

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ'Lİ HASTALARDA
DİNAMİK KOL EGZERSİZİNİN ÜST EKSTREMİTE
FONKSİYONLARINA VE GENEL PERFORMANSA ETKİSİ**

Uzm. Fzt. İpek ALEMDAROĞLU

**Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2013**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ'Lİ HASTALARDA
DİNAMİK KOL EGZERSİZİNİN ÜST EKSTREMİTE
FONKSİYONLARINA VE GENEL PERFORMANSA ETKİSİ**

Uzm. Fzt. İpek ALEMDAROĞLU

**Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Ayşe KARADUMAN**

**ANKARA
2013**

KABUL VE ONAY

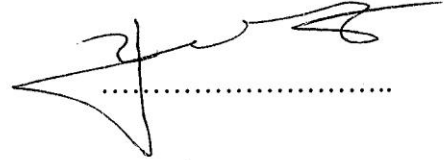
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

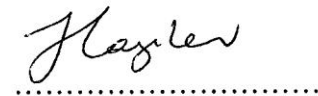
Danışman: Prof. Dr. A. Ayşe KARADUMAN
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Yavuz YAKUT
Hacettepe Üniversitesi



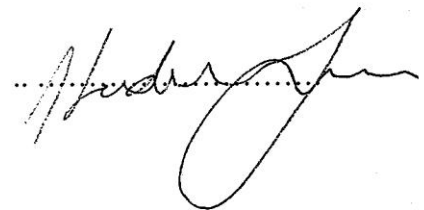
Üye: Prof. Dr. Hülya KAYIHAN
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Öznur YILMAZ
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Handan TÜZÜN
Kırıkkale Üniversitesi



ONAY:

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Ersin FADILLIOĞLU

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Sayın Prof. Dr. A. Ayşe KARADUMAN'a tez danışmanı olarak çalışmanın oluşması, içeriğinin düzenlenmesi, yürütülmesi, sonuçlarının yorumlanması ve yazılması aşamalarında gösterdiği yoğun destek ve emeğinden dolayı en içten teşekkürlerimi sunarım.

Sayın Prof. Dr. Yavuz YAKUT'a tez çalışması için ortam sağlanmasındaki desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Sayın Prof. Dr. Hülya KAYIHAN'a tez çalışması için ortam sağlanmasındaki desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Sayın Prof. Dr. Öznur YILMAZ'a çalışmanın oluşması, yürütülmesi, sonuçlarının yorumlanması aşamalarında gösterdiği yoğun destek ve emeğinden dolayı teşekkür ederim.

Sayın Prof. Dr. Haluk TOPALOĞLU'na çalışmanın gerçekleşmesi sırasındaki katkıları için teşekkür ederim.

Sevgili anne ve babama yalnızca tez çalışmamda değil, hayatımın her aşamasında yanımda ve arkamda olduklarını hissettirdikleri için teşekkür ederim.

Sevgili dostum Uzm. Fzt. Selen SEREL'e en zor günlerimde bir an olsun yanımdan ayrılmadan, çalışmamın her aşamasında verdiği yoğun manevi ve teknik destekler ile hayatımda olduğu için sonsuz teşekkür ederim.

Sevgili nişanlım Volkan ANAKLI'ya tez çalışması boyunca yoğun manevi desteğini benden esirgemediği için teşekkür ederim.

Sevgili arkadaşlarım Uzm. Fzt. Ender AYVAT, Uzm. Fzt. Hande GÜNEY ve Fzt. Şulenur SUBAŞI'na zorlu çalışma günlerimde bana sağladıkları kolaylıklar ve manevi destek için teşekkür ederim.

Sevgili hastalarım ve değerli ailelerine en zor koşullarda bile beni yarı yolda bırakmadan çalışmama dahil oldukları için teşekkür ederim.

Bu tezin gerçekleşmesindeki katkılarından dolayı Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na teşekkür ederim.

ÖZET

Alemdaroğlu, İ. Duchenne Musküler Distrofi’li hastalarda dinamik kol egzersizinin üst ekstremite fonksiyonlarına ve genel performansa etkisi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programı, Doktora Tezi, Ankara, 2013. Çalışmanın amacı, Duchenne Musküler Distrofi’li (DMD) çocuklarda dinamik kol egzersizinin, üst ekstremite fonksiyonları, enduransı ve genel performans üzerine etkinliğini araştırmak idi. Çalışmaya yaşları 8-15 arasında Brooke Üst Ekstremitte Fonksiyonel Sınıflandırması’na göre 1-4 seviyesinde olan, DMD tanısı almış 24 çocuk dahil edildi. Çalışma grubundaki 12 çocuğa 8 hafta boyunca kol ergometresinde dinamik kol egzersizi yaptırıldı. Kontrol grubundaki 12 çocuğa 8 haftalık üst ekstremitteye yönelik kuvvetlendirme egzersizlerinden oluşan ev programı verildi. Olguların demografik özellikleri kaydedildi. 8 haftalık egzersiz programı uygulaması öncesinde ve sonrasında kas kuvvetleri, eklem hareket açıklığı ölçümleri, süreli performans test sonuçları, ambulasyon seviyeleri, kol-el endurans ve fonksiyonellikleri kaydedildi. Başlangıca göre dinamik kol egzersizi sonrasında, toplam üst ekstremitte ve gövde kas kuvvetinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$); kassal endurans, günlük yaşam aktivitelerindeki performans, kol fonksiyonları, el becerileri ve genel ambulasyon durumu ile solunum fonksiyonlarında fark bulundu ($p<0,05$). Başlangıca göre üst ekstremitteye yönelik kuvvetlendirme egzersizi sonrasında kavrama kuvveti ve enduransta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p<0,05$); elle ilgili fonksiyonel becerilerde, kol fonksiyonlarında, genel ambulasyon durumu, günlük yaşam aktivitelerindeki performans ve solunum fonksiyonlarında fark bulunmadı ($p>0,05$). Dinamik kol egzersizi, kas kuvvetinde önemli bir değişim olmaksızın endurans, performans, kol fonksiyonları, el becerileri ve genel ambulasyon durumu ile solunum fonksiyonları üzerinde etkili bulundu.

Anahtar kelimeler: Duchenne Musküler Distrofi, üst ekstremitte fonksiyonları, egzersiz, kas kuvveti, süreli performans testleri, endurans.

Destekleyen Kurumlar: TÜBİTAK (Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu)

ABSTRACT

Alemdaroğlu, İ. The effects of dynamic arm exercise on upper extremity functions and general performance in patients with Duchenne Muscular Dystrophy. Hacettepe University Institute of Health Sciences, PhD. Thesis in Physical Therapy and Rehabilitation, Ankara, 2013. The aim of this study was to investigate the effects of dynamic arm exercise on upper extremity functions, endurance and general performance in children with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). 24 children with DMD whose ages were between 8-15 and functional levels were between 1-4 according to Brooke Upper Extremity Functional Classification were included in the study. Dynamic arm exercise with arm ergometer was done to 12 children during 8 weeks in study group. 12 children in control group were given a home based programme including upper extremity strengthening exercises during 8 weeks. Demographic features of the subjects were recorded. Muscle strength, range of motion measures, timed performance test scores, ambulation status, arm-hand endurance and functioning were recorded before and after 8 weeks exercising programme. There were not any statistically significant difference in total upper extremity and trunk muscle strength ($p>0,05$) after dynamic arm exercise according to the initial assessment, while there were differences in muscle endurance, performance in daily living activities, arm functions, hand dexterity, general ambulation status and respiratory functions ($p<0,05$). There were statistically significant differences in hand grip strength and endurance ($p<0,05$) after upper extremity strengthening exercises according to the initial assessment, while there were not any differences in hand dexterity, arm functions, general ambulation status, performance in daily living activities and respiratory functions ($p>0,05$). It was shown that dynamic arm exercises have effects on endurance, performance, arm functioning, hand dexterity, ambulation status and respiratory functions without any critical change in muscle strength.

Key words: Duchenne Muscular Dystrophy, upper extremity functions, exercise, muscle strength, timed performance tests, endurance.

Supported by: TÜBİTAK (The Scientific and Technological Research Council of Turkey)

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa no</u> |
|--|-----------------|
| KABUL VE ONAY | i |
| TEŞEKKÜR..... | ii |
| ÖZET | iii |
| ABSTRACT..... | iv |
| İÇİNDEKİLER | v |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | viii |
| TABLolar DİZİNİ | ix |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Genetik ve Patofizyoloji..... | 3 |
| 2.2. Tanı | 5 |
| 2.3. Klinik Özellikler..... | 7 |
| 2.4. Yaşam Kalitesi | 11 |
| 2.5. Tedaviye Yönelik Multidisipliner Yaklaşım ve Bakım Standartları..... | 12 |
| 2.5.1. Multidisipliner Takım ve Gereçler | 13 |
| 2.5.2. Nöromusküler sistem ve iskelet sistemi değerlendirmesi..... | 14 |
| 2.5.3. Kas Kuvveti ve Fonksiyon için Farmakolojik Yaklaşımlar..... | 15 |
| 2.5.4. Psikososyal Tedavi | 16 |
| 2.5.5. Kas Kısılıklarının-Eklemler Kontraktürlerinin Tedavisinde Fizyoterapi ve Cerrahi Yaklaşımlar ile Egzersiz Önerileri..... | 17 |
| 2.5.5.1. Fizyoterapi Yaklaşımları..... | 18 |
| 2.5.5.2. Alt Ekstremiteler Kontraktürleri için Cerrahi Yaklaşımlar..... | 22 |
| 2.5.6. İskelet Sistemi Tedavisi | 23 |
| 2.5.7. Respiratuar (Solunum) Tedavi..... | 24 |
| 2.5.8. Kardiyak (Kalp) Tedavi | 25 |
| 2.5.9. Beslenme, Yutma, Gastrointestinal Sistem, Konuşma ve Dil Tedavisi..... | 27 |
| 2.6. Yeni Terapötik Yaklaşımlar ve Gen Tedavileri | 28 |
| 2.6.1. Antisense Oligonükleotidler ile Ekzon Atlama Çalışmaları..... | 31 |

| | |
|--|----|
| 2.6.2. Stop Kodon Mutasyonlarının Okunması (Readthrough of stop codon mutations) | 32 |
| 3. BİREYLER VE YÖNTEM..... | 33 |
| 3.1. Bireyler..... | 33 |
| 3.2. Yöntem..... | 34 |
| 3.2.1. Değerlendirme | 35 |
| 3.2.2. Çalışma Protokolü..... | 49 |
| 3.3. İstatistiksel Analiz..... | 50 |
| 4. BULGULAR..... | 52 |
| 4.1. Bireylere İlişkin Bulgular..... | 52 |
| 4.2. Değerlendirme Parametrelerine İlişkin Bulgular | 53 |
| 4.2.1. Kas Kuvvet Değerlendirmesine İlişkin Bulgular | 53 |
| 4.2.2. Eklem Hareket Açıklığı Değerlendirmesine İlişkin Bulgular | 59 |
| 4.2.3. Kavrama Kuvveti Değerlendirmesine İlişkin Bulgular..... | 59 |
| 4.2.4. El Becerisi Değerlendirmesine İlişkin Bulgular | 60 |
| 4.2.5. Kol Fonksiyonları Değerlendirmelerine İlişkin Bulgular | 62 |
| 4.2.6. Aktivite Kısıtlılık Ölçümü (ACTIVLIM)'ne İlişkin Bulgular | 66 |
| 4.2.7. Süreli Performans Testlerine İlişkin Bulgular..... | 67 |
| 4.2.8. Ambulasyon Değerlendirmesine İlişkin Bulgular..... | 68 |
| 4.2.9. Üst Ekstremitte Endurans Değerlendirmesine İlişkin Bulgular | 69 |
| 4.2.10. Solunum Değerlendirmesine İlişkin Bulgular..... | 71 |
| 4.2.11. Yaşam Kalitesi Değerlendirmesine İlişkin Bulgular..... | 72 |
| 4.2.12. Elektronik Kol Ergometresi Değerlendirmesine İlişkin Bulgular..... | 74 |
| 4.2.13. Değerlendirme Parametreleri Arasındaki İlişkilere Ait Bulgular | 77 |
| 5. TARTIŞMA | 81 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER | 95 |
| 7. KAYNAKLAR | 98 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|-------------------|---|
| DMD: | Duchenne Musküler Distrofi |
| DNA: | Deoksiribo Nükleik Asit |
| RNA: | Ribo Nükleik Asit |
| BMD: | Becker Musküler Distrofi |
| CK: | Kreatin Kinaz |
| MLPA: | Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification |
| CSCE: | Sensitif Kapiller Elektroforezis |
| PCR: | Polimeraz Zincir Reaksiyonu |
| FVC: | Zorlu Vital Kapasite |
| YK: | Yaşam Kalitesi |
| CHQ-PF50: | Çocuk Sağlığı Anketi-Ebeveyn Formu 50 |
| TREAT-NMD: | Translational Research in Europe-Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases |
| AFOs: | Ayak-Ayak bileği Ortezleri |
| KAFOs: | Diz-Ayak-Ayak bileği Ortezleri |
| AO: | Antisense Oligonükleotid |
| BÜEFS: | Brooke Üst Ekstremitte Fonksiyonel Sınıflandırması |
| kg/f: | Kilogram/kuvvet |
| dk: | Dakika |
| km: | Kilometre |
| ca.Watt: | Kalori.Watt |
| MACS: | Manual Ability Classification System |
| ARAT: | Action Research Kol Testi |
| KED: | Kol Elevasyon Değerlendirmesi |
| ACTIVLIM: | Aktivite Kısıtlılık Ölçümü |
| ABILHAND: | Elle İlgili Yetenek Ölçeği |
| SPT: | Sürelili Performans Testleri |
| sn: | Saniye |
| NSAA: | North Star Ambulasyon Değerlendirmesi |
| HMBS: | Hammersmith Motor Beceri Skalası |
| MEBT: | Minnesota El Beceri Testi |
| cm: | Santimetre |
| PEF: | Pik Ekspiratuar Akım |
| PedsQL: | Pediyatrik Yaşam Kalitesi Envanteri |
| N: | Olgu sayısı |
| %: | Yüzde |
| p: | Standart Hata |
| X: | Ortalama |
| SS: | Standart Sapma |
| kcal: | Kilokalori |
| 6DYT: | 6 Dakika Yürüme Testi |
| NMH: | Nöromusküler Hastalık |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | <u>Sayfa no</u> |
|--|------------------------|
| Şekil 2.1. DMD'nin interdisipliner tedavisi..... | 13 |
| Şekil 4.1. Çalışma grubunda haftalık egzersiz öncesi ölçülen dirsek fleksiyon- ekstansiyon sayısının değişimi..... | 77 |

TABLOLAR DİZİNİ

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| Tablo 1. DMD’de yeni terapatik yaklaşımlar: klinik çalışmaları devam eden bileşenler. | 30 |
| Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik ve fiziksel özellikleri..... | 52 |
| Tablo 4.2. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programları sonrasında BÜEFS’ye göre yer aldıkları devreler | 53 |
| Tablo 4.3. Tedavi grubundaki olguların üst ekstremitte kas kuvvet ortalamaları ile başlangıç ve egzersiz sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması..... | 54 |
| Tablo 4.4. Çalışma grubundaki olguların gövde kas kuvvet ortalamaları ile başlangıç ve egzersiz sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması..... | 55 |
| Tablo 4.5. Kontrol grubundaki olguların üst ekstremitte kas kuvvet ortalamaları ile başlangıç ve egzersiz sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması..... | 56 |
| Tablo 4.6. Kontrol grubundaki olguların gövde kas kuvvet ortalamaları ile başlangıç ve egzersiz sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması..... | 57 |
| Tablo 4.7. Başlangıç ve 8 haftalık egzersiz uygulamaları sonrası yapılan üst ekstremitte kas kuvvet ölçümleri arasındaki farkların gruplar arasında karşılaştırılması | 58 |
| Tablo 4.8. Başlangıç ve 8 haftalık egzersiz uygulamaları sonrası yapılan gövde kas kuvvet ölçümleri arasındaki farkların gruplar arasında karşılaştırılması..... | 59 |
| Tablo 4.9. Çalışma grubundaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası kavrama kuvveti ölçüm sonuçları ile sonuçların karşılaştırması..... | 59 |
| Tablo 4.10. Kontrol grubundaki olguların kavrama kuvveti ölçüm sonuçları ile başlangıç ve egzersiz sonrası ölçümlerinin karşılaştırması | 60 |
| Tablo 4.11. Başlangıç ve 8 haftalık egzersiz uygulamaları sonrası yapılan kavrama kuvvet ölçümleri arasındaki farkların gruplar arasında karşılaştırılması..... | 60 |

| | |
|--|----|
| Tablo 4.12. Çalışma ve kontrol grubunda, başlangıç ve egzersiz sonrası yapılan Elle İlgili Yetenek Ölçeği-Çocuk (ABILHAND-Kids) anketinin sonuçları ve sonuçların grup içi karşılaştırmaları..... | 61 |
| Tablo 4.13. Çalışma ve kontrol gruplarında, başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulamaları sonrası ölçülen Elle İlgili Yetenek Ölçeği-Çocuk (ABILHAND-Kids) skorları farklarının gruplar arası karşılaştırması..... | 62 |
| Tablo 4.14. Çalışma grubundaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası ARAT değerlendirmesi sonuçları ve sonuçların karşılaştırması..... | 63 |
| Tablo 4.15. Kontrol grubundaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası ARAT değerlendirmesi sonuçları ve sonuçların karşılaştırması..... | 63 |
| Tablo 4.16. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası değerlendirilen ARAT skorları farklarının gruplar arası karşılaştırması..... | 64 |
| Tablo 4.17. Çalışma ve kontrol gruplarında, başlangıç ve egzersiz sonrası yapılan Kol Elevasyonu Değerlendirmesi'nin sonuçları ve grup içi karşılaştırması..... | 65 |
| Tablo 4.18. Çalışma ve kontrol gruplarında başlangıç ve egzersiz sonrası yapılan Kol Elevasyonu Değerlendirmesi skorları farklarının gruplar arası karşılaştırması..... | 65 |
| Tablo 4.19. Çalışma ve kontrol gruplarındaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası ACTIVLIM değerlendirme sonuçları ve sonuçların karşılaştırması..... | 66 |
| Tablo 4.20. Çalışma ve kontrol gruplarında başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulamaları sonrası ACTIVLIM skorları farklarının gruplar arası karşılaştırması..... | 66 |
| Tablo 4.21. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık egzersiz uygulamaları sonrası süreli performans test sonuçları ve sonuçların karşılaştırmaları..... | 67 |
| Tablo 4.22. Çalışma ve kontrol gruplarında başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulamaları sonrası süreli performans test sonuçları farklarının, gruplar arası karşılaştırması..... | 68 |

| | |
|--|----|
| Tablo 4.23. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası NSAA skorları ve skorların karşılaştırması | 69 |
| Tablo 1.24. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulamaları sonrası NSAA skorları farklarının gruplar arası karşılaştırması..... | 69 |
| Tablo 4.25. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık egzersiz uygulamaları sonrası yapılan MEBT aktivitelerinden aldıkları sonuçlar ve bu sonuçların karşılaştırması..... | 70 |
| Tablo 4.26. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık egzersiz uygulamaları sonrası yapılan MEBT aktivitelerinden aldıkları sonuçların farklarının gruplar arası karşılaştırması..... | 71 |
| Tablo 4.27. Başlangıç ve egzersiz sonrası çalışma ve kontrol grubundaki olguların PEF sonuçları ve sonuçların karşılaştırması | 71 |
| Tablo 1.28. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların, başlangıç ve egzersiz sonrası ölçülen PEF sonuçları arasındaki farkların gruplar arası karşılaştırması..... | 72 |
| Tablo 4.29. Çalışma ve kontrol grubundaki olgulara ve ebeveynlerine, başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulaması sonrası uygulanan PedsQL-Nöromusküler Modül alt parametreleri ve toplam skoruna ilişkin sonuçlar ve karşılaştırmaları | 73 |
| Tablo 4.30. Çalışma ve kontrol grubundaki olgulara ve ebeveynlerine, başlangıç ve egzersiz sonrası uygulanan PedsQL-Nöromusküler Modül alt parametreleri sonuçlarının farkları ve farkların gruplar arası karşılaştırmaları..... | 74 |
| Tablo 4.31. Çalışma grubundaki olguların kol ergometresinde ölçülen değerlendirme parametrelerine ilişkin sonuçları | 75 |
| Tablo 4.32. Çalışma grubundaki olguların, her egzersiz seansı öncesi ve sonrasında kaydedilen kalp hızı ve oksijen saturasyonları ile dakikadaki dirsek fleksiyon-ekstansiyon sayılarının farklarının haftalık karşılaştırması..... | 76 |
| Tablo 4.33. Çalışma grubunda süreli performans testlerinden T-Shirt giyme alt parametresinin diğer değerlendirme parametreleri ile ilişkileri | 78 |

- Tablo 4.34.** Çalışma grubunda süreli performans testlerinden T-Shirt çıkarma alt parametresinin diğer değerlendirme parametreleri ile ilişkileri 78
- Tablo 4.35.** Kontrol grubunda süreli performans testlerinden T-Shirt giyme alt parametresinin diğer değerlendirme parametreleri ile ilişkileri 79
- Tablo 4.36.** Kontrol grubunda süreli performans testlerinden T-Shirt çıkarma alt parametresinin diğer değerlendirme parametreleri ile ilişkileri 79

1. GİRİŞ

Duchenne Musküler Distrofi (DMD) yaklaşık 1/3600-6000 canlı erkek doğum prevalansı ile X kromozomuna bağlı resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır (1-6). DMD, distrofin isimli hücre membran proteininin tam veya kısmi (< %3) eksikliği ile karakterizedir (7). Distrofin eksikliği, kas sarkolemmasının glikoprotein yapısının daha az stabil hale gelmesine yol açar ve membran instabilitesi, ilerleyen dönemde nekroz ve fibrozise neden olan inflamatuvar bir dizi olayın başlaması ile beraber kas hasarını beraberinde getirmektedir (8). Kas fibrillerinin sürekli dejenerasyonu, iskelet kasları, solunum ve kalp kasları kuvvetinde ve fonksiyonel becerilerde progresif kayba neden olmaktadır (9-11).

DMD'li çocuklarda üst ve alt ekstremitelere yönelik 'kullanmama' terimi; çocuğun potansiyel kapasitesi ile gerçek performansı arasındaki tutarsızlık olarak ifade edilmektedir (7). Belirli bir aktiviteyi gerçekleştirmek için harcanan enerji miktarındaki artış; düşme frekansında artışa, ayağa kalkmak için yardım alma ihtiyacına ve azalan kol ve bacak aktiviteleri ile daha fazla düşme korkusuna, sonuçta da kas-iskelet sistemi ve kardiyorespiratuar sistemde 'kullanmama''ya neden olmaktadır (12). İleri dönemde elektrikli tekerlekli sandalye kullanımı, DMD'li çocukların yalnızca bir kumanda kolu yardımıyla mobilize olmalarına neden olduğu için kol fonksiyonlarının (uzanma ve kaldırma gibi) daha fazla limitlenmesine yol açmaktadır. Artan sedanter yaşam şekli tüm DMD'li çocuklarda ilerleyici 'kullanmama''ya ve sekonder fiziksel bozukluklara neden olmaktadır (7).

Kullanmama atrofisinin ve inaktivitenin yol açtığı diğer sekonder komplikasyonların önlenmesi için, ambulator dönemdeki tüm çocukların yüzme, bisiklet ve yürüyüş gibi aerobik egzersizler ile ve toplum içinde reaksiyon-temelli egzersizlerin bir kombinasyonunu içeren üst ve alt ekstremitelere yönelik düzenli, hafif, submaksimal fonksiyonel kuvvetlendirme egzersizlerini yapması önerilmektedir (1,9).

Geçmişten günümüze kadar DMD'li çocuklar ile çalışan uzmanlar daha çok alt ekstremitte ve gövde üzerinde yoğunlaşmışlardır. Ortez ve tekerlekli sandalye kullanımı ileri dönem DMD'li çocuklarda rutin öneriler içindedir ve aileler zamanla bu cihazlarla yaşamaya uyum sağlamışlardır. Üst ekstremitte zayıflığı ve bu zayıflığa bağlı gelişen günlük yaşam aktiviteleri ve el-kol fonksiyonlarındaki sınırlanma ve bağımlılık, hastalığın progresif sürecinde genellikle ihmal edilmiş bir konudur. Fonksiyonel yetersizliklerin farkına varıldığında ise müdahale için sıklıkla geç kalınmıştır.

Üst ekstremitte fonksiyonları özellikle gençlik dönemlerinin ortalarına doğru düşüşe geçmekte ve bu nedenle ilerleyen dönemlerde beslenme ve bakım becerilerinde, dolayısıyla yaşam kalitesinde düşüş meydana gelmektedir (8,13).

Günümüzde nöromusküler hastalıklarda üst ekstremitte için egzersiz önerileri daha çok teorikte kalmaktadır ve literatürde özellikle bu hastalarda üst ekstremitenin kuvvet ve fonksiyonunu değerlendiren ölçekler ile fonksiyonel becerileri devam ettirecek yeterlilikte kol kas kuvvet ve enduransını sağlayacak egzersiz öneri ve protokollerini içeren çalışmalar yetersizdir.

Bu çalışma ile, yoğunluğu her çocuğun kendi fonksiyonel kapasitesi ve kas kuvvetine göre belirlenen üst ekstremitte dinamik egzersizinin, üst ekstremitte enduransı, fonksiyonel becerileri ve genel performans üzerine etkisi incelenecektir.

Çalışmanın amaçları,

- Günlük yaşam aktivitelerinin devamında üst ekstremitte fonksiyonunun çok önemli olduğu DMD'li çocuklarda dinamik kol egzersizinin, üst ekstremitte fonksiyonları ve enduransı üzerine etkinliğini,
- Çalışma grubu ile, ev programı ile takip edilen benzer yaş ve fonksiyonel seviyelerde olan kontrol grubundaki DMD'li çocukların tedavi sonrası üst ekstremitte fonksiyonları açısından farklı olup olmadığını,
- Dinamik kol egzersizlerinin, DMD'li çocuklarda gövde ve dolayısıyla alt ekstremitte fonksiyonelliğine etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Duchenne Musküler Distrofi (DMD) yaklaşık 1/3600-6000 canlı erkek doğum prevelansı ile X kromozomuna bağlı resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır (1-4,14). DMD'nin en belirgin özellikleri, 2-5 yaşları arasında anormal yürüyüş, baldır kaslarında yalancı hipertrofi ve sırtüstü yatıştan ayağa kalkmada zorluktur. Konuşma ve genel gelişim geriliği vakaların az bir bölümünde primer klinik bulgulara eşlik edebilir (15,16).

DMD, distrofin isimli hücre membran proteininin tam veya kısmi (< %3) eksikliği ile karakterizedir (7). Distrofin eksikliği, kas fibrillerinin sürekli dejenerasyonu ile iskelet kasları, solunum ve kalp kasları kuvvetinde ve fonksiyonel becerilerde progresif kayba neden olmaktadır (9-11). Tedavi edilmez ise, kas zayıflığının progresyonu, 13 yaş civarında tekerlekli sandalye bağımlılığını, ve bunu takiben skolyoz gelişimi, solunum yetmezliği, kardiyomiyopati ve sonuçta 20'li yaşların başlarında ölümü getirmektedir (17). DMD'li hastalar, kortikosteroidler, respiratuar, kardiyak, ortopedik ve rehabilitasyon yaklaşımları ile fonksiyon, yaşam kalitesi, sağlık ve yaşam süresinde gelişmeler kaydetmekte ve günümüzde kırklı yaşlara kadar uzamış yaşam süresi olasılığına sahiptirler (1,18,19). Günümüzde hastalığı kesin tedavi eden bir yöntem bulunmamaktadır ve bu nedenle tedavi semptomatik düzeyde kalmaktadır (7). Buna rağmen, optimal yaşam süresi ve kortikosteroidleri içeren farmakolojik yaklaşımlarla beraber multisistemik komplikasyonların tedavisi için multidisipliner bir takımın önleyici yaklaşımları, DMD'nin doğal seyrini değiştirmektedir; böylece vakaların çoğunda yaşam süresi beklentisi yetişkinlik dönemlerine kadar uzamıştır (17).

2.1. Genetik ve Patofizyoloji

DMD, X kromozomunun p (kısa kol) kolunun 21 numaralı bölgesinde lokalize distrofin genindeki mutasyonlar sonucu meydana gelmektedir. Distrofin bölgesinde 85 ekzon (bir proteinin üretimi için kod bilgisini içeren DNA yada RNA

molekölünün bir parçası) bulunur ve bu bölgeden distrofin adında çok geniş ama az miktarda bir protein kodlanır (20). Distrofin, sarkolemanın sitoplazmik bölgesinde lokalize çubuk şekilli bir proteindir. Distrofinin karboksil-terminal sonu, sarkolemanın distrofin-ilişkili glikoprotein kompleksine bağlanır. Aminoterminal sonu ise sitoskeletal aktine bağlanır. Distrofinin, subsarkolemmal sitoskeletal aktin ve ekstrasellüler matriks ile kas fibrilindeki intermediate filamentler arasında dolaylı olarak bir bağlantı sağlayarak sarkolemmayı, tekrarlayan kontraksiyonların stresinden korumak ile görevli olduğu varsayılmaktadır.

Distrofinin varsayılan diğer fonksiyonları ise, nöronal nitrik oksit gibi sinyal moleküllerinin kontrolünü ve intrasitoplazmik kalsiyum homeostazını (dengesini) sağlamaktır. Distrofin genindeki DMD'ye yol açan mutasyonlar, protein üretimi için gerekli ekzon okuma çerçevesinin (*reading frame*) bozulmasına; sonuçta iskelet kaslarındaki ve kalp kasındaki distrofinin şiddetli azalmasına yada yok olmasına yol açmaktadır. Bu durum, kas fibril hasarı ve dejenerasyonu ile devam eden intrasitoplazmik kalsiyum içeriğinin artmasına neden olmaktadır (17). Distrofin eksikliği, kas sarkolemmasının glikoprotein yapısının daha az stabil hale gelmesine yol açar ve membran instabilitesi, ilerleyen dönemde nekroz ve fibrozise neden olan inflamatuvar bir dizi olayın başlaması ile beraber kas hasarına beraberinde getirmektedir (8). Beyinde de birçok distrofin izoformu bulunmaktadır ve eksikliği, vakaların üçte birinde görülen mental retardasyona neden olmaktadır (17).

DMD'li vakaların yaklaşık %65'inde intrajenik çerçeve dışı (*out-of-frame*) delesyon, ve yaklaşık %10'unda distrofin genindeki bir veya birden fazla ekzonda duplikasyon görülmektedir (17,21). Delesyonların çoğu en çok DMD geninin 45. ve 45-47. ekzonunda görülmekle birlikte 45 ve 53. ekzonları arasında görülmektedir (22-24). Geri kalan vakalarda (vakaların yaklaşık %20'sinde) nokta mutasyonları veya diğer daha küçük gen düzenlenmeleri (zayıf intronik delesyonlar, tekrarlı dizilimlerin insersiyonları, *splice site* mutasyonları) bulunmaktadır (22,25). Tipik olarak, okuma çerçevesi dışı (*out-of-frame*) distrofin gen mutasyonları DMD fenotipi ile sonuçlanan kasta distrofinin şiddetli azalması veya yok olmasına neden olurken; çerçeve içi (*in-frame*) mutasyonlar daha hafif klinik bulgular ile seyreden Becker

musküler distrofi (BMD) ile sonuçlanan kısmen fonksiyonel, kısalmış distrofin proteini üretimine neden olmaktadır (17).

DMD, bir X'e bağılı resesif bozukluktur; fakat vakaların en azından üçte birinde pozitif bir aile hikayesi olmadığı için yeni mutasyonların yüksek insidansı bulunmaktadır (17).

2.2. Tanı

Moleküler tanının onaylanmasına eşlik eden genetik danışmanlık, uygun tedavi müdahalelerinin erkenden planlanması ve devam eden klinik çalışmalar için hastaların uygunluğunun belirlenmesi için DMD'de erken tanı önem taşımaktadır. Erken dönemde pediatri uzmanlarının rolü büyüktür. DMD, çocukluk döneminin en sık görülen musküler distrofi tipi olduğundan; koşma, hoplama, sırtüstü yatıştan ayağa kalkma (Gower's manevrası), merdiven çıkma, anormal veya parmak ucu yürüyüşü içeren kas zayıflığının erken klinik işaretlerini gösteren tüm erkek çocuklar DMD tanısı için dikkate alınmalıdır. Baldır kaslarında hipertrofi varlığı DMD şüphesini artırmaktadır. Bu problemler her ne kadar 2-5 yaş arası sık görülse de, motor ve konuşma gelişim geriliği erken dönemlerde tanı konma olasılığını artırmaktadır. DMD'li çocukların üçte birinde kognitif bozukluklar görülmektedir, bu yüzden klinik bulgulara eşlik eden öğrenme güçlüğü ve kas zayıflığı distrofinopati tanısını akla getirmektedir. Transaminaz enzimlerinde açıklanamayan artış görülen çocuklarda, bu enzimin karaciğer hücreleri yerine kas hücrelerinden de üretilebileceği göz önüne alınarak, DMD tanısı düşünülebilmektedir (1,26). Genetik ve Patofizyoloji bölümünde bahsedildiği gibi negatif aile hikayesi, DMD tanısını ekarte etmemektedir; çünkü vakaların üçte birinde *de novo* mutasyonları görülebilmektedir (26).

DMD şüphesi ile takip edilen bir vakada, öncelikle ayırıcı tanı için hızlı ve ekonomik bir test olan serum kreatinkinaz (CK) seviyesinin kan testi ile belirlenmesi gerekmektedir. Serum CK seviyesinin masif olarak yükselmesi (1000'in üzerinde olması ve litrede 30.000 IU'lara kadar yükselmesi) DMD'de sık görülmektedir

(27,28). Yaş ile beraber serum CK seviyelerinde çeşitlilikler görülebilmektedir, fakat bir kural olarak, normal CK seviyeleri (litrede 200 IU'dan az) DMD tanısını ekarte etmektedir (1,26).

Geçmiş dönemde, tanının onaylanması süreci, genetik testi takiben yapılan kas fibrillerinde distrofin eksikliğini kanıtlayan kas biyopsisini içermekte idi, fakat bu durum moleküler genetik testlerinde son on yılda meydana gelen gelişmeler ile değişikliğe uğramıştır. Genetik test; kas biyopsisi ile distrofin eksikliği kanıtlanırsa dahi her zaman zorunludur. Çünkü genetik danışmanlık, prenatal tanı ve mutasyona-özel klinik çalışmalar için, günümüzde birçok nöromusküler merkez invaziv kas biyopsisi olmaksızın genetik tanıya güvenmektedir (1,26). Birçok DMD hastası, genin iki mutasyonel noktasında delesyon taşıdığı için, genomik DNA amplifikasyonu sonrası 19 ekzonun görüntülenmesi, vakaların %65'inde mutasyonların tanımlanmasına olanak sağlamaktadır. Çoklu ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu (*Multiplex ligation-dependent probe amplification*-MLPA) tüm ekzonları içeren ve delesyon ve duplikasyonların belirlenmesine yardımcı olan tercih edilir bir genetik testtir (26,29). MLPA veya sensitif kapiller elektroforezisi (CSCE) takiben yapılan fluorescent multiplex quantitative PCR gibi diğer genetik testlerin kombinasyonu ile mutasyon tanımlama etkinliği vakaların %100'üne yaklaşmıştır (17,23,26,30). Bu tekniklerin bir diğer avantajı; taşıyıcı kadınlardaki mutasyonları belirleyebilmeleri ve genetik danışmanlığa yol göstermeleridir (17). Eğer delesyon ve duplikasyon belirlenemezse, nokta mutasyonları veya küçük delesyon/insersiyonları tanımlamak için tam distrofin gen taraması yapılmaktadır; fakat bu daha karmaşık teknik uygulanmadan önce, bu vakalara kas biyopsisi yapılması önerilmektedir. Distrofin geninde hiçbir mutasyona rastlanmadığı durumlarda, kas biyopsisi ayırıcı tanı için zorunlu hale gelmektedir (1,26).

Kas biyopsisinde, mikroskop altında makrofajların işgaline uğramış dejeneratif kas liflerine ve bazofilik sitoplazmaya sahip küçükten orta boyutlara kadar değişen rejenere kas lifi kümelerine rastlanmaktadır (31). Kas lifi boyutlarının çeşitliliğinde artış görülmektedir. Başlangıçta kas lifleri normalden fazla genişlerken hastalık ilerledikçe normalden fazla küçülmektedir (32). Hiperkontrakte kas

liflerinde Tip 1 lif baskınlığı gözlenir. Sonuçta; kas liflerinin yağ ve endomisyal konnektif doku ile büyük ölçüde yer değişikliği göze çarpmaktadır.

DMD'li çocuklarda distrofin miktarını ya da distrofinin olmaması durumunu *immunostaining* (boyama) veya *Western blot* analizi göstermektedir. Western blot analizi protein miktarını gösterebildiği gibi proteinlerin boyutlarının da gözlenmesine izin verir (31,33,34).

Tanıyı takiben, anne veya ailenin diğer kadın üyelerinin taşıyıcılık testi ile beraber genetik danışmanlık ve aile için psikososyal destek önem taşımaktadır. Genetik danışmanlık; annede DNA test sonucu negatif olmasına rağmen, %10'luk bir hastalık yinelenme riski ile *germline mozaicism* (ovum ve sperm üreme hücrelerinin iki ya da daha fazla genetik olarak farklı hücre dizisinde bir karışım-mozaik oluşturması durumu) üzerinde durmaktadır (26,35,36). Bu aşamada, hasta ve ailesinin psikososyal sağlığı çok önemlidir ve sosyal problemler ve izolasyonu önlemek için aile/hasta destek grupları ile iletişim konusunda yol gösterilmelidir (26).

2.3. Klinik Özellikler

Musküler distrofi terimi merkezi veya periferik sinir sistemi tutulumu olmaksızın iskelet kasının kalıtsal bozukluğunu ifade etmektedir. Musküler distrofilerin sınıflandırılması zordur. Çoğu, ilerleyici kas zayıflığı ile karakterizedir. DMD, kas zayıflığının yıkıcı etkilerinin en çok görüldüğü musküler distrofi tiplerinden biridir (8).

DMD'li çocuklarda ilerleyici ve önceden tahmin edilebilir kas fonksiyon kaybı görülmektedir. Kaslar doğumdan itibaren etkilenmeye başlar fakat proksimal kas zayıflığının klinik semptomları genellikle 3-5 yaşları arasında görülmeye başlar (8). Dubowitz V., ailelerin genellikle yürüme çağı öncesinde herhangi bir anormalliğin farkında olmadıklarını, ancak çocukların 4 yaşından önce DMD'ye ait bir semptom göstererek teşhislerinin konulduğunu göstermiştir (37). Çocuklar,

yaşıtlarına oranla daha geç yürümeye başlayabilirler, fakat çoğu 18 aydan önce yürürler. Parmak ucu yürüme, aşıl tendon kısalığından kaynaklanan, göze çarpan ilk semptomlardandır. Koşma, atlama, hoplama, merdiven çıkma zordur ya da hiç başarılamamaktadır (8,13).

Pelvik kaslar zayıfladıkça, DMD'li çocuklarda ambulasyonun devamı için postural adaptasyonlar gerekmektedir. Bu adaptasyonlardan en önemlisi, kalça ekstansör kaslarının zayıflaması ile ortaya çıkan, ayakta dik duruş için geliştirilmiş, oturma pozisyonunda ortadan kalkan ve ayakta dik duruşta artış gösteren kompensatuar lumbur lordozdur (13,21). Trandelenburg yürüyüşü (gövdenin her iki tarafa lateral fleksiyonu ile karakterize ördekvari yürüyüş) musculus gluteus medius zayıflığına bağlı gelişmektedir (8,38). Çocuklar sık düşmeye ve ayağa kalkmada zorlanmaya başlarlar. Ayağa kalkmak için elleriyle dizlerinden ve bacaklarından destek almaları gerekir ve ayağa kalkış 'kendi bacaklarında tırmanır tarzda' meydana gelir. Bu, **Gower's manevrası** olarak bilinmektedir (8,13).

Kas zayıflığı alt ekstremitelerde üst ekstremitelerden daha önce ve ekstremitte proksimallerinde distallerinden daha önce ilerlemektedir (8,13,39). Çocuklar ortalama 8-13 yaşları arasında tekerlekli sandalye kullanmaya başlamaktadır. Ambulasyon kaybından yaklaşık 3-4 yıl sonra, çocukların %90'ında 20 dereceyi geçen omurga eğrilikleri görülmeye başlar. İlerleyen dönemlerde omurgayı stabilize etmek için cerrahiye ihtiyaç duyulabilmektedir (8,13).

Kas zayıflığına bağlı eklem kontraktürleri ilk olarak, tipik ayak bileği ekinovarus pozisyonu ile alt ekstremitelerde başlamaktadır. Üst ekstremitte fonksiyonları gençlik dönemlerinin ortalarına doğru düşüşe geçmektedir ve bu nedenle ilerleyen dönemlerde beslenme ve bakım becerilerinde, dolayısıyla yaşam kalitesinde düşüş meydana gelmektedir. En ciddi üst ekstremitte fonksiyon kayıpları ise, spinal cerrahiler sonrasında görülmektedir (8,13). Tekerekli sandalyeye geçiş döneminden itibaren skolyoz ve ayak bileği ekin postürü hızla ilerlemektedir (13).

DMD'li çocuklarda üst ve alt ekstremitteye yönelik 'kullanmama' terimi; çocuğun potansiyel kapasitesi ile gerçek performansı arasındaki tutarsızlık olarak ifade edilebilmektedir (7). Belirli bir aktiviteyi gerçekleştirmek için harcanan enerji

miktardaki artış; düşme frekansında artışa, ayağa kalkmak için yardım alma ihtiyacına ve azalan kol ve bacak aktiviteleri ile daha fazla düşme korkusuna, sonuçta da kas-iskelet sistemi ve kardiyorespiratuar sistemde ‘**kullanmama**’ya neden olmaktadır (12). İleri dönemde elektrikli tekerlekli sandalye kullanımı, DMD’li çocukların yalnızca bir kumanda kolu yardımıyla mobilize olmalarına neden olduğu için kol fonksiyonlarının (uzanma ve kaldırma gibi) daha fazla limitlenmesine yol açmaktadır. Artan sedanter yaşam şekli tüm DMD’li çocuklarda ilerleyici ‘kullanmama’ya ve sekonder fiziksel bozukluklara neden olmaktadır (7).

McDonald ve diğ.’nin yaptığı bir çalışmada, DMD’li çocuklarda kalça, diz ve dirsek eklem kontraktürü problemlerinin, tekerlekli sandalye kullanmaya başlama zamanı ile kuvvetli bir ilişkisi olduğu bulunmuştur (40). Bir başka çalışmada; DMD’li çocukların, kemiklerine yeterli yük binmemesi sonucu osteoporozla bağlı yüksek kırık riski taşıdığı belirlenmiştir (41). Düşme sonucu oluşan kırıkları takiben DMD’li vakaların %20-40’ında ambulasyon kaybı görülmektedir (12,42). Bu açıdan, ‘kullan ya da kaybet’ sözünün DMD’li çocuklar için geçerli bir deyim olduğu sonucuna varılabilir (7).

Kas zayıflığına ek olarak, nöromusküler hastalığa sahip bireylerin yaklaşık %60’ını geçen bölümünde, şiddetli **yorgunluk** şikayeti bulunmaktadır (43). Yorgunluk, egzersiz limitasyonuna yol açan, deneyimlenen yorgunluk ve fizyolojik yorgunluk parametrelerini kapsayan, önemli bir bulgudur. Fizyolojik yorgunluğun; kastan ya da merkezi sinir sisteminden köken almasına bağlı olarak, hem periferik hem de merkezi komponentleri olabilir (44). Çalışmalar, DMD’li fare ve insanların uygun olmayan egzersizler ile kısa sürede yorgunluğa ve kas hasarına yatkın olduğunu göstermiştir (45-48).

Solunum problemlerinin en erken bulguları özellikle egzersiz veya uyku sırasında, hastaların bildirdiği kısa ve sık soluk alıp verme ve fiziksel aktivitelerde çabuk yorulmadır. Hastalar ambulasyon dönemlerinde fiziksel aktivite düzeylerini düşürerek yorgunluğu ekarte edip, solunum problemlerinin semptomlarını azaltabilirler (49). Yaşamın ilk dekatında hastaların yaklaşık üçte birinde görülen obstrüktif uyku apnesi, uyku bozukluğuna yol açan solunumun önemli bir nedenidir.

Yaşamın ikinci dekatında ise hipoventilasyona neden olmaktadır (50). Yeni başlayan uyku bozuklukları, dinlenmeden uyanma, sabah baş ağrıları ve ortopne solunum problemlerinin ilk bulguları arasında sayılmaktadır. Değerlendirmede inspiratuar kas zayıflığına bağlı bulgular solunum oranının artması, sık solunum, alterne abdominal ve göğüs kafesi solunumu (respiratuar alternans) ve insipirasyon sırasında abdominal hareketin parodoksal içe doğru oluşudur (abdominal paradoks) (49).

Restriktif akciğer hastalığına bağlı kronik respiratuar yetmezlik hemen hemen tüm hastalarda görülmektedir (21). Pulmoner fonksiyonlar ortalama 9-11 yaşlarında kayba uğramaya başlar. Zorlu vital kapasite (FVC) yılda ortalama %5-10 arasında düşmeye başlar, öksürme kuvveti yetersizdir ve zayıf öksürüğe bağlı havayollarından sekresyonun uzaklaştırılmasındaki bozukluk ilerleyen dönemde sık görülen bulgular arasındadır (8,13,50,51). Bunun sonucunda pnömoni sık görülmektedir (8). Zorlu vital kapasitedeki progresif düşüş, gece hiperkapnisinin gündüzleri de görülmesi şeklinde ilerleyerek ciddi solunum yetmezliğinin gelişmesine zemin hazırlamaktadır (52).

Gençlik dönemlerinin orta kısmı ile son kısmı arasında geceleri ventilasyon yardımcılarına ihtiyaç duyulmaktadır. Gelişmiş pulmoner bakım ve akciğer enfeksiyonlarının agresif tedavisi ile yaşam süresi uzatılabilmektedir (8,13).

DMD'li çocukların %50'sinden fazlasında elektrokardiyografik ve ekokardiyografik değişiklikler gözlenmektedir. DMD'de kardiyak fibrozis, ritim ve iletim bozukluklarına eşlik eden dilate kardiyomyopati görülmektedir (21,52-54). Nigro G.'ye göre, klinik olarak kardiyomyopati ilk olarak 10 yaşından sonra görülmeye başlar, 14 yaş civarında hastaların 1/3'ünü etkiler, 18 yaş üstü hemen hemen tüm hastalarda görülmektedir (21,54). Roland EH.'ye göre ise hastaların yaklaşık %15'inde 16 yaşından önce kardiyomyopati semptomları kendini göstermektedir (13). Yorgunluk ve azalmış egzersiz toleransı gibi kardiyak semptomlar sıklıkla, çocuklar tekerlekli sandalyede iken, yani ileri egzersiz programlarını uygulayabilecek fonksiyonel kapasiteleri olmadığı dönemde gizli kalmaktadır. Bazı çocuklarda taşikardi görülmektedir (8,13,52).

DMD'li çocukların yaklaşık %75'i solunum problemleri; %25'i ise şiddetli son ventrikül bozukluğu nedeniyle yaşamlarını kaybetmektedirler (8).

DMD'li çocuklarda artmış kognitif problem riski bulunmaktadır. Motor ve dil gelişimleri gecikebilir. DMD'li çocuğa sahip birçok aile çocuklarının kolaylıkla hayal kırıklığına uğrayabildiğini, agresif tutumlar gösterebildiğini, kısa bir dikkat süresine sahip olduğunu ve olgunlaşmadığını bildirmektedir. Çocuklar yeni durumlara kolay uyum sağlayamayabilir ve bazı obsesif-kompulsif davranış bozukluğu geliştirebilirler. Kognitif becerilerinin zaman içerisinde kötüleşmesi beklenmemektedir. Akademik işler için daha fazla yardıma ihtiyaç duyarlar (8,13).

2.4. Yaşam Kalitesi

Musküler distrofilerin kronik ve ilerleyici karakteri, aktivite ve katılımda düşüşe neden olmaktadır. Hastaların, yaşam kalitelerini (YK) etkileyen, azalan motor beceriler ile baş etmeyi öğrenmeleri önemlidir. YK, çok yönlü bir yapıdır ve genel olarak 3 bölüm içermektedir: hastanın fiziksel, psikolojik ve sosyal fonksiyonları (55). Bothwell ve diğ.'nin yaptıkları bir çalışmaya göre, DMD'li bir çocuğa sahip aileler için YK'nin fiziksel fonksiyonlardan daha fazla öneme sahip olduğu bulunmuştur (56). Buna ek olarak birçok çalışmada; sağlık bakımı verenlerin, hastalarının aldığı bakım seviyesini büyük ölçüde etkileyen yaşam kalitesini göz ardı ettikleri gösterilmiştir (57,58). Grootenhuis ve diğ.'nin yaptıkları çalışmada; 8-11 yaşları arasındaki musküler distrofilili çocukların motor fonksiyon ve otonomiye içeren sağlıklı ilişkili yaşam kalitelerinde ve sosyal fonksiyonları ve emosyonel fonksiyonlarında sağlıklı kontrol grubundaki çocuklara oranla düşüş olduğu gösterilmiştir (59). Benzer şekilde Baiardini ve diğ.'nin yaptıkları çalışmada da, yaşam kalitesi değerlendirme ölçeklerinden biri olan *Children Health Questionnaire-Parent Form 50* (Çocuk Sağlığı Anketi Aile Formu 50) kullanılarak DMD'li çocuğa sahip ailelerin, çocuklarının yaşam kalitelerini nasıl algıladıkları incelenmiştir (60). Buna göre; DMD'li çocuklar, sağlıklı kontrol grubundaki çocuklara oranla ölçeğin birçok parametresinde daha düşük skorlar elde etmiştir. Çalışmada DMD'li çocukların tüm fiziksel aktiviteleri gerçekleştirme performanslarının önemli ölçüde

kısıtlandığı, okulla ve diğer günlük faaliyetleri ile ilgili performanslarında, emosyonel durumlarında sağlıklı gruba göre düşüklük olduğu, çocukların ağrı ve rahatsızlık hissi taşıdıkları belirlenmiştir. Buna rağmen, aileler beklenmeyen şekilde, çocuklarında sinirlilik, depresyon, agresyon ya da hiperaktivite gibi bir davranışsal bozukluk tanımlamamışlardır. Bakım verenler, sıklıkla çocuklarının klinik durumlarından endişe ettiklerini ve hastalığın getirdiği özrün progresif doğasının farkında olduklarını bildirmişlerdir (60).

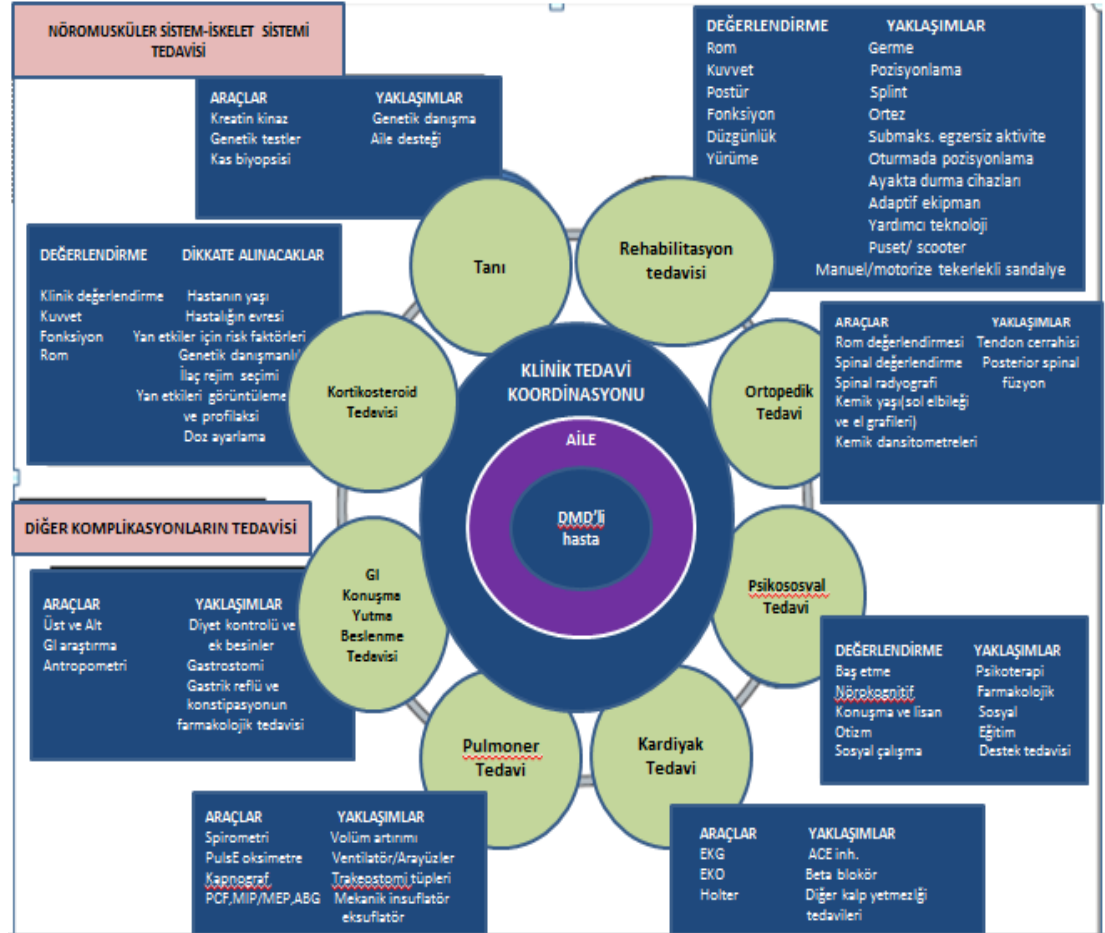
Karaduman ve diğ.'nin, serebral palsili çocuklar ile nöromusküler hastalığa sahip çocukların yaşam kalitelerini karşılaştırdığı bir başka çalışmada, yaşları 5-18 arasında değişen 61 serebral palsili, 50 nöromusküler hastalığa sahip çocuğun yaşam kaliteleri Çocuk Sağlığı Anketi Aile Formu 50 (CHQ-PF50) kullanılarak değerlendirilmiştir (61). Çalışma sonucunda nöromusküler hastalığa sahip çocukların serebral palsili çocuklara oranla genel sağlık algılamasının, ailesel etki-emosyonel ve ailesel etki-zaman skorlarının daha kötü olduğu bulunmuştur (61).

2.5. Tedaviye Yönelik Multidisipliner Yaklaşım ve Bakım Standartları

DMD'de standardize bakım önerileri geliştirilmesi ve uygulanması konusu Amerika ve Avrupa'da ilk olarak; hükümet, klinisyenler, bilim adamları, gönüllü sağlık ajansları ve *Muscular Dystrophy Association* ve *Parent Project Muscular Dystrophy* gibi kuruluşları içeren bir grup paydaşın önerisi üzerine görüşülmeye başlanmıştır. Avrupa'da, bir Avrupa Birliği-destekli Mükemmellik Ağı (*Network of Excellence*) olan TREAT-NMD'de çalışan multidisipliner ekip, DMD'de bakım standartları geliştirme önceliği ile nöromusküler hastalıklarda tedavi ve bakım konularında ilerleme kaydetmek üzere mali destek alarak birazdan ele alınacak bakım standartlarının oluşturulmasını sağlamıştır (1).

2.5.1. Multidisipliner Takım ve Gereçler

Şekil 1.'de yer alan her pano, DMD tedavisi için uygun değerlendirme araç-gereçleri ile uygun yaklaşımları açıklamaktadır (Bknz. Şekil 2.1) (1).



Şekil 2.1. DMD'nin interdisipliner tedavisi

(Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D.J., Case, L.E., Clemens, P.R., Cripe, L. ve diğerleri. (2010) Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*, 9 (1), 77-93.)

DMD'nin tedavisi için multidisipliner ekibin koordinasyonu primer rol oynamaktadır. Hasta ve ailesinin, DMD'nin multisistemik tedavisine yönelik ihtiyaçlarının karşılanabilmesi için multidisipliner ekiple işbirliğine girmesi önemlidir. Multidisipliner ekipte nörolog, pediatrik nörolog, fizyoterapistlerin içinde olduğu rehabilitasyon uzmanları, nörojenetikçiler, pediatri uzmanları ve primer bakım uzmanları ile aile ve hasta yer almalıdır. Multidisipliner ekibin, Şekil 1'de yer

alan araç-gereçlere zamanında ulaşımı ve müdahaleleri zamanında planlaması için bu ekip içerisinde sorumlu bir ekip koordinatörünün bulunmasına ihtiyaç bulunmaktadır (1).

Pratik olarak, DMD'li bir hastanın klinikte bakımının gerçekleştirilebilmesi için öncelikle; fiziksel olarak uygun bir çevre ve park alanı, uygun ekipmanlar (mekanik kaldırıcı veya kayma tahtası), non-ambulator hasta için güvenli transferi sağlayacak eğitilmiş personel bulunmalıdır. Başlangıç için vücut ağırlığı, boy ve vital bulguların eğitilmiş bir personel tarafından doğru ölçülmesi gerekmektedir. Şiddetli skolyozu olan hastalarda boy ölçümü problem teşkil etmektedir, bu nedenle kol uzunluk ölçümü yapılabilir (1).

2.5.2. Nöromusküler sistem ve iskelet sistemi değerlendirilmesi

DMD'de klinik değerlendirme, hastanın standart bir tıbbi ve aile hikayesinin alınmasını; kas-iskelet sistemine odaklanılarak, ilişkili fonksiyonel bozuklukların tanımlanmasına yönelik fiziksel değerlendirmesini içermektedir. Bu değerlendirmeler;

- * Manuel kas testi ya da miyometre yardımıyla kas kuvveti,
- * Gonyometre ile eklem hareket açıklığı ölçümlerini,
- * Postüral değerlendirmeyi,
- * Yürüyüş değerlendirmelerini,
- * 10 metre yürüme, sırtüstü yatıştan ayağa kalkma, 4 basamaklı merdiven inip-çıkma, oturmadan ayağa kalkma, 6 dakika yürüme, t-shirt giyme gibi süreli performans testlerini,
- * Düşme sıklığı, adım sayısı takibi, bakım becerileri, yazma, bilgisayar kullanma, okuldaki fonksiyonellik, toplumsal katılım gibi günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme becerisinin izlenmesini,

- * Vignos Alt Ekstremitte Skalası, North Star Ambulasyon Değerlendirmesi, Brooke Üst Ekstremitte Skalası, Egen Klassifikation Fonksiyonel Değerlendirmesi, Hammersmith Motor Skalası gibi motor fonksiyon ölçeklerinin uygulanmasını içermektedir (1).

2.5.3. Kas Kuvveti ve Fonksiyon için Farmakolojik Yaklaşımlar

DMD'nin tedavisinde temel amaç, fonksiyonel becerileri mümkün olduğunca korumaktır (62). Fonksiyonel becerilerin kaybının geciktirilmesi, DMD'li çocukların günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlıklarını korumak ve optimize etmek için önemlidir (7).

Fonksiyonel becerilerdeki kayıp, primer olarak kas kuvvetinin ve kas duransının hastalığın süreci boyunca progresif olarak azalması sonucu meydana gelmektedir (40,63). Buna bağlı olarak, zamanla fiziksel ve sosyal çevrede karşılaşılan zorluklar ise, fiziksel aktivitenin sekonder düşüşüne neden olmaktadır (7). Bu nedenle glukokortikoidler gibi farmakolojik yaklaşımlar ve uygun egzersiz ve aktivitelerin kullanıldığı fizyoterapi yaklaşımları kas kuvveti ve fonksiyonu optimal düzeyde tutmak için uygulanmaktadır (1).

Günümüzde, DMD'de kas kuvvet ve fonksiyon kaybını yavaşlatan, böylece skolyoz riskini azaltan ve pulmoner fonksiyonları stabilize eden tek ilaç prednisone/prednisolone veya deflazacort gibi glukokortikoidlerdir (steroid) (8,17,64-66). Bu ilaçlar üzerinde yapılan uzun süreli çalışmalar, ilaçların kas kuvvetinde gelişmeyi içeren kısa süreli etkilerinden çok, ambulasyonu uzatmak gibi uzun süreli etkileri üzerinde durmaktadır (67,68). Son çalışmalarda, hasta nonambulatuar döneme geçtikten sonra da devam eden ilaç tedavisinin ilerleyici skolyoz riskini azalttığını ve pulmoner fonksiyon test parametrelerinde stabilizasyonu sağladığı gösterilmiştir (8,66,69). Bu bilgiler ışığında, DMD'nin her döneminde ilaç tedavisinin devam ettirilmesi önerilmektedir (17,64).

Literatürde, DMD'li çocuklarda ambulatuvar dönemde steroide başlama yaşını net olarak bildiren kabul görmüş bir rehber bulunmamaktadır. Fakat, henüz motor becerilerini kazanma aşamasında olan, özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda steroide başlanması önerilmemektedir. DMD'li bir çocuk, yaklaşık 4-6 yaşlarına kadar motor becerilerde ilerleme kaydeder. Bu dönemde aile ile görüşülerek ilaç kullanımı ve dozuna karar verilebilmektedir (1).

Ambulasyon döneminde steroide başlayan hastalar için uzmanlar, ambulasyon kaybından sonra da üst ekstremitte kuvvet ve fonksiyonlarını korumak, skolyoz progresyonunu azaltmak, respiratuvar ve kardiyak fonksiyonlarındaki düşüşü geciktirmek hedefleriyle steroide devam edilmesini önermektedir (8,17,66).

Glukokortikoidler için uzmanlar tarafından belirlenen ideal kullanım şekli, alternatif rejim yerine günlük kullanımdır. Ambulasyonu devam eden çocuklarda prednisone için başlangıç dozu, sabahları günlük 0,75 mg/kg ve deflazacort için sabahları günlük 0,9 mg/kg'dır (17,64,65). Nonambulatuvar dönemdeki çocuklar için ise günlük 0,3-0,6 mg/kg'lık kullanım şekli bir seçenek olabilir (8,66).

Farmakolojik yaklaşımlar, DMD'nin doğal seyrini değiştirmeye ve DMD'nin altta yatan patolojisini daha etkili tedavi etmeye yönelik küçük-molekül ve gen terapilerine doğru ilerlemeye başlamıştır (1).

2.5.4. Psikososyal Tedavi

DMD'li bir hasta ve ailesi için tıbbi tedavi, psikososyal iyi olma hali için gerekli destek sağlanmadıkça tamamlanmış sayılmamaktadır (70,71). Birçok aile için çocuğunun psikososyal problemlerinin neden olduğu stres, hastalığın fiziksel yönleriyle ilişkili stresi aşmaktadır (72).

DMD çok seviyeli ve birçok sistemi etkileyen bir hastalık olduğu için, biyolojik faktörler (distrofin ve/veya izoformlarının eksikliğini ve beyin gelişimi ve fonksiyonları üzerindeki etkilerini içeren), sosyal ve emosyonel faktörler ve tedavi

faktörleri (glukokortikoidler gibi) psikososyal sağlık üzerinde beraber rol oynarlar (73).

Genel olarak DMD'li çocukların psikososyal ihtiyaçları, kronik hastalıkları olan diğer çocuklara benzerdir (74). DMD'de sosyal fonksiyonlarda zorluk olarak sık karşılaşılan sorunlar, sosyal izolasyon, sosyal gerileme, sosyal aktivitelere azalmış katılım olarak kendini göstermektedir. Spesifik kognitif becerilerde biyolojik kaynaklı defisitlerin yanı sıra, kısa süreli kelime hafızasında, konuşma ve dil becerilerinde gerileme, zeka özrü ve spesifik öğrenme zorlukları; otizm, dikkat eksikliğine eşlik eden hiperkativite bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk gibi nörogelişimsel ve nörodavranışsal bozukluklar DMD'de görülebilmektedir. Bu durumların değerlendirilmesi, tanı konduğu anda yapılmalı ve uygun psikoterapötik ve eğitimsel ve psikofarmakolojik yaklaşımlarla, sadece klinikte değil aynı zamanda çocukların okul gibi sosyal çevrelerinde de tedavi süreci başlatılmalıdır. DMD'li hastaların ailelerinde de görülen depresyona eğilim için de değerlendirme ve müdahale göz ardı edilmemelidir (1).

2.5.5. Kas Kısılıklarının-Eklem Kontraktürlerinin Tedavisinde Fizyoterapi ve Cerrahi Yaklaşımlar ile Egzersiz Önerileri

Eklem tam açıldaki hareketini aktif tamamlama yeteneğindeki kayıp, fleksiyon pozisyonunda statik pozisyonlama, eklem çevresindeki kas imbalansı ve kas dokusundaki fibrotik değişiklikler gibi birçok faktör, DMD'de kas esnekliğinin azalmasına ve eklem kontraktürlerinin gelişmesine neden olmaktadır (6,75-79). Optimum hareket ve fonksiyonel pozisyonlamaya izin vermek, ambuasyonu devam ettirmek, rijit deformite gelişimini önlemek ve deri bütünlüğünü korumak için eklem hareket açıklığının ve bilateral simetrisinin korunması önemlidir (1,40,80-84).

Eklem kontraktürlerinin tedavisinde nöromusküler alanda uzmanlaşmış bir hekim, fizyoterapistler, rehabilitasyon uzmanları ve ortopedik cerrahların görüş ve müdahaleleri önemlidir (1,85,86). Kontraktürleri önleme ve müdahale programını, hastaların ihtiyaçlarını, hastalığın evresini, tedaviye cevabı ve toleransı göz önüne

olarak genellikle bir fizyoterapist yürütmektedir. Bir standart olarak tedavinin ilerleyici 4 ayda bir, bir uzman tarafından kontrol edilmelidir.

2.5.5.1. Fizyoterapi Yaklaşımları

Germe ve Pozisyonlama: Kas-tendon yapısına etkili bir germe, aktif, aktif yardımcı, pasif germeler, pozisyonlama ile uzun süre germe, splintleme, ortezleme ve ayakta durma cihazlarının kullanımı gibi birçok yaklaşımın bir kombinasyonunu gerektirmektedir (40,80,82,87). Ayakta durma ve yürüme zorlukla başarılı hale geldiğinde, ayakta durmayı geliştirme programları uygulanmalıdır. Kontraktürleri önlemek veya minimale indirmek için aktif, aktif yardımcı ve/veya pasif germe bütün spesifik eklem veya kas gruplarına haftada en az 4-6 gün uygulanmalıdır. Germeler bir rehabilitasyon kliniğinde olduğu gibi, evde ve/veya okulda da yaptırılabilir (1).

Hem ambulatuvar hem de nonambulatuvar faz boyunca, ayak bileği, diz eklemlerine ve gerekli olduğu durumlarda kalça eklemlerine düzenli germe yaptırılmalıdır. Nonambulatuvar dönem boyunca, uzun parmak fleksörleri ve el bileğine, dirsek ve omuz eklemlerine yaptırılacak düzenli germe önem taşımaktadır (1).

Kas-iskelet sistemi tedavisinde yardımcı cihazlar:

Ortezler: Kontraktürlerin önlenmesinde, istirahat ortezleri, eklem pozisyonlaması ve ayakta durma programları en büyük yardımcılarıdır. Geceleri, istirahat ayak-ayak bileği ortezlerinin (AFOs), progresif ekin kontraktürünün önlenmesi veya azaltılması için yaşam boyunca kullanılması uygundur (87-91). AFO'lar hastaların ayaklarından ölçü alınarak özel kalıplarda yapılmalı, rahatlık ve optimum ayak-ayak bileği düzgünlüğü için üretilmelidir (1). Diz-ayak-ayak bileği ortezleri (KAFOs; örneğin uzun bacak ortezleri) geç ambulasyon döneminde ayakta durma ve limitli ambulasyonu terapatik amaçlarla geliştirme için kontraktür ve deformitelerin önlenmesinde kullanılabilir (92); fakat geceleri iyi tolere

edilemeyebilirler (1,78). Tam zamanlı tekerlekli sandalye kullanan hastalarda AFO'lar gün içerisinde de kullanılabilir. İstirahat el splintleri, gergin uzun parmak fleksörleri olan hastalar için uygundur (1).

Ayakta durma cihazları: Geç ambulatuvar ve erken nonambulatuvar dönemlerde, hastalarda hafif kalça, diz veya ayak bileği kontraktürlerinin olduğu veya olmadığı durumlarda pasif bir ayakta durma cihazı gerekli olabilmektedir. Eğer kontraktürler pozisyonlamayı engelleyecek ölçüde şiddetli değilse ve cihaz tolere edilebilirse geç nonambulatuvar dönemde de pasif bir ayakta durma cihazı veya ayakta tutma özelliği de olan tekerlekli sandalyelerin kullanımına devam edilebilir (93).

Egzersiz Önerileri: DMD'de optimum egzersiz şiddeti, sıklığı, yoğunluğu ve tipi üzerinde bugüne kadar kısıtlı çalışmalar yapılmıştır (12,18,62,82,88,94-101). Distrofinopatilerde birçok egzersiz önerisi, kontraksiyon-ilişkili kas hasarını gösteren hayvan çalışmaları ve bilinen patofizyoloji temel alınarak yapılmıştır (102).

Rezidüel kuvvetin yeterli olduğu hastalığın erken dönemlerinde bir grup uzman, submaksimum, aerobik egzersiz/aktivite önerirken, diğer bir grup uzman aşırı yorgunluk ve aşırı çalışma (overwork) zayıflığından kaçınılmasının üzerinde durmuştur (98). DMD'de kas fibrilleri, sarkolemmal membranın mekanik desteğindeki yetersizlik nedeniyle kontraksiyona bağlı yaralanmalara yatkındır (100). Kontraksiyon-bağımlı kas fibril dejenerasyonu endişeleri nedeniyle, eksentrik egzersiz ve yüksek-dirençli kuvvet eğitimlerinin yaşam boyu kaçınılması gereken egzersiz tipleri olduğu belirlenmiştir (47). Diğer yandan düşük stresli egzersizler, miyofibril kontraktilesinde ve enerji etkinliğinde, DMD'de yararlı etkiler göstermektedir (100). Kullanmama atrofisinin ve inaktivitenin yol açtığı diğer sekonder komplikasyonların önlenmesi için, ambulatuvar ve erken nonambulatuvar dönemdeki tüm çocukların yüzme egzersizleri ve toplum içinde reaksiyon-temelli egzersizlerin bir kombinasyonunu içeren düzenli, hafif, submaksimum fonksiyonel kuvvetlendirme/aktivite egzersizlerini yapması önerilmektedir (1).

Fiziksel egzersiz, DMD'de kas dokusunun sekonder bozukluklarını ve fonksiyonel becerilerde 'kullanmama'ya bağlı kaybı önlemektedir (Jansen M,

2010). Ambulasyonu devam eden DMD'li çocuklarda yapılan önceki çalışmalarda, submaksimal dirençli egzersizlerin kas kuvveti ve süreli performans testlerinde sınırlı pozitif etkilerinin olduğu, fakat en önemlisi; fiziksel bozukluğa neden olmadığı gösterilmiştir (88,94,95). Günümüzde ulaşılabilen kanıtlar ve klinik deneyimler temel alındığında; uluslar arası rehberler, ambulasyonu devam eden DMD'li çocuklara istemli (ya da mekanik-yardımlı) aktif egzersizlerin (yüzme gibi) yaptırılmasını ve eksantrik egzersizden kaçınılmasını önermektedir. Ambulasyonunu kaybetmiş çocukların ise, postüral simetriyi ve rahat oturmayı devam ettirebilmeleri için pasif-aktif mobilizasyon egzersizleri ile mobilizasyonu da önerilmektedir (103).

Yüzmenin aerobik kondisyon üzerinde pozitif etkileri olmasından ve respiratuar bir egzersiz tipi de sayılmasından dolayı, erken ambulatuar dönemden itibaren, erken nonambulatuvar döneme kadar, hatta tıbbi olarak güvenli olduğu sürece non ambulatuvar dönemde olabildiğince uzun süre yaptırılması ısrarla önerilmektedir. Düşük-dirençli kuvvetlendirme egzersizleri ile üst ekstremiteler ve gövde fonksiyonlarının optimizasyonunun sağlanması da hastaya kondisyon açısından ek yararlar getirmektedir. Spesifik bir aktiviteden 24 saat sonra kas ağrısı veya myoglobüri aşırı yorgunluğun ve kontraksiyon-bağımlı yaralanmanın göstergeleridir. Böyle durumlarda aktivite modifikasyonu gerekmektedir (1,104).

Kaczor ve diğ.'nin yaptığı bir çalışmada, düşük yoğunluklu egzersizlerin oksidatif stres işaretlerini azalttığı ve Hayes A ve diğ.'nin yaptığı çalışmada, musküler distrofi farelerde, hızlı kasılan kas fibrillerinin (Tip 2), yavaş kasılan kas fibrillerine (Tip 1) doğru bir değişme gösterdikleri bulunmuştur (105,106). Yavaş kasılan kas fibrilleri, fibril dejenerasyonuna daha dirençlidir (106,107). Ek olarak, kortikosteroidler DMD'de egzersiz sonrası yararlı etkilerin korunmasını desteklemekte ve iskelet kaslarında oluşan egzersiz sonrası dejenerasyonu önlemektedir (47).

Geçmişten günümüze kadar DMD'li çocuklar ile çalışan uzmanlar daha çok alt ekstremiteler ve gövde üzerinde yoğunlaşmışlardır. Ortez ve tekerlekli sandalye kullanımını ileri dönem DMD'li çocuklarda rutin önerilere dahil olmuştur ve aileler zamanla bu cihazlarla yaşamaya uyum sağlamışlardır. Üst ekstremiteler zayıflığı ve bu

zayıflığa bağlı gelişen günlük yaşam aktiviteleri ve el-kol fonksiyonlarındaki sınırlanma ve bağımlılık, hastalığın progresif sürecinde genellikle ihmal edilmiş ve fonksiyonel yetersizliklerin farkına varıldığında müdahale için sıklıkla geç kalınmıştır.

DMD'li çocuklarda üst ekstremitte zayıflığının dağılımı, proksimalde distalden daha fazladır (39). Geç dönem DMD'li çocuklarda distal kas kuvvetinin proksimal kuvvete oranla daha fazla korunmuş olması, günlük yaşamda üst ekstremitte aktivitelerini daha önemli ve anlamlı bir duruma getirmektedir (11). Bu dönemdeki DMD'li çocuklarda yapılan çalışmalar, limitli distal motor fonksiyon ile önemli fonksiyonel becerilerin hala gerçekleştirilebilir olduğunu, fakat kas kuvvet kaybının ilerlemesi ile bu kapasitenin de kaybedilmeye yatkın olduğunu göstermektedir (108,109).

Geç dönem DMD'li çocuklarda, kolların ağırlığı kas zayıflığına bağlı olarak omuz ve dirseğin hareketlerini zorlaştırmaktadır (39). Hastalar bu dönemde üst ekstremitede kompensasyonlar ile günlük yaşam aktivitelerini ve fonksiyonlarını devam ettirmeye çalışmaktadır. Örnek olarak; DMD'li çocuk elini yüzüne yaklaştırmak istediğinde, elini karşılamak için baş ve gövdesini öne doğru eğmek zorunda kalmaktadır (39). Masadaki bir bardak suyu içmek isteyen bir çocuk ise üst ekstremitedeki proksimal zayıflık nedeniyle dirseğini masada destekleyerek, yani hareketi kompanse ederek, anormal bir paternde su içme aktivitesini gerçekleştirmektedir. Bunun gibi sayılabilecek bir çok örnek, DMD'li çocuklarda ilerleyen dönemlerde fonksiyonel becerilerdeki kaybın geciktirilmesi ve günlük yaşam aktivitelerindeki maksimal bağımsızlığın devamında erken dönemden itibaren üst ekstremitte kas kuvveti ve enduransını korumanın önemini ortaya koymaktadır.

Bartels ve diğ.'nin yaptığı bir çalışmada, üst ekstremitte kas kuvveti ve eklem hareket açıklığının korunmasının, DMD'li bireylerde, geç dönemde daha iyi üst ekstremitte motor fonksiyonları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, üst ekstremitte fonksiyonlarının özellikle geç dönemde DMD'li çocuklar için yüksek önem taşımasından dolayı egzersiz programlarının kas kuvveti ve eklem hareket

açıklığı üzerine olası uzun-dönem etkilerinin de incelenmesi gerekliliği vurgulanmıştır (11).

2.5.5.2. Alt Ekstremitte Kontraktürleri için Cerrahi Yaklaşımlar

Eklem hareket açıklığını koruma egzersizleri ve splintlemeye rağmen ciddi alt ekstremitte kontraktürlerinde, birçok farklı cerrahi yöntem uygulanabilmektedir (85,93,110-116). Seçilecek yöntemlerden hiçbiri diğerine üstün değildir ve bireye özel karar verilmektedir (1).

Erken ambulatuar dönemde, ekin kontraktürü için topuk gevşetme (Aşil Tendon uzatma), diz-fleksiyon kontraktürü için hamstring tendon gevşetme, kalça-fleksiyon kontraktürü için anterior kalça-kas gevşetme, kalça-abduksiyon kontraktürleri için iliotibial bant gevşetme gibi erken kontraktür cerrahileri 4-7 yaş arasındaki hastalarda uygulanabilmektedir (110,111).

Orta ambulatuar dönemde, tüm alt ekstremitte kasları yeterli kuvvette olsa bile kontraktüre uğramış bir eklem yürümeyi zorlaştıracak göz önüne alınarak uygulanacak yaklaşımlar ambulasyon süresini uzatmaya odaklanmıştır. Bu dönemde yapılan cerrahilerin ambulasyon süresini 1-3 yıla kadar uzattıklarını gösteren kanıtlar olsa da (85,110-112), kontraktürler için cerrahi yaklaşımlar üzerine oluşturulan ortak görüşe göre ambulasyonu uzatmak için yapılan cerrahilerin sonuçlarını objektif olarak değerlendirmenin zor olacağı kanaatine varılmıştır (1). Yürümeyi devam ettirmek için alt ekstremitte yapılan cerrahi seçenekleri, bilateral çok seviyeli (kalça-diz-ayak bileği veya diz-ayak bileği) yaklaşımlar, bilateral tek seviyeli (ayak bileği) yaklaşımları ve nadiren asimetrik tutulumlar için unilateral tek seviyeli (ayak bileği) yaklaşımları içermektedir (85,93,110-116). Bu dönemdeki cerrahiler tendon uzatma, tendon transferleri, tenotomi, ayak bileğindeki fibrotik eklem kontraktürünün gevşetilmesini veya gergin iliotibial fibröz bantın gevşetilmesini içermektedir. Tendon transferleri veya uzatmaları sonrasında postoperatif braceleme gerekmektedir. Tenotomi sonrası braceleme mutlaka yapılmalıdır. Eğer cerrahi yürümeyi devam ettirmek için uygulanmışsa, alt ekstremitelerde ilerleyen dönemde

gelişebilecek kullanmama atrofisini önlemek amacıyla hasta, postoperatif bir veya ikinci gün koltuk değneği veya walker yardımıyla mobilize edilmelidir. Bu dönemde ortopedi cerrahı, fizyoterapist ve ortez uzmanının işbirliği önem taşımaktadır (1).

Geç ambulatuar dönemde yapılan cerrahilerin etkinliği yetersiz bulunmuştur (1).

Erken nonambulatuar dönemde, bazı uzmanlar yürüme kaybından sonraki 3-6 ay içinde tekrar ambulasyonu geri kazanmak için uzatıcı alt ekstremitte cerrahileri ve barcelemeyi tercih etmektedirler. Fakat, bu dönemde bu yaklaşımların da uygun olmadığı ve etkisiz olduğu gösterilmiştir (1).

Geç ambulatuar dönemde uzmanlar, 30 dereceyi geçen şiddetli ekin deformitesine topuk kordunu uzatma veya tenotomi ile; varus deformitesine tibialis posterior tendon transferi, uzatma veya tenotomi ile müdahale etmektedirler. Bu yaklaşımlar, ağrı ve basıncı azaltmak, hastanın ayakkabısını rahatça giymesini sağlamak ve tekerlekli sandalyenin ayak koyma bölümünde ayakların uygun pozisyonunun sağlanması amaçları ile tercih edilmektedir. Fakat bu yaklaşımlar rutin olarak önerilmemektedir (1).

2.5.6. İskelet Sistemi Tedavisi

Omurga Tedavisi: Glukokortikoid tedavisi almayan hastaların %90'ında şiddetli ilerleyici skolyoz gelişme eğilimi olduğu ve düşük bir ihtimalle de osteoporoza bağlı vertebral kompresyon kırığı oluşma eğilimi olduğu bulunmuştur (113,117). Günlük steroid kullanımının skolyoz riskini azalttığı fakat vertebral kırık riskini artırdığı gösterilmiştir (69,118-120). Skolyoz için omurga takibi, skolyoz gözlendiği zaman spinal radyografi ile ambulatuar dönemden itibaren başlatılmalıdır. Non ambulatuar dönemde, her muayenede skolyoz değerlendirmesi önem taşımaktadır. Antero-posterior tam bir spinal radyografi, hastalar tekerlekli sandalye kullanmaya başladığı andan itibaren önemli bir değerlendirmedir. 15-20 derecenin

altındaki eğriliklerde anteroposterior spinal radyografi yılda bir kez, 20 derecenin üzerindeki eğriliklerde her 6 ayda bir önerilmektedir (1).

Omurgayı düzeltmek, deformitenin daha kötüleşmesini engellemek, osteoporoz ile vertebral kırığın yol açtığı ağrıyı ortadan kaldırmak ve respiratuar oranın düşüşünü yavaşlatmak için spinal füzyon ameliyatı uygulanabilir (113,121). DMD’de anterior spinal füzyon cerrahisi uygun bulunmamıştır. 20 dereceyi geçen omurga eğriliği olan, steroid kullanmayan ve iskelet maturasyonuna henüz ulaşmış nonambulatuar hastalar için posterior spinal füzyon cerrahisi önerilmektedir (113,122,123). Cerrahi olamayan hastalar için torako-lumbar-sakral ortezleme bir tedavi seçeneği olabilir (1).

Kemik Sağlığının Korunması: DMD’li hastalar için yaşam boyu kemik sağlığının korunmasına yönelik yaklaşımlar önem taşımaktadır. Değerlendirmede serum kalsiyum, fosfat, alkalın fosfataz, vitamin D ve magnezyum seviyeleri incelenirken, idrarda kalsiyum, sodyum ve kreatinin incelenmektedir. Bunun yanı sıra, kemik görüntüleme sistemi DEXA ile yıllık kemik yaşı ve omurga taraması yapılmaktadır. Buna göre ihtiyaç durumunda Vitamin D, kalsiyum ve bifosfonat tedavisine başlanmaktadır (41,124).

Kırık Tedavisi: DMD’de glukokortikoid tedavisine bağlı kırık görülme frekansı yüksektir (McDonald DGM, 2002). Ambulasyonu devam eden hastalarda ciddi alt ekstremitte kırıklarında internal fiksasyon, acil rehabilitasyon yaklaşımları ile beraber uygulandığında ambulasyonu devam ettirmede etkili sonuçlar vermektedir. Nonmabulatuar hastalarda internal fiksasyon ihtiyacı acil değildir. Bu hastalarda splintleme veya alçılama önemlidir (1).

2.5.7. Respiratuar (Solunum) Tedavi

Yardımlı öksürme cihaz ve tekniklerinin kullanılması ve nokturnal ventilasyonu (gece ventilasyonu) içeren solunum tedavisinde koruyucu yaklaşımların yaşam süresini uzattığı kanıtlanmıştır (50,103,126). Solunum tedavisi için bakım

ekibinde uzman bir hekimin ve solunum terapistinin görev alması, noninvaziv ventilasyon, akciğer volümü artırma teknikleri, manuel ya da mekanik yardımcı öksürme tekniklerinin gerektiği durumlarda uygulanması gerekmektedir. Ambulatuvar dönemde, FVC gibi pulmoner fonksiyon ölçümlerinin yılda bir kez yaptırılması istenmektedir. Pulmoner bakıma ihtiyaç duyulan asıl dönem, bağımsız ambulasyonun kaybedildiği dönemdir. 2 yaş ve daha üzerindeki tüm hastaların 23-valenli pnömokokal polisakkarit aşısını yaptırmaları immün sistemin korunması için önerilmektedir. 6 aylık veya daha büyük çocuklarda da grip aşısının her yıl yaptırılması, koruyucu bir yaklaşım olarak önerilmektedir (1).

Enfeksiyon durumunda, manuel veya mekanik yardımcı öksürme tekniklerinin yanı sıra, gereken durumda antibiyotik tedavilerine ve oda içi oksijen saturasyonunu ortalama %95 'de tutan ek oksijen desteğine de başlanabilmektedir. Oksijen terapisinin, atelektazi ve hipoventilasyon durumlarını maskeleyebileceği, merkezi solunum yolunda bozukluğa yol açabileceği ve hiperkapni durumunu artırabileceği göz önüne alınarak dikkatli olunması gerekmektedir (117,127,128). Eğer hastada hipoventilasyona bağlı hipoksemi, artmış respiratuvar sekresyonlar ve/veya atelektazi gelişirse, mekanik yardımcı öksürme ve noninvaziv ventilasyon tekniklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yöntemlerin oksijen terapisi ile beraber uygulanması tehlikelidir (126).

2.5.8. Kardiyak (Kalp) Tedavi

DMD'de kardiyak problemler sıklıkla kardiyomiyopati ve kardiyak aritmi olarak kendini göstermektedir (53,129,130). Otopside miyokardiumda miyosit hipertrofi, atrofi ve fibrozis alanlarına rastlanmıştır. Kalp hastalığının klinik bulguları (yorgunluk, kilo kaybı, kusma, abdominal ağrı, uyku bozuklukları ve günlük aktiviteleri tolere etmede yetersizlik), kas-iskelet sistemi kısıtlılıkları nedeniyle geç dönemlere kadar gizli kalabilir (131).

Kardiyak fonksiyonların başlangıç değerlendirmeleri, tanı konar konmaz veya çocuk 6 yaşına ulaştığında başlatılmalıdır. Her ne kadar 8-10 yaş altındaki çocuklar

için ekokardiyografide (kalbin görüntülenmesi) anormallikler görülmesi beklenmese de, 6 yaş civarındaki DMD'li çocukta uygulanması gerekmektedir. Bir diğer önerilen kardiyak fonksiyon değerlendirme yöntemi ise elektrokardiyografidir. 10 yaş altındaki çocuklarda her 2 yılda bir kardiyak fonksiyonların incelenmesi önerilmektedir. 10 yaşından itibaren yıllık kardiyak fonksiyon değerlendirmeleri, herhangi bir kardiyak semptom olmasa dahi önerilmektedir. Non invaziv kardiyak görüntüleme çalışmalarında (ekokardiyogram gibi) anormal ventriküler fonksiyon her 6 ayda bir kontrolün tekrarlanmasını ve farmakolojik tedavinin başlatılmasını gerektirir (129,132).

Farmakolojik tedavide ilk seçenek anjiyotensin-dönüştürücü-enzim inhibitörleri olmaktadır. Beta blokerler ve diüretikler de DMD'de kalp rahatsızlıklarında sık kullanılan ilaç tedavi seçeneklerindedir (129,132). Klinik çalışmalardan elde edilen son kanıtlara göre DMD ile ilişkili kardiyomiyopati tedavisine, henüz anormal kalp fonksiyonları görülmeye başlanmadan önce başlanmalıdır (133,134).

DMD'de tedavi edilmesi ve izlenmesi gereken bir diğer kalp hastalığı da sistolik disfonksiyon içerisinde yer alan sinüs taşikardisidir. Bu durumda sol ventrikül fonksiyonlarının da izlenmesi gerekmektedir (1).

Steroid kullanan hastalar, hipertansiyon gelişme riski göz önüne alınarak ayrıca izlenmeli ve gerekirse steroid doz ayarlamaları yapılmalıdır. Sistemik arterial hipertansiyon tedavi edilmelidir. Şiddetli kardiyak disfonksiyonu durumunda, sistemik tromboembolik olayı engellemek için antikoagülan tedavisine başlanabilmektedir, fakat erken kardiyak disfonksiyonunda uygun bir tedavi yöntemi değildir (1).

2.5.9. Beslenme, Yutma, Gastrointestinal Sistem, Konuşma ve Dil Tedavisi

DMD'li hastalarda farklı yaşlarda, farklı koşullar altında, kalori, protein, vitamin, mineral ve sıvı alımındaki bozukluklara bağlı olarak hem beslenme yetersizliği/beslenememe hem de aşırı kilo alımı/obesite görülmektedir. İleri yaşlarda farengal zayıflık disfajiye, ileri beslenme sorunlarına neden olurken; zayıf oral alımla beraber solunum kas kuvvetindeki büyük kayıplar aşırı kilo kaybına ve tüple beslenmeye yol açmaktadır. İleri yaştaki hastalarda, özellikle cerrahi sonrası konstipasyon görülmektedir. Yaşam süresinin uzaması ile beraber, ventilatör kullanımına bağlı olarak hava yutmanın getirdiği gastrik ve intestinal dilatasyon ya da nadiren gecikmiş gastrik boşalma ve barsak tıkanması sorunları baş göstermektedir. Bu nedenle ilerleyen dönemlerde;

- 1) hastaya doğru ve iyi beslenmenin öğretilmesi, dengeli ve besleyici diyet önerilerinde bulunulması,
- 2) disfaji gibi yutma problemlerinin yol açabileceği aspirasyon, kilo kaybı problemlerinin önlenmesi, konuşma ve dil problemlerinin çözülmesi,
- 3) konstipasyon ve gastroözefageal reflü gibi hem ilaç hem de başka tedavi yöntemlerini gerektiren problemlerin değerlendirilmesi ve tedavisi için bir diyetisyen veya beslenme uzmanı, bir yutma/konuşma ve dil terapisti ve bir gastroenteroloğun müdahalesine ihtiyaç duyulmaktadır (1).

Bir beslenme uzmanı veya diyetisyen tarafından enerji, protein, sıvı, kalsiyum, vitamin D ve diğer besleyicilerin alımı düzenlenmelidir. Tüm hastalara vitamin D ve minerallerden zengin günlük multivitamin alımı önerilmektedir (1).

İstenmeyen biçimde %10'dan daha fazla kilo kaybı olduğunda, ya da yaşla orantılı beklenen kilo alımında düşüş olduğunda, yutma değerlendirmesi gerekmektedir. Olası aspirasyon ve farengal dismotilite sorunlarına yönelik videofluoroskopik yutma çalışmaları yapılmalıdır. Disfaji problemi olan hastalar için yutma müdahaleleri ve kompensatuar stratejilerin öğretilmesi önem taşımaktadır.

Oral beslenmenin, solunum işinin artması ve çiğneme kaslarının zayıflığı gibi nedenlerle mümkün olmadığı durumlarda beslenme için gastrik tüp kullanımı önerilmelidir. Gastrostomi, endoskopik olarak veya açık cerrahi yöntemler kullanılarak uygulanabilir (1).

Akut konstipasyon durumunda gayta yumuşatıcıları, laksatifler ve stimülanlar ve günlük lavman tedavi seçenekleri arasındadır. Gastroözefageal reflü durumunda ise prokinetikler, sukralfat ve asit nötralizerleri ile proton-pompa inhibitörleri veya H2 reseptör antagonistleri tipik tedavi yöntemlerindedir. Böyle durumlarda genel uygulama, kortikosteroid tedavisi alan çocuklara asit blokerlerinin veya gastrit ve reflü özefajitin engellenmesi için bifosfonat da verilmesi şeklindedir (1).

Oral kas kuvvetinde bozulma olan ve/veya konuşma zekasında bozulmalar görülen ileri yaştaki hastalar ve hipotonisi olan erken yaştaki hastalar için bir konuşma ve dil terapisti yardımıyla oral motor egzersizlerin ve artikülasyon terapisinin verilmesi gerekmektedir (1,135).

2.6. Yeni Terapatik Yaklaşımlar ve Gen Tedavileri

DMD'nin patogenezinin ve moleküler genetiğinin daha iyi anlaşılır hale gelmesi, son yıllarda tedaviye yönelik yeni ve gelecek vaat eden deneysel yöntemler geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Günümüzde, henüz klinik çalışmalarda uygulanan yeni tedavi ajanları araştırmacılar, aileler ve hastalar için yeni umut kaynağı haline gelmiştir (26,136).

DMD'de genetik hasarı düzeltmek, kas fibril membranındaki distrofini restore etmek için gen, hücre terapisi ve mutasyona-özel yaklaşımları içeren birçok farklı yaklaşım gelişmektedir. Bu amaçla; *antisense oligonukleotidler* pre-klinik çalışmalarda ve klinik çalışmaların erken dönemlerinde güvenli bir profil çizmektedir ve şu anda uzun süreli güvenlik ve etkinliğini göstermek için faz II/III çalışmaları devam etmektedir (Bkz. 1.6.1. Antisense Oligonükleotidler ile Ekzon Atlama Çalışmaları) (21,26,136).

Kök hücre ve progenitör (atadan gelen) hücre çalışmaları pre-klinik çalışmalarda ilginç sonuçlar vermiştir ve yakın gelecekte üzerinde klinik çalışmalar yapılması planlanmaktadır. Bunun yanı sıra, *utrophin* gibi alternatif proteinlerin upregülasyonu veya distrofik kasın büyüme ve rejenerasyonunu stimüle eden ajanları (*IGF-1, TGF beta, Myostatin*) içeren farmakolojik yaklaşımlar üzerindeki çalışmalar da ilerlemektedir. Bu stratejiler, mutasyona-özel olmama özellikleri ile daha avantajlı ve potansiyel olarak daha uygulanabilir görünmektedir (8,26).

Kas kuvvetini geliştirmeyi, respiratuar ve kardiyak fonksiyonları iyileştirmeyi hedefleyen diğer ilaç uygulamaları araştırma aşamasındadır ve klinik çalışmalar beklenmektedir. Şu anda DMD’de klinik çalışmaları devam eden yeni tedavi seçenekleri Tablo 1’de verilmiştir (Bkz. Tablo 1) (26).

Tablo 1. DMD’de yeni terapatik yaklaşımlar: klinik çalışmaları devam eden bileşenler (26).

| Bileşen | Sonuçlar | Seçilen Popülasyon | Gelinen nokta |
|--|---|---|---|
| PRO051 (2-0-methyl AON) | İnternal olarak değiştirilmiş ama kısmen fonksiyonel distrofin üretimine izin veren okuma çerçevesinin restorasyonu | Ekzon 51 tarafından atlanabilir delesyonlar (DMD hastalarının yaklaşık %13’ü) | Ambule DMD’li olgular üzerinde Faz II çift kör araştırma çalışması (DMD114117)- GlaxoSmithKline/Prosensa Therapeutics, Ambule DMD’li olgularda Faz III klinik çalışması (DMD114044)-GlaxoSmithKline/Prosensa Therapeutics, Nonambule DMD’li olgularda Faz I çift-kör klinik çalışma-GlaxoSmithKline |
| PRO044 (2-0-methyl AON) | İnternal olarak değiştirilmiş ama kısmen fonksiyonel distrofin üretimine izin veren okuma çerçevesinin restorasyonu | Ekzon 44 tarafından atlanabilir delesyonlar | Faz I/II klinik çalışmaları-Prosensa Therapeutics |
| AVI-4658 (morpholino AON) | İnternal olarak değiştirilmiş ama kısmen fonksiyonel distrofin üretimine izin veren okuma çerçevesinin restorasyonu | Ekzon 51 tarafından atlanabilir delesyonlar (DMD hastalarının yaklaşık %13’ü) | Ambule DMD’li olgular üzerinde Faz I/II klinik çalışmaları (AVI-4658)-AVI Biopharma |
| PTC124 (Ataluren) | Fonksiyonel bir protein formasyonu | Nonsense nokta mutasyonları (DMD’li hastaların yaklaşık %10’u) | Ambule DMD/BMD’li hastalarda Faz Iıb çalışması tamamlandı-Atalurenin yüksek dozlarının etkinliği konusunda eksiklik bulundu; düşük dozların etkinlik çalışmaları PTC Therapeutics/Genzyme tarafından devam ettiriliyor. Daha önce tedavi edilen DMD/BMD hastaları üzerinde Atalurenin düşük dozlarının Faz III çalışması (uzun süreli takip çalışması)-PTC Therapeutics/Genzyme |
| mini distrofin üretimini sağlayan rAAV vektör | Kesilmiş fakat kısmen fonksiyonel distrofin | – | CMV düzenleyici ile mini-distrofin üretimini sağlayan rAAV vektör Faz I çalışması |
| IGF-1 | Kas kuvvetini korur ve geliştirir, kas hücre proliferasyonu ve rejenerasyonu ile büyümeyi stimüle eder | – | Ambule DMD hastaları üzerinde Faz I/II çalışmaları |
| ACE-031 | Kas kuvvetini korur ve geliştirir, kas hücre proliferasyonu ve rejenerasyonunu stimüle ederek vücut kas kütleini değiştirir | – | Ambule DMD’li hastalarda Faz II çift-kör çalışma-Acceleron Pharma |
| Revatio (Sildenafil) | Sol ventrikül fonksiyonunda değişikliğe yol açan kardiyak remodeling | – | Dilate kardiyomyopati DMD’li hastalarda Faz II çift-kör çalışma |
| Idebenone | Kas kuvvetini artırır ve antioksidan olay ile kardiyak fonksiyonlardaki düşüşü yavaşlatır | – | Dilate kardiyomyopati DMD’li hastalarda Faz Iıa klinik çalışması-tamamlandı-Santhera, Dilate Kardiyomyopati DMD’li hastalarda Faz II uzun süreli takip çalışması-Santhera |
| | Antioksidan etki ile respiratuar fonksiyon kaybını geciktirir | – | Faz III çift kör çalışma-Santhera |

2.6.1. Antisense Oligonükleotidler ile Ekzon Atlama Çalışmaları

Antisense oligonükleotidlerinin (AOs, aynı zamanda ‘moleküler yama’ olarak da adlandırılmaktadır) kullanılmasının arkasında yatan strateji, distrofin-mesajcı RNA (mRNA) bağlanmasının (splicing) modifikasyonudur. Bu küçük RNA-benzeri moleküller genin normal *splicing*ini, mRNA’nın belirli alanlarını splicing sürecinde maskeleyerek önlerler ve ekzon atlamayı uyarırlar. Çerçeve dışı (out-of-frame) delesyonu olan DMD’li hastalarda (tüm vakaların yaklaşık %65’i), ek ekzonların delesyonu ile ekzon atlama manipülasyonu okuma çerçevesini restore edebilmekte ve BMD’dekine benzer bir sonuç verebilmektedir. Bu yaklaşımın rolü üzerindeki erken çalışmalar, musküler distrofi farelerin hücre kültüründe ve son olarak DMD’li hücrelerde elde edilmiştir (17). AO’ların sistemik uygulaması, farelerde ekzon atlamının uyarılmasına, sonuçta da iskelet kaslarında fonksiyonel seviyelerde distrofin üretimine neden olarak kas fonksiyonunu artırmıştır (137). Fakat AO’ların birçok limitasyonu vardır. Bunlardan biri; farklı delesyonların farklı AO’ya ihtiyaç duyması, ikincisi; tedavinin kalıcı olmaması ve AO’nun dokuda kalma süresiyle limitli olmasıdır. AO tedavisi, bu nedenlerle DMD’li çocukların hayatları boyunca uygulanması ve tekrar edilmesi gereken bir tedavi şeklidir.

Avrupa’da iki merkez, AO’ların insanlar üzerinde intramusküler uygulamasının güvenlik ve etkinliği üzerinde çalışmaktadır. Van Deutekom ve ark., son olarak, 4 hastanın tibialis anterior kasına *PRO051* ismiyle AO enjeksiyonunun yan etki olmaksızın distrofinin lokal sentezini ve kısmi distrofin restorasyonunu gerçekleştirdiğini bildirmiştir (138). Diğer merkez *MDEX* ismiyle morpholino AO’nun (*AVI-4658*) intramusküler uygulamasının güvenli olduğunu göstermiş ve aynı antisense oligonükleotidin intavenöz dozunun, 12 haftalık infüzyonu üzerinde çalışmaktadır (17).

2.6.2. Stop Kodon Mutasyonlarının Okunması (Readthrough of stop codon mutations)

Bu teknik DMD'li hastaların, distrofin geninde nonsense nokta mutasyonu taşıyan ve translasyonun (translation-çeviri: genetik şifrenin protein üretimi için çevrilmesi) prematüre olarak kesilmesine neden olan, yaklaşık %10'u için uygulanabilir bir tekniktir (139). Aminoglikositlerin, normal son kodonlarda değil prematüre kodonlarda RNA kodunun yanlış yorumlanmasına neden olması, mutasyona uğramış kodonda alternatif aminoasitlerin insersiyonuna, transkripsiyonuna ve protein oluşumuna yol açmaktadır. Musküler distrofi farelerde *Gentamicin* etkili bulunmuştur, fakat iki DMD'li, iki de BMD'li hasta üzerindeki intravenöz *Gentamicin* uygulaması başarılı olmamıştır (136,140,141).

PTC124, nonsense mutasyonlarda protein üretimi için oluşturulan şifrenin okunmasına izin veren, 62 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan Faz I çalışmasında güvenli olduğu kabul edilmiş ve gösterilmiş oral yoldan alınan bir araştırma bileşenidir (142). Fakat, bağımsız bir bilgi izleme komitesi tarafından, nonambulator DMD/BMD hastaları üzerinde Faz II çalışması dahil olmak üzere, PTC 124'ün DMD/BMD'li hastalar üzerindeki çalışmalarına son verildiği bildirilmiştir (<http://www.clinicaltrials.gov>) (136).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Çalışmamızda, bir nörolog tarafından DMD tanısı konulan ve Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Kas Hastalıkları Ünitesi'nde tedavi programına alınan veya ev programı ile takip edilen hastalar yer aldı.

DMD'li çocukların fonksiyonel seviyelerini belirlemede kullanılan Brooke Üst Ekstremitte Fonksiyonel Sınıflandırması'na (BÜEFS) (143) göre 1-4.seviyelerde olan, ambule, yaşları 8-15 arasındaki çocuklar, rastgele (yazı tura yöntemi ile), çalışma ve kontrol grubu olarak 2 gruba ayrılmıştır, ailelerinden ve kendilerinden yazılı onam alınarak çalışmaya dahil edildi.

Bu çalışmada aşağıdaki varsayımlar esas alınarak her gruba 10'ar hastanın alınması öngörüldü;

- a) Hastalara uygulanan ev programı ile endurans ve kas kuvvetinin korunması beklenmektedir, iyileşme beklenmemektedir.
- b) Dinamik kol egzersizi uygulanan grupta, fonksiyonel ölçümlerde yaklaşık %10'luk daha fazla bir korunma beklenmektedir.
- c) Fonksiyon ve endurans ölçümlerinde grup içi değişkenlik boyutu olarak %8'lik bir standart sapma kabul edilmektedir.
- d) Çalışmanın gücü %80, Tip 1 hata boyutu %5 olarak sınırlanmaktadır.

Bu varsayımların kontrolü için her gruba 5'er hasta alındıktan sonra bir interim analiz yapıldı ve nihai hasta sayısının yine 10 kontrol, 10 da tedavi hastası olmasına karar verildi. Çalışmamıza, her iki gruptaki hasta sayısında tedavi seansları boyunca %20'lik kayıp olabileceği göz önüne alınarak 12 kontrol, 12 tedavi hastası olmak üzere toplam 24 hasta dahil edildi.

Dahil Edilme Kriterleri

- 1) Çalışmaya uzman bir hekim tarafından Duchenne Musküler Distrofi tanısı almış, 8-15 yaş arasındaki, ambulasyonu devam eden,
- 2) Brooke Üst ekstremite Sınıflandırması'na göre 1-4. Seviyelerde olan,
- 3) En az 1 saat boyunca bağımsız olarak oturma becerisine sahip,
- 4) Değerlendirme ve egzersiz seansında koopere olan,
- 5) Ailesinden ve kendisinden yazılı onam alınan 24 çocuk dahil edildi.

Dahil Edilmeme Kriterleri

- 1) Değerlendirme parametrelerini gerçekleştiremeyecek ya da dinamik kol bisikletini kullanmaya engel teşkil edebilecek ciddi üst ekstremite kontraktürü olan,
- 2) Egzersiz yapmaya engel teşkil edebilecek ciddi sistemik hastalığı olan,
- 3) Kooperasyon eksikliği olan,
- 4) Gün içinde ortalama 1 saat boyunca oturamayan,
- 5) Son 6 ayda üst ekstremiteye ait bir yaralanma ve/veya cerrahi geçirmiş olan,
- 6) Geçen 6 ay içerisinde steroid tedavisi almaya yeni başlamış olan (steroidin etkinliğinin egzersizin etkinliği ile karıştırılmaması için),
- 7) Ailesinden veya kendisinden yazılı onam alınamayan çocuklar çalışmaya dahil edilmedi.

Hacettepe Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'na LUT 12/90 numarası ile izlenen çalışmamız 26.07.2012 tarihinde değerlendirilmiş olup, tıbbi etik açısından uygun bulunmuştur.

3.2. Yöntem

Çalışmaya dahil edilen çocukların yaş, boy, kilo, vücut kütle indeksi (VKİ) gibi demografik bilgileri, steroid kullanımları, kullanıyor ise steroide başlama tarihi, dominant eli ve ayrıntılı hikayeleri kaydedildi.

Olguların üst ekstremitte fonksiyonel seviyeleri Brooke MH ve ark. tarafından 1981 yılında, DMD'li çocukların üst ekstremitte fonksiyonlarını sınıflandırmak için geliştirilmiş, BÜEFS kullanılarak belirlenmiştir (143). Sınıflandırma sistemi aşağıdaki gibidir;

Brooke Üst Ekstremitte Fonksiyonel Sınıflandırması

Devre 1= Kollar yandayken harekete başlar ve ellerini başının üzerinde tam olarak birleştirebilir

Devre 2= Ancak dirseklerini fleksiyona getirerek kollarını başının üzerine getirebilir veya yardımcı kaslarını kullanır

Devre 3= Ellerini başının üzerine kaldıramaz, fakat bardağı ağzına götürebilir (gerekirse iki elini birden kullanır)

Devre 4= Ellerini ağzına kadar kaldırabilir, fakat bir bardak suyu ağzına götüremez

Devre 5= Ellerini ağzına kadar kaldıramaz, fakat kalem tutmak için veya masadan bozuk para almak için ellerini kullanabilir

Devre 6= Ellerini ağzına kadar kaldıramaz ve ellerini fonksiyonel kullanamaz.

Çalışmamızda BÜEFS'ye göre, aşağıdaki değerlendirme parametrelerini gerçekleştirmesinde engel teşkil etmeyen, Devre 1-4 arasındaki çocuklara aşağıdaki ölçüm ve değerlendirmeler yapıldı.

3.2.1. Değerlendirme

I. Kas kuvveti değerlendirmesi: Üst ekstremitte kaslarının kuvvetleri *C.I.T. Technics B.V. The Netherlands*'in bir üretimi olan '*Type: CT 3001 Citec*' marka bir

el dinamometresi ile değerlendirildi (144,145). Sağ ve sol üst ekstremitede, el dinamometresi ile ayrı ayrı değerlendirilen kaslar şunlardır;

* **Omuz çevresi kasları:** Omuz fleksör, ekstansör, abduktör, internal ve eksternal rotatörleri,

* **Skapulotorasik kaslar:** M. Trapezius üst, orta ve alt parça, M. Rhomboideus, M. Serratus Anterior (145),

* **Kol kasları:** Dirsek fleksör ve ekstansörleri,

* **Önkol kasları:** El bileği fleksör ve ekstansörleri.

Üst ekstremitede yukarıda bahsedilen her kas için 3 ölçüm yapıp ölçümlerin ortalaması kaydedildi.

* **Sırt ve karın bölgesi kasları:** Sırt ekstansörleri ve abdominal kaslar.

Sırt ve karın bölgesi kaslarının kuvvetleri Dr. Lovett'in manuel kas testi yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Bu yöntemle göre kas kuvveti 0 (tam paralizisi) ve 5 (normal) arasında derecelendirildi (12,144,146).

II. Eklem hareket açıklığı değerlendirmesi: Üst ekstremitede omuz, dirsek ve el bileği eklemlerine yönelik eklem hareket açıklığı değerlendirmesi gonyometre kullanılarak yapıldı (147). Hareket limitasyonu olan eklemlerin limitasyon derecesi kaydedildi. Omuz için fleksiyon ve abduksiyon, dirsek için fleksiyon ve ekstansiyon, el bileği için fleksiyon, ekstansiyon, ulnar ve radial deviasyon hareketlerindeki limitasyonlar kaydedildi.

III. Kavrama kuvveti değerlendirmesi: Kavrama kuvvetleri, sağ ve sol el için ayrı ayrı *J-Tech Bilgisayarlı Çalışma Kapasitesi Değerlendirme Sistemi*'nin '*Grip Track*' modülü kullanılarak değerlendirildi. Ölçümler Amerikan El Terapistleri Derneği'nin standardize ettiği test pozisyonunda, hasta desteği olmayan bir sandalyede dik otururken, omuz adduksiyonda, dirsek 90 derece fleksiyonda, önkol nötral pozisyonda, el bileği 0-30 derece ekstansiyonda ve 0-15 derece ulnar deviasyonda iken yapıldı. Değerlendirme yapılırken kişilerden modülü tüm güçleri ile sıkmaları ve daha sonra tamamen gevşek bırakmaları istendi. Bu işlem sağ ve sol

elde üç tekrarlı yapıldı ve bu değerlerin ortalaması kg/f (kilogram/kuvvet) cinsinden kaydedildi (148,149).

IV. Elektronik kol ergometresi değerlendirmesi: RECK *MOTOMed viva 2-Hareket Terapi Sistemleri* isimli kol ve bacak ergometresi cihazları temel olarak nörolojik hastalığa sahip bireylerde eklem hareket açıklığının korunması, dolaşımın artırılması, spastisitenin azaltılması, kas tonusunun düzenlenmesi, kontraktürlerin önlenmesi, kas gücünün artırılması, kas dayanıklılığının geliştirilmesi, günlük yaşam aktivitelerinin desteklenmesi, yürüme becerisinin korunması ve geliştirilmesi gibi amaçlarla, Alman *RECK-Technik GmbH & Co. KG* firması tarafından üretilmiştir. Cihazların yetişkin ve çocuklara özel modelleri bulunmaktadır. Firma tarafından, nöromusküler hastalıklardan musküler distrofi ve spinal musküler atrofi bireylerde kontraktürleri önlemede, kas kuvvetinin korunmasında, dolaşımın stimüle edilmesinde, eklem hareket açıklığının artırılmasında aktif, aktif yardımcı, pasif çalışma seviyelerinin etkinliği bildirilmiştir.

(http://www.motomed.com.tr/medizin_01_gb/themen_01_gb/start_01/fset_start_01.html, <http://www.motomed.com>).

Çalışmamızda *MOTOMed viva 2* markalı kol ergometresi kullanıldı. Cihazın özelliklerinden biri, bir hafıza kartı yardımıyla bireylerin toplam çalışma süreleri (dk), aktif veya pasif çalışma süreleri (dk), aktif veya pasif aldıkları mesafe (km), ürettikleri ortalama güç (ca.Watt), ürettikleri maksimal güç (ca.Watt), yaptıkları iş (kcal) gibi çalışma sonuçlarını kaydetmesidir. Cihazın bir diğer özelliği ise bireylerin kol kas kuvvetlerine göre farklı zorluk seviyelerinde çalışma olanağı sağlamasıdır. Çalışmamızdaki olgulardan, tedaviye alınacak gruba yapılan ilk değerlendirmede, kol ergometresini, çevirebilecekleri maksimal zorluk seviyesinde 3 dakika boyunca çevirmeleri istendi. Bu maksimal testin yukarıda bahsedilen çalışma sonuçları kaydedildi. Her olgunun çevirebildiği maksimal kuvvetin %50'si, o olgu için 8 haftalık kol ergometresi çalışma zorluk seviyesi olarak belirlendi. 8 haftalık kol ergometresi çalışma sürecinin sonunda aynı test tekrarlandı.

V. El becerisi değerlendirmesi: Literatürde, nöromusküler hastalığa sahip bireylerin el becerileri ve kol fonksiyonlarını değerlendiren özel bir test bataryası bulunmamaktadır. Bu nedenle, nöromusküler hastalıkların tanı, bakım ve tedavisine yönelik çalışan bir grup bilim adamının, nöromusküler alanda geliştirilen terapatik yöntemlerin hastalara en hızlı şekilde ulaştırılması amacıyla hastalar, biomedikal endüstrisinde çalışanlar, klinisyenler ve araştırmacılar için 2007 yılında geliştirdiği, TREAT-NMD (Translational Research in Europe – Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases) nöromusküler internet ağı'nın (<http://www.treat-nmd.eu/about/network/about-network/>) önerdiği bir test kullanıldı.

Yaşları 4-18 arasında değişen Serebral Palsi'li çocukların günlük faaliyetlerde nesnelere tutarken ellerini nasıl kullandıklarını belirlemek için geliştirilmiş, *Serebral Palsili Çocuklarda El Becerileri Sınıflandırma Sistemi (Manual Ability Classification System -MACS)* Türkçe versiyonu, testi geliştiren araştırmacılar tarafından izin alınarak, tedavi ve kontrol grubundaki DMD'li olguların el becerileri değerlendirmek için kullanıldı (150,151).

MACS, beş seviye tanımlanmaktadır. Seviyelerin tespiti, çocuğun nesnelere kendi kendine tutabilme yeteneği ve günlük hayatta elle ilgili faaliyetleri gerçekleştirmedeki yardım ve uyarılama ihtiyacına dayanmaktadır. Düzey I, ufak kısıtlanmaları olan çocukları içerirken, ciddi fonksiyonel kısıtlanmaları olan çocuklar genellikle Düzey IV ve V'te bulunmaktadır. MACS, hangi seviyenin çocuğa en iyi karşılık geldiğini belirlemeyi kolaylaştırmak için iki yakın seviye arasındaki farkları da belirtmektedir. MACS ile el becerisi sınıflandırmasında, söz konusu nesnelere; yemek yeme, giyinme, oyun oynama, çizme, yazma gibi çocuğa ve çocuğun yaşına uygun faaliyetlerdeki, yani çocuğun kendi çevresindeki nesnelere. Çocuğun MACS seviyesi belirlenirken, evde, okulda veya toplum içinde her zamanki genel performansını en iyi belirten seviye seçilmektedir. MACS, her iki eli ayrı ayrı değil, çocuğun nesnelere genel tutma becerisini sınıflandırmaktadır. Çocuğun motivasyonu ve bilişsel düzeyi nesnelere tutabilme yeteneğini, dolayısıyla MACS seviyesini etkilemektedir. MACS çocuğun spesifik bir test sırasındaki en iyi performansını değil, genelde ne yaptığını sınıflamayı amaçlamaktadır. Bu nedenle, çocuğun belirli

nesneleri nasıl tuttuğu hakkında bilgi edinmek için, çocuğu iyi tanıyan (ailesi) birisinden bilgi almak gerekmektedir.

MACS sınıflandırması aşağıdaki gibidir;

Düzeş I. Nesneleri kolaylıkla ve başarıyla tutup kullanabilişor. En fazla hız ve dikkat gerektiren el işlerini yaparken güçlüklerle karşılaşılıyor. Añcal el becerilerindeki herhangi bir kısıtlanma günlük faaliyetlerdeki bağımsızlığı sınırlandırmıyor.

Düzeş II. Çoğu nesneyi tutup kullanabilişor fakat başarma hızı ve/veya kalitesinde biraz azalma var. Bazı faaliyetleri yapmaktan kaçınabilişor veya bunları zorluklarla başatabilişor, yapılmak istenilenler için alternatif yollar kullanılabilir ama el becerileri günlük faaliyetlerdeki bağımsızlığı çoğunlukla sınırlandırmıyor.

Düzeş III. Nesneleri zorlukla tutup kullanabilişor; faaliyetleri hazırlaması ve/veya değiştirmesinde yardıma ihtiyacı var. Faaliyetlerin yapılması yavaş, nitelik ve nicelik açısından başarı sınırlıdır. Eğer önceden hazırlanmışsa veya uyarlanmışsa faaliyetleri bağımsız olarak gerçekleştirebilişor.

Düzeş IV. Uyarlanmış durumlarda sınırlı sayıda kolaylıkla kullanılan nesneyi tutup kullanabilişor. Faaliyetlerin bir kısmını çaba göstererek ve sınırlı başarıyla gerçekleştirebilir. Faaliyetin kısmen başarılması için bile sürekli desteğe ve yardıma ve/veya uyarlanmış ortama ihtiyaç duyuyor.

Düzeş V. Nesneleri tutup kullanamıyor ve basit faaliyetleri bile gerçekleştirmek için ileri derecede kısıtlı beceriye sahip. Tamamen yardıma ihtiyaç duyuyor (151).

VI. Kol fonksiyonları değerlendirmesi

a) Action Research Kol Testi (*Action Research Arm Test - ARAT*):

Hemiplejik hastalarda proksimalden distale kadar kolun tüm motor fonksiyonlarını değerlendirmek için, *Lyle RC.* tarafından geliştirilmiş bir performans testidir (152,153). Çalışmaya dahil edilen DMD'li olguların kol fonksiyonlarını değerlendirmek için bu test kullanıldı.

Test için olgular, testin uygulama rehberine uygun olarak, sırt desteği olan, kol desteği olmayan bir sandalyede dik pozisyonda, ancak test boyunca sırtları sandalyede destekli kalacak ve ayakları yerden destek alacak şekilde pozisyonlandı. Test sağ ve sol kol için ayrı ayrı gerçekleştirildi ve test boyunca bilateral kol hareketlerine izin verilmedi (153).

Testin 4 alt grubu ve toplamda 19 değerlendirme maddesi bulunmaktadır. Test, hastanın performansına bağlı olarak bir değerlendirmeci tarafından skorlanmaktadır. Her değerlendirme maddesi 0 (hareket yok), 1 (hareket kısmen yapılabilir), 2 (hareket tamamlandı fakat, anormal uzun bir sürede), 3 (hareket normal olarak tamamlandı) şeklinde puanlanmaktadır. Yüksek skorlar daha iyi kol motor fonksiyonunu göstermektedir. Toplam ARAT skoru 19 değerlendirme maddesinden alınan skorların toplamını ifade etmektedir. Testten alınabilecek en yüksek skor 57'dir (152).

Testin değerlendirme maddeleri aşağıdaki gibidir;

| Test numarası | Maddeler | Skorlama | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|----------|---|---|---|-----|---|---|---|
| | | Sol | | | | Sağ | | | |
| | Kavrama (Grasp) Altgrubu | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 1 | Blok, 10cm ³ | | | | | | | | |
| 2 | Blok, 2,5cm ³ | | | | | | | | |
| 3 | Blok, 5cm ³ | | | | | | | | |
| 4 | Blok, 7,5cm ³ | | | | | | | | |
| 5 | Kriket topu | | | | | | | | |
| 6 | Taş bileme | | | | | | | | |
| Alttoplam:/18/18 | | | | | | | | | |
| | Kavrama (Grip) Altgrubu | | | | | | | | |
| 7 | Suyu bir bardaktan diğer bardağa dökme | | | | | | | | |
| 8 | 2,25 cm'lik alaşım tępünü masanın bir tarafından diğer tarafına koyma | | | | | | | | |
| 9 | 1 cm'lik alaşım tępünü masanın bir tarafından diğer tarafına koyma | | | | | | | | |
| 10 | Cıvata üzerine pul koyma | | | | | | | | |
| Alttoplam:/12/12 | | | | | | | | | |
| | Tutma (Pinch) Altgrubu | | | | | | | | |
| 11 | Rulman, yüzük parmağı ve başparmak arasında tutma | | | | | | | | |
| 12 | Mermer, işaret parmağı ve başparmak arasında tutma | | | | | | | | |
| 13 | Rulman, orta parmak ve baş parmak arasında tutma | | | | | | | | |
| 14 | Rulman, işaret parmağı ve başparmak arasında tutma | | | | | | | | |
| 15 | Mermer, yüzük parmağı ve başparmak arasında tutma | | | | | | | | |
| 16 | Mermer, orta parmak ve başparmak arasında tutma | | | | | | | | |
| Alttoplam:/18/18 | | | | | | | | | |
| | Kaba hareket Altgrubu | | | | | | | | |
| 17 | Eli başın arkasına götürme | | | | | | | | |
| 18 | Eli başın üzerine götürme | | | | | | | | |
| 19 | Eli ağza götürme | | | | | | | | |
| Alttoplam:/9/9 | | | | | | | | | |
| Toplam:/57/57 | | | | | | | | | |

b) Kol Elevasyonu Değerlendirmesi: Çalışmaya dahil edilen DMD'li olguların günlük yaşamdaki aktiviteleri yerine getirmeleri için gerekli olan kol elevasyonunu ne kadar ve nasıl başarabildiklerini ölçmek için Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Nöromusküler Hastalıklar Ünitesi tarafından geliştirilen kol elevasyonu değerlendirme 0-9 arası 10 elevasyon derecesini içermektedir. Teste başlamadan önce, olgulardan sırt destekli bir sandalyede, kolları gövdenin yanında, dik oturmaları istendi. Sonrasında, dirsekleri tam ekstansiyonda iken kollarını gövdenin yanından omuz fleksiyonu ile kaldırebildikleri kadar yukarıya kaldırmaları istendi. Bu sırada olguların kol elevasyon dereceleri ve elevasyon sırasında hareketin kalitesi aşağıdaki derecelendirme kullanılarak puanlandı;

Kol elevasyon skorlaması:

0. Kolunu gövde hizasından yukarıya kaldıramaz.
1. 0-20⁰ kol elevasyonu yapar.
2. 21-40⁰ kol elevasyonu yapar.
3. 41-60⁰ kol elevasyonu yapar.
4. 61-80⁰ kol elevasyonu yapar.
5. 81-100⁰ kol elevasyonu yapar.
6. 101-120⁰ kol elevasyonu yapar.
7. 121-140⁰ kol elevasyonu yapar.
8. 141-160⁰ kol elevasyonu yapar.
9. 161-180⁰ kol elevasyonu yapar.

Kol elevasyonu kalite skorlaması:

1. Hareketi aşağıdaki kompensasyonlardan bir veya birkaçı ile tamamlar.
(kompansasyonlar= kol abduksiyonu, gövde lateral fleksiyonu, baş lateral fleksiyonu ya da omuz elevasyonu)

2. Hareketi kompanse etmeden tamamlar.

Hareket skoru:/9 Kalite skoru:...../2 Toplam skor:...../18

Testin sonunda hareket ve kalite skorları ayrı ayrı kaydedildi. Toplam skor ise hareket skorundan alınan puanın, kalite skorundan alınan puan ile çarpılmasıyla elde edildi. Testten alınabilecek en yüksek skor 18 (161-180 derece kol elevasyonu yapar ve hareketi kompanse etmeden tamamlar), en düşük skor ise 0 (kolu gövde hizasından yukarıya kaldıramaz) olarak belirlendi.

VII. Aktivite Kısıtlılık Ölçümü (ACTIVLIM): Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organisation-WHO*), 1980 yılında Uluslararası Yetersizlik, Özürlülük ve Engellilik Sınıflandırmasını (*International Classification of Impairment, Disability and Handicap-ICIDH*) yayınlamıştır. Bu model, hastalık ve travmaların getirdiği sonuçları, uluslararası bir dilde tanımlamak ve ölçmek için geliştirilmiştir (154) (Organisation,2001). ICIDH, 2001 yılında WHO tarafından tekrar gözden geçirilerek İşlevsellik, Özur ve Sağlığın Uluslararası Sınıflandırması (*International Classification of Functioning, Disability and Health-ICF*) olarak yeniden tanımlanmıştır (Organisation,2001). ICF, kişinin sağlık durumunu etkileyen üç faktörün önemli olduğunu belirtmiştir. Bunlar;

- 1) Vücut fonksiyonları ve anatomik yapılar,
- 2) Aktivite,
- 3) Katılım'dır.

Bu üç faktörün etkilenmesi sonucu ortaya çıkan ve kişisel ve sosyal olarak da etkileşim gösteren problemler şöyle tanımlanabilir;

- 1) Bozukluk,
- 2) Aktivite limitasyonu,
- 3) Katılım kısıtlanması

Aktivite limitasyonu terimi *World Health Organisation (WHO)* - Dünya Sağlık Örgütü tarafından günlük aktiviteleri yerine getirmedeki zorluk olarak tanımlanmıştır (Organisation, 2001). Literatürde Nöromusküler hastalıklarda ICF temelli değerlendirme yaklaşımı giderek önem kazanmakta, kişisel ve çevresel faktörlerin fonksiyonelliğe olan etkileri ile hastanın geri bildirimini tedavi planında önemli rol oynamaktadır. Nöromusküler hastalığa sahip bireylerin aktivite

limitasyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmak üzere 22 günlük yaşam aktivitesi maddesinden oluşturulmuş olan ACTIVLIM anketi geliştirilmiştir (155).

ACTIVLIM anketi, üst ve/veya alt ekstremitelerin kullanıldığı günlük yaşamdaki aktiviteleri gerçekleştirmedeki zorlukları değerlendirmektedir. Anketin hem yetişkinler hem de çocuklar için doldurulabilecek formları bulunmaktadır. Ankette hastalardan 3-seviyeli bir skala kullanılarak her aktiviteyi gerçekleştirmedeki zorluk seviyelerini tanımlamaları istenmektedir. 3-seviyeli skalada, 0 = aktiviteyi yapamaz, 1= aktiviteyi yapmakta zorlanır, 2= aktiviteyi kolaylıkla yapar anlamlarına gelmektedir. Tüm aktivitelerin, bireyler tarafından, teknik veya insan yardımı almaksızın tamamlanması gerekmektedir (156).

ACTIVLIM ölçeği aşağıdaki gibidir;

| Aşağıdaki aktiviteler ne kadar zor? | | Yapılamaz | Zor | Kolay | ? |
|---|---|-----------|-----|-------|---|
| 1 | Tişört giyme | | | | |
| 2 | Üst gövdeyi yıkama | | | | |
| 3 | Alt gövdeyi giyinme | | | | |
| 4 | Duş alma | | | | |
| 5 | Klozette oturma | | | | |
| 6 | Banyo yapma | | | | |
| 7 | Merdivenleri inme | | | | |
| 8 | Küvetten dışarı çıkma | | | | |
| 9 | Kapıyı açma | | | | |
| 10 | Dışarıda düz arazide yürüme | | | | |
| 11 | Yüzünü yıkama | | | | |
| 12 | Portmantoya ceket asma | | | | |
| 13 | Üst gövdeyi silme | | | | |
| 14 | Merdiven çıkma | | | | |
| Yetişkin hastaları değerlendirmek için (16-80 yaş) lütfen aşağıdaki soruları cevaplayınız. Çocuk hastaları (6-15 yaş) değerlendirmek için lütfen aşağıdaki soruları ? olarak işaretleyiniz. | | | | | |
| 15 | Ağır bir yük taşıma | A | | | |
| 16 | Arabaya binme | A | | | |
| 17 | Uzun süre ayakta kalma (\pm 10 dakika) | A | | | |
| 18 | 1 km'den fazla yürüme | A | | | |
| Çocuk hastaları (6-15 yaş) değerlendirmek için lütfen aşağıdaki soruları cevaplayınız. Yetişkin hastaları(16-80 yaş) değerlendirmek için lütfen aşağıdaki soruları ? olarak işaretleyiniz. | | | | | |
| 19 | Kapıyı kapatma | C | | | |
| 20 | Tek ayak üstünde sıçrama | C | | | |
| 21 | Sırt çantası takma | C | | | |
| 22 | Koşma | C | | | |

Toplam Skor:

Çalışmamıza dahil edilen olguların aktivite kısıtlılıkları ACTIVLIM ölçeği kullanılarak değerlendirildi. Çocuklar için 18 maddeden oluşan ölçekten alınan yüksek skorlar, daha az aktivite kısıtlılığını ifade etmekte idi.

VIII. Elle İlgili Yetenek Ölçeği-Çocuk - ABILHAND-Kids NMD: El becerisi, günlük aktiviteleri gerçekleştirmede, kompensasyon olmaksızın, el ve üst ekstremiteleri kullanma kapasitesi olarak tanımlanmaktadır (157,158). ABILHAND ve ABILHAND-Kids anketlerinin, nöromusküler hastalığa sahip yetişkin ve çocukların günlük yaşam aktiviteleri sırasında el becerilerinde yaşadıkları zorlukları değerlendirmede geçerli ve güvenilir bir ölçüm olduğu bulunmuştur (157-159). 18 maddeden oluşan ABILHAND-Kids'e, ACTIVLIM'de olduğu gibi 3-seviyeli bir skala ile cevap verilmektedir. 3-seviyeli skalada, 0 = aktiviteyi yapamaz, 1= aktiviteyi yapmakta zorlanır, 2= aktiviteyi kolaylıkla yapar anlamlarına gelmektedir.

ABILHAND-Kids aşağıdaki gibidir;

| Aşağıdaki aktiviteler ne kadar zor? | Yapılamaz | Zor | Kolay | ? |
|--|-----------|-----|-------|---|
| 1 Musluğu açma | | | | |
| 2 Musluğu kapatma | | | | |
| 3 Bisküvi paketini açma | | | | |
| 4 Anahtarla kapıyı açmak | | | | |
| 5 Bir dilim ekmeğin üzerine tereyağ sürmek | | | | |
| 6 Kalem açma | | | | |
| 7 Kart dağıtma | | | | |
| 8 Diş fırçasının üzerine macun sıkma | | | | |
| 9 Ekmek kutusu açma | | | | |
| 10 Bisküvi paketi açma | | | | |
| 11 Gömlek/kazak düğmesi ilikleme | | | | |
| 12 Bardağı su ile doldurma | | | | |
| 13 El yıkama | | | | |
| 14 Çıt çıt kapatma (ceket, çanta vb..) | | | | |
| 15 El silme | | | | |
| 16 Cips paketi açma | | | | |
| 17 Ceket fermuarı çekme | | | | |
| 18 Diş macunu tüpünün kapağını açma | | | | |

Toplam skor:

Çalışmamızda olguların el ve üst ekstremitelere ilişkin günlük yaşam aktivitelerinde ne kadar zorluk yaşadıkları ABILHAND-Kids kullanılarak değerlendirildi. Ölçekten alınan yüksek puanlar, değerlendirilen günlük yaşam aktivitelerinde daha az zorlanmayı göstermekte idi (158).

IX. Süreli performans testleri: Çalışmaya dahil edilen olgulara üst ekstremiteler fonksiyonlarını ilgilendiren günlük yaşam aktivitelerine yönelik süreli performans testleri yapıldı (160). Performans ölçümü için aşağıdaki parametreler belirlenmiştir;

- * Sırtüstü yatıştan ayağa kalkma süresi (Gowers Belirtisi): Olgulardan bir met üzerinde sırt üstü, kollar gövdenin yanında, bacaklar mümkün olduğunca kapalı ve baş orta hatta uzanmaları istendi. Bu pozisyondan, mümkün olan en kısa sürede ayağa kalkmaları istendi ve geçen süre saniye (sn) cinsinden kaydedildi (161).
- * T-Shirt giyme süresi: Olgulardan oturur pozisyonda, bir T-Shirt'ü mümkün olan en kısa sürede giymeleri istendi ve geçen süre saniye cinsinden kaydedildi.
- * T-Shirt çıkarma süresi: Olgulardan oturur pozisyonda, bir T-Shirt'ü mümkün olan en kısa sürede çıkarmaları istendi ve geçen süre saniye cinsinden kaydedildi.

Aktiviteler sırasında, aktivitenin tamamlanması için bir başkasından ya da bir nesneden yardım almaya ihtiyaç duyan olguların yardım almalarına izin verildi ve aktivitenin yardımla yapılıp yapılmadığı kaydedildi.

X. Ambulasyon Değerlendirmesi: *North Star Ambulatory Assessment (NSAA)* (North Star Ambulasyon Değerlendirmesi), ambulasyonu devam eden DMD'li çocukların ambulasyon seviyelerini belirlemek için geliştirilmiş, geçerli ve güvenilir bir fonksiyonel skaladır (162). Çalışmamızdaki DMD'li olguların ambulasyon seviyelerini belirlemek için kullanılan NSAA, Hammersmith Motor Beceri Skalası (HMBS) adapte edilerek geliştirilmiştir (146). HMBS'ye ek olarak

NSAA, 10 metre yürüme/koşma ve ayağa kalkma gibi süreli aktiviteleri de değerlendirmektedir. Bu aktivitelerde zamanla meydana gelen değişme, DMD'li olguların ambulasyon kaybının yaklaşık olarak hangi yaşta gerçekleşebileceğini tahmin etmede kullanılmaktadır (40). Ayakta durmadan (madde 1) koşmaya (madde 17) kadar, fonksiyonel olarak ambulasyonu devam ettirmek için gerekli becerileri değerlendiren ve en fazla 15 dakikada tamamlanabilen 17 maddelik skala aşağıdaki gibidir;

| Puanlama: | | |
|--|---------------------------|----------|
| 2= Normal Yardımsız yapar | | |
| 1= Modifiye (Başkasından yardım almadan ama modifiye ederek yapar) | | |
| 0= Bağımsız olarak yapamaz | | |
| | NSAA | Skor |
| 1 | Ayakta durma | |
| 2 | 10 m yürürme | |
| 3 | Sandelyeden ayağa kalkma | |
| 4 | Sağ ayak üzerinde durma | |
| 5 | Sol ayak üzerinde durma | |
| 6 | Sağ ayakla basamak çıkma | |
| 7 | Sol ayakla basamak çıkma | |
| 8 | Sağ ayakla basamak inme | |
| 9 | Sol ayakla basamak inme | |
| 10 | Oturmaya gelme | |
| 11 | Yerden Kalkma | |
| 12 | Başını kaldırma | |
| 13 | Topuklar üzerinde durma | |
| 14 | Zıplama | |
| 15 | Sağ ayak üzerinde hoplama | |
| 16 | Sol ayak üzerinde hoplama | |
| 17 | Koşma | |
| | Toplam Puan |/34 |

NSAA'daki her madde 3 puanlık bir skala kullanılarak puanlanmaktadır. Bir olgunun, skaladaki herhangi bir maddeden 2 puan alması hareketi hiç yardım almadan normal yaptığını ifade ederken, 1 puan alması hareketi bir başka kişinin fiziksel yardımına ihtiyaç duymadan fakat modifiye ederek tamamlamasını, 0 puan ise bağımsız olarak hareketi yapamamasını ifade etmektedir. Toplam skor, olgunun tüm maddelerden aldığı puanların toplanması ile belirlenmektedir ve 0 (hiçbir

aktivite başırlamaz) ile 34 (tüm aktiviter yardımsız başırlır) arasında değişmektedir. Tüm maddeler, çocuğun günlük hayatında kullandığı korse veya ortezler kullanılmadan değerlendirilmektedir (162).

XI. Üst ekstremite endurans değerlendirmesi: Minnesota El Beceri Testi (MEBT) (*Minnesota Hand Dexterity Test*), kk disk Şeklindeki objeleri çeşitli mesafelere hareket ettirme becerisini ve bu sırada gerekli olan kol kaslarının enduransını değerlendirmek amacıyla geliştirilen standardize bir testtir (163). Çalışmamızda testin, unilateral yerleştirme ve bilateral çevirme aktiviteri kullanıldı. Uygun test pozisyonunun sağlanması için her iki parametre, olgu masa önünde n kolları desteksiz bir sandalyede otururken, materyal masanın kenarından 25 cm. uzağa yerleştirilerek değerlendirildi.

Yerleştirme parametresine başlarken, 60 disk hastanın önüne, test tahtası ise disklerin önüne gelecek biçimde yerleştirildi. Olgulardan diskleri dominant el ile mümkün olan en kısa sürede test tahtasına yerleştirmeleri istendi. Çevirme parametresine başlarken, olgulardan test tahtası üzerinde bulunan diskleri bir elle kaldırıırken, diğer elle de çevirerek yerlerine yerleştirmeleri istendi. Her iki parametre süresince geçen süre saniye cinsinden kaydedildi (163,164).

XII. Solunum değerlendirmesi: Çalışmaya alınan olguların maksimal ekspirasyon kuvveti, *Microlife PF 100 –Asthma Management System, Peak Expiratory Flow (PEF)* (*Microlife AG, Switzerland*) elektronik solunum kas kuvveti ölçüm aleti kullanılarak belirlendi (165). Olgulardan derin bir inspirasyon sonrasında havayı tutmaları, bu sırada ağızlarını açıp aletin ağızlık kısmını dişleri ve dudakları ile sıkıştırmaları istendi. Sonrasında ise tek bir hamlede, ilerinde tuttıkları havayı, başarabildikleri tüm güçleri ile aletin içine vermeleri istendi. İşlem sonunda aletin ekranında litre cinsinden görülen değer kaydedildi.

XIII. Yaşam kalitesi değerlendirmesi: Olguların sağlıkla ilişkili yaşam kalitelerinin değerlendirilmesinde, *The Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)-Neuromuscular Module* Türkçe versiyonu PedsQL-3.0 Nöromusküler Modül, testi geliştiren ekibin izni ile kullanıldı (166) . Bu lek, 2-18 yaş arasında, nöromusküler hastalığa sahip çocukların sağlıkla ilişkili yaşam kalitelerini hastalığa-özel

değerlendirmede geçerli ve güvenilir bulunmuştur (167). Ölçek, 3 kategori altında toplam 25 maddeden oluşmaktadır. Bu maddeler; 1) Benim/Çocuğumun Nöromusküler Hastalığı ile ilgili (hastalık süreci ve ilişkili semptomlara yönelik 17 madde içermektedir), 2) İletişim (hastanın sağlık bakım verenleri ve hastalığı ile ilgili diğer kişilerle iletişim becerisine yönelik 3 madde içermektedir), 3) Aile Kaynaklarımız ile ilgili (ailenin finansal ve sosyal destek sistemleri ile ilgili 5 madde içermektedir) olmak üzere 3 başlık altında toplanmıştır. PedsQL 3.0 Nöromusküler Modül ölçeği, 5-18 yaş arasındaki çocuklar için çocuk kişisel raporu ve ebeveyn raporu formatlarında, 2-4 yaş arası çocuklar için ebeveyn raporu formatında hazırlanmıştır. Maddeler 0 (asla problem teşkil etmez) – 4 (her zaman problem teşkil eder) arasında Likert tipi puanlanmaktadır. Puanlama, testin sonunda 0-100 arası (0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0) puanlamaya dönüştürülmektedir. PedsQL-3.0 Nöromusküler Modül'den alınan yüksek puanlar, daha iyi sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini göstermektedir (167).

XIV. Ev programı takibi: Ev programı ile takip edilen kontrol grubundaki hastaların evde egzersizleri uygulama rutinleri, ailelere verilen günlük egzersiz takip formu yardımıyla izlendi. Aynı zamanda aileler ile yapılan haftalık telefon görüşmeleri ile egzersizlerin yaptırılması kontrol altında tutuldu.

3.2.2. Çalışma Protokolü

Çalışma Grubu: Başlangıç değerlendirmeleri sonrası çalışma grubundaki 12 olgu iki günlük dinlenme süresi ertesinde, elektronik kol ergometresinde çevirebildikleri maksimum direnç seviyesinin yaklaşık %50'sinde, 8 hafta boyunca, birer gün aralıkla haftanın 3 günü, 5 dakika pasif modda ısınma egzersizi, 30 dakika aktif egzersiz ve 5 dakika pasif modda soğuma egzersizine alındı. Her egzersiz seansı öncesi ve sonrasında olguların kalp hızı ve oksijen saturasyonları *Fingertip Pulse Oximeter-Chiocemed- Portable non-invasive oximeter (Beijing Chioce Elect. Techn. Co. Ltd, Hamburg, Germany)* aleti ile ölçülüp kaydedildi. Egzersiz sonrası enduransın nasıl değiştiğini incelemek için her seans öncesi ve sonrası dakikadaki dirsek fleksiyon-ekstansiyon sayısı da kaydedildi.

Kontrol Grubu: Kontrol grubundaki 12 olguya başlangıç değerlendirmeleri sonrasında ev programı olarak, olguların her birinin kendi fonksiyonel seviyesine ve kas kuvvetine uygun pasif, aktif, aktif yardımcı ya da dirençli üst ekstremite egzersizleri öğretildi. Üst ekstremite egzersizleri, omuz fleksiyonu, abduksiyonu, ekstansiyonu, internal ve eksternal rotasyonu, dirsek fleksiyon ve ekstansiyonu, el bileği fleksiyon ve ekstansiyonuna yönelik normal eklem hareket egzersizlerini kapsamakta idi. Olgulardan egzersizleri, 8 hafta boyunca, her gün, ortalama 40 dakikayı geçmemek şartıyla, her egzersizi yorgunluk durumuna göre 5 ile 10 tekrar olacak şekilde yapmaları istendi.

Kontrol grubundaki olguların ev programını uygulama takibi, aileler ile yapılan haftalık telefon görüşmeleri ve günlük egzersiz takip formunun (egzersiz günlüğü) aile tarafından doldurulması ile gerçekleştirildi ve 8. hafta sonundaki kontrolde bu form ailelerden alındı.

8 hafta sonunda, başlangıçta yapılan değerlendirmeler tekrarlandı ve sonuçlar karşılaştırıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Windows tabanlı SPSS 18 (*Statistical Package for the Social Sciences*) (<http://www.spss.com.tr>) analiz programı kullanıldı (168).

Her bir grupta, değerlendirme parametreleri açısından egzersizin etkisini araştırmak için başlangıç ve 8. hafta ortalama veya ortancaları karşılaştırıldı,

Grup içi, parametrelerin başlangıç ve 8. haftadaki değerlendirmelerindeki değişimleri ortaya koymak için ordinal ya da normal dağılım göstermeyen non-parametrik veri gruplarında Bağımlı gruplarda Wilcoxon testi kullanıldı.

Her bir değerlendirme parametresindeki değişim açısından gruplar arasında fark olup olmadığı, ordinal veya normal dağılım göstermeyen non-parametrik veri grupları için Bağımsız gruplarda Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

İki grupta başlangıç ve egzersiz sonrası değerlendirilen parametrelerdeki klinik olarak anlamlı farkları ortaya koymak için etki büyüklüğü hesaplandı. Hesaplama Cohen-d katsayısı 0,5 (orta etki) esas alındı (d=0,2 düşük etki; d=0,5 orta etki; d=0,8 büyük etki).

Tanımlayıcı istatistiklerin sunulmasında sayısal değişkenler için; ortalama, ortanca, standart sapma, çeyreklikler arası genişlikler verilirken, nitel veriler için sayı ve yüzdeler kullanıldı.

Değerlendirme parametreleri arasındaki ilişkilerin incelenmesinde kullanılan korelasyon analizinde non parametrik koşullarda Spearman korelasyon katsayısı temel alındı. Spearman korelasyon katsayısına (r) göre ilişkilerin anlamlılık düzeyleri r=0,00-0,25 yok/çok zayıf ilişki; r= en az 0,35 zayıf ilişki; r= en az 0,60 orta kuvvette ilişki; r= en az 0,75 kuvvetli ilişki olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Bireylere İlişkin Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen, üst ekstremitte fonksiyonu açısından BÜEFS'ye göre Devre 1 ile 4 arasındaki 12 kontrol ve 12 çalışma olgusu olmak üzere DMD'li toplam 24 olgunun demografik ve fiziksel özelliklerine ait bulgular Tablo 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik ve fiziksel özellikleri

| Çalışma Grubu | N | Minimum | Maksimum | X±SS |
|---|----|---------|----------|-------------|
| Yaş (yıl) | 12 | 8 | 12 | 9,50±1,38 |
| Boy (cm) | 12 | 112 | 140 | 130,92±9,37 |
| Vücut Ağırlığı (kg) | 12 | 20 | 40 | 31,0±7,64 |
| Vücut Kütle İndeksi(kg/m ²) | 12 | 14,8 | 21 | 17,78±2,30 |
| Kontrol Grubu | | | | |
| Yaş (yıl) | 12 | 8 | 12 | 9,33±1,37 |
| Boy (cm) | 12 | 120 | 142 | 129,58±6,24 |
| Vücut Ağırlığı (kg) | 12 | 22 | 40 | 29,75±5,80 |
| Vücut Kütle İndeksi(kg/m ²) | 12 | 14,1 | 22,8 | 17,66±2,93 |

Çalışma grubundaki 12 olgudan 2'sinin geçmişte steroid kullandığı fakat günümüzde kullanmadığı belirlenirken, geri kalan 10 olgunun halen steroide devam etmekte olduğu belirlendi. Çalışma grubundaki olguların steroid kullanım süresi 42,73±31,07 ay olarak bulundu. Bu gruptaki olguların 11'inin dominant olarak sağ elini kullandığı, 1'inin sol elini kullandığı belirlendi.

Kontrol grubundaki 12 olgunun tamamının steroid kullanımına devam etmekte olduğu belirlendi. Kontrol grubundaki olguların steroid kullanım süresi 51,67±27,31 ay olarak bulundu. Bu gruptaki 12 olgunun tamamının dominant olarak sağ elini kullandığı belirlendi.

Çalışma grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık kol ergometresi çalışması sonrasında ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık üst ekstremiteye yönelik evde uygulanan rutin egzersiz programı sonrasında BÜEFS'ye göre yer aldıkları devreler Tablo 2.2'de gösterildi.

Tablo 4.2. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programları sonrasında BÜEFS'ye göre yer aldıkları devreler

| | Başlangıç | | | | Egzersiz sonrası | | | |
|----------------|---------------|------|---------------|-----|------------------|------|---------------|------|
| | Çalışma Grubu | | Kontrol Grubu | | Çalışma Grubu | | Kontrol Grubu | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Devre 1 | 11 | 91,7 | 9 | 75 | 11 | 91,7 | 8 | 66,7 |
| Devre 2 | 1 | 8,3 | 3 | 25 | 1 | 8,3 | 2 | 16,7 |
| Devre 3 | - | 0 | - | 0 | - | 0 | 2 | 16,7 |
| Toplam | 12 | 100 | 12 | 100 | 12 | 100 | 12 | 100 |

Çalışma ($z=0,000$, $p=1,00$) ve kontrol gruplarında ($z=-1,732$, $p=0,083$) başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı sonrasında BÜEFS skorunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

4.2. Değerlendirme Parametrelerine İlişkin Bulgular

4.2.1. Kas Kuvvet Değerlendirmesine İlişkin Bulgular

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programları sonrasında omuz, skapula, dirsek, el bileği ve gövde çevresinde belirlenmiş olan toplam 16 kasın kuvveti el dinamometresi ile newton cinsinden ölçülüp, kuvvet ortalamaları ayrı ayrı ve gruplar halinde kaydedildi.

Çalışma grubundaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası kas kuvvet değerlendirmelerinin karşılaştırmaları incelendiğinde başlangıca göre sol omuz eksternal rotatör ve rhomboid kasları ile sağ el bileği fleksör kaslarının kuvvet ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Tedavi grubundaki olguların üst ekstremitte kas kuvvet ortalamaları ile başlangıç ve egzersiz sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması

| | Başlangıç | Egzersiz sonrası | z | p | Başlangıç | Egzersiz sonrası | z | p |
|---|-----------|------------------|--------|-------|-----------|------------------|--------|-------|
| | sağ | sağ | | | sol | sol | | |
| Üst Ekstremitte Kasları | X±SS | X±SS | | | X±SS | X±SS | | |
| Omuz fleksör | 3,39±1,94 | 3,70±1,77 | -1,569 | 0,12 | 3,40±2,12 | 3,70±2,01 | -1,138 | 0,26 |
| Omuz ekstansör | 1,97±1,03 | 1,91±1,04 | -0,507 | 0,61 | 1,87±0,95 | 1,73±0,92 | -0,771 | 0,44 |
| Omuz abduktör | 3,51±2,19 | 3,10±1,75 | -0,942 | 0,35 | 2,93±1,78 | 3,10±2,02 | -0,392 | 0,70 |
| Omuz internal rotatör | 2,27±1,32 | 2,42±1,24 | -1,256 | 0,21 | 2,79±1,52 | 3,03±1,47 | -0,118 | 0,91 |
| Omuz eksternal rotatör | 2,59±1,39 | 2,88±1,11 | -0,786 | 0,43 | 2,67±1,34 | 3,55±1,48 | -2,511 | 0,01* |
| Omuz çevresi kas kuvvet ortalaması | 2,74±1,39 | 2,80±1,23 | -0,706 | 0,48 | 2,78±1,33 | 3,02±1,38 | -1,138 | 0,26 |
| Trapez üst parça | 9,28±5,69 | 9,66±4,01 | -0,392 | 0,67 | 8,96±5,40 | 9,13±3,49 | -0,157 | 0,88 |
| Trapez orta parça | 5,78±4,60 | 3,95±2,49 | -1,244 | 0,21 | 6,30±5,63 | 4,11±2,73 | -1,820 | 0,07 |
| Trapez alt parça | 5,42±4,13 | 4,36±2,46 | -0,652 | 0,52 | 5,88±4,87 | 4,44±2,84 | -0,889 | 0,38 |
| Rhomboidler | 4,34±4,30 | 2,50±1,94 | -1,782 | 0,08 | 4,82±4,57 | 2,18±1,53 | -2,201 | 0,03* |
| Serratus Anterior | 5,79±4,00 | 6,08±2,85 | -0,981 | 0,33 | 5,84±4,35 | 6,21±2,75 | -1,255 | 0,21 |
| Skapula çevresi kas kuvvet ortalaması | 6,12±4,17 | 5,42±2,39 | -0,628 | 0,53 | 6,34±4,44 | 5,32±2,31 | -0,863 | 0,39 |
| Dirsek fleksör | 3,13±2,04 | 2,91±1,74 | -1,178 | 0,24 | 4,01±2,05 | 4,04±2,05 | 0,000 | 1,00 |
| Dirsek ekstansör | 5,19±2,16 | 4,72±2,51 | -1,609 | 0,11 | 5,31±2,30 | 4,90±2,79 | -1,648 | 0,09 |
| Dirsek çevresi kas kuvvet ortalaması | 4,16±1,92 | 3,81±2,06 | -1,845 | 0,07 | 4,66±2,02 | 4,47±2,32 | -0,706 | 0,48 |
| El bileği fleksör | 3,49±1,29 | 2,84±1,07 | -2,040 | 0,04* | 3,66±1,77 | 3,64±1,80 | -0,157 | 0,86 |
| El bileği ekstansör | 3,78±1,44 | 3,78±1,00 | -0,235 | 0,81 | 4,04±1,36 | 4,08±1,39 | -0,267 | 0,79 |
| El bileği çevresi kas kuvvet ortalaması | 3,59±1,36 | 3,30±0,93 | -1,334 | 0,18 | 3,85±1,54 | 3,87±1,48 | -0,078 | 0,94 |
| Toplam üst ekstremitte kas kuvvet ortalaması | 4,25±2,35 | 3,91±1,60 | -0,863 | 0,39 | 4,45±2,50 | 4,13±1,74 | -0,628 | 0,53 |

(* = p < 0,05)

Çalışma grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık kol ergometresi çalışması sonrasında manuel olarak ölçülen Musculus Rectus Abdominus ve sırt ekstansörlerini içine alan gövde kas kuvvet ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Olguların gövde kas kuvvet ortalamaları Tablo 4.4'te verildi.

Tablo 4.4. Çalışma grubundaki olguların gövde kas kuvvet ortalamaları ile başlangıç ve egzersiz sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması

| Gövde Kasları | Başlangıç | Egzersiz sonrası | z | p |
|-------------------------------------|-----------|------------------|--------|------|
| | X±SS | X±SS | | |
| Sırt ekstansörleri | 3,66±0,99 | 3,35±0,94 | -1,489 | 0,14 |
| Abdominaller | 3,47±1,37 | 3,52±1,02 | -0,136 | 0,89 |
| Gövde çevresi kas kuvvet ortalaması | 3,57±1,03 | 3,43±0,80 | -0,836 | 0,40 |

Kontrol grubundaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası üst ekstremitte kas kuvvet ortalamalarının karşılaştırması incelendiğinde, başlangıca göre sağ ve sol omuz ekstansörleri ve trapezin alt parçası, sağ trapezin üst parçası, sağ dirsek ekstansör, sol el bileği ekstansör, sağ dirsek ve el bileği çevresi kaslarının kuvvet ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Kontrol grubundaki olguların üst ekstremitte kas kuvvet ortalamaları ile başlangıç ve egzersiz sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması

| | Başlangıç | | Egzersiz sonrası | | Başlangıç | | Egzersiz sonrası | |
|---|-----------|-----------|------------------|-------|-----------|-----------|------------------|-------|
| | sağ | sağ | sol | sol | sağ | sağ | sol | sol |
| Üst Ekstremitte Kasları | X±SS | X±SS | z | p | X±SS | X±SS | z | p |
| Omuz fleksör | 3,07±1,35 | 3,62±1,91 | -1,647 | 0,10 | 3,10±1,35 | 3,44±1,96 | 0,000 | 1,00 |
| Omuz ekstansör | 2,08±1,58 | 1,32±0,73 | -2,383 | 0,02* | 2,22±2,14 | 1,33±0,78 | -2,283 | 0,02* |
| Omuz abduktör | 2,81±1,42 | 2,33±1,30 | -1,490 | 0,14 | 2,75±1,21 | 2,86±1,63 | -0,235 | 0,81 |
| Omuz internal rotatör | 2,16±1,15 | 1,95±1,14 | -0,941 | 0,35 | 2,24±1,07 | 2,43±1,18 | -0,667 | 0,51 |
| Omuz eksternal rotatör | 2,68±0,77 | 2,58±1,12 | -0,157 | 0,88 | 2,80±0,50 | 3,17±1,05 | -1,511 | 0,13 |
| Omuz çevresi kas kuvvet ortalaması | 2,57±1,09 | 2,36±1,03 | -0,863 | 0,39 | 2,63±0,99 | 2,65±1,09 | -0,706 | 0,48 |
| Trapez üst parça | 7,95±2,45 | 9,78±3,64 | -2,197 | 0,03* | 7,41±2,44 | 8,54±3,39 | -1,569 | 0,12 |
| Trapez orta parça | 4,66±3,31 | 3,63±2,30 | -1,682 | 0,10 | 5,31±3,40 | 4,02±3,01 | -1,784 | 0,07 |
| Trapez alt parça | 6,53±5,19 | 4,06±3,04 | -2,191 | 0,03* | 5,07±3,92 | 3,57±2,30 | -2,073 | 0,04* |
| Rhomboidler | 2,86±2,98 | 2,08±2,04 | -1,461 | 0,14 | 3,09±3,32 | 1,96±1,79 | -1,826 | 0,07 |
| Serratus Anterior | 5,00±2,98 | 5,24±2,43 | -0,712 | 0,48 | 5,25±2,72 | 5,51±2,64 | -0,628 | 0,53 |
| Skapula çevresi kas kuvvet ortalaması | 5,45±3,02 | 4,96±2,24 | -0,589 | 0,56 | 5,47±3,32 | 4,74±2,22 | -0,628 | 0,53 |
| Dirsek fleksör | 2,62±1,15 | 2,82±0,69 | -0,706 | 0,48 | 3,72±1,35 | 3,97±1,15 | -0,942 | 0,35 |
| Dirsek ekstansör | 4,74±1,87 | 3,91±2,18 | -2,269 | 0,02* | 4,85±1,59 | 4,26±2,35 | -1,648 | 0,10 |
| Dirsek çevresi kas kuvvet ortalaması | 3,68±1,44 | 3,36±1,36 | -2,040 | 0,04* | 4,29±1,27 | 4,11±1,60 | -1,172 | 0,24 |
| El bileği fleksör | 2,74±0,86 | 2,92±0,78 | -0,667 | 0,51 | 3,26±0,99 | 3,34±1,15 | -0,314 | 0,75 |
| El bileği ekstansör | 3,51±0,98 | 3,90±1,06 | -1,245 | 0,21 | 3,48±0,90 | 4,13±0,84 | -2,825 | 0,01* |
| El bileği çevresi kas kuvvet ortalaması | 3,13±0,66 | 3,42±0,60 | -1,961 | 0,05* | 3,37±0,80 | 3,74±0,84 | -1,726 | 0,08 |
| Toplam üst ekstremitte kas kuvvet ortalaması | 3,82±1,65 | 3,60±1,37 | -1,021 | 0,31 | 3,89±1,56 | 3,72±1,47 | -0,784 | 0,43 |

(* = p ≤ 0,05)

Kontrol grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık üst ekstremite kaslarına yönelik verilen ev programı sonrasında manuel olarak ölçülen M.Rectus Abdominus ve sırt ekstansörlerini içine alan gövde kas kuvvet ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Olguların gövde kas kuvvet ortalamaları Tablo 4.6’da verildi.

Tablo 4.6. Kontrol grubundaki olguların gövde kas kuvvet ortalamaları ile başlangıç ve egzersiz sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması

| Gövde Kasları | Başlangıç | Egzersiz sonrası | z | p |
|-------------------------------------|-----------|------------------|--------|------|
| | X±SS | X±SS | | |
| Sırt ekstansörleri | 3,60±1,11 | 3,41±1,23 | -0,634 | 0,53 |
| Abdominaller | 2,97±1,09 | 3,29±1,15 | -1,612 | 0,11 |
| Gövde çevresi kas kuvvet ortalaması | 3,29±1,06 | 3,37±1,10 | -0,408 | 0,68 |

Gruplar arası karşılaştırmada, çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulamalarından sonra yapılan üst ekstremite ve gövde kas kuvvet ölçümleri arasındaki farklar alınıp bu farklar arasında fark olup olmadığı karşılaştırıldı. Buna göre gruplar arasında üst ekstremite kaslarından sağ el bileği fleksör ve sağ el bileği çevresi kas kuvvet ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.7). Gruplar arasında gövde kas kuvvet ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.7. Başlangıç ve 8 haftalık egzersiz uygulamaları sonrası yapılan üst ekstremite kas kuvvet ölçümleri arasındaki farkların gruplar arasında karşılaştırılması

| | Çalışma | Kontrol | z | p | Çalışma | Kontrol | z | p |
|---|------------|------------|--------|-------|------------|------------|--------|------|
| | Grubu | Grubu | | | Grubu | Grubu | | |
| | X±SS | X±SS | | | X±SS | X±SS | | |
| Üst Ekstremitte | | | | | | | | |
| Kasları | sağ | sağ | | | sol | sol | | |
| Omuz fleksör | 0,30±0,93 | 0,55±0,97 | -0,318 | 0,75 | 0,29±0,84 | 0,34±1,91 | -0,346 | 0,73 |
| Omuz ekstansör | -0,06±0,78 | -0,75±1,08 | -1,602 | 0,11 | -0,14±0,59 | -0,89±1,45 | -1,765 | 0,08 |
| Omuz abduktör | -0,41±1,04 | -0,48±1,16 | -0,231 | 0,82 | 0,16±0,83 | 0,10±1,20 | -0,058 | 0,95 |
| Omuz internal rotatör | 0,15±1,09 | -0,21±0,81 | -1,444 | 0,15 | 0,24±1,36 | 0,18±0,93 | -0,260 | 0,80 |
| Omuz eksternal rotatör | 0,29±0,99 | -0,09±1,10 | -0,636 | 0,53 | 0,88±1,04 | 0,36±0,80 | -1,127 | 0,26 |
| Omuz çevresi kas kuvveti | 0,06±0,59 | -0,20±0,53 | -1,155 | 0,25 | 0,23±0,60 | 0,02±0,53 | -0,664 | 0,51 |
| Trapez üst parça | 0,37±3,65 | 1,83±2,74 | -0,780 | 0,44 | 0,16±3,33 | 1,13±2,22 | -0,520 | 0,60 |
| Trapez orta parça | -1,83±3,82 | -1,03±1,91 | -0,145 | 0,89 | -2,18±3,90 | -1,29±2,30 | -0,291 | 0,77 |
| Trapez alt parça | -1,05±3,97 | -2,46±3,49 | -1,102 | 0,27 | -1,43±4,81 | -1,50±2,29 | -0,436 | 0,66 |
| Rhomboidler | -1,84±3,24 | -0,77±1,46 | -0,967 | 0,33 | -2,64±3,67 | -1,12±2,06 | -1,096 | 0,27 |
| Serratus Anterior | 0,29±2,22 | 0,23±1,67 | -0,577 | 0,56 | 0,36±1,98 | 0,25±1,47 | -0,722 | 0,47 |
| Skapula çevresi kas kuvveti | -0,69±2,76 | -0,49±1,46 | -0,087 | 0,93 | -1,01±3,09 | -0,73±2,05 | -0,115 | 0,91 |
| Dirsek fleksör | -0,22±0,58 | 0,20±0,76 | -1,588 | 0,11 | 0,02±1,32 | 0,24±0,93 | -0,404 | 0,69 |
| Dirsek ekstansör | -0,47±1,49 | -0,82±0,87 | -1,329 | 0,18 | -0,40±1,45 | -0,58±1,06 | -0,491 | 0,62 |
| Dirsek çevresi kas kuvvet ortalaması | -0,34±0,67 | -0,32±0,44 | -0,173 | 0,86 | -0,19±1,04 | -0,17±0,69 | -0,173 | 0,86 |
| El bileği fleksör | -0,65±0,87 | 0,18±0,94 | -2,136 | 0,03* | -0,01±0,94 | 0,07±1,38 | -0,520 | 0,60 |
| El bileği ekstansör | -0,00±1,05 | 0,39±0,84 | -0,722 | 0,47 | 0,03±1,03 | 0,64±0,52 | -1,444 | 0,15 |
| El bileği çevresi kas kuvveti | -0,28±0,77 | 0,28±0,42 | -2,194 | 0,03* | 0,01±0,80 | 0,36±0,77 | -0,924 | 0,36 |
| Toplam üst ekstremite kas kuvveti | -0,34±1,19 | -0,22±0,60 | -0,087 | 0,93 | -0,31±1,31 | -0,17±0,62 | -0,058 | 0,95 |

(* = p<0,05)

Tablo 4.8. Başlangıç ve 8 haftalık egzersiz uygulamaları sonrası yapılan gövde kas kuvvet ölçümleri arasındaki farkların gruplar arasında karşılaştırılması

| Gövde Kasları | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu | z | p |
|---------------------------|---------------|---------------|--------|------|
| | X±SS | X±SS | | |
| Sırt ekstansörleri | -0,31±0,61 | -0,18±1,03 | -0,413 | 0,68 |
| Abdominaller | 0,04±0,74 | 0,31±0,60 | -0,834 | 0,40 |
| Gövde çevresi kas kuvveti | -0,13±0,52 | 0,08±0,71 | -0,930 | 0,35 |

4.2.2. Eklem Hareket Açıklığı Değerlendirmesine İlişkin Bulgular

Olguların başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulamalarından sonra yapılan üst ekstremiteye yönelik eklem hareket açıklığı değerlendirmelerinde herhangi bir limitasyona rastlanmadı.

4.2.3. Kavrama Kuvveti Değerlendirmesine İlişkin Bulgular

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve egzersiz programı uygulamalarından sonra *J-Tech Bilgisayarlı Çalışma Kapasitesi Değerlendirme Sistemi*'nin '*Grip Track*' modülü kullanılarak, bilateral yapılan kavrama kuvveti değerlendirmesinden kg/f cinsinden elde edilen ölçümler kaydedildi.

Çalışma grubundaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası kavrama kuvveti ölçüm sonuçlarının karşılaştırmasında başlangıca göre egzersiz uygulaması sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Çalışma grubundaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası kavrama kuvveti ölçüm sonuçları ile sonuçların karşılaştırması

| | Başlangıç | Egzersiz | z | p | Başlangıç | Egzersiz | z | p |
|----------------------|-----------|-----------|--------|------|-----------|-----------|--------|------|
| | sağ | Sonrası | | | sol | Sonrası | | |
| Kavrama | | | | | | | | |
| Kuvveti(kg/f) | 6,50±3,17 | 6,83±2,55 | -0,810 | 0,42 | 7,58±3,02 | 7,83±3,58 | -0,879 | 0,38 |

Kontrol grubundaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası yapılan kavrama kuvveti ölçüm sonuçlarının karşılaştırmasında, başlangıca göre 8 haftalık egzersiz uygulaması sonrasında sağ el kavrama kuvvetinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Kontrol grubundaki olguların kavrama kuvveti ölçüm sonuçları ile başlangıç ve egzersiz sonrası ölçümlerinin karşılaştırması

| | Başlangıç | | Egzersiz Sonrası | | Başlangıç | | Egzersiz Sonrası | |
|------------------------------|-----------|-----------|------------------|-------|-----------|-----------|------------------|------|
| | sağ | sağ | z | p | sol | sol | z | p |
| Kavrama Kuvveti(kg/f) | 5,33±1,82 | 6,42±2,35 | -2,636 | 0,01* | 5,67±1,82 | 6,25±2,17 | -1,54 | 0,12 |

(*= $p<0,05$)

Gruplar arası karşılaştırmada, çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulamalarından sonra yapılan kavrama kuvvet ölçümleri arasındaki farklar alınıp, bu farklar arasında fark olup olmadığı karşılaştırıldı. Buna göre iki grup arasında kavrama kuvvetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Başlangıç ve 8 haftalık egzersiz uygulamaları sonrası yapılan kavrama kuvvet ölçümleri arasındaki farkların gruplar arasında karşılaştırılması

| | Çalışma Grubu | | Kontrol Grubu | | Çalışma Grubu | | Kontrol Grubu | |
|-------------------------------|---------------|-----------|---------------|------|---------------|-----------|---------------|------|
| | X±SS | X±SS | z | p | X±SS | X±SS | z | p |
| Kavrama Kuvveti (kg/f) | 0,33±2,26 | 1,08±1,24 | -0,090 | 0,93 | 0,25±1,05 | 0,58±1,16 | -0,988 | 0,32 |

4.2.4. El Becerisi Değerlendirmesine İlişkin Bulgular

Çalışma ve kontrol grubunda el becerisi değerlendirmesi için *Serebral Palsili Çocuklarda El Becerileri Sınıflandırma Sistemi (Manual Ability Classification*

System -MACS) Türkçe versiyonu ve *Elle İlgili Yetenek Ölçeği-Çocuk (ABILHAND-Kids)* kullanıldı.

MACS'a göre, başlangıç değerlendirmesinde çalışma grubundaki olguların 8'inin (%66,7) Düzey 1 (Nesneleri kolaylıkla ve başarıyla tutup kullanabiliyor)'de, 4'ünün (%33,3) Düzey 2 (Çoğu nesneyi tutup kullanabiliyor fakat başarma hızı ve/veya kalitesinde biraz azalma var)'de olduğu bulunurken; 8 haftalık kol ergometresi çalışması sonrasında 12 (%100) olgunun da Düzey 1'de olduğu bulundu.

MACS'a göre, ev programı ile takip edilen kontrol grubundaki olguların 6'sının (%50) Düzey 1'de, 6'sının (%50) Düzey 2'de olduğu; 8 haftalık üst ekstremiteye yönelik evde uygulanan egzersiz programını takiben ise 10'unun (%83,3) Düzey 1'de, 2'sinin (%16,7) Düzey 2'de olduğu bulundu.

Çalışma ve kontrol grubunda başlangıç ve egzersiz programı uygulamaları sonrası değerlendirilen MACS skorlarının farklarının, gruplar arası karşılaştırmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($z=0,000$, $p>0,05$).

Çalışma ve kontrol grubunda, başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulamaları sonrası yapılan Elle İlgili Yetenek Ölçeği-Çocuk (ABILHAND-Kids) değerlendirmesinin sonuçlarının karşılaştırmasında kontrol grubunda başlangıca göre 8 haftalık egzersiz programı uygulaması sonrasında ABILHAND-Kids skorunda düşüş yönünde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Çalışma ve kontrol grubunda, başlangıç ve egzersiz sonrası yapılan Elle İlgili Yetenek Ölçeği-Çocuk (ABILHAND-Kids) anketinin sonuçları ve sonuçların grup içi karşılaştırmaları

| | Çalışma Grubu | | z | p | Kontrol Grubu | | z | p |
|-----------------------------------|---------------|------------------|--------|------|---------------|------------------|--------|-------|
| | Başlangıç | Egzersiz Sonrası | | | Başlangıç | Egzersiz Sonrası | | |
| ABILHAND-Kids Skoru (0-36) | 34,33±2,06 | 34,25±2,13 | -0,060 | 0,95 | 33,17±4,78 | 31,50±6,90 | -2,352 | 0,02* |

(* = $p<0,05$)

Çalışma ve kontrol gruplarında, başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulamaları sonrası ölçülen Elle İlgili Yetenek Ölçeği-Çocuk (ABILHAND-Kids) skorları farklarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Çalışma ve kontrol gruplarında, başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulamaları sonrası ölçülen Elle İlgili Yetenek Ölçeği-Çocuk (ABILHAND-Kids) skorları farklarının gruplar arası karşılaştırması

| | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu | z | p |
|-----------------------------------|---------------|---------------|--------|-------|
| | X±SS | X±SS | | |
| ABILHAND-Kids Skoru (0-36) | -0,08±2,02 | -1,66±2,30 | -2,053 | 0,04* |

(* = $p<0,05$)

İki grup arasında karşılaştırılan ABILHAND-Kids skorlarının etki büyüklüğü için %95 güven aralığında alt sınırı = -0,31 ve üst sınırı =1,31 ile etki büyüklüğü değeri $d=0,5$ (orta etki) olarak çalışma grubu lehine bulundu.

4.2.5. Kol Fonksiyonları Değerlendirmelerine İlişkin Bulgular

Çalışmamızdaki olguların kol fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan testlerden biri Action Research Arm Test (ARAT), diğeri ise araştırma ekibimiz tarafından geliştirilen Kol Elevasyonu Değerlendirmesi (KED) idi. Çalışma grubundaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası ARAT değerlendirme sonuçlarının karşılaştırmasında, sağ ve sol üst ekstremitte için ARAT alt parametreleri ve toplam skorunda başlangıca göre egzersiz sonrası istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Çalışma grubundaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası ARAT değerlendirmesi sonuçları ve sonuçların karşılaştırması

| | Başlangıç | | Egzersiz sonrası | | Başlangıç | | Egzersiz sonrası | |
|-------------------------------------|------------|------------|------------------|------|------------|------------|------------------|------|
| | sağ | sağ | z | p | sol | sol | z | p |
| ARAT Alt Grupları | X±SS | X±SS | | | X±SS | X±SS | | |
| Grasp (Kaba kavrama) | 17,50±1,73 | 17,50±1,73 | 0,000 | 1,00 | 17,50±1,73 | 17,50±1,73 | 0,000 | 1,00 |
| Grip (İnce kavrama) | 11,75±0,45 | 11,67±1,15 | -0,378 | 0,71 | 11,75±0,45 | 11,67±1,15 | -0,378 | 0,71 |
| Pinch (Çimdikleyici kavrama) | 16,83±2,29 | 17,42±1,73 | -0,750 | 0,45 | 16,92±2,31 | 17,42±1,73 | -0,552 | 0,58 |
| Kaba hareket | 8,00±1,20 | 7,75±1,05 | -0,780 | 0,44 | 8,00±1,20 | 7,75±1,05 | -0,780 | 0,44 |
| ARAT Toplam Skor | 54,17±4,76 | 54,33±3,70 | -0,169 | 0,87 | 54,25±4,78 | 54,33±3,70 | -0,350 | 0,73 |

Kontrol grubundaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası ARAT değerlendirme sonuçlarının karşılaştırmasında sağ ve sol üst ekstremitte için ARAT alt parametreleri ve toplam skorunda başlangıca göre egzersiz sonrası istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Kontrol grubundaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası ARAT değerlendirmesi sonuçları ve sonuçların karşılaştırması

| | Başlangıç | | Egzersiz sonrası | | Başlangıç | | Egzersiz sonrası | |
|-------------------------------------|------------|------------|------------------|------|------------|------------|------------------|------|
| | sağ | sağ | z | p | sol | sol | z | p |
| ARAT Alt Grupları | X±SS | X±SS | | | X±SS | X±SS | | |
| Grasp (Kaba kavrama) | 17,00±2,33 | 16,50±3,72 | -1,000 | 0,32 | 17,00±2,33 | 16,50±3,72 | -1,000 | 0,32 |
| Grip (İnce kavrama) | 11,58±1,16 | 11,17±1,52 | -1,342 | 0,18 | 11,58±1,16 | 11,25±1,54 | -1,000 | 0,32 |
| Pinch (Çimdikleyici kavrama) | 16,17±2,55 | 15,83±2,85 | -0,216 | 0,83 | 16,17±2,55 | 15,83±2,85 | -0,216 | 0,83 |
| Kaba hareket | 7,00±1,47 | 6,75±2,17 | -0,604 | 0,55 | 7,08±1,44 | 6,83±2,25 | -0,604 | 0,55 |
| ARAT Toplam Skor | 51,83±5,73 | 50,83±9,37 | -0,060 | 0,95 | 51,92±5,76 | 51,00±9,45 | -0,060 | 0,95 |

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası değerlendirilen ARAT skorları farklarının gruplar arası karşılaştırmasında sağ ve sol üst ekstremitede ARAT alt parametreleri ve toplam skorunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası değerlendirilen ARAT skorları farklarının gruplar arası karşılaştırması

| | Çalışma | Kontrol | | | Çalışma | Kontrol | | |
|-------------------------------------|------------|------------|----------|----------|------------|------------|----------|----------|
| | Grubu | Grubu | | | Grubu | Grubu | | |
| | X±SS | X±SS | | | X±SS | X±SS | | |
| ARAT Alt | sağ | sağ | z | p | sol | sol | z | p |
| Grupları | | | | | | | | |
| Grasp (Kaba kavrama) | 0,00±2,55 | -0,50±1,73 | -0,553 | 0,58 | 0,00±2,55 | -0,50±1,73 | -0,553 | 0,58 |
| Grip (İnce kavrama) | -0,08±1,31 | -0,41±1,16 | -1,559 | 0,12 | -0,08±1,31 | -0,33±1,15 | -1,344 | 0,18 |
| Pinch (Çimdikleyici kavrama) | 0,58±3,11 | -0,33±3,02 | -0,573 | 0,57 | 0,50±3,11 | -0,33±3,02 | -0,366 | 0,71 |
| Kaba hareket | -0,25±1,28 | -0,25±1,54 | 0,000 | 1,00 | -0,25±1,28 | -0,25±1,54 | 0,000 | 1,00 |
| ARAT Toplam Skor | 0,16±5,90 | -1,00±4,45 | -0,353 | 0,72 | 0,08±5,91 | -0,91±4,52 | -0,498 | 0,62 |

Çalışma ve kontrol gruplarında başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulamaları sonrası Kol Elevasyonu Değerlendirmesi'nin sonuçlarının karşılaştırmasında, çalışma grubunda başlangıca göre kol hareket kalite skoru ve KED toplam skorunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p<0,05$), kol hareket skorunda fark bulunmadı ($p>0,05$). Kontrol grubunda ise başlangıca göre KED alt parametreleri ve toplam skorunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Çalışma ve kontrol gruplarında, başlangıç ve egzersiz sonrası yapılan Kol Elevasyonu Değerlendirmesi'nin sonuçları ve grup içi karşılaştırması

| | Çalışma Grubu | | Kontrol Grubu | | | | | | | | | |
|---------------------------------|---------------|------------------|---------------|-------|-----------|------------|-----------|------------------|------|------|---|---|
| | Başlangıç | Egzersiz Sonrası | X±SS | X±SS | z | p | Başlangıç | Egzersiz Sonrası | X±SS | X±SS | z | p |
| KED Alt Grupları | | | | | | | | | | | | |
| Kol hareket skoru | 8,83±0,38 | 9,00±0,00 | -1,414 | 0,16 | 7,58±2,87 | 7,75±2,49 | -0,707 | 0,48 | | | | |
| Kol hareket kalite skoru | 1,08±0,28 | 1,75±0,45 | -2,828 | 0,01* | 1,17±0,38 | 1,25±0,45 | -1,000 | 0,32 | | | | |
| KED Toplam skor | 9,58±2,67 | 15,75±4,07 | -2,972 | 0,00* | 9,08±5,01 | 10,00±5,37 | -1,186 | 0,24 | | | | |

(* = p<0,05)

Çalışma ve kontrol gruplarında başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulamaları sonrası Kol Elevasyonu Değerlendirmesi skorları farklarının, gruplar arası karşılaştırmasında iki grup arasında kol hareket kalite skoru ve KED toplam skorunda istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (p<0,01) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Çalışma ve kontrol gruplarında başlangıç ve egzersiz sonrası yapılan Kol Elevasyonu Değerlendirmesi skorları farklarının gruplar arası karşılaştırması

| KED Alt Grupları | Tedavi Grubu | Kontrol Grubu | z | p |
|---------------------------------|--------------|---------------|--------|--------|
| | X±SS | X±SS | | |
| Kol hareket skoru | 0,16±0,38 | 0,16±0,83 | -0,216 | 0,83 |
| Kol hareket kalite skoru | 0,66±0,49 | 0,08±0,28 | -2,889 | <0,01* |
| Toplam skor | 6,16±4,19 | 0,91±2,67 | -2,911 | <0,01* |

(* = p<0,01)

İki grup arasında karşılaştırılan KED toplam skorlarının etki büyüklüğü için %95 güven aralığında alt sınırı = 0,93 ve üst sınırı =2,86 ile etki büyüklüğü değeri d=1,89 (büyük etki) olarak çalışma grubu lehine bulundu.

4.2.6. Aktivite Kısıtlılık Ölçümü (ACTIVLIM)'ne İlişkin Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen çalışma ve kontrol grubundaki olguların aktivite kısıtlılıkları ACTIVLIM ölçeği kullanılarak değerlendirildi.

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası ACTIVLIM değerlendirme sonuçlarının karşılaştırmasında, her iki grupta da başlangıca göre ACTIVLIM skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Çalışma ve kontrol gruplarındaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası ACTIVLIM değerlendirme sonuçları ve sonuçların karşılaştırması

| | Çalışma Grubu | | | | Kontrol Grubu | | | |
|------------------------------|---------------|------------------|--------|------|---------------|------------------|--------|------|
| | Başlangıç | Egzersiz Sonrası | z | p | Başlangıç | Egzersiz Sonrası | z | p |
| ACTIVLIM toplam skoru | 28,25±4,55 | 27,25±6,10 | -0,713 | 0,48 | 27,08±4,79 | 23,50±8,83 | -1,922 | 0,06 |

Çalışma ve kontrol gruplarında başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulamaları sonrası ACTIVLIM skorları farklarının, gruplar arası karşılaştırmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Çalışma ve kontrol gruplarında başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulamaları sonrası ACTIVLIM skorları farklarının gruplar arası karşılaştırması

| | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu | z | p |
|------------------------------|---------------|---------------|--------|------|
| | X±SS | X±SS | | |
| ACTIVLIM Toplam Skoru | -1,00±3,76 | -3,58±6,72 | -1,024 | 0,31 |

4.2.7. Süreli Performans Testlerine İlişkin Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen çalışma ve kontrol grubundaki olgulara üst ekstremitayı ilgilendiren; oturmadan ayağa kalkma, T-Shirt giyme ve T-Shirt çıkarma süreli performans testleri uygulandı ve sonuçlar saniye (sn) cinsinden kaydedildi.

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık egzersiz uygulamaları sonrası uygulanan süreli performans test sonuçlarının karşılaştırmalarında, çalışma grubunda yalnızca oturmadan ayağa kalkma süresinde başlangıca göre egzersiz sonrasında düşüş yönünde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.21). Kontrol grubunda ise süreli performans test parametrelerinden hiçbirinde başlangıca göre 8 haftalık egzersiz uygulaması sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.21)

Tablo 4.21. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık egzersiz uygulamaları sonrası süreli performans test sonuçları ve sonuçların karşılaştırmaları

| | Çalışma Grubu | | | | Kontrol Grubu | | | |
|--|---------------|------------------|--------|-------|---------------|------------------|--------|------|
| | Başlangıç | Egzersiz Sonrası | z | p | Başlangıç | Egzersiz Sonrası | z | p |
| Süreli Performans Testleri | X±SS | X±SS | | | X±SS | X±SS | | |
| Oturmadan ayağa kalkma (Gowers)(sn) | 10,84±10,30 | 8,27±7,35 | -2,293 | 0,02* | 10,02±6,18 | 13,04±10,85 | -0,770 | 0,44 |
| T-Shirt giyme (sn) | 12,15±5,85 | 11,16±6,94 | -1,490 | 0,14 | 16,46±13,16 | 18,04±13,27 | -1,647 | 0,10 |
| T-Shirt çıkarma (sn) | 9,12±7,28 | 6,62±4,41 | -1,530 | 0,13 | 12,76±14,89 | 12,72±16,74 | -0,589 | 0,56 |

(* = $p<0,05$)

Çalışma ve kontrol gruplarında başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulamaları sonrası süreli performans test sonuçları farklarının gruplar arası karşılaştırmasında, iki grup arasında oturmadan ayağa kalkma süresi ve T-shirt giyme süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Çalışma ve kontrol gruplarında başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulamaları sonrası süreli performans test sonuçları farklarının, gruplar arası karşılaştırması

| Süreli Performans Testleri | Çalışma Grubu | | Kontrol Grubu | |
|-------------------------------------|---------------|------------|---------------|-------|
| | X±SS | X±SS | z | p |
| Oturmadan ayağa kalkma (Gowers)(sn) | 2,56±3,39 | -3,02±6,57 | -2,041 | 0,04* |
| T-Shirt giyme (sn) | 0,98±2,34 | -1,57±2,80 | -2,281 | 0,02* |
| T-Shirt çıkarma (sn) | 2,50±4,94 | 0,04±5,46 | -1,501 | 0,13 |

(* = $p<0,05$)

İki grup arasında karşılaştırılan Gowers sonuçlarının etki büyüklüğü için %95 güven aralığında alt sınırı = 0,20 ve üst sınırı =1,90 ile etki büyüklüğü değeri $d=1,05$ (büyük etki) olarak çalışma grubu lehine bulundu.

İki grup arasında karşılaştırılan T-Shirt giyme sonuçlarının etki büyüklüğü için %95 güven aralığında alt sınırı = -0,31 ve üst sınırı =1,31 ile etki büyüklüğü değeri $d=0,5$ (orta etki) olarak çalışma grubu lehine bulundu.

4.2.8. Ambulasyon Değerlendirmesine İlişkin Bulgular

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulamaları sonrasında üst ekstremitte egzersizlerinin ambulasyon durumlarına etkisini incelemek için North Star Ambulasyon Değerlendirmesi (NSAA) uygulandı.

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası NSAA skorlarının karşılaştırmasında, çalışma grubunda başlangıca göre NSAA skorlarında

8 haftalık egzersiz uygulaması sonrasında artış yönünde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.23). Kontrol grubunda ise NSAA skorlarında başlangıca göre egzersiz sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve egzersiz sonrası NSAA skorları ve skorların karşılaştırması

| | Çalışma Grubu | | | | Kontrol Grubu | | | |
|-------------------|----------------|------------------|------------|-----------|----------------|------------------|------------|----------|
| | Başlangıç | Egzersiz Sonrası | | | Başlangıç | Egzersiz Sonrası | | |
| | X±SS | X±SS | z | p | X±SS | X±SS | z | p |
| NSAA skoru (0-34) | 17,50±8,6 1 | 20,17±8,7 9 | - 2,310 | 0,02 * | 14,75±7,7 4 | 16,33±9,88 | - 1,226 | 0,2 2 |

(*= $p<0,05$)

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulamaları sonrası NSAA skorları farklarının gruplar arası karşılaştırmasında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 1.24).

Tablo 1.24. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulamaları sonrası NSAA skorları farklarının gruplar arası karşılaştırması

| | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu | | |
|-------------------|---------------|---------------|--------|------|
| | X±SS | X±SS | z | p |
| NSAA skoru (0-34) | 2,66±3,14 | 1,58±4,10 | -1,133 | 0,26 |

4.2.9. Üst Ekstremitte Endurans Değerlendirmesine İlişkin Bulgular

Çalışmamızda kontrol ve çalışma grubundaki olguların kol kaslarının enduransını değerlendirmek için, küçük disk şeklindeki objeleri çeşitli mesafelere hareket ettirme becerisini ve bu sırada gerekli olan kol kaslarının enduransını değerlendirmek amacıyla geliştirilen standardize bir test olan Minnesota El Beceri

Testi (MEBT) (*Minnesota Hand Dexterity Test*)'nin unilateral yerleştirme ve bilateral çevirme aktiviteleri kullanıldı. Bu aktiviteler sırasında geçen süre saniye cinsinden kaydedildi.

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık egzersiz uygulamaları sonrası yapılan MEBT'nin unilateral yerleştirme ve bilateral çevirme aktivitelerinden aldıkları sonuçların karşılaştırmasında, çalışma grubunda başlangıca göre MEBT alt parametrelerinin her ikisinde de egzersiz sonrası sürede kısalma yönünde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, kontrol grubunda yalnızca bilateral çevirme aktivitesi sırasında geçen sürede kısalma yönünde fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık egzersiz uygulamaları sonrası yapılan MEBT aktivitelerinden aldıkları sonuçlar ve bu sonuçların karşılaştırması

| | Çalışma Grubu | | Kontrol Grubu | | | | | |
|------------------------------------|---------------|------------------|---------------|-------|--------------|------------------|--------|-------|
| | Başlangıç | Egzersiz Sonrası | | | Başlangıç | Egzersiz Sonrası | | |
| MEBT Parametreleri | X±SS | X±SS | z | p | X±SS | X±SS | z | p |
| Unilateral yerleştirme (sn) | 109,50±18,94 | 100,50±16,63 | -2,354 | 0,02* | 122,83±24,30 | 116,08±29,08 | -1,453 | 0,15 |
| Bilateral çevirme (sn) | 131,83±46,33 | 100,50±37,14 | -2,786 | 0,01* | 159,00±50,47 | 134,50±41,02 | -2,354 | 0,02* |

(* = $p<0,05$)

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık egzersiz uygulamaları sonrası yapılan MEBT'nin unilateral yerleştirme ve bilateral çevirme aktivitelerinden aldıkları sonuçların farklarının gruplar arası karşılaştırmasında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıç ve 8 haftalık egzersiz uygulamaları sonrası yapılan MEBT aktivitelerinden aldıkları sonuçların farklarının gruplar arası karşılaştırması

| MEBT Parametreleri | Çalışma Grubu | | Kontrol Grubu | |
|-----------------------------|---------------|-------------|---------------|------|
| | X±SS | X±SS | z | p |
| Unilateral yerleştirme (sn) | 9,00±10,42 | 6,75±13,01 | -0,435 | 0,66 |
| Bilateral çevirme (sn) | 31,33±26,55 | 24,50±28,64 | -0,144 | 0,89 |

4.2.10. Solunum Değerlendirmesine İlişkin Bulgular

Çalışmaya alınan olguların başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulaması sonrasında pik ekspirasyon kuvveti, *Microlife PF 100 –Asthma Management System, Peak Expiratory Flow (PEF) (Microlife AG, Switzerland)* elektronik solunum kas kuvveti ölçüm aleti kullanılarak belirlendi ve sonuçlar litre cinsinden kaydedildi.

Başlangıç ve egzersiz sonrası çalışma ve kontrol grubundaki olguların PEF sonuçlarının karşılaştırmasında, çalışma grubunda başlangıca göre 8 haftalık egzersiz uygulaması sonrasında PEF litre değerinde artış yönünde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p<0,01$), kontrol grubunda başlangıca göre anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Başlangıç ve egzersiz sonrası çalışma ve kontrol grubundaki olguların PEF sonuçları ve sonuçların karşılaştırması

| | Çalışma Grubu | | | | Kontrol Grubu | | | |
|---|---------------|------------------|--------|-------|---------------|------------------|--------|------|
| | Başlangıç | Egzersiz Sonrası | z | p | Başlangıç | Egzersiz Sonrası | z | p |
| Pik Ekspiratuar Akım (PEF) (litre) | 200,58±59,41 | 232,58±55,48 | -3,059 | 0,00* | 204,50±52,02 | 222,33±36,26 | -1,844 | 0,07 |

(* = $p<0,01$)

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların, başlangıç ve egzersiz sonrası ölçülen PEF sonuçları arasındaki farkların gruplar arası karşılaştırmasında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 1.28).

Tablo 1.28. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların, başlangıç ve egzersiz sonrası ölçülen PEF sonuçları arasındaki farkların gruplar arası karşılaştırması

| | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu | | |
|------------------------------------|---------------|---------------|--------|------|
| | X±SS | X±SS | z | p |
| Pik Ekspiratuar Akım (PEF) (litre) | 32,00±12,86 | 17,83±31,15 | -1,704 | 0,09 |

4.2.11. Yaşam Kalitesi Değerlendirmesine İlişkin Bulgular

Olguların sağlıkla ilişkili yaşam kalitelerinin değerlendirilmesinde, *The Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)-Neuromuscular Module* Türkçe versiyonu PedsQL-3.0 Nöromusküler Modül, testi geliştiren ekibin izni ile kullanıldı. Çocuk kişisel raporu ve ebeveyn raporu formatlarında bulunan ölçek; 1) Benim/Çocuğumun Nöromusküler Hastalığı ile ilgili (hastalık süreci ve ilişkili semptomlara yönelik 17 madde içermektedir), 2) İletişim (hastanın sağlık bakım verenleri ve hastalığı ile ilgili diğer kişilerle iletişim becerisine yönelik 3 madde içermektedir), 3) Aile Kaynaklarımız ile ilgili (ailenin finansal ve sosyal destek sistemleri ile ilgili 5 madde içermektedir) olmak üzere 3 başlık altında incelendi.

Çalışma ve kontrol grubundaki olgulara ve ebeveynlerine, başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulaması sonrası uygulanan PedsQL-Nöromusküler Modül alt parametreleri ve toplam skoruna ilişkin sonuçlar ve karşılaştırmaları Tablo 4.29.'da verildi.

Tablo 4.29. Çalışma ve kontrol grubundaki olgulara ve ebeveynlerine, başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulaması sonrası uygulanan PedsQL-Nöromusküler Modül alt parametreleri ve toplam skoruna ilişkin sonuçlar ve karşılaştırmaları

| | Çalışma Grubu | | | | Kontrol Grubu | | | |
|---------------------------------------|---------------|---------------------|--------|------|---------------|---------------------|--------|------|
| | Başlangıç | Egzersiz Sonrası | z | p | Başlangıç | Egzersiz Sonrası | z | p |
| | X±SS | X±SS | | | X±SS | X±SS | | |
| Çocuk Formu | | | | | | | | |
| Benim hastalığım ile ilgili | 80,87±9,75 | 80,14±9,60 | -0,178 | 0,86 | 80,51±9,00 | 78,18±9,81 | -1,340 | 0,18 |
| İletişim | 72,91±24,39 | 79,16±30,46 | -0,772 | 0,44 | 71,52±24,98 | 67,35±21,74 | -0,614 | 0,54 |
| Aile Kaynaklarımız | 84,17±16,35 | 78,75±23,46 | -0,702 | 0,48 | 84,17±17,68 | 80,83±11,83 | -0,715 | 0,48 |
| Toplam skor | 80,58±10,65 | 79,75±12,25 | -0,044 | 0,97 | 80,50±9,78 | 77,50±8,81 | -1,381 | 0,17 |
| Ebeveyn Formu | | | | | | | | |
| Çocuğumun hastalığı ile ilgili | 79,70±12,77 | 77,98±14,33 | -0,157 | 0,88 | 74,01±13,56 | 77,07±11,39 | -1,849 | 0,06 |
| İletişim | 66,66±26,59 | 66,66±33,33 | 0,000 | 1,00 | 51,38±30,53 | 55,55±28,27 | -0,534 | 0,59 |
| Aile Kaynaklarımız | 76,67±23,09 | 72,50±19,59 | -0,895 | 0,37 | 76,67±20,48 | 77,08±17,11 | -0,491 | 0,62 |
| Toplam skor | 77,50±12,83 | 75,50±15,73 | -0,550 | 0,58 | 71,83±11,06 | 74,50±9,54 | -0,980 | 0,33 |

Buna göre, çalışma ve kontrol grubundaki olguların ve ebeveynlerinin başlangıca göre yaşam kalitesi anketi alt parametreleri ve toplam skorunda 8 haftalık egzersiz uygulaması sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Çalışma ve kontrol grubundaki olgulara ve ebeveynlerine, başlangıç ve 8 haftalık egzersiz programı uygulaması sonrası uygulanan PedsQL-Nöromusküler Modül alt parametreleri sonuçlarının farklarının gruplar arası karşılaştırmalarında, iki

grup arasında olgu ve ebeveynlerin anket sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. Çalışma ve kontrol grubundaki olgulara ve ebeveynlerine, başlangıç ve egzersiz sonrası uygulanan PedsQL-Nöromusküler Modül alt parametreleri sonuçlarının farkları ve farkların gruplar arası karşılaştırmaları

| | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu | | |
|---------------------------------------|---------------|---------------|--------|------|
| | X±SS | X±SS | z | p |
| Çocuk Formu | | | | |
| Benim hastalığım ile ilgili | -0,73±12,31 | -2,32±5,82 | -0,581 | 0,56 |
| İletişim | 6,24±25,40 | -4,16±27,86 | -1,015 | 0,31 |
| Aile Kaynaklarımız | -5,41±21,58 | -3,33±17,23 | -0,322 | 0,75 |
| Toplam skor | -0,83±12,86 | -3,00±7,24 | -0,753 | 0,45 |
| Ebeveyn Formu | | | | |
| Çocuğumun hastalığı ile ilgili | -1,71±9,74 | 3,06±6,64 | -0,990 | 0,32 |
| İletişim | 0,00±30,97 | 4,16±27,17 | -0,235 | 0,81 |
| Aile Kaynaklarımız | -4,16±13,78 | 0,41±23,97 | 0,000 | 1,00 |
| Toplam skor | -2,00±8,52 | 2,66±9,20 | -1,185 | 0,24 |

4.2.12. Elektronik Kol Ergometresi Değerlendirmesine İlişkin Bulgular

Çalışma grubundaki olgular, 8 hafta boyunca, haftada 3 seans, her seansta 5 dakika pasif modda ısınma egzersizi, 30 dakika aktif egzersiz ve 5 dakika pasif modda soğuma egzersizi olmak üzere toplamda ortalama 40 dakika RECK *MOTomed viva 2-Hareket Terapi Sistemleri* isimli kol ergometresi cihazı ile çalıştırıldı.

Olguların 8 haftalık kol ergometresinde çalışma süreci öncesinde, sırasında ve sonrasında yapılan değerlendirmelerine ilişkin sonuçlar Tablo 4.31’de verildi.

Tablo 4.31. Çalışma grubundaki olguların kol ergometresinde ölçülen değerlendirme parametrelerine ilişkin sonuçları

| Kol ergometresinde ölçülen parametreler | X±SS |
|---|-------------|
| Egzersiz öncesi ölçülen maksimum zorluk seviyesi | 8,00±2,21 |
| Çalışma zorluk seviyesi | 3,92±1,16 |
| Egzersiz sonrası ölçülen maksimum zorluk seviyesi | 13,00±3,27 |
| 24 seansta ortalama aktif çevirme süresi (dk) | 41,97±1,34 |
| 24 seansta ortalama pasif çevirme süresi (dk) | 0,24±0,04 |
| 24 seansta aktif alınan ortalama mesafe (km) | 6,86±1,87 |
| 24 seansta pasif alınan ortalama mesafe (km) | 0,008±0,006 |
| 24 seansta üretilen ortalama güç (ca.Watt) | 4,45±3,00 |
| 24 seansta üretilen maksimum güç ortalaması (ca.Watt) | 37,11±17,94 |
| 24 seansta üretilen gücün maksimum değeri (ca.Watt) | 63,17±33,98 |
| 24 seansta üretilen gücün minimum değeri (ca.Watt) | 18,33±12,28 |
| 24 seansta yapılan ortalama iş (kcal) | 2,78±1,70 |

Çalışma grubundaki olguların kol ergometresinde, 8 haftalık dinamik kol egzersizi çalışması öncesinde ve sonrasında ölçülen maksimum zorluk seviyelerinin karşılaştırmasında, başlangıca göre egzersiz sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($z = -3.070$, $p = 0,02$).

Çalışma grubundaki olguların, 24 seansta, her egzersiz seansı öncesi ve sonrasında kaydedilen kalp hızı (atım/dk) ve oksijen saturasyonları (%) ile dakikadaki dirsek fleksiyon-ekstansiyon sayılarının karşılaştırılmasında; egzersiz öncesi ve sonrası haftalık farklar alındı. Farkların karşılaştırması Tablo 4.32’de verildi.

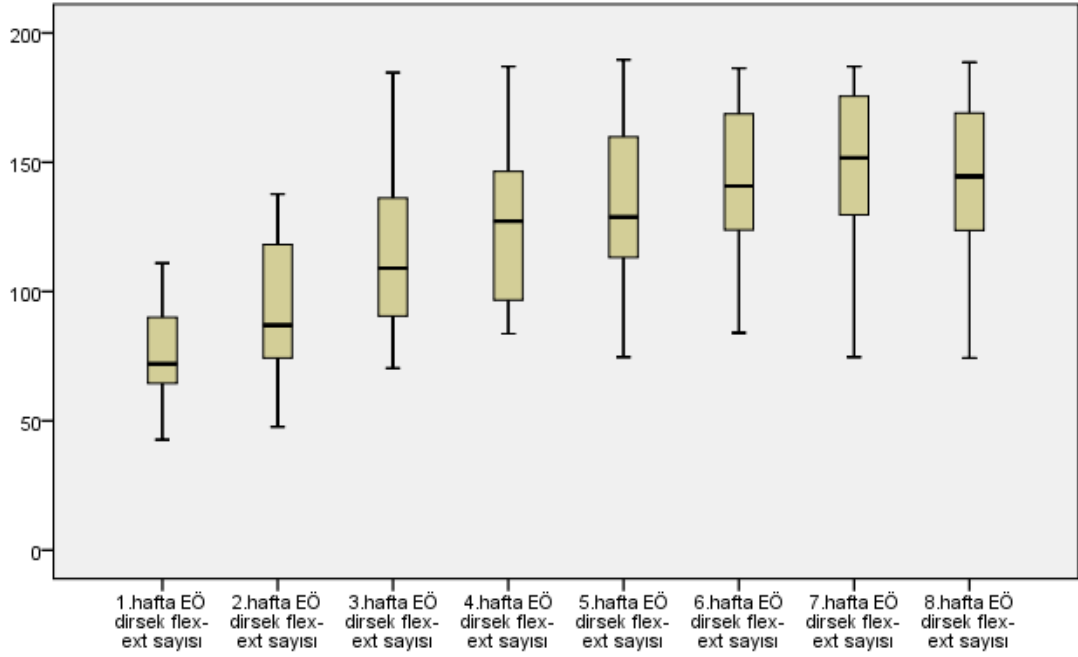
Tablo 4.32. Çalışma grubundaki olguların, her egzersiz seansı öncesi ve sonrasında kaydedilen kalp hızı ve oksijen saturasyonları ile dakikadaki dirsek fleksiyon-ekstansiyon sayılarının farklarının haftalık karşılaştırması

| Haftalar | Kalp hızı (Atım/dk) | | | Oksijen Saturasyonu (%) | | | Dakikadaki Dirsek Fleksiyon-Ekstansiyon Sayısı | | |
|----------|------------------------|--------|--------|----------------------------|--------|------|--|--------|-------|
| | X±SS | z | p | X±SS | z | p | X±SS | z | p |
| 1.hafta | -0,11±6,95 | 0,000 | 1,000 | 0,97±1,58 | -1,868 | 0,06 | 4,41±5,29 | -2,310 | 0,02* |
| 2.hafta | 4,27±12,13 | -0,860 | 0,388 | 0,25±1,23 | -0,539 | 0,59 | 8,66±6,48 | -2,903 | <0,01 |
| 3.hafta | 2,58±9,43 | -0,942 | 0,346 | 0,19±0,97 | -0,223 | 0,82 | 3,88±7,34 | -1,647 | 0,10 |
| 4.hafta | 2,02±6,76 | -0,432 | 0,666 | -2,11±5,46 | -1,484 | 0,14 | 7,25±4,63 | -3,059 | <0,01 |
| 5.hafta | 1,86±9,72 | -0,589 | 0,556 | -0,08±1,05 | -0,239 | 0,81 | 3,13±5,72 | -1,649 | 0,10 |
| 6.hafta | 4,69±10,39 | -1,334 | 0,182 | 0,13±1,04 | -0,411 | 0,68 | 2,75±5,17 | -1,687 | 0,09 |
| 7.hafta | 7,02±8,54 | -2,197 | 0,028* | 0,13±1,71 | -0,268 | 0,79 | 3,72±6,44 | -1,766 | 0,08 |
| 8.hafta | 3,11±15,60 | -0,589 | 0,556 | 0,47±1,12 | -1,445 | 0,15 | 8,97±7,80 | -2,747 | 0,01* |

(* = p<0,05)

Buna göre, çalışma grubundaki olguların haftalık egzersiz öncesi ve hemen sonrası yapılan kalp hızı ve oksijen saturasyonu değerlerinin farklarının karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken (p>0,05), dakikadaki dirsek fleksiyon-ekstansiyon sayısı ölçümünde 1., 2., 4. ve 8. haftalarda egzersiz öncesine göre egzersiz sonrasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (p<0,05).

Çalışma grubundaki olguların 8 haftalık kol ergometre çalışmasının uzun süreli etkisini göstermek için her seans öncesi kaydedilen dirsek fleksiyon ekstansiyon sayısının haftalık değişimi incelendiğinde, 1. Haftadan 8. Haftaya doğru bir artışla beraber platoya ulaşıldığı görüldü (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Çalışma grubunda haftalık egzersiz öncesi ölçülen dirsek fleksiyon-ekstansiyon sayısının değişimi

4.2.13. Değerlendirme Parametreleri Arasındaki İlişkilere Ait Bulgular

Çalışmamızda kontrol ve çalışma gruplarında ayrı ayrı, süreli performans test sonuçları (SPT), ABILHAND-Kids, KED, NSAA, MEBT, MACS skorları, kavrama kuvveti sonuçları, BÜEFS seviyeleri ve yaşam kalitesi anketi sonuçları arasındaki ilişkiler incelendi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunan değerlendirme parametrelerine ait bulgular çalışma ve kontrol grupları için ayrı ayrı verildi.

Çalışma Grubu: Çalışma grubunda; SPT alt parametrelerinden oturmadan ayağa kalkma süresi ile NSAA skorları arasında negatif yönde, kuvvetli, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($r=-0,741$; $p \leq 0,01$).

SPT T-shirt giyme ve T-shirt çıkarma alt parametrelerinin ilişkili olduğu diğer değerlendirme parametreleri Tablo 4.33 ve Tablo 4.34’de verildi.

Tablo 4.33. Çalışma grubunda süreli performans testlerinden T-Shirt giyme alt parametresinin diğer değerlendirme parametreleri ile ilişkileri

| Değerlendirme Parametreleri | SPT T-Shirt Giyme süresi | |
|-----------------------------------|--------------------------|-------|
| | r | p |
| SPT T-shirt çıkarma süresi | 0,692 | 0,01* |
| KED Kalite skoru | -0,697 | 0,01* |
| KED toplam skoru | -0,697 | 0,01* |
| Sol el kavrama kuvveti ortalaması | -0,633 | 0,03* |

r=Spearman Korelasyon Katsayısı (*=p<0,05)

Tablo 4.34. Çalışma grubunda süreli performans testlerinden T-Shirt çıkarma alt parametresinin diğer değerlendirme parametreleri ile ilişkileri

| Değerlendirme Parametreleri | SPT T-Shirt Çıkarma süresi | |
|-----------------------------------|----------------------------|-------|
| | r | p |
| KED Kalite skoru | -0,585 | 0,04* |
| KED toplam skoru | -0,585 | 0,04* |
| MEBT bilateral çevirme | 0,671 | 0,02* |
| MEBT unilateral yerleştirme | 0,750 | 0,05* |
| Sağ el kavrama kuvveti ortalaması | -0,647 | 0,02* |
| Sol el kavrama kuvveti ortalaması | -0,654 | 0,02* |
| PedsQL çocuk toplam skor | -0,641 | 0,03* |

r=Spearman Korelasyon Katsayısı (*=p≤0,05)

PedsQL Çocuk formu toplam skoru ile ABILHAND-Kids skoru arasında pozitif yönde, kuvvetli, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken ($r=0,730$; $p \leq 0,01$); PedsQL Ebeveyn formu toplam skoru ile NSAA skoru ($r=0,658$; $p < 0,05$), sağ el kavrama kuvveti ortalaması ($r=0,600$; $p < 0,05$) ve sol el kavrama kuvveti ortalaması ($r=0,664$; $p < 0,05$) arasında pozitif yönde, kuvvetli, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

Sol el kavrama kuvveti ortalaması ile KED kalite ($r=0,704$; $p \leq 0,01$) ve toplam skorları ($r=0,704$; $p \leq 0,01$) arasında pozitif yönde, kuvvetli, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

MEBT unilateral yerleştirme parametresi ile MEBT bilateral çevirme parametresi arasında pozitif yönde, çok kuvvetli, istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunurken ($r=0,844$; $p \leq 0,01$); sağ el kavrama kuvveti ile negatif yönde, kuvvetli, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($r=-0,718$; $p \leq 0,01$).

Kontrol Grubu: Kontrol grubunda; SPT alt parametrelerinden oturmadan ayağa kalkma süresi ile NSAA skorları arasında negatif yönde, çok kuvvetli, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($r=-0,840$; $p \leq 0,05$).

SPT T-shirt giyme ve T-shirt çıkarma alt parametrelerinin ilişkili olduğu diğer değerlendirme parametreleri Tablo 4.35 ve Tablo 4.36'de verildi.

Tablo 4.35. Kontrol grubunda süreli performans testlerinden T-Shirt giyme alt parametresinin diğer değerlendirme parametreleri ile ilişkileri

| Değerlendirme parametreleri | SPT T-Shirt Giyme süresi | |
|------------------------------------|--------------------------|-------|
| | r | p |
| SPT T-shirt çıkarma süresi | 0,846 | <0,01 |
| ABILHAND-Kids skoru | -0,872 | <0,01 |
| MEBT unilateral yerleştirme süresi | 0,592 | 0,04* |
| MACS skoru | 0,583 | 0,05* |
| PEF değeri | -0,629 | 0,03* |
| Sağ el kavrama kuvveti | -0,627 | 0,03* |

r=Spearman Korelasyon Katsayısı (*= $p \leq 0,05$)

Tablo 4.36. Kontrol grubunda süreli performans testlerinden T-Shirt çıkarma alt parametresinin diğer değerlendirme parametreleri ile ilişkileri

| Değerlendirme parametreleri | SPT T-Shirt Çıkarma süresi | |
|------------------------------------|----------------------------|-------|
| | r | p |
| ABILHAND-Kids skoru | -0,636 | 0,03* |
| MEBT unilateral yerleştirme süresi | 0,788 | <0,01 |
| MACS skoru | 0,648 | 0,02* |
| PedsQL Çocuk toplam skor | -0,618 | 0,03* |

r=Spearman Korelasyon Katsayısı (*= $p \leq 0,05$; **= $p \leq 0,01$)

ABILHAND-Kids skorları ile NSAA skoru ($r=0,700$; $p\leq 0,01$), PEF değeri ($r=0,632$; $p<0,05$), sağ el kavrama kuvveti ortalaması ($r=0,690$; $p\leq 0,01$) arasında pozitif yönde, kuvvetli, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

KED kalite skoru ile NSAA skoru ($r=0,757$; $p\leq 0,01$) arasında pozitif yönde, çok kuvvetli, PedsQL ebeveyn formu skoru ($r=0,643$; $p<0,05$) arasında pozitif yönde, kuvvetli ilişki bulunurken; KED toplam skoru ile NSAA skoru arasında pozitif yönde, kuvvetli, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($r=0,692$; $p\leq 0,01$).

MEBT bilateral çevirme parametresi ile MEBT unilateral yerleştirme parametresi ($r=0,673$; $p<0,05$) ve MACS skorları ($r=0,648$; $p<0,05$) arasında pozitif yönde, kuvvetli, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken; MEBT unilateral yerleştirme parametresi ve MACS skorları arasında pozitif yönde, kuvvetli, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($r=0,649$; $p<0,05$).

BÜEFS ile MACS skorları ($r=0,620$; $p<0,05$) arasında pozitif yönde, kuvvetli, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken, PedsQL ebeveyn formu skorları arasında ($r=-0,592$; $p<0,05$) negatif yönde, orta kuvvette, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

PedsQL çocuk formu skorları ile PEF değeri arasında, pozitif yönde, orta kuvvette, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken ($r=0,590$; $p<0,05$); PedsQL ebeveyn formu skorları arasında pozitif yönde, kuvvetli, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($r=0,652$; $p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Üst ekstremite dinamik egzersizi ile üst ekstremite kaslarına özel kuvvetlendirme egzersizlerinin üst ekstremite enduransı, fonksiyonel becerileri ve genel performans üzerine etkisi incelemek için planlanan çalışmamızda; üst ekstremiteye yönelik dinamik kol egzersizinin, kas kuvvetinde önemli bir değişim olmaksızın kassal endurans, günlük yaşam aktivitelerindeki performans, kol fonksiyonları, el becerileri ve genel ambulasyon durumu ile solunum fonksiyonları üzerinde olumlu yönde etkili olduğu bulunmuştur. Buna karşın, üst ekstremiteye yönelik kuvvetlendirme egzersizlerinin, kavrama kuvveti ve enduransta artış sağlasa da elle ilgili fonksiyonel beceriler üzerinde, kol fonksiyonlarında, genel ambulasyon durumu, günlük yaşam aktivitelerindeki performans ve solunum fonksiyonları üzerinde etkili olmadığı bulunmuştur. Çalışmamızın en önemli sonuçlarından biri, dinamik kol egzersizinin genel ambulasyon durumuna ve üst ekstremite fonksiyonelliğine olan katkısıdır. Diğeri ise çalışma ekibimiz tarafından üst ekstremitenin günlük yaşam aktivitelerinde fonksiyonları gerçekleştirebilmesi için gerekli kol elevasyonu yeterliliğini belirlemek için geliştirilen ölçeğin, fonksiyonel bir egzersiz olan dinamik kol egzersizi çalışmasının etkinliğini göstermesidir.

Nöromusküler hastalıklardan özellikle DMD'de; son yıllarda geliştirilen genetik yapıyı değiştirmeye yönelik ilaç çalışmalarını kapsayan terapatik yaklaşımların etkinliğinin belirlenmesi için, klinik sonuç ölçümlerinin tanımlanması ihtiyacı ortaya çıkmıştır (169). Bu nedenle uzmanlar tarafından gerçekleştirilen birçok çalışma sonrasında seçilen sonuç ölçümlerinin etkinliğini araştırmak için çok merkezli çalışmalar planlanmıştır (170-172). Birçok çalışma DMD'de, hem niceliksel hem de manuel kas kuvvet ölçümlerinin değerini rapor etmiştir (173,174). Fakat son dönemlerde, günlük yaşam aktivitelerini etkileyen motor fonksiyonların klinik değerlendirmesinin önemi daha çok dikkat çekmektedir (170,172,175). Son yıllarda fonksiyonel skalalar, süreli performans testleri ve endurans ölçümleri kas kuvvet ölçümlerinin yanı sıra bu çok merkezli çalışmalarda, gerek ilaç gerekse egzersiz uygulamalarının hastalar üzerindeki etkinliğini belirlemek için önemli ve tercih edilir yöntemler arasında yer almıştır (176-181).

Literatürdeki çalışmaların çoğunda hastalıklarının erken dönemlerinde yer alan DMD'li çocukların fonksiyonları; 6 dakika yürüme testi, alt ekstremiteye yönelik süreli performans testleri (basamak inip çıkma testi, 10 metre yürüme testi vb.), endurans testleri gibi daha çok alt ekstremita fonksiyonlarını ilgilendiren testlerin kullanıldığı çalışmalar ile belirlenmiştir (182-186). Hastalıklarının ilerleyen devrelere geçen orta ve geç ambulatuvar dönemdeki ve nonambulatuvar dönemdeki DMD'li çocukların fonksiyonlarının değerlendirilmesi için gerekli sonuç ölçümlerinin eksikliği yine son yıllarda, bu çocukların ilaç çalışmalarında hedef kitle haline gelmeleri sonucu belirlenmiştir (169). Bu dönemlerdeki çocuklarda, egzersiz ya da ilaç uygulamalarının etkinliğini belirlemek için alt ekstremita ölçümlerinden çok üst ekstremita fonksiyonel değerlendirmelerinin daha fazla önem taşıdığı sonucuna varılmıştır. Üst ekstremita fonksiyonel değerlendirmelerinin, progresif karakterdeki hastalığın farklı aşamalarındaki fonksiyonel değişiklikleri, üst ekstremita zayıflığının derecesini, günlük yaşam aktivitelerindeki el becerilerinin zamanla değişimini ortaya çıkarması önem taşımaktadır (75,143,187-191).

Üst ekstremita fonksiyonları, günlük yaşam aktivitelerindeki performans üzerinde alt ekstremita fonksiyonları kadar önemli bir yer tuttuğu fakat, alt ekstremita fonksiyonlarından daha kapsamlı ve ince becerileri kapsadığı için, üst ekstremitaya ilişkin farklı fonksiyonları değerlendiren birden fazla test kullanılmıştır. Bu bilgiler ışığında, çalışmamızdaki olgulara uygulanan üst ekstremita egzersiz programlarının etkinliğini belirlemek için kas kuvvet ölçümlerinin yanı sıra fonksiyonel testler, endurans testleri, süreli performans testleri, günlük yaşam aktivitelerindeki becerilerin değerlendirildiği el beceri testleri gibi birçok testin kullanılması tercih edilmiştir.

Üst ekstremita değerlendirmesinin öneminin fark edilmesi ile üst ekstremita fonksiyonlarını geliştirme yönündeki egzersiz çalışmalarının da literatürdeki eksikliği dikkat çekmeye başlamıştır. Ambulasyonun devam ettirilmesi, DMD'li çocuklarda skolyozun önlenmesi, dolayısıyla solunum problemlerinin geciktirilmesi ve yaşam sürelerinin uzatılması için, DMD'nin tedavi planlamasında önemli bir hedefdir (192). Bu hedef doğrultusunda alt ekstremita fonksiyonlarının korunması, dolayısıyla yürüyüşün mümkün olduğunca devam ettirilmesi çok önemlidir. DMD'li

çocukların fizyoterapi rehabilitasyon programlarında alt ekstremiteye yönelik egzersiz ve yaklaşımların çeşitliliği, bakım standartlarındaki gelişmeler ve ailelerin fizyoterapi ve koruyucu ilaç kullanımları alanında bilinç düzeyinin artması ile günümüzde birçok DMD'li çocuk geç çocukluk yada erken adölesan dönemlerine kadar ambule kalmaktadırlar. Bu sırada çocukların üst ekstremitte kaslarındaki zayıflık ve bu zayıflığa bağlı gelişen günlük yaşam aktiviteleri ve el-kol fonksiyonlarındaki sınırlanma ve bağımlılık, hastalığın progresif sürecinde genellikle geç ambulatuvar ya da erken nonambulatuvar döneme kadar ihmal edilmekte ve fonksiyonel yetersizliklerin farkına varıldığında müdahale için sıklıkla geç kalınmaktadır.

Mazzone ve diğ.'nin derlemesinde, DMD'li bireylerin üst ekstremitte kas zayıflıklarının henüz ambulatuvar dönemlerden itibaren, büyük ölçüde proksimal kaslarda artan zorluk ile başladığı ve proksimalden distale progresyon gösteren şekilde ilerlediği vurgulanmıştır (176). Aynı derlemede, ambulasyon kaybından hemen birkaç yıl sonra, antigravite hareketlerinin genellikle önkol ve eller ile sınırlandığı, omuz abduksiyon ve fleksiyonunda kayıpların görülmeye başladığı belirtilmiştir. Sonuçta hareketlerin el, el bileği ve parmaklarla sınırlandığından bahsedilmiştir (176). Bartels ve diğ.'nin yaptığı bir çalışmada ise üst ekstremitte kas kuvveti ve eklem hareket açıklığının korunmasının, DMD'li bireylerde, geç dönemde daha iyi üst ekstremitte motor fonksiyonları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (11). Bu nedenle, DMD'li çocuklarda ilerleyen dönemlerde fonksiyonel becerilerdeki kaybın geciktirilmesi ve günlük yaşam aktivitelerindeki maksimal bağımsızlığın devamında erken dönemden itibaren üst ekstremitte kas kuvveti ve enduransını korumanın öneminin büyük olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda, çalışma grubundaki olguların üst ekstremitte fonksiyonlarını korumak ve geliştirmek için, literatürde nöromusküler hastalıklar üzerinde etkinliği kanıtlanmış aerobik egzersizlerden biri olan kol ergometresinde dinamik kol egzersizi çalışması tercih edilmiştir. Her olgu kol ergometresinde kendi fonksiyonel seviyesine uygun yoğunluk ve şiddette eğitime alınmıştır. Çalışma grubundaki ve 8 haftalık rutin üst ekstremitte kuvvetlendirme egzersizlerini içeren ev programı ile takip edilen kontrol grubundaki olguların toplam üst ekstremitte ve gövde kas

kuvvetlerinde kayıp görülmemesi ve kuvvetin korunmuş olması, progresif kas zayıflığı ile karakterize DMD hastalığı için egzersizin olumlu bir etkisinin oluştuğunu göstermektedir.

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların kas kuvvet değerlerinin ayrıntılı bir incelemesi yapıldığında, çalışma grubundaki olguların başlangıca göre, 8 haftalık dinamik kol egzersizi çalışması sonrasında sağ el bileği fleksör ve sol rhomboid kaslarında minimal kuvvet kaybı olduğu; buna karşın üst ekstremiteye yönelik rutin kuvvetlendirme egzersizleri ile takip edilen kontrol grubunda sağ ve sol trapez alt parça ve sağ dirsek ekstansör kuvvetinde ve sağ dirsek çevresi kas kuvvet ortalamasında düşüş tespit edilmiştir. Bu kaslar üst ekstremitate fonksiyonları üzerinde önemli etkiye sahip kaslar olarak bilinmektedir. Buna göre; kuvvetlendirme egzersizlerine göre daha fonksiyonel bir egzersiz olan dinamik kol egzersizinin proksimal üst ekstremitate kaslarını bir bütün olarak çalıştırmasının, bu kasların ayrı ayrı çalıştırıldığı kuvvetlendirme egzersizlerine oranla kas kuvvetinin korunmasında daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

DMD’de el kaslarındaki zayıflığı ve bu zayıflığın fiziksel özür ile ilişkisini araştıran bir çalışmada 40 DMD’li 80 sağlıklı çocuk manuel kas testi ve el dinamometresi ile el kaslarının kuvveti açısından değerlendirilmiş, el kaslarındaki kuvvet kaybının DMD’nin progresyonu ile paralel seyredip seyretmediği incelenmiştir (193). Çalışmada DMD’li çocukların her ne kadar en erken semptomlarından biri alt ekstremitate zayıflığı olsa da, genel distrofin eksikliğinin bir göstergesi olarak, erken yaşlarda bile, el kas kuvvetinde bozulmaların olduğu gösterilmiştir. Çalışmada, yaşamın ilk dekatında büyüme ve gelişmenin etkisi ile DMD’li çocukların da el kaslarının kuvvetinde özellikle de kavrama kuvvetinde bir artış eğrisi bildirilse de, hastaların el kas kuvvetinin genel olarak sağlıklı kontrol grubundaki çocuklara oranla zayıf olduğu belirlenmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda dominant el ile nondominant el arasındaki kuvvet farkının yaş ile azaldığı, DMD’li çocuklarda ise dominant elin yaş ile aktivitelerde daha fazla kullanılmasının bir sonucu olarak daha kuvvetli kaldığı bildirilmiştir. Buna ek olarak, manuel ve dinamometrik el kas kuvvet ölçümlerinin birbiri ile yüksek korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir (193). Wagner ve diğ.’nin yaptığı bir çalışmada, 8 yaşlarındaki iki

DMD'li çocuğun el kas kuvvetinin, 12 ve 13 yaşlarındaki DMD'li diğer iki çocuğa göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, 15 yaşını geçen DMD'li bireylerin kavrama kuvvetlerinin, normalin %10'u kadar daha az olduğu da bildirilmiştir (194). Bu durum, DMD'li çocuklarda distal kasların kuvvetinin, proksimallere oranla göreceli olarak daha uzun süre korunduğunu, büyüme ve gelişme ile daha kuvvetli kaldığını göstermektedir.

Çalışmamızda çalışma grubuna dahil edilen yaşları 8-15 arasındaki 12 olgunun başlangıç ve 8 haftalık kol ergometresi çalışması sonrasında sağ ve sol elde kavrama kuvvetleri arasında fark bulunmamasına rağmen kontrol grubundaki olguların sağ yani dominant ellerinde el bileği çevresi kas kuvvet ortalamasının ve kavrama kuvvetinin artması, rutin üst ekstremitte egzersiz programında yer alan izole egzersizlerin, distal kaslarda kas kuvvetini artırma yönünde etki etmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuç aynı zamanda kol ergometresi gibi proksimal kasların daha aktif çalıştığı bir egzersiz tipinin, distal kaslarda kas kuvvetinin korunmasına yardımcı olabileceği, fakat kuvvet artışı sağlamayacağını da göstermektedir.

Çalışmamızdaki olguların el becerilerini değerlendirmede MACS ve ABILHAND-Kids ölçekleri kullanılmıştır (150,151,157,158). Literatürde nöromusküler hastalıklar için özel olarak geliştirilmiş bir el becerisi ölçeği bulunmadığından, 4-18 yaş arası serebral palsili çocukların el becerilerini değerlendirmek için geliştirilmiş MACS kullanılarak yapılan değerlendirme sonucunda, çalışma ve kontrol grubundaki olguların çoğunun el becerilerinin başlangıç ve egzersiz sonrası en üst düzeylerde olduğu bulunmuştur. Her ne kadar nöromusküler hastalıklarda bu anketin hassasiyetinin olmadığını göstermek için hasta sayımız yetersiz olsa da, bu anketin orta ve geç ambulator dönemdeki DMD'li çocukların el becerilerindeki değişimleri değerlendirmede ve minimal farkları ortaya koymada yetersiz kaldığı düşünülmektedir.

Serebral palsili çocukların el becerilerini değerlendirmek için geliştirilmiş bir başka ölçek olan ABILHAND-Kids fonksiyonel skalası ise nöromusküler hastaların el becerilerini değerlendirmede geçerli ve güvenilir bulunmuştur (158). Vandervelde ve diğ.'nin yaptıkları çalışmaya göre; ABILHAND-Kids'in, Charcot-Marie-Tooth ve

Duchenne Musküler Distrofi gibi nöromusküler hastalığa sahip bireylerin klinik özellikleri olan el kaslarında zayıflık, atrofi ve el becerilerindeki bozuklukları değerlendirmede hassas olduğu tespit edilmiştir (193,195,196). Kronik inme hastaları ile nöromusküler hastalığa sahip bireylerin (NMH), ABILHAND parametrelerinden bazılarını gerçekleştirmedeki zorlukları incelendiğinde, inme hastalarının aktiviteleri adaptif teknikler ile etkilenmemiş eli kullanarak başarabildikleri, fakat NMH’li bireylerin el becerisi bozukluklarının simetrik olduğu belirlenmiştir. NMH’li bireyler için ‘anahtarla kapıyı açmak’, ‘ceket fermuarını çekmek’ ve ‘ceket çitçitini kapatmak’ gibi aktivitelerin ince parmak becerisi gerektirmesinden dolayı, romatoid artritli hastalara göre daha zor olduğu belirlenmiştir (40,197-201). Yine de, NMH’li bireylerin teşhislerine rağmen iyi distal motor fonksiyon gösterdikleri bildirilmiştir (158,180). Çalışmamızda; çalışma ve kontrol gruplarının ABILHAND-Kids başlangıç skorları arasında fark olmamasına rağmen, çalışma grubundaki olguların başlangıca göre egzersiz sonrası değerlendirmelerinde ABILHAND-Kids skorlarında değişim gözlenmezken, kontrol grubundaki olguların egzersiz sonrası değerlendirmede ABILHAND-Kids’ten daha düşük skorlar aldığı belirlenmiştir. Her iki grubun karşılaştırmasında çalışma grubunun daha iyi ABILHAND-Kids skorlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç; kol ergometresinde çalışan olguların distal motor beceri ve fonksiyonlarının, üst ekstremitayla ilişkili kas kuvvet ölçümleri değişmeksizin, kontrol grubundaki çocukların el becerilerine oranla daha iyi korunduğunu düşündürmektedir.

DMD’li çocuklarda kas zayıflığının progresyonunu göstermesi açısından kuvvet ölçümü önemli olduğu kadar, kompensatuar stratejilerden etkilenen kolları kaldırma, uzanma gibi fonksiyonel becerilerin değerlendirilmesi de önem taşımaktadır. Bu nedenle günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme becerisi yalnızca bireyin kas kuvvetinden etkilenmez (169). Çalışmamızdaki olguların kol fonksiyonlarını değerlendirmek için seçilen testlerden biri, hemiplejik hastaların proksimalden distale kol motor fonksiyonlarını değerlendirmek için geliştirilmiş olan ARAT’tır (152,153). ARAT’ın grasp (kaba kavrama), grip (ince kavrama), pinch (çimdikleyici kavrama) gibi alt gruplarından olguların çoğunun tavan puan alması, bu testin DMD’li bireylerin kol fonksiyonlarını değerlendirmek için uygun olmadığını düşündürmüştür.

Kol Elevasyon Değerlendirmesi (KED), Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Nöromusküler Hastalıklar Ünitesi tarafından geliştirilmiş bir skaladır. Skala, DMD'li bireylerin kol elevasyonunu değerlendirmek için günlük yaşam aktivitelerinde kolun fleksiyon ve abduksiyon hareketlerinin fonksiyonel açıdan daha fazla önem taşıması temel alınarak oluşturulmuştur. Uygulama süresi 30 saniyeyi geçmeyen, kol elevasyon derecesinin gonyometre yardımıyla ölçüldüğü, hareketin kalitesine ise gözlemsel olarak karar verilen skalanın geçerlilik güvenilirlik çalışması halen devam etmektedir. KED'in içsel geçerliliği nöromusküler hastalıklar alanında 15 yıldır çalışan fizyoterapistlerin deneyimlerine dayanmaktadır. Çalışmamızda, çalışma grubundaki olguların başlangıca göre 8 haftalık dinamik kol egzersizi çalışması sonrası kol hareket kalite skorlarının ve KED toplam skorlarının arttığı, kontrol grubundaki olguların skorlarında ise değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuç; dinamik kol egzersizleri ile DMD'li bireylerin, günlük aktiviteler sırasında üst ekstremitelerinde kompensasyon ihtiyacının azaldığını göstermektedir. Dinamik kol çalışmasının bir diğer etkisinin ise, olguların daha az efor sarfederek ile başlangıçtakine benzer kol elevasyon derecesini gerçekleştirebilmeleri olduğu düşünülmektedir. Bu da DMD için önemli bir etkidir. İki grup arasındaki karşılaştırmada da çalışma grubundaki olguların kol hareket kalite skorunda ve KED toplam skorunda daha iyi sonuçlar göstermesi, dinamik kol egzersizlerinin günlük yaşamda kol elevasyonu gerektiren aktivitelerdeki fonksiyonelliği daha fazla destekleyebileceğini düşündürmüştür. Oluşturulan ölçeğin geliştirilmesi, geçerlilik ve güvenilirlik araştırmasının tamamlanmasından sonra, nöromusküler hastalara özel bir üst ekstremité değerlendirme olarak bu alandaki literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda bu değerlendirmenin bu tez kapsamında ilk kez kullanılması da çalışmanın bir katma değeri olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmamızda, KED kalite skoru ile toplam skorunun, üst ekstremité ile ilişkili süreli performans testlerinden T-Shirt giyme ve çıkarma süresi ile olan negatif yöndeki, kavrama kuvveti ile olan pozitif yöndeki ilişkisi, KED'in DMD'li çocukların kol elevasyonu sırasındaki hareketin kalitesini ve hızını değerlendirmede etkili olduğunu göstermektedir. KED kalite ve toplam skorlarının NSAA gibi DMD'li çocukların ambulasyon durumlarını belirlemede geçerli ve güvenilir

bulunmuş bir ölçek ile olan pozitif yönde, kuvvetli ilişkisi ise DMD'li çocukların genel ambulasyon durumunun üst ekstremitte fonksiyonlarından etkilenebileceğini ve klinik pratikte üst ekstremitte fonksiyonlarının değerlendirilmesinin çocuğun ambulasyon durumu ile ilgili bilgi verebileceğini düşündürmektedir.

Mazzone ve diğ.'nin yaptığı prospektif çok merkezli bir çalışmada, ambule DMD'li bireyler için geliştirilmiş fonksiyonel bir skala olan North Star Ambulasyon Değerlendirmesi (NSAA), klinik çalışmalarda son yıllarda önemli bir sonuç ölçümü kabul edilen 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT) ve süreli performans testleri arasındaki ilişki incelenmiştir (162). Yaşları 4 ile 17 arasında değişen 112 DMD'li birey yukarıda bahsedilen testler ile değerlendirilmiştir. NSAA skorlarının 6/34 ve 34/34 arasında değiştiği, 6DYT sonuçlarının 127 ile 560 metre arasında değiştiği, oturmadan ayağa kalkma süresinin (Gowers) 1 ile 27,5 saniye arasında değiştiği bulunmuştur. Sonuçta, NSAA'nın 6DYT ve Gowers süresi ile orta-iyi arası korelasyon gösterdiği bildirilmiştir ($r=0,589$, $p<0,01$) (162).

Çalışmamızın amaçlarından biri dinamik kol egzersizlerinin gövde ve alt ekstremitte fonksiyonelliği üzerinde etkisi olup olmadığını araştırmak idi. Bu nedenle çalışma ve kontrol grubundaki olguların egzersiz programı uygulamaları sonrası ambulasyon durumlarının nasıl değiştiğini incelemek için NSAA fonksiyonel skalasından ve süreli performans testlerinden biri olan oturmadan ayağa kalkma aktivitesi sırasında geçen süreden yararlanılmıştır. Çalışmamızda Mazzone ve ark.'nı destekler şekilde çalışma grubundaki olguların başlangıca göre egzersiz sonrası NSAA skorlarında artış ve Gowers süresinde kısalma ile olumlu yönde fark bulunmuştur. Kontrol grubunda ise Gowers süresinde başlangıca göre egzersiz sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, ortalamalar incelendiğinde Gowers süresinin uzadığı tespit edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada ise yine Gowers süresinde çalışma grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Yine bu çalışmayı destekler şekilde çalışmamızda, NSAA skorları ile Gowers süresi arasında negatif yönde, kuvvetli ilişki gösterilmiştir. NSAA temel olarak ambulasyonu değerlendiren bir fonksiyonel skala olmasına rağmen, oturmaya gelme, sandalyeden ayağa kalkma, yerden kalkma gibi üst ekstremitte fonksiyonlarından etkilenen maddeler de içermektedir. Dolayısıyla rutin üst ekstremitte kuvvetlendirme

egzersizlerine oranla dinamik kol egzersizinin tıpkı el becerilerini korumada olduğu gibi hem distal hem de proksimal üst ekstremite fonksiyonlarını da daha olumlu yönde etkilediği, alt ekstremite kadar üst ekstremitenin de katıldığı günlük yaşam aktivitelerinde fonksiyonelliği ve hızı artırdığı düşünülmektedir. Bunun yanı sıra üst ekstremiteye ilişkin incelenen süreli performans test sonuçlarından T-shirt giyme süresinde çalışma grubunda başlangıç ve egzersiz sonrası fark bulunmazken, kontrol grubunda sürenin uzamış olması da, kol ergometresi ile yapılan dinamik kol egzersizinin, rutin üst ekstremite kuvvetlendirme egzersizine oranla üst ekstremite fonksiyonelliğine daha olumlu etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Grange ve diğ.'nin yazdığı bir derlemede, egzersizin uygun yoğunluk ve tip ile doğru gerçekleştirildiğinde, stres altındaki spesifik fizyolojik sistemlerin adaptasyonlarına bağlı olarak kasın, kuvvet ve endurans gibi fizyolojik kapasitesinin geliştirilebileceği bildirilmiştir (202). Aynı çalışmada, özellikle DMD'li çocuklar ve bireyler için gelişmiş kas kuvveti ve enduransının anahtar ihtiyaçlar olduğu vurgulanmıştır. Bu nedenle, düşük-orta şiddette dirençli ve aerobik egzersizin çocukların aktif yaşam şekli haline dönüştürülmesi gereği üzerinde durulurken, özellikle yüksek dirençli ve eksentrik egzersiz eğitimlerinden de uzak durulması önerilmiştir (202). Başka bir çalışmada benzer şekilde, DMD'li çocukların yaşam kalitesinin artırılması için birinci hedef olarak kas kuvveti ile kassal ve kardiyovasküler enduransın artırılması gösterilmiştir (203).

Çalışmamızda, üst ekstremite ile ilgili enduransı değerlendirmek için MEBT bilateral çevirme ve unilateral yerleştirme parametreleri ile çalışma grubunda 8 haftalık kol ergometresinde aerobik kol egzersizi çalışmasının her seansı öncesi ve sonrası ölçülen dirsek fleksiyon-ekstansiyon sayısı kullanılmıştır. Egzersiz öncesi ölçümlere göre egzersiz sonrasında çalışma grubundaki olguların her iki MEBT parametresini gerçekleştirme süresinin azalması, dakikadaki dirsek fleksiyon-ekstansiyon sayısının da 8 hafta boyunca bir platoya ulaşana kadar düzenli artması, dinamik kol egzersizi çalışmasının üst ekstremiteye ilişkin kassal enduransı arttırdığını göstermektedir. Çalışma grubundaki olguların her seans öncesi ve sonrası ölçülen dakikadaki dirsek fleksiyon-ekstansiyon sayısının başlangıca göre artması, dinamik kol egzersizinin uzun süreli etkisinin bir sonucudur.

Kontrol grubundaki olguların başlangıca göre egzersiz sonrası MEBT'nin bilateral çevirme aktivitesini gerçekleştirme süresindeki azalma, üst ekstremitte kaslarına yönelik kuvvetlendirme egzersizlerinin de kassal enduransa olumlu etkilerinin olduğunu düşündürmüştür. Literatürdeki bir derlemede, kas hastalarında aerobik egzersiz ve kuvvetlendirme egzersizi kombinasyonunun etkinliğini gösteren ikinci seviye kanıtlar bulunduğu halde, aerobik egzersiz uygulamalarının etkinliğini gösteren üçüncü seviye kanıtlar bildirilmiştir. Buna göre aerobik egzersiz ve kuvvetlendirme egzersizi nöromusküler hastalıklarda etkili bulunmuştur (49). Literatürü destekler şekilde çalışmamızda, çalışma ve kontrol grubundaki olguların gruplar arası karşılaştırmasında MEBT skorları arasında fark bulunmaması, aerobik egzersiz olan dinamik kol egzersizi ile rutin üst ekstremiteye ilişkin kuvvetlendirme egzersizlerinin her ikisinin de kassal enduransa olumlu katkılarının olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda MEBT parametrelerini gerçekleştirme süresi ile süreli performans testlerinden T-shirt giyme ve çıkarma süresi arasında pozitif yönde, kuvvetli ilişki bulunması, egzersizler ile meydana gelen endurans artışının üst ekstremiteye ilişkin günlük aktivitelerdeki performansın hızını da artırabileceğini göstermektedir. Nöromusküler hastalığa sahip bireylerde süreli performans test sonuçlarında sürenin azalması yönünde bir değişim, günlük yaşamdaki aktivitelerin daha hızlı ve dolayısıyla daha az yorucu olabileceğini düşündürmektedir. Bu da nöromusküler hastalıklar için yorgunluğu tolere etmede önemli bir kazançtır.

NMH'li bireyler egzersiz sırasında ve uykuda solunum problemleri yaşama riskine sahiptirler. Yeni başlayan uyku bozuklukları, uyandıktan sonra dinlenememişlik hissi, sabah baş ağrıları ve ortopne nöromusküler hastalığa sahip bireylerin uykuda yaşadıkları solunum problemlerinin semptomlarından (49). Fakat, solunum sıkıntısının en erken semptomları sıklıkla ilk olarak egzersiz sırasında sık ve kısa soluk alıp verme ile ortaya çıkarak egzersiz toleransını sınırlamaktadır (49). İlerleyen dönemlerde ise solunum problemleri günlük yaşam aktivitelerinde görülmeye başlamaktadır. Hastalar genellikle yorgunluk ve soluk alıp verme sıkıntısıyla başa çıkmak için bilinçsiz olarak aktivitelerini sınırlama yolunu seçmektedir. Hastalığın ileri evrelerinde solunum kas zayıflığı, hipoventilasyon ve

hiperkapniye yol açan restriktif tipte solunum problemlerine neden olmaktadır. Her ne kadar pulmoner fonksiyon testleri ile erken solunum kas tutulumu belirlenebilir olsa da, henüz restriktif tipte bir solunum bozukluğu görülmeden bile egzersiz sırasında dispne meydana gelebilmektedir. Örneğin, bazı hastalarda hastalığın ilerleyen dönemlerine kadar inspiratuar kas kuvvet ölçümleri korunabilmektedir. Ek olarak, nöromusküler hastalarda ilerleyen dönemlere kadar fonksiyonel rezidüel kapasite de normal kalma eğilimindedir (49). Bu nedenle hastalığın başlangıcından itibaren, solunum kaslarının kuvvetinin değerlendirilmesi, pulmoner fonksiyonu gösteren testler ile erken belirtilerin fark edilmesi, solunum problemlerine erken müdahale için önem taşımaktadır.

Çalışmamızda, üst ekstremiteye yönelik aerobik ve kuvvetlendirme egzersizlerinin solunum fonksiyonları üzerindeki etkisini belirlemek için, elimizdeki olanaklar doğrultusunda solunum fonksiyon testlerinden biri olan Pik Ekspiratuar Akım (PEF) kullanılmıştır. Çalışma grubundaki olgularda, ölçülen PEF değerinde başlangıca göre 8 haftalık dinamik kol egzersizi çalışması sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunurken, kontrol grubundaki olgularda fark bulunmamıştır. Bu durum, üst ekstremiteye yönelik aerobik egzersizin solunum kaslarının kuvvet ve enduransı üzerinde de olumlu etkileri olduğunu, hastaların tedavi programları düzenlenirken solunum kas kuvvetini korumak ve geliştirmek, respiratuar problemleri geciktirmek veya önlemek için solunum kaslarının çalıştırılmasının yanı sıra üst ekstremiteye yönelik verilen aerobik egzersizlerin de yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda ortaya çıkan, PEF değerleri ile T-shirt giyme süresi arasındaki negatif yöndeki kuvvetli ilişki, üst ekstremitelik fonksiyonelliği ile solunum fonksiyonları arasındaki bağlantıyı desteklerken, PedsQL çocuk formu skorları ile PEF değeri arasındaki pozitif yönde orta kuvvetteki ilişki, çocukların, solunum fonksiyonlarının, yaşam kalitelerini algılamaları üzerinde de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

DMD gibi ciddi kronik bir hastalığın varlığı, aile, bakım verenler ve hastalığı yaşayan bireyler üzerinde önemli etkiler oluşturmaktadır. Bu etkiler hastalığı taşıyan bireyler ve yakın çevresi tarafından kişisel raporlama ile belirlenerek, hastanın ve ailesinin gözünden hastalığın etkilerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır (60).

Günlük yaşamda hastalığın tedavisi ile başa çıkmanın yanında, DMD'nin klinik özellikleri ve progresyon hızı aileler üzerinde de önemli emosyonel yıkıma yol açmaktadır. Kaybetme korkusu ve ölüm düşünceleri bu ailelerde sık görülen ve acı veren deneyimleri oluşturmaktadır (60). Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi DMD'li bir çocuğa sahip olmak, beraberinde stres, anksiyete ve ciddi depresyonu getirmektedir (204-206). Yavaş ve zor hastalık süreci aile bireylerinin enerjisinin ve aile kaynaklarının tükenmesine neden olmaktadır (207). Tüm bunlar sonuçta, genel popülasyonun diğer üyelerine oranla çocuklarda daha kötü sağlık durumu, ağrı ve özre sebep olurken, çocuklar ve ebeveynlerde yüksek oranda duygu durum bozukluklarına neden olmaktadır (207).

Karaduman ve diğ.'nin serebral palsili ve nöromusküler hastalığa sahip çocukların yaşam kalitelerini Çocuk Sağlık Anketi Aile Formu 50 (CHQ-Parent Form 50)'yi kullanarak karşılaştırdıkları bir başka çalışmada, her iki kronik hastalıkta da çocukların fiziksel fonksiyonlar, emosyonel/davranışsal limitasyonlar ve rol/sosyal-fiziksel limitasyonlar alt parametrelerinden benzer puanlar aldıkları bildirilmiştir (208). Aynı çalışmada, her iki gruptaki çocukların da sosyal katılım sınırlanmalarının benzer olduğu sonucuna varılmıştır. Buna karşın; nöromusküler hastalığa sahip ailelerin, çocuklarının sağlığını daha kötü gördükleri ve çocuklarının fiziksel ve/veya psikososyal sağlıklarıyla ilgili serebral palsili çocukların ailelerine göre daha endişeli oldukları gösterilmiştir (208). Grootenhuis ve diğ.'nin, farklı musküler distrofi hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kaliteleri üzerinde yaptığı bir çalışmada, benzer yaşta sağlıklı bireylere oranla distrofi bireylerin, sağlıklı ilişkili yaşam kalitelerinin, hastalığın şiddetinden bağımsız olarak hem emosyonel hem de fiziksel yönlerden daha kötü olduğu sonucuna ulaşılmıştır (59).

Son yıllarda DMD'li çocukların yaşam kaliteleri ile ilgili yayınlanan iki önemli makalenin ilkinde, The Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)-Generic Core Scales (PedsQL-Genel Skala) kullanılarak 35 DMD'li çocuk ve ailesinin cevapları karşılaştırılmış, cevaplarda çocuklar ve aileleri arasında orta-zayıf uyum tespit edilmiştir (209). İkinci yayında, 44 DMD'li çocuk ve ailesi üzerinde The Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)-Neuromuscular Module (PedsQL-3.0 Nöromusküler Modül)'ün geçerlilik çalışması yapılmış ve bu ölçümün klinik

çalışmalarda geçerli bir sonuç ölçümü olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (210).

Çalışmamızda alışma ve kontrol grubundaki olguların başlangıca göre egzersiz programı uygulamaları sonrası yaşam kalitelerinin nasıl etkilendiğinin belirlenmesi için PedsQL-Nöromusküler Modül kullanılmıştır. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların ve ailelerinin yaşam kalitesi anketinin 3 başlıktan oluşan alt parametrelerinin skorları ve toplam skorları başlangıca göre değişmemekle birlikte, yaşam kalitesi açısından gruplar arasında da fark bulunmamıştır. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, yukarıda bahsedildiği gibi emosyonel, sosyal ve fiziksel unsurlardan etkilenebilmektedir. st ekstremiteye ilişkin günlük yaşam aktivitelerindeki sınırlanma, yaşam kalitesinin fiziksel, emosyonel ve sosyal yönlerini olumsuz yönde etkileyen önemli bir unsurdur; fakat tek unsur değildir. Bu nedenle çalışmamıza dahil edilen olguların yaşam kalitesi ile ilgili değerlendirme sonucunun başlangıç değerlendirmesine göre değişmemesi beklenen bir sonuç olarak görülmektedir.

Çalışmamızda ocukların ve ebeveynlerin PedsQL skorları arasında pozitif yönde, kuvvetli ilişki bulunması, çocukların, kendi yaşam kalitelerini ebeveynleri kadar hassas değerlendirebildiklerini düşündürmektedir. Aynı zamanda PedsQL ebeveyn formu toplam skoru ile BÜEFS arasındaki negatif yönde, orta kuvvetteki ilişki, ebeveynlerin, çocuklarının yaşam kalitelerinin çocuğun st ekstremite fonksiyonlarından da etkilendiğini düşündüğünü göstermektedir.

Sonuç olarak; çalışmamız nöromusküler hastalıklarda, özellikle de DMD'de st ekstremite fonksiyonel değerlendirmelerinin ve dinamik st ekstremite egzersiz eğitiminin önemle ele alınması gerektiğini her bakımdan ortaya koymaktadır. Nöromusküler hastalığa sahip çocuklarda egzersiz programları, çocukların katılım ve motivasyonlarını artırıcı şekilde planlanmalıdır. Kol ergometresinde gerçekleştirilen dinamik kol egzersizi, st ekstremite fonksiyonlarında gerekli sinerjistik kas aktivitesinin ve gövde desteğinin daha fazla olması nedeniyle çocuklar için izole st ekstremite kuvvetlendirme egzersizlerine oranla daha eğlenceli, kolay ve avantajlıdır. Ayrıca, ev programında verilen kuvvetlendirme egzersizlerinin uygulanması sırasında kompensatuar paternlerin ebeveynler tarafından farkedilip engellenmesi ve

etkin egzersiz yaptırılması daha zordur. Bu açıdan kompensasyonların mümkün olduğunca önlendiği standart bir oturma pozisyonunda, fizyoterapistin gözetiminde yaptırılan dinamik kol egzersizlerinin etkinliğinin daha fazla olduğu çalışmamızda gösterilmiştir.

Çalışmamızın en önemli sonuçlarından biri de sistematik ve dinamik üst ekstremitte çalışmasının ambulasyon ve solunum skorlarına etkisidir. Ortaya çıkan sonuçlar üst ekstremitte çalışması ile de hastaların fonksiyonel seviyesinin korunması ve geliştirilmesinin mümkün olabileceği gösterilmiştir. Dinamik kol egzersizlerinin genel ambulasyon seviyesi ve solunum fonksiyonları üzerindeki beklenenden fazla olumlu etkileri de göz önüne alındığında, DMD'li hastaların günlük egzersiz programlarında, hastalıklarının en erken dönemlerinden itibaren aerobik üst ekstremitte egzersizlerinin yer alması gerektiği düşünülmektedir. Böylece DMD'nin ilerleyen devrelerinde ortaya çıkabilecek komplikasyonların geciktirilmesi, çocukların yaşam kalitesinin korunması ve geliştirilmesinde dinamik kol egzersizlerinin de etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

LİMİTASYONLAR

Çalışmamıza dahil edilen olgu sayısının, bazı değerlendirmelerin etkinliğini göstermede yetersiz kaldığı düşünülmektedir. Dinamik kol egzersizlerinin solunum fonksiyonları üzerine etkisinin imkanlar doğrultusunda yalnızca PEF ile değerlendirilebilmiş olması ve diğer solunum fonksiyon testlerinin uygulanamamış olması, çalışmanın diğer bir limitasyonu olarak görülmektedir.

Çalışmada üst ekstremitteyi değerlendirmek amacıyla birden fazla test kullanılmış olması çalışmanın limitasyonlarından biri olarak değerlendirilebilir. Nöromusküler hastalıklarda üst ekstremitteyi değerlendiren standardize testlerin eksikliği böyle bir zorunluluğu beraberinde getirmiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Duchenne Musküler Distrofi’li hastalarda, üst ekstremitte dinamik egzersizinin, üst ekstremitte enduransı, fonksiyonel becerileri ve genel performans üzerine etkisini incelemek amacıyla planladığımız çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Üst ekstremitteye yönelik dinamik kol egzersizinin, kas kuvvetinde önemli bir değişim olmaksızın kassal endurans, günlük yaşam aktivitelerindeki performans, kol fonksiyonları, el becerileri ve genel ambulasyon durumu ile solunum fonksiyonları üzerinde olumlu yönde etkili olduğu bulunmuştur.
2. Üst ekstremitteye yönelik kuvvetlendirme egzersizlerinin, kavrama kuvveti ve enduransta artış sağlasa da elle ilgili fonksiyonel beceriler üzerinde, kol fonksiyonlarında, genel ambulasyon durumu, günlük yaşam aktivitelerindeki performans ve solunum fonksiyonları üzerinde etkili olmadığı bulunmuştur.
3. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların toplam üst ekstremitte ve gövde kas kuvvetlerinde 8 haftalık egzersiz çalışması boyunca kayıp görülmemesi ve kuvvetin korunmuş olması, progresif kas zayıflığı ile karakterize DMD hastalığı için egzersizin olumlu bir etkisinin oluştuğunu göstermektedir.
4. Kol ergometresinde yaptırılan dinamik kol egzersizi gibi proksimal kasların daha aktif çalıştığı bir egzersiz tipinin, DMD’li çocuklarda distal kaslarda da kas kuvvetinin, el beceri ve fonksiyonlarının korunmasına yardımcı olabileceği, fakat kuvvet artışı sağlamayacağı bulunmuştur. Aynı zamanda dinamik kol egzersizinin, alt ekstremitte kadar üst ekstremitenin de katıldığı, proksimal kasların aktif olarak kullanıldığı günlük yaşam aktivitelerinde fonksiyonelliği ve hızı da artırdığı gösterilmiştir.
5. Literatürde, Brooke Üst Ekstremitte Fonksiyonel Sınıflandırması dışında nöromusküler hastalıklara özel üst ekstremitte fonksiyonel değerlendirmesi bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, egzersizlerin etkinliğini araştırmada, başka farklı hastalıklarda kullanılan üst ekstremitte fonksiyonel testlerinden yararlanılmıştır. Bunlardan, Serebral palsili çocukların el becerilerini değerlendirmek için geliştirilmiş olan MACS el becerisi ölçeğinin

ve hemiplejik hastaların kol fonksiyonlarını değerlendirmek için geliştirilmiş olan ARAT kol fonksiyon değerlendirmesinin, DMD'li çocukların el becerilerini ve üst ekstremitte fonksiyonlarını değerlendirmede ve minimal farkları ortaya koymada yetersiz kaldığı görülmüştür.

6. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Nöromusküler Hastalıklar Ünitesi tarafından geliştirilen ve tez çalışmamız kapsamında ilk kez kullanılan Kol Elevasyon Değerlendirmesi (KED) ölçeğinin sonuçları, kol ergometre çalışmasının günlük yaşamda kol elevasyonu gerektiren aktivitelerdeki gelişmeyi göstermiştir. Bunun yanı sıra olguların kol elevasyon aktivitesini daha az kompensasyonla yapabildikleri belirlenmiştir. Düzenli dinamik egzersizle elde edilen bu sonuçlar, DMD'li çocukların günlük yaşamda daha az efor sarfederek aktivitelerini sürdürmelerini sağlayacaklarını göstermektedir.
7. KED ölçeğinin NSAA gibi DMD'li çocukların ambulasyon durumlarını belirlemede geçerli ve güvenilir bulunmuş bir ölçek ile olan pozitif yönde, kuvvetli ilişkisi ise DMD'li çocukların genel ambulasyon durumunun üst ekstremitte fonksiyonlarından etkilenebileceğini ve klinik pratikte üst ekstremitte hareketlerinin değerlendirilmesinin bile çocuğun ambulasyon durumu ile ilgili bilgi verebileceğini düşündürmektedir.
8. KED ölçeğinin, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapıldıktan sonra, nöromusküler hastalığa sahip bireylere özel geliştirilen bir üst ekstremitte hareket değerlendirme skalası olarak literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.
9. Çalışmamızda etkinliği araştırılan her iki egzersiz tipinin de (dinamik kol egzersizi ile üst ekstremitteye ilişkin kuvvetlendirme egzersizleri) kassal enduransa olumlu katkılarının olduğu gösterilmiştir. Egzersizler ile meydana gelen endurans artışının üst ekstremitteye ilişkin günlük aktivitelerdeki performansın hızını da artırarak nöromusküler hastalıklar için yorgunluğu tolere etmede önemli bir kazanç sağlayabileceği düşünülmektedir.
10. Çalışmamızda üst ekstremitteye yönelik aerobik egzersizin solunum kaslarının kuvvet ve enduransı üzerinde olumlu etkileri olduğu, hastaların tedavi programları düzenlenirken solunum kas kuvvetini korumak ve geliştirmek,

respiratuar problemleri geciktirmek veya önlemek için solunum kaslarının çalıştırılmasının yanı sıra üst ekstremiteye yönelik verilen aerobik egzersizlerin de yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak; çalışmamız DMD'de henüz üst ekstremitte fonksiyonlarında ciddi kayıpların görülmediği erken dönemlerden itibaren üst ekstremitte fonksiyonlarının ayrıntılı değerlendirilmesinin ve bu fonksiyonları korumak ve/veya geliştirmeye yönelik egzersiz eğitimlerine başlanmasının önemini ortaya koymaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D.J., Case, L.E., Clemens, P.R., Cripe, L. ve diğerleri. (2010) Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*, 9 (1), 77-93.
2. van Essen, A.J., Busch, H.F., te Meerman, G.J.,ten Kate, L.P. (1992) Birth and population prevalence of Duchenne muscular dystrophy in The Netherlands. *Hum Genet*, 88 (3), 258-266.
3. Drousiotou, A., Ioannou, P., Georgiou, T., Mavrikiou, E., Christopoulos, G., Kyriakides, T. ve diğerleri. (1998) Neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy: a novel semiquantitative application of the bioluminescence test for creatine kinase in a pilot national program in Cyprus. *Genet Test*, 2 (1), 55-60.
4. Bradley, D., Parsons, E. (1998) Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Semin Neonatol* 3,27-34.
5. Emery, A.E. (1991) Population frequencies of inherited neuromuscular diseases-a world survey. *Neuromuscul Disord* 1,19-29.
6. Hsu, J.D.,Furumasu, J. (1993) Gait and posture changes in the Duchenne muscular dystrophy child. *Clin Orthop Relat Res* (288), 122-125.
7. Jansen, M., de Groot, I.J., van Alfen, N.,Geurts, A. (2010) Physical training in boys with Duchenne Muscular Dystrophy: the protocol of the No Use is Disuse study. *BMC Pediatr*, 10, 55.
8. Biggar, W.D., Harris, V.A., Eliasoph, L.,Alman, B. (2006) Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul Disord*, 16 (4), 249-255.
9. Hoffman, E.P., Brown, R.H.,Kunkel, L.M. (1992) Dystrophin: the protein product of the Duchene muscular dystrophy locus. 1987. *Biotechnology*, 24, 457-466.
10. Kanagawa, M.,Toda, T. (2006) The genetic and molecular basis of muscular dystrophy: roles of cell-matrix linkage in the pathogenesis. *J Hum Genet*, 51 (11), 915-926.

11. Bartels, B., Pangalila, R.F., Bergen, M.P., Cobben, N.A., Stam, H.J.,Roebroek, M.E. (2011) Upper limb function in adults with Duchenne muscular dystrophy. *J Rehabil Med*, 43 (9), 770-775.
12. McDonald, C.M. (2002) Physical activity, health impairments, and disability in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil*, 81 (11 Suppl), S108-120.
13. Roland, E.H. (2000) Muscular dystrophy. *Pediatr Rev*, 21 (7), 233-237; quiz 238.
14. Emery, A.E. (1991) Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey. *Neuromuscul Disord*, 1 (1), 19-29.
15. Emery, A.E., Muntoni, F. (2003). Duchenne muscular dystrophy. Oxford: Oxford University Press.
16. Essex, C.,Roper, H. (2001) Lesson of the week: late diagnosis of Duchenne's muscular dystrophy presenting as global developmental delay. *BMJ*, 323 (7303), 37-38.
17. Manzur, A.Y.,Muntoni, F. (2009) Diagnosis and new treatments in muscular dystrophies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80 (7), 706-714.
18. Eagle, M., Bourke, J., Bullock, R., Gibson, M., Mehta, J., Giddings, D. ve diğeri. (2007) Managing Duchenne muscular dystrophy--the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord*, 17 (6), 470-475.
19. Kohler, M., Clarenbach, C.F., Bahler, C., Brack, T., Russi, E.W.,Bloch, K.E. (2009) Disability and survival in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80 (3), 320-325.
20. Muntoni, F., Torelli, S.,Ferlini, A. (2003) Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol*, 2 (12), 731-740.
21. Yiu, E.M.,Kornberg, A.J. (2008) Duchenne muscular dystrophy. *Neurol India*, 56 (3), 236-247.
22. Aartsma-Rus, A., Van Deutekom, J.C., Fokkema, I.F., Van Ommen, G.J.,Den Dunnen, J.T. (2006) Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve*, 34 (2), 135-144.

23. Beggs, A.H., Koenig, M., Boyce, F.M., Kunkel, L.M. (1990) Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction. *Hum Genet*, 86 (1), 45-48.
24. Liechti-Gallati, S., Koenig, M., Kunkel, L.M., Frey, D., Boltshauser, E., Schneider, V. ve diğeri. (1989) Molecular deletion patterns in Duchenne and Becker type muscular dystrophy. *Hum Genet*, 81 (4), 343-348.
25. Roberts, R.G., Gardner, R.J., Bobrow, M. (1994) Searching for the 1 in 2,400,000: a review of dystrophin gene point mutations. *Hum Mutat*, 4 (1), 1-11.
26. Guglieri, M., Bushby, K.. (2011) Recent developments in the management of Duchenne muscular dystrophy. *Paeditrics and Child Health* 21 (11).
27. Korones, D.N., Brown, M.R., Palis, J. (2001) "Liver function tests" are not always tests of liver function. *Am J Hematol*, 66 (1), 46-48.
28. Rosalki, S.B. (1989) Serum enzymes in disease of skeletal muscle. *Clin Lab Med*, 9 (4), 767-781.
29. Gatta, V., Scarciolla, O., Gaspari, A.R., Palka, C., De Angelis, M.V., Di Muzio, A. ve diğeri. (2005) Identification of deletions and duplications of the DMD gene in affected males and carrier females by multiple ligation probe amplification (MLPA). *Hum Genet*, 117 (1), 92-98.
30. Chamberlain, J.S., Gibbs, R.A., Ranier, J.E., Nguyen, P.N., Caskey, C.T. (1988) Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification. *Nucleic Acids Res*, 16 (23), 11141-11156.
31. Jones, H., De Vivo, D. C., Darras, B. T.. (2003). Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence. A clinician's approach. Oxford: Butterworth-Heinemann.
32. Bell, C.D., Conen, P.E. (1967) Change in fiber size in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*, 17 (9), 902-913.
33. Hoffman, E.P., Fischbeck, K.H., Brown, R.H., Johnson, M., Medori, R., Loike, J.D. ve diğeri. (1988) Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. *N Engl J Med*, 318 (21), 1363-1368.

34. Nicholson, L.V., Johnson, M.A., Bushby, K.M., Gardner-Medwin, D., Curtis, A., Ginjaar, I.B. ve diğerleri. (1993) Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 1. Trends across the clinical groups. *J Med Genet*, 30 (9), 728-736.
35. Arahata, K., Ishihara, T., Kamakura, K., Tsukahara, T., Ishiura, S., Baba, C. ve diğerleri. (1989) Mosaic expression of dystrophin in symptomatic carriers of Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med*, 320 (3), 138-142.
36. Hoogerwaard, E.M., Ginjaar, I.B., Bakker, E., de Visser, M. (2005) Dystrophin analysis in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neurology*, 65 (12), 1984-1986.
37. Dubowitz, V. (1995). *Muscle Disorders in Childhood*: W. B. Saunders Company Ltd..
38. Chris, K. (2006) *Observational Gait Analysis (Clinical Gait Analysis Theory and Practise)*. Elsevier Churchill Livingstone Pubs, 2 (14), 145-190.
39. James WV, O.J. (1984) Upper Limb weakness in children with Duchenne muscular dystrophy-a neglected problem. *Prosthetics and Orthotics International*, 8, 111-113.
40. McDonald, C.M., Abresch, R.T., Carter, G.T., Fowler, W.M., Jr., Johnson, E.R., Kilmer, D.D. ve diğerleri. (1995) Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil*, 74 (5 Suppl), S70-92.
41. Quinlivan, R., Roper, H., Davie, M., Shaw, N.J., McDonagh, J., Bushby, K. (2005) Report of a Muscular Dystrophy Campaign funded workshop Birmingham, UK, January 16th 2004. Osteoporosis in Duchenne muscular dystrophy; its prevalence, treatment and prevention. *Neuromuscul Disord*, 15 (1), 72-79.
42. Vestergaard, P., Glerup, H., Steffensen, B.F., Rejnmark, L., Rahbek, J., Mosekilde, L. (2001) Fracture risk in patients with muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *J Rehabil Med*, 33 (4), 150-155.
43. Zwarts, M.J., Bleijenberg, G., van Engelen, B.G. (2008) Clinical neurophysiology of fatigue. *Clin Neurophysiol*, 119 (1), 2-10.

44. Schillings, M.L., Kalkman, J.S., Janssen, H.M., van Engelen, B.G., Bleijenberg, G., Zwarts, M.J.. (2007) Experienced and physiological fatigue in neuromuscular disorders. *Clin Neurophysiol*, 118, 292-300.
45. Belanger, A.Y., Noel, G.,Cote, C. (1991) A comparison of contractile properties in the preferred and nonpreferred leg in a mixed sample of dystrophic patients. *Am J Phys Med Rehabil*, 70 (4), 201-205.
46. Granchelli, J.A., Pollina, C.,Hudecki, M.S. (2000) Pre-clinical screening of drugs using the mdx mouse. *Neuromuscul Disord*, 10 (4-5), 235-239.
47. Lim, J.H., Kim, D.Y.,Bang, M.S. (2004) Effects of exercise and steroid on skeletal muscle apoptosis in the mdx mouse. *Muscle Nerve*, 30 (4), 456-462.
48. Dunn, J.F., Tracey, I.,Radda, G.K. (1993) Exercise metabolism in Duchenne muscular dystrophy: a biochemical and [31P]-nuclear magnetic resonance study of mdx mice. *Proc Biol Sci*, 251 (1332), 201-206.
49. Aboussouan, L.S. (2009) Mechanisms of exercise limitation and pulmonary rehabilitation for patients with neuromuscular disease. *Chron Respir Dis*, 6 (4), 231-249.
50. Phillips, M.F., Quinlivan, R.C., Edwards, R.H.,Calverley, P.M. (2001) Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med*, 164 (12), 2191-2194.
51. Rideau, Y., Jankowski, L.W.,Grellet, J. (1981) Respiratory function in the muscular dystrophies. *Muscle Nerve*, 4 (2), 155-164.
52. Bushby, K., Bourke, J., Bullock, R., Eagle, M., Gibson, M., Quinby, J.. (2005) The multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy. *Current Paediatrics*, 15, 292-300.
53. Chenard, A.A., Becane, H.M., Tertrain, F., de Kermadec, J.M.,Weiss, Y.A. (1993) Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, significance and prognosis. *Neuromuscul Disord*, 3 (3), 201-206.
54. Nigro, G., Comi, L.I., Politano, L.,Bain, R.J. (1990) The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol*, 26 (3), 271-277.
55. Eiser, C.,Morse, R. (2001) A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Arch Dis Child*, 84 (3), 205-211.

56. Bothwell, J.E., Dooley, J.M., Gordon, K.E., MacAuley, A., Camfield, P.R., MacSween, J. (2002) Duchenne muscular dystrophy--parental perceptions. *Clin Pediatr (Phila)*, 41 (2), 105-109.
57. Gibson, B. (2001) Long-term ventilation for patients with Duchenne muscular dystrophy: physicians' beliefs and practices. *Chest*, 119 (3), 940-946.
58. Abresch, R.T., Seyden, N.K., Wineinger, M.A. (1998) Quality of life. Issues for persons with neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 9 (1), 233-248.
59. Grootenhuis, M.A., de Boone, J., van der Kooi, A.J. (2007) Living with muscular dystrophy: health related quality of life consequences for children and adults. *Health Qual Life Outcomes*, 5, 31.
60. Baiardini, I., Minetti, C., Bonifacino, S., Porcu, A., Klersy, C., Petralia, P. ve diğeri. (2011) Quality of life in Duchenne muscular dystrophy: the subjective impact on children and parents. *J Child Neurol*, 26 (6), 707-713.
61. Karaduman, A., Yılmaz, Ö., Tüzün, E.H., Günel, M.K., Aras, B., Mutlu, A., Tarsuslu, T., Aras, Ö.. (2010) A comparison of quality of life in children with cerebral palsy and neuromuscular diseases. *Fizyoterapi Rehabilitasyon*, 21 (1), 3-10.
62. Eagle, M. (2002) Report on the muscular dystrophy campaign workshop: exercise in neuromuscular diseases Newcastle, January 2002. *Neuromuscul Disord*, 12 (10), 975-983.
63. Bar-or, O., Rowland, T.W. (2004) Neuromuscular and musculoskeletal diseases. Pediatric Exercise Medicine From Physiology Principles to Health Care Application. *Human Kinetics*, 269-303.
64. Moxley, R.T., 3rd, Ashwal, S., Pandya, S., Connolly, A., Florence, J., Mathews, K. ve diğeri. (2005) Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, 64 (1), 13-20.
65. Angelini, C. (2007) The role of corticosteroids in muscular dystrophy: a critical appraisal. *Muscle Nerve*, 36 (4), 424-435.

66. King, W.M., Ruttencutter, R., Nagaraja, H.N., Matkovic, V., Landoll, J., Hoyle, C. ve diğerleri. (2007) Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*, 68 (19), 1607-1613.
67. Fenichel, G.M., Florence, J.M., Pestronk, A., Mendell, J.R., Moxley, R.T., 3rd, Griggs, R.C. ve diğerleri. (1991) Long-term benefit from prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*, 41 (12), 1874-1877.
68. Bonifati, M.D., Ruzza, G., Bonometto, P., Berardinelli, A., Gorni, K., Orcesi, S. ve diğerleri. (2000) A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, 23 (9), 1344-1347.
69. Yilmaz, O., Karaduman, A., Topaloglu, H. (2004) Prednisolone therapy in Duchenne muscular dystrophy prolongs ambulation and prevents scoliosis. *Eur J Neurol*, 11, 541-544.
70. Cyrulnik, S.E., Fee, R.J., Batchelder, A., Kiefel, J., Goldstein, E., Hinton, V.J. (2008) Cognitive and adaptive deficits in young children with Duchenne muscular dystrophy (DMD). *J Int Neuropsychol Soc*, 14 (5), 853-861.
71. Green, J.M., Murton, F.E. (1996) Diagnosis of Duchenne muscular dystrophy: parents' experiences and satisfaction. *Child Care Health Dev*, 22 (2), 113-128.
72. Nereo, N.E., Fee, R.J., Hinton, V.J. (2003) Parental stress in mothers of boys with duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Psychol*, 28 (7), 473-484.
73. Poysky, J., Behavior in, D.M.D.S.G. (2007) Behavior patterns in Duchenne muscular dystrophy: report on the Parent Project Muscular Dystrophy behavior workshop 8-9 of December 2006, Philadelphia, USA. *Neuromuscul Disord*, 17 (11-12), 986-994.
74. Hendriksen, J.G., Poysky, J.T., Schrans, D.G., Schouten, E.G., Aldenkamp, A.P., Vles, J.S. (2009) Psychosocial adjustment in males with Duchenne muscular dystrophy: psychometric properties and clinical utility of a parent-report questionnaire. *J Pediatr Psychol*, 34 (1), 69-78.
75. Brooke, M.H., Fenichel, G.M., Griggs, R.C., Mendell, J.R., Moxley, R., Florence, J. ve diğerleri. (1989) Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology*, 39 (4), 475-481.

76. Johnson, E.W. (1977) Walter J. Zeiter Lecture: pathokinesiology of Duchenne muscular dystrophy: implications for management. *Arch Phys Med Rehabil*, 58 (1), 4-7.
77. Sutherland, D.H., Olshen, R., Cooper, L., Wyatt, M., Leach, J., Mubarak, S. ve diğeri. (1981) The pathomechanics of gait in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*, 23 (1), 3-22.
78. Archibald, K.C., Vignos, P.J., Jr. (1959) A study of contractures in muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil*, 40 (4), 150-157.
79. Johnson, E.R., Fowler, W.M., Jr., Lieberman, J.S. (1992) Contractures in neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 73 (9), 807-810.
80. Dubowitz, V. (1964) Progressive Muscular Dystrophy: Prevention of Deformities. *Clin Pediatr (Phila)*, 3, 323-328.
81. Dubowitz, V. (1977) Prevention of deformities. *Isr J Med Sci*, 13 (2), 183-188.
82. Fowler, W.M., Jr. (1982) Rehabilitation management of muscular dystrophy and related disorders: II. Comprehensive care. *Arch Phys Med Rehabil*, 63 (7), 322-328.
83. Vignos, P.J., Jr. (1983) Physical models of rehabilitation in neuromuscular disease. *Muscle Nerve*, 6 (5), 323-338.
84. Siegel, I.M., Weiss, L.A. (1982) Postural substitution in Duchenne's muscular dystrophy. *JAMA*, 247 (5), 584.
85. Vignos, P.J., Wagner, M.B., Karlinchak, B., Katirji, B. (1996) Evaluation of a program for long-term treatment of Duchenne muscular dystrophy. Experience at the University Hospitals of Cleveland. *J Bone Joint Surg Am*, 78 (12), 1844-1852.
86. Vignos, P.J. (1968) Rehabilitation in progressive muscular dystrophy. *Rehabilitation and medicine*.
87. Hyde, S.A., Fillytrup, I., Glent, S., Kroksmark, A.K., Salling, B., Steffensen, B.F. ve diğeri. (2000) A randomized comparative study of two methods for controlling Tendo Achilles contracture in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 10 (4-5), 257-263.

88. Scott, O.M., Hyde, S.A., Goddard, C., Dubowitz, V. (1981) Prevention of deformity in Duchenne muscular dystrophy. A prospective study of passive stretching and splintage. *Physiotherapy*, 67 (6), 177-180.
89. McDonald, C.M. (1998) Limb contractures in progressive neuromuscular disease and the role of stretching, orthotics, and surgery. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 9 (1), 187-211.
90. Siegel, I.M. (1975) Plastic-molded knee-ankle-foot orthoses in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil*, 56 (7), 322.
91. Bakker, J.P., De Groot, I.J., De Jong, B.A., Van Tol-De Jager, M.A., Lankhorst, G.J. (1997) Prescription pattern for orthoses in The Netherlands: use and experience in the ambulatory phase of Duchenne muscular dystrophy. *Disabil Rehabil*, 19 (8), 318-325.
92. Bakker, J.P., de Groot, I.J., Beckerman, H., de Jong, B.A., Lankhorst, G.J. (2000) The effects of knee-ankle-foot orthoses in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: review of the literature. *Clin Rehabil*, 14 (4), 343-359.
93. Miller, G., Dunn, N. (1982) An outline of the management and prognosis of Duchenne muscular dystrophy in Western Australia. *Aust Paediatr J*, 18 (4), 277-282.
94. Vignos, P.J., Jr., Watkins, M.P. (1966) The effect of exercise in muscular dystrophy. *JAMA*, 197 (11), 843-848.
95. de Lateur, B.J., Giacony, R.M. (1979) Effect on maximal strength of submaximal exercise in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med*, 58 (1), 26-36.
96. Fowler, W.M., Jr. (1984) Importance of overwork weakness. *Muscle Nerve*, 7 (6), 496-499.
97. Armstrong, R.B., Warren, G.L., Warren, J.A. (1991) Mechanisms of exercise-induced muscle fibre injury. *Sports Med*, 12 (3), 184-207.
98. Fowler, W.M., Jr. (2002) Role of physical activity and exercise training in neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil*, 81 (11 Suppl), S187-195.
99. Sockolov, R., Irwin, B., Dressendorfer, R.H., Bernauer, E.M. (1977) Exercise performance in 6-to-11-year-old boys with Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil*, 58 (5), 195-201.

100. Petrof, B.J. (1998) The molecular basis of activity-induced muscle injury in Duchenne muscular dystrophy. *Mol Cell Biochem*, 179 (1-2), 111-123.
101. Ansved, T. (2003) Muscular dystrophies: influence of physical conditioning on the disease evolution. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6,435-439.
102. Allen, D.G. (2001) Eccentric muscle damage: mechanisms of early reduction of force. *Acta Physiol Scand*, 171 (3), 311-319.
103. Eagle, M., Baudouin, S.V., Chandler, C., Giddings, D.R., Bullock, R., Bushby, K. (2002) Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord*, 12 (10), 926-929.
104. Garrod, P., Eagle, M., Jardine, P.E., Bushby, K., Straub, V. (2008) Myoglobinuria in boys with Duchenne muscular dystrophy on corticosteroid therapy. *Neuromuscul Disord*, 18 (1), 71-73.
105. Kaczar, J.J., Hall J.E., Payne, E., Tarnopolsky, M.A.. (2007) Low intensity training decreases markers of oxidative stress in skeletal muscle of mdx mice. *Free Radic Biol Med*, 43, 145-154.
106. Hayes, A., Williams, D.A. (1996) Beneficial effects of voluntary wheel running on the properties of dystrophic mouse muscle. *J Appl Physiol*, 80 (2), 670-679.
107. Webster, C., Silberstein, L., Hays, A.P., Blau, H.M. (1988) Fast muscle fibers are preferentially affected in Duchenne muscular dystrophy. *Cell*, 52 (4), 503-513.
108. Pellegrini, N., Pelletier, A., Orlikowski, D., Lolierou, C., Ruquet, M., Raphael, J.C. ve diğ erleri. (2007) Hand versus mouth for call-bell activation by DMD and Becker patients. *Neuromuscul Disord*, 17 (7), 532-536.
109. Pellegrini, N., Guillon, B., Prigent, H., Pellegrini, M., Orlikovski, D., Raphael, J.C. ve diğ erleri. (2004) Optimization of power wheelchair control for patients with severe Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 14 (5), 297-300.
110. Rideau, Y., Duport, G., Delaubier, A., Guillou, C., Renardel-Irani, A., Bach, J.R. (1995) Early treatment to preserve quality of locomotion for children with Duchenne muscular dystrophy. *Semin Neurol*, 15 (1), 9-17.

111. Forst, J., Forst, R. (1999) Lower limb surgery in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 9 (3), 176-181.
112. Scher, D.M., Mubarak, S.J. (2002) Surgical prevention of foot deformity in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop*, 22 (3), 384-391.
113. Sussman, M. (2002) Duchenne muscular dystrophy. *J Am Acad Orthop Surg*, 10 (2), 138-151.
114. Shapiro, F. (2003). Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence: a clinician's approach. Orthopedic treatment (s. 1259-1263). Amsterdam/Boston: Butterworth-Heinemann
115. Siegel, I.M., Miller, J.E., Ray, R.D. (1968) Subcutaneous lower limb tenotomy in the treatment of pseudohypertrophic muscular dystrophy. Description of technique and presentation of twenty-one cases. *J Bone Joint Surg Am*, 50 (7), 1437-1443.
116. Smith, S.E., Green, N.E., Cole, R.J., Robison, J.D., Fenichel, G.M. (1993) Prolongation of ambulation in children with Duchenne muscular dystrophy by subcutaneous lower limb tenotomy. *J Pediatr Orthop*, 13 (3), 336-340.
117. Smith, A.D., Koreska, J., Moseley, C.F. (1989) Progression of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Am*, 71 (7), 1066-1074.
118. Alman, B.A., Raza, S.N., Biggar, W.D. (2004) Steroid treatment and the development of scoliosis in males with Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Am*, 86-A (3), 519-524.
119. Talim, B., Malaguti, C., Gnudi, S., Politano, L., Merlini, L. (2002) Vertebral compression in Duchenne muscular dystrophy following deflazacort. *Neuromuscul Disord*, 12 (3), 294-295.
120. Bothwell, J.E., Gordon, K.E., Dooley, J.M., MacSween, J., Cummings, E.A., Salisbury, S. (2003) Vertebral fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Clin Pediatr (Phila)*, 42 (4), 353-356.
121. Velasco, M.V., Colin, A.A., Zurakowski, D., Darras, B.T., Shapiro, F. (2007) Posterior spinal fusion for scoliosis in Duchenne muscular dystrophy diminishes the rate of respiratory decline. *Spine (Phila Pa 1976)*, 32 (4), 459-465.

122. Shapiro, F., Sethna, N., Colan, S., Wohl, M.E., Specht, L. (1992) Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy: a multidisciplinary approach. *Muscle Nerve*, 15 (5), 604-614.
123. Heller, K.D., Wirtz, D.C., Siebert, C.H., Forst, R. (2001) Spinal stabilization in Duchenne muscular dystrophy: principles of treatment and record of 31 operative treated cases. *J Pediatr Orthop B*, 10 (1), 18-24.
124. Biggar, W.D., Bachrach, L.K., Henderson, R.C., Kalkwarf, H., Plotkin, H., Wong, B.L. (2005) Bone health in Duchenne muscular dystrophy: a workshop report from the meeting in Cincinnati, Ohio, July 8, 2004. *Neuromuscul Disord*, 15 (1), 80-85.
125. McDonald, D.G.M., Kinali, M., Gallagher, A.C. (2002) Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 44, 695-698.
126. Gomez-Merino, E., Bach, J.R. (2002) Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. *Am J Phys Med Rehabil*, 81 (6), 411-415.
127. Niranjana, V., Bach, J.R. (1998) Noninvasive management of pediatric neuromuscular ventilatory failure. *Crit Care Med*, 26 (12), 2061-2065.
128. Tzeng, A.C., Bach, J.R. (2000) Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest*, 118 (5), 1390-1396.
129. American Academy of Pediatrics Section on, C., Cardiac, S. (2005) Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics*, 116 (6), 1569-1573.
130. de Kermadec, J.M., Becane, H.M., Chenard, A., Tertrain, F., Weiss, Y. (1994) Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: an echocardiographic study. *Am Heart J*, 127 (3), 618-623.
131. Moriuchi, T., Kagawa, N., Mukoyama, M., Hizawa, K. (1993) Autopsy analyses of the muscular dystrophies. *Tokushima J Exp Med*, 40 (1-2), 83-93.
132. Bushby, K., Muntoni, F., Bourke, J.P. (2003) 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord*, 13 (2), 166-172.

133. McNally, E.M. (2007) New approaches in the therapy of cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Annu Rev Med*, 58, 75-88.
134. Duboc, D., Meune, C., Lerebours, G., Devaux, J.Y., Vaksmann, G., Becane, H.M. (2005) Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol*, 45 (6), 855-857.
135. Cyrulnik, S.E., Fee, R.J., De Vivo, D.C., Goldstein, E., Hinton, V.J. (2007) Delayed developmental language milestones in children with Duchenne's muscular dystrophy. *J Pediatr*, 150 (5), 474-478.
136. Guglieri, M., Bushby, K. (2010) Molecular treatments in Duchenne muscular dystrophy. *Curr Opin Pharmacol*, 10 (3), 331-337.
137. Alter, J., et al.. (2006) Systemic delivery of morpholino oligonucleotide restores dystrophin expression bodywide and improves dystrophic pathology. *Nat Med* 12, 175-177.
138. van Deutekom, J.C., Janson, A.A., Ginjaar, I.B., Frankhuizen, W.S., Aartsma-Rus, A., Bremmer-Bout, M. ve diğeri. (2007) Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. *N Engl J Med*, 357 (26), 2677-2686.
139. Wilton, S. (2007) PTC124, nonsense mutations and Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 17 (9-10), 719-720.
140. Barton-Davis, E.R., Cordier, L., Shoturma, D.I., Leland, S.E., Sweeney, H.L. (1999) Aminoglycoside antibiotics restore dystrophin function to skeletal muscles of mdx mice. *J Clin Invest*, 104 (4), 375-381.
141. Wagner, K.R., Hamed, S., Hadley, D.W., Gropman, A.L., Burstein, A.H., Escolar, D.M. ve diğeri. (2001) Gentamicin treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy due to nonsense mutations. *Ann Neurol*, 49 (6), 706-711.
142. Hirawat, S., Welch, E.M., Elfring, G.L., Northcutt, V.J., Paushkin, S., Hwang, S. ve diğeri. (2007) Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PTC124, a nonaminoglycoside nonsense mutation suppressor, following single- and multiple-dose administration to healthy male and female adult volunteers. *J Clin Pharmacol*, 47 (4), 430-444.

143. Brooke, M.H., Griggs, R.C., Mendell, J.R., Fenichel, G.M., Shumate, J.B.,Pellegrino, R.J. (1981) Clinical trial in Duchenne dystrophy. I. The design of the protocol. *Muscle Nerve*, 4 (3), 186-197.
144. Marchesi, C., Main, M., Kinali, M., Muntoni, F. (2008) Correlation of hand-held myometry with alternative methods of assessment of muscle strength and function in DMD patients,. *Abstracts/Neuromuscul Disord*, 18, 724-833.
145. Turner, N., Ferguson, K., Mobley, B.W., Riemann, B.,Davies, G. (2009) Establishing normative data on scapulothoracic musculature using handheld dynamometry. *J Sport Rehabil*, 18 (4), 502-520.
146. Scott, O.M., Hyde, S.A., Goddard, C.,Dubowitz, V. (1982) Quantitation of muscle function in children: a prospective study in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, 5 (4), 291-301.
147. Assal, M., Shofer, J.B., Rohr, E., Price, R., Czerniecki, J.,Sangeorzan, B.J. (2003) Assessment of an electronic goniometer designed to measure equinus contracture. *J Rehabil Res Dev*, 40 (3), 235-239.
148. Torres, C., Moxley, R.T.,Griggs, R.C. (1983) Quantitative testing of handgrip strength, myotonia, and fatigue in myotonic dystrophy. *J Neurol Sci*, 60 (1), 157-168.
149. Kurillo, G., Zupan, A.,Bajd, T. (2004) Force tracking system for the assessment of grip force control in patients with neuromuscular diseases. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 19 (10), 1014-1021.
150. Eliasson, A.C., Krumlinde-Sundholm, L., Rosblad, B., Beckung, E., Arner, M., Ohrvall, A.M. ve diğ erleri. (2006) The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol*, 48 (7), 549-554.
151. Akpınar, P., Tezel, C.G., Eliasson, A.C.,Icagasioglu, A. (2010) Reliability and cross-cultural validation of the Turkish version of Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy. *Disabil Rehabil*, 32 (23), 1910-1916.
152. Lyle, R.C. (1981) A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *Int J Rehabil Res*, 4 (4), 483-492.

153. Yozbatiran, N., Der-Yeghiaian, L., Cramer, S.C. (2008) A standardized approach to performing the action research arm test. *Neurorehabil Neural Repair*, 22 (1), 78-90.
154. Lavasseur M, D., J., Tribble, D.S.. (2007) Comparing the disability creation process and international of functioning, disability and health models. *Canadian Journal of Occupational Therapy*, 74, 233-241.
155. Van der Schouw, Y.T., Van der Beld, W.A., Van der Sanden, G.A.C., Binkhorst, R.A., Gabrieels, F.J.M., Berbeek, A.L.M.. (1993) Item assessment in the development of a diagnostic motor performance test for myopathy in children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 35, 608-613.
156. Vandervelde, L., Van den Bergh, P.Y., Goemans, N., Thonnard, J.L. (2007) ACTIVLIM: a Rasch-built measure of activity limitations in children and adults with neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord*, 17 (6), 459-469.
157. Penta, M., Thonnard, J.L., Tesio, L. (1998) ABILHAND: a Rasch-built measure of manual ability. *Arch Phys Med Rehabil*, 79 (9), 1038-1042.
158. Vandervelde, L., Van den Bergh, P.Y., Penta, M., Thonnard, J.L. (2010) Validation of the ABILHAND questionnaire to measure manual ability in children and adults with neuromuscular disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81 (5), 506-512.
159. Arnould, C., Penta, M., Renders, A., et al. (2004) ABILHAND-Kids: a measure of manual ability in children with cerebral palsy. *Neurology*, 63, 1045-1052.
160. Ingemar, S.J., Merkies, A.B., Faber, C.G. (2009) Outcome measures in Duchenne muscular dystrophy: Are we ready for the new therapeutic era? *Neuromuscul Disord*, 19, 447.
161. Moxley, R.T., 3rd. (1990) Functional testing. *Muscle Nerve*, 13 Suppl, S26-29.
162. Mazzone, E., Martinelli, D., Berardinelli, A., Messina, S., D'Amico, A., Vasco, G. ve diğerleri. (2010) North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 20 (11), 712-716.
163. The Complete Minnesota Dexterity Test Examiner's Manual, 1991. LaFayette Instrument Company, Indiana

164. Kayhan, H. (1999). Hemiplejide iş ve uğraşı tedavisi (c. 23): Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon yayımları.
165. Rodillo, E., Noble-Jamieson, C.M., Aber, V., Heckmatt, J.Z., Muntoni, F., Dubowitz, V. (1989) Respiratory muscle training in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child*, 64 (5), 736-738.
166. Uneri, Ö.S., Ağaoğlu, B., Coşkun, A., Memik, N.C.. (2008) Validity and reliability of Pediatric Quality of Life Inventory for the 2-to4-year-old and 5-to7-year old Turkish children. *Qual Life Res*, 17, 307-315.
167. Davis, S.E., Hynan, L.S., Limbers, C.A., Andersen, C.M., Greene, M.C., Varni, J.W. ve diğerleri. (2010) The PedsQL in pediatric patients with Duchenne muscular dystrophy: feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Neuromuscular Module and Generic Core Scales. *J Clin Neuromuscul Dis*, 11 (3), 97-109.
168. Hayran, M., Hayran, M.. (2011). Sağlık Araştırmaları için Temel İstatistik: Art Ofset Matbaacılık Yayıncılık Organizasyon Ltd. Şti.
169. Mazzone, E.S., Vasco, G., Palermo, C., Bianco, F., Galluccio, C., Ricotti, V. ve diğerleri. (2012) A critical review of functional assessment tools for upper limbs in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*, 54 (10), 879-885.
170. Muntoni, F., Meeting Steering, C., Network, T.-N. (2010) The development of antisense oligonucleotide therapies for Duchenne muscular dystrophy: report on a TREAT-NMD workshop hosted by the European Medicines Agency (EMA), on September 25th 2009. *Neuromuscul Disord*, 20 (5), 355-362.
171. Bushby, K., Connor, E. (2011) Clinical outcome measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: report from International Working Group meetings. *Clin Investig (Lond)*, 1 (9), 1217-1235.
172. Mercuri, E., Mayhew, A., Muntoni, F., Messina, S., Straub, V., Van Ommen, G.J. ve diğerleri. (2008) Towards harmonisation of outcome measures for DMD and SMA within TREAT-NMD; report of three expert workshops: TREAT-NMD/ENMC workshop on outcome measures, 12th--13th May 2007, Naarden, The Netherlands; TREAT-NMD workshop on outcome measures in experimental trials for DMD, 30th June--1st July 2007, Naarden, The

- Netherlands; conjoint Institute of Myology TREAT-NMD meeting on physical activity monitoring in neuromuscular disorders, 11th July 2007, Paris, France. *Neuromuscul Disord*, 18 (11), 894-903.
173. Escolar, D.M., Henricson, E.K., Mayhew, J., Florence, J., Leshner, R., Patel, K.M. ve diğerleri. (2001) Clinical evaluator reliability for quantitative and manual muscle testing measures of strength in children. *Muscle Nerve*, 24 (6), 787-793.
174. Stuberg, W.A., Metcalf, W.K. (1988) Reliability of quantitative muscle testing in healthy children and in children with Duchenne muscular dystrophy using a hand-held dynamometer. *Phys Ther*, 68 (6), 977-982.
175. Lue, Y.J., Lin, R.F., Chen, S.S., Lu, Y.M. (2009) Measurement of the functional status of patients with different types of muscular dystrophy. *Kaohsiung J Med Sci*, 25 (6), 325-333.
176. Mazzone, E.S., Messina, S., Vasco, G., Main, M., Eagle, M., D'Amico, A. ve diğerleri. (2009) Reliability of the North Star Ambulatory Assessment in a multicentric setting. *Neuromuscul Disord*, 19 (7), 458-461.
177. Mayhew, A., Cano, S., Scott, E., Eagle, M., Bushby, K., Muntoni, F. ve diğerleri. (2011) Moving towards meaningful measurement: Rasch analysis of the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*, 53 (6), 535-542.
178. Mazzone, E., Bianco, F., Martinelli, D., Glanzman, A.M., Messina, S., De Sanctis, R. ve diğerleri. (2011) Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscul Disord*, 21 (6), 406-412.
179. Scott, E., Eagle, M., Mayhew, A., Freeman, J., Main, M., Sheehan, J. ve diğerleri. (2012) Development of a functional assessment scale for ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy. *Physiother Res Int*, 17 (2), 101-109.
180. Be´rard, C., Payan, C., Hodgkinson, I., Fermanian J. (2005) A motor function measure for neuromuscular diseases construction and validation study *Neuromuscul Disord* 15, 463-470.
181. Vuillerot, C., Girardot, F., Payan, C., Fermanian, J., Iwaz, J., De Lattre, C. ve diğerleri. (2010) Monitoring changes and predicting loss of ambulation in

- Duchenne muscular dystrophy with the Motor Function Measure. *Dev Med Child Neurol*, 52 (1), 60-65.
182. Escolar, D.M., Buyse, G., Henricson, E., Leshner, R., Florence, J., Mayhew, J. ve diğerleri. (2005) CINRG randomized controlled trial of creatine and glutamine in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*, 58 (1), 151-155.
183. Escolar, D.M., Hache, L.P., Clemens, P.R., Cnaan, A., McDonald, C.M., Viswanathan, V. ve diğerleri. (2011) Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*, 77 (5), 444-452.
184. Spurney, C.F., Rocha, C.T., Henricson, E., Florence, J., Mayhew, J., Gorni, K. ve diğerleri. (2011) CINRG pilot trial of coenzyme Q10 in steroid-treated Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, 44 (2), 174-178.
185. McDonald, C.M., Henricson, E.K., Han, J.J., Abresch, R.T., Nicorici, A., Atkinson, L. ve diğerleri. (2010) The 6-minute walk test in Duchenne/Becker muscular dystrophy: longitudinal observations. *Muscle Nerve*, 42 (6), 966-974.
186. McDonald, C.M., Henricson, E.K., Han, J.J., Abresch, R.T., Nicorici, A., Elfring, G.L. ve diğerleri. (2010) The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, 41 (4), 500-510.
187. Vandervelde, L., Van den Bergh, P.Y., Goemans, N., Thonnard, J.L. (2009) Activity limitations in patients with neuromuscular disorders: a responsiveness study of the ACTIVLIM questionnaire. *Neuromuscul Disord*, 19 (2), 99-103.
188. Uchikawa, K., Liu, M., Hanayama, K., Tsuji, T., Fujiwara, T., Chino, N. (2004) Functional status and muscle strength in people with Duchenne muscular dystrophy living in the community. *J Rehabil Med*, 36 (3), 124-129.
189. Lue, Y.J., Su, C.Y., Yang, R.C., Su, W.L., Lu, Y.M., Lin, R.F. ve diğerleri. (2006) Development and validation of a muscular dystrophy-specific functional rating scale. *Clin Rehabil*, 20 (9), 804-817.
190. Lord, J.P., Portwood, M.M., Lieberman, J.S., Fowler, W.M., Jr., Berck, P. (1987) Upper extremity functional rating for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil*, 68 (3), 151-154.
191. Hiller, L.B., Wade, C.K. (1992) Upper extremity functional assessment scales in children with Duchenne muscular dystrophy: a comparison. *Arch Phys Med Rehabil*, 73 (6), 527-534.

192. Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D.J., Case, L.E., Clemens, P.R., Cripe, L. ve diğerleri. (2010) Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*, 9 (2), 177-189.
193. Mattar, F.L.,Sobreira, C. (2008) Hand weakness in Duchenne muscular dystrophy and its relation to physical disability. *Neuromuscul Disord*, 18 (3), 193-198.
194. Wagner, M.B., Vignos, P.J., Jr.,Carlozzi, C. (1989) Duchenne muscular dystrophy: a study of wrist and hand function. *Muscle Nerve*, 12 (3), 236-244.
195. Svensson, E.,Hager-Ross, C. (2006) Hand function in Charcot Marie Tooth: test retest reliability of some measurements. *Clin Rehabil*, 20 (10), 896-908.
196. Videler, A.J., Beelen, A.,Nollet, F. (2008) Manual dexterity and related functional limitations in hereditary motor and sensory neuropathy. An explorative study. *Disabil Rehabil*, 30 (8), 634-638.
197. Fowler, W.M., Abresch, R.T., Aitkens, S. (1995) Profiles of neuromuscular diseases. Design of the protocol. *Am J Phys Med Rehabil* 74 (62-69).
198. Johnson, E.R., Abresch, R.T., Carter, G.T., Kilmer, D.D., Fowler, W.M., Jr., Sigford, B.J. ve diğerleri. (1995) Profiles of neuromuscular diseases. Myotonic dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil*, 74 (5 Suppl), S104-116.
199. McDonald, C.M., Abresch, R.T., Carter, G.T., Fowler, W.M., Jr., Johnson, E.R.,Kilmer, D.D. (1995) Profiles of neuromuscular diseases. Becker's muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil*, 74 (5 Suppl), S93-103.
200. Carter, G.T., Abresch, R.T., Fowler, W.M., Jr., Johnson, E.R., Kilmer, D.D.,McDonald, C.M. (1995) Profiles of neuromuscular diseases. Spinal muscular atrophy. *Am J Phys Med Rehabil*, 74 (5 Suppl), S150-159.
201. Carter, G.T., Abresch, R.T., Fowler, W.M., Jr., Johnson, E.R., Kilmer, D.D.,McDonald, C.M. (1995) Profiles of neuromuscular diseases. Hereditary motor and sensory neuropathy, types I and II. *Am J Phys Med Rehabil*, 74 (5 Suppl), S140-149.
202. Grange, R.W.,Call, J.A. (2007) Recommendations to define exercise prescription for Duchenne muscular dystrophy. *Exerc Sport Sci Rev*, 35 (1), 12-17.

203. Ansved, T. (2003) Muscular dystrophies: influence of physical conditioning on the disease evolution. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 6 (4), 435-439.
204. Buchanan, D.C., LaBarbera, C.J., Roelofs, R., Olson, W. (1979) Reactions of families to children with Duchenne muscular dystrophy. *Gen Hosp Psychiatry*, 1 (3), 262-269.
205. Abi Daoud, M.S., Dooley, J.M., Gordon, K.E. (2004) Depression in parents of children with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol*, 31 (1), 16-19.
206. Nereo, N., Fee, R.J., Hinton, V.J. (2003) Parental stress in mothers of boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Psychol*, 28, 473-474.
207. Chen, J.Y., Chen, S.S., Jong, Y.J., Yang, Y.H., Chang, Y.Y. (2002) A comparison of the stress and coping strategies between the parents of children with Duchenne muscular dystrophy and children with a fever. *J Pediatr Nurs*, 17 (5), 369-379.
208. Karaduman, A., Yılmaz, Ö., Tüzün, E.H., Günel, M.K., Aras, B., Mutlu, A., Tarsuslu, T., Aras, Ö. (2010) A comparison of quality of life in children with cerebral palsy and neuromuscular diseases.. *Fizyoterapi Rehabilitasyon*, 21 (1), 3-10.
209. Bray, P., Bundy, A.C., Ryan, M.M., North, K.N., Everett, A. (2010) Health-related quality of life in boys with Duchenne muscular dystrophy: agreement between parents and their sons. *J Child Neurol*, 25 (10), 1188-1194.
210. Davis, S.E., Hynan, L.S., Limbers, C.A. (2010) The PedsQL in pediatric patients with Duchenne muscular dystrophy: feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Neuromuscular Module and Generic Core Scales.. *J Clin Neuromuscul Dis*, 11, 97-109.