bakın. 1 dk dinlen
2. Daha sonra aynı pozisyonda 30 kez başınızı indirin kaldırın.

(Günde 2 kez)

Toplam 3 set

Şekil 3.2. Çalışmamızda kullanılan Huntington hastalarına verilen yutma egzersizleri



3. MASAKO EGZERSİZİ



Dilinizin ucunu dişlerinizin arasında tutarak yutkunun. Bunu sadece tükürüğünüz ile yapın. Yiyecek ile denemeyin. 3-5 kez yaptıktan sonra su içerek ağzınızı nemlendirebilirsiniz. Terapistiniz su içmeyi sizin için yasakladıysa pamuğu suya batırıp ağız içini nemlendirebilirsiniz. (Günde 2 defa 15 kez)

4. DİRENÇLİ DİL KÖKÜ EGZERSİZLERİ

- Dil ucunu üst dişlerin arkasına koyun sonra 5 sn itin ve bırakın (gevşeyin). Bunu ard arda 15 kez tekrarlayın.
- Dil ucunu alt dişlerin arkasına koyun sonra 5 sn itin ve bırakın (gevşeyin). Bunu ard arda 15 kez tekrarlayın.
- Ya da abeslang (tahta çubuk/demir kaşık) yardımı ile yapılabilir. Abeslangi dilimiz ile 5 sn boyunca kuvvetlice itin. Bunu ard arda 15 kez tekrarlayın.

(Günde 2 kez)



5. ÇENE GERME EGZERSİZİ

İki parmağınızı ağza yan olarak yerleştirip ağızınızı olabildiğince açarak 90 sn bekleyin. (Günde 2 kez)

Şekil 3.3. Çalışmamızda kullanılan Huntington hastalarına verilen yutma egzersizleri (devam)

- Her gün 2 set 15 tane uzun “AAAA” egzersizi (maksimum şiddette)
- Her gün 2 set 10 tane kalından inceye “AAAaaaaa” egzersizi
- Her gün 2 set 10 tane inceden kalına “aaaaAAA” egzersizi

Bunları yaparken **ağzınızı kocaman açarak** (boğazınızı acıtmadan) maksimum şiddette yapmaya özen gösterin.

- Her gün 2 defa fonksiyonel ifadeleri **maksimum ses şiddeti** ile okuyun:
 - Merhaba
 - Günaydın
 - Nasılsın?
 - İyi geceler
 - İyiyim
 - Acıktım
 - Susadım
 - Afiyet olsun
 - Hoşçakal

Şekil 3.4. Çalışmamızda kullanılan Huntington hastalarına verilen konuşma egzersizleri



EGZERSİZ 2 : Aşağıda “h” harfi ile başlayan kelimeleri, ifadeleri ve cümleleri rahat ve yumuşak bir sesle söyleyiniz.

H



HOHLAMA
SESİ

Hak	Hırsız
Hoş	Heykel
Hür	Hayalet
Hece	Heyecan
Hüzün	Hemşire
Horoz	Hindistan
Helva	Hastane
Hızlı	Hediye

Hala hanım

Hızlı hafız

Harap halk

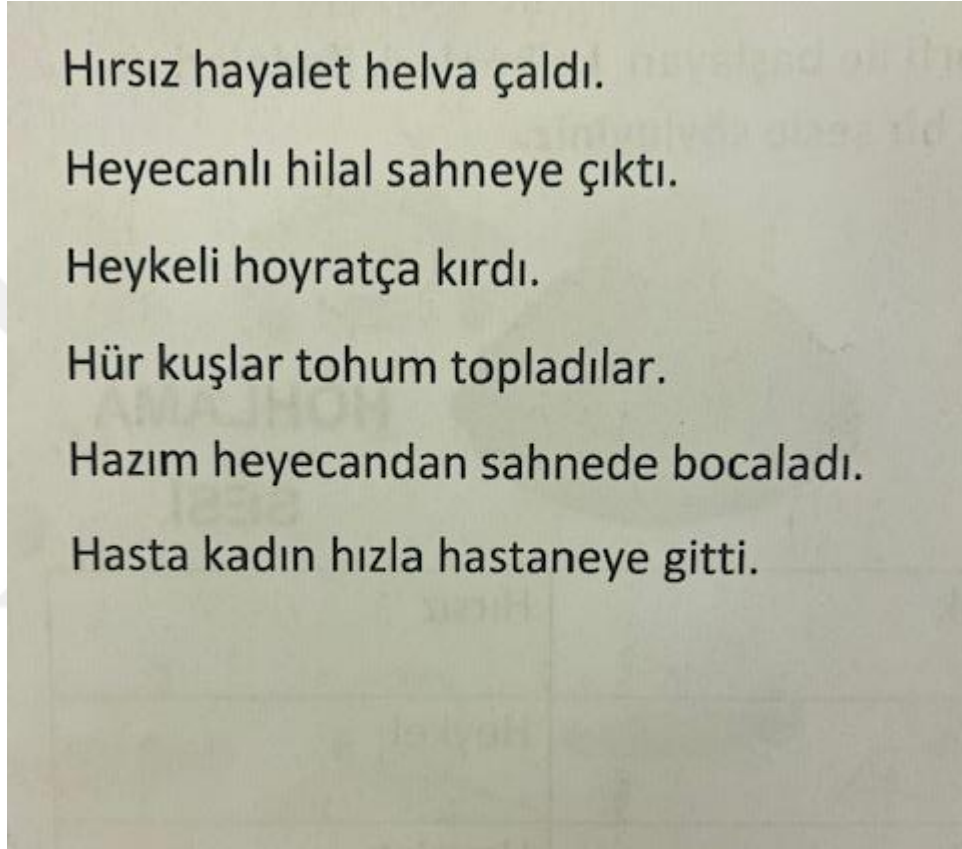
Hilal hanım

Hintli hokeyci

Hangi horoz ötmedi?

Şekil 3.5. Çalışmamızda kullanılan Huntington hastalarına verilen konuşma egzersizleri (devam)

Şekil 3.6. Çalışmamızda kullanılan Huntington hastalarına verilen konuşma



egzersizleri (devam)

3.3. DEĞERLENDİRME İÇİN KULLANILAN TESTLER

3.3.1. Yutma Değerlendirmeleri

Kullanılan ölçekte ölçekte yutma değerlendirmesi sıvı, yarı katı ve katı gıdalar ile yutma esnasında, yutma refleksi, larinks elevasyonu, ses değişimi, yutma esnasında öksürük, solunum hızı ve saturasyon değişikliği, yutma sonrasında oral rezidü miktarı ölçümü değerlendirilerek yapılmıştır.

3.3.2. Konuşma Değerlendirmeleri

Kullanılan ölçekte konuşma değerlendirmesi maksimum a fonasyonu, nefesli ve boğuk ses, artikulatorlerde kore, gag refleksi ve konuşma hızı değerlendirilerek var-yok/ yeterli-yetersiz ölçütleri ile belirlenmiştir. Maksimum a fonasyonu ölçümü hastalara, hasta dik oturur pozisyonda terapist tam karşıdayken, 2 farklı kişi tarafından ayna anda kronometre tutularak 3 denemede gerçekleştirilmiş olup hastaların “A” sesini en yüksek perdede çıkararak süre ölçümleri ve ölçülen üç sürenin aritmetik ortalaması alınarak belirlenmiştir.

3.3.3. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)

Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS), Huntington Çalışma Grubu tarafından 1996 yılında geliştirilmiş, hastalığın klinik ve progresyonunun değerlendirilmesini sağlayan geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanan bir ölçektir. Altı adet alt başlık içermektedir ve bunlar motor değerlendirme, kognitif değerlendirme, davranışsal değerlendirme, fonksiyonel değerlendirme, bağımsızlık değerlendirmesi, toplam fonksiyonel kapasite değerlendirmesinden oluşur. Çalışmamızda UHDRS ölçeğinin motor, davranışsal ve bağımsızlık değerlendirilmesi ölçütleri kullanılmıştır (29).

3.3.3.1. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)-

Total motor skor

Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)-Total motor skor ölçeği 31 maddeden oluşur ve her bir madde 0 ile 4 arasında puanlanır. Total motor skor puanı 0-124 arasında değişmekte ve yüksek puanlar motor semptomların şiddeti ile doğru orantılı olmaktadır. 31 madde, yatay ve dikey yönlerde oküler takip, seğirme başlatma, seğirme hızı ve dizatri, dil dışarda tutma süresi, sağ ve sol ellerle parmak vurma, pronasyon supinasyon testi, luria testi, rijidite ile gövde, ekstremiteler, yüzde kore ve distoninin yanı sıra vücutta bradikinezi, normal ve tandem yürüyüş ile retropulsiyon çekme testi değerlendirilmesini içerir (85).

Tablo 3.1. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)-Total motor skor

Oküler Takip	0-4 puan
Seğirme Başlatma	0-4 puan
Seğirme Hızı	0-4 puan
Dizartri	0-4 puan
Dil Çıkarma	0-4 puan
Parmakları Vurma	0-4 puan
El Pronasyon/ Supinasyon	0-4 puan
Luria (Yumruk- El Avuç İçi Testi)	0-4 puan
Sertlik - Kollar	0-4 puan
Bradikinezi- Gövde	0-4 puan
Maksimal Distoni	0-4 puan
Maksimal Kore	0-4 puan
Yürüyüş	0-4 puan
Tandem Yürüyüş	0-4 puan
Retropulsiyon Çekme Testi	0-4 puan

3.3.3.2. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)- Davranışsal ölçek

Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)- Davranışsal ölçek 0-51 puanlar arasında değerlendirilir ve yüksek puanlar davranışsal semptomların şiddeti ile doğru orantılıdır. Bu ölçek ile duygudurum, davranışsal özellikler, psikoz varlığı ve şiddeti ile obsesyon ve kompulsif özellikler sorgulanır (29).

Tablo 3.2. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)- Davranışsal Ölçek

Depresif Duygudurum	0-4 puan
Perseveratif/ Obsesif Düşünce	0-4 puan
Kompulsif Davranış	0-4 puan
Sanrılar	0-4 puan
Varsanılar	0-4 puan

3.3.3.3. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)- Bağımsızlık Ölçeği

Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)- Bağımsızlık Ölçeği 10-100 puanlara arasında değerlendirilir. Bu ölçekte diğer ölçeklerin aksine yüksek puan skoru hastanın bağımsızlık derecesinin yüksek olduğunu gösterir.

100 puan hastanın özel bakıma ihtiyacı olmadığını, 90 puan zor görevlerden kaçınılması durumunda fiziksel bakım gerekmediğini, 80 puan hastalık öncesi istihdam düzeyinde değişiklik olduğunu ve ev işlerine ve mali konulara destek gerektiğini, 70 puan banyo, bazı ev işleri ve mali kaynakları yönetmede beceriksizlik geliştiğini, 60 puan giyinme, tuvalet, banyo yapmak için minör yardım gereksinimi ve yemeğin küçük parçalara ayrılma gereksinimini, 50 puan 24 saatlik gözlem gerektiğini, 40 puan kronik bakım gereksinimini, 30 puan destek gereksiniminin arttığını, 20 puan hastanın konuşma ve yutma problemleri yaşadığını, 10 puan ise tüple beslenmesi gereken yatağa bağımlı profili gösterir (29). Çalışmaya bu nedenle bağımsızlık skoru 20 ve üzeri puanda hasta grubu alınmıştır.

Tablo 3.3. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)-Bağımsızlık ölçeği

Özel bakıma ihtiyacı yoktur	10
Zor görevlerden kaçınılması durumunda fiziksel bakım gerekmez	0
	09
	0
Hastalık öncesi istihdam düzeyi değişir veya biter, ev işlerini hastalık öncesi seviyede yerine getiremez, mali destek gerekebilir	08
	0
Banyo, bazı ev işleri (yemek pişirme ve bıçak kullanma), sürüş sona erer; mali kaynakları yönetemez	07
	0
Giyinme, tuvalet, banyo yapmak için minör yardım gerekir, yemek küçük parçalara ayrılmalıdır	06
	0
24 saat gözetim gerekir, tuvalet, banyo yapmak, yemek yemek destek gerektirir	05
Kronik bakım şarttır, diyet sıvıya sınırlı bir şekilde kendini besleyebilir	

040

Hasta banyoda, tuvalette, yemek yerken bakım verene çok az destek verir

030

Konuşamaz, beslenmelidir

020

Tüple beslenir, yatağa bağımlıdır

010

3.3.4. Ardışık El Vurma Testi

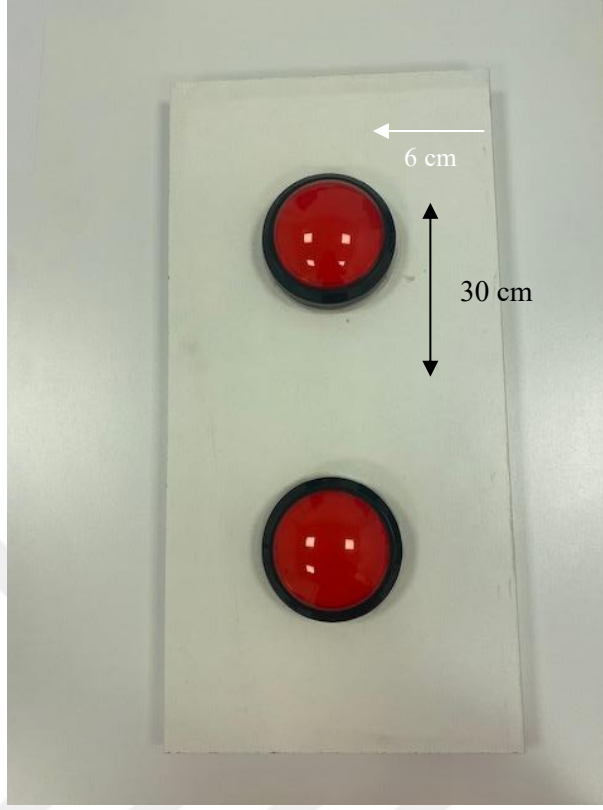
Huntington hastalığında mevcut kliniği ve progresyonu değerlendirmek için kullanılan UHDRS, klinisyenin muayene gözlemine göre puanlandırılan bir ölçek olup, tamamen objektif ve hızlı sonuçlar vermeyebilir. Bu nedenle standart değerlendirme yöntemlerine ek olarak klinik fenotipin daha hızlı ve objektif değerlendirilmesine yönelik ek yöntemler gerekebilir (84). Bunların yanı sıra HH da motor bulgular sadece kore değil, akinezi ve bradikineziyi de içerebilir (86).

Yapılan az sayıda çalışma HH'da motor fenotipin kantitatif olarak değerlendirilmesi için çeşitli testler kullanıp, belli mesafe aralarında hastaların motor hareketlerinin süresi ve cevabını incelemiştir (87). Van Vugt ve arkadaşları hastaların 6,5 cm mesafedeki uzaklıkta bir butona el vurma ile HH larının uzun dönem motor hareketleri süresi ve mesafesini değerlendirerek UHDRS ile eş zamanlı değişimi göstermiştir (88). Saft ve arkadaşları ise hastaların bir hedefe vurma şeklinde geliştirdikleri motor test ile 3 yıllık süreçte kaudat atrofi, CAG tekrar sayısı ve UHDRS skorlarını korele bulmuşlardır (89).

Bu nedenle 2007 yılında Michell ve arkadaşları tarafından çalışması yapılan Ardışık El Vurma testi günümüzde birçok hareket bozuklukları kliniği tarafından motor bulguların hızlı ve objektif belirteci olarak kullanılmaktadır. Michell ve arkadaşları tarafından geliştirilen orijinal cihaz merkezleri birbirinden 30 cm uzakta olacak şekilde monte edilmiş 6 cm çapında iki düğmeden oluşur. Hastanın hedefi dönüşümlü olarak sağ ve sol el ile mümkün olan en hızlı şekilde butonlara arka arakaya hafifçe vurmak şeklinde olup, her bir el için 30 saniyelik süre ile ölçümler kaydedilerek, ölçümlerin aritmetik ortalaması alınmaktadır. 178 hastada kullanılan bu cihaz, UHDRS motor skorları ile korele edilmiştir. El vurma esnasında vurma ritmindeki varyabilite ve yorgunluk değerlendirilmiş olup, el vurma esnasındaki yorgunluğun daha iyi değerlendirilebilmesi için el vurma periyotlarının 30 saniyeden 1 dakikaya çıkarılması gerektiği önerilmiştir ve cihaz UHDRS motor skor ile anlamlı ve objektif bulunmuştur (84).

Bu çalışmadan sonra 2014 yılında Collins ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada orijinal ardışık el vurma cihazı kullanılarak 237 hasta üzerinde ardışık el vurma cihazı skorları ile Total Fonksiyonel Kapasite (TFC), UHDRS motor skoru, CAG tekrarı ve hastalık süresinin pozitif korelasyonu gösterilmiştir. Hastaların her bir yaş artışı için ortalama 0,9 el vurma sayısı ve her bir yılda ortalama 5,1 el vurma sayısı azalma gösterdikleri rapor edilmiştir (90).

Bizim çalışmamızda hastaların ardışık el vurma skorları her bir el için birer dakikalık ölçümler ile toplanarak aritmetik ortalaması alınmıştır.



Şekil 3.7. Çalışmamızda kullanılan Huntington hastalarında ardışık el vurma testi cihazı

3.4. VERİ ANALİZİ

Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testiyle varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Yapılan uyum iyiliği testleri sonucunda parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı sürekli veya kesikli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile

ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkların önemliliği ise Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. Parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli veya kesikli sayısal değişkenler yönünden farkların önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ki den fazla bağımsız grup arasındaki farkların önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle incelendi. Tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde post-hoc Tukey HSD veya Dunn-Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanılarak söz konusu farka neden olan grup(lar) tespit edildi. Kategorik verilerin analizlerinde aksi belirtilmedikçe Pearson'un χ^2 testi kullanıldı. 2x2'lik çapraz tablolarda gözelerin en az $\frac{1}{4}$ 'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirilirken beklenen frekansın 5-25 arasında olduğu durumlarda Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi kullanıldı. RxC (satır ya da kolondaki kategorik değişkenlerden en az birinin ikiden fazla sonuçlu olması durumunda) çapraz tablolarda gözelerin en az $\frac{1}{4}$ 'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler Fisher Freeman Halton testi ile incelendi. Kontrol ve egzersiz grupları içerisinde sürekli veya kesikli sayısal değişkenler yönünden egzersiz öncesi ile egzersiz sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Bağımlı t testi veya Wilcoxon işaret testiyle incelenirken kategorik değişkenler yönünden farkların önemliliği McNemar veya Marjinal Homojenlik testleriyle değerlendirildi.

Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı ise Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testiyle araştırıldı. Verilerin analizi IBM SPSS Statistics ver. 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, US) paket programında yapıldı. Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır.

3.5. ÖRNEKLEM GENİŞLİĞİ

Egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası UHDRS puanlarında meydana gelen değişim ile herhangi bir konuşma veya yutma göstergesinde meydana gelen değişim arasında en az 0.50'lik bir korelasyonun % 85 güç ve % 5 yanılma düzeyinde istatistiksel olarak önemliliğini test edebilmek için çalışmaya en az 32 olgunun dahil

edilmesi öngörülmüştür. %25'lik bir potansiyel veri kaybı göz önünde bulundurulduğunda çalışmaya toplam 40 olgunun dahil edilmesi planlanmıştır. 0.50'lik korelasyon katsayısına ise klinik öngörüler doğrultusunda karar verilmiştir. Örneklem genişliği hesaplamaları G*Power 3.1.9.6 (Franz Faul, Universität Kiel, Kiel, Germany) paket programında yapılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan 40 bireyden HH tanılı 25 kişiye egzersiz programı verildi, HH tanılı 15 kişi ise egzersiz programına dahil olmadan kontrol grubu olarak alındı. Egzersiz grubundaki 6 olguda ise kortikobulbar semptomların hızlı progresyonu nedeniyle egzersiz programını tamamlayamadan ek tedavi yöntemlerine geçildi. Egzersiz programını tamamlayan hastalarda herhangi bir yan etki gözlenmedi.

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER VE TANIMLAYICI KLİNİK ÖZELLİKLER

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların demografik ve klinik özellikleri

	n=40
Gruplar	
Kontrol	15 (%37,5)
Egzersiz	25 (%62,5)
Yaş (yıl) *	45,8±10,7
Yaş aralığı (yıl)	21-65
Cinsiyet	
Erkek	19 (%47,5)
Kadın	21 (%52,5)
Geçiş paterni	
Maternal	18 (%45,0)
Paternal	22 (%55,0)
CAG tekrarı **	43,0 (41,0-47,0)
VKİ (kg/m²) *	25,6±4,4
UHDRS TMS *	56,9±29,9
UHDRS Bağımsızlık **	90,0 (72,5-90,0)
UHDRS Davranışsal **	8,5 (2,25-18,0)
Ardışık el vurma toplam *	197,0±62,6

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde ifade edildi.

Tablo 4.1’de çalışmaya dahil edilen tüm olguların demografik ve klinik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler yer almaktadır. Mevcut çalışmada yaşları 21 ile 65 arasında değişen 40 olgunun verileri değerlendirilmiştir. Olguların ortalama yaşı

45,8±10,7 (yıl) olup 19'u (%47,5) erkeklerden, 21'i (%52,5) ise kadınlardan oluşmaktaydı. Olguların 15'i (%37,5) düzenli olarak egzersizlere devam etmezken 25'i (%62,5) egzersiz grubunda yer almaktaydı. Egzersiz grubundaki 6 olgu ise klinik bulguların hızlı progresyonu nedeniyle daha sonraki analizlerde çalışma dışı bırakıldı.

Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların baseline konuşma göstergeleri

	n=40
Nefesli ses	2 (%5,0)
Boğuk ses	14 (%35,0)
Artikülatörlerde kore	23 (%57,5)
Gag refleksi	
Normal	3 (%7,5)
Hipo	24 (%60,0)
Hiper	9 (%22,5)
Max a fonasyonu *	5,1 (2,8-9,4)
Konuşma hızı	
Normal	15 (%37,5)
Yavaş	19 (%47,5)
Hızlı	2 (%5,0)

Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların baseline yutma göstergeleri

	n=40
Yutma refleksi	
Zamanında	26 (%65,0)
Geç	10 (%25,0)
Larinks elevasyonu	
Yeterli	26 (%65,0)
Yetersiz	10 (%25,0)
Saturasyon değişimi	0 (%0,0)
Oral rezidü	
Yok	12 (%30,0)
Hafif	14 (%35,0)
Orta	8 (%20,0)
Ağır	2 (%5,0)

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde ifade edildi.

Tablo 4.2 ve 4.3'de ise çalışmaya dahil edilen tüm olguların baseline (0. Ay) konuşma ve yutma göstergelerine ait tanımlayıcı istatistikler bulunmaktadır.

Tablo 4.4. Düzenli egzersiz yapan grup ile kontrol grubuna göre olguların demografik ve klinik özellikleri

	Kontrol (n=15)	Egzersiz (n=19)	p-değeri
Yaş (yıl) *	46,4±9,1	43,8±11,4	0,484†
Cinsiyet			0,281‡
Erkek	5 (%33,3)	11 (%57,9)	
Kadın	10 (%66,7)	8 (%42,1)	
Geçiş paterni			>0,999‡
Maternal	7 (%46,7)	8 (%42,1)	
Paternal	8 (%53,3)	11 (%57,9)	
CAG tekrarı **	43,0 (41,0-47,0)	44,0 (42,0-48,0)	0,372¶
Ardışık el vurma toplam *	176,6±53,8	213,2±65,8	0,091†

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde ifade edildi. † Student's t testi, ‡ Süreklilik düzeltilmeli χ^2 testi, ¶ Mann Whitney U testi.

Tablo 4.4'te düzenli egzersiz yapan grup ile kontrol grubuna göre olguların demografik ve

klinik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar verilmiştir. Kontrol ve egzersiz grupları arasında sırasıyla; yaş ortalamaları, kadın erkek dağılımı, geçiş paterni, CAG tekrarı ve toplam ardışık el vurma düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).

4.2. 0. AY VE 6. AY DEĞERLENDİRMELERİ

Tablo 4.5. Düzenli egzersiz yapan grup ile kontrol grubuna göre olguların 0. Ay ve 6. Ay beden kitle indeksleri

	Önce	Sonra	p-değeri †¶	Değişim
Kontrol	26,3±4,7	25,1±4,9	0,019	-1,2±1,6
Egzersiz	25,1±4,3	25,7±5,0	0,299	0,6±2,4
p-değeri ‡¶	0,449	0,759		0,025

Tanımlayıcı istatistikler; ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi. † Gruplar içerisinde 0. Ay ve 6. Ay arasında yapılan karşılaştırmalar, Bağımlı t-testi, ‡ Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, Student's t testi, ¶ Bonferroni düzeltilmesine göre $p<0,025$ için (gruplar arasında değişim miktarları yönünden yapılan karşılaştırma hariç) tüm sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 4.5'te düzenli egzersiz yapan grup ile kontrol grubuna göre olguların 0. Ay ve 6. Ay beden kitle indeksleri açısından yapılan karşılaştırmalar gösterilmiştir.

Gruplar arasında 0. Ay ve 6. Ayda ortalama VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark görülmedi ($p=0,449$ ve $p=0,759$). Kontrol grubunda 0. Ayda 6. Aya göre ortalama VKİ istatistiksel anlamlı olarak azalırken ($p=0,019$), egzersiz grubunda VKİ düzeyinde istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte kısmi artış söz konusu idi ($p=0,299$). 0. Aya göre 6. Ayda VKİ düzeylerindeki değişim yönünden ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,025$).

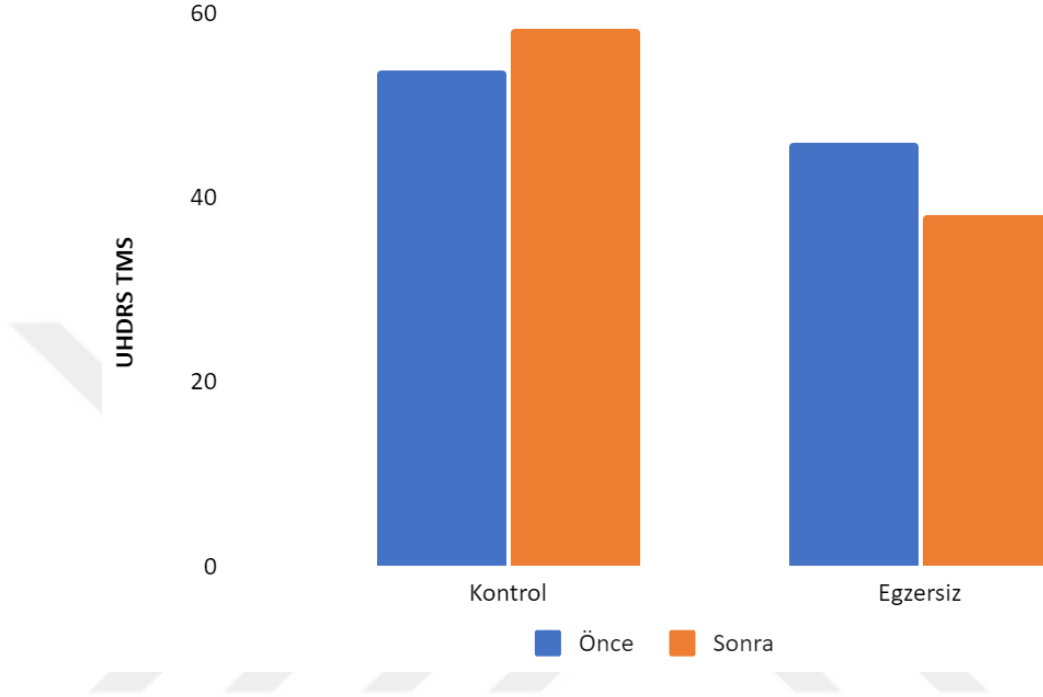
Tablo 4.6. Düzenli egzersiz yapan grup ile kontrol grubuna göre olguların 0. Ay ve 6. Ayda UHDRS skorları

	Önce	Sonra	p-değeri †¶	Değişim
Toplam motor skor *				
Kontrol	53,8±26,1	58,3±23,8	0,032¥	4,5±7,3
Egzersiz	46,0±25,2	38,1±22,1	0,003¥	-7,9±10,1
p-değeri ‡¶	0,384¥¥	0,016¥¥		<0,001¥¥
Bağımsızlık **				
Kontrol	90 (80-90)	50 (30-80)	0,002§	-20 (-60 – -10)
Egzersiz	90 (80-90)	90 (80-100)	0,157§	0 (0 – 0)
p-değeri ‡¶	0,891§§	<0,001§§		<0,001§§
Davranışsal **				
Kontrol	7 (0-18)	8 (4-18)	0,017§	2 (0 – 6)
Egzersiz	5 (3-16)	4 (0-6)	0,004§	-2 (-5 – 0)
p-değeri ‡¶	0,837§§	0,023§§		<0,001§§

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde ifade edildi. † Gruplar içerisinde 0. Ay ve 6. Ay arasında yapılan karşılaştırmalar, ‡ Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, ¶ Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,025$ için (gruplar arasında değişim miktarları yönünden yapılan karşılaştırma hariç) tüm sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ¥ Bağımlı t-testi, § Wilcoxon İşaret testi, ¥¥ Student's t testi, §§ Mann Whitney U testi.

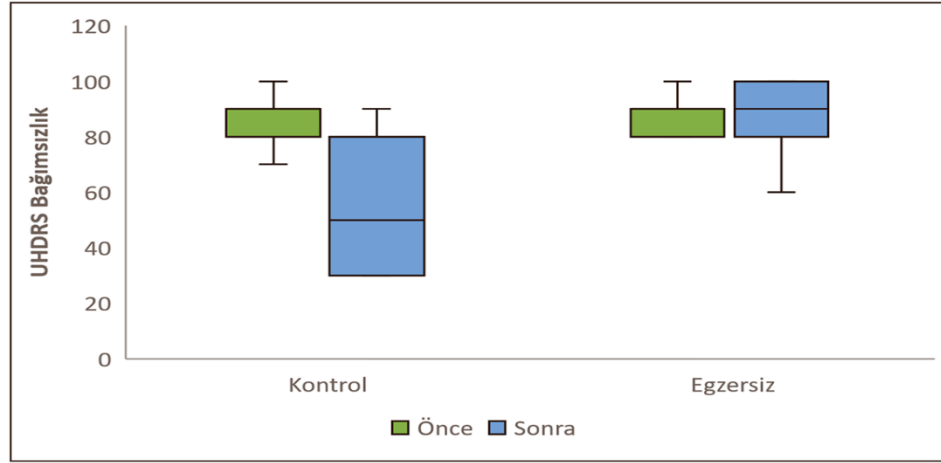
Tablo 4.6'da düzenli egzersiz yapan grup ile kontrol grubuna göre olguların 0. Ay ve 6. Ayda UHDRS skorları açısından yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır. Gruplar arasında 0. Ayda UHDRS TMS yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,384$). Kontrol grubunda 0. Aya göre 6. Ayda UHDRS TMS düzeylerinde artış olmasına karşın söz konusu fark Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,003$). Egzersiz grubunda ise egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası UHDRS TMS düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma söz konusu idi ($p=0,003$).

Altıncı ayda UHDRS TMS düzeyi kontrol grubuna göre egzersiz grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,016$). Ayrıca, 0. Aya göre 6. Ayda UHDRS TMS düzeyinin kontrol grubunda artması ile egzersiz grubundaki azalma arasındaki fark da istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0,001$) (bkz Şekil 4.1).



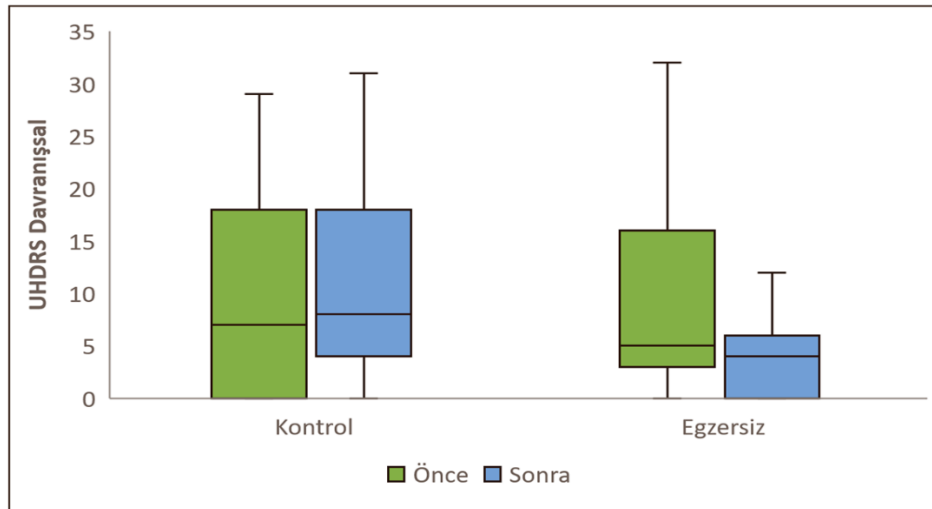
Şekil 4.1. Egzersiz ve kontrol grubunda UHDRS TMS düzeyleri

Gruplar arasında 0. Ayda UHDRS bağımsızlık skorları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,891$). Kontrol grubunda 0. Aya göre 6. Ayda UHDRS bağımsızlık skorunda istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p=0,002$). Egzersiz grubunda ise UHDRS bağımsızlık skorlarında yatay seyir söz konusu idi ($p=0,157$). Altıncı ayda UHDRS bağımsızlık skoru kontrol grubuna göre egzersiz grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Ayrıca, 0. Aya göre 6. Ayda UHDRS bağımsızlık skorunun kontrol grubunda azalması ile egzersiz grubunda stabil seyri arasındaki fark da istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0,001$) (bkz Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Egzersiz ve kontrol grubunda UHDRS Bağımsızlık Skoru değişimi

Gruplar arasında 0. ayda UHDRS davranışsal skorları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,837$). Kontrol grubunda 0. Aya göre 6. Ayda UHDRS davranışsal skorunda istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü ($p=0,002$). Egzersiz grubunda ise UHDRS davranışsal skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma söz konusu idi ($p=0,004$). Altıncı ayda UHDRS davranışsal skoru kontrol grubuna göre egzersiz grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,023$). Ayrıca, 0. Aya göre 6. Ayda UHDRS davranışsal skorunun kontrol grubunda artması ile egzersiz grubundaki azalma arasındaki fark da istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0,001$) (bkz Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Egzersiz ve kontrol grubunda UHDRS Davranışsal Skor değişimi

Tablo 4.7. Düzenli egzersiz yapan grup ile kontrol grubuna göre olguların 0. Ay ve 6. Ayda ardışık el vurma testi göstergeleri

	Önce	Sonra	p-değeri †¶	Değişim
Kontrol	176,6±53,8	165,6±54,7	0,014	-11,0±15,2
Egzersiz	213,2±65,8	236,2±79,7	0,003	23,0±29,1
p-değeri ‡¶	0,091	0,006		<0,001

Tanımlayıcı istatistikler; ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi. † Gruplar içerisinde 0. Ay ve 6. Ay arasında yapılan karşılaştırmalar, Bağımlı t-testi, ‡ Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, Student's t testi, ¶ Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,025$ için (gruplar arasında değişim miktarları yönünden yapılan karşılaştırma hariç) tüm sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Gruplar arasında 0. Ay ardışık el vurma testi düzeyleri istatistiksel olarak benzerken ($p=0,091$), 6. Ayda ardışık el vurma testi düzeyi kontrol grubuna göre egzersiz grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,006$). Kontrol grubunda 0. Aya göre 6. Ayda ardışık el vurma testi düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülürken ($p=0,014$), egzersiz grubunda 0. Aya göre 6. Ayda ardışık el vurma testi düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış söz konusu idi ($p=0,003$). 0. Aya göre 6. Ayda ardışık el vurma testi düzeylerindeki değişimler yönünden de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Tablo 4.8. Düzenli egzersiz yapan grup ile kontrol grubuna göre olguların 0. Ay ve 6. Ayda konuşma göstergeleri

	Önce	Sonra	p-değeri †¶
Nefesli ses			
Kontrol	0 (%0,0)	6 (%40,0)	0,031
Egzersiz	1 (%5,3)	1 (%5,3)	>0,999
p-değeri ‡¶	>0,999¥	0,028¥	
Boğuk ses			
Kontrol	7 (%46,7)	6 (%40,0)	>0,999
Egzersiz	5 (%26,3)	3 (%15,8)	0,500
p-değeri ‡¶	0,383§	0,139¥	
Artikülasyonlarda kore			
Kontrol	9 (%60,0)	9 (%60,0)	>0,999
Egzersiz	12 (%63,2)	13 (%68,4)	>0,999
p-değeri ‡¶	>0,999§	0,882§	

† Gruplar içerisinde 0. Ay ve 6. Ay arasında yapılan karşılaştırmalar, McNemar testi, ‡ Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, ¶ Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ¥ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, § Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi.

Tablo 4.9. Düzenli egzersiz yapan grup ile kontrol grubuna göre olguların 0. Ay ve 6. Ay konuşma göstergeleri – devamı

	Önce	Sonra	p-değeri †¶
Gag refleksi (Hipo/Hiper)			
Kontrol	8 (%53,3)/6 (%40,0)	8 (%53,3)/6 (%40,0)	>0,999¥
Egzersiz	14 (%73,3)/3 (%15,8)	12 (%63,2)/5 (%26,3)	0,317¥
p-değeri ‡¶	0,325¥¥	0,776¥¥	
Max a fonasyonu *			
Kontrol	3,7 (1,9-7,6)	3,8 (1,5-7,7)	0,132§
Egzersiz	6,8 (3,7-10,0)	6,8 (3,5-11,2)	0,343§
p-değeri ‡¶	0,077§§	0,071§§	
Konuşma hızı (Yavaş/Hızlı)			
Kontrol	8 (%53,3)/0 (%0,0)	10 (%66,7)/0 (%0,0)	0,157¥
Egzersiz	9 (%47,4)/2 (%10,5)	2 (%10,5)/1 (%5,3)	0,013¥
p-değeri ‡¶	0,648¥¥	< 0,001¥¥	

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde ifade edildi. † Gruplar içerisinde 0. Ay ve 6. Ay arasında yapılan karşılaştırmalar, ‡ Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, ¶ Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ¥ Marjinal homojenlik testi, § Wilcoxon İşaret testi, ¥¥ Fisher Freeman Halton testi, §§ Mann Whitney U testi.

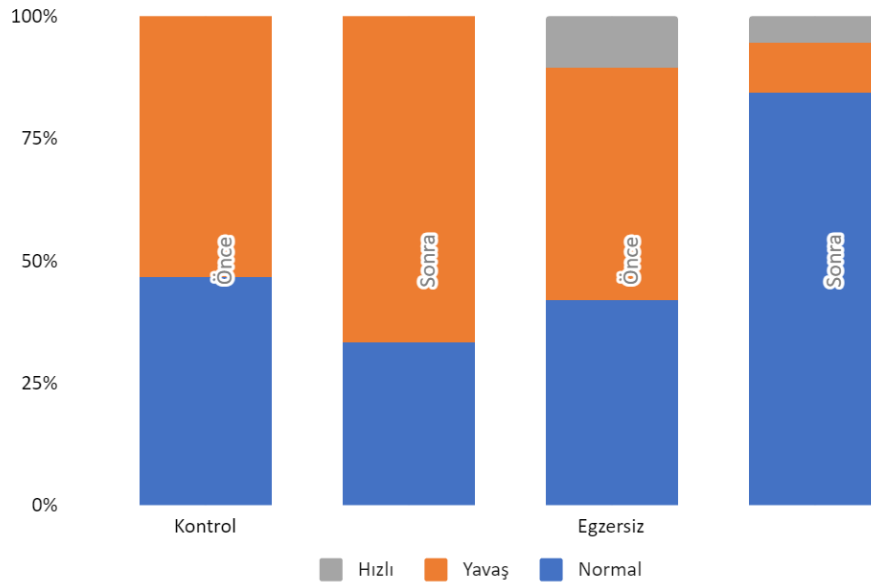
Tablo 4.8 ve 4.9’da düzenli egzersiz yapan grup ile kontrol grubuna göre olguların 0. Ay ve 6. Ay konuşma göstergeleri yönünden yapılan karşılaştırmalar bulunmaktadır.

Gruplar arasında gerek 0. Ay gerekse 6. Ay nefesli ses görülme

sıklıkları yönünden ve gruplar içerisinde 0. Ay ile 6. Ay arasında nefesli ses görülme sıklıkları açısından Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,025$).

Gruplar arasında gerek 0. Ay gerekse 6. Ay boğuk ses görülme sıklıkları yönünden ve gruplar içerisinde 0. Ay ile 6. Ay arasında boğuk ses görülme sıklıkları açısından daa Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,025$).

Gruplar arasında gerek 0. Ay gerekse 6. Ay artikulatorlerde kore görölme sıklıkları yönünden ve gruplar içerisinde 0. Ay ile 6. Ay arasında artikulatorlerde kore görölme sıklıkları açısından Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,025$). Gruplar arasında gerek 0. Ay gerekse 6. Ay Gag refleksinin dağılımı yönünden ve gruplar içerisinde 0. Ay ile 6. Ay arasında Gag refleksinin dağılımı açısından da Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,025$). Gruplar arasında gerek 0. Ay gerekse 6. Ay maksimum a fonasyonu düzeyleri yönünden ve gruplar içerisinde 0. Ay ile 6. Ay arasında maksimum a fonasyonu düzeyleri açısından Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,025$). Gruplar arasında 0. Ay konuşma hızlarının dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,648$). Kontrol grubunda 0. Aya göre 6. Ayda konuşma hızlarının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,157$). Egzersiz grubunda ise 0. Aya göre 6. Ayda konuşma hızlarının dağılımında anlamlı fark olup iyileşme söz konusu idi ($p=0,013$). 6. Ayda konuşma hızı normal olanların oranı kontrol grubuna göre egzersiz grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla, yavaş olanların oranı ise istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$) (bkz Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Egzersiz ve kontrol grubunda konuşma hızı değişimi

Tablo 4.10. 0. Aya göre 6. Ayda konuşma göstergelerindeki değişim yönünden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar

	Kontrol	Egzersiz	p-değeri
Nefesli ses			0,004†
Değişim yok	9 (%60,0)	19 (%100,0)	
Artış	6 (%40,0)	0 (%0,0)	
Boğuk ses			0,191‡
Azalış	3 (%20,0)	2 (%10,5)	
Değişim yok	10 (%66,7)	17 (%89,5)	
Artış	2 (%13,3)	0 (%0,0)	
Artikülatörlerde kore			0,492‡
Azalış	0 (%0,0)	1 (%5,3)	
Değişim yok	15 (%100,0)	16 (%84,2)	
Artış	0 (%0,0)	2 (%10,5)	
Gag refleksi			0,238‡
Azalış	0 (%0,0)	1 (%5,3)	
Değişim yok	15 (%100,0)	15 (%78,9)	
Artış	0 (%0,0)	3 (%15,8)	
Max a fonasyonu *	-0,3 (-0,8 – 0,1)	0,4 (-0,8 – 1,2)	0,147¶
Konuşma hızı			0,003‡
Yavaşladı	2 (%13,3)	1 (%5,3)	
Değişmedi	13 (%86,7)	9 (%47,4)	
Normale döndü	0 (%0,0)	9 (%47,4)	

Tanımlayıcı istatistikler; * medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde ifade edildi. † Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, ‡ Fisher Freeman Halton testi, ¶ Mann Whitney U testi.

Tablo 4.10'da 0. Aya göre 6. Ayda konuşma göstergelerindeki değişim yönünden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar verilmiştir. 0. Aya göre 6. Ayda boğuk ses, artikülatörlerde kore, gag refleksi ve maksimum a fonasyondaki değişimler yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık yoktu ($p < 0,05$). Öte yandan egzersiz grubuna göre kontrol grubunda nefesli ses gözlenen olguların oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p = 0,004$). Aynı zamanda. 0. Aya göre 6. Ayda konuşma hızı yavaşlayan ya da değişmeyenlerin oranı

egzersiz grubuna göre kontrol grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla, konuşma hızı normale dönenlerin oranı ise kontrol grubuna göre egzersiz grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla idi ($p=0,003$).

Tablo 4.11. Düzenli egzersiz yapan grup ile kontrol grubuna göre olguların 0. Ay ve 6. Ayda yutma göstergeleri

	Önce	Sonra	p-değeri †‡¶
Geç yutma refleksi			
Kontrol	3 (%20,0)	7 (%46,7)	0,125¥
Egzersiz	5 (%26,3)	2 (%10,5)	0,375¥
p-değeri ‡¶	>0,999¥¥	0,025¥¥	
Yetersiz larinks elevasyonu			
Kontrol	5 (%33,3)	7 (%46,7)	0,500¥
Egzersiz	4 (%21,1)	1 (%5,3)	0,250¥
p-değeri ‡¶	0,462¥¥	0,011¥¥	
Oral rezidü (Yok/Hafif/Orta/Ağır)			
Kontrol	5 (%33,3)/6 (%40,0) 4 (%26,7)/0 (%0,0)	3 (%20,0)/5 (%33,3) 5 (%33,3)/2 (%13,3)	0,020§
Egzersiz	7 (%36,8)/ 7 (%36,8) 3 (%15,8)/2 (%10,5)	8 (%42,1)/ 8 (%42,1) 2 (%10,5)/1 (%5,3)	0,346§
p-değeri ‡¶	0,705§§	0,270§§	

† Gruplar içerisinde 0. Ay ve 6. Ayda arasında yapılan karşılaştırmalar, ‡ Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, ¶ Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ¥ McNemar testi, § Marjinal homojenlik testi, ¥¥ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, §§ Fisher Freeman Halton testi.

Tablo 4.11'de düzenli egzersiz yapan grup ile kontrol grubuna göre olguların 0. Ay ve 6. Ayda yutma göstergeleri yer almaktadır.

Gruplar arasında 0. Ayda geç yutma refleksi görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,999$). Kontrol grubunda. 0. Aya göre 6. Ayda geç yutma refleksinde artış gözlenmesine rağmen söz konusu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,125$). Egzersiz grubunda ise. 0. Aya göre 6. Ayda geç yutma refleksinde azalma gözlenmesine rağmen söz konusu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,375$). 6. Ayda geç yutma refleksi egzersiz grubuna göre kontrol

grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha sık gözlenmekteydi ($p=0,025$).

Gruplar arasında 0. Ayda yetersiz larinks elevasyonu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,462$). Kontrol grubunda. 0. Aya göre 6. Ayda yetersiz larinks elevasyonunda artış gözlenmesine rağmen söz konusu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,500$). Egzersiz grubunda ise. 0. Aya göre 6. Ayda yetersiz larinks elevasyonunda azalma gözlenmesine rağmen söz konusu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,250$). 6. Ayda yetersiz larinks elevasyonu egzersiz grubuna göre kontrol grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha sık gözlenmekteydi ($p=0,011$).

Gruplar arasında 0. Ayda oral rezidü dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,750$). Kontrol grubunda. 0. Aya göre 6. Ayda oral rezidü açısından istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ($p=0,020$). Egzersiz grubunda ise. 0. Aya göre 6. Ayda oral rezidü dağılımında yatay bir seyir söz konusu idi ($p=0,346$). Gruplar arasında 6. Ayda oral rezidü dağılımı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,270$).

Tablo 4.12. 0. Aya göre 6. Ayda yutma göstergelerindeki değişim yönünden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar

	Kontrol	Egzersiz	p-değeri
Geç yutma refleksi			0,098†
Düzeldi	0 (%0,0)	4 (%21,1)	
Değişim yok	11 (%73,3)	14 (%73,7)	
Geçikti	4 (%26,7)	1 (%5,3)	
Larinks elevasyonu			0,075†
Yetersizleşti	2 (%13,3)	0 (%0,0)	
Değişim yok	13 (%86,7)	16 (%84,2)	
Yeterli hale geldi	0 (%0,0)	3 (%15,8)	
Oral rezidü			0,039‡
Azalış	1 (%6,7)	8 (%42,1)	
Değişim yok	6 (%40,0)	7 (%36,8)	
Artış	8 (%53,3)	4 (%21,1)	

† Fisher Freeman Halton testi, ‡ Pearson'un χ^2 testi.

Tablo 4.12’de 0. Aya göre 6. Ayda yutma göstergelerindeki değişim yönünden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar gösterilmiştir. 0. Aya göre 6. Ayda yutma refleksi ve larinks elevasyonundaki değişim yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık yoktu ($p=0,098$ ve $p=0,075$). Öte yandan. 0. Aya göre 6. Ayda oral rezidü miktarındaki artış görülenlerin oranı egzersiz grubuna göre kontrol grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla, azalış görülenlerin oranı ise kontrol grubuna göre egzersiz grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla idi ($p=0,039$).

Tablo 4.13. Tüm olgular içerisinde 0. Aya göre 6. Ayda VKİ, UHDRS puanları ve maksimum a fonasyon ölçümlerinde meydana gelen değişimlerin birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	TMS	Bağımsızlık	Davranışsal	Maksimum a fonasyon
VKİ				
Korelasyon katsayısı	-0,373	0,374	-0,310	0,071
p-değeri †	0,030	0,030	0,074	0,691
TMS				
Korelasyon katsayısı		N/A	N/A	-0,282
p-değeri †		N/A	N/A	0,107
Bağımsızlık				
Korelasyon katsayısı			N/A	0,184
p-değeri †			N/A	0,297
Davranışsal				
Korelasyon katsayısı				-0,032
p-değeri †				0,858

† Spearman’ın sıra sayıları korelasyon testi. N/A: Değerlendirme yapılmadı.

Tablo 4.13’de tüm olgular içerisinde. 0. Aya göre 6. Ayda VKİ, UHDRS puanları ve maksimum a fonasyon ölçümlerinde meydana gelen değişimlerin birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri verilmiştir. 0. Aya göre 6. Ayda VKİ düzeyi arttıkça UHDRS TMS düzeyleri de azalmaktaydı ($r=-0,373$ ve $p=0,030$). 0. Aya göre 6. Ayda VKİ düzeyi arttıkça UHDRS bağımsızlık düzeyleri de artmaktaydı ($r=0,374$ ve $p=0,030$). 0. Aya göre 6. Ayda VKİ düzeyindeki değişim ile sırasıyla; UHDRS davranışsal ve maksimum a fonasyon değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$).

Benzer şekilde 0. Aya göre 6. Ayda UHDRS TMS, UHDRS bağımsızlık ve UHDRS davranışsal puanlarındaki değişim ile maksimum a fonasyon ölçümlerindeki değişim arasında da istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.14. Tüm olgular içerisinde 0. Aya göre 6. Ayda konuşma hızındaki değişim yönünden VKİ, UHDRS puanları ve maksimum a fonasyon ölçümlerinde meydana gelen değişimlerin kıyaslanması

	Yavaşladı	Değişmedi	Normale döndü	p-değeri
VKİ *	0,17±1,96	-0,72±1,86	1,08±2,86	0,123†
TMS *	-2,33±6,81	-0,45±10,85	-7,33±11,22	0,284†
Bağımsızlık **	0,0 (-35,0 – 0,0)	-5,0 (-50,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,220‡
Davranışsal **	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (-1,0 – 2,0)	-3,0 (-4,0 – -1,0)	0,055‡
Max a fonasyon **	-0,20 (-0,75 – 0,50)	-0,35 (-0,80 – 0,40)	0,40 (0,00 – 0,90)	0,294‡

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde ifade edildi. † Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), ‡ Kruskal Wallis testi.

Tablo 4.14’de tüm olgular içerisinde 0. Aya göre 6. Ayda konuşma hızındaki değişim yönünden VKİ, UHDRS puanları ve maksimum a fonasyon ölçümlerinde meydana gelen değişimlerin kıyaslanması yer almaktadır. 0. Aya göre 6. Ayda konuşma hızı yavaşlayan, değişmeyen ve normale dönen gruplar arasında sırasıyla; 0. Aya göre 6. Ayda VKİ, UHDRS puanları ve maksimum a fonasyon ölçümlerinde meydana gelen değişim miktarları yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.15. Tüm olgular içerisinde 0. Aya göre 6. Ayda yutma refleksindeki değişim yönünden VKİ, UHDRS puanları ve maksimum a fonasyon ölçümlerinde meydana gelen değişimlerin kıyaslanması

	Düzeldi	Değişmedi	Gecikti	p-değeri
VKİ *	0,10±1,48	0,13±2,36	-1,88±1,45	0,185†
TMS *	-12,0±13,3 ^a	-2,8±9,3	7,2±10,5 ^a	0,023†
Bağımsızlık **	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (-30,0 – 0,0)	-10,0 (-45,0 – 0,0)	0,346‡
Davranışsal **	-6,0 (-18,0 – -0,75)	0,0 (-1,5 – 2,0)	0,0 (-3,5 – 3,0)	0,124‡
Max a fonasyon **	0,5 (0,0 – 2,35) ^a	0,0 (-0,65 – 0,8) ^b	-1,3 (-2,25 – -0,5) ^{a,b}	0,011‡

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde ifade edildi. † Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), ‡ Kruskal Wallis testi. a: Yutma refleksi düzelen grup ile geciken grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), b: Yutma refleksi değişmeyen grup ile geciken grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,028$).

Tablo 4.15’de tüm olgular içerisinde 0. Aya göre 6. Ayda yutma refleksindeki değişim yönünden VKİ, UHDRS puanları ve maksimum a fonasyon ölçümlerinde meydana gelen değişimlerin kıyaslanması bulunmaktadır. 0. Aya göre 6. Ayda yutma refleksi düzelen, değişmeyen ve geciken gruplar arasında sırasıyla; 0. Aya göre 6. Ayda VKİ, UHDRS bağımsızlık ve UHDRS davranışsal puanlarındaki değişim miktarları yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Gruplar arasında UHDRS TMS puanlarında meydana gelen değişim yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,023$); söz konusu farka neden olan durum yutma refleksi gecikmeye başlayan grupta UHDRS TMS puanları artarken yutma refleksi düzelen grupta UHDRS TMS puanlarının azalmış olması idi ($p=0,019$). Gruplar arasında maksimum a fonasyon düzeylerinde meydana gelen değişim yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,011$); söz konusu farka neden olan durum yutma refleksi gecikmeye başlayan gruplarda maksimum a fonasyon düzeyleri azalırken yutma refleksi düzelen veya değişmeyen gruplarda maksimum a fonasyon düzeylerinin artmış olması idi ($p=0,017$ ve $p=0,028$).

Tablo 4.16. Tüm olgular içerisinde 0. Aya göre 6. Ayda oral rezidüdeki değişim yönünden VKİ, UHDRS puanları ve maksimum a fonasyon ölçümlerinde meydana gelen değişimlerin kıyaslanması

	Azaldı	Değişmedi	Arttı	p-değeri
VKİ *	-0,3±1,5	-0,7±2,0	0,5±2,9	0,393†
TMS *	-6,8±9,8	0,5±13,7	-2,3±7,2	0,314†
Bağımsızlık **	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (-60,0 – 5,0)	-5,0 (-17,5 – 0,0)	0,591‡
Davranışsal **	-3,0 (-10,5 – -0,5) ^{a,b}	0,0 (-1,5 – 3,5) ^a	0,0 (-0,75 – 2,0) ^b	0,035‡
Max a fonasyon **	0,4 (-0,4 – 1,4)	-0,2 (-1,0 – 0,4)	-0,25 (-0,7 – 0,55)	0,303‡

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde ifade edildi. † Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), ‡ Kruskal Wallis testi. a: Oral rezidü azalan grup ile değişmeyen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,051$), b: Oral rezidü azalan grup ile artan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,049$).

Tablo 4.16’da ise tüm olgular içerisinde 0. Aya göre 6. Ayda oral rezidüdeki değişim yönünden VKİ, UHDRS puanları ve maksimum a fonasyon ölçümlerinde meydana gelen değişimler karşılaştırıldı. 0. Aya göre 6. Ayda oral rezidü miktarı azalan, değişmeyen ve artan gruplar arasında sırasıyla; egzersiz öncesine göre egzersiz

sonrası VKİ, UHDRS TMS, UHDRS bağımsızlık ve maksimum a fonasyon düzeylerindeki değişim miktarları yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).

Gruplar arasında UHDRS davranışsal puanlarında meydana gelen değişim yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,035$); söz konusu farka neden olan durum oral rezidüsü değişmeyen veya artan gruplara göre oral rezidüsü azalan grupta UHDRS davranışsal puanlarının da azalmış olması idi ($p=0,051$ ve $p=0,049$).



5. TARTIŞMA

Bu çalışma Huntington hastalarında kortikobulbar rehabilitasyon uygulamalarının kortikobulbar fonksiyonlar ve hastalığın diğer bulgularına katkı sağlayıp sağlamayacağını araştırmıştır. Çalışmamız hastalarda kortikobulbar semptomların özelliklerini göstermiş ve kortikobulbar rehabilitasyon egzersizlerinin kortikobulbar semptomlar ve hastalığın diğer parametrelerine anlamlı etkisi gösterilmiştir.

5.1. KONUŞMA VE YUTMA PARAMETRELERİ

5.1.1. Konuşma Parametreleri

HH'da görülen karakteristik hiperkinetik dizartrinin muayenedeki en belirgin göstergesi anlaşılabilirliği etkileyebilecek anormal ses, rezonans, konuşma sesi üretimi ve prozodi varlığıdır (5). HH'da özellikle anormal ses özellikleri ile ilgili literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur.

HH'da ses özellikleri boğuk, nefesli, monoton, gergin olabilir ve düzensiz perde dalgalanmaları ile ani fonasyon kesintileri bunlara eşlik edebilir (91). Çalışmamıza alınan hastaların baseline konuşma parametrelerinde hastaların nefesli ses ve boğuk sese sahip olduğu tespit edildi. Hastalarda büyük oranda artikülatörlerde kore mevcuttu. Hastaların büyük oranda konuşma esnasında gag refleksi azalmış ve konuşma hızı yavaşlamış olarak bulundu. Garcia ve arkadaşları tarafından HH'da sesin akustik analizini tanımlayan 20 adet Huntington hastasını içeren gözlemsel bir çalışmada subjektif ses muayenesi, akustik ses analizi ve laringeal muayene ile hastaların ses özellikleri belirlenmiştir. Subjektif ses muayenesinde hastaların sesleri kaba, nefesli, monoton, gergin ve düzensiz perde dalgalanmaları ve ani fonasyon kesintilerini içerir şekilde belirlenmiştir (91).

Bu çalışmaya benzer sonuçlar içeren bizim çalışmamızda dikkat çekici olarak boğuk ses özelliklerinin nefesli ses özelliklerine göre daha baskın olduğu görülmüştür. Diehl ve arkadaşları tarafından 48 Huntington hastasında motor konuşma paternlerini tanımlayan bir çalışmada hastalarda konuşma hızının ya büyük oranda yavaşlamış olduğu ya da anormal artış olduğu gösterilmiştir. Konuşma hızında artış oranı

yavaşlamadan daha büyük bir grubu oluşturmaktadır (73). Bizim çalışmamızda da konuşma hızı özelliğinde yavaşlamanın baskın olduğu (%47,5) ancak küçük bir grubun konuşma hızında artış olduğu belirlenmiştir ancak konuşma hızının %37,5 oranla normal kaldığı gösterilmiştir. Kouba ve arkadaşları tarafından yapılan 44 premanifest, 25 manifest ve 25 sağlıklı kontrolü içeren, konuşma biyomarkerlarını belirleyen bir çalışmada objektif akustik ölçümler yapılarak benzer ses özellikleri tanımlanmış ve dikkat çekici olarak hiperkinetik dizartri karakterini oluşturan bu ses özelliklerinin premanifest hastalarda motor semptomların ortaya çıkmasından yıllar önce de tespit edilebildiği gösterilmiştir. Yine bu çalışmada konuşma bozukluklarının motor ve kognitif bulgular ile korele olduğu vurgulanmaktadır (92).

Maksimum fonasyon ölçümü glottal etkinliği değerlendiren aerodinamik bir ölçüm olup, ölçüm için hasta, toplam ses süresinin saniye cinsinden ölçüldüğü maksimum inhalasyondan sonra mümkün olduğu kadar uzun süre bir sesli harf kullanmalıdır, genelde “a” harfi kullanılır. Sabit bir tonda fonasyon yapabilmek için yeterli akciğer kapasitesi normal

subglottik basınç ve direnç önemli faktörlerdir. Maksimum fonasyon bozukluğunda disfoni görülür. Latoszek ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analizde derlenen çalışmalarda maksimum fonasyonun disfoninin derecesini gösterdiği ve vokal terapiler sonrasında maksimum fonasyon değerlerinde saniye biriminden uzama gösterilmiştir (93).

Nordio ve arkadaşları tarafından 50 Multipl Skleroz hastasında konuşma bozukluklarını tanımlamak için yapılan çalışmada maksimum fonasyon ölçümü kullanılmıştır. Maksimum fonasyon ölçümü ve kullanılan diğer ses analiz parametrelerinin hastaların EDSS skorları ile korele olduğu gösterilmiştir (94). Maksimum fonasyon ölçümü Giddens ve arkadaşları tarafından HH’da kortikobulbar egzersizlerin etkisini değerlendirmek için kullanılmış olup bizim çalışmamızda da diğer parametrelere ek olarak konuşma parametrelerini değerlendirmek ve egzersiz etkinliğini ölçmek için maksimum fonasyon ölçümü yöntemi kullanılmıştır (95).

Çalışmamızda egzersiz öncesi ve sonrası konuşma parametreleri, egzersiz ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında boğuk ses, artikulatorlerde kore, gag refleksi ve maksimum a fonasyonunda herhangi bir anlamlı fark görülmemiş olup, kontrol

grubunda nefesli ses oranında ve konuşma hızında yavaşlama oranında artış görülmüştür. Bu da kortikobulbar egzersizlerin konuşma parametrelerinden belirgin olarak ses karakteri ve konuşma hızına etkisini göstermektedir. Egzersiz süresinin 6 (altı) ay olması parametrelerin progresyon veya regresyonunun uzun dönem sonucunu göstermemektedir ve daha uzun egzersiz süreleri ve daha geniş hasta grubu ile daha objektif veriler elde edilebilir.

Giddens ve arkadaşları tarafından yapılan ve 14 Huntington hastasını içeren kortikobulbar ev egzersizlerinin uygulandığı çalışmada ise egzersizler 1 ay uygulanmış olup bizim çalışmamızın aksine maksimum fonasyon değerlerinde anlamlı artış gözlenmiştir (95).

5.1.2. Yutma Parametreleri

HH'da yutma parametrelerini gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. Keage ve arkadaşları tarafından 49 Huntington hastası üzerinde VFSS değerlendirmesi ile yutma fonksiyonları lingual işlev, yumuşak damak yükselmesi, faringeal yutma başlangıcı ve farinksten rezidü değerlendirmesi ile karakterize edilmiştir. Literatürde lingual disfonksiyon yutma sonrası oral rezidü ile gösterilmiştir (96). Çalışmamızda yutma fonksiyonları, yutma refleks zamanı, larinks elevasyonu, satürasyon değişimi ve farklı kıvamlarda oral rezidü ile değerlendirilmiş olup kontrol ve egzersiz grubunda yutma esnasında satürasyon değişimi izlenmemiştir, bunun nedeni örneklem grubunda hasta seçiminin egzersizi tolere edebilecek hasta grubundan seçilmesi olabilir. Hasta grubunun büyük oranda yutma refleksinin zamanında, larinks elevasyonunun yeterli olduğu tespit edilmiştir. Yutma sonrası oral rezidünün ise hastaların büyük bir kısmında hafif şiddette ya da olmadığı belirlenmiştir. Böylece çalışmamızdaki hasta grubunun besinler ile yapılan yutma egzersizlerinin daha iyi tolere edilmesi sağlanmıştır.

Çalışmamızda egzersiz sonrası egzersiz grubunda farklı kıvamlarda yutma refleksinde azalma görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ancak kontrol grubunda yutma refleksinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir, yine egzersiz grubunda larinks elevasyonunda egzersiz öncesi ve sonrasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen, kontrol grubunda yetersiz larinks elevasyonunda artış gözlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda egzersiz öncesine göre

egzersiz sonrası oral rezidü miktarındaki artış görülenlerin oranı egzersiz grubuna göre kontrol grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla, azalış görülenlerin oranı ise kontrol grubuna göre egzersiz grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla idi. Egzersiz grubunda yutma fonksiyonlarında regresyon olmaması, oldukça progresif nörodejeneratif sürecin görüldüğü HH'da kortikobulbar egzersizlerin etkisini gösterebilir. Leopold ve arkadaşları tarafından yapılan 12 Huntington hastasını içeren çalışmada hastalara kortikobulbar rehabilitasyon açısından modifiye valsavla manevrası, diet ve yeme esnasında postur değişiklikleri gibi uygulamalar önerilmiş ve yutma fonksiyonlarında gelişim görülmüştür (75). Giddens ve arkadaşları tarafından yapılan ev bazlı kortikobulbar egzersiz sonucu yutma fonksiyonlarını da içeren kranial sinir muayenesinde de gelişim gözlenmiştir. (95).

Reyes ve arkadaşları tarafından 18 Huntington hastasında yapılan randomize kontrollü çalışmada 4 aylık solunum kas eğitiminin pulmoner ve yutma fonksiyonu, egzersiz kapasitesi ve dispne üzerindeki etkilerini incelenmiş olup yutma fonksiyonlarında anlamlı olarak gelişme kaydedilmiştir (97). Bizim çalışmamız da tüm bu çalışmaları destekler nitelikte olup, en anlamlı gelişimin oral rezidü miktarında izlenmesi, kortikobulbar egzersizlerin lingual kaslarda faringeal ve laringeal kaslardan daha efektif olabileceğini gösterebilir. Böylece kortikobulbar egzersizlerin çizgili kaslar ve istemli motor fonksiyonlarda daha etkili olabileceğini düşünebilir. Çalışmamızda gruplar arasında maksimum a fonasyon düzeylerinde meydana gelen değişim yönünden de istatistiksel olarak anlamlıydı ve söz konusu farka neden olan durum yutma refleksi gecikmeye başlayan gruplarda maksimum a fonasyon düzeyleri azalırken yutma refleksi düzelen veya değişmeyen gruplarda maksimum a fonasyon düzeylerinin artmış olması idi. Bu bulgular egzersizlerin kortikobulbar semptomlar üzerindeki etkinliğini ve anlamlılığını destekleyebilir.

5.2. VÜCUT KİTLE İNDEKSİ

HH'da nörodejenerasyona bağlı kilo kaybı olduğu bilinmektedir ve rehabilitasyonun nörodejeneratif semptomların yanında kilo kaybı ve vücut kitle indeksine (VKİ) etkisini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası VKİ düzeyi arttıkça UHDRS TMS düzeyleri de azalmaktaydı. Egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası VKİ düzeyi arttıkça UHDRS

bağımsızlık düzeyleri de artmaktaydı. Bu da VKİ düzeyinin hastalık parametreleri ile ilişkisini destekleyebilir.

Ciancerrelli ve arkadaşları tarafından 20 düşük vücut kitle indeksine sahip Huntington hastaları üzerinde rehabilitasyon etkilerini değerlendiren bir çalışmada rehabilitasyon etkilerinin VKİ ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir (48). Piira ve arkadaşları tarafından 37 erken-orta evre Huntington hastasında yapılan prospektif vaka serisinde hastalara günde 3 kez kas güçlendirme egzersizi ve konuşma-yutma egzersizleri üç haftalık bloklar halinde verilerek hastaların UHDRS skorları, 6 dakikalık yürüme süreleri, kognitif fonksiyon gibi parametreler değerlendirilmiş yürüme fonksiyonu, denge, anksiyete, depresyon, yaşam kalitesi ve VKİ gibi parametrelerine bakılmış, VKİ değerlerinde önemli artışlar gözlenmiştir. Katılımcıların çalışma süresi boyunca başlangıçtan son değerlendirmeye kadar VKİ'nde 0,72 birimlik ($p<0,024$) bir değişiklik vücut kitle indeksinde artışı görülmüştür (83). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunda egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası ortalama VKİ istatistiksel anlamlı olarak azalırken ($p=0,019$), egzersiz grubunda VKİ düzeyinde istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte kısmi artış söz konusu idi ($p=0,299$). Egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası VKİ düzeylerindeki değişim yönünden ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,025$). Böylece bizim çalışmamız da rehabilitasyonun VKİ üzerine anlamlı etkileri olduğunu desteklemektedir. Uzun dönemli rehabilitasyon programlarında hastaların yağ, kas ve su oranlarına bakılarak vücut kompozisyon değişimi ile HH da kilo kaybı ve VKİ ile ilgili daha ayrıntılı çalışmalar yapılabilir, vücut kompozisyon değişimindeki parametreler ayrıntılandırılarak HH da kilo kaybını açıklayan hipotezlerden biri olan mHTT nin periferal dokularda birikerek endokrin ve metabolik bozukluğa neden olması hipotezi ayrıntılandırılabilir (48).

5.3. BİRLEŞİK HUNTINGTON HASTALIĞI DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (UHDRS)

5.3.1. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)- Total Motor Skor (TMS)

Çalışmamızda egzersiz grubunda TMS da egzersiz sonrasına göre anlamlı olarak düşüş gözlenmiş, kontrol grubunda ise TMS açısından altı aylık periyotta anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Şimdiye kadar literatürde kortikobulbar egzersizlerin TMS üzerine etkisi incelenmemiş olup, Piira ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada rehabilitasyonun etkileri yürüme ve denge testleri üzerinden incelenmiş ve anlamlı progresyonlar görülmüştür (83).

Zinzi ve arkadaşları tarafından 40 Huntington hastası üzerinde konuşma ve solunum egzersizlerini içeren multidisipliner rehabilitasyon programında motor fonksiyonları belirlemek için Tinetti Ölçeği ve Fiziksel Performans Testi (PPT) kullanılmış ve motor fonksiyonlarda anlamlı gelişmeler gözlenmiştir (98). UHDRS-TMS ölçeği içinde bulunan dizatri, kore, parkinsonizm, distoni, sakkadlar ve yürüme fonksiyonları gibi parametrelerin ayrı ayrı puanlandırılması, ilerleyen zamanlarda yapılacak çalışmalarda, kortikobulbar rehabilitasyon veya diğer egzersiz yöntemlerinin motor fonksiyonların hangi komponentlerine daha etkili olduğunu ayırtılandırmamıza yardımcı olabilir (29). Rollnik J tarafından yapılan bir çalışmada HH'da rehabilitasyonun kaudat nükleus üzerine etkisi gösterilmiş olup, daha sonraki çalışmalarda UHDRS-TMS kullanarak ekstrapiramidal muayene parametrelerinin ölçeklendirilmesi, görüntüleme biyobelirteçleri ile entegre edildiğinde bu çalışmayı destekleyip literatüre önemli katkılar sağlayabilir (79).

Çalışmamızda bir diğer dikkat çekici bulgu ise 6. Ayda, yutma refleksi gecikmeye başlayan grupta UHDRS TMS puanları artarken yutma refleksi düzelen grupta UHDRS TMS puanlarının azalmış olmasıdır. Bu da yine kortikobulbar semptomların ve rehabilitasyonun hastalığın motor parametreler ile ilişkisini destekleyebilir.

5.3.2. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)- Davranışsal Skor

Çalışmamızda egzersiz sonrası UHDRS davranışsal skoru kontrol grubuna göre egzersiz grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü. Ayrıca, egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası UHDRS davranışsal skorunun kontrol grubunda artması ile egzersiz grubundaki azalma arasındaki fark da istatistiksel olarak önemli bulundu. Literatürde benzer çalışmalara bakıldığında çalışmamızdaki UHDRS davranışsal skor yerine, psikiyatrik profili değerlendirmek için Zinzi ve arkadaşları tarafından 20 maddelik duygusal, somatik ve psikojenik konuları kapsayan Zung depresyon ölçeğinin kullanıldığı görülmektedir ve burada parametrelerde anlamlı gelişmeler gözlenmiştir (98). Leng ve arkadaşları tarafından yapılan 12 Huntington hastasını içeren randomize kontrollü çalışmada hastalara 4 haftalık multisensöriyel trick rehabilitasyonu verilerek Hall ve Baker (REHAB) ile Davranış ve Duygudurum Bozukluğu ölçeği verilmiştir. Bu ölçekler ile bakılan parametreler ile psikiyatrik profilde anlamlı değişimler gösterilmiştir. Multisensöriyal trick rehabilitasyonunun yine kortikal uyarılabilirliği hedefleyerek nöroplastisite üzerinden etki etmiş olabileceği düşünülmektedir (99). Piira ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise 14 maddelik Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği (HADS) kullanılarak psikiyatrik profilde önemli gelişim görülmüştür (83).

Çalışmamızda kullanılan UHDRS-Davranışsal Skor ölçeğinde yukarıda bahsedilen diğer ölçeklerde bulunan depresyon ve anksiyete parametrelerinin yanında obsesyon-kompulsiyon ve psikotik bulguların da değerlendirildiği parametrelerin olması, kortikobulbar rehabilitasyonun psikiyatrik profil üzerine etkisini daha ayrıntılı olarak incelememizi sağlamıştır.

HH'da depresyonun limbik yapılarla bağlantılı olan medial nucleus caudatusdaki nöronal dejenerasyona bağlı olabilmesi, depresyon parametrelerindeki gerilemenin rehabilitasyonun kaudat nükleus üzerindeki etkisini yine destekleyebilir (41,79). Bu konuda daha ayrıntılı değerlendirme için kaudat nükleus ve limbik sistem ile ilişkili diğer yapıların görüntüleme biyobelirteçleri ve psikiyatrik profil ölçümleri entegre edilerek çalışma yapılması literatüre önemli katkı sağlayabilir. Hastalarda görülen konuşma problemi hastalarda sosyal anksiyete yaparak sosyal izolasyon ve depresyona yol

açmaktadır. Yine hastalarda yemek yeme esnasında görülen orolingual kore hastalarda toplum içinde yemek yeme davranışından kaçınma, anksiyete ve depresyona neden olabilir (4). Kortikobulbar rehabilitasyon egzersizleri ile konuşma ve yutma davranışlarında görülen gelişme ve hastanın bu konuda belli bir disiplin altında çaba göstermesi psikiyatrik profili olumlu anlamda etkilemiş olabilir.

Yine çalışmamızda oral rezidüsü değişmeyen veya artan gruplara göre oral rezidüsü azalan grupta UHDRS davranışsal puanlarının da azalmış olduğu görülmüştür. Bu da kortikobulbar semptomların ve rehabilitasyonun hastalığın diğer parametrelerine etkisini destekleyebilir.

5.3.3. Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS)-Bağımsızlık Ölçeği

Çalışmamızda egzersiz sonrası UHDRS bağımsızlık skoru kontrol grubuna göre egzersiz grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Egzersiz grubunda bağımsızlık skorunda yatay bir seyir gözlemlendi. Oldukça progresif nörodejenerasyonun görüldüğü bu hasta grubunda bağımsızlık skorunun yatay olarak seyri klinik açıdan önemli olabilir (29).

Literatürde benzer çalışmalara bakıldığında çalışmamızdaki UHDRS Bağımsızlık Skoru yerine, Barthel GYA İndeksi kullanıldığı görülmektedir (83). Barthel GYA İndeksi beslenme, yıkanma, kendine bakım, giyinip soyunma, bağırsak ve mesane bakımı gibi 10 adet parametreyi içeren ve her parametrenin 10-5-0 üzerinden puanlandığı bir ölçektir (100).

Genellikle stroke hastalarında günlük yaşam kapasitesini değerlendirmek için kullanılmaktadır (101). Rehabilitasyon etkilerini değerlendirmek için bu indeksin kullanılması oldukça efektif olabilir. Çalışmamızda kullanılan UHDRS Bağımsızlık Skoru ise bu indekse göre daha hızlı ve daha yüzeyel bir ölçüt olup alternatif olarak kullanılabilir.

Piira ve arkadaşları tarafından yapılan, tartışmanın diğer bölümlerinde ayrıntıları bahsedilen çalışmada günlük yaşam aktiviteleri Barthel indeksi ile değerlendirilmiş ancak bizim çalışmamızdaki gibi istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (83).

5.4. ARDIŞIK EL VURMA TESTİ

Çalışmamızda kontrol grubunda 0. Aya göre 6. Ayda ardışık el vurma testi düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülürken, egzersiz grubunda egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası ardışık el vurma testi düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış söz konusu idi. Literatürde şimdiye kadar kortikobulbar rehabilitasyon ile ardışık el vurma testi arasında ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Sakkadik göz hareketleri ve ardışık el vurma korteks ve bazal ganglionlar arasındaki projeksiyonlar tarafından kontrol edilmektedir ve bu devre premanifest dönemde ilk bozulmaya başlayan devredir. Bu nedenle sakkadik göz hareketlerinde bozulma HH'da erken motor bulgulardan biridir (102). Kortikal bölgeler esas olarak afferent bilgi aldıktan sonra yutmanın başlatılmasından ve koordinasyonundan sorumluyken, bazal ganglionlar ve talamus gibi subkortikal yapılar kortiko-bazal ganglionlar-talamo-kortikal döngü yoluyla yutma sırasındaki hareket kontrolü ve düzenlenmesinden sorumludur (103). Biz de çalışmamızda ardışık el vurma testi ile bu projeksiyonu hızlı ve objektif bir şekilde ölçerek, kortikobulbar rehabilitasyonun bu devreye olan etkilerini inceledik. Çalışmamızın sonucunda ardışık el vurma testinin, egzersizler ile oldukça korele olması dikkat çekidir.

Antoniades ve arkadaşları tarafından sakkadik göz hareketleri ve ardışık el vurma testinin değerlendirildiği 18 manifest, 18 premanifest ve 12 kontrol grubu içeren çalışmada ardışık el vurma testi 3 yıllık periyotta incelenmiş ve 6 ay ila 1 yıllık periyotlara göre daha belirgin sonuçlar elde edilebileceği tespit edilmiştir (102). Bu nedenle ardışık el vurma testinin daha büyük hasta grupları ve daha uzun süreli çalışmalar ile kortikobulbar semptomlar ve rehabilitasyon egzersizleri ile ilişkisi daha kapsamlı incelenebilir, cihaz HH'da motor fonksiyonları değerlendirmede hızlı ve pratik olması nedeniyle sadece kortikobulbar fonksiyonları değil baka birçok parametreyi değerlendirmede ideal bir marker olarak da kullanılabilir.

5.5. KISITLILIKLAR

Çalışmamıza katılan 40 bireyden HH tanılı 25 kişiye egzersiz programı verildi, HH tanılı 15 kişi ise egzersiz programına dahil olmadan kontrol grubu olarak alındı. Egzersiz grubundaki 6 olguda ise kortikobulbar semptomların hızlı progresyonu nedeniyle egzersiz programını tamamlayamadan ek tedavi yöntemlerine geçildi. Çalışmada egzersiz ve kontrol grubu hastalarının değerlendirilecek parametreler açısından baseline değerleri arasında majör fark olmaması egzersiz etkilerinin daha objektif gösterilmesi için hedeflenmiştir. Bunların yanı sıra karşılaştırılan parametrelerden konuşma ve yutma parametreleri ve UHDRS'nin klinisyen bağımlı ve subjektif olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında değerlendirilebilir. Yine de literatür incelendiğinde benzer çalışmalarda da çoğunlukla ölçülen parametrelerin klinisyen bağımlı ve subjektif olduğu görülebilir.

5.6. SONUÇ

Bu tez çalışması Huntington hastalarında kortikobulbar semptomları karakterize etmiş ve kortikobulbar rehabilitasyon egzersizlerinin olumlu etkilerini göstermiştir. Kortikobulbar semptomların hastalığın evresinden bağımsız bir şekilde ortaya çıkabileceğini ve hasta grubunda oldukça yüksek oranda görülebileceğini işaret etmektedir. Konuşma parametrelerine bakıldığında Huntington hastalarında ses özelliklerindeki değişim oldukça dikkat çekici olup, hastaların genellikle nefesli ses ve boğuk ses özelliklerine sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca kore bulgusunun artikülatörlerde oldukça yüksek oranda olduğu görülmüş, gag refleksi azalmış ve konuşma hızı yavaşlamıştır. Tüm bu semptomlardan kortikobulbar egzersizlerin özellikle ses karakteri ve konuşma hızına anlamlı etkisi gösterilmiştir.

Yutma parametrelerine bakıldığında ise hastalarda yetersiz larinks elevasyonu ve oral rezidü gözlenmiştir. Kortikobulbar egzersizler sonrası özellikle yetersiz larinks elevasyonunda ve oral rezidü miktarında anlamlı etkisi gösterilmiştir. Yine yutma refleksi egzersiz sonrası her iki grupta da azalmış olmasına rağmen bu azalmanın egzersiz grubunda anlamlı fark oluşturmayıp, kontrol grubunda anlamlı fark oluşturması semptomların progresif izlediği bu hastalıkta oldukça dikkat çekicidir.

UHDRS- TMS ve Davranışsal Skorda kortikobulbar semptomlara paralel

olarak egzersiz grubunda anlamlı düşüş görülmesi, egzersizlerin hastalığın diğer parametrelere olan etkisini göstermiştir. UHDRS- Bağımsızlık Skorunda, kontrol grubunda görülen düşüşe karşı egzersiz grubunda görülen yatay seyir de yine egzersizlerin hastalığın diğer parametrelere etkisini desteklemektedir.

Ardışık el vurma testi düzeyi ise şimdiye kadar benzer çalışmalarda kullanılmamış bir marker olup egzersiz grubunda anlamlı olarak farklı çıkmıştır. Testin pratik ve objektif olması ilerleyen zamanlarda yapılacak olan çalışmalarda kullanılabilirliğini göstermektedir.

Bulgularımız önemli olarak, kortikobulbar egzersizlerin uygulanabilirliğini ve egzersiz programını tolere edebilecek düzeyde erken-orta evredeki HH'nın egzersize iyi yanıt verebileceğini vurgulamaktadır. Uygulanan egzersizler öncesi bakılan parametrelerin hızlı olması ve verilen egzersizlerin, hospitalizasyon ve tıbbi ekipman gerektirmemesi, egzersizlerin olumlu etkilerinin yanında maliyet ve birçok merkezde uygulanabilir olabileceğini, böylece farklı bölgelerdeki Huntington hastalarına tıbbi hizmetin verilebileceğini de göstermektedir.

Çalışmamız, Huntington hastalarında kortikobulbar semptomları tanımlayan, hastalık parametrelerini ile ilişkisini gösteren ve kortikobulbar rehabilitasyon etkisini gösteren Türkiye'deki ilk çalışma olup ve dünyadaki sayılı çalışmalardan olup, daha geniş hasta grubu ve parametrelerin daha ayrıntılandırılması adına diğer çalışmalara cesaret verebilir. Günümüzde hala modifiye edici tedavilerin uygulanmadığı bu progresif nörodejeneratif hastalıkta ilerleyen çalışmalarla progresyon önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması için umut vaat edici olabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Ajitkumar A, De O, Affiliations J. Huntington Disease. 2023.
2. Andhale R, Shrivastava D. Huntington's Disease: A Clinical Review. Cureus. 2022 Aug 28;
3. Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. Orphanet J Rare Dis. 2010 Dec 20;5(1):40.
4. Burnip E, Wallace E, Gozdzikowska K, Huckabee ML. A Systematic Review of Rehabilitation for Corticobulbar Symptoms in Adults with Huntington's Disease. J Huntingtons Dis. 2020 Feb 10;9(1):1–12.
5. Barkmeier-Kraemer JM, Clark HM. Speech–language pathology evaluation and management of hyperkinetic disorders affecting speech and swallowing function. Vol. 7, Tremor and Other Hyperkinetic Movements. Center for Digital Research and Scholarship; 2017.
6. Pizzorni N, Pirola F, Ciammola A, Schindler A. Management of dysphagia in Huntington's disease: a descriptive review. Neurological Sciences. 2020 Jun 27;41(6):1405–17.
7. Termsarasab P. Chorea. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2019 Aug;25(4):1001–35.
8. Hermann A, Walker RH. Diagnosis and Treatment of Chorea Syndromes. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015 Feb 27;15(2):1.
9. Walker RH. Differential Diagnosis of Chorea. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011 Aug 5;11(4):385–95.
10. Mestre TA. Chorea. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2016 Aug;22(4):1186–207.
11. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. Eur J Neurol. 2018 Jan;25(1):24–34.
12. Wilson RS, Garron DC. Psychological features of Huntington's disease and the problem of early detection. Soc Biol. 1980 Mar 23;27(1):11–9.
13. MACDONALD M. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell. 1993 Mar;72(6):971–83.
14. Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington's Disease. In: Polyglutamine Disorders, Advances in Experimental Medicine and Biology 1049. 2018. p. 1–28.
15. Medina A, Mahjoub Y, Shaver L, Pringsheim T. Prevalence and Incidence of Huntington's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Movement Disorders. 2022 Dec 26;37(12):2327–35.
16. Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, Hayden MR, Kay C, Leavitt BR, et al. Huntington's disease. Nat Rev Dis Primers. 2015 Apr 23;1(1):15005.

17. Nance MA. Genetics of Huntington disease. In: A.S. Feigin, K.E. Anderson, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 2017. p. 3–14.
18. Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC. Huntington's Disease: Mechanisms of Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017 Jul;7(7):1–22.
19. Podvin S, Rosenthal SB, Poon W, Wei E, Fisch KM, Hook V. Mutant Huntingtin Protein Interaction Map Implicates Dysregulation of Multiple Cellular Pathways in Neurodegeneration of Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis*. 2022 Aug 30;11(3):243–67.
20. Tabrizi SJ, Ghosh R, Leavitt BR. Huntingtin Lowering Strategies for Disease Modification in Huntington's Disease. *Neuron*. 2019 Mar;101(5):801–19.
21. Karen S. Marder. Huntington's Disease. In: D. Louis Elan, A. Mayer Stephan, Lewis P. Rowland, editors. *Merritt's Neurology*. 13th ed. Wolters Kluwer; 2020. p. 698–703.
22. Ersoy N, Başak A. Nazlı. Huntington Hastalığı'nın Moleküler Biyolojisi. *Turkish Journal of Neurology*. 2005;1:27–44.
23. Ehrlich ME. Huntington's Disease and the Striatal Medium Spiny Neuron: Cell-Autonomous and Non-Cell-Autonomous Mechanisms of Disease. *Neurotherapeutics*. 2012 Apr 23;9(2):270–84.
24. Campbell William W. Dejong's The Neurologic Examination. 7th ed. Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins; 2013. 399–409 p.
25. Berardelli A, Suppa A. Noninvasive brain stimulation in Huntington's disease. In: 3rd ed. 2013. p. 555–60.
26. Domínguez D JF, Poudel G, Stout JC, Gray M, Chua P, Borowsky B, et al. Longitudinal changes in the fronto-striatal network are associated with executive dysfunction and behavioral dysregulation in Huntington's disease: 30 months IMAGE-HD data. *Cortex*. 2017 Jul;92:139–49.
27. Puigdemívol M, Saavedra A, Pérez-Navarro E. Cognitive dysfunction in Huntington's disease: mechanisms and therapeutic strategies beyond BDNF. *Brain Pathology*. 2016 Nov;26(6):752–71.
28. VONSATTEL JP, MYERS RH, STEVENS TJ, FERRANTE RJ, BIRD ED, RICHARDSON EP. Neuropathological Classification of Huntington's Disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1985 Nov;44(6):559–77.
29. Unified Huntington's disease rating scale: Reliability and consistency. *Movement Disorders*. 1996 Mar;11(2):136–42.
30. Biglan K. Refining the diagnosis of Huntington disease: the PREDICT-HD study. *Front Aging Neurosci*. 2013;5.
31. Siesling S. Family history and DNA analysis in patients with suspected Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Jul 1;69(1):54–9.

32. Reilmann R, Leavitt BR, Ross CA. Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. *Movement Disorders*. 2014 Sep 15;29(11):1335–41.
33. Caron NS, Wright GE, Hayden MR. Huntington Disease. 1993. 1–48 p.
34. Lesinskienė S, Rojaka D, Praninskienė R, Morkūnienė A, Matulevičienė A, Utkus A. Juvenile Huntington's disease: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Rep*. 2020 Dec 1;14(1):173.
35. Paulsen JS, Langbehn DR, Stout JC, Aylward E, Ross CA, Nance M, et al. Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Aug 1;79(8):874–80.
36. Tabrizi SJ, Scahill RI, Durr A, Roos RA, Leavitt BR, Jones R, et al. Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. *Lancet Neurol*. 2011 Jan;10(1):31–42.
37. Orth M. Observing Huntington's disease: the European Huntington's Disease Network's REGISTRY. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Dec 1;82(12):1409–12.
38. Ha AD, Fung VSC. Huntington's disease. *Curr Opin Neurol*. 2012 Aug;25(4):491–8.
39. Lasker AG, Zee DS. Ocular motor abnormalities in Huntington's disease. *Vision Res*. 1997 Dec;37(24):3639–45.
40. van Duijn E, Craufurd D, Hubers AAM, Giltay EJ, Bonelli R, Rickards H, et al. Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Dec;85(12):1411–8.
41. Paoli R, Botturi A, Ciammola A, Silani V, Prunas C, Lucchiari C, et al. Neuropsychiatric Burden in Huntington's Disease. *Brain Sci*. 2017 Jun 16;7(12):67.
42. Mendez MF. Huntington's Disease: Update and Review of Neuropsychiatric Aspects. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 1994 Sep 1;24(3):189–208.
43. Verny C, Allain P, Prudean A, Malinge MC, Gohier B, Scherer C, et al. Cognitive changes in asymptomatic carriers of the Huntington disease mutation gene. *Eur J Neurol*. 2007 Dec;14(12):1344–50.
44. Stout JC, Paulsen JS, Queller S, Solomon AC, Whitlock KB, Campbell JC, et al. Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*. 2011 Jan;25(1):1–14.
45. Duff K, Paulsen J, Mills J, Beglinger LJ, Moser DJ, Smith MM, et al. Mild cognitive impairment in prediagnosed Huntington disease. *Neurology*. 2010 Aug 10;75(6):500–7.
46. Dumas EM, van den Bogaard SJA, Hart EP, Soeter RP, van Buchem MA, van der Grond J, et al. Reduced functional brain connectivity prior to and after disease onset in Huntington's disease. *Neuroimage Clin*. 2013;2:377–84.

47. Bachoud-Lévi AC, Ferreira J, Massart R, Youssov K, Rosser A, Busse M, et al. International guidelines for the treatment of Huntington's disease. Vol. 10, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
48. Ciancarelli I, Morone G, Iosa M, Paolucci S, Pignolo L, Tonin P, et al. Rehabilitation outcomes in Huntington disease patients with low body mass index. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2022 Mar 1;22(1):79–86.
49. Kordasiewicz HB, Stanek LM, Wancewicz EV, Mazur C, McAlonis MM, Pytel KA, et al. Sustained Therapeutic Reversal of Huntington's Disease by Transient Repression of Huntingtin Synthesis. *Neuron*. 2012 Jun;74(6):1031–44.
50. Hensman Moss DJ, Poulter M, Beck J, Hehir J, Polke JM, Campbell T, et al. C9orf72 expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. *Neurology*. 2014 Jan 28;82(4):292–9.
51. Toyoshima Y, Onodera O, Yamada M, Tsuji S, Takahashi H. Spinocerebellar Ataxia Type 17. 1993.
52. Carroll LS, Massey TH, Wardle M, Peall KJ. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy: An update. Vol. 8, *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. Center for Digital Research and Scholarship; 2018.
53. Pearson TS. More Than Ataxia: Hyperkinetic Movement Disorders in Childhood Autosomal Recessive Ataxia Syndromes. Available from: <http://www.tremorjournal.org>
54. Mead S. Inherited prion disease with six octapeptide repeat insertional mutation--molecular analysis of phenotypic heterogeneity. *Brain*. 2006 Sep 1;129(9):2297–317.
55. Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. In 2018. p. 293–305.
56. Chinnery PF. Neuroferritinopathy. 1993. 1–16 p.
57. Wild EJ, Tabrizi SJ. Huntington's disease phenocopy syndromes.
58. Wilson H, Dervenoulas G, Politis M. Structural Magnetic Resonance Imaging in Huntington's Disease. In 2018. p. 335–80.
59. Johnson EB, Gregory S. Huntington's disease: Brain imaging in Huntington's disease. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Elsevier B.V.; 2019. p. 321–69.
60. Tabrizi SJ, Estevez-Fraga C, van Roon-Mom WMC, Flower MD, Scahill RI, Wild EJ, et al. Potential disease-modifying therapies for Huntington's disease: lessons learned and future opportunities. *Lancet Neurol*. 2022 Jul;21(7):645–58.
61. Wild EJ, Boggio R, Langbehn D, Robertson N, Haider S, Miller JRC, et al. Quantification of mutant huntingtin protein in cerebrospinal fluid from Huntington's disease patients. *Journal of*

Clinical Investigation. 2015 May 1;125(5):1979–86.

62. Frank S, Testa CM, Stamler D, Kayson E, Davis C, Edmondson MC, et al. Effect of Deutetrabenazine on Chorea Among Patients With Huntington Disease. *JAMA*. 2016 Jul 5;316(1):40.
63. Deroover J, Baro F, Bourguignon RP, Smets Ph. Tiapride versus placebo: a double-blind comparative study in the management of Huntington's chorea. *Curr Med Res Opin*. 1984 Jan 11;9(5):329–38.
64. Paleacu D, Anca M, Giladi N. Olanzapine in Huntington's disease. *Acta Neurol Scand*. 2002 Jun;105(6):441–4.
65. Vattakatuchery JJ. Acetyl Cholinesterase inhibitors in cognitive impairment in Huntington's disease: A brief review. *World J Psychiatry*. 2013;3(3):62.
66. de Tommaso M, Specchio N, Scirucchio V, Difruscolo O, Specchio LM. Effects of rivastigmine on motor and cognitive impairment in Huntington's disease. *Movement Disorders*. 2004 Dec;19(12):1516–8.
67. Cruickshank TM, Thompson JA, Domínguez D JF, Reyes AP, Bynevelt M, Georgiou-Karistianis N, et al. The effect of multidisciplinary rehabilitation on brain structure and cognition in Huntington's disease: an exploratory study. *Brain Behav*. 2015 Feb 15;5(2).
68. Jabłońska M, Grzelakowska K, Wiśniewski B, Mazur E, Leis K, Gałązka P. Pridopidine in the treatment of Huntington's disease. *Rev Neurosci*. 2020 May 26;31(4):441–51.
69. Asla MM, Nawar AA, Abdelsalam A, Elsayed E, Rizk MA, Hussein MA, et al. The Efficacy and Safety of Pridopidine on Treatment of Patients with Huntington's Disease: A Systematic Review and <sc>Meta-Analysis</sc>. *Mov Disord Clin Pract*. 2022 Jan 29;9(1):20–30.
70. Deb A, Frank S, Testa CM. New symptomatic therapies for Huntington disease. In 2017. p. 199–207.
71. Wild EJ, Tabrizi SJ. Therapies targeting DNA and RNA in Huntington's disease. *Lancet Neurol*. 2017 Oct;16(10):837–47.
72. Ludlow CL, Connor NP, Bassich CJ. Speech timing in Parkinson's and Huntington's disease. *Brain Lang*. 1987 Nov;32(2):195–214.
73. Diehl SK, Mefferd AS, Lin YC, Sellers J, McDonell KE, de Riesthal M, et al. Motor speech patterns in Huntington disease. *Neurology*. 2019 Nov 26;93(22):e2042–52.
74. Rusz J, Klempíř J, Tykalová T, Baborová E, Čmejla R, Růžicka E, et al. Characteristics and occurrence of speech impairment in Huntington's disease: possible influence of antipsychotic medication. *J Neural Transm*. 2014 Dec 9;121(12):1529–39.
75. Leopold NA, Kagel MC. Dysphagia in Huntington's Disease. *Arch Neurol*. 1985 Jan 1;42(1):57–

60.

76. Keage M, Baum S, Pointon L, Lau J, Berndt J, Hopkins J, et al. Imaging and Clinical Data on Swallowing Function of Individuals with Huntington's Disease and Dysphagia. *J Huntingtons Dis.* 2020;9(2):163–71.
77. Bilney B, Morris ME, Perry A. Effectiveness of Physiotherapy, Occupational Therapy, and Speech Pathology for People with Huntington's Disease: A Systematic Review. *Neurorehabil Neural Repair.* 2003 Mar 1;17(1):12–24.
78. Fritz NE, Rao AK, Kegelmeyer D, Kloos A, Busse M, Hartel L, et al. Physical Therapy and Exercise Interventions in Huntington's Disease: A Mixed Methods Systematic Review. *J Huntingtons Dis.* 2017 Sep 29;6(3):217–35.
79. Rollnik J. Rehabilitative Therapien bei Morbus Huntington. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie.* 2015 Jun 22;83(06):334–43.
80. Hötting K, Röder B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Nov;37(9):2243–57.
81. Dorszewska J, Kozubski W, Waleszczyk W, Zabel M, Ong K. Neuroplasticity in the Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Neural Plast.* 2020 May 27;2020:1–2.
82. ÖZÖCAK O, GÜNDÜZ BAŞÇIL S, GÖLGELİ A. Egzersiz ve Nöroplastisite. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2019 Jan 31;9(1):31–8.
83. Piira A, van Walsem MR, Mikalsen G, Nilsen KH, Knutsen S, Frich JC. Effects of a One Year Intensive Multidisciplinary Rehabilitation Program for Patients with Huntington's Disease: a Prospective Intervention Study. *PLoS Curr.* 2013;
84. Michell AW, Goodman AOG, Silva AHD, Lazic SE, Morton AJ, Barker RA. Hand tapping: A simple, reproducible, objective marker of motor dysfunction in Huntington's disease. *J Neurol.* 2008 Aug 13;255(8):1145–52.
85. Winder JY, Roos RAC, Burgunder JM, Marinus J, Reilmann R. Interrater Reliability of the Unified Huntington's Disease Rating Scale-Total Motor Score Certification. *Mov Disord Clin Pract.* 2018 May;5(3):290–5.
86. Quinn L, Reilmann R, Marder K, Gordon AM. Altered movement trajectories and force control during object transport in Huntington's disease. *Movement Disorders.* 2001 May 14;16(3):469–80.
87. Ruiz PJG, Tortosa EG, Bernados VS, Rojo A, Fontán A, de Yebenes JG. Bradykinesia in Huntington's Disease. *Clin Neuropharmacol.* 2000 Jan;23(1):50–2.
88. van Vugt JPP, Piet KKE, Vink LJ, Siesling S, Zwinderman AH, Middelkoop HAM, et al. Objective assessment of motor slowness in Huntington's disease: Clinical correlates and 2-year

- follow-up. *Movement Disorders*. 2004 Mar;19(3):285–97.
89. Saft C, Andrich J, Meisel NM, Przuntek H, Müller T. Assessment of simple movements reflects impairment in Huntington's disease. *Movement Disorders*. 2006 Aug;21(8):1208–12.
 90. Collins LM, Lazic SE, Barker RA. A retrospective analysis of hand tapping as a longitudinal marker of disease progression in Huntington's disease. *BMC Neurol*. 2014 Dec 24;14(1):35.
 91. Velasco García MJ, Cobeta I, Martín G, Alonso-Navarro H, Jimenez-Jimenez FJ. Acoustic Analysis of Voice in Huntington's Disease Patients. *Journal of Voice*. 2011 Mar;25(2):208–17.
 92. Kouba T, Frank W, Tykalova T, Mühlböck A, Klempíř J, Lindenberg KS, et al. Speech biomarkers in Huntington's disease: A cross-sectional study in pre-symptomatic, prodromal and early manifest stages. *Eur J Neurol*. 2023 May 22;30(5):1262–71.
 93. Barsties v. Latoszek B, Watts CR, Schwan K, Hetjens S. The maximum phonation time as marker for voice treatment efficacy: A network meta-analysis. *Clinical Otolaryngology*. 2023 Mar 30;48(2):130–8.
 94. Nordio S, Bernitsas E, Meneghello F, Palmer K, Stabile MR, Dipietro L, et al. Expiratory and phonation times as measures of disease severity in patients with Multiple Sclerosis. A case-control study. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Jul;23:27–32.
 95. Giddens CL, Coleman AE, Adams CM. A home program of speech therapy in Huntington's disease.. *J Med Speech Lang Pathol*. 2010;18(2):1–11.
 96. Keage M, Baum S, Pointon L, Lau J, Berndt J, Hopkins J, et al. Imaging and Clinical Data on Swallowing Function of Individuals with Huntington's Disease and Dysphagia. *J Huntingtons Dis*. 2020 Jun 5;9(2):163–71.
 97. Reyes A, Cruickshank T, Nosaka K, Ziman M. Respiratory muscle training on pulmonary and swallowing function in patients with Huntington's disease: a pilot randomised controlled trial. *Clin Rehabil*. 2015 Oct 31;29(10):961–73.
 98. Zinzi P, Salmaso D, De Grandis R, Graziani G, Maceroni S, Bentivoglio A, et al. Effects of an intensive rehabilitation programme on patients with Huntington's disease: a pilot study. *Clin Rehabil*. 2007 Jul 1;21(7):603–13.
 99. Leng TR, Woodward MJ, Stokes MJ, Swan A V, Wareing LA, Baker R. Effects of multisensory stimulation in people with Huntington's disease: a randomized controlled pilot study. *Clin Rehabil*. 2003 Feb 1;17(1):30–41.
 100. Wade DT, Collin C. The Barthel ADL Index: A standard measure of physical disability? *Int Disabil Stud*. 1988 Jan 7;10(2):64–7.
 101. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol*. 1989 Jan;42(8):703–9.

102. Antoniadou CA, Xu Z, Mason SL, Carpenter RHS, Barker RA. Huntington's disease: changes in saccades and hand-tapping over 3 years. *J Neurol*. 2010 Nov 29;257(11):1890–8.
103. Wei KC, Wang TG, Hsiao MY. The Cortical and Subcortical Neural Control of Swallowing: A Narrative Review. *Dysphagia*. 2023 Aug 21;

