

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

**DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ'Lİ ÇOCUKLARIN
NÖROPSİKOLOJİK PROFİLLERİNİN BELİRLENMESİ VE
MOTOR FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Fzt. Esra ALDIRMAZ

**Nöroloji Fizyoterapistliği Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2024**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ'Lİ ÇOCUKLARIN
NÖROPSİKOLOJİK PROFİLLERİNİN BELİRLENMESİ VE
MOTOR FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Fzt. Esra ALDIRMAZ

Nöroloji Fizyoterapistliği Programı

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ

ANKARA

2024

ONAY SAYFASI

**DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ'Lİ ÇOCUKLARIN NÖROPSİKOLOJİK
PROFİLLERİNİN BELİRLENMESİ VE MOTOR FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI
Esra ALDIRMAZ**

Danışman: Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ

Bu tez çalışması 18.09.2014 tarihinde jürimiz tarafından "Nöroloji Fizyoterapistliği Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: *Prof. Dr. Öznur YILMAZ* (imza)
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: *Doç. Dr. Özgün KAYA KARA* (imza)
(Akdeniz Üniversitesi)

Üye: *Doç. Dr. Büşra KEPENEK VAROL* (imza)
(Nuh Naci Yazgan Üniversitesi)

Üye: *Dr. Öğr. Üyesi Numan BULUT*
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: *Dr. Öğr. Üyesi Aysu KAHRAMAN* (imza)
(Hacettepe Üniversitesi)

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

19 Eylül 2024

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

..... / /

(İmza)

Esra ALDIRMAZ

i

ⁱ“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

(İmza)

Uzm. Fzt. Esra ALDIRMAZ

TEŞEKKÜR

Doktora eğitim sürecim ve tez çalışmamın oluşması, gelişmesi ve tamamlanmasında, değerli zamanını ayırarak beni yönlendiren, karşılaştığım sorunlarda yardımını esirgemeyen ve gerekli teknik olanakları sağlayarak bu süreçte her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen, motivasyon sağlayan, akademik bilgi ve tecrübesiyle her anlamda gelişimime katkı sunan değerli danışman hocam, Sayın Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin planlanması ve geliştirilmesi sürecinde değerli fikirleriyle bana yol gösteren ve çalışmama ışık tutan kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Öznur YILMAZ'a en derin teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın başarılı bir şekilde tamamlanmasında sunduğu değerli görüş, öneri ve destekleri için kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Özgün KAYA KARA'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda hastaların alınması aşamasında sağladığı kolaylıklar ve yardımları için, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Numan BULUT'a teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleşmesinde yardımları ve destekleri için sevgili arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Büşra KAYABINAR, Uzm. Fzt. Merve BORA ve Uzm. Fzt. Kübra ATAY'a teşekkür ederim.

Çalışmaya katılan tüm gönüllü çocuklar ve ailelerine de teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman yanımda olan ve tez sürecim boyunca sonsuz destek, sabır ve anlayış gösteren sevgili eşim Güven ALDIRMAZ'a, annemiz Kevser ALDIRMAZ'a ve sonsuzluğa uğurladığımız canımız abimiz Cengiz ALDIRMAZ'a,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez çalışmam süresince de bana destek olan, varlıkları ile onur duyduğum babam Mustafa COŞKUNER'e, annem Hülya COŞKUNER'e ve tüm teknik konularda destekçim olan ağabeyim Önder COŞKUNER'e, göstermiş oldukları sonsuz sevgi, sabır ve anlayış için tüm kalbimle teşekkür ederim.

ÖZET

Aldırmaz, E. Duchenne Musküler Distrofi’li Çocukların Nöropsikolojik Profillerinin Belirlenmesi ve Motor Fonksiyonlar Üzerine Etkilerinin Araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Nöroloji Fizyoterapistliği Programı Doktora Tezi, Ankara, 2024. Çalışmanın amacı, Duchenne musküler distrofi (DMD)’li çocukların nöropsikolojik profillerinin; tipik gelişim gösteren akranlarıyla kıyaslamak, gen mutasyon bölgelerine göre incelemek ve motor fonksiyonları üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmaya 7-16 yaş arasında 68 DMD’li çocuk ve aynı yaş aralığında tipik gelişim gösteren 33 erkek çocuk dahil edilmiştir. Tüm çocukların nöropsikolojik profillerinin bilişsel parametresi Modifiye Mini Mental Durum Testi, Kontrollü Kelime Akıcılığı ve Merkezi Sinir Sistemi-Hayati Bulgular (MSS-HB) testleriyle; nörogelişimsel parametresi Conners’ Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği, Çocuk ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeği ve Güçler ve Güçlükler Anketi ile değerlendirildi. DMD’li bireyler genetik test sonucuna göre “proksimal mutasyon grubu” (ekzon 1-44) ve “distal mutasyon grubu” (ekzon 45-79) olarak sınıflandırıldı. DMD’li çocukların motor fonksiyonları Brooke Alt Ekstremitte Fonksiyonel Sınıflandırması, Motor Fonksiyon Ölçümü-32, Süreli Performans Testleri ve Dört Kare Adım Testiyle değerlendirilmiştir. DMD’li çocuklar ile tipik gelişim gösteren akranları arasında nöropsikolojik değerlendirme alt testlerinde anlamlı farklar bulundu ($p \leq 0,05$). Gen mutasyon bölgesine göre, nörogelişimsel açıdan distal ile proksimal grup arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$) fakat bilişsel açıdan MSS-HB toplam skoru, reaksiyon zamanı, bilişsel esneklik ve yürütücü işlevler puanlarında fark bulundu ($p \leq 0,05$). Nöropsikolojik değerlendirme alt testleri ile motor fonksiyonlar arasında zayıf-orta düzeyde ilişkiler bulundu ($p \leq 0,05$). Çalışmamız DMD’li bireylerin nöropsikolojik performanslarının, tipik gelişim gösteren yaşlılarından görece düşük olması ve bu durumun motor fonksiyonlar üzerine etkisinin saptanması nedenleri ile, kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesinin motor fonksiyonları sürdürülebilmeye yönelik rehabilitasyon programlarının daha efektif planlanmasında önemli bir etken olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Duchenne musküler distrofi, nöropsikoloji, bilişsel performans, nörogelişimsel durum, motor fonksiyon, dinamik denge.

ABSTRACT

Aldırmaz, E. Determination of Neuropsychological Profiles of Children with Duchenne Muscular Dystrophy and Investigation of Its Effects on Motor Function, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Program of Neurology Physiotherapy-Doctor of Philosophy Thesis, Ankara, 2024. The study aimed to determinate the neuropsychological profiles of children with Duchenne muscular dystrophy (DMD) by comparing them with typically developed peers and examine them based on the gene mutation site, also investigating the correlation between their neuropsychological profiles and motor functions. The study included 68 children with DMD and 33 typically developed boys aged between 7-16 years old. The cognitive parameters of the neuropsychological profiles of all children were evaluated by the Modified Mini Mental State Test, Controlled Oral Word Fluency and Central Nervous System-Vital Signs (CNS-VS) tests; neurodevelopmental parameters were evaluated with Conners' Parent Rating Scale, Child Behaviour Checklist, and Strengths and Difficulties Questionnaire. Children with DMD were classified as "proximal mutation group" (exon 1-44) and "distal mutation group" (exon 45-79) based on the genetic test result. Motor functions of DMD group were evaluated with Brooke Lower Extremity Functional Classification, Motor Function Measurement-32, Timed Performance Tests and Four-Square Step Test. Significant differences were found in subtests of neuropsychological assessment between children with DMD and typically developed peers ($p \leq 0.05$). By mutation site, no difference was found between the distal and proximal groups in terms of neurodevelopmental aspects ($p > 0.05$). However cognitively, there was a difference in CNS-VS total score, reaction time, cognitive flexibility, and executive functions ($p \leq 0.05$). Weak to moderate relationships were found between subtests of neuropsychological assessment and motor functions ($p \leq 0.05$). Our study demonstrates that since the neuropsychological performance of children with DMD are worse than typically developed peers and have an impact on motor functions, comprehensive evaluation can be an important factor in more effective planning of rehabilitation programs to maintain motor functions.

Key Words: Duchenne muscular dystrophy, neuropsychology, cognitive performance, neurodevelopmental status, motor function, dynamic balance.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Duchenne Musküler Distrofi	5
2.2. <i>DMD</i> Geninin Yapı ve Patogenezi	6
2.3. Duchenne Musküler Distrofi’de Tanı	8
2.4. Duchenne Musküler Distrofi’de Klinik Belirtiler	10
2.4.1. Kas-İskelet Sistemi, Kardiyak ve Pulmoner Sistem, Gastrointestinal ve Üriner Sistem, Endokrin Sistem ve Beslenme ile ilgili Bulgu ve Komplikasyonlar	10
2.4.2. <i>DMD</i> ’de Gözlemlenen Nöropsikolojik Belirtiler	14
2.5. <i>DMD</i> ’de Değerlendirme	16
2.5.1. Kas-İskelet Sistemi, Kardiyak ve Pulmoner Sistem, Gastrointestinal ve Üriner Sistem, Endokrin Sistem ve Beslenme Bulgularının Değerlendirilmesi	17
2.5.2. <i>DMD</i> ’de Nöropsikolojik Değerlendirme	20

2.6. DMD’de Tedavi	23
2.6.1. Kas-İskelet Sistemi, Kardiyak ve Pulmoner Sistem, Gastrointestinal ve Üriner Sistem, Endokrin Sistem ve Beslenme Yönetimi	24
2.6.2. DMD’de Nöropsikolojik Yönetim	31
2.6.3. Duchenne Musküler Distrofi için Onaylanmış Tedaviler ve Klinik Çalışmalar	33
3. BİREYLER VE YÖNTEM	36
3.1. Bireyler	36
3.2. Yöntem	37
3.2.1. Demografik Bilgiler	37
3.2.2. Nöropsikolojik Değerlendirmeler (Bilişsel ve Nörogelişimsel Değerlendirmeler)	38
3.2.3. Motor Fonksiyon Değerlendirmeleri	59
3.3. İstatistiksel Analiz	62
4. BULGULAR	64
4.1. Tanımlayıcı Özellikler	64
4.2. Katılımcıların Ailelerine Ait Özellikler	64
4.3. DMD’li ve Tipik Gelişim Gösteren Çocukların Nöropsikolojik Sonuçları (Bilişsel Testler)	65
4.4. DMD ve Tipik Gelişim Gösteren Grubun Nöropsikolojik Sonuçları (Nörogelişimsel Anketler)	68
4.5. DMD’li Çocukların Nöropsikolojik Test Sonuçlarının Mutasyon Bölgesine Göre Karşılaştırılması	70
4.6. DMD’li Çocukların Nöropsikolojik Testler ile Motor Fonksiyon Arasındaki İlişkiler	74
5. TARTIŞMA	82
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	95
7. KAYNAKLAR	98

8. EKLER	119
EK 1. Etik Kurul Onay Belgesi	119
EK 2. Modifiye Mini Mental Durum Testi	120
EK 3. Kontrollü Kelime Akıcılığı Testi	122
EK 4. Merkezi Sinir Sistemi-Hayati Bulgular Test Raporu	123
EK 5. Conners' Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği (*)	124
EK 6. Çocuk ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeği	126
EK 7. Güçler ve Güçlükler Anketi	130
EK 8. Brooke Alt Ekstremitte Fonksiyonel Sınıflandırması	132
EK 9. Motor Fonksiyon Ölçümü (MFM-32)	133
EK 10. 6 Dakika Yürüme Testi ve Süreli Performans Testleri	137
EK 11. Orijinallik Ekran Çıktısı	138
EK 12. Dijital Makbuz	139
9. ÖZGEÇMİŞ	140

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	: Yüzde
6-DYT	: 6 dakika yürüme testi
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Transaminaz
BAEFS	: Brooke Alt Ekstremitte Fonksiyonel Sınıflandırması
BMD	: Becker Musküler Distrofi
CEDÖ-48	: Connors' Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği- Kısa Form
CGH	: Karşılaştırılmalı Genomik Hibridizasyon
CK	: Kreatin Kinaz
cm	: Santimetre
ÇDDÖ	: Çocuk ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeği
DAT	: Duyguların Algılanması Testi
DBSPT	: Dört Bölümlü Sürekli Performans Testi
DEHB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
dk	: Dakika
DKAT	: Dört Kare Adım Testi
DM1	: Miyotonik Distrofi Tip 1
DMD	: Duchenne Musküler Distrofi
Dp	: Distrofin Protein
DYT	: Dikkat Yönelme Testi
GGA	: Güçler ve Güçlükler Anketi
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GBT	: Görsel Bellek Testi
IU	: Uluslararası Birim
kDa	: Kilodalton
kg	: Kilogram
lt	: litre
m	: Metre
m²	: Metrekare
Mb	: Megabaz

MFM-32	: Motor Fonksiyon Ölçümü-32
MLPA	: Çoklu Ligasyona Bağlı Prop Amplifikasyonu
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MSS-HB	: Merkezi Sinir Sistemi-Hayati Bulgular
NBİ	: Nörobilişsel İndeks
NGS	: Yeni Nesil Dizileme
NF1	: Nörofibromatozis Tip 1
NSAD	: North Star Ambulasyon Değerlendirmesi
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PTT	: Parmak Tıkkatma Testi
r_s	: Korelasyon Katsayısı
SAYT	: Sözsüz Akıl Yürütüme Testi
SBT	: Sözel Bellek Testi
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SPT	: Sürekli Performans Testi
SRKT	: Sembol Rakam Kodlama Testi
ST	: Stroop Test
TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
X	: Ortalama

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Distrofin isoformları ve sentezlendiği ekzonlar.	8
3.1. Merkezi sinir sistemi hayati-bulgular testinde kişi kaydının oluşturulması.	41
3.2. Merkezi sinir sistemi hayati-bulgular bilişsel testi puanlarının oluşturulduğu şematik gösterim.	42
3.3a. Sözel bellek testi 1. aşama.	43
3.3b. Sözel bellek testi 2. aşama.	44
3.4a. Görsel bellek testi 1. aşama.	45
3.4b. Görsel bellek testi 2. aşama.	46
3.5. Parmak tıklatma testi.	47
3.6. Sembol rakam kodlama testi.	48
3.7a. stroop testi 1. Aşama.	49
3.7b. Stroop testi 2.aşama.	50
3.8. Dikkat yöneltme testi.	52
3.9. Sürekli performans testi.	53
3.10. Duyguların algılanması testi.	54
3.11. Akıl yürütme testi.	55
3.12. Dört Bölümlü Sürekli Performans Testi.	56
3.13. Dört Kare Adım Testinin Uygulanması.	61

TABLolar

Tablo	Sayfa
4.1. DMD ve kontrol grupların fiziksel özelliklerinin karşılaştırılması.	64
4.2. DMD ve tipik gelişim gösteren grupların aile özelliklerine ilişkin bulgular.	65
4.3. Bilişsel parametrelerin DMD ve tipik gelişim gösteren gruplar arasında karşılaştırılması.	66
4.4. Nörogelişimsel parametrelerin DMD ve tipik gelişim gösteren grupları arasında karşılaştırılması.	68
4.5. DMD grubunda mutasyon bölgesine göre bilişsel sonuçlarının karşılaştırılması.	71
4.6. DMD grubunda mutasyon bölgesine göre nörogelişimsel sonuçlar karşılaştırılması.	73
4.7. Motor Fonksiyon ile Bilişsel Test Sonuçları Arasındaki İlişki	76
4.8. Motor Fonksiyon ile Nörogelişimsel Test Sonuçları Arasındaki İlişki	78

1. GİRİŞ

Duchenne Musküler Distrofi (DMD) çocukluk çağında en sık görülen, global prevalansı 100.000 erkekte 7,1 ve genel popülasyonda 100.000 kişide 2,8 olup (1) X kromozomuna bağlı otozomal resesif geçiş gösteren, klinik olarak şiddetli, ilerleyici ve geri dönüşü olmayan kas fonksiyonu ve gücü kaybıyla karakterize nöromusküler bir hastalıktır (2). *DMD* geni, distrofin proteinlerini (Dp) kodlayan, 79 ekzon ve dokuya özgü moleküler ağırlıklarına göre Dp427_m, Dp427_p, Dp427_c, Dp260, Dp140, Dp116 ve Dp71/Dp40 olarak adlandırılan en az 7 bağımsız promotör içermektedir (3). *DMD* geninin sentezlediği, “tam uzunlukta distrofin proteini” olarak adlandırılan kas dokusuna özgü izoformu (Dp427_m; 427 kilodalton cinsinden moleküler ağırlığını ifade etmektedir) distrofin-glikoprotein kompleksini hücre içi kasılma düzeneğine ve hücre dışı matrikse bağlayan ve sarkomer kasılmasından üretilen kuvvetleri aktararak hücre zarını stabilize eden çubuk şeklinde sitoplazmik bir proteindir (4). DMD’li bireylerde çerçeve dışı *DMD* gen mutasyonu nedeniyle distrofin eksikliği, ciddi kas dejenerasyonuna ve erken ölüme yol açmaktadır (5). Hastalığın erken belirtileri merdiven çıkmada zorluk, ördekvari yürüyüş ve sık düşmelerdir; bu belirtiler genellikle 2-3 yaşlarındaki çocuklarda görülür. Çoğu hasta 10-12 yaşları arasında tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir ve yaklaşık 18-20 yaşlarından itibaren kalp ve solunum yetmezliği de dahil olmak üzere yaşam beklentisini sınırlayan komplikasyonlar gelişmektedir (6-8). Glukokortikoidlerin daha iyi kullanımı, yeni tedavi yaklaşımları ve DMD fenotipini düzenleyebilecek olası genetik değiştiricilerin varlığına rağmen, DMD’deki prognoz hala kötüdür (9-11). Optimal bakım ile, DMD’li çoğu bireyin 20 ila 40 yaşlarına kadar yaşaması sağlanabilmektedir (12).

DMD geni, Dp427_m’nin yanı sıra, sırasıyla kortikal nöronlarda ve serebellumun Purkinje hücrelerinde üretilen iki tam uzunlukta distrofin izoformu Dp427_c ve Dp427_p’yi de kodlamaktadır (13, 14). Bu üç izoform, genin başlangıcındaki ilk ekzondan sentezlenmektedir ve tüm DMD’li bireyler tam uzunluktaki bu proteinlerden yoksundur (5). Tam uzunluktaki distrofin izoformlarının yanı sıra, dört iç promotör tarafından kısa distrofin izoformları Dp260 (ekzon 30-79), Dp140 (ekzon 45-79), Dp116 (ekzon 56-79) ve Dp71/Dp40 (ekzon 63-79) üretilmektedir. Bu izoformlardan; Dp260’ın retinada (15), Dp140’ın embriyonik beyinde yüksek düzeyde, merkezi sinir sisteminde ve böbrekte (5, 16), Dp116’nın periferik sinirlerde

ve *Schwann* hücrelerinde (5, 17) ve Dp71'in akciğer, karaciğer, testis, böbrek ve kas hücresi olmak üzere yaygın olarak üretilmekte olduğu (5, 18, 19) nöronal hücrelerde diğer hücre tiplerine göre daha yüksek düzeyde bulunduğu bildirilmiştir (5, 20). Başka bir izoform olan Dp40 (ekzon 63-70 arasında üretilmektedir), Dp71 ile aynı promotordan türetilir ve beyin fonksiyonları üzerinde etkilidir (21).

Doksanlı yıllarda distrofin proteininin izoformlarının kas dışı göz, böbrek, karaciğer, beyin ve merkezi sinir sistemindeki (MSS) diğer farklı dokulardan da sentezlendiği belirlenmiştir (22). Beyinde üretilen temel *DMD* gen proteinleri Dp427c, Dp140 ve Dp71'dir. Dp427c, serebral korteks, amigdala ve hipokampüsün *Cornu Ammonis* bölgesindeki nöronlarda yüksek düzeyde üretilmektedir ve transmembran taşıma ve sinyal iletiminde rol oynamaktadır (23). Dp140 üretimi serebral korteks, beyincik, hipokampus, beyin sapı, omurilik ve olfaktör bulbus gibi MSS boyunca bulunmaktadır (24). Dp140 kısa izoformunun, transkripsiyon faktörü aktivitesi, sinir hücresinin farklılaşması, dendrit gelişimi, kromatin değişiminden sorumlu olduğu ve beyin gelişimini etkilediği düşünülmektedir (18, 23). Dp71 kısa izoformu beyinde en baskın olan, fetal gelişim dışında nöronlarda ve glia hücrelerinde üretilmektedir. Beyin boyunca perivasküler astrosit uç bölgelerinde zenginleşir ve burada *aquaporin-4* (AQP4) ile içeri doğrultucu potasyum kanallarının (Kir4.1) uygun konumlanması için gereklidir (25). Dp71/Dp40 kısa izoformlarının, hücre yüzeyi ile hücre dışı matriks arasındaki bağlantıyla damar gelişimi ve hücre hareketliliğini sağladığı düşünülmektedir (26). *DMD* geninden ekzon 1-44 arasından tam uzunluktaki Dp427c distrofin proteini izoformunun, ekzon 45-79 arasından ise Dp427'ye ek olarak Dp140 ve Dp71/Dp40 kısa distrofin izoformlarının MSS'de sentezlendiği belirlenmiştir. Özellikle *DMD* geninde ekzon 45-79 arasında (distal mutasyon etkilenimi) meydana gelen mutasyonlarda MSS'deki serebral korteks, serebellum, amigdala ve hipokampüste bu izoformlar eksprese edilememektedir (23). Bu durum DMD'li bireyleri fiziksel bulguların ötesinde bilişsel ve nörogelişimsel problemleri kapsayan nöropsikolojik problemler açısından da riskli kılmaktadır (27). Nöropsikolojik problemlerin (bilişsel ve nörogelişimsel problemler) DMD popülasyonunda genel popülasyona oranla daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (28). DMD'li bireylerde görülen nöropsikolojik problemlerin fiziksel engelin psikolojik bir sonucu olmayıp, mutasyona uğrayan gen bölgesi nedeniyle distrofin protein izoformlarındaki

kayıplardan kaynaklandığı bildirilmiştir (29, 30). Bilişsel sorunlar yelpazesi düşük zekâ kat sayısı, dikkat problemleri, dil becerileri, bellek problemleri, yürütücü işlevler, çalışma belleği gibi sorunları içerirken nörogelişimsel problemler; konuşma gecikmesi, obsesif kompulsif bozukluk, otizm spektrumu, anksiyete, depresyon, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi problemleri kapsamaktadır.

Son yıllarda DMD’li bireylerin nöropsikolojik durumları ile ilgili çalışmalar artış göstermiştir (2, 23, 30-34). Bu çalışmalarda DMD’li bireylerin nöropsikolojik profillerinin yalnızca bilişsel fonksiyon üzerinden zekâ ile değerlendirilmesinin yeterli olmadığı, bu bireyler için daha kapsamlı bir nöropsikolojik değerlendirmeye ihtiyaç olduğu, bu değerlendirmelerin de DMD’li bireylerin rutin kontrollerinin bir parçası haline gelmesi gerektiği vurgulanmıştır (31, 32). DMD’li bireylerin nöropsikolojik profilleri hakkındaki problemleri belirleyerek bilgileri geliştirmek izlemek ve tedavi etmek için kılavuzlar sağlamak adına daha fazla araştırma yapılmasının da önemli olduğu belirtilmiştir (32). Bununla birlikte, literatürde DMD’li bireylerde motor fonksiyon ile nöropsikolojik profiller arasındaki ilişkiyi araştıran kısıtlı sayıda çalışma bulunmakta olduğu saptanmıştır. Farklı kültürlerdeki DMD’li bireyler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda araştırmacılar, bireylerin nöropsikolojik profilleri ile motor fonksiyonları arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar bildirmiştir (19, 35-39).

Bu çalışmanın amaçları; a) DMD’li bireylerin nöropsikolojik profillerini ortaya koymak ve tipik gelişim gösteren erkek çocuklar ile kıyaslamak, b) DMD geninin farklı lokasyonlarında mutasyona sahip DMD’li bireylerin nöropsikolojik profillerini karşılaştırmak ve c) DMD’li bireylerin motor fonksiyonları ve nöropsikolojik faktörleri arasındaki ilişkileri araştırmaktır. Bu amaçlar doğrultusunda kurulan hipotezler aşağıdaki gibidir;

Hipotez 1

H₀: DMD’li bireylerin ve tipik gelişim gösteren erkek çocukların nöropsikolojik profilleri arasında fark yoktur.

H₁: DMD’li bireylerin ve tipik gelişim gösteren erkek çocukların nöropsikolojik profilleri arasında fark vardır.

Hipotez 2

H₀: *DMD* geninin farklı lokasyonlarında mutasyona sahip *DMD*'li bireylerin (proksimal bölge gen mutasyonu ve distal bölge gen mutasyonu) nöropsikolojik profilleri arasında fark yoktur.

H₁: *DMD* geninin farklı lokasyonlarında mutasyona sahip *DMD*'li bireylerin (proksimal bölge gen mutasyonu ve distal bölge gen mutasyonu) nöropsikolojik profilleri arasında fark vardır.

Hipotez 3

H₀: *DMD*'li bireylerin nöropsikolojik profillerinin bilişsel boyutu ile motor fonksiyonlar arasında ilişki yoktur.

H₁: *DMD*'li bireylerin nöropsikolojik profillerinin bilişsel boyutu ile motor fonksiyonlar arasında ilişki vardır.

Hipotez 4

H₀: *DMD*'li bireylerin nöropsikolojik profillerinin nörogelişimsel boyutu ile motor fonksiyonlar arasında ilişki yoktur.

H₁: *DMD*'li bireylerin nöropsikolojik profillerinin nörogelişimsel boyutu ile motor fonksiyonlar arasında ilişki vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Duchenne Musküler Distrofi

Duchenne Musküler Distrofi (DMD) çocukluk çağında en sık görülen, global prevalansı 100.000 erkekte 7,1 ve genel popülasyonda 100.000 kişide 2,8 sıklıkla görülen (1) X kromozomuna bağlı otozomal resesif geçiş gösteren ilerleyici bir nöromusküler hastalıktır. *DMD* geni, X kromozomunun kısa kolunda (p) 21. bölgede (Xp21.3-p21.2) bulunur (40). Bu gen, 79 ekzon içeren farklı ağırlıkta dokuya özgü distrofin proteinlerini (Dp) sentezlemektedir (41). Tam uzunlukta, 427 kilodalton (kDa) ağırlığındaki distrofin proteini (Dp427), kas liflerinin yapısal bütünlüğünü koruyan bir proteindir. Kas liflerinin kasılmasını sağlayan aktin adlı kontraktıl filament ile distrofin ilişkili glikoprotein kompleksi arasında bir bağlantı sağlar. Distrofin geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu eksik veya tam fonksiyonel olmayan distrofin üretimi nedeniyle ilerleyici kas güçsüzlüğü, kaslarda kronik dejenerasyon, kasın yağ ve bağ doku ile yer değiştirmesi söz konusudur (42, 43). DMD’de semptomlar genellikle erken yaşlarda, yaklaşık olarak 3 yaşlarında ortaya çıkmaktadır (7). Hastalığın ilk evresinde proksimal grup kaslardaki ilerleyici zayıflığa bağlı olarak koşma, merdiven çıkma, sırt üstü yatıştan ayağa kalkma (Gowers’ belirtisi), zıplama gibi motor fonksiyonlarda zorluk, (44), ördekvari yürüyüş, sık düşme ve yorgunluk gibi belirtiler ortaya çıkabilir (6, 45). İlerleyen yaşlarda bu tabloya kardiyopulmoner komplikasyonların eklenmesiyle yaşam süresi kısalmaktadır. Tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ile ortalama 30 yaşlarına kadar DMD’li bireylerin sağ kalımı mümkün olabilmektedir (46).

Distrofin proteini eksikliği yalnızca kas ile ilişkili problemlere değil, aynı zamanda beyin gelişimi ve fonksiyonundaki kritik rolü sebebiyle (27), bu bireylerde nörogelişimsel ve bilişsel fonksiyonları da içeren nöropsikolojik yönden de problemlere yol açmaktadır (33, 47). Beyindeki distrofin eksikliği, DMD hastalarının %50’sini etkileyen karmaşık nöropsikiyatrik fenotiple doğrudan ilişkilendirilmiştir (33). Nörogelişimsel gecikme, yaşamın ilk aylarından veya yıllarından itibaren gözlenmektedir (48). DMD popülasyonunun genel entelektüel yetenekleri ortalamanın 1-1,5 standart sapma altında (genel popülasyonun ortalama zekâ seviyesinin yaklaşık 1-1,5 standart sapma kadar altında olması) olduğu (49, 50), yaklaşık 1/3’ünde çeşitli

bilişsel bozukluklar, öğrenme güçlüğü veya davranışsal sorunlar yaşadığı bildirilmiştir (51-53). Sözel ve görsel hafıza, çalışma belleği, yürütücü işlevler ve daha üst düzey bilişsel süreçlerde bozukluklar bildirilmiştir (54). Ayrıca, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), otizm veya otistik spektrum bozukluğu ve obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) gibi nöropsikiyatrik bozukluklar da bu popülasyonda yaygın görülmektedir (55). Bazı bilişsel zorlukların yaşla birlikte çözülebileceği bildirilirken (56), genel bilgi işleme zorluklarının ise yetişkinlik döneminde de devam ettiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (57). Ayrıca, otistik özellikler ve/veya DEHB ve OKB de yetişkinlik döneminde devam edebilmektedir (58). DMD'de görülen bu nöropsikolojik problemler genetik mutasyon bölgesi ve etkilenen beyin izoformları ile ilişkilendirilmiştir (30, 34, 56). DMD'de özellikle ekzon 44 ve sonrası mutasyonlara sahip bireylerde (beyinde ifade edilen distrofinin kısa izoformları olan Dp140'ı etkileyen), ekzon 63 ve sonrası mutasyonlara sahip bireylerde (beyinde yüksek düzeyde ifade edilen distrofinin izoformu olan Dp71'i etkileyen) bazı bilişsel ve psikiyatrik belirtilerin görülme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (29, 59).

2.2. DMD Geninin Yapı ve Patogenezi

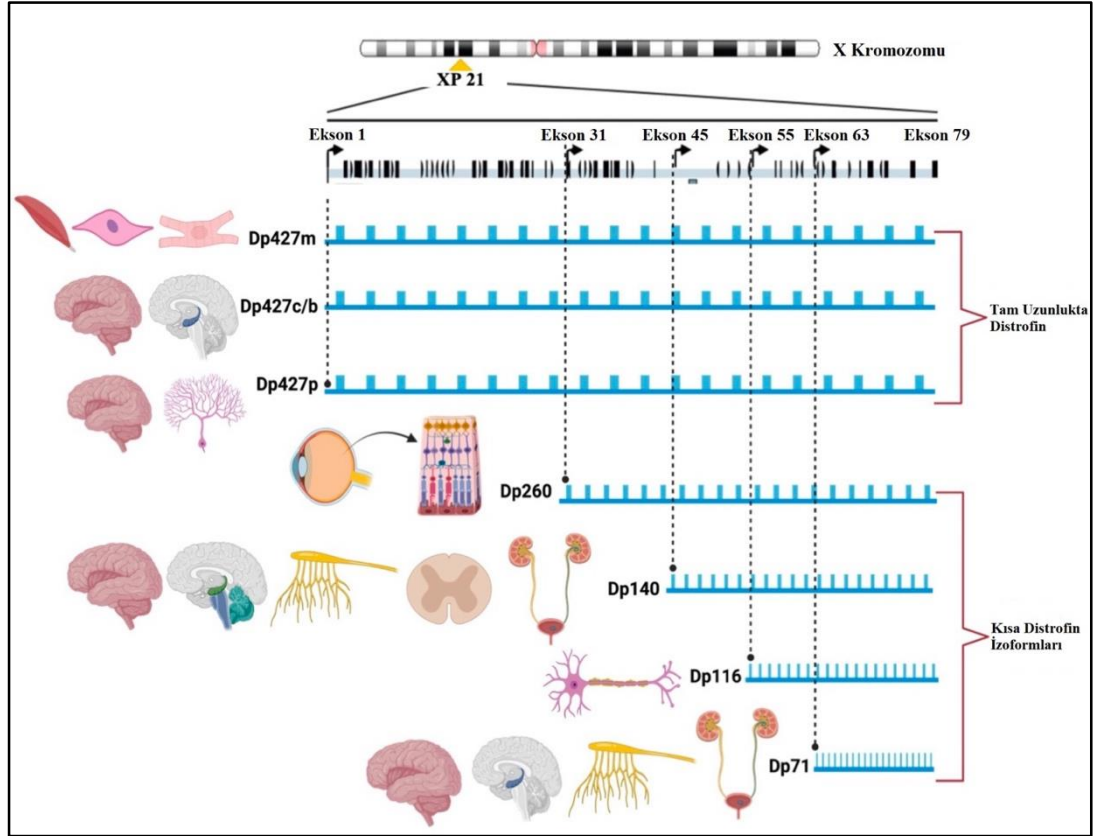
DMD geni yaklaşık 2,2 megabaz (Mb) ve 79 ekzondan ve 7 iç promotörden oluşan yaklaşık tüm insan genin %0,1'ini kapsayan tanımlanmış en büyük gendir (41). DMD geni uzunluk ve konumu itibarıyla mutasyona karşı oldukça hassastır (60). DMD'li vakaların üçte birinde *de novo* mutasyon görülür ve üçte ikisi genellikle taşıyıcı anneden olmak üzere ailesel kökenlidir (61). Mutasyonların yaklaşık %60-70'i sıcak bölgeler olarak adlandırılan distrofin geninin 5' ucuna doğru [N (amino) terminal bölgesi] ekzon 3-19'u kapsayan birinci bölgede ve 3' ucuna doğru [C (karboksil) terminal bölgesi] 42-60 ekzonları kapsayan ikinci bölgede delesyon (silinme) (62) şeklinde görülürken, %5-15'i duplikasyon, %20'si nokta mutasyonları, küçük delesyonlar veya insersiyonlar şeklindedir (63, 64). Bu mutasyonlar distrofin geninin açık okuma çerçevesini etkilemektedir. Açık okuma çerçevesi, genetik bilginin okunması için gereken üçlü nükleotid dizilerinin doğru bir şekilde gruplandığı çerçevedir. Eğer bir mutasyon açık okuma çerçevesini bozarsa, DMD'de olduğu gibi, distrofin proteininin köprü işlevi açık okuma çerçevesini bozan mutasyonlar nedeniyle tamamen kaybedilir (43). Sonuç olarak, erken kesilen, istikrarsız distrofinler, sistin

(protein üretimine yardımcı olan aminoasit) açısından zengin ve C-terminal bölgeleri eksik olanlar üretilir ve fonksiyonellik gösteremezler (63).

DMD geninden dokuya özgü olarak iskelet kası, kalp kası, düz kas ve beyin dokusunda farklı ağırlıkta distrofin izoformları üretilmektedir (53) (Şekil 2.1.). Bu izoformlardan üçü tam uzunlukta 427 kDa (kilodalton) -burada 427, proteinin moleküler ağırlığını temsil eder- izoform kasta $Dp427_m$; beyinde $Dp427_c$; Purkinje liflerinde $Dp427_p$ ve diğerleri ise kısa izoformlardır ($Dp260$, $Dp140$, $Dp116$ ve $Dp71$, ek varyant izoformu $Dp40$ ile) (23). Tam uzunlukta olan $Dp427_m$ izoformun promotörü, kas hücre zarında glikoproteinlerle kompleks oluşturarak, hücre zarının bütünlüğü, esnekliği ve dayanıklılığını sağlamaktadır (65, 66). Distrofin eksikliğinde kasın kasılması, özellikle eksantrik tipte egzersizler ile, kas hücre zarının hasarına yol açarak kas lifi hücrelerinin harabiyetine ve sonuçta kas dokusunun yağ doku ve bağ dokuya dönüşmesine sebep olmaktadır (67).

Distrofin sadece kas fonksiyonu üzerinde etkili değildir (53). Serebral korteks, serebellum, purkinje lifleri, limbik sistemin parçası olan hipokampus ve amigdala gibi beyin ana bölgelerinden de $Dp427_{c,p}$, $Dp140$, $Dp71/Dp40$ üretimi gerçekleşmektedir (23). Beyinle ilgili bu izoformlar, sinaptik terminal bütünlüğünde, sinaptik plastisitede, bölgesel hücre bütünlüğünde, nöronal ağlarda uyarıcı/inhibitör dengede, nöron farklılaşmasında ve MSS'nin yapısal organizasyonuna katkıda bulunan vasküler gelişime katkı sağlayarak MSS'nin mimari organizasyonunda önemli rol alırlar (5, 68). Distrofin geninin 5' N terminal yani proksimal kısmında ekzon 1-44 arasındaki mutasyonlar tam uzunluktaki $Dp427$ 'nin üretimini etkilerken, 3' C terminali yani ekzon 79'a doğru genin distal bölgesinde olan mutasyonlar $Dp140$, $Dp71$ ve $Dp40$ izoformlarının üretimini etkilemektedir (23, 69). *DMD*'de görülen nöropsikolojik bozukluk, *DMD* genindeki mutasyon bölgesiyle ve etkilenen beyin izoform miktarı ile ilişkilendirilmiştir (33, 70, 71). Kısa izoformlardan olan $Dp260$ retinada ve $Dp116$

periferik sinirde bulunmaktadır ve beyin fonksiyonları üzerine etkileri bulunmamaktadır (18).



Şekil 2.1. Distrofin izoformları ve sentezlendiği ekzonlar (Dr. K. Ranil D. de Silva ve ark. (39) izni doğrultusunda kullanılmıştır.).

2.3. Duchenne Musküler Distrofi’de Tanı

Bir çocuğun DMD’li olduğunun ilk şüphesi 2-3 yaşlarında motor fonksiyonlarında meydana gelen anormalliklerle kendini göstermektedir (48). *Royal Pediatrik ve Çocuk Sağlığı Koleji* DMD’nin erken tanısı için bir şablon hazırlamıştır. Bu şablona göre; eğer çocuk motor gelişim basamaklarında gecikme yaşıyorsa (18 aylıkken yürüyememek, 2,5 yaşında zıplayamamak, 3 yaşında koşamamak), anormal yürüme tarzına sahipse (parmak ucu yürüme, merdiven çıkmada güçlük ve sık düşme) ve konuşma gecikmişse (18 aylıkken kelime türetmemesi, 3 yaşlarında cümle kuramaması ve dil algısında problem) bu bulguların DMD tanısı için kırmızı bayrak uyarı niteliğinde olduğu bildirilmiştir (48, 72).

DMD tanısı, öykü ve muayenedeki belirgin klinik özelliklerden belirlenir ve serum kreatin kinaz (CK), genetik test ve/veya kas biyopsisi dahil olmak üzere ek araştırmalarla doğrulanır (73).

Kas enzimlerinden biri olan serum CK, kas hastalıklarında kas liflerinde meydana gelen aktif nekrozu ve dejenerasyonu tespit etmekte hızlı, kolay ve ucuz olması sebebiyle ilk kullanılan tanı yöntemidir (74). Sağlıklı kişilerde 200 IU/lit'den az olması gereken CK değeri DMD'li kişilerde 5000-15000 IU/lit seviyelerindedir. Yenidoğan DMD'li bebeklerde de CK seviyesi normal seviyenin 10 katı kadar yüksek seyretmektedir (75). Karaciğer enzimlerinden *alanin transaminaz* (ALT) ve *aspartat transaminaz* (AST) değerleri CK ile ilişkili olarak yüksek seyretmektedir (76).

Moleküler genetik testler tanının temelini oluşturur. Yaygın genetik teşhis testleri, çoklu polimeraz zincir reaksiyonu (multiplex PCR), çoklu ligasyona bağlı prob amplifikasyonu (MLPA), karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH) ve yeni nesil dizileme yoluyla (NGS) distrofin mutasyonlarının tanımlanmasını içerir (43). Multiplex PCR, *DMD* geni sıcak noktalarındaki gen delesyonlarını belirlemek için genellikle ilk yöntem olarak kullanılmaktadır. Fakat distrofin geninin 79 ekzonunu tarayamaması, duplikasyonları belirleyememesi, delesyonun çerçeve içinde mi yoksa çerçeve dışında mı olduğunu veya bir hastanın mutasyona özgü bir tedavi için uygun olup olmadığını değerlendirmeye izin vermemesi nedeniyle kullanımı önerilmemektedir (77, 78). DMD vakalarının yaklaşık %70'inde bir veya daha fazla ekzonda meydana gelen delesyon veya duplikasyon, MLPA yöntemi ile tespit edilebilmektedir (6). MLPA, distrofin geninin 79 ekzonunun tümünü eşzamanlı olarak test ederek, bir çoklu polimeraz zincir reaksiyonu olayı aracılığıyla geni yapısal modifikasyon ve kopya sayısı varyasyonlarının varlığı açısından analiz eder (79). Test sonucunun pozitif çıkması ve kişinin fenotipinin de uyumlu olması ile DMD tanısı konulabilir. MLPA sonucunun negatif çıkması durumunda nokta mutasyonu, duplikasyonlar veya küçük delesyonları tanımlamak için tam gen dizilimi testi yapılmaktadır (80, 81).

Genetik çalışmada herhangi bir mutasyon tespit edilmiyor, ancak hastada yüksek CK konsantrasyonları ve hastalığa uygun klinik bulgular gözleniyorsa, tanıyı doğrulamak veya dışlamak için kas biyopsisi yapılmaktadır (82). Kas biyopsisinde kasın fasiküler yapısının bozukluğu, kas liflerinin nekrozu ve rejenerasyonu, ayrıca

endomisyel yağlı bağ dokusunun artışı ile distrofik bir desen görülür. Distrofin eksikliği, immünohistokimyasal tekniklerle de teyit edilebilmektedir (83). Son yıllarda yapılan çalışmalarda kas boyutunu ve ilerleyici değişiklikleri değerlendirmek için manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve ultrason kullanımı, DMD teşhisi için yeni girişimsel olmayan teknikler olarak önerilmektedir (84, 85).

Erken tanı; tedaviye erken erişim, iyileştirilebilir durumlar ve daha iyi bilgilendirilmiş aile planlaması anlamına geldiğinden hastalığın erken dönemde tanınması önem arz etmektedir. Literatürde özellikle DMD taşıyıcısı anne ve kız kardeşlerinin de genetik danışmanlık almaları önerilirken, özellikle hamilelik durumu söz konusu olduğunda amniyosentez analizi önerilmektedir (48).

2.4. Duchenne Musküler Distrofi’de Klinik Belirtiler

2.4.1. Kas-İskelet Sistemi, Kardiyak ve Pulmoner Sistem, Gastrointestinal ve Üriner Sistem, Endokrin Sistem ve Beslenme ile ilgili Bulgu ve Komplikasyonlar

DMD’li bireylerin bebeklik döneminde, zayıf baş kontrolü ve hipotoni gibi motor bulgular görülebilse de (48, 86) çocuklar doğumda sıklıkla klinik olarak asemptomatiktir (40). Klinik belirtiler ilk olarak 12 ayın sonunda ortaya çıkmakla beraber genellikle çocuğun yürümeye başladığı ve okul öncesi dönemde (2-5 yaş) fark edilir. Artan farkındalığa rağmen, semptomların başlamasından itibaren tanının konulmasına kadar geçen sürenin ortalama 2,5 yıl olduğu, bu nedenle kesin tanı yaşının ortalama 5 olduğu belirtilmiştir (87).

DMD’li çocuklarda kas zayıflığı ilerleyici, bilateral ve simetrikdir. Kas zayıflığı, proksimal kaslarda distale göre, alt ekstremitelerde üst ekstremitelere göre daha erken ortaya çıkmaktadır ve alt ekstremitelerde ektansör grup kaslar fleksör gruba göre daha fazla etkilenmektedir (88, 89). Kas zayıflığı 2 ila 4 yaşlarında belirgin olmaktadır (40).

Hastalığa dair ilk bulgular; kaba motor fonksiyonlarda gecikme, yürümede gözlemlenen anormallikler, parmak ucu yürüme, baldır kaslarında psödohipertrofi, yerden kalkmada güçlük ve sık düşmelerdir (6, 40). DMD’li çocukların birçoğunda yaklaşık 3 ile 6 yaş arasında (akranlarından daha az ölçüde de olsa) güç ve motor becerilerde iyileşme gözlemlenir; bu durum “balayı dönemi” olarak bilinmektedir. Bu

dönemden sonra kuvvette ilerleyici kayıp meydana gelmektedir (90). Tedavi edilmeyen çocukların çoğu 11-12 yaşlarında tekerlekli sandalyeye bağımlı olmaktadır (75). Ortalama 13 yaşlarında ambulasyonun kaybıyla birlikte gövde, kol ve ellerdeki güçsüzlük belirginleşir. Bu dönemden itibaren nöromusküler skolyozun gelişmeye başladığı/ilerlediği, solunum kaslarının giderek zayıfladığı, kardiyomiyopati ve aritmilerin görülebildiği, konuşma ve yutma fonksiyonlarında bozulmaların olduğu bildirilmiştir (91). Çocukların ambulasyonlarını kaybettiği dönemde belirgin olmak üzere geç ambulatuvar dönemde omuz kaslarının zayıflığı skapular kanatlaşmaya ve kolların kaldırılmasında zorlanmaya neden olarak günlük yaşam aktivitelerini kısıtlar (92). Özellikle bu dönemde beslenme ve öz bakım becerilerinde yardıma ihtiyaç duyulmaktadır (93). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde farengeal zayıflık, yutma sırasında nefes almaya, sıvıların nazal regürjitasyonuna ve sesin nazal çıkmasına neden olabilir (94). Üretral ve anal sfinkter zayıflığı nedeniyle idrar ve dışkı kaçırma olayları nadir de olsa görülebilir (94).

DMD sıklıkla öngörülebilir kas-iskelet sistemi belirtilerine sahiptir (95). İlerleyici kas güçsüzlüğü ve fonksiyon kaybına ek olarak hastalarda eklem kontraktürleri, skolyoz ve osteoporozla bağlı kırıklar görülebilir (96-98). Bu kas-iskelet sistemi komplikasyonlarının oluşması çok faktörlüdür. Hastalığın kendisinin kaslar üzerindeki etkisi birincil etmeni oluştururken kas zayıflığı ve glukokortikoidlerin kemik sağlığı üzerine olumsuz etkileri ise ikincil etmenlerdir (95).

DMD'li bireylerde görülen önemli kas-iskelet sistemi komplikasyonlarından biri kontraktürlerdir. Kontraktür oluşmasına sebep olan ekstrinsik faktörler eklem hareket açıklığının aktif olarak tamamlanamaması, kasın uzun süre kısalmış pozisyonda kalması ve agonist-antagonist kas kuvvet dengesizliğinin olmasıdır (99). İntrinsik faktörler ise kasın yağ ve bağ dokuya dönüşerek fibrotik değişikliklere uğraması sonucu kasın uzayabilme yeteneğinin azalması ve kasın mimari yapısındaki bozukluklardır (88, 100, 101). Ambulasyonun devam ettiği dönemde alt ekstremitelerin proksimal kısmında nadiren kontraktür görülmektedir. Kontraktür en sık, hastalığın en erken dönemlerinden itibaren ayak bileği plantar fleksörlerinde görülmeye başlar. Bundan sonra diz ve kalça fleksörleri, kalça abdükörleri, hastalığın ileri dönemlerinde ise dirsek ve el bileği fleksör kontraktürleri yaygın olarak görülür (88). Ambule dönemden nonambule döneme geçildiğinde, ekstremitelerin uzun süre

kısalmiş statik pozisyonda kalması ile yaklaşık %40 sarkomer kaybı (98) ve kasın fibrotik doku ile yer değiştirmesine bağlı olarak kontraktürlerin şiddetinde hızlı bir ilerleme söz konusudur (88, 100, 101).

Geç ambulatuar ve erken non-ambulatuar dönemde kas zayıflığı ve üst gövde ağırlığının desteklenmesindeki yetersizliğe bağlı omurga eğrilikleri görülmeye başlar. Bu eğriliklerden en yaygını skolyoz olsa da kifoz ve lordoz da sıklıkla görülmektedir (102). Ambulatuar dönemde sıklıkla lordoz görülmekle beraber ambulasyonun kaybedildiği dönemde skolyoz ve kifoz gelişmeye başlar/ilerler. Omurgadaki eğrilik genellikle pelvik obliklik ile seyreden torakolumbar C eğrisi şeklindedir (103, 104).

İlerleyici kas zayıflığına bağlı ağırlık aktarma aktivitelerinde azalma ve uzun süre glukokortikoid kullanımının osteotoksitesisi osteoporoz için iki ana etmen olup kemik dayanıklılığını azaltarak kırık riskini artırmaktadır (105). Büyük bir travma olmaksızın yürürken veya daha az bir yükseklikten düşme sonucu meydana gelen düşük travmalı kırıklar, uzun kemiklerde ve vertebralarda kendini göstermektedir. DMD'li çocuklardaki vertebral kırıklar, kronik sırt ağrısına ve omurga deformitesine neden olurken, uzun kemik kırıkları erken kalıcı ambulasyon kaybıyla ilişkilendirilmiştir (106).

DMD'de görülen kas-iskelet sistemine ilişkin bulgular zamanla değişiklik gösterdiğinden, hastalığın yönetimi de yaşam boyu değişmektedir (95).

İskelet kasındaki fonksiyonunun ötesinde, distrofin, kardiyak miyositler içindeki sitoskeletal kompleksi stabilize etmede kritik bir rol oynamaktadır (107). Kalp kasındaki distrofin eksikliği genellikle ilerleyici dilate kardiyomiyopati gelişimi ile ilişkilidir. Ancak bu durum, kalp yetmezliği ritim bozuklukları ve iletim anomalileri gibi problemler ile sonuçlanabilmektedir, hastaların düşük fiziksel aktivite seviyeleri nedeniyle kardiyomiyopati ileri aşamalara gelene kadar maskelenebilmektedir (48). DMD'li bireylerde klinik olarak belirgin kardiyomiyopati başlangıç yaşı 14-15 olarak belirtilse de 6 yaşına kadar %25, 10 yaşına kadar %59 oranında görülmektedir (108, 109). DMD'li bireylerde görülen diğer kardiyak problemlerin görülme oranı ise %44 aritmi ve %10 supraventriküler taşikardi ve ventriküler taşikardidir (110). DMD'li hastalar için solunum bakımındaki iyileşme ve solunum desteğinin sağlanması, ölüm nedenlerinin birincil olarak solunum yetmezliğinden, dilate kardiyomiyopati, kardiyak

fibroz ve iletim bozuklukları ve kalp yetmezliğine bağlı akut kardiyak olaylara doğru bir kayma ile sonuçlanmıştır (43).

DMD iskelet kaslarında olduğu gibi diyafram ve yardımcı solunum kaslarını da etkilemektedir (111). DMD’de tüm solunum kaslarında genel zayıflık olmasına rağmen ekspiratuar kaslar inspiratuar kaslara göre daha önce zayıflamaktadır. DMD’li kişilerde vital kapasite, ergenliğin başlangıç dönemine kadar fiziksel büyüme ile artmaktadır, ancak normal kişilere göre daha erken yaşlarda azalmaya başlayarak bir platoya ulaşır (112). Büyümenin yavaşlaması ve ilerleyici kas zayıflığının devam etmesiyle vital kapasitede düşüş fazı başlar (113). DMD’li bireylerde, vital kapasite genellikle 10 yaş civarına kadar artmakta olup ardından yılda %8-12 oranında azalmaktadır (113). Vital kapasite 1 litrenin altına düştüğünde, sonraki 1-2 yıl içerisinde hayatta kalma şansı azalmaktadır (114). Ambulasyon kaybından sonra, aktivitenin azalması, *slumped* postür oluşumu, kilo alımı ve skolyoz gelişimi diyafram üzerindeki stresi artırarak kas hasarını hızlandırmaktadır (91). Kas hasarı kasın maruz kaldığı stresle ilişkilidir; ambulasyonun kaybedildiği dönemde diyafram gibi en fazla strese maruz kalan kaslar, daha az strese maruz kalan kaslara göre daha erken ve daha ciddi şekilde etkilenir (43). Sonuç olarak DMD’li bireylerde restriktif tip akciğer hastalığına yol açmaktadır (115). Solunum kas zayıflığının ilerlemesi ile uyku sırasında üst solunum yolunun daralması veya tıkanmasından kaynaklanan solunum bozukluğunun en yaygın şekli olan obstrüktif uyku apnesi görülmektedir. Obstrüktif uyku apnesi; gece sık uyanmalara, gündüz uykululuk hali, davranış sorunları ve bilişsel bozukluklara neden olabilmektedir (7). Hastalığın ilerlemesiyle 20’li yaşlarda uykuda solunum bozukluğuna noktürnal hipoventilasyon ve daha sonra diürnal hiperkapni eşlik etmektedir (115).

DMD’de gastrointestinal düz kasların dejenerasyonunun, hipomotilite, gecikmiş mide boşalması, gastroparezi, intestinal psödo-obstrüksiyon ve konstipasyona yol açtığı bildirilmiştir (40, 116). Non-ambulatuar evrede olan bireylerde özofagus kaslarının tutulumuna bağlı olarak gastro-özofageal reflü ve özofajit gelişebilir (116).

DMD’li bireylerde düşük kapasiteli, aşırı refleksif mesane ve detrüsör sfinkter dissinerjisi (kas koordinasyon bozukluğu) gibi mesane ve idrar yolu fonksiyon

bozuklukları gelişebilir ve bu durum ani idrara sıkışma hissi, idrar retansiyonu ve idrar yapmaya başlamada zorluk çekmeyle sonuçlanabilir (43).

DMD’de genetik, hipofiz fonksiyonunun eksojen kortikosteroidler tarafından baskılanması gibi faktörler hipogonadizime sebep olabilir (117, 118). Hipogonadizmin etkileri arasında gecikmiş ergenlik, azalmış veya geç büyüme atakları, bozulmuş duygusal olgunluk, zayıf benlik imajı, osteoporoz ve metabolik anormallikler yer alabilir (117). DMD’de kısa boyluluk yaygın görülen bir diğer problemdir. Doğum ağırlığı ve uzunluğu normal olmasına rağmen, yaşamın ilk yıllarında büyümenin giderek yavaşladığı gözlemlenir (119). DMD’li çocukların boyu 10 yaşında genellikle ortalama değerlerin hemen altına düşer. DMD’li bireyler 18 yaşına gelindiğinde ise boy açısından genel popülasyonun altındadır, yani genellikle %5’lik dilimin içinde yer almaktadırlar (88).

DMD ile ilişkili beslenme komplikasyonları kilo değişimini içermektedir. Yaşamın erken dönemlerinde glukokortikoid kullanımı ve fiziksel aktivitenin azalması, ilerleyen dönemde ise ambulasyon kaybı obezite riskini artırmaktadır (120). DMD’li bireylerde yutma zorlukları, yüz kaslarının zayıflığı, azalmış çiğneme yeteneği ve zayıf dil koordinasyonu gibi faktörler, bu hastalarda yetersiz beslenmeye yol açabilir (121). Hastalığın ileri evrelerinde ise yutma güçlüğü (122) kilo kaybına neden olabilir ve solunum kas gücündeki kaybı şiddetlendirebilir (116).

2.4.2. DMD’de Gözlemlenen Nöropsikolojik Belirtiler

Fiziksel yeteneklerdeki bozulmaların yanı sıra DMD’li çocukların bazılarında MSS’de dentritlerde meydana gelen anormalliklerin nöron kaybına sebep olarak beyinde atrofiye sebep olduğu (123), bilgisayarlı tomografi (124) ve MRI yöntemleri (125) ile ortaya konmuştur. DMD’li çocukların tipik gelişim gösteren erkek çocuklar ile kıyaslandığında, beyin kan akışının daha az olduğu, toplam beyin hacmi ve gri cevher hacminin azaldığı ayrıca beyaz cevherin mikroyapısal bütünlüğünde değişiklikler olduğu saptanmıştır (18, 125). Beyinde meydana gelen bu yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin nöropsikolojik bozuklukların meydana gelmesinde payı olduğu düşünülmektedir. Beyin morfolojisi ve fonksiyonunda meydana gelen anormallikler sonucu motor fonksiyon kayıplarına, farklı şiddetlerde spesifik bilişsel bozukluklar ve nörogelişimsel problemleri kapsayan nöropsikolojik bozukluklar eşlik

etmektedir (58). Bilişsel bozukluğun beynin işlevi ve gelişiminde rol oynayan belirli distrofin izoformlarının eksikliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (126).

DMD'li kişilerde bilişsel performans yetersizliğinin olduğu, ilk olarak Duchenne tarafından 1868 yılında, 7 yaşındaki bir çocuğun ilerleyici kas zayıflığının yanı sıra “yetersiz dil becerisi” ve “donuk zekâ” bulgularının eşlik ettiği gözlemiyle bildirilmiştir (127). Buradan yola çıkılarak DMD'li bireylerde bilişsel ve nörogelişimsel fonksiyonlar, nöropsikolojik değerlendirmeler ile günümüzde de hala araştırılmaktadır. DMD'li çocuklarda görülen nöropsikolojik problemlerin oranları şu şekilde listelenebilir; bilişsel (entelektüel zekâ $IQ \leq 85$) ve davranışsal problemler %30 (128, 129), okuma güçlüğü %40 (129, 130), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu %32, anksiyete-depresyon %27, içselleştirme problemi %24, dışsallaştırma problemi %15, karşıt gelme bozukluğu %15, otizm spektrumu %15, epilepsi %6.3, obsesif kompulsif bozukluk %4.8 ve kronik tik (Tourette Sendromu) %2,4 (31, 56, 131, 132). DMD'li çocukların geniş bir IQ puan aralığına sahip olduğu ve yaşlarına kıyasla daha düşük IQ'ya sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (2). Literatürde, DMD'li bireylerde zihinsel yetersizlik oranının sağlıklı yaşlılarına göre %20 ile %50 arasında değişen oranlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (31, 129). Bu bireylerde çalışma belleği, planlama, karşıt düşüncelerin eylemlerin veya dikkatin inhibe edilmesi ve farklı zihinsel durumlar veya görevler arasında geçiş yapabilme yeteneği gibi bileşenleri içeren yürütücü işlevlerde de bozulma olduğu gösterilmiştir (31). Farklı nörogenetik hastalıklara sahip bireyler ile veya normal gelişim gösteren kişilerle kıyaslandığında DMD'li bireylerde sözel zekânın, performans zekâsından daha fazla etkilendiği bildirilmiştir. Sözel zekâdaki bu etkilenim akademik beceri ve başarıları da olumsuz yönde etkilemektedir (49, 71, 129, 133, 134). Buna rağmen, yetişkin DMD'li bireylerin sözel zekâsının performans zekâsından daha iyi olduğu, yani bu bireylerin sözel zekâsının zamanla geliştiği, sözel zekâ ve performans zekâ arasındaki farkın yaş ile kapanabileceği de bildirilmiştir (31).

Ricotti ve ark. (33) DMD'li bireyler için “distrofin ilişkili nörogelişimsel sendrom” terimini tanımlayarak, yukarıda bahsedilen problemlerin bu bireylerde distrofin izoformlarındaki değişimler nedeniyle geliştiğini ifade etmişlerdir. Ayrıca Vroom E. ve ark. (27) DMD'li kişilerin ve ebeveynlerinin yaşam kaliteleri için, beyinle ilişkili komorbiditelerin son derece önemli olduğunu vurgulamak için

DMD'yi, "Duchenne Nöromusküler Distrofi" şeklinde ifade eden DND olarak adlandırma önerisinde bulunmuşlardır.

DMD'de bilişsel ve nörodavranışsal profile odaklanan bazı çalışmalarda bilişsel problemlerin ilerleyici olmadığı ve hastalığın şiddeti ile ilişkisi bulunmadığı bildirilmiştir (50, 53). Buna rağmen bilişsel problemlerin DMD'de statik mi yoksa ilerleyici mi olduğu halen net değildir (51). Ayrıca, bilişsel bozukluğun ilerleyici olmadığı ve motor bozukluğun şiddeti ile ilişkisinin bulunmadığını savunan yayınların (31, 35, 135) yanı sıra literatürde motor fonksiyon ile bilişsel durumun ilişkili olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (19, 38, 39). Bu durum, DMD'li bireylerin nöropsikolojik belirtileri ile motor fonksiyon arasında ilişki olup olmadığı konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

DMD'nin nöropsikolojik bulguları hakkındaki bilgileri geliştirmek, bu belirtileri tanımlamak, izlemek ve tedavi etmek için daha fazla araştırma yapılarak kılavuzlar sağlamak hem hastaların hem de ailelerinin yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip oldukları için çok önemlidir. Ayrıca DMD'li bireyin bilişsel yeteneklerinin temel bir kavrayışını sağlayan nöropsikolojik değerlendirme; eğitim, iş, öz bakım ve sağlık kararlarıyla ilgili görevleri yönetme becerisini etkileyebilecek zayıf noktaları belirleyebilir. Bu nedenle, rutin takipte nöropsikolojik durumlarının kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi, DMD'li bireylerin yaşam kalitesinin artırılması, eğitim ve iş hayatında başarının sağlanması, sağlık kararlarının doğru ve etkili bir şekilde verilmesi açısından da büyük önem taşımaktadır.

2.5. DMD'de Değerlendirme

Klinik değerlendirme, standart olarak hasta hikayesi, aile öyküsü ile başlarken kas-iskelet sistemine ve ilgili fonksiyonel bozukluklara odaklanarak fiziksel muayenenin yapılmasını içermektedir. Değerlendirmenin amacı; hastalığın ilerlemesini takip etmek, herhangi bir komplikasyon veya komorbiditeyi öngörmek, erken saptamak, tedavisine olanak tanımak ve her bir hastanın özel ihtiyaçlarını ele alan bir yönetim planı geliştirmektir. DMD doğası gereği ilerleyici olması, kesin tedavisinin olmaması, birçok organ ve sistemi etkilemesi sebebiyle tanıdan itibaren her 6 ayda bir çocuğun yaş aralığına uygun standardize edilmiş doğru değerlendirme yöntemleri kullanılarak, düzenli aralıklarla takip edilmelidir (6, 136). Düzenli yapılan

klirik değerlendirmeler var olan fonksiyonel kapasite hakkında bilgi vermenin yanı sıra hastalığın ilerleyen dönemlerinde oluşan fonksiyonel kaybın boyutları, hastalığa yönelik tedavi seçenekleri ve uygulanan tedavinin etkinliğini de göstermektedir. Böylelikle kişinin fonksiyonel seviyesine özgü ilaç ve egzersiz reçeteleri düzenlenebilir.

2.5.1. Kas-İskelet Sistemi, Kardiyak ve Pulmoner Sistem, Gastrointestinal ve Üriner Sistem, Endokrin Sistem ve Beslenme Bulgularının Değerlendirilmesi

Klinik değerlendirme, standart bir tıbbi öykü ve aile öyküsü alınması ile başlar ve kas-iskelet sistemi ve ilgili fonksiyonel bozukluklara odaklanan bir fizik muayene yapmayı içerir. Fiziksel değerlendirmede; kas krampları, ağrı ve kas kuvvetinin belirlenmesi önemli parametrelerdir. Kas kuvvetini değerlendirmek için klinikte sıklıkla myometre ve manuel kas testi kullanılmaktadır. Fakat son yıllarda kas kuvvetinin etkilenim şiddetinden ziyade fonksiyonel becerilerin ne kadar etkilendiği araştırılmaktadır. Bu yüzden DMD'ye veya nöromusküler hastalıklara özgü standardize edilmiş değerlendirme yöntemleri kullanılmaktadır. Ambulasyonun devam ettiği dönemde Motor Fonksiyon Ölçümü-32 (MFM-32), North Star Ambulasyon Değerlendirmesi (NSAD), 6 Dakika Yürüme Testi (6-DYT) ve süreli performans testleri sıklıkla kullanılmaktadır (137). Bu sonuç ölçümleri klinik ilerlemeyi, motor fonksiyonlardaki değişimi takip etmek ve hastalığın ilerleyişi ile ilgili öngöründe bulunabilmek için önemlidir.

Özellikle 7 yaşından önce 6-DYT ve süreli performans testlerinde kazanımlar edinilebilir. Fakat 7 yaşından sonra, 6-DYT mesafesinin 325 metreden az olması, Gowers' süresinin 30 saniye üzerinde, dört basamak merdiven çıkma süresinin 8 saniye üzerinde, 10 metre yürüme veya koşma süresinin 10-12 saniye üzerinde olması ve NSAD skorunun 9 puan olması, takip eden 12 ay içinde ambulasyonda meydana gelecek fonksiyonel gerileme ile ilişkilendirilmiştir (6, 138, 139). NSAD ve 6-DYT sonuç ölçütlerinin birlikte kullanılması tek tek kullanılmalarına oranla ambule DMD'li çocukların motor fonksiyonlarının farklı yönleri hakkında bilgi sağlamakta daha etkili olduğunu ifade etmişlerdir (140). NSAD değerlendirmesinde 30 veya üzerinde puan alınması, en az 400 metrelik bir 6-DYT yürüme mesafesi ile, NSAD puanının 16 veya

daha düşük olması, 300 metrenin altındaki bir 6-DYT yürüme mesafesi ile ilişkilendirilmiştir (140). Zamanla 6-DYT performansındaki azalma, DMD mutasyon bölgesi ile ilişkilendirildiğinden (139, 141) fonksiyonel değerlendirmede hastanın mutasyon tipi ve bölgesi de değerlendirilmelidir. Ayrıca son yıllarda yapılan bir çalışmada, 10 Metre Yürüme Testi ile MFM-32'nin kombine olarak kullanılması DMD'li kişilerin ambulasyon durumu için bir gösterge olduğu ve fizyoterapistlerin klinikte tedavilerine rehberlik edebileceği sonucuna varmışlardır (142).

Yürüme kaybından önce üst ekstremitte fonksiyonundaki değişiklikleri tespit edebilen Brooke Üst Ekstremitte Fonksiyonel Sınıflandırma Ölçeği, Üst Ekstremitte Performansı modülü (PUL) veya 9-delikli peg testi gibi en az bir üst ekstremitte fonksiyonel ölçeğinin kullanımı önerilmektedir (6, 143). Non-ambule dönemde ise üst ve alt ekstremitteyi içeren genel motor fonksiyon değerlendirmesi için MFM-32 ve konuşma, yutma vb. diğer fonksiyonları da inceleyen Egen Klasifikasyon Skalası'nın sıklıkla kullanıldığı bilinmektedir (6, 144, 145).

Yüz kaslarının zayıflaması, motor fonksiyon kaybıyla mandibular eklem hareket açıklığının kısıtlandığı DMD'li hastalarda aktif maksimum ağız açıklığının ölçümlerinin rutin olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (146).

Ortopedik değerlendirme, ortopedik komplikasyonları belirlemeye ve yönetim stratejilerini yönlendirmeye yardımcı olabileceğinden, DMD'li çocuklar için multidisipliner değerlendirmenin önemli bir bileşenidir. İlerleyici kas zayıflığı ve fonksiyon kaybına ikincil olarak gelişen eklem kontraktürleri, limitasyonları ve kas kısalıklarını takip etmek için gonyometrik ölçümlerle normal eklem hareket açıklığının yılda iki defa değerlendirilmesi önerilmektedir (6). Kontraktürlerin ilerlemesi, gövde dengesini etkileyerek, yürüyüş bozuklukları ve düşme riski oluşturması sebebiyle denge ve yürüyüşün değerlendirilmesi de önem arz etmektedir (95). Deformiteleri tespit edebilmek için postür; frontal, sagittal ve posterior olmak üzere üç düzlemde de analiz edilmelidir (147).

Nöromusküler skolyoz her ne kadar ambulatuvar dönemde pek sık görülmesi de omurga düzgünlüğünün her yıl değerlendirilmesi klinik açıdan önemlidir. Ambule dönemde omurga değerlendirmesi Adam's öne eğilme testi ve gözlemsel olarak yapılabilmektedir (95). Kilo problemi olan çocuk bu testi gerçekleştirmediği takdirde radyografi görüntülemeye başvurulabilir (95). DMD tanısı aldıktan sonra ve/veya

glukokortikoid kullanımına başladıktan sonra kırık riski açısından da omurganın düzenli olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (105).

DMD hastalık sürecinde kardiyak problemler sıklıkla görülmektedir ve ilerleyen dönemlerde en yaygın ölüm sebebi olmaktadır. Uygun ve doğru tedavinin zamanında uygulanması sağ kalımı süresini uzatmaktadır. Bu yüzden kardiyak değerlendirme hastalığın seyri açısından önemlidir. DMD için hazırlanan bakım standartları kılavuzunda, kardiyak değerlendirmenin tanı aldıktan hemen sonra veya 6 yaşından sonra her iki yılda bir, 10 yaşından sonra ise her yıl yapılması gerektiği bildirilmiştir (7). Sol ventrikül dilatasyonu, sol ventrikül disfonksiyonu veya aritmileri olan asemptomatik hastalar, yaştan bağımsız olarak yılda bir değerlendirilmelidir. Kardiyoloji doktorunun önerisi dahilinde kardiyak izlem sıklığı değişiklik gösterebilmektedir. Kardiyak değerlendirme; fiziksel muayene, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ile oluşmaktadır. Hastalık ilerledikçe, kardiyak aritmi riski artar, bu da geç ambulator dönemde daha fazla gözetim ihtiyacı gerektirir ve 24 saatlik periyodik Holter izlemi gerekebilir (48).

Solunum yetmezliği DMD'de yaşamı tehdit eden unsurdur, bu yüzden solunum takibi 5-6 yaşlarında veya tanı alındıktan hemen sonra başlamalıdır ve yılda en az bir defa solunum şikayetleri olmasa dahi hasta pulmoner komplikasyonlar açısından değerlendirilmelidir (7). Ambulasyon kaybindan sonra solunum yetmezliğinin erken belirtilerini gözlemleyebilmek için her 6 ayda bir mutlaka solunum fonksiyonları düzenli olarak değerlendirilmelidir (7, 116). Solunum fonksiyonu değerlendirmesi, oksihemoglobin saturasyonu ve solunum parametrelerinin spirometrik değerlendirmesini içermelidir. Spirometrik test; zorlu vital kapasite (FVC), birincisaniyede zorlu ekspirasyon hacmi (FEV1), maksimal orta ekspiratuar akış hızı, maksimum inspiratuar ve ekspiratuar basınçları ve tepe öksürük akışını içermelidir (7, 148). Ambulator dönem boyunca pulmoner fonksiyon spirometre testi ile her yıl, non-ambulator dönemde 6 ayda bir değerlendirilmelidir (116). Ayrıca solunumun frekansı, tipi ve göğüs çevre ölçümü ile torakal ekspansiyon değerlendirilmelidir. Hiperkapniden kaçınmak ve izlemek için uyanırken karbondioksit tansiyonu yıllık olarak kapnografi ile değerlendirilmelidir. Hastalar ayrıca obstrüktif uyku apnesi, orofaringeal aspirasyon, gastroözofageal reflü, disfaji ve astım gibi diğer bozukluklar açısından da değerlendirilmelidir (148).

DMD popülasyonundaki gecikmiş ergenlik ve büyüme bozukluğunun tanılamak için özellikle boy ve kilonun doğru bir şekilde ölçülmesi ve hormon düzeylerinin doğru bir şekilde yorumlanması gereklidir (117, 149). Gecikmiş ergenliği izleme amacıyla, rutin klinik ziyaretlerde Tanner derecelendirmesinin değerlendirilmesi önerilmektedir. DMD'li bireyin 14 yaşına gelene kadar ergenliğe girmemiş olması durumunda bir endokrinoloğa yönlendirmesi, gecikmiş ergenlik/hipogonadizm için sabah erken serum testosteron düzeyleri, tiroit fonksiyon testleri ve sol el ve bileğin radyografilerinden kemik yaşının değerlendiren tetkikleri içermektedir (149).

DMD'li bireylerin genellikle gastrointestinal veya beslenme komplikasyonları sebebiyle yutma güçlüğü, kilo ve sıvı kaybı, dengesiz beslenme, aspirasyon, vücut kitle indeksi, vitamin D ve kalsiyum açısından her 6 ayda bir değerlendirilmesi önerilmektedir (6).

Üriner semptomlar ürodinami, mesane ultrasonu ve idrar mikroskopik analizi ve kültürü ile uygun şekilde değerlendirilmelidir (106).

Hastada aşırı kilo alımı söz konusu olduğunda, hastalık hangi evrede olursa olsun uyku testi yapılarak uyku apnesi olup olmadığı gözden geçirilmelidir. Tekerlekli sandalyeye bağımlı hastaların tam kan sayımı, serum bikarbonat konsantrasyonu ve göğüs radyografisi için her yıl değerlendirilmesi önerilmektedir (7).

2.5.2. DMD'de Nöropsikolojik Değerlendirme

Nöropsikoloji, zihinsel işlev ve davranışların beyinle olan ilişkisini inceleyen ve bilişsel bozulmaları olan hastalarda hangi bilişsel fonksiyonların etkilendiğini nöropsikolojik testler ile ortaya koyan bilim olarak tanımlanmıştır (150). Nöropsikolojik değerlendirmede ise çeşitli işlevler sistematik bir şekilde bir dizi test ve teknik kullanılarak ayrıntılı şekilde test edilir. Bu işlevler; zihinsel işlevler, dikkat, bellek ve öğrenme, problem çözme ve soyutlama, planlama ve organizasyon, algısal beceriler, mekânsal beceriler, motor beceriler, yürütücü işlevler, dil ve konuşma, akademik beceriler, duygusal, sosyal, davranışsal işlevler ve kişilik özellikleri olarak sıralanır (151).

DMD'li bireyler, çocukluk döneminden itibaren yaşamları boyunca fiziksel fonksiyonlarda meydana gelen bozulmaların yanı sıra duygusal, davranışsal, bilişsel

ve öğrenme sorunları ile de sıkça karşılaşmaktadır. Bu sorunların erken ve yoğun müdahale gerektirdiği, bilimsel literatürde giderek daha fazla kabul görmektedir (30, 31, 152) Hastalığın ilerleyici olması, sürekli tıbbi kontrol için hastane ziyaretleri, okul sorunları, sosyal izolasyon, kardeş ve akrabaların tepkileri de duygusal travmalara zemin hazırladığı düşünülmektedir (153).

Genel olarak fizyoterapist, teşhisten ölüme kadar hastalığın seyri boyunca devam eden değerlendirme, tedavi ve yönetim döngüsü boyunca aktif bir şekilde aile ve çocuk ile yakın ilişki kurarak kilit bir konumda yer almaktadır. Kapsamlı ve doğru bir nöropsikolojik değerlendirme yapabilmek için, fizyoterapist tek başına sağlık, eğitim, sosyal bakım, bilişsel ve psikolojik problemler ile başa çıkacak donanıma sahip değildir (154). Bu sebeple DMD'li çocukların mümkün olan en iyi tedaviye ulaşabilmeleri ve iyi bir hastalık yönetimi için profesyonellerin biyopsikososyal yaklaşım çerçevesinde birlikte çalışması önemlidir (155, 156). Nöropsikolojik değerlendirme, bireyin bilişsel fonksiyonlarının temel çizgisini belirlemek, bireyin eğitim ve iş faaliyetlerini yönetme, kendine bakımını sağlama, sağlık durumu ve tedavileri hakkında karar verme yeteneğini etkileyebilecek zayıflıkları ortaya çıkarmak için de dikkate alınmalıdır (155). Doğru değerlendirme yöntemleri kullanılarak erken tanı ve tedavi, zaman içindeki herhangi bir gecikmenin şiddetli etkisini en aza indirmede kritik öneme sahiptir (155, 157). DMD'li bireylerin, rutin nöromüsküler klinik ziyaretinde standartlaştırılmış değerlendirme yöntemleriyle bilişsel fonksiyonları, nörogelişimsel durumları ve yaşam kaliteleri değerlendirilmelidir. Gerekli durumlarda profesyonel yardım almaları için aile yönlendirilmelidir (155). Ayrıca düşük zekâ seviyesi veya davranışsal sorunlar gibi bariz sorunu olmayan DMD'li çocuklar da doğru bir şekilde teşhis edilip desteklenmediği takdirde tam potansiyellerine ulaşmalarını engelleyebilecek belirli öğrenme sorununa sahip olabilirler (27). Tüm bu faktörler ele alındığında hastalığın her evresinde düzenli takibin yapılmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

Ambulator evrede nöropsikolojik değerlendirme; tanıdan sonraki ilk 1 yıl içinde gelişimsel ilerlemeyi izlemek, nörogelişimsel durumlara eşlik eden belirtiler veya bilişsel becerilerin düzensiz gelişimi olup olmadığını belirlemek ve bir temel oluşturmak için kapsamlı bir nöropsikolojik değerlendirmedir. Sosyal, duygusal veya bilişsel performanslarla ilgili gecikmeden şüphe duyulduğunda 4 yaşından önce

nörogelişimsel değerlendirme, 5 yaşından sonra nöropsikolojik değerlendirmeler yapılmalıdır. Çocuğun ilk 18 ay içerisinde hiçbir kelimeyi söyleyememesi, 3 yaşına kadar cümle kuramaması, dil konuşma becerilerinde gelişim geriliği olması motor fonksiyonlardaki gecikmeler kadar önem arz etmektedir (48). Literatürde DMD’li bireylerle yapılan çalışmalarda; Bayley III Skalası infant gelişimini, Griffiths Skalası nörogelişimsel fonksiyonları, Wechsler Zekâ Ölçeği Çocuklar İçin-IV (WISC-IV) genel bilişsel fonksiyonları, sözel ve performans zekâsını değerlendirmek için, Kaufman Çocuklar için Değerlendirme Bataryası nörokognitif fonksiyonları değerlendirmek için (133) sıklıkla kullanılmaktadır. Davranışı değerlendirmek için Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (1,5-5 yaş), Çocuk ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeği (6-18 yaş), Çocuk ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeği Öğretmen Formu, Güçler ve Güçlükler Anketi sıklıkla kullanılmaktadır (2, 134, 135).

Erken Non-Ambulatuvar evrede nöropsikolojik değerlendirme: DMD’li çocuk büyüdükçe nörogelişimsel veya bilişsel alanda yaşadığı güçlüklerin ileriki dönemde bilişsel fonksiyonlarına yansıdığına (158) dair farkındalık artmaktadır. Black ve ark. DMD’li bireylerde artan yaş ile zekânın kötüleştiğini belirtmiştir (159). Hendriksen ve ark. (160) yapmış oldukları çalışmada ise çocuğun aile içinde ve okulda farklı davranış sergilediği tespit edilmiştir. Bu sebeple öğretmenin ve ailenin çocuğun okul performansındaki değişiklikleri yakından takip etmesi önemlidir. Duygusal ve davranışsal problemler çocuğun sınıf içinde odaklanmasını zorlaştırmakta ve başarısını etkilemektedir (153). DMD’li bireylerin akademik başarılarını değerlendirmek ve takip etmek için Woodcock-Johnson testi kullanılmaktadır (31). Bağımsızlığın ve sosyal hayatın kısıtlanması umutsuzluk, hassasiyet, depresyon ve anksiyete problemlerinin görülme riskinin DMD’li kişilerde iki kat daha fazla olduğu bilinmektedir (161). Bu sebeple genel klinik değerlendirmenin bir parçası olarak, hastaların uyku düzenleri, iştah, akran etkileşimi ve rutin aktivitelerden aldıkları keyif düzeyindeki değişiklikler sorgulanmalıdır. Cevapların depresyon yönünde pozitif cevaplanması durumunda ileri değerlendirme yöntemlerine başvurulmalıdır (153). DMD’ye özgü klinikte sıklıkla kullanılan Pediatrik Yaşam Kalitesi Ölçüm Envanteri Duchenne Musküler Distrofi Modülü (PedsQL) yanı sıra, fonksiyonel sağlık durumu, yaşam kalitesi, katılım düzeyi gibi parametreleri değerlendiren Pediatrik Veri Toplama

Aracı (PODCI) ve Beck depresyon ölçeği gibi anketlerden, değerlendirme ve takip için faydalanılabilir (57).

Geç Non-Ambulatuvar evrede nöropsikolojik değerlendirme: Bu dönemde değerlendirmeler daha aralıklı olarak yapılabilir. Fakat kişinin bilişsel, duygusal ve davranışsal yönden günlük yaşamı devam ettirmede güçlükler yol açan değişiklikler göze çarparsa değerlendirmeler daha sıklıkla yapılmalıdır. Kronik ağrı ve yorgunluğun yetişkinlik döneminde daha sık olması (162), invaziv ventilasyon kullanımı yaşam kalitesini azaltmakta, depresyon, kaygı ve anksiyete riskini artırmaktadır (163, 164).

DMD'li çocukların, %80'den fazlasının ebeveyn endişesine rağmen bir uzman tarafından taranmadığı tespit edilmiştir (165). Ayrıca hastalığın her evresinde nöropsikolojik değerlendirme; bilişsel işleve ilişkin bir temel sağlamak ve hastanın eğitim ve iş faaliyetlerini yönetme becerisini, ayrıca kendi kendine bakımını ve sağlık durumu ve tedavileri hakkındaki kararlarını etkileyebilecek zayıflıkları vurgulamak için de düşünülmelidir (166).

2.6. DMD'de Tedavi

Son 30 yıldaki iyileştirici büyük gelişmelere rağmen, ne yazık ki, DMD'nin seyrini önemli ölçüde değiştirecek güncel tıbbi tedaviler yoktur. Fakat semptomlara yönelik tıbbi tedavi, cerrahi yöntemler ve rehabilite edici multidisipliner yaklaşımlar hastalığın doğal seyrini değiştirerek yaşam kalitesini ve yaşam süresini 30-40 yaşlarına kadar uzatabilmektedir (46, 167). Kortikostreoid ve solunum destek cihazlarının kullanımı yaşam süresini artırmak için altın standart yöntemlerdendir (73).

DMD'de primer olarak kalp ve iskelet kaslarını etkilense de kas zayıflığına bağlı gelişen sekonder sonuçları da vardır; bu belirtiler, teşhisten yaşamın sonuna kadar hastalığın farklı evrelerinde pediatri den yetişkin bakımına geçiş ve ileri bakım planlaması da dahil olmak üzere koordineli, multidisipliner, hasta merkezli bir yaklaşım gerektirir. Bu yaklaşım, hastalığın evresine göre devam etmeli, bireyin özel ihtiyaçlarını öngörmeli, ayrıca sağlık ve yaşam kalitesini artırmanın daha geniş yönlerini ele almalıdır. DMD'li hastalarda uzmanlığa sahip doktorlardan oluşan çekirdek bir ekibe ek olarak, hemşireler, fizyoterapistler, konuşma terapistleri ve diyetisyenler, DMD'li bireylerde semptomların önlenmesi ve yönetilmesinde kilit ortaklardır (6, 7). Buna ek olarak, psikologlar, iş uğraşı terapistleri ve sosyal hizmet

uzmanları, psikososyal konuları ele almak, katılımı artırmak ve yaşam hedeflerine ulaşılmasını desteklemek için yardım sağlamalıdır (154). Multidisipliner tedavi yaklaşımları ile ambulasyonu sürdürmek, fonksiyonelliği, yaşam kalitesini, yaşam süresini artırmayı ve pozitif destekleyici çevre sağlamayı amaçlamaktadır (115).

Kapsamlı, öngörücü, önleyici rehabilitasyon yönetimi, zayıf kasları korumaya odaklanır; optimal gücü korumak ve sürdürmek; mümkün olduğunda zayıflığın ilerlemesini en aza indirmek; ilerleyici kontraktürü ve deformiteyi önlemek ve en aza indirmek; optimal kardiyorespiratuar bakım ve işlevi desteklemek; enerji verimliliğini ve enerji tasarrufunu optimize etmek; uyarlanabilir ekipman ve yardımcı teknoloji sağlamak; cilt bütünlüğünü korumak; ağrıyı önlemek ve en aza indirmek; fonksiyonelliği, fonksiyonel bağımsızlığı, okula, işe, aile ve sosyal hayata katılımı desteklemek; ve yaşam kalitesini optimize etmek (168). DMD kesin tedavisi olmamasına rağmen fizyoterapi, cerrahi ve olumlu destekleyici bir çevre ile yaşam daha konforlu hale getirilebilir. Kısacası DMD'nin uygun şekilde yönetilmesi ile yürüme yeteneği, bağımsızlık, yaşam kalitesi ve hastalığa bağlı komplikasyonların gecikmesi iyileştirilebilir (40).

2.6.1. Kas-İskelet Sistemi, Kardiyak ve Pulmoner Sistem, Gastrointestinal ve Üriner Sistem, Endokrin Sistem ve Beslenme Yönetimi

DMD'de ilerleyici kas zayıflığının ve fonksiyon kaybının olması; eklem kontraktürü, skolyoz ve osteoporozla bağlı kırıkların oluşmasına sebep olmaktadır. Bu sebeple düzenli bir fizik tedavi rejimi ile mümkün olduğunca kas gücünü, fonksiyonel seviyeyi, motor fonksiyonu korumak, endüransı arttırmak ve deformitelerin oluşmasını geciktirmek hedeflenmektedir (73). İleriye dönük önleyici kas-iskelet sistemi yönetimi, kontraktür ve deformiteyi önlemenin yanısıra en aza indirmek için kas esnekliğini, eklem hareketliliğini ve simetriyi korumaya odaklanır ve her aşamada bakımın bir bileşeni olmalıdır (6, 168). Fizik tedavi erken çocukluk döneminde başlamalı ve yaşam boyu devam etmelidir (73). DMD'de optimal bir egzersizin tipi, şiddeti ve sıklığı ile ilgili ayrıntılar kesin bilinmemektedir. Aşırı yorucu egzersizlere karşı dikkatli olunarak, bisiklete binme ve yüzme gibi fonksiyonel aktiviteler önerilir. Düzenli aralıklarla yapılan düşük şiddetli egzersizler kas atrofisini önlemektedir (102).

Egzersiz submaksimal seviyede kalmalı, yorucu yüksek şiddetli ve eksantrik tip egzersizler kas dejenerasyonunu arttırdığı için kaçınılmalıdır (6, 169). DMD’li çocuklarla yapılan bir çalışmada haftada bir defa 30 dk. hidroterapinin, ekspiratuvar kas kuvvetini artırarak solunum fonksiyonları üzerine olumlu etkisi olduğu tespit edilmiştir (170). Başka bir çalışmada kol ergometresi ile yapılan egzersizin kas dayanıklılığı, günlük aktivitelerdeki performans, kol fonksiyonu ve ambulasyon durumu üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (171). Son yıllarda yapılan bir araştırmada güçlendirme ve izometrik egzersizlerin kuvveti önemli yönde etkilediği ve hastalığın erken evresinde egzersize başlanmasının önemini vurgulamıştır (172). Ayrıca bir başka çalışmada yoga uygulamasının immünolojik profil, kardiyopulmoner egzersiz toleransı, duruş, denge, duygusal zekâ, nöromüsküler koordinasyon, kas gücü ve biliş üzerine fizyolojik gelişmeler sağladığı bildirilmiştir (173). Düzenli fiziksel aktivite sağlığın, fonksiyonelliğin, yaşam kalitesinin ve sosyal katılımın sürdürülmesi için gereklidir (174). Egzersiz programı fizyoterapist gözetiminde yapılmalıdır ve ailenin günlük standart aktivitelerinin bir parçası olmalıdır (97).

Birkaç yıl öncesine kadar, DMD’li bireylerde fizik tedavi doğru jimnastik, yüzme, kontraktür önleme, gereksiz yatak istirahati ve inaktivite ile baş etme yöntemleri ile mümkün olduğunca hareketliliği ve hareket edebilme yeteneğini arttırmayı ve korumayı hedeflemekteydi. Fakat fizik tedavi ve rehabilitasyon yönetimi bahsedilenin ötesinde, multidisipliner ekip anlayışı içerisinde, hastanın mevcut klinik durumu, hastalığın klinik aşaması ve yaşı gibi etmenler göz önünde bulundurularak kişiye özgü hedefe dayalı tedavi programı üzerine kurgulanmalıdır (170). DMD aynı gende meydana gelen mutasyon sonucu bireyleri etkilemesine rağmen hastalığın ilerleme hızı ve şiddeti kardeşler arasında dahi çeşitlilik göstermektedir (116). Fizik tedavinin amacı çocuğun mevcut hareketlerini kontrol etmesini, denge ve genel koordinasyon kazanmasını sağlamak, pelvik kuşak ve skapular kaslarını kuvvetlendirmek, doğru postüral hizalamayı sağlamak (ayakta durma, oturma, yatma veya hareket esnasında), kas işini dengelemek, erken kas kısılmasını önlemek, yorgunluğu önlemek, solunum kaslarının geliştirmek ve diyaframın doğru kullanımını öğretilerek solunumun kontrol edilmesini sağlamaktır (170). Bu hedeflere ulaşmak için kas kuvveti, eklem kontraktürleri, omurga deformiteleri, motor fonksiyon, fonksiyonel kapasite, ambulasyon kapasitesi, alt ve üst ekstremitte fonksiyonelliği,

solunum gibi parametrelerin kapsamlı bir şekilde ambulatuvar veya non-ambulatuvar dönem göz önünde bulundurularak tedavi programının düzenlenmesi adına her 6 ayda bir DMD'li bireylerin fizyoterapi ve rehabilitasyon açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (6, 137, 169). Fizyoterapi ve rehabilitasyon prosedürleri çocuğun yaş aralığına uyarlanmalı ve ambulasyon kaybını geciktirmeye ve ikincil komplikasyonları (kontraktürler ve deformiteler) önlemeye odaklanmalıdır. Kontraktürleri engellenmek için uygun tedavi yöntemi üzerinde bir fikir birliği yoktur. Bunun yanında son yıllarda yapılan çalışmalarda tedaviye çocuğun ve ailenin aktif katılımı ile düzenli yapılan pasif germe, ayakta durma, yürümeye teşvik etme ve düzenli ortez kullanımının kombine olarak uygulanmasının kontraktürleri geciktirdiği ve ambulasyon süresini uzattığı bildirilmiştir (168, 170). Doğru postüral hizalama için, çocuğun aynı pozisyonda çok uzun süre kalmaması ve vücut farkındalığının sağlanması gerekmektedir. Ebeveynler, evde tedaviye devam etmeleri ve çocuklarını denge, güç ve kaba motor koordinasyonu güçlendiren yaşa uygun rekreasyonel faaliyetlere katılmaya teşvik etmeleri konusunda bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir (170). DMD'nin kas üzerine olumsuz etkileri bilindiği için fizik tedavi erken çocukluk döneminde başlamalı ve yaşam boyu devam etmelidir (102). DMD'li bireyler için örnek bir egzersiz kılavuzu olarak; günlük olarak düşük şiddette (10-30 tekrar, 3 set) pasif/aktif germe, hafif dirençli egzersiz için hidroterapi (haftada 1-6 gün 1-20 dakika) kısa yürüyüşler, kas gücünü artırmak için düşük şiddetli (haftada 1-5 gün, 5-15 tekrar, 1-3 set) izokinetik egzersizler uygulanabilir (175) Fizik tedavi sonrası yorgunluk, kas ağrısı gibi durumların gözlenmesi halinde tedavi programı gözden geçirilerek tekrar sayıları azaltılmalı ve dinlenme için daha uzun süre verilmesi önerilmektedir (168, 175).

Fizik tedavi modalitelerinde kontraktür oluşumunu engellemek ve ilerlemesini geciktirmek için dört ana prensip vardır bunlar; düzenli olarak günlük yürüme veya vertikalizasyona teşvik edilmesi, kas ve eklemlerin pasif olarak gerilmesi, ekstansiyonu desteklemek ve fleksiyonu engellemek için uygun pozisyonlanmanın yapılması, uygun ortez kullanımını içermektedir (96).

Günde en az 2-3 saat ayakta durma veya yürüme konusunda hastaların cesaretlendirilmesi; hastalığın ilerleyişini yavaşlatmak, eklem kontraktürlerini ve skolyoz oluşumunu geciktirmek, solunum fonksiyonlarını ve günlük yaşam

aktivitelerinde bağımsızlığı arttırmak, aile bakım yükünü azaltmak ve yaşam süresini uzatmak adına önem taşımaktadır (96, 176).

Pasif germe egzersizlerine mümkün olduğunca erken dönemde başlanmalıdır. Germenin etkili olabilmesi ve çocuk ile kooperasyonun sağlanması için ağrı sınırında, yavaş ve nazik yapılmalıdır. Germe protokolüne göre ayak bileği, diz ve kalçanın haftada 4-6 defa, 10-15 tekrar sayısı ile germe pozisyonunda 15 saniye kalınarak yapılmalıdır (96, 168). Bu bölgelerin gerilmesi, aşıl tendonu, iliotal bant ve kalça fleksör kontraktürlerinin önlenmesine yardımcı olur. Hastalığın şiddeti ilerledikçe el bileği, dirsek, parmaklar ve boyun kaslarına germe egzersizleri gerekli olabilir (6, 96, 168).

Alt ekstremite pozisyonlanması, kontraktür oluşumunu önlemek için faydalı bir tamamlayıcı olabilir. Ekstremitte fleksiyona karşı koyan veya en aza indiren bir dinlenme pozisyonuna yerleştirilmelidir. Yüzüstü yatma pozisyonu, kalça fleksörlerini germek için etkili bir yöntemdir. Bu pozisyonda ayak bileğinin plantar fleksiyona gitmesini önlemek için, yatak kenarından sarkıtılmalıdır. Yüz üstü pozisyonda yatışın akciğer fonksiyonları üzerine de olumlu etkisi bulunmaktadır (177). Pozisyonlama egzersizleri, yatak yarası oluşumunu geciktirmekte ve uyku kalitesini artırmaktadır (176).

Ortez kullanımı; pasif ayak bileği dorsifleksiyonu 10 dereceden fazla olması durumunda ayak-ayak bileği ortezi veya diz-ayak bileği ortezi kullanılmalıdır. Kişiyeye özel ölçülerle tasarlanmış ortezler gece kullanıldığında ilerleyici plantar fleksiyon kontraktürlerini önlediği ve en aza indirdiği gösterilmiştir. Ortez kullanımına genç yaşlarda başlanması durumunda daha kolay tolere edilmektedir (6, 96, 168).

Skolyoz eğrilik derecesi 20-25 dereceye ulaştığında omurga füzyon cerrahisi düşünülmelidir. Skolyoz cerrahisinin avantajları arasında daha fazla deformitenin önlenmesi, vertebral kırıklara ve osteoporoza bağlı ağrının azalması ve solunum gerileme hızının yavaşlaması sayılabilir (115). Cerrahi müdahale öncesi anestetiklere karşı tedbir alınmalıdır. Halotan veya izofluran gibi inhalasyon anestetikler yüksek riskli malign hipertermi ve rabdomiyoliz ile ilişkilendirilmesi sebebiyle intravenöz anesteziler önerilir. Ayrıca, depolarize eden kas gevşetici ilaçlar da DMD'li bireyler için kontrendikedir (169).

DMD'nin çağdaş yönetimi, bir pulmonolog, nörolog ve kalp yetmezliği kardiyoloğu içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan multidisipliner bir ekip yaklaşımını içerir. DMD'li bireyler için destekleyici bakım daha uzun ömür sağladığından, kardiyak belirtilerin hem tanınması hem de tedavisi giderek daha önem kazanmaktadır (168). Yapılan son araştırmalarda kardiyak tedavi kadar, kalp problemlerini önleyici tedavilerde önem arz etmektedir. Önleyici bakım, kardiyomyopatinin gelişmesini ve erken teşhis yöntemleriyle semptomların gelişimini geciktirmeye odaklanır. Glukokortikoidler, DMD tedavisinin önemli bir mihenk taşı olmuştur (91). Dilate kardiyomyopati gelişimini geciktirmekte ve sol ventrikül fonksiyonunu iyileştirmektedir (178). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve anjiyotensin reseptör bloker neprilisin inhibitörleri (ARNI), azalmış ejekülasyon fraksiyon durumunda kalp yetmezliği tedavisinin temelini oluşturmaktadır (179). ACE-I ile profilaktik tedavinin kardiyak semptomların başlamasını geciktirdiği önerildiğinden, 10 yaşına yaklaşan hastalarda kardiyoprotektif tedavi olarak ACE-I erken başlanması önerilmektedir. Gerek duyulduğunda beta-blokerler ve diüretikler ile desteklenebilir (48).

DMD'deki solunum problemleri, morbidite ve mortalitenin ana nedeni olmasına rağmen, tedavi edilebilir doğası konusunda farkındalık yetersizdir. DMD için hazırlanmış bakım standartları rehberinde akciğer hacmini artırma, destekli öksürme, gece destekli ventilasyon ve gündüz ventilasyonu dahil olmak üzere temel solunum tedavisi için müdahaleler önerilmektedir (7). Solunum fizyoterapisinde ateletazi ve pnömoni riski azaltılabilmek için etkili havayolunu temizleme yöntemleri olan postür al drenaj tekniklerinden perküsyon, *shaking* veya vibrasyon uygulamaları kullanılmaktadır. DMD'de yapılan bir araştırmada sırt üstü pozisyonda %45 eğimli bir konumda, yardımcı solunum kaslarını kullanmadan "çiçek koklama" ve "mum üfleme" gibi motivasyonlar içeren solunum egzersizlerinin meydana gelebilecek komplikasyonları geciktirebileceği kanısına varılmıştır (170). Solunum yolu enfeksiyonları açısından, hastalığın geç non-ambulator döneminde antibiyotik tedavisi düşünülebilir. DMD bakım rehberleri; ateş, yüksek beyaz küre sayısı veya C-reaktif protein (CRP), balgam üretimi, akciğer grafisinde pulmoner infiltrat ve hipoksemi veya solunum sıkıntısı dahil olmak üzere pnömoni ile ilişkili 3 veya daha fazla semptom olduğunda antibiyotik kullanımını önermektedir (7). Akciğer hacminin

arttırılması tedavinin en temel amacıdır ve vital kapasite tahmin edilenin %60'ından az olduğunda kendiliğinden şişen manüel ventilasyon torbası veya mekanik insuflasyon/eksuflasyon kullanılarak günde bir veya iki kez yapılmalıdır. Manüel ve mekanik yardımcı öksürük teknikleri, vital kapasite tahmin edilenin %50'sinden az, tepe öksürük akışı 270 L/dk'dan az veya maksimum ekspiratuar basınç 60 cm H₂O'dan az olduğunda önerilmektedir (7). Gece (*nocturnal*) ventilasyonu, uyku sırasında yetersiz pulmoner fonksiyon belirtileri görüldüğünde önerilmektedir. Gece ventilasyon kullanımı, uyanık baz çizgisinin 10 mmHg üzerinde bir parsiyel karbondioksit (pCO₂) değerine sahip olma durumunda uyku süresinin %2'sinden fazlasında veya kesintisiz en az 5 dakika boyunca oksijen saturasyon (SpO₂) değerinin %88'den düşük olduğu durumda önerilmektedir. Gece ventilasyonu kullanımı, apne-hipopne indeksinin saat başına 5 veya daha fazla olay olduğu durumlarda düşünülebilir. SpO₂ %95'in altında, pCO₂ 45 mmHg'nin üzerindeyse veya uyanık dispne semptomları varsa, gece ventilasyonuna bakılmaksızın destekli gündüz ventilasyonu başlatılır (7). Ambulasyon kaybından sonra bağışıklığı güçlendirme ihtiyacı daha fazladır. Bu yüzden tüm DMD'li kişilerin immünosupresif durumları nedeniyle yılda bir kez inaktif influenza ve pnömokok aşılı ile aşılması önerilmektedir (180).

Orofaringeal zayıflık ve özofageal dismotilite, güvenli ve yeterli gıda alımını tehlikeye atabilir ve yetersiz beslenmeye yol açabilir, beslenme durumunu optimize etmek ve aspirasyon riskini (gıdanın soluk borusuna kaçması) sınırlamak amacıyla perkütan endoskopik gastrostomi tüpünün kullanılması gerekebilir (43). Gastroözofageal reflü hastalığı, histamin 2 reseptör antagonistleri veya proton pompası inhibitörleri kullanılarak mide asidinin baskılanması ile tedavi edilebilir. Gastroözofageal reflü hastalığının semptomlarını önlemeye yönelik diyet yaklaşımları arasında daha az porsiyon, daha sık öğün tüketmek ve diyetle yağ alımını azaltmayı içermektedir (6, 43).

Ambulasyon kaybı ve düz kas hipomotilitesine bağlı olarak DMD'li bireyler kabız olma eğilimindedir gelişen kabızlık, akciğer hacmini ve öksürme kuvvetini azaltabilir (6, 82). Bu nedenle yeterli sıvı alımı ve beslenme düzeyi sağlanmalıdır (73). Bulguların devam etmesi halinde nadiren laksatifler veya lavmanlar kullanılabilir. Kabızlık bulgularının devam etmesi durumunda magnezyum hidroksit, laktoz veya

polietilen glikol gibi ilaçlar da düşünülebilir (7, 116). Hastalığın ileri evresinde görülen disfaji problemi sebebiyle nazogastrik beslenme ve ardından gastrostomi düğmesinin yerleştirilmesi düşünülebilir (116).

Herhangi bir süre boyunca ev ortamından uzakta olanlar için idrar kaçırma veya idrar tutamama durumlarında sonda kullanımı uygun olabilir (107). Mesane ve idrar yolu fonksiyon bozukluğuna bağlı oluşan bulgular, ürolojik tedavi gerektirir ve idrar yolu bulgularını azaltabilen ve yaşam kalitesini iyileştirebilen oksibutin gibi farmakolojik bir yaklaşımla hafifletilebilir (181). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde DMD'li bireylerde böbrek fonksiyon bozukluğu sık görülen bir komplikasyon olarak bildirilmiştir ve bu durum yetersiz sıvı alımı ve idrar söktürücü ilaçların kullanımı ile daha da kötüleşmektedir (idrar söktürücü ilaçların kullanımı kardiyologlar tarafından ödemle ilişkili kalp yetmezliğinin tedavisi için reçete edilebilmektedir) bu hastalar bir böbrek uzmanına yönlendirilmelidir (182).

Endokrinolojik yönetim, DMD'li bireylerde risk altında olan ve glukokortikosteroidlerden daha fazla etkilenen büyüme bozukluğu, kemik sağlığı, glikoz ve yağ metabolizması ve gecikmiş ergenlik sorununu kapsamaktadır (43). Hipogonadizm ve gecikmiş ergenlik tedavisi, ergen popülasyonunda patolojik ergenlik gecikmesi olan kişilere yönelik bakım standartlarına uygun olmalıdır. Aşırı kilo riskini en aza indirmek için tanıdan itibaren sağlıklı beslenme alışkanlıklarına, yağ ve rafine şekerlerin azaltılmasına ve yeterli kalsiyum ve D vitamini alımına odaklanan diyet önerileri sağlanmalıdır (6). DMD'li bireyler kilo sorunları açısından yüksek risk taşımaktadır. Bu nedenle periyodik beslenme takibi ve diyet düzenlemeleri DMD'li bireylerde fiziksel aktivitedeki düşüşe göre ayarlanması ve sıklıkla glukokortikosteroid tedavisiyle ilişkili aşırı iştahın ele alınması gereklidir (116). Kortikostreoid tedavinin kemik mineral yoğunluğunu azaltması sebebiyle kemik sağlığını iyileştirmek için düzenli egzersiz, kalsiyumdan zengin diyet, vitamin D desteği ve intravenöz bisfosfonatlar, asemptomatik orta ve şiddetli vertebral kırıkları ve ayrıca semptomatik vertebral kompresyon kırıkları olan çocuklarda kullanılması uygun görülmektedir (7).

Metabojenik ve nutrasötik (insan sağlığı üzerinde yararlı etkisi olduğu düşünülen bir gıda veya doğal olarak oluşan gıda takviyesi) takviyeler, enerji ve protein metabolizmasını düzenleme ve fonksiyonel kas kütlelerini koruma yoluyla

DMD'nin patolojik ve klinik ilerlemesini hafifletebilir (183). DMD'li bireyler için yaşam kalitesi; diyetisyen, gastroenterolog ve yutma terapistinden oluşan multidisipliner bir ekibin uygun beslenme bakımı ile iyileştirilebilir (120).

2.6.2. DMD'de Nöropsikolojik Yönetim

Pediyatrik fizyoterapist, DMD'li çocuklarla evde, özel eğitim merkezinde ve hastanede çalışır, bu nedenle ailenin sağlık, eğitim ve sosyal bakım çerçevesinde karşılaştığı sorunlar hakkında deneyim sahibi olur. DMD'li çocuk ve aile ile birebir diyalog içinde olan fizyoterapistin biyopsikososyal yaklaşım modeline hâkim olması hem hastalığın ilerlemesinin her yeni aşamasında ailenin uyum sağlamasına yardımcı olduğu hem de çocuğun davranış ve algısındaki farklılıkları daha kolay ayırt edebileceği düşünülmektedir (154). Bu sebeple DMD'li bireyin hastalığın seyri ile değişen ihtiyaçlarını daha iyi yönetmek için nöropsikolojik değerlemeler kadar tedavide de fizyoterapist etkin rol almalıdır. Hastalığın tüm evrelerinde CogMed ev-tabanlı bilişsel rehabilitasyon programı kullanılabilir (27).

Ambulatuvar evrede nöropsikolojik tedavi: İlk teşhis konulduğunda aile bireylerinin hastalığı kabul etmesi ve uzun vadeli dönemde üstesinden gelebilmek için destek alınmalıdır. Aileler hastalık hakkında çocuklarına olabildiğince erken dönemde bilgi vermelidirler. Çocuğun yaşlarına göre motor fonksiyonlarının geri olması sosyalleşmesini ve arkadaşlık kurmasını güçleştirmektedir (184). Sosyal beceri eğitimi DMD'li kişiler için davranışı kontrol etme ve anksiyete için kritik öneme sahiptir. Anksiyete, davranışsal rijidite, ajitasyon, karşıt gelme, tartışma ve duygusal patlamalar dahil olmak üzere duygusal tepkiselliği tetikleyebilir. Bu durumlarda, bilişsel davranışçı tedavi yaklaşımı gerekli olabilir. Bu tür bir eğitim uyumu artırır, duygusal patlamaları veya çatışmaları azaltır ve çözümün parçası olmaya teşvik eder (154, 155). DMD'nin eşlik ettiği otizm spektrumu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, obsesif kompulsif komorbiditelerin eşlik ettiği nörogelişimsel veya nöropsikiyatrik durumlarda uygulamalı davranış tedavisi, bilişsel davranışçı tedavi yaklaşımları gibi terapötik yaklaşımlar ve ilaçlar ile tedavi edilmelidir (155). Sosyal öğrenme teorisine göre, akranları ile güçlü sosyal bağları olan çocukların davranış sorunları geliştirme risklerinin daha az olduğunu, stresle daha kolay başa çıkabildiklerini ve daha sağlam

psikolojiye sahip oldukları belirtilmiştir (184, 185). Bu yüzden DMD'li çocukların arkadaşlarına hastalık hakkında bilgi verilmesi önem arz etmektedir.

Erken non-ambulator evrede nöropsikolojik tedavi: Bağımsızlığın kısıtlandığı bu dönemde sosyal izolasyon birçok davranış ve psikolojik sorunu da beraberinde getirmektedir. Tedavideki ana amaçlardan biri yaşam kalitesini artırmaktır (155). Bunun için bilişsel, duygusal ve sosyal işlevsellik düzeyine uygun bir oranda bağımsızlığı destekleyen beceriler edinmeye başlanmalıdır. Bağımsızlığa teşvik edecek yardımcı cihazlar kullanılabilir (160). Psikososyal kaygıları, öğrenme ve davranışsal sorunları olan çocuk ve ergenlere özel bireysel eğitim hizmetleri sunulmalıdır (155). Ambulator evrede bahsedildiği gibi bu dönemde de bilişsel davranışçı tedavi yaklaşımları ve ilaç tedavilerinden faydalanılabilir. Ayrıca hastalığın ilerleyici olmasının ebeveynler üzerinde de yıkıcı davranışlara sebep olduğu bilinmektedir (155, 160). Bu yüzden aile terapisi hem ailenin, DMD'nin yol açtığı çok sayıda duygusal sorunla başa çıkmalarına yardımcı olabilir hem de ailenin çocuk ile çatışmalarını yönetmek için destek verebilir (153).

Geç non-ambulator evrede nöropsikolojik tedavi: Yetişkinlikte, DMD'li bireylerin eğitim ve iş fırsatları gibi konularda pişmanlık duymalarının önüne geçmek için, erken müdahale ve uygun destek sağlamak gereklidir. Bu, bireylerin potansiyellerine göre en iyi şekilde gelişmelerini sağlayabilir ve yaşam kalitelerini artırabilir (167). Deformite ve hareket kısıtlılığının sebep olduğu ağrının yönetiminin sağlanması, alanında uzman kişilerden duygusal ve manevi destek alınması çocuğun hem aile bireyleri hem de sağlık çalışanları ile arasındaki iletişimi kolaylaştırabilir (186). Farmakoterapi her zaman tedavinin son adımındır: uzman yardımı ve davranış terapisi gibi psikososyal müdahaleler, dikkate alınması gereken ilk seçeneklerdir. DMD'de ilaç kullanımı için altı endikasyon tanımlanmıştır: (i) dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu, (ii) obsesif kompulsif bozukluk, (iii) otizm spektrumu, (iv) öfke nöbetleri, (v) depresif şikayetler ve (vi) anksiyete bozuklukları (27). Bu altı endikasyon dikkate alındığında, ilaç tedavisinin doğru bir şekilde belirlenmesi ve yönetilmesi son derece önemlidir. Bu nedenle, ilaç tedavisi seçeneği değerlendirilirken, bireyin genel sağlık durumu, mevcut ilaçlar, yan etkiler, etkileşimler ve diğer bireysel faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, ilaç tedavisi yalnızca semptomları yönetmek için kullanılmalı ve psikososyal

müdahalelerin yanı sıra bir bütün olarak tedavi planına dahil edilmelidir (155). Bazı durumlarda, ailelerin yükünü hafifletmek ve çocuklara yardımcı olmak için psikofarmakolojik müdahaleler gerekli olabilir. Kaygı ve obsesif-kompulsif benzeri davranışlar yaşayan çocuklarda, nispeten düşük dozlarda fluoksetin etkili olabileceği, dikkat ve konsantrasyon sorunları olan çocuklarda ise metilfenidatın etkili olduğu görülmüştür (27, 187). Uyku düzenini desteklemek için melatonin takviyesi yararlı olabilir.

Kişinin yaşına ve mevcut durumuna uygun yapılan değerlendirme sonuçlarına bağlı olarak konuşma terapisi, psikoterapi veya eğitim programının uyarlaması önerilebilir (169). Pek çok ebeveyn için çocuğun psikososyal sorunlarının ve hastalığın tanınmasındaki zorluğun yarattığı stres, hastalığın fiziksel boyutuyla ilgili stresin çok üzerindedir; bu nedenle psikolojik destek hem DMD'li bireyler hem de ebeveynler için faydalı olabilir (188).

2.6.3. Duchenne Musküler Distrofi için Onaylanmış Tedaviler ve Klinik Çalışmalar

Ne yazık ki, DMD'nin seyrini önemli ölçüde değiştirecek güncel tıbbi tedaviler bulunmamaktadır. Şu anda mevcut tedaviler, hastanın genel sağlığını geçici olarak korumayı, semptomları yönetmeyi ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlamaktadır (102).

Glukokortikosteroid Tedavisi: Anti-inflamatuar tedavi yöntemi olan kortikosteroidler, özellikle glukokortikoidler (prednizolon ve deflazakort), geleneksel olarak DMD'li bireylerde kas gücündeki düşüşü yavaşlatmak için kullanılmaktadır (189). İlacın etkinliği ile Gowers' süresi, 9 metre mesafe yürüme süresi, 4 basamak merdiven çıkma süresi, bacak fonksiyon derecesi ve zorlu vital kapasitede gelişmeler gözlemlenmiştir (190). Uzun süreli glukokortikoid kullanımından kaynaklanan yan etkiler (örneğin, kilo alma ve katarakt gibi) için bir çözüm olarak, rejim adaptasyonu (örneğin, 10 gün kullanıp, 10 gün ara verilmesi, alternatif günler, yalnızca hafta sonları ve haftada iki kez gibi) önerilmiştir (191). Bununla birlikte bazı yan etkiler, örneğin kilo problemleri ve azalmış kemik yoğunluğu, steroid kullanmamış DMD'li çocuklarda da görülmüştür (91).

Çerçeve Dışı Silmeler (*Out-Of-Frame*) için Antisens Oligonükleotitler:

Ekzon atlama yaklaşımı, çerçeve dışı mutasyonların şiddetli DMD'ye neden olduğu, çerçeve içi mutasyonların ise daha hafif form olan Becker Musküler Distrofi (BMD)'ye neden olduğu bulgusuna dayanmaktadır. Bu yaklaşımın amacı, kısmen fonksiyonel, BMD benzeri distrofinlerin üretilmesi için distrofin transkriptlerinin okuma çerçevesini eski haline getirmektir (43). Okuma çerçevesi restorasyonu, antisens oligonükleotitler (ASO'lar), mRNA öncesi ekleme sırasında bir hedef ekzona spesifik olarak bağlanan küçük modifiye RNA parçaları ile elde edilir. Bu bağlanma, ekzonun mRNA'ya dahil edilmesini engeller. ASO'lar çok küçüktür (20-30 nükleotit) ve insanlarda sistemik olarak verilebilmektedir (192). ASO yaklaşımı mutasyona özgüdür, çünkü mutasyonun boyutuna ve konumuna bağlı olarak farklı ekzonların atlanması gerekir. Bununla birlikte, çoğu hasta sıcak noktalarda bir silme taşıdığından, belirli ekzonların atlanması daha büyük hasta gruplarına uygulanabilir (43). ASO da transkript ve protein döngüsü nedeniyle tekrarlanan tedavi gereklidir. Atlamanın en yaygın olduğu ekzon grupları, yani ekzon 51 (%14), ekzon 45 (%8), ekzon 53 (%8) ve ekzon 44'ü (%6) hedefleyen ASO'lar için klinik gelişmeler en ileri düzeydedir (193). ASO aracılığıyla ekzon atlama, uygun çerçeve dışı silme mutasyonları olan DMD'li çocuklarda haftalık sistemik ASO uygulaması kullanır ve silinmeye komşu bir ekzonu kaldırarak çerçeve içi bir mutasyon oluşturur. Ekzon 51'i atlamak için (eteplirsen) (194, 195) tasarlanan üç ASO, küçük hasta kohortlarında indüklenmiş distrofin restorasyonu belirtileri göstermiştir ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından koşullu onay almıştır. Ekzon 51 ve 53 atlama ile ekzon 45 atlama için klinik yararın değerlendirilmesi için doğrulayıcı çalışmalar devam etmektedir (194).

Durdurucu Kodon-Readthrough: DMD'li bireylerin yaklaşık %15'inde nonsense mutasyon, distrofin translasyonunun erken sonlandırılmasına sebep olan bir durdurucu kodonu oluşması ile sonuçlanır (196). Gram-negatif enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir antibiyotik sınıfı olan aminoglikozitler, ribozomal RNA'nın kodlama bölgesine bağlanarak durdurucu kodonu dizisini bozar ve işlevsel, tam uzunlukta distrofin proteininin üretilmesine olanak tanır (197). Ancak, yüksek dozlarda uzun süreli kullanımında ototoksisite ve renal toksisite olasılığı endişe vericidir. Bu sorunu çözmek için, Ataluren (Translarna) adlı alternatif bir ilaç

geliştirilmiştir. Ataluren antibakteriyel özelliklere sahip değildir ve DMD'li bireylerdeki durdurucu kodon dizisine müdahale ederek işlev görür. Ataluren, *read-through* aktivitesine ve antibiyotik özelliklere sahip olarak tasarlanmıştır (198). Aminoglikozitlerin aksine, Ataluren yüksek dozlarda ototoksisite ve renal toksisite oluşturma potansiyeline sahip değildir (196).

Ayrıca etkinliği henüz kanıtlanmamış ve araştırılma aşamasında olan gen tedavileri ve kök hücre tedavileri de bulunmaktadır (199).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

DMD'li çocukların nöropsikolojik profillerini belirlemek ve motor fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırmak amacıyla planlanan çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi Pediatrik Nöromusküler Hastalıklar Ünitesi'ne fizyoterapi ve rehabilitasyon hizmeti almak için ayaktan başvuran DMD tanısı almış çocuklar üzerinde gerçekleştirildi. Kontrol grubuna dahil edilen tipik gelişim gösteren erkek çocuklar ise araştırmacıların çevresinden kartopu yöntemiyle seçildi. Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi adına Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10.05.2022 tarihinde yapılan toplantı sonucu 2022/08-24 karar numarası ve GO 22/310 proje numarası ile gerekli onay alındı (EK 1).

3.1. Bireyler

Çalışma için gerekli örneklem büyüklüğünün belirlenmesi amacıyla 40 DMD ve 4 tipik gelişim gösteren çocuğun dahil edildiği pilot bir çalışma yapıldı. *G*power* programı (200) kullanılarak gerçekleştirilen analize göre çalışmanın gücünün, %95 güven aralığında ($1 - \alpha$) ve %5 Tip 1 hata payı ile %80 ($1 - \beta$) olması için çalışma grubuna en az 57, kontrol grubuna ise en az 30 kişi alınması gerektiği belirlendi. Rutin klinik takip için pediatrik nöromusküler hastalıklar ünitesine başvuran 76 DMD'li birey, aşağıda ayrıntıları verilen dahil edilme kriterlerine göre çalışmaya alınmaya uygun görülmüştür. Bu bireylerden 5'i otizm spektrum tanısı, 2'si ciddi bilişsel bozukluk, 1'i ise çalışmaya katılmak istememesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bunun üzerine, çalışma grubuna toplam 68 DMD'li çocuk ve kontrol grubuna 33 tipik gelişim gösteren erkek çocuk dahil edilerek tamamlandı. Araştırmaya katılmaya gönüllü olan çocuklara ve ailelerine çalışmanın amacı ve değerlendirme yöntemleri hakkında ayrıntılı bilgi verildikten sonra yazılı aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

DMD'li ve tipik gelişim gösteren erkek çocukların çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

Çalışma Grubu (DMD'li Bireyler):

- i) Genetik test sonucu ve klinik bulgular ile uzman bir hekim tarafından onaylanan DMD tanısı almış olmak,
- ii) 7-16 yaş aralığında olmak (testlerin uygulama yaş aralığı dikkate alınarak),

iii) Nöropsikolojik değerlendirmelerin gerektirdiği ince motor becerileri etkilenmemiş olmak,

iv) Fizyoterapist ile koopere olmak ve yönergelerine uyum sağlayabilmek,

Kontrol Grubu (Tipik gelişim gösteren erkek çocuklar)

i) 7-16 yaş aralığında olmak (testlerin uygulama yaş aralığı dikkate alınarak),

ii) Tanı almış herhangi bir kronik hastalığı bulunmamak,

iii) Nöropsikolojik değerlendirmelerin gerektirdiği yazma ve çizim yapabilme yeteneğinin olması,

iv) Fizyoterapist ile koopere olmak ve yönergelerine uyum sağlayabilmek.

v) Ailenin, anketleri doğru cevaplayabilmesi için yeterli kooperasyona sahip olmaları

Çalışma ve kontrol grubundan dışlanma kriterleri ise aşağıdaki gibidir:

Çalışma Grubu (DMD'li bireyler)

i) Motor fonksiyon testlerinin gerçekleştirilmesine engel olabilecek, son 6 ay içerisinde alt/üst ekstremitelere ait herhangi bir yaralanma ve/veya cerrahi geçirmiş olmak,

ii) DMD tanısı dışında fiziksel fonksiyonlara etki edebilecek başka bir kas iskelet sistemi hastalığı tanısı almış olmak.

iii) Ebeveynlerinden veya kendisinden onam alınamayan çocuklar.

Kontrol Grubu (Tipik gelişim gösteren erkek çocuklar)

i) Bilişsel ve nörogelişimsel durumu etkileyecek ilaç kullanımı (DEHB, anksiyete, depresyon gibi durumların tedavisi amacıyla kullanılan ilaçlar, nöropsikolojik performansı etkileyebileceğinden dışlanma kriteri olarak değerlendirilecektir.)

ii) Ebeveynlerinden veya kendisinden onam alınamayan çocuklar.

3.2. Yöntem

3.2.1. Demografik Bilgiler

Çalışmaya dahil edilen tüm çocukların yaş (yıl), boy (cm), kilo (kg), vücut kütle indeksi (VKİ, kg/m²), yaşadıkları şehir, anne ve baba eğitim durumu, ailenin özelliği (çekirdek veya geniş), ebeveynlerin medeni hal bilgileri ile DMD'li çocukların genetik test sonucunu içeren hastalığa ait ayrıntılı hikayeleri kaydedildi.

3.2.2. Nöropsikolojik Değerlendirmeler (Bilişsel ve Nörogelişimsel Değerlendirmeler)

Çalışmaya dâhil edilen tüm çocukların nöropsikolojik profillerinin bilişsel boyutu, içerik ile alt boyutlar açısından birbirini tamamlar nitelikte, Modifiye Mini Mental Durum Testi (3MDT), Kontrollü Kelime Akıcılığı Testi (KKAT) ve bilgisayar tabanlı bir test olan Merkezi Sinir Sistemi-Hayati Bulgular (MSS-HB) Türkçe versiyonu testleri ile incelendi. Nöropsikolojik profillerinin nörogelişimsel boyutu ise yine içerik ve alt boyutlar açısından birbirini tamamlar nitelikte, Connors' Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği- Kısa Form (CEDÖ-48), Çocuk ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ/6-18) ve Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA) gibi ölçme araçları kullanılarak gerçekleştirildi (EK-2. Değerlendirme Formu).

Nörobilişsel Değerlendirmeler: Modifiye Mini Mental Durum Testi (3MDT): Mini Mental Durum Testi yetişkinler için geliştirilmiş, bilişsel işlev bozukluklarının taranması, şiddetinin değerlendirilmesi ve zamanla bozukluktaki değişimin gözlemlenmesi için kullanılan bir testtir (201). Testin, “Modifiye Mini Mental Durum Testi (3MDT)” adıyla yeni bir versiyonu Teng ve Chui tarafından 1987 yılında geliştirilmiştir (202). Yetişkinler için geliştirilmiş olan bu testin minör modifikasyonlar yapılarak çocuklar için uyarlanmış versiyonları da mevcuttur. Ouvrier ve ark. 1993 yılında, Jain ve Passi 2005 yılında ve Moura ve ark. 2017 yılında Mini Mental Durum Testi'nin çocuklar için farklı versiyonlarını geliştirmişlerdir (203-205). Çalışmamızda Ouvrier ve ark. (203) tarafından geliştirilen Modifiye Mini Mental Durum Testi kullanılmıştır. Bu testin 4 yaşından itibaren mental fonksiyonların incelenmesi için uygun bir araç olduğu ve çocukların rutin nörolojik muayenelerine kolaylıkla dâhil edilebileceği belirtilmiştir (203). Literatürde DMD'li bireylerin bilişsel durumunu değerlendirmek için de kullanıldığı tespit edilen (37, 206, 207) 3MDT; dikkat, oryantasyon, hafıza ve dil becerilerini içeren sözlü cevaplar, sözel ve yazılı emirlere uyabilme, spontan cümle yazabilme ve karmaşık bir çizimi kopya edebilme yeteneğini değerlendirmektedir.

Testin aşamaları şu şekildedir;

i) Oryantasyon bölümü toplam 0-10 puan arasında skorlanır. Bu bölüm yer ve zaman oryantasyonunu içeren iki ana maddeden ve toplamda 10 alt sorudan

oluşmaktadır (gün, ay, yıl olarak o günün tarihi, bulunduğumuz mevsim, ülke, şehir, bölge, hastane veya mahalle, bulunduğumuz kat).

ii) Bellek (kaydetme) bölümü toplam 0-3 puan arasında skorlanır. Bu bölümde çocuğa birer saniye aralıklarla söylenen 3 objenin isimlerini (ağaç, saat, kayık) tekrarlaması istenir.

iii) Dikkat ve hesap etme bölümü toplam 0-10 arasında skorlanır. Bu bölümde “ileri sayma” ve “kelime geri sıralama” olmak üzere iki test kullanılır. Çocuğun ilk olarak beşer beşer ileri doğru 30’a kadar sayabilme yeteneği, sonra DÜNYA kelimesinin harflerini sondan başa doğru (AYNÜD) sıralama yeteneği ölçülür.

iv) Hatırlama bölümü toplam 0-3 puan arası skorlanır. Bu bölümde bellek bölümünde söylenen 3 objenin (ağaç, saat, kayık) tekrar hatırlanması istenir.

v) Lisan bölümü toplam 0-9 arasında puanlanır. Bu bölüm, gösterilen iki objenin (kalem, saat) isimlerini sorma, söylenen cümleyi tekrar etme (hayır, şey, ve, veya, değil), üç aşamalı bir komuta uyma (sağ elinle bir kağıt al, ikiye katla, döşemeye bırak), yazılı bir cümleyi okuma ve cümlede anlatılan şeyi uygulama (elini yumruk yap), özne, nesne ve yüklemden oluşan anlamlı bir cümleyi yazma ve gösterilen bir şekli kopya etme olmak üzere 6 alt başlıktan oluşmaktadır.

3MDT’den alınabilecek en yüksek puan 35 en düşük puan 0’dır (EK 2). Toplam puan yaklaşık 9-10 yaşlarında platoya ulaşmakta ve sağlıklı yetişkinlerden elde edilebilecek puanlara karşılık gelmektedir. On yaş üzerindeki çocuklarda toplam 35 puan üzerinden 26 puanın altındaki değerler bilişsel bir bozukluğa işaret etmektedir (201). Uygulama süresi 8-15 dk arasındadır.

Kontrollü Kelime Akıcılığı Testi: Nöropsikolojik değerlendirmelerde yaygın olarak kullanılan sözel akıcılık testleri, farklı sebeplerden kaynaklanan kişinin belirli bir kural doğrultusunda sözcük türetebilme becerisini ölçer. Sözel akıcılığın harf akıcılığı formunda olan bu test ilk kez Benton ve ark. tarafından geliştirilmiştir (208). Prefrontal korteks tarafından yönetilen bu test; kelime türetme ve sürdürebilme kapasitesi, soyut düşünme, işitsel dikkat, kısa ve uzun süreli belleği doğru şekilde kullanabilme, bellek dağarcığından kelime arama ve çağırma, kelimedenden diğer kelimeye doğru yönerge ile geçiş yapabilmeyi sağlayan bilişsel esnekliğin ve yürütücü işlevleri içeren dikkat ve akıl yürütmeyi kullanarak düşünülmüş tepkiler üretebilme kabiliyetini değerlendirmektedir (209). Kontrollü Kelime Akıcılığı testinde çocuktan

belirli bir harf ile kısıtlı zaman diliminde (60 sn.) üretebildiği kadar cins isim üretmesi istenir. Bu test ülkemizde standardizasyon çalışması yapılmış olan “K”, “A” ve “S” harflerinin her biri için 60 sn. olarak uygulanır (210, 211). Test şu şekilde uygulanmıştır; “*şimdi sana bir harf söyleyeceğim ve bir dakika boyunca bu harf ile başlayan aklına gelen tüm kelimeleri saymanı istiyorum, fakat bazı kurallarımız var. İnsan ismi, şehir veya ülke ismi gibi özel isimleri saymıyoruz ama hayvan, bitki, eşya, yiyecek, içecek vb. tüm kelimeleri sayabilirsin. Birlikte alıştırma yapalım: mesela harfimiz ‘M’ olsun. Unutma kız, erkek isimleri, şehir ve ülke isimlerini (Mehmet, Merve, Manisa, Moldova vb.) söylemiyoruz*” şeklindedir. Çocuğun testi anladığından emin olduktan sonra çocuktan her bir harf ile birer dakika süre içinde kelime türetmesi istendi ve kelimeler not edildi (EK 3).

Merkezi Sinir Sistemi-Hayati Bulguları (MSS-HB) [The Central Nervous System-Vital Signs (CNS-VS)]: Son yıllarda gelişen teknoloji ile bilgisayar tabanlı birçok test bataryası geliştirilmiştir. Bu testlerden biri olan Merkezi Sinir Sistemi-Hayati Bulguları Testi (MSS-HB) [The Central Nervous system Vital Signs (CNS-VS)]; 7-89 yaş arası bireylerde uygulanabilen, geçerliliği ve güvenilirliği Gualtieri ve Johnson tarafından (212) 2006 yılında yapılmış, nöropsikolojik bir test bataryasıdır. Testin, Türkçe dilinin de bulunduğu 60 farklı dilde versiyonu bulunmaktadır. Testin kısa, temel ve uzun versiyonu olmakla birlikte istenilen test veya testler seçilip uygulanabilmektedir (Şekil 3.1.). Çalışmamızda tüm testleri kapsayan uzun versiyon kullanılmıştır. MSS-HB testi pediatrik popülasyonda ailesel Akdeniz ateşi (213), depresyon (214), epilepsi, inme, hidrosefali (215) travmatik beyin hasarı (216); obezite (217), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (218) ve nörolojik pediatrik hasta grubunu (219) içeren çeşitli klinik araştırmalarda kullanılmıştır. Literatürde testin psikiyatristler, psikologlar, psikolojik danışmanlar, nörologlar, insan kaynakları uzmanları, akademisyen veya araştırmacılar ve sağlık çalışanlarının kullanabildiği görülmektedir (<https://cnvstr.com>). Bilgisayar tabanlı kullandığımız testin tekrar-test özelliği sayesinde bu değerlendirme, hastanın bilişsel fonksiyonlarını başlangıç noktası olarak belirlemek ve ilerleyen dönemlerde yapılan değerlendirmelerle

karşılaştırma yapmak için de kullanılabilir. Böylece, hastanın bilişsel işlevlerindeki değişiklikler takip edilebilir, uygun müdahaleler ve destekler sağlanabilir.

Gerekli Kimlik Bilgileri

Kişi ID:

Doğum Tarihi: Yıl: Ay: Gün:

Re-Test

Test Seçimi

Dil: Türkçe

Sözel Bellek Testi

Görsel Bellek Testi

Parmak Tıkkatma Testi

Sembol Rakam Kodlama

Stroop Testi

Dikkat Yönelme Testi

Sürekli Performans Testi

Duyguların Algılanması Testi

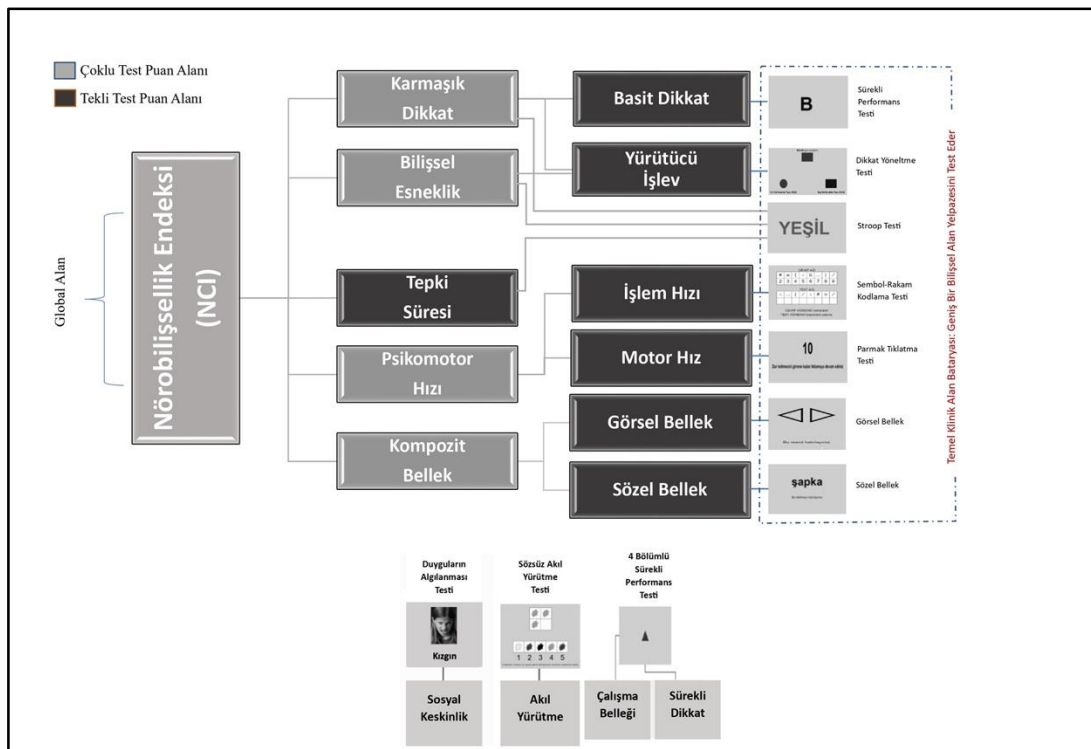
Akıl Yürütme Testi

Dört Bölümlü Sürekli Performans Testi

Şekil 3.1. Merkezi sinir sistemi hayati-bulgular testinde kişi kaydının oluşturulması.

MSS-HB, nörobilişsel ve davranışsal değerlendirme aracı olarak kullanılmaktadır. MSS-HB alt testleri; sözel bellek testi, görsel bellek testi, parmak tıkkatma testi, sembol/rakam kodlama testi, renk eşleştirme testi (*stroop* testi), dikkat yönelme testi, sürekli performans testi, duyguların algılanması testi, sözsüz akıl yürütme testi ve dört bölümlü sürekli performans testi olmak üzere 10 adet geçerli ve güvenilir olan testten oluşmaktadır. Bu nöropsikolojik test bataryasında, kullanılan 10 test sonucunda kompozit bellek, sözel bellek, görsel bellek, psikomotor hız, tepki süresi, karmaşık dikkat, bilişsel esneklik, işlem hızı, yürütücü işlev, basit dikkat ve motor hız (hesaplanan on bir test sonucu ile global bilişsel skor olan **nörobilişsel içerik puanı** (NBİ) elde edilir, sosyal keskinlik, akıl yürütme, çalışma belleği, sürekli dikkat, olmak üzere toplam 15 alan puanı elde edilir. Böylece testten 15 ayrı puan ile NBİ puanı olmak üzere 16 adet alan puanı elde edilir (Şekil 3.2.). Uygulamada minimum sayıda klavye tuşu kullanıldığı için (tamam tuşu, boşluk bırakma, sağ shift, sol shift ve 1-9 arası rakam tuşları), klavye becerilerinin performans üzerinde önemli bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (220). Test, sıradan Windows tabanlı bir bilgisayardan

uygulandı ve testin tamamlanması yaklaşık 45-50 dakika sürdü. Test tamamlandıktan sonra program tarafından otomatik olarak test sonuç raporu oluşturuldu (EK 4). Raporda global bilişsel puanı (NBİ); psikomotor hız, reaksiyon zamanı, bütüncül dikkat puanı (kompozit hafıza) ve bilişsel esneklik puanları için yaşa göre ayarlanmış standart puanların ortalaması alınarak elde edilmekte ve bilişsel işlevin birincil objektif ölçüsü olarak hizmet etmektedir (212). Ayrıca bilişsel etkilenimin boyutunu anlamak adına standart skor “>110 yüksek kapasite, 90-110 normal kapasite, 80-89 hafif düzeyde bilişsel etkilenim, 70-79 orta düzeyde bilişsel etkilenim, <70 ağır düzeyde bilişsel etkilenim” olarak sınıflandırılmıştır.



Şekil 3.2. Merkezi sinir sistemi hayati-bulgular bilişsel testi puanlarının oluşturulduğu şematik gösterim.

Testin alt parametrelerine ilişkin ayrıntılı açıklamalar aşağıda verilmiştir:

a) MSS-HB Sözel Bellek Testi (SBT) ve Görsel Bellek Testi (GBT): Sözel bellek (sözcük öğrenme) ve görsel bellek (şekil öğrenme) testlerini içerir. Bu testler birbirine paralel hazırlanan hemen hemen birbirinin aynısı olan testlerdir. Bununla birlikte sözel bellek testinde uyaran olarak kelimeler kullanılırken, görsel bellek testinde

geometrik şekiller kullanılmaktadır. MSS-HB’deki sözel bellek testinde, çocuklara bilgisayar tarafından 120 kelimelik havuzdan rastgele 15 hedef kelime listesi sunuldu. Çocuklardan, ekranda iki saniyelik aralıklarla sunulan bu kelimeleri akıllarında tutmaları istendi (Şekil 3.3a.).



Şekil 3.3a. Sözel bellek testi 1. aşama.

Daha sonra çocuklara, hedef 15 kelime listesine, farklı 15 kelimenin eklendiği ikinci bir liste (toplam 30 kelime) daha gösterildi. Çocuklardan, başlangıçta sunulan hedef listeden herhangi bir sözcüğü hatırladıklarında “boşluk bırakma” tuşuna basmaları istendi ve bu şekilde sözel bellek testi tamamlanıp (ilk tanıma) diğer testlere geçildi. Tüm on testin tamamlanmasından sonra çocuklara, 15 hedef kelime, 15 farklı kelimedenden oluşan toplam 30 kelimelik farklı bir liste tekrar sunuldu (Şekil 3.3b.) ve

çocuklardan ilk baştaki hedef kelimeleri yeniden hatırlamaları istenerek (gecikmiş tanıma) **sözel bellek puanı** elde edildi.

Sözel Bellek Testi

Şimdi Sözlü Bellek Testini tekrarlayacaksınız.

Eğer kelime, daha önce hatırlamanız istenen 15 sözcükten biriye Boşluk Tuşuna (Space Bar) basınız.

Kelimeyi tanımazsanız, bir şey yapmayın ve bir sonraki kelimenin gösterilmesini bekleyin.

Her kelime iki saniye süreyle ekranda gösterilecektir.

Önce üç saniyelik bir gerisayım yapılacaktır.

Devam etmek için Giriş (Enter) tuşuna basın

<p style="font-size: 24px; font-weight: bold;">ayna</p> <p style="font-size: 12px;">Bu kelime hatırlamanız istenenlerden biriye Boşluk Tuşuna (Space Bar) basınız.</p>	<p style="font-size: 24px; font-weight: bold;">çocuklar</p> <p style="font-size: 12px;">Bu kelime hatırlamanız istenenlerden biriye Boşluk Tuşuna (Space Bar) basınız.</p>
--	--

Şekil 3.3b. Sözel bellek testi 2. aşama.

b) Sözel bellek testine benzer şekilde görsel bellek testinde ise, bu defa çocuklara kelime yerine 120 geometrik şekilden oluşan havuzdan rastgele 15 hedef geometrik şekil sunuldu ve bu şekillerin akılda tutulması istendi (Şekil 3.4a.).

Görsel Bellek Testi

Biraz sonra Görsel Bellek Testine başlayacaksınız.

Bu testin amacı, resimleri hatırlamaktır.


Size sırayla bir dizi resim gösterilecektir. Bu resimleri hatırlamaya çalışın çünkü daha sonra gördüğünüz resmi seçmeniz istenecektir.

Şimdi size hatırlamanız için 15 resim gösterilecektir.


Önce üç saniyelik bir gerisayım yapılacaktır.

Her resim iki saniye süreyle ekranda gösterilecektir.

Devam etmek için Giriş (Enter) tuşuna basın



Bu resmi hatırlayınız



Bu resmi hatırlayınız

Şekil 3.4a. Görsel bellek testi 1. aşama.

Daha sonra çocuklardan gösterilen 15 hedef geometrik şekil listesi ile 15 farklı şekil içeren karışık liste (toplam 30 şekil) içinden hedef 15 şekli hatırlamaları istendi (ilk tanıma). Tüm testlerin tamamlanmasının ardından, çocuklardan ilk gösterilen 15 geometrik şekle farklı 15 şekil ilave edilerek toplam 30 şeklin bulunduğu listeden hedef şekilleri yeniden tanımları istendi (gecikmiş tanıma) (Şekil 3.4b.). **Görsel bellek puanı** elde edildi. Sözel ve görsel bellek testindeki doğru yanıtlar, **kompozit** (bütüncül bellek) **bellek puanını** oluşturmak için bilgisayar tarafından hesaplandı (220-223).

Görsel Bellek Testi

Şimdi Görsel Bellek Testini tekrarlayacaksınız.


Eğer resim, hatırlamanız için daha önce gösterilen 15 resimden biriye Boşluk Tuşuna (Space Bar) basınız.

Resmi tanımazsanız, bir şey yapmayın ve bir sonraki resmin gösterilmesini bekleyin.

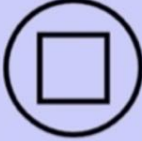
Her resim iki saniye süreyle ekranda kalacaktır.

Önce üç saniyelik bir gerisayım yapılacaktır.

Devam etmek için Giriş (Enter) tuşuna basın



Eğer bu resmi hatırlamanız istendiye,Boşluk Tuşuna (Space Bar) basın.



Eğer bu resmi hatırlamanız istendiye,Boşluk Tuşuna (Space Bar) basın.

Şekil 3.4b. Görsel bellek testi 2. aşama.

c) MSS-HB Parmak Tıklatma Testi (PTT): Nöropsikolojide yaygın olarak kullanılan testlerden biri de parmak tıklatma testidir (222). PTT motor hız, kinestetik ve görsel-motor yeteneğe dayalı hassas motor kontrol hakkında uygun veri oluşturur. MSS-HB içerisindeki PTT çok basit bir testtir. Çocuklardan sağ işaret parmaklarıyla 10 saniye boyunca (Şekil 3.5.) “Dur” ibaresini görene kadar basabildikleri kadar hızlı bir şekilde “boşluk bırakma” tuşuna basmaları istenir ve test sol işaret parmağı için aynı şekilde uygulandı. İlk deneme alıştırmaya yapıldıktan sonra test, sağ işaret parmağı ile üç kere daha sonra sol işaret parmağı ile üç kere uygulanıp tamamlandı. Skor, sağ ve sol elin basma sayılarının toplamının ikiye bölünmesi sonucu (ortalama basma sayısı)

bilgisayar tarafından hesaplandı (220-223). Bu test ile **motor hız puanı** elde edilmektedir.



Şekil 3.5. Parmak tıklatma testi.

d) MSS-HB Sembol Rakam Kodlama Testi (SRKT): Nöropsikolojide düşünme, dil ve algı gibi bilişsel fonksiyonların ölçümü için kullanılan WISC testinin Sembol Rakam Değişim Testinin (*Digit Symbol Substitution Test*, DSST) varyantı olarak tasarlanmış bir testtir (212). Kişinin verileri görüp algılaması, işlemesi ve uygulamaya aktarabilmesini ölçer. Test ekranının üst kısmında 8x2'lik tablo şeklinde kutu serisi; bu serinin üst satırında 8 adet sembol, alt satırında ise her sembolün altına rastgele eşleştirilmiş 2'den 9'a kadar rakamlar bulunmaktadır. Ekranın alt kısmında ise üst satırında sadece sembollerin yer aldığı, alt satırı boş 8x2'lik tablo şeklinde cevap kâğıdı bulunmaktadır. Çocuktan üst kısımdaki tabloya bakarak her bir sembole karşılık gelen rakamı bulup klavyenin üst bölgesindeki 2'den 9'a kadar rakamları kullanarak, cevap kâğıdındaki boş kutucuklarda aynı sembol-rakam uyumu içinde yerleştirmesi istendi. Amaç, 2 dakika içerisinde olabildiğince doğru ve hızlı sembol-rakam eşleşmesini yapmaktır (Şekil 3.6.). Yanlış eşleştirme yapıldığında düzeltilme

şansı bulunmamaktadır. MSS-HB'nin havuzunda 32 adet sembol vardır ve program her defasında sekiz rakamla rastgele eşleşecek şekilde sekiz yeni sembol seçmektedir. Teste başlamadan önce, puanlamayı etkilemeyen alıştırmaya yapıldı. SRKT tek başına **işlem hızı puanını** oluşturmaktadır. Sağ ve sol işaret parmak tıklama sayısı ile **psikomotor hız** puanı oluşturmaktadır (220-223).

Sembol Rakam Kodlama

Biraz sonra Sembol Rakam Kodlama Testine başlayacaksınız.
Bu testin amacı, sembollerle rakamları eşleştirmektir.
Size bir CEVAP AĞI gösterilecektir. CEVAP AĞINDAKİ her sembole 2 ile 9 arasında bir numara verilmiştir.

CEVAP AĞI							
#	-	~	∴	⊗	...	¬	∩
2	3	4	5	6	7	8	9

Devam etmek için Giriş (Enter) tuşuna basın

CEVAP AĞI							
#	≅	{	∴	⊆	...		/
2	3	4	5	6	7	8	9

TEST AĞI							
∴	...	{	/	∴	#	≅	/

CEVAP AĞINDAKİ numaraları
TEST AĞINDAKİ boşluklara yazınız.

CEVAP AĞI							
#	≅	{	∴	⊆	...		/
2	3	4	5	6	7	8	9

TEST AĞI							
∴	...	{	/	∴	#	≅	/
5	7	4	9				

CEVAP AĞINDAKİ numaraları
TEST AĞINDAKİ boşluklara yazınız.

Şekil 3.6. Sembol rakam kodlama testi.

e) MSS-HB Stroop Testi (ST): Bu testin MSS-HB'deki uyarlamasında, bir tuş (boşluk bırakma) ve yalnızca dört renk (kırmızı, yeşil, sarı, mavi) kullanılmaktadır. Test üç bölümden oluşmaktadır. Her bölümde, puanlamayı etkilemeyen alıştırmaları yapıldıktan sonra teste başlandı. İlk bölümde, ekranda rastgele “sarı”, “kırmızı”, “mavi” ve “yeşil” kelimelerinin hepsi siyah renk baskılı olarak görüldü, çocuklar kelimeleri görmelerinin ardından hemen boşluk bırakma tuşuna basmaları istendi (Şekil 3.7a.). İkinci bölümde, ekrana “kırmızı”, “sarı”, “mavi” ve “yeşil” kelimeleri renkli baskı şeklinde görüldü. Çocuklardan, gördükleri kelimenin baskı rengi ile kelimenin ifade ettiği renk eşleştiği zaman (Şekil 3.7b.) boşluk bırakma tuşuna basmaları istendi (örn. kırmızı kelimesi, kırmızı renk baskılı olarak görüldü ise). Üçüncü bölümde ise “kırmızı”, “sarı”, “mavi” ve “yeşil” kelimeleri ekrana ikinci bölümde olduğu gibi renkli baskı şeklinde tekrar çıktı. Çocuklardan, gördükleri kelimenin baskı rengi ile kelimenin ifade ettiği renk eşleşmediği zaman (Şekil 3.7c.) “boşluk bırakma” tuşuna basmaları istendi. Bu test ile **tepki süresi puanı** elde edildi.



Şekil 3.7a. stroop testi 1. Aşama.

Stroop Testi

Şimdi Stroop Testinin ikinci kısmına başlayacaksınız.

Sadece kelimenin RENGİ ile kelimenin ADI birbirinin AYNI ise Ara Çubuğuna basınız.

Önce üç saniyelik bir geriye sayış yapılacaktır.

Hem hızınız, hem de cevaplarınızın doğruluğu ölçülecektir.

Devam etmek için Gir (Enter) tuşuna basın

YEŞİL	KIRMIZI
--------------	----------------

Şekil 3.7b. Stroop testi 2.aşama.



Şekil 3.7c. Stroop testi 3. aşama.

f) MSS-HB Dikkat Yönelme Testi (DYT): Yürütücü fonksiyonlar, bireyin hedefe ulaşmak için düşüncelerini, eylemlerini ve duygularını yönetmesini, planlamasını, düzenlemesini ve kontrol etmesini sağlayan bir dizi üst düzey bilişsel süreci ifade eder kişinin kuralları algılama, hızlı ve doğru karar verme veya bir komut dizisinden diğerine hızlı ve doğru şekilde geçebilme becerilerini ölçmek için nöropsikolojide değerlendirme, rehabilitasyon müdahaleleri için sıklıkla kullanılmaktadır (225). DYT testinde, geometrik nesnelerin şekil veya renk açısından eşleştirilmesi beklenmiştir. Ekranın üst kısmında bir adet renkli şekil ve eşleştirilen renk mi yoksa şekil bakımından mı yapılacağı konusunda komut belirtilmiştir. Ekranın alt kısmında ise iki adet renkli şekil bulunmaktaydı. Şekiller kırmızı ya da mavi renkli, kare veya daireydi. Testte kurallar iki türlüydü; kurallardan biri, nesnelere şekline göre eşleştirmek iken, diğeri rengine göre eşleştirmektir. Renkler ve şekiller program tarafından rastgele sunuldu. Testte çocuklardan alttaki şekillerden bir tanesini sağ veya sol *shift* tuşuna basarak, yukarıda belirtilen yönergeye (rengine veya şekline) uygun eşleştirmeleri istendi (Şekil 3.8.). Çocuğun belirlenen süre içerisinde mümkün olduğunca doğru eşleştirme yapması hedeflendi. Doğru eşleşmeler, hatalar ve yanıt

süreleriyle DYT puanları oluşturuldu. Bu test ile **yürütücü işlevler puanı** elde edildi. **Bilişsel esneklik puanı**, bilgisayar tarafından DYT üzerindeki doğru yanıtların sayısından, DYT ve ST üzerindeki yanlış sayılar çıkartılarak oluşturulmaktadır (220-223).



Şekil 3.8. Dikkat yöneltme testi.

g) MSS-HB Sürekli Performans Testi (SPT): Sürekli performans testi, sürdürülebilir dikkat ve odaklanmayı ölçmek için çok sık kullanılan bir dikkat testidir (226). Bu testte çocuklardan beş dakika içinde 200 harf içerisinde hedef uyarı olan “B” harfini gördüklerinde boşluk tuşuna basmaları istendi (Şekil 3.9.). Çocuklara sunulan 200 harften 40’ı hedef uyarı, 160’ı ise hedef olmayan uyarıdır (“B” dışındaki diğer harfler). Uyarılar rastgele sunulmaktadır. Bu süre zarfında hedef uyarı dakikada sekiz defa görünmektedir. Puanlama; hatasız yanıtlar, dürtüsel yanıtlar sebebiyle ortaya çıkan eylem hataları (komisyon hataları) ile dikkatsizlik sebebiyle ortaya çıkan ihmal hataları (omisyon hataları) için ayrı ayrı oluşturulmaktadır. SPT tek başına **basit dikkat puanını** oluşturmaktadır. **Karmaşık dikkat puanı**; sürekli performans testi,

dikkat yöneltme testi ve stroop testte kaydedilen hata sayılarının bilgisayar tarafından birbiri üzerine eklenmesiyle elde edilmektedir (220-223).



Şekil 3.9. Sürekli performans testi.

h) MSS-HB Duyguların Algılanması Testi (DAT): Kişilerin duygu dışavurumlarını doğru olarak algılayabilme ve tanımlayabilme yetisi, sözel olmayan iletişim sisteminin önemli bir bileşenidir; ortama uyum sağlamak ve ortamı düzenlemek için gerekli bir yetidir. Duyguların algılanması testi, değişik duygu dışavurumlarını gösteren 30 yüz fotoğrafı içeren bir slayt gösterimi biçimindedir. Fotoğraflar dört ana duyguyu (mutlu, üzgün, kızgın, sakin) içermektedir (Şekil 3.10.). Testin amacı resimdeki kişinin duygusu ile resim altındaki duyguyu ifade eden kelime uyumlu olduğu zaman boşluk tuşuna basarak cevap vermektir. Fotoğraflar sırayla on beşer saniye süreyle görünür

ve fotoğraflar arasında onar saniye zaman aralığı vardır. Bu bölümde **sosyal keskinlik puanı** elde edildi.

Duyguların Algılanması Testi

Biraz sonra Duyguların Algılanması Testine başlayacaksınız.

Bu testin amacı, resimdeki kişinin duygusu ile resmin altında duyguyu tarif eden kelime birbirine uyduğu zaman tepki vermektir.

Her defasında ekranda MUTLU, ÜZGÜN, KIZGIN ya da SAKİN bir kişinin resmi ile birlikte MUTLU, ÜZGÜN, KIZGIN ya da SAKİN kelimelerinden biri gösterilecektir.

Devam etmek için Giriş (Enter) tuşuna basın



KIZGIN



MUTLU

Şekil 3.10. Duyguların algılanması testi.

i) MSS-HB Sözsüz Akıl Yürütme Testi (SAYT): Akıl yürütme yeteneği, sözsüz akıl yürütme testleri aracılığıyla ölçülmekte olup, kişinin sözsüz, görsel soyut uyarıcıları ne kadar iyi tanıdığını, bu uyarıcılara ne kadar etkili bir şekilde düşünüp ve buna nasıl cevap verdiğini değerlendirir. Akıl yürütme bir örüntüden çıkarım yaparak sözel olmayan, görsel semboller ya da genellemeler kullanarak sorunları algılama ve sonuçlara varma sürecini ölçmektedir. Akıl yürütme testi, kişinin görsel veya soyut bilgilerin anlamını ne kadar iyi algılayabildiğini ve görsel-soyut kavramlar arasındaki ilişkileri ne derece tanıdığını ölçmektedir (227). Test, kolaydan başlayarak zor seviyeye doğru ilerleyen 15 matris veya görsel analogiden oluşur. Ekranda 2x2 olarak dörde bölünmüş karede, üç kare içinde örüntü oluşturacak şekilde resim bulunurken bir kutu boştur. Aşağıda bulunan 1'den 5'e kadar numaralandırılmış şekillerin içinden,

boşluğu tamamlayacak uygun örüntünün numarası tuşlanır (Şekil 3.11.). Uygulamada çocuktan uygun örüntüyü klavyenin üst kısmında bulunan 1-5 arası tuşlardan doğru olana basarak cevap vermesi istendi. Bu bölümden **akıl yürütme puanı** elde edildi.

Akıl Yürütme Testi


Ekranın üst kısmında TEST AĞINI göreceksiniz. TEST AĞINDAKİ nesnelere birisi eksiktir.


Ekranın alt kısmında CEVAP AĞINI göreceksiniz. CEVAP ağındaki her nesneye 1 ile 5 arasında numara verilmiştir.

Klavyenin üst kısmındaki 1 ile 5 arasındaki tuşları kullanarak, TEST AĞINDA eksik olan nesneyi cevap ağından seçiniz.

Şimdi Akıl Yürütme Testinin alıştırmalarını yapacaksınız.


Devam etmek için Giriş (Enter) tuşuna basın






1 2 3 4 5

Yukarıdaki örüntüyü en uygun şekilde tamamlayan nesnenin numarasını giriniz.





1 2 3 4 5

Yukarıdaki örüntüyü en uygun şekilde tamamlayan nesnenin numarasını giriniz.

Şekil 3.11. Akıl yürütme testi.

j) MSS-HB Dört Bölümlü Sürekli Performans Testi (DBSPT): Test, dört bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde çocuktan ekrana gelen renkli şekiller (üçgen, kare, daire ve yıldız) görüldüğünde boşluk bırakma tuşuna basması istendi. İkinci bölümde bilgisayarın belirlediği şekil (ör. mavi yıldız), şekil ve renk olarak aynısı görüldüğünde (mavi yıldız) boşluk bırakma tuşuna basması istendi. Üçüncü bölümde bir önceki şekli rengi ile hatırlaması istendi; art arda aynı renge sahip aynı şekil tekrarladığında boşluk bırakma tuşuna basması istendi (ör. sarı daire-sarı daire). Dördüncü bölümde ise iki önceki şekli hatırlaması; aynı renge sahip şeklin, bir şekil atlayarak sonraki gelen ilk şekil ile şeklin renk ve şekil bakımından aynısı görünmesi halinde boşluk bırakma tuşuna basması istendi (ör. sarı üçgen-mavi kare-sarı üçgen) (Şekil 3.12.). Bu bölüme

başlamadan önce dört testinde puanlamayı etkilemeyen alıştırmaları yapıldı. Bu bölümden ise **süreklilik** ve **çalışma belleği** puanları elde edildi.

<p style="text-align: center;">Dört Bölümlü Sürekli Performans Testi</p> <p>Biraz sonra Dört Bölümlü Sürekli Performans Testine başlayacaksınız.</p> <p>Bu testin amacı, talimatta açıklandığı üzere belli şekilleri hatırlamak ve onlara tepki vermektir.</p> <p>Bu test dört bölümden oluşmaktadır.</p> <p>Testin her bir kısmı üç saniyelik bir gerisayımından sonra başlayacaktır.</p> <p style="text-align: center;">Devam etmek için Giriş (Enter) tuşuna basın</p>	
<p style="text-align: center;">Dört Bölümlü Sürekli Performans Testi</p> <p>Dört Bölümlü Sürekli Performans Testinin birinci bölümüdür.</p> <p>Testin bu kısmında, ekranda herhangi bir şekil görür görmez Boşluk Tuşuna (Space Bar) basınız.</p> <p>Hem hızınız, hem de cevaplarınızın doğruluğu ölçülecektir.</p> <p style="text-align: center;">Devam etmek için Giriş (Enter) tuşuna basın</p>	<p style="text-align: center;">Dört Bölümlü Sürekli Performans Testi</p> <p>Dört Bölümlü Sürekli Performans Testinin ikinci bölümü.</p> <p>Testin bu kısmında, sadece ekranda YEŞİL YILDIZ görüldüğünüz zaman Boşluk Tuşuna (Space Bar) basınız.</p> <p>Hem hızınız, hem de cevaplarınızın doğruluğu ölçülecektir.</p> <p style="text-align: center;">Devam etmek için Giriş (Enter) tuşuna basın</p>
<p style="text-align: center;">Dört Bölümlü Sürekli Performans Testi</p> <p>Dört Bölümlü Sürekli Performans Testinin üçüncü bölümü.</p> <p>Testin bu kısmında, aynı renkte ve aynı şekilde olan resimleri arka arkaya iki kez görünce Boşluk Tuşuna (Space Bar) basınız.</p> <p>Hem hızınız, hem de cevaplarınızın doğruluğu ölçülecektir.</p> <p style="text-align: center;">Devam etmek için Giriş (Enter) tuşuna basın</p>	<p style="text-align: center;">Dört Bölümlü Sürekli Performans Testi</p> <p>Dört Bölümlü Sürekli Performans Testinin dördüncü bölümü.</p> <p>Testin bu kısmında aynı renk ve şekildeki iki resmin arasında herhangi bir nesne varsa Boşluk Tuşuna (Space Bar) basınız.</p> <p>Her defasında sadece tek bir resim gösterilecektir.</p> <p>Şimdi Dört Bölümlü Sürekli Performans Testinin dördüncü bölüm alıştırmalarına başlayacaksınız.</p> <p style="text-align: center;">Devam etmek için Giriş (Enter) tuşuna basın</p>

Şekil 3.12. Dört Bölümlü Sürekli Performans Testi.

Nörogelişimsel Değerlendirmeler: Connors' Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Kısa Formu (CEDÖ-48): Anne-babanın, çocuğun okul dışı ortamlardaki davranışlarına dair gözlemlerini değerlendirmek için geliştirilmiştir (228). Uygulama yaş aralığı 6-16 arası olan ölçekte sorular 4'lü Likert tipi olup "hiçbir zaman", "nadiren", "sıklıkla" veya "her zaman" seçenekleri sırasıyla; "0", "1", "2" ve "3" olarak anne veya baba tarafından puanlanmaktadır. Ölçek toplam 48 sorudan

oluşmaktadır (EK 5). Özgün ölçek toplam beş adet alt ölçeği (hiperaktivite/ataklık, öğrenme ve davranım sorunları, psikosomatik sorunlar ve kaygı) içermektedir. Ölçeğin Türkçe uyarlamasında üç alt ölçek kullanılmaktadır. Bunlar; **davranım sorunu alt ölçeği** (11 soru), **ataklık/hiperaktivite alt ölçeği** (4 soru), **öğrenme sorunu alt ölçeği** (5 soru) ve davranım sorununun bazı maddelerinden oluşan **karşıt gelme bozukluğu alt ölçeği** (4 soru) olmak üzere toplam 4 sorunu içermektedir (228). Klinik ölçüt puanlarını yorumlamada, alt ölçek puanlarının CEDÖ toplam puanlarından üstün oldukları ortaya konmuştur (229). Uyarlanmış alt ölçekler için hesaplanan kesme puanları; Davranım Sorunu alt ölçeği için 18 ve üzeri, Öğrenme Sorunu alt ölçeği için 5 ve üzeri, Ataklık/ Hiperaktivite alt ölçeği için 6 ve üzeri, Karşı Gelme alt ölçeği için 7 ve üzeri şeklindedir. Sonuçları, kesme puan veya üzerinde olan bireylerin sorunlu alanda yer aldıkları kabul edilmiştir (229). Çalışmamızda, literatürde DMD’li bireylerin bilişsel ve dikkat problemlerini tanımlamada kullanıldığı tespit edilen testin Türkçe versiyonu kullanıldı (137, 230).

Çocuk ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ): Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği 1983 yılında *Achenbach* tarafından geliştirilmiştir (231). 1993 yılında güncellenen formu 4-18 yaşlarını kapsamaktadır ve dört sayfadan oluşmaktadır (EK 6). İlk 2 sayfada çocuk hakkındaki demografik bilgilere, çocuğun hobilerine, hastalıklarına, anne-babalarının çocuklarında sevdikleri özelliklere yönelik sorular bulunmaktadır. Ölçeğin son iki sayfasında çocuğun yaşadığı davranış ve duygusal sorunları kapsayan 113 madde bulunmaktadır. Tüm test çocuğun anne-babası ya da temel bakım verenine sorularak doldurulmaktadır (232). Ölçekte ilk iki sayfada yer alan bölüm “Yeterlilik Testi” olarak bilinmektedir. Yeterlilik Testi, Etkinlik, Sosyallik ve Okul alt testlerinden oluşur. Bu üç alt testten toplam yeterlilik puanı elde edilir. Ölçeğin son iki sayfası ise “Problem Testi”dir. Problem Testi, Ampirik Temelli Alt Testler ve DSM (*Diagnostik and Statistical Manual of Mental Disorders*) Yönelimli Alt testler olarak iki temel başlıkta gruplanmaktadır. Ampirik Temelli Alt Testten “İçe Yönelim” ve “Dışa Yönelim” olarak iki ayrı davranış problem puanı elde edilmektedir. İçe Yönelim soruları, “Anksiyete/Depresyon”, “Sosyal İçe Dönüklük/Depresyon” ve “Somatik Yakınmalar” alt testlerine ayrılmaktadır. Dışa Yönelim soruları ise Kurallara Karşı Gelme ve Saldırgan Davranışlar alt testlerini oluşturmaktadır. Her iki gruba girmeyen, Sosyal

Sorunlar, Düşünce Sorunları ve Dikkat Sorunları alt testleri de bulunmaktadır. Ölçekte puanlama 3'lü Likert tipi olup her bir madde "Doğru Değil", "Bazen ya da Biraz Doğru" veya "Çok ya da Sıklıkla Doğru" şeklinde yanıtlanarak. Sırasıyla "0", "1", "2" şeklinde puanlanmaktadır. Çocukların ölçekten aldığı yüksek puan yoğun davranış sorunları ve duygusal sorun yaşadığını gösterirken, düşük puanlar çocuğun davranış ve duygusal sorunlarının az olduğunu göstermektedir. Puanlamayı ve değerlendirmeyi elle ya da bilgisayar programı yolu ile yapmak mümkündür. 8 maddeden fazla problem maddesinin boş bırakılması durumunda ölçek değerlendirmeye alınmaz. Ölçeklerin hem ham puan hem de T puanları hesaplanmaktadır. Alt ölçeklerden elde edilen ham puanlar aynı yaş ve cinsiyetteki çocuklar ile karşılaştırılabilirlikleri için T puanlarına dönüştürülmüştür. "İçe yönelim", "Dışa Yönelim" ve "Toplam Problem" alt testlerinde kesme puanları hesaplanmıştır. Buna göre, T puanları 64 ve üzeri olan kişiler "klinik düzey" olarak kabul edilirken 64'ten düşük puan alan kişiler "normal düzey" olarak yorumlanmıştır (233). Çalışmamızda, literatürde DMD'li bireylerin davranış problemlerini tanımlamada kullanıldığı tespit edilen testin Türkçe versiyonu kullanıldı (31, 232). CEDÖ'den farklı olarak davranışı içe yönelim ve dışa yönelim olarak gruplandırmakta olup ayrıca duygusal sorunları da değerlendirmektedir.

Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA): Güçler ve Güçlükler Anketi 4-16 yaşları arasındaki çocuk ve ergenlerin son 6 ay içindeki olumlu ve olumsuz davranışlarını sorgulayan 25 maddeli 3'lü Likert tipi ankettir (234). Ölçekte sorular ebeveyn tarafından "doğru değil", "kısmen doğru" ve "kesinlikle doğru" şeklinde yanıtlanarak sırasıyla "0", "1", "2" olarak puanlanmaktadır (EK 7). GGA, duygusal problemler skalası, davranış problemleri, akran problemleri skalası, hiperaktivite skalası ve prososyal skala olmak üzere beş alt ölçekten oluşmaktadır. Duygusal problemler, davranış problemleri, arkadaş ilişkilerinde sorunlar ve hiperaktivite alt ölçeklerinin puanları arttıkça klinik sorunlara yatkınlık artmaktayken sosyal davranış alt testinin puanı arttıkça klinik sorunlara yatkınlık azalmaktadır. Her alt başlık kendi içinde değerlendirildiği gibi, ilk dört başlığın yani duygusal problemler, davranış problemleri, akran problemleri ve hiperaktivite alt ölçeklerinin toplamı toplam güçlük puanını vermektedir. Davranış ve hiperaktivite skor toplamı *externalising* (dışsallaştırma) puanını; duygusal problemler ve akran sorunu skorları *internalising* (içselleştirme) puanını; yaşadığı güçlüklerin süresi ve neleri etkilediğinin sorgulandığı

kısım ise etki puanını vermektedir. Ölçekten alınan toplam puan 0-40 arasındadır ve toplam puan arttıkça çocuk ya da gençteki sorunlu davranışların arttığı düşünülmektedir. Sosyal davranış alt ölçek puanının artması çocuğun klinik sorunlara yatkınlığının azaldığını göstermektedir, bu yüzden diğer alt ölçek ve toplam puandan farklı olarak bu alt ölçek puanının artması olumlu bir göstergedir. Diğer ölçeklerden farklı olarak çocuğun sosyal davranış ve akran sorunlarını da değerlendirmektedir. Bu anketin, 4-16 yaşlar için anne-babanın ve 11-16 yaşlar için ergenin kendisinin doldurduğu formları bulunmaktadır. Testin uygulaması yaklaşık beş dakika içinde tamamlanmaktadır. Ölçeğin DMD'li bireylerde kullanıma uygun olduğu literatürde belirlenmiş olup (235), GGA'nın Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Güvenir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmamızda GGA'nın Türkçe versiyonu kullanılmıştır (236).

3.2.3. Motor Fonksiyon Değerlendirmeleri

Çalışmamızda motor fonksiyon değerlendirmeleri yalnızca, DMD'li bireylerden oluşan çalışma grubuna uygulandı. Motor fonksiyon değerlendirmelerinden Brooke Alt Ekstremitel Fonksiyonel Sınıflandırma ve Motor Fonksiyon Ölçümü-32 ambulasyonu devam eden ve etmeyen tüm çocuklara uygulandı. 6 Dakika Yürüme Testi, Süreli Performans Testleri (10 metre yürüme, 4 basamak çıkıp & inme, sağ & sol tek ayaküstünde durma), Gowers' süresi ve Dört Kare Adım Testinden oluşan diğer motor fonksiyon ölçümleri sadece ambulasyonu devam eden çocuklara uygulandı.

Brooke Alt Ekstremitel Fonksiyonel Sınıflandırması (BAEFS): DMD'li çocuklara özel olarak geliştirilmiş bu sınıflandırma yöntemi fonksiyonel seviyeyi 1-10 arasında, 1'den 10'a doğru fonksiyonel düzeydeki gerilemeyi gösterecek şekilde sınıflandırmaktadır. Seviye 1 en iyi fonksiyonel seviyeyi gösterirken, seviye 10 en şiddetli seviyedir ve çocuk yatağa bağımlıdır (EK 8) (237).

Motor Fonksiyon Ölçümü (MFM-32): Nöromusküler bozukluğu olan, ambulasyonu devam eden ve etmeyen tüm hastaların motor yeteneklerinin değerlendirilmesi için 6-60 yaş arası nöromusküler hastalıklarda geçerlilik ve güvenilirliği olan MFM-32 kullanıldı (238). Bu testte çocuğun fonksiyonları 3 farklı bölümde [ayakta durma ve transfer (D1); **13 madde**, proksimal/aksiyal motor

fonksiyon (D2); **12 madde**, distal motor fonksiyon (D3); **7 madde** incelenmiştir. Çocuğun 8 farklı pozisyonda (sırtüstü yatıştan ayakta durmaya değişen) performans göstermesini gerektiren toplam 32 maddeden oluşmaktadır (238). Bu sonuç ölçümündeki maddeler 0-3 arasında puanlanmaktadır. MFM'nin puanlaması, bireyin maksimum yeteneklerine dayalı 4 puanlık Likert tipi ölçek kullanılmaktadır (EK 9). Puanlama şu şekildedir; çocuk hareketi hiç başlatamaz ve başlangıç pozisyonunu koruyamazsa 0 puan, hareketi kısmen tamamlarsa 1 puan, hareketi kompensasyonlarla/yavaş ve gözle görülür şekilde beceriksizce yaparsa 2 puan, hareketi belirlenen standart paternde yaparsa 3 puan almaktadır. Alınabilecek maksimum puan 96 iken minimum puan 0'dır. Toplam puan ve alt puanlar mümkün olan maksimum puanın yüzdesi olarak analize dâhil edildi. Yüksek puanlar daha iyi motor fonksiyonu göstermektedir. Çalışmamızda testin Türkçe versiyonu kullanılmıştır (239).

Dört Kare Adım Testi (DKAT): Geriatrik popülasyon için dinamik dengeyi değerlendiren (240) Dört Kare Adım Testi, son yıllarda farklı hastalıklara sahip pediatrik popülasyonlarda sıklıkla kullanılmaya başlanan dinamik bir denge değerlendirmesidir. DMD'li bireylerde de dinamik dengeyi değerlendirmek için geçerli, güvenilir ve uygulanabilir olduğu bulunmuştur (241). Testin uygulamasında, 90 cm uzunluğundaki 4 adet çubuklarla 4 adet kare oluşturacak şekilde bölündü. Bu karelere 1'den 4'e kadar numara verildi (Şekil 3.13.). Teste başlamadan önce süre kaydedilmeden çocuğa alıştırmayı yaptırdı. Çocuğun testi anladığından emin olduktan sonra test uygulandı. Çocuk 1 numaralı karede yüzü 2 numaralı kareye dönük şekilde durdu, çubuklara temas etmeden ve yönünü değiştirmeden (sürekli karşıya bakmaya teşvik etmek için duvara şekil çizildi) ilk önce saat yönünde olacak şekilde 1 numaralı kareden 4 numaralı kareye doğru (2, 3, 4, 1) ve daha sonra hiç beklemeden saat yönünün tersine 4 numaralı kareden 1 numaralı kareye (4, 3, 2, 1) adımlaması istenerek test gerçekleştirildi. Testin tamamlanma süresine bakılarak çocuğun dinamik dengesi

için yorum yapıldı. Buna göre daha kısa test süresi dinamik dengenin daha iyi olduğu sonucuna işaret etmektedir (240, 242).



Şekil 3.13. Dört Kare Adım Testinin Uygulanması.

6 Dakika Yürüme Testi (6-DYT) ve Süreli Performans Testleri (SPT): 6 Dakika Yürüme Testi, klinik ortamda ve araştırmalarda ambulasyonu devam eden DMD'li bireylerin fonksiyonel kapasite ve enduransın bir göstergesi olarak kullanılan submaksimal bir testtir. Uygulaması oldukça pratik olan bu testin uygulama yönteminde çocuğun 25 metrelik bir koridorda 6 dakika boyunca ara vermeden yürümesi istendi. Çocuğun uzun mesafe yürümesi hedeflendiği için koşmadan, hızlı

bir şekilde yürümesi için test boyunca fizyoterapist rehberlik etmiştir. Çocuğa test sırasında yorulduğu zaman veya istediğinde yavaşlayıp durabileceği ve hazır olduğunda yürümeye devam edebileceği söylendi. Eğer test esnasında çocuk duraksadığında durduğu dakika ve durma nedeni kaydedildi. Yürünen mesafe metre cinsinden kaydedildi. 6-DYT’de daha uzun mesafeler çocuğun daha iyi fiziksel performansa sahip olduğunu göstermektedir (138, 140, 243).

Çalışmamızda çocukların günlük yaşamdaki motor performans düzeyini belirlemek için 6-DYT testinin bir tamamlayıcısı olarak farklı fonksiyonel aktivitelerdeki performanslarını yansıtan süreli performans testleri uygulandı (EK 10). Bu testler 10 metre yürüme, sırtüstü yatıştan ayağa kalma (Gowers’ testi), dört basamak merdiven inip çıkma, sağ ve sol tek ayaküstünde durma testlerini içermektedir. İstenen her bir aktivitede geçen süre bir kronometre ile saniye cinsinden kaydedildi (138, 244).

Testlerin uygulanmasına yönelik ayrıntılı bilgi aşağıdaki gibidir;

10 metre yürüme testinde; 10 metrelik bir mesafenin başlangıç ve bitiş noktaları işaretlenerek çocuktan bu mesafeyi günlük hızında yürümesi istendi.

Gower’s testinde; çocuktan sert ve düz zemin üzerine serili mat üzerinde kollar ve bacaklar mümkün olduğunca düz, sırtüstü yatarken ayağa kalkması istendi.

Dört basamak inme ve çıkma testinde; çocuklardan standart (15 cm yükseklikte) 4 basamaklı bir merdiveni günlük yaşamdaki hızlarında çıkmaları ve inmeleri istendi.

Sağ ve sol tek ayaküstünde durma testinde; çocuktan, hiçbir yerden destek almadan istediği ayaktan başlayarak tek ayak üstünde durması istendi. Sonra test diğer ayak üzerinde tekrarlandı.

Bu değerlendirmeler esnasında çocukların performans hızlarına müdahale edilmedi, çocuklar yalnızca fizyoterapist tarafından motivasyon amaçlı sözle uyarılar aldılar.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Versiyon 23 kullanılarak yapıldı. Çocukların demografik ve fiziksel özelliklerini içeren tanımlayıcı istatistiklerden elde edilen niceliksel veriler (yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi vb.) minimum (min.), maksimum (maks.) ortalama (\bar{X}) ve standart sapma (SS)olarak tanımlandı. Nitel veriler ise sayı (n) ve yüzde (%) ile sunuldu. Niceliksel değişkenlerin dağılımı “Shapiro-Wilk”

normallik testi ve histogram grafikleri ile analiz edilmiş ve normal dağılım varsayımının karşılanmadığı belirlenmiştir. Bu nedenle parametrik olmayan testler yapılmıştır. Çalışmaya 68 DMD’li çocuk ve 33 tipik gelişim gösteren çocuğun dahil edildi, grup sayıları eşit olmadığı için yeterli katılımcı sayısına ulaşıp ulaşılmadığını tespit etmek için post-hoc güç analizi yapıldı. İki grup için birleştirilmiş standart

sapma: $SD_{pooled} = \sqrt{\frac{(n_1-1)SD_1^2 + (n_2-1)SD_2^2}{(n_1+n_2-2)}}$ formülü ile NBI skorları ele alınarak ortak

standart sapma değeri hesaplandı. Güç analizi sonucu etki büyüklüğünün (Cohen’in d katsayısı) 1,046 olduğu post hoc gücün (1- β) %99’luk istatistiksel güç düzeyine ulaştığı belirlendi. Mann-Whitney U testi DMD’li ve tipik gelişmiş çocukların nöropsikolojik profillerini karşılaştırmak için kullanıldı. Bu çalışmada çocukların nöropsikolojik profillerinin mutasyon bölgelerine göre karşılaştırılması amacı göz önünde bulundurularak DMD’li çocuklar da “Ekzon 44 veya yukarı yönde mutasyonu olan hastalar” ve “Ekzon 45’in aşağısında mutasyonu olan hastalar” olarak 2 gruba ayrıldı. Grupların nöropsikolojik profilleri Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. DMD hastalarında nöropsikolojik testler ile motor fonksiyon testleri arasındaki ilişkinin analizinde Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Korelasyonların gücü; $r_s = 0$ “korelasyon yok”, $0 < r_s \leq 0,19$ “çok zayıf” korelasyon, $0,20 \leq r_s \leq 0,39$ “zayıf” korelasyon, $0,40 \leq r_s \leq 0,59$ “orta” korelasyon, $0,60 \leq r_s \leq 0,79$ “güçlü” korelasyon ve $0,80 \leq r_s \leq 1,00$ “çok güçlü” korelasyon olarak belirlendi (245) İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p) $\leq 0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Özellikler

DMD grubunun ve çalışmaya dâhil edilen tipik gelişim gösteren çocukların demografik özellikleri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir. DMD grubundaki 68 çocuktan 55'i (%80,9) ambule (Brooke seviye 1-6), 13'ü (%19,1) ise non-ambule kişilerdi (Brooke seviye 7-10). DMD'li çocuklar ile tipik gelişim gösteren çocuklar yaş ve VKİ açısından benzerdi ($p>0,05$). Ayrıca değerlendirmeler sonucunda DMD'li çocukların 52'sinin (%76,5) steroid kullanımına devam ettiği, 13'ünün (%19,1) hiç kullanmadığı ve 3'ünün (%4,4) geçmişte kullandığı belirlendi.

Tablo 4.1. DMD'li ve tipik gelişim gösteren çocukların fiziksel özelliklerinin karşılaştırılması.

	DMD Grup (n=68)		Tipik Gelişim Gösteren Grup (n=33)		Z	p
	X	SS	X	SS		
Yaş	10,44	2,54	10,85	2,51	-0,889	0,374
Boy (cm)	136,33	15,99	150,06	17,12	-3,571	<0,001**
Kilo (kg)	37,41	13,91	45,20	16,66	-2,257	0,024*
VKİ (kg/m²)	19,52	3,96	19,39	3,99	-0,319	0,750

*: $p \leq 0,05$, **: $p < 0,001$, n: Kişi sayısı, VKİ: Vücut kütle indeksi, DMD: Duchenne musküler distrofi

4.2. Katılımcıların Ailelerine Ait Özellikler

DMD grubu ve tipik gelişim gösteren gruptaki çocukların ailelerine ait özellikler Tablo 4.2.'de gösterilmiştir. Her iki grupta da babaların ve annelerin eğitim durumu ağırlıklı olarak lise düzeyinde ve çekirdek aile yapılarında yetişen bireyler olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 4.2. DMD’li ve tipik gelişim gösteren çocukların aile özelliklerine ilişkin bulgular.

		DMD Grup (n=68)		Tipik Gelişim Gösteren Grup (n=33)	
		n	(%)	n	%
Baba Eğitim Durumu	İlköğretim	12	17,6	5	15,2
	Ortaokul	8	11,8	1	3
	Lise	27	39,7	15	45,5
	Ön lisans	14	20,6	7	21,2
	Lisans	7	10,3	5	15,2
	Lisansüstü	0	0	0	0
Anne Eğitim Durumu	İlköğretim	26	38,2	3	9,1
	Ortaokul	12	17,6	0	0
	Lise	14	20,6	16	48,5
	Ön lisans	2	2,9	6	18,2
	Lisans	14	20,6	7	21,2
	Lisansüstü	0	0	1	3
Aile Yapısı	Çekirdek Aile	62	91,2	28	84,8
	Geniş Aile	6	8,8	5	15,2
Aile Durumu	Evli	65	95,6	29	87,9
	Ayrı	3	4,4	4	12,1

n: kişi sayısı, %: yüzde

4.3. DMD’li ve Tipik Gelişim Gösteren Çocukların Nöropsikolojik Sonuçları (Bilişsel Testler)

DMD’li çocuklar ile tipik gelişim gösteren çocukların nöropsikolojik değerlendirmenin bilişsel sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 4.3.’te verilmiştir.

Bilişsel değerlendirme parametreleri açısından, 3MDT bellek ve dikkat& hesap yapma alt skorları ve MSS-HB testinin sözel, görsel ve kompozit hafıza (bütüncül hafıza) alt skorları hariç, DMD'li bireylerin tüm bilişsel test sonuçları, tipik gelişim gösteren çocuklara kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). DMD'li çocukların %20,6'sı ($n=14$) 3MDT testinde 26 puanın altında bir skora sahipken, tipik gelişim gösteren çocukların hiçbirinin 26 puanın altında bir skoru yoktu. Sonuçlar, DMD'li çocukların MSS-HB testinden elde edilen NBİ skor ortalaması genel popülasyonun bir buçuk standart sapma altında ve tipik gelişim gösteren çocuklara göre (bu çalışmaya dâhil edilenler) bir standart sapma altında olmaları düşük bilişsel fonksiyon seviyesine sahip olduklarını göstermektedir. Bununla birlikte, tipik gelişim gösteren çocuklar herhangi bir bilişsel eksiklik göstermemiştir. DMD grubunun %32,4'ünün MSS-HB testinin toplam puan göstergesi olan NBİ skoru 70'in altında bulunmuştur. Tipik gelişim gösteren çocukların %3'ünün NBİ'i skoru ortalama üzerindeydi fakat DMD'li çocuklardan hiçbiri bu skora ulaşamamıştır. Ayrıca, tipik gelişim gösteren çocuklar KKAT testinde DMD grubuna kıyasla toplamda ortalama 1,5 kat daha fazla kelime türetmişlerdir.

Tablo 4.3. DMD'li ve tipik gelişim gösteren çocukların bilişsel parametrelerinin karşılaştırılması.

Bilişsel Testler	DMD Grup (n=68)		Tipik Gelişim Gösteren Grup (n=33)		Z	p
	X	SS	X	SS		
<i>Modifiye Mini Mental Durum Değerlendirme</i>						
Oryantasyon	8,29	2,08	9,52	0,76	-3,343	0,001*
Bellek	2,97	0,24	3,00	0,00	-0,697	0,486
Dikkat& Hesap Yapma	8,78	2,04	9,42	1,00	-1,187	0,235
Hatırlama	2,41	0,93	2,76	0,66	-2,176	0,030*
Dil	7,79	1,64	8,97	0,17	-4,706	<0,001**
Toplam Skor	30,25	5,13	33,67	1,36	-3,905	<0,001**
<i>Kontrollü Kelime Akıcılığı Testi</i>						

Tablo 4.3. DMD'li ve tipik gelişim gösteren çocukların bilişsel parametrelerinin karşılaştırılması (Devam).

“K” Kelime sayısı	7,21	2,85	10,48	4,04	-4,094	<0,001**
“A” Kelime Sayısı	5,09	2,83	8,00	3,15	-4,170	<0,001**
“S” Kelime Sayısı	5,38	3,20	8,36	3,71	-4,071	<0,001**
Toplam Kelime	17,68	7,59	26,85	9,61	-4,704	<0,001**
<i>Merkezi Sinir Sistemi-Hayati Bulgular^a</i>						
Nörobilişsel İndeks (NBİ)	74,85	15,80	89,85	11,07	-4,622	<0,001**
Kompozit Hafıza	79,66	30,86	90,39	16,21	-1,347	0,178
Sözel Hafıza	81,72	32,43	89,18	19,66	-0,514	0,607
Görsel Hafıza	85,18	23,14	95,00	13,60	-1,797	0,072
Psikomotor Hız	76,60	17,41	96,18	12,50	-5,556	<0,001**
Reaksiyon Zamanı	67,01	19,49	80,21	19,01	-3,169	0,002*
Karmaşık Dikkat	74,72	26,57	94,39	14,98	-3,991	<0,001**
Bilişsel Esneklik	75,75	19,33	88,00	14,77	-3,122	0,002*
İşlem Hızı	81,94	16,68	91,45	11,60	-3,369	0,001*
Yürütücü İşlevler	77,99	18,62	88,27	14,92	-2,846	0,004*
Sosyal Keskinlik	75,26	28,38	92,39	16,08	-3,440	0,001*
Akıl Yürütme	86,13	12,04	93,33	12,82	-2,218	0,027*
Çalışma Belleği	82,96	18,01	97,00	14,47	-3,893	<0,001**
Sürekli Dikkat	88,50	15,70	99,79	9,31	-4,024	<0,001**
Basit Dikkat	57,71	92,23	86,85	28,61	-2,622	0,009*
Motor Hız	80,85	15,50	100,79	14,03	-5,777	<0,001**

^a: Merkezi Sinir Sistemi Hayati Bulgular standart skoru <70 çok düşük; 70-79 düşük; 80-89 düşük ortalama; 90-109 ortalama; >109 yüksek. *: p ≤0,05. **: p<0,001

4.4. DMD ve Tipik Gelişim Gösteren Grubun Nöropsikolojik Sonuçları (Nörogelişimsel Anketler)

DMD'li çocuklar ile tipik gelişim gösteren çocukların nöropsikolojik değerlendirilmesinin nörogelişimsel boyutuna ait karşılaştırma sonuçları Tablo 4.4.'te verilmiştir.

Nörogelişimsel değerlendirme parametreleri açısından, DMD'li çocuklar CEDÖ-48, ÇDDÖ ve GGA anketlerinde tipik gelişim gösteren yaşlılarına göre kötü performans gösterdikleri tespit edildi. DMD'de gözlemlenen problemlerin oranları; %6 otizm spektrum bozukluğu (uzman doktor tarafından teşhis edilmiş, kooperasyon problemi yaşadıkları için çalışmaya dahil edilmemişlerdir), %20,6 akran sorunları, %33,8 öğrenme sorunu, %22,1 duygusal sorunlar, %17,6 anksiyete/depresyon, %25 içe dönüklük/depresyon, %10,2 sosyal sorunlar, %30,8 düşünce sorunları, %22 dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), %10,2 karşı gelme, %20,5 obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), %8,8 travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), %22 içselleştirme sorunları ve %7,3 dışsallaştırma sorunları şeklinde gözlemlenmiştir.

Tablo 4.4. DMD'li ve tipik gelişim gösteren çocukların nörogelişimsel parametrelerinin karşılaştırılması.

Nörogelişimsel Değerlendirme	DMD Grup (n=68)		Tipik Gelişim Gösteren Grup (n=33)		Z	p
	X	SS	X	SS		
<i>Connors' Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği^b</i>						
Davranış Problemleri	3,76	4,10	1,82	2,27	-2,396	0,017*
Ataklık/Hiperaktivite	5,50	3,33	4,73	3,32	-1,142	0,253
Öğrenme Sorunu	3,69	2,89	3,12	2,26	-0,723	0,470
Karşı Gelme Bozukluğu	1,78	1,79	1,00	1,37	-2,248	0,025*
<i>Güçler ve Güçlükler Anketi^c</i>						
Davranış Problemleri Puanı	1,96	1,47	1,67	1,41	-0,955	0,340
Hiperaktivite Puanı	3,90	2,02	3,73	2,07	-0,514	0,607

Tablo 4.4. DMD'li ve tipik gelişim gösteren çocukların nörogelişimsel parametrelerinin karşılaştırılması (Devam).

Duygusal Problemler Puanı	3,00	1,92	2,70	1,76	-0,693	0,488
Akran Problemleri Puanı	2,49	1,55	1,76	1,28	-2,231	0,026*
Prososyal Davranış Puanı	8,44	1,65	8,70	1,78	-1,235	0,217
İçselleştirme Puanı	5,49	2,60	4,45	2,21	-1,992	0,046*
Dışsallaştırma Puanı	5,88	3,02	5,45	2,99	-0,885	0,376
Toplam Zorluk Puanı	11,32	4,77	9,91	4,33	-1,507	0,132
Etki Puanı	0,12	0,37	0,03	0,17	-1,269	0,205
<i>Çocuk ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeği^d</i>						
Anksiyete/Depresyon	58,17	12,34	48,53	7,85	-3,921	<0,001**
İçedönüklük/Depresyon	59,28	12,80	50,38	11,45	-3,625	<0,001**
Somatik Yakınmalar	53,65	10,97	55,02	11,86	-0,629	0,530
Sosyal Problemler	55,26	9,70	49,19	9,47	-3,236	0,001*
Düşünce Problemleri	60,94	14,37	56,06	11,70	-1,596	0,111
Dikkat Problemleri	62,33	18,38	62,06	14,45	-0,152	0,879
Kurallara Karşı Gelme Davranışı	53,33	11,34	52,58	9,38	-0,186	0,852
Saldırgan Davranışlar	51,56	9,84	49,17	6,91	-0,747	0,455
Ağır Bilişsel Tempo	58,97	14,03	57,24	11,88	-0,378	0,705
Obsesif Kompulsif Bozukluk	57,47	15,11	47,11	8,37	-3,460	0,001*
Travma Sonrası Stres Bozukluğu	55,73	11,42	50,55	7,85	-2,053	0,040*
İçe Yönelim Problemleri	58,87	11,91	50,77	8,62	-3,199	0,001*
Dışa Yönelim Problemleri	52,41	10,02	50,28	7,49	-0,703	0,482
Toplam Problem	58,94	11,79	53,19	8,57	-2,462	0,014*
Duygu Durum Bozukluğu	57,01	12,57	51,52	10,71	-2,119	0,034*
Anksiyete Bozukluğu	60,86	15,47	52,63	8,91	-2,569	0,010*

Tablo 4.4. DMD'li ve tipik gelişim gösteren çocukların nörogelişimsel parametrelerinin karşılaştırılması (Devam).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	58,53	16,46	58,39	13,18	-0,152	0,879
Karşı Gelme Bozukluğu	54,00	12,00	52,09	10,43	-0,582	0,560
Davranım Bozukluğu	48,85	8,85	50,41	8,40	-0,887	0,375

^b: Conners' Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği Davranım Sorunu >18, Hiperaktivite/Ataklık >6, Öğrenme Problemleri >5, Karşıt Gelme >7 daha yüksek kesme değerleri problemlili alanları gösterir.

^c: Güçler ve Güçlükler Anketi: Davranış Problemleri Puanı, 0-3 normal; 4 sınır değer; 5-10 anormal, Hiperaktivite Puanı, 0-5 normal; 6 sınır değer; 7-10 anormal; Duygusal Problemler Puanı, 0-5 normal; 6 sınır değer; 7-10 anormal; Akran Problemleri Puanı, 0-3 normal; 4-5 sınır değer; 6-10 anormal; Prososyal Davranış Puanı, 6-10 normal; 5 sınır değer; 0-4 anormal; Toplam Zorluk Puanı, 0-15 normal; 16-19 sınır değer; 20-40 anormal; Etki Puanı, 0 normal; 1 sınır değer; 2-10 anormal.

^d: Çocuk ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeği: ASEBA multi-kültürel kılavuzuna göre T skor<60 normal; 60-63, sınır değer; >63 klinik.

D1, ayakta durma ve transfer; D2, proksimal/aksiyal motor fonksiyon; D3, distal motor fonksiyon.

*p ≤0,05; **p<0,001.

4.5. DMD'li Çocukların Nöropsikolojik Test Sonuçlarının Mutasyon Bölgesine Göre Karşılaştırılması

Dâhil etme kriterlerini karşılayan DMD'li çocuklar, nöropsikolojik fenotip ile genotip arasındaki potansiyel ilişkiyi araştırmak için proksimal mutasyon bölgesi [ekzon 44 ve yukarısı (ekzon 1-ekzon 44)] ve distal mutasyon bölgesi [ekzon 44'ün aşağısı (ekzon 45-ekzon 79)] olarak sınıflandırıldı. Dp140 izoformunun ekspresyonu, farklı distrofin izoformlarının bir mutasyonun etkisini tahmin eden işlevsel çalışmalara dayalı olan UMD-DMD (www.umd.be/DMD/4DACTION/W_ISO/L) kullanılarak değerlendirildi. *DMD* geni boyunca mutasyon bölgesine göre “proksimal mutasyon bölgesi” (ekzon 44 ve yukarısı) olanlar %35,3 (n=24) ve “distal mutasyon bölgesi” (ekzon 44'ün aşağısı) olanlar %64,7 (n=44) olarak bulunmuştur. DMD'li çocuklardan hiçbiri Dp71/Dp40 (distal beyin izoformları) izoformlarının eksprese edildiği ekzon 63'ten sonraki mutasyona sahip değildi. Proksimal ve distal mutasyon bölge gruplarındaki çocukların bilişsel test sonuçlarının karşılaştırması Tablo 4.5a.'da verilmiştir. Nörogelişimsel test sonuçlarının karşılaştırması ise Tablo 4.5b.'de verilmiştir. DMD distal mutasyon bölgesi grubundaki 44 çocuğun, Dp71 izoformu hariç tüm distrofin izoformlarının etkilendiği tespit edilmiştir. MSS-HB'nin NBI, Reaksiyon Zamanı, Bilişsel Esneklik ve Yürütücü Fonksiyon alt testlerinde proksimal ve distal bölge mutasyon grupları arasında, proksimal mutasyon grubu lehine, anlamlı

farklar bulunmuştur ($p \leq 0,05$). Bilişsel test parametreleri açısından, distal bölge mutasyonlarına sahip 44 çocuktan 30'u (%68) için NBİ skoru, etkilenmiş bilişsel işlevleri gösteren <80 iken, geriye kalan 14'ü (%32) için normal bilişsel becerileri gösteren >80 olarak bulunmuştur. Ayrıca, DMD'li çocukların %10,41'i, aynı yaşta sağlıklı çocuklar için ortalama skoru gösteren 90 ve üzeri NBİ puanına sahipti. Proksimal mutasyon bölgesinde yer alan 24 çocuğun 12'sinde NBİ puanı <80 , geriye kalan 12'sinde ise >80 'di ve bunların %33,33'ü 90 ve üzeri puan (ortalama skor)'a sahipti. Nörogelişimsel testler açısından, distal ve proksimal bölge mutasyon grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.5a. DMD grubunda mutasyon bölgesine göre bilişsel sonuçların karşılaştırılması.

Genetik Mutasyon Bölgesi						
Bilişsel Testler	Proksimal Mutasyon Bölgesi (n=24)		Distal Mutasyon Bölgesi (n=44)		Z	p
	X	SS	X	SS		
<i>Modifiye Mini Mental Durum Değerlendirme</i>						
Oryantasyon	8,17	2,16	8,36	2,06	-0,451	0,652
Bellek	3,00	0,00	2,95	0,30	-0,739	0,460
Dikkat& Hesap Yapma	8,96	1,68	8,68	2,22	-0,221	0,825
Hatırlama	2,54	0,78	2,34	1,01	-0,607	0,544
Dil	8,17	1,52	7,59	1,67	-1,600	0,110
Toplam Skor	30,83	4,90	29,93	5,28	-0,911	0,362
<i>Kontrollü Kelime Akıcılığı Testi</i>						
“K” Kelime sayısı	7,50	2,98	7,05	2,79	-0,556	0,578
“A” Kelime Sayısı	5,13	3,13	5,07	2,70	-0,265	0,791
“S” Kelime Sayısı	5,38	3,83	5,39	2,85	-0,491	0,623
Toplam Kelime	18,00	8,81	17,50	6,94	-0,251	0,802

Tablo 4.5a. DMD grubunda mutasyon bölgesine göre bilişsel sonuçların karşılaştırılması (Devam).

<i>Merkezi Sinir Sistemi-Hayati Bulgular^a</i>						
Nörobilişsel İndeks	80,04	15,02	72,02	15,65	-2,035	0,042*
Kompozit Hafıza	76,79	29,69	81,23	31,71	-0,674	0,500
Sözel Hafıza	80,13	30,13	82,59	33,93	-0,604	0,546
Görsel Hafıza	82,21	23,52	86,80	23,04	-0,681	0,496
Psikomotor Hız	81,29	18,92	74,05	16,19	-1,669	0,095
Reaksiyon Zamanı	74,29	18,59	63,05	19,01	-2,337	0,019*
Karmaşık Dikkat	83,13	21,28	70,14	28,23	-1,804	0,071
Bilişsel Esneklik	82,83	18,37	71,89	18,94	-2,099	0,036*
İşlem Hızı	86,42	18,08	79,50	15,54	-1,490	0,136
Yürütücü İşlevler	84,96	18,08	74,18	17,98	-2,099	0,036*
Sosyal Keskinlik	84,29	19,26	70,34	31,40	-1,790	0,073
Akıl Yürütme	88,29	12,81	84,95	11,59	-1,365	0,172
Çalışma Belleği	84,29	17,39	82,23	18,50	-0,663	0,507
Sürekli Dikkat	88,46	17,91	88,52	14,58	-0,636	0,525
Basit Dikkat	76,42	34,94	47,50	110,90	-1,305	0,192
Motor Hız	85,92	10,94	78,09	16,97	-1,753	0,080

^a: Merkezi Sinir Sistemi Hayati Bulgular standart skoru <70 çok düşük; 70-79 düşük; 80-89 düşük ortalama; 90-109 ortalama; >109 yüksek.

*p: ≤0,05

Tablo 4.5b. DMD grubunda mutasyon bölgesine göre nörogelişimsel sonuçların karşılaştırılması.

Genetik Mutasyon Bölgesi						
	Proksimal Mutasyon Bölgesi (n=24)		Distal Mutasyon Bölgesi (n=44)			
Nörogelişimsel Değerlendirme	X	SS	X	SS	z	p
<i>Connors' Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği^b</i>						
Davranış Problemleri	3,79	3,28	3,75	4,51	-0,636	0,525
Ataklık/Hiperaktivite	6,33	3,27	5,05	3,31	-1,451	0,147
Öğrenme Sorunu	3,88	2,74	3,59	3,00	-0,608	0,543
Karşıt Gelme Bozukluğu	1,79	1,72	1,77	1,84	-0,230	0,818
<i>Güçler ve Güçlükler Anketi^c</i>						
Davranış Problemleri Puanı	1,83	1,43	2,02	1,50	-0,481	0,631
Hiperaktivite Puanı	3,92	1,89	3,89	2,10	-0,392	0,695
Duygusal Problemler Puanı	3,25	2,15	2,86	1,79	-0,749	0,454
Akran Problemleri Puanı	2,92	1,67	2,25	1,45	-1,489	0,136
Prososyal Davranış Puanı	8,29	2,10	8,52	1,37	-0,120	0,905
İçselleştirme Puanı	6,17	3,00	5,11	2,30	-1,301	0,193
Dışsallaştırma Puanı	5,75	2,74	5,95	3,19	-0,052	0,959
Toplam Zorluk Puanı	11,92	4,62	11,00	4,87	-0,728	0,466
Etki Puanı	0,13	0,34	0,11	0,39	-0,402	0,688
<i>Çocuk ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeği^d</i>						
Anksiyete/Depresyon	57,11	9,83	58,75	13,59	-0,431	0,667
İçedönüklük/Depresyon	58,88	13,71	59,51	12,44	-0,354	0,723
Somatik Yakınmalar	56,62	12,49	52,04	9,83	-1,510	0,131
Sosyal Problemler	57,08	11,18	54,27	8,76	-0,871	0,384

Tablo 4.5b. DMD grubunda mutasyon bölgesine göre nörogelişimsel sonuçların karşılaştırılması (Devam).

Düşünce Problemleri	61,67	13,59	60,54	14,91	-0,362	0,718
Dikkat Problemleri	63,75	17,27	61,56	19,11	-0,611	0,542
Kurallara Karşı Gelme Davranışı	53,79	13,74	53,08	9,96	-0,492	0,623
Saldırgan Davranışlar	52,55	9,23	51,03	10,22	-1,054	0,292
Ağır Bilişsel Tempo	59,50	14,79	58,69	13,77	-0,104	0,917
Obsesif Kompulsif Bozukluk	58,09	13,18	57,13	16,20	-0,664	0,506
Travma Sonrası Stres Bozukluğu	57,07	11,55	55,00	11,42	-0,579	0,563
İçe Yönelim Problemleri	59,09	12,38	58,74	11,79	-0,032	0,974
Dışa Yönelim Problemleri	53,35	10,16	51,90	10,02	-0,791	0,429
Toplam Problem	60,20	11,46	58,25	12,04	-0,796	0,426
Duygu Durum Bozukluğu	55,00	12,17	58,10	12,78	-0,870	0,384
Anksiyete Bozukluğu	62,03	14,96	60,22	15,87	-0,432	0,666
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	59,53	15,73	57,99	17,00	-0,508	0,611
Karşı Gelme Bozukluğu	56,44	10,98	52,68	12,44	-1,612	0,107
Davranım Bozukluğu	49,21	9,41	48,66	8,64	-0,202	0,840

^b: Conners' Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği >18, Hiperaktivite/Ataklık >6, Öğrenme Problemleri >5, Karşıt Gelme >7 daha yüksek kesme değerleri problemlili alanları gösterir.

^c: Güçler ve Güçlükler Anketi: Davranış Problemleri Puanı, 0-3 normal; 4 sınır değer; 5-10 anormal, Hiperaktivite Puanı, 0-5 normal; 6 sınır değer; 7-10 anormal; Duygusal Problemler Puanı, 0-5 normal; 6 sınır değer; 7-10 anormal; Akran Problemleri Puanı, 0-3 normal; 4-5 sınır değer; 6-10 anormal; Prososyal Davranış Puanı, 6-10 normal; 5 sınır değer; 0-4 anormal; Toplam Zorluk Puanı, 0-15 normal; 16-19 sınır değer; 20-40 anormal; Etki Puanı, 0 normal; 1 sınır değer; 2-10 anormal.

^d: Çocuk ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeği: ASEBA multi-kültürel kılavuzuna göre T skor <60 normal; 60-63, sınır değer; >63 klinik.

*p ≤0,05;

4.6. DMD'li Çocukların Nöropsikolojik Testler ile Motor Fonksiyon Arasındaki İlişkiler

DMD'li çocukların nöropsikolojik değerlendirmelerin bilişsel parametre sonuçları ile motor fonksiyon puanlarının ilişkisi Tablo 4.6.'da nörogelişimsel parametresi arasındaki ilişki Tablo 4.7.'de verilmiştir. Nöropsikolojik testlerin bilişsel

ve n6rogelişimsel parametreleri ile motor fonksiyon testleri arasında zayıf-orta kuvvette değişen ilişkiler tespit edilmiştir ($p \leq 0,05$).

Tablo 4.6. DMD'li çocukların motor fonksiyon ile bilişsel test sonuçları arasındaki ilişki.

Motor Fonksiyon		Brooke Alt Ekstremitte Fonksiyonel Sınıflandırması n=68	Motor Fonksiyon Ölçümü Toplam Skor n=68	Motor Fonksiyon Ölçümü Dimension 1 n=68	Motor Fonksiyon Ölçümü Dimension 2 n=68	Motor Fonksiyon Ölçümü Dimension 3 n=68	Dört Kare Adım Testi n=55	6 Dakika Yürütme Testi n=55	10 Metre Yürütme Testi n=55	4 Basamak Çıkma Testi n=55	4 Basamak İnme Testi n=55	Sağ Tek Ayak Üstünde Durma n=55	Sol Tek Ayak Üstünde Durma n=55	Gowers'Süresi n=55	
Bilişsel Testler															
<i>Modifiye Mini Mental Durum Değerlendirme</i>															
Toplam Skor	r _s	0,281	-0,149	-0,206	-0,154	0,179	-0,068	0,016	-0,069	0,049	0,061	0,001	-0,135	0,109	
	p	0,020*	0,225	0,092	0,209	0,144	0,638	0,911	0,629	0,733	0,673	0,994	0,344	0,448	
<i>Kontrollü Kelime Akıcılığı Testi</i>															
Toplam Skor	r _s	0,251	-0,142	-0,195	-0,145	0,191	-0,101	0,057	-0,140	-0,102	-0,069	0,137	0,082	0,019	
	p	0,039*	0,249	0,112	0,239	0,119	0,481	0,689	0,327	0,475	0,630	0,337	0,570	0,895	
<i>Merkezi Sinir Sistemi-Hayati Bulgular^a</i>															
Nörobilişsel İndeks	r _s	0,140	-0,037	-0,079	-0,005	0,181	-0,277	0,127	-0,188	-0,111	-0,098	-0,040	-0,075	-0,176	
	p	0,256	0,762	0,524	0,966	0,140	0,049*	0,375	0,187	0,440	0,495	0,779	0,599	0,215	
Psikomotor Hız	r _s	-0,016	0,132	0,090	0,136	0,336	-0,151	0,012	-0,040	-0,086	-0,107	-0,072	-0,089	-0,200	
	p	0,896	0,281	0,463	0,270	0,005*	0,289	0,932	0,780	0,550	0,457	0,618	0,536	0,159	

Tablo 4.6. DMD'li çocukların motor fonksiyon ile bilişsel test sonuçları arasındaki ilişki (Devam).

Reaksiyon Zamanı	r _s	0,184	-0,078	-0,126	-0,088	0,241	-0,076	-0,012	-0,061	-0,032	0,046	-0,053	-0,112	0,003
	p	0,134	0,528	0,308	0,473	0,048*	0,598	0,934	0,670	0,822	0,749	0,713	0,432	0,985
Karmaşık Dikkat	r _s	0,075	-0,006	-0,046	0,040	0,094	-0,298	0,152	-0,290	-0,190	-0,298	0,096	0,020	-0,145
	p	0,545	0,963	0,712	0,747	0,447	0,034*	0,286	0,039*	0,182	0,034*	0,504	0,887	0,311
Bilişsel Esneklik	r _s	0,082	-0,002	-0,035	0,054	0,096	-0,306	0,145	-0,196	-0,110	-0,145	0,122	0,064	-0,196
	p	0,509	0,989	0,776	0,660	0,437	0,029*	0,309	0,168	0,442	0,309	0,393	0,658	0,168
İşlem Hızı	r _s	0,004	0,116	0,057	0,169	0,314	-0,332	0,160	-0,216	-0,140	-0,206	0,144	0,004	-0,219
	p	0,971	0,346	0,643	0,168	0,009*	0,017*	0,263	0,128	0,326	0,146	0,312	0,976	0,123
Yürütücü İşlevler	r _s	0,061	0,009	-0,020	0,063	0,121	-0,323	0,18	-0,20	-0,12	-0,14	0,12	0,08	-0,202
	p	0,623	0,941	0,871	0,611	0,326	0,021*	0,22	0,16	0,41	0,33	0,41	0,60	0,156
Çalışma Belleği	r _s	-0,056	0,150	0,120	0,220	0,250	-0,032	0,13	-0,27	-0,06	-0,15	0,03	0,21	-0,106
	p	0,649	0,222	0,332	0,072	0,04*	0,794	0,35	0,06	0,70	0,28	0,81	0,13	0,459
Akıl Yürütme	r _s	-0,111	0,205	0,190	0,198	0,228	-0,350	0,08	-0,26	-0,14	-0,12	0,03	0,17	-0,158
	p	0,369	0,093	0,120	0,106	0,062	0,012*	0,57	0,06	0,32	0,40	0,82	0,23	0,267
Sürekli Dikkat	r _s	0,033	0,107	0,062	0,104	0,264	-0,163	0,22	-0,329	-0,24	-0,26	0,07	0,09	-0,270
	p	0,792	0,385	0,613	0,398	0,03*	0,183	0,12	0,02*	0,09	0,07	0,63	0,54	0,056
Motor Hız	r _s	-0,036	0,086	0,062	0,112	0,239	0,083	-0,07	0,05	-0,03	-0,06	-0,11	-0,02	-,115
	p	0,773	0,484	0,617	0,364	0,050*	0,499	0,64	0,72	0,84	0,67	0,46	0,87	,420

D1, ayakta durma ve transfer; D2, proksimal/aksiyal motor fonksiyon; D3, distal motor fonksiyon. *p ≤0,05.

Tablo 4.7. DMD'li çocuklarda motor fonksiyon ile nörogelişimsel test sonuçları arasındaki ilişki.

Motor Fonksiyon		Nörogelişimsel Testler												
		Brooke Alt Ekstremitte Fonksiyonel Sınıflandırması n=68	Motor Fonksiyon Ölçümü Toplam Skor n=68	Motor Fonksiyon Ölçümü Dimension 1 n=68	Motor Fonksiyon Ölçümü Dimension 2 n=68	Motor Fonksiyon Ölçümü Dimension 3 n=68	Dört Kare Adım Testi n=55	6 Dakika Yürüme Testi n=55	10 Metre Yürüme Testi n=55	4 Basamak Çıkma Testi n=55	4 Basamak İnme Testi n=55	Sağ Tek Ayak Üstünde Durma n=55	Sol Tek Ayak Üstünde Durma n=55	Gowers'Süresi n=55
		<i>Conners' Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği^b</i>												
Davranış Problemleri	r _s	-0,011	-0,052	-0,022	0,013	-0,135	0,140	-0,110	0,038	0,127	0,097	-0,038	0,055	0,070
	p	0,929	0,673	0,856	0,917	0,273	0,329	0,441	0,791	0,376	0,499	0,791	0,702	0,624
Ataklık/ Hiperaktivite	r _s	-0,065	0,129	0,143	0,233	-0,019	0,045	-0,118	-0,013	0,144	0,009	-0,053	-0,024	0,034
	p	0,599	0,295	0,246	0,056	0,876	0,754	0,409	0,925	0,314	0,948	0,713	0,868	0,812
Öğrenme Sorunu	r _s	-0,190	0,078	0,110	0,125	-0,054	-0,009	0,021	0,064	0,084	0,167	-0,069	0,045	-0,021
	p	0,120	0,527	0,371	0,311	0,663	0,948	0,884	0,655	0,559	0,242	0,632	0,752	0,881
Karşıt Gelme Bozukluğu	r _s	0,031	-0,085	-0,045	-0,058	-0,151	0,186	-0,231	0,085	0,161	0,097	-0,113	-0,031	0,126
	p	0,800	0,490	0,714	0,638	0,220	0,190	0,103	0,553	0,258	0,498	0,429	0,828	0,378

Tablo 4.7. DMD'li çocuklarda motor fonksiyon ile nörogelişimsel test sonuçları arasındaki ilişki (Devam).

<i>Güçler ve Güçlükler Anketi^c</i>														
Davranış Problemleri Puanı	r _s	0,043	-0,048	-0,031	-0,012	-0,001	0,115	-0,178	0,077	0,224	0,097	-0,067	-0,010	0,080
	p	0,729	0,699	0,804	0,926	0,993	0,421	0,212	0,593	0,114	0,500	0,640	0,945	0,577
Hiperaktivite Puanı	r _s	-0,054	0,037	0,028	0,279	-0,052	0,013	-0,115	0,075	0,131	0,037	-0,140	-0,005	0,089
	p	0,661	0,765	0,822	0,021*	0,672	0,930	0,420	0,602	0,360	0,795	0,329	0,973	0,535
Duygusal Problemler Puanı	r _s	-0,013	-0,017	-0,005	0,052	-0,010	0,139	-0,144	0,295	0,329	0,414	-0,269	-0,315	0,060
	p	0,916	0,888	0,965	0,673	0,936	0,331	0,313	0,036*	0,018*	0,003*	0,056	0,024*	0,678
Akran Problemleri Puanı	r _s	-0,054	0,138	0,148	0,147	0,068	-0,049	-0,141	0,052	0,002	-0,035	-0,159	-0,114	0,058
	p	0,662	0,261	0,227	0,233	0,582	0,731	0,322	0,716	0,990	0,805	0,265	0,424	0,685
Prososyal Davranış Puanı	r _s	-0,419	0,378	0,355	0,410	0,278	-0,244	0,225	-0,275	-0,154	-0,183	0,256	0,336	-0,165
	p	0,001*	0,002*	0,003*	0,001*	0,022*	0,084	0,112	0,050*	0,281	0,198	0,070	0,016*	0,246
İçselleştirme Puanı	r _s	-0,068	0,085	0,106	0,134	0,021	0,041	-0,145	0,214	0,242	0,265	-0,256	-0,252	0,025
	p	0,581	0,489	0,389	0,277	0,864	0,776	0,311	0,131	0,087	0,061	0,070	0,074	0,862
Dışsallaştırma Puanı	r _s	0,017	-0,034	-0,030	0,144	-0,065	0,079	-0,150	0,068	0,203	0,067	-0,095	0,000	0,083
	p	0,893	0,785	0,809	0,241	0,600	0,583	0,294	0,634	0,153	0,641	0,506	0,999	0,564
Toplam Zorluk Puanı	r _s	0,021	0,000	0,009	0,147	-0,035	0,055	-0,175	0,144	0,234	0,158	-0,219	-0,163	0,035
	p	0,865	0,997	0,939	0,231	0,776	0,701	0,220	0,314	0,098	0,267	0,123	0,254	0,805
Etki Puanı	r _s	0,089	-0,068	-0,068	-0,039	0,077	0,308	-0,248	0,262	0,221	0,175	-0,152	-0,204	-0,002
	p	0,470	0,581	0,579	0,752	0,533	0,028*	0,079	0,063	0,119	0,218	0,286	0,151	0,987
<i>Çocuk ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeği^d</i>														
Anksiyete/Depresyon	r _s	0,150	-0,241	-0,224	-0,284	-0,153	0,213	-0,126	0,212	0,176	0,266	-0,128	-0,147	0,059
	p	0,221	0,048*	0,067	0,019*	0,212	0,133	0,377	0,134	0,217	0,059	0,372	0,304	0,682

Tablo 4.7. DMD'li çocuklarda motor fonksiyon ile nörogelişimsel test sonuçları arasındaki ilişki (Devam).

İçedönüklük/Depresyon	r _s	0,108	-0,104	-0,090	-0,197	-0,062	0,155	-0,288	0,340	0,309	0,366	-0,227	-0,296	0,081
	p	0,382	0,400	0,468	0,107	0,614	0,279	0,041*	0,015*	0,027*	0,008*	0,110	0,035*	0,572
Somatik Yakınmalar	r _s	-0,185	0,202	0,214	0,143	0,190	0,074	0,055	-0,072	-0,108	-0,122	0,084	0,048	-0,212
	p	0,130	0,099	0,080	0,243	0,120	0,607	0,704	0,615	0,449	0,395	0,558	0,736	0,136
Sosyal Problemler	r _s	-0,102	0,027	0,037	0,065	0,103	-0,058	0,097	0,010	0,072	0,044	0,066	0,017	-0,105
	p	0,410	0,829	0,762	0,598	0,405	0,687	0,498	0,945	0,613	0,760	0,646	0,905	0,465
Düşünce Problemleri	r _s	0,011	-0,019	-0,027	0,086	-0,040	0,031	-0,043	0,085	0,170	0,090	-0,099	-0,080	0,045
	p	0,928	0,878	0,826	0,484	0,746	0,830	0,766	0,553	0,234	0,529	0,488	0,576	0,755
Dikkat Problemleri	r _s	-0,132	0,027	0,050	0,108	-0,044	0,096	-0,073	0,144	0,176	0,187	-0,128	-0,017	0,077
	p	0,282	0,829	0,688	0,379	0,722	0,505	0,610	0,312	0,216	0,190	0,371	0,908	0,589
Kurallara Karşı Gelme Davranışı	r _s	0,000	-0,023	0,001	0,015	-0,083	0,111	-0,037	-0,007	0,202	0,096	-0,043	-0,149	0,138
	p	0,997	0,850	0,990	0,906	0,503	0,439	0,794	0,959	0,155	0,503	0,764	0,296	0,334
Saldırgan Davranışlar	r _s	-0,065	-0,066	-0,027	-0,047	-0,200	-0,007	0,062	-0,093	0,097	0,035	0,050	0,196	-0,085
	p	0,600	0,590	0,824	0,702	0,101	0,962	0,664	0,518	0,496	0,808	0,726	0,168	0,555
Ağır Bilişsel Tempo	r _s	0,004	-0,132	-0,107	-0,137	-0,102	0,152	-0,153	0,310	0,194	0,296	-0,164	-0,069	0,022
	p	0,976	0,283	0,383	0,265	0,408	0,285	0,285	0,027*	0,172	0,035*	0,251	0,632	0,881
Obsesif Kompulsif Bozukluk	r _s	0,112	-0,188	-0,202	-0,049	-0,070	0,207	-0,176	0,153	0,232	0,162	-0,073	-0,080	0,148
	p	0,363	0,125	0,098	0,694	0,569	0,145	0,215	0,285	0,102	0,257	0,612	0,576	0,300
Travma Sonrası Stres Bozukluğu	r _s	0,209	-0,283	-0,266	-0,257	-0,261	0,127	-0,206	0,198	0,336	0,341	-0,109	-0,052	0,118
	p	0,088	0,019*	0,029*	0,034*	0,031*	0,374	0,147	0,165	0,016*	0,014*	0,446	0,719	0,408
İçe Yönelim Problemleri	r _s	0,104	-0,146	-0,125	-0,212	-0,103	0,173	-0,173	0,240	0,198	0,255	-0,139	-0,172	0,020
	p	0,401	0,235	0,309	0,082	0,402	0,224	0,225	0,090	0,163	0,071	0,329	0,228	0,889

Tablo 4.7. DMD'li çocuklarda motor fonksiyon ile nörogelişimsel test sonuçları arasındaki ilişki (Devam).

Dışa Yönelim Problemleri	r _s	-0,036	-0,068	-0,028	-0,042	-0,178	0,066	0,025	-0,064	0,172	0,082	0,025	0,075	-0,008
	p	0,773	0,580	0,820	0,732	0,146	0,644	0,864	0,654	0,228	0,568	0,860	0,601	0,956
Toplam Problem	r _s	-0,011	-0,087	-0,062	-0,035	-0,114	0,135	-0,107	0,145	0,257	0,215	-0,085	-0,086	0,028
	p	0,926	0,482	0,617	0,775	0,356	0,345	0,456	0,309	0,069	0,129	0,554	0,547	0,844
Duygu Durum Bozukluğu	r _s	0,009	-0,099	-0,078	-0,137	-0,089	0,015	-0,133	0,154	0,017	0,012	0,003	-0,027	-0,027
	p	0,942	0,420	0,529	0,265	0,472	0,915	0,354	0,281	0,905	0,933	0,985	0,850	0,851
Anksiyete Bozukluğu	r _s	0,098	-0,190	-0,160	-0,208	-0,244	0,055	-0,005	0,095	0,247	0,263	-0,049	0,021	-0,009
	p	0,428	0,121	0,194	0,089	0,045*	0,703	0,970	0,508	0,080	0,062	0,733	0,882	0,952
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	r _s	-0,081	0,032	0,033	0,151	0,015	0,142	-0,081	0,077	0,197	0,150	-0,015	0,045	0,120
	p	0,511	0,797	0,789	0,218	0,901	0,320	0,573	0,593	0,165	0,293	0,917	0,756	0,401
Karşı Gelme Bozukluğu	r _s	-0,009	-0,082	-0,059	0,020	-0,129	0,005	0,017	-0,007	0,120	0,103	0,077	0,232	0,114
	p	0,945	0,507	0,633	0,871	0,293	0,975	0,906	0,963	0,401	0,471	0,593	0,101	0,425
Davranım Bozukluğu	r _s	0,118	-0,163	-0,127	-0,145	-0,227	0,204	-0,097	0,140	0,244	0,156	-0,113	-0,142	0,109
	p	0,337	0,184	0,304	0,240	0,063	0,150	0,497	0,327	0,085	0,275	0,428	0,319	0,445

D1, ayakta durma ve transfer; D2, proksimal/aksiyal motor fonksiyon; D3, distal motor fonksiyon.

*p ≤0,05;

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, a) DMD'li bireylerin nöropsikolojik profillerini ortaya koymak ve tipik gelişim gösteren erkek yaşlıları ile kıyaslamak, b) DMD geninin farklı bölgelerinde mutasyona sahip DMD'li bireylerin nöropsikolojik profillerini karşılaştırmak, c) DMD'li bireylerin motor fonksiyonları ile nöropsikolojik faktörleri arasındaki ilişkileri araştırmak üzere üç ana hedefe odaklanmıştır. Çalışma sonucunda şu çıktılarına ulaşılmıştır; 1) DMD popülasyonu, genel zihinsel bozukluktan ziyade belirli bilişsel ve nörogelişimsel eksiklikler gösterme eğiliminde olup, tipik gelişim gösteren yaşlılarına kıyasla önemli nöropsikolojik farklılıklar sergilemektedir. 2) Distrofin mutasyon bölgesine bağlı olarak nöropsikolojinin bilişsel alanlarında proksimal bölge mutasyonu olan çocuklar lehine anlamlı farklar belirlenmiştir. Bilişsel fonksiyonların aksine, nörogelişimsel problemler mutasyon bölgesine göre eşit dağılım göstermişlerdir. 3) Motor fonksiyonlar ile nörogelişimsel parametreler arasında ve bilişsel beceri gerektiren motor fonksiyonlar ile bilişsel fonksiyonlar arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Bu bulgular, DMD'li bireylerin nöropsikolojik durumunu kapsayan bilişsel ve nörogelişimsel alanlarda karşılaştığı zorlukları ortaya çıkararak özel müdahalelere olan ihtiyacın önemini açığa çıkarmıştır. Ayrıca, bu çalışma, DMD'li bireylerin motor fonksiyonlarını geliştirmek hedefiyle planlanan rehabilitasyon sürecinde kapsamlı bir nöropsikolojik değerlendirmenin de hedeflere ulaşmak için önemine ışık tutmuştur.

Aşağıda, çalışma sonucunda elde edilen verilen başlıklar halinde tartışılmıştır.

Çalışma Popülasyonunun Demografik Özellikleri: Bu çalışmada DMD'li bireylerin nöropsikolojik profilleri, yaş ve fiziksel özellikleri benzer tipik gelişim gösteren erkek çocuklar ile karşılaştırılmıştır. Demografik bilgilerde yaş, VKİ benzer olmasına rağmen boy ve kilo değerleri arasında fark bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.1.). DMD'li çocukların normal boy ve kiloda doğdukları ancak erken çocukluk döneminde sıklıkla beklenen büyüme eğrilerinin altına düştükleri bildirilmiştir (101). Bu sonuçlar çalışma popülasyonunun, literatürde DMD'li bireylerin daha önce bahsedilen fiziksel özellikleri ile uyumlu fiziksel özelliklere sahip olduğunu göstermiştir.

DMD'li Çocuklar ile Tipik Gelişim Gösteren Akranlarının Nöropsikolojik Açından Karşılaştırılması: DMD'li çocukların bilişsel profillerini ortaya kayabilmek için, birbirlerini tamamlar nitelikte 3MDT, KKAT ve bilgisayar tabanlı bilişsel bir test

olan MSS-HB kullanılmıştır. Bu testlerden 3MDT ve KKAT klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır (36, 47, 57, 71, 206-207). 3MDT testi; oryantasyon, hesap yapma, okuma-yazma becerisi, verilen komutu anlayıp yerine getirme ve KKAT testi; mental sözlük, hızlı ve doğru şekilde kelime üretimi, dil kullanımı, işitsel dikkat, dikkat kapasitesi ve kelime dağarcığı kapasitesini değerlendirmektedir. Literatürde DMD’li çocuklarda bilişsel durumlarını izlemek için yaygın olarak kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen bir başka test ise *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC) bilişsel testidir. (33, 34, 246). WISC testinden, çocuğun bilişsel yeteneğini göstermek için Tam Ölçekli Zekâ Puanı (FSIQ) puanı elde edilmektedir (11). DMD’li bireylerin bilişsel performansları zekâ kat sayısı (IQ) puanlarına göre sınıflandırılmaktadır. Araştırmalarda sıklıkla kullanılan IQ değeri bilişin altın standart ölçüsü olarak kabul edilmesine rağmen bilişsel performansı değerlendirmede; temel bilişsel eksiklerin anlaşılmasının zor olması, karmaşık görevleri çözerken çok sayıda bilişsel sürecin devreye girmesi (54), spesifik bilişsel bozuklukları tespit etmede yetersiz olması (32, 47, 51) ve tek başına bilişsel işleyişin doğru bir resmini her zaman sağlamaması (247) nedenleriyle, spesifik bilişsel testlerin de kullanılması (24, 37) önerilmektedir. DMD’li bireylerin bilişsel performansını değerlendirmek için genel IQ ölçümleri veya diğer bileşik puanlar elde etmenin ötesine geçmek ve DMD’li kişilerin belirli bilişsel yetenekleri değerlendiren testlerde nasıl performans gösterdiğine odaklanılması gerektiğinin altı çizilmektedir (31). DMD popülasyonunun, zekâ katsayıları normal referans aralığında olsa bile, belirli bilişsel alanlarda eksiklikler yaşayabileceğini göstermek için birden fazla bilişsel beceriyi değerlendiren kapsamlı testlerin yapılması önerilmektedir (31, 247). Klinik ortamda uygulaması uzun zaman alan WISC testinin, DMD’li kişilerin odaklanma süresinin kısa olması nedeniyle kullanımının zor olduğu bildirilmiştir. Ayrıca maliyet, uygulama süresi, uygunluk açısından pratik yeni bilişsel test kombinasyonlarına ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (24). Literatürdeki bu bilgileri dikkate alarak toplam bilişsel puan elde etmenin yanı sıra, bilişsel işlevin belirli alanlarındaki zayıflıkları tespit etmek amacıyla değerli bilgiler sunmak, bilişsel fonksiyonları daha kapsamlı ve objektif şekilde değerlendirmek için bilgisayar tabanlı MSS-HB bilişsel testi kullanılmıştır.

Teknolojik gelişmelerin hız kazandığı çağımızda MSS-HB testi uzaktan ve kolay uygulanabilir, zaman ve materyal açısından pratik bir testtir. Literatürde DMD’li

bireylerin yaşadığı bilişsel zorlukları değerlendirmek ve çeşitli gruplar ile kıyaslamak için sıklıkla WISC testi kullanılmaktadır. Son yıllarda Zheng ve ark. (248) tarafından yapılmış araştırmada hem MSS-HB'nin NBİ puanı hem de WISC-IV'deki FSIQ puanının bir kişinin nörobilişsel görevleri gerçekleştirme konusundaki genel bilişsel becerisini göstermekte benzer olduğu bildirilmiştir. Bu ölçümler, normatif testlerde aynı ortalama (100) ve standart sapmaya (15) sahip standartlaştırılmış puanlar olduğu için karşılaştırılabilir olarak kabul edilmektedir. Özellikle genel bir zekâ testi göstergesi olan ve FSIQ ile karşılaştırılabilir olan NBİ puanının, tipik gelişim gösteren çocuklarda ölçülen puanlara kıyasla bir standart sapma sola kaydığı tespit edilmiştir (31, 33, 128). Benzer şekilde, çalışmamızda DMD grubunun, MSS-HB'nin NBİ skoru ve alt test skorları açısından tipik gelişim gösteren çocuklardan daha düşük performans gösterdiği bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları ile paralel şekilde işlem hızı, karmaşık dikkat (32, 57, 134), sürekli dikkat (134, 246), çalışma belleği (246), sözel akıcılık (32, 57, 134), yürütücü işlevler (47) ve bilişsel esneklik (47, 246) bozuklukları DMD popülasyonunda görülmektedir. Bu çalışmada da DMD'li bireylerin, zaman-mekân kavramı, dikkat& hesap yapma, karmaşık görsel-algısal beceriler, sosyal ipuçları tanıma, yüz ifadelerini okuyup tanımlama, görsel-soyut uyaranları tanıma, bilişsel aktiviteyi belirli uyarana yönlendirebilme, bir bütün olarak düşünebilme, görevler arasında geçiş yapabilme ve odaklanabilme becerilerinin tipik gelişim gösteren yaşlılarına göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, DMD'li bireylerin diğer nöromusküler bozukluklara sahip bireylere kıyasla bilişsel performanslarının daha düşük olduğu da çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir. D'Alessandro ve ark. (249) tarafından yapılan bir çalışmada, DMD grubunun da dâhil olduğu çeşitli nöromusküler hastalığa sahip bireylerin (Becker musküler distrofi, myotonik distrofi tip-1 (DM1), glikojen depo hastalığı tip-2, herediter motor-duyusal nöropati ve spinal musküler atrofi) bilişsel performansları WISC bilişsel test ile değerlendirilmiştir. DMD ve DM1 grubunun, NBİ ile kıyaslanabilir olduğu kanıtlanmış FSIQ puanları ortalamalarının sırasıyla 1,5 ve 2 standart sapma aşağıda olduğu ve çalışmaya dâhil edilen diğer nöromusküler hastalık gruplarındaki bireylerin FSIQ puanlarının ortalamasının üzerinde olduğu bildirilmiştir. DMD grubunda DM1 grubu gibi MSS etkileniminin bilişsel fonksiyon testlerinde düşük performans göstermelerini açıkladığı öne sürülmüştür (249). Ayrıca DMD'li bireylerin, spinal

musküler atrofi, osteogenezis imperfekta (71) ve juvenil romatoid artrit (52) gibi motor fonksiyonlarında bozulma gözlemlenen hasta grubu ile kıyaslandığı çalışmalarda tam zekâ puanı, yürütücü işlevler, sözel akıcılık testlerinde DMD'li bireylerin daha düşük performans gösterdikleri bildirilmiştir.

Çalışmamızda uygulanan üç bilişsel test sonucunda da DMD'li çocuklar, tipik gelişim gösteren yaşlılarına kıyasla düşük performans sergilemişlerdir. Bununla birlikte sadece 3MDT'nin alt testleri olan bellek, dikkat& hesap yapma ve MSS-HB'nin hafıza bölümlerini içeren sözel, görsel ve her ikisini de kapsayan kompozit bellek bölümlerinde DMD'li grup daha düşük skorlar elde etmiş olsa da tipik gelişim gösteren yaşlılarıyla aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.3.). DMD'li çocukların sözel, görsel ve kompozit hafıza standart sapma değerlerinin tipik gelişim gösteren yaşlılarına göre daha yüksek olması, geniş bir dağılım sergilediklerini ve hafıza alanında heterojen bir performans gösterdiklerine işaret etmektedir. Çalışma sonuçlarımız ile uyumlu olarak DMD popülasyonunun sözel ve görsel hafıza becerilerinin yeterli olduğu (32), etkilenmemiş kardeşleriyle aynı düzeyde performans gösterdikleri (49) ve ezberleme becerilerinin iyi olduğu (55) çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Hafıza becerilerinde fark bulunmamasının bir nedeni, bu çalışmada hafıza becerilerini yansıtan hipokampusun dentat girusundan üretilen kısa distrofin protein izoformu olan Dp71 (59) mutasyona uğrayan birey olmaması olabilir.

Yürütücü işlevleri değerlendiren, sözel akıcılık testinin harf akıcılığı formu olan KKAT sonucuna dayanarak DMD'li bireylerin sözel ve görsel hafızalarından ziyade kelime dağarcıklarının yetersiz olduğu, seri kelime türetebilme, hafızadan kelimeyi çağırabilme, kelimeler arasında çağrışım yapabilme, görsel nesneyi adlandırabilme ve soyut düşünme becerilerinde sorunlar yaşadığı söylenebilir. Bu test sonucu DMD'li bireylerin sözel akıcılık becerisinde güçlük yaşadıkları literatür bulguları ile de paralellik göstermektedir (2, 31). Perumal ve ark. (32), DMD'li bireylerin nöropsikolojik bulgularının, bu çocukların genel bir entelektüel eksiklikten ziyade spesifik bilişsel eksikliklere sahip olmalarından kaynaklandığı hipotezini desteklediğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda, nöropsikolojinin bilişsel parametresini değerlendiren 3MDT, KKAT ve MSS-HB testlerinin toplam puanlarında DMD'li çocukların hem tipik gelişim gösteren yaşlılarından daha düşük performans

göstermeleri hem de genel bir zihinsel bozukluğun ötesinde belirli bilişsel alanlarda da eksikliklere sahip olduğu tespitimiz Perumal ve ark. (32)'nin bulgularını desteklemektedir. DMD'li kişiler, dikkat ve karar verme süreçlerinde zorluk yaşamaları nedeniyle (132) işlem hızı, motor hız, reaksiyon zamanı ve psikomotor hızları daha yavaş olabilir.

Nöropsikolojinin nörogelişimsel alanında birbirlerini tamamlar nitelikte olan CEDÖ ve ÇDDÖ anketleri ailelere, çocukları hakkında yöneltilen sorular ile; GGA ise çocuklara kendileri hakkında yöneltilen sorular ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, nörogelişimsel boyut açısından, DMD'li çocukların tipik gelişim gösteren yaşlılarına kıyasla CEDÖ, ÇDDÖ ve GGA anket sonuçlarına göre belirli alanlarda problemler yaşadıkları bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.4.). Bu doğrultuda çalışmamızda, literatürde daha önce DMD'li bireylerin nörogelişimsel etkilenimlerini gösteren alanlar ile uyumlu sonuçlara ulaşılan alanlar şu şekildedir; davranış sorunları (235), karşıt gelme (33, 247, 248), akran sorunları, sosyal sorunlar (132, 135, 250), anksiyete (34, 69), depresyon (34, 56, 132, 251), içe çekilme (82, 135), duygusal sorunlar (33, 34, 135), içselleştirme (33, 69, 252), OKB (34, 56, 252), DEHB (56, 251, 253, 254), otizm spektrumu (56, 132, 135) ve toplam sorunlar (31, 49 135). DMD'li bireyler, tipik gelişim gösteren kontrol grubu ve etkilenmeyen kardeşlerinin dâhil edilerek gerçekleştirilen çalışmalarda da DMD'li bireylerin benzer alanlarda nörogelişimsel etkilenimleri gösterilmiştir (49, 69, 251). Çalışmamızda DMD'li çocukların sadece bilişsel parametrelerde değil, aynı zamanda nörogelişimsel açıdan da problemler yaşadıkları tipik gelişim gösteren yaşlıları ile kıyaslanarak ortaya konmuştur. Çalışmamızdaki DMD'li bireyler, ailelerden ve kendilerinden alınan CEDÖ, GGA ve ÇDDÖ anket sonuçlarına göre DEHB alt ölçeğinde kesme puanları altında skorlar elde etmiş olmakla birlikte DMD'li bireylerin, tipik gelişim gösteren akranlarıyla aralarında DEHB açısından fark bulunmamıştır. Öte yandan MSS-HB bilişsel testinin alt testlerinden olan Stroop Testi, Sürekli Performans Testi ve Dört Bölümlü Sürekli Performans Testleri DEHB ölçümüne duyarlı olup (212) sıklıkla kullanılan testlerdir. Çalışmamızda da DMD'li bireylerin, yukarıda bahsedilen testlerden elde edilen karmaşık dikkat, sürekli dikkat ve basit dikkat puanlarında tipik gelişim gösteren yaşlılarına göre daha düşük performans gösterdikleri gözlemlenmiştir. Özellikle basit dikkati ölçen bir test olan SPT; uyanıklık, dikkati sürdürmek ve odaklanma yeteneğini

değerlendirmekte ve DEHB'nin değerlendirilmesinde önemli bir araç olarak kullanılabilir (212). Çalışmamızda DMD'li çocukların SPT testinden elde edilen basit dikkat puanları standart sapma değerinin, ortalama değerden daha yüksek olması DMD'li bireylerin tipik gelişim gösteren akranlarına göre heterojen bir dağılım gösterdiklerini kanıtlamaktadır. Yine çalışmamızda, DMD'li bireyler ve tipik gelişim gösteren yaşlıları arasında anket sonuçlarına göre DEHB açısından anlamlı bir fark bulunmazken dikkat testlerinde anlamlı fark bulunması, Hellebrekers ve ark (134)'nın daha önce tespit ettiği gibi DEHB bozukluğunu DMD'li kişilerde fiziksel immobilité sebebiyle saptamanın zor olduğu görüşünün doğru olduğunu düşündürmüştür. Tedavi edilmeyen ve tanımlanmamış DEHB'nin yaşam kalitesini, akranlarıyla sosyal etkileşimleri ve yetişkinliğe kolay geçişi olumsuz etkilediği bildirilmiştir (255). Bu nedenle, DMD'li bireylerde DEHB'nin değerlendirilmesi ve tespit edilmesi, bu duruma yönelik müdahalelerin etkin bir şekilde planlanabilmesi açısından önem taşımaktadır.

Savunmasız çocuk sendromu, bir çocuğun mevcut sağlığının gerekenden daha yüksek bir risk altında olduğu algısını tanımlayan bir olgudur. Genellikle ciddi veya yaşamı tehdit eden bir olay yaşıyan veya kronik bir tıbbi durumu olan çocuklarda meydana geldiği düşünölmektedir (256). DMD'yi savunmasız çocuk olarak nitelendiren bir çalışmada anksiyete, depresyon ve OKB ile daha sık karşılaşıldığı gösterilmiştir (252). Çalışmamızda DMD'li çocukların tipik gelişim gösteren akranlarına göre davranım sorunu, karşıt gelme bozukluğu, akran problemleri, içselleştirme, anksiyete, depresyon, sosyal içe dönüklük/depresyon, sosyal sorunlar, OKB, TSSB ve duygu durum bozukluğuna daha yatkın oldukları gözlemlenmiştir. Hinton ve ark.'nın (257) bir çalışmasında DMD'li kişilerin hem kardeşleri hem de serebral palsili gruba göre önemli ölçüde daha fazla sosyal davranım sorununa sahip oldukları bildirilmiştir. Çalışmamızda uygulanan değerlendirmelerin sonuçları DMD grubunun akran ilişkilerinin zayıf olduğuna, sosyal ve duygu durum problemleri yaşamaya yatkın olduklarına işaret etmektedir. Fee ve ark. (184)'nın çalışmasında sosyal izolasyon ve yeterli akran desteğinin olmayışının, duygusal başa çıkmayı etkilediğinden, bu sorunların ele alınmasının depresif belirtilerin azaltılmasına da katkı sağlayabileceği belirtilmiştir. Kronik hastalığı veya fiziksel engeli olan çocukların, sağlıklı yaşlılarına kıyasla içselleştirme (anksiyete, depresyon ve akran sorunları) ve

uyum sorunları yaşama olasılıklarının daha yüksek olduğu daha önce vurgulanmıştır (125). Bununla birlikte, DMD popülasyonunda anksiyete veya depresyon gibi duygusal sorunların görülme riskinin, diğer kronik tıbbi rahatsızlıkları olan hastalarda olduğu gibi, sağlıklı çocuklara oranla neredeyse iki katı olduğu bildirilmiştir (132). Ayrıca depresyonun zekâyı etkileyebildiği (220), bazı bilişsel alanlardaki yetersizliklerin akademik başarının düşük olmasına sebep olarak sağlıkla ilişkili global yaşam kalitesinde düşüşe sebep olduğu da bildirilmiştir (258). Bu çalışma ile DMD'li kişilerin hem bilişsel hem de nörogelişimsel alanları kapsayan nöropsikolojik durumlarının çeşitli seviyelerde olumsuz etkilendiği, tipik gelişim gösteren yaşlıları ile karşılaştırılarak ortaya konmuştur. Son yıllarda yapılan araştırmalar, DMD'de nöropsikolojik problemlerin görülme riskinin arttığını bildirmiştir (28, 34). Nöropsikolojik durumun tüm alt parametrelerinde karşılıklı ve kompleks bir etkileşimin olması, her bir parametrenin diğerini etkilemesi ve bu etkileşimin kapsamlı bir şekilde bilişsel ve nörogelişimsel durumu şekillendirmesi söz konusu olduğundan, nöropsikolojik durum değerlendirmelerinde etkilenim olduğu belirlenen DMD'li bireylerde, rehabilitasyon sürecinin başarısı için nöropsikolojik problemlerin de ayrıntılı ele alınması gerektiği düşünülmektedir.

Gen Mutasyon Bölgesine Göre Nöropsikolojik Profilin Karşılaştırılması:

Çalışmamızda DMD'li bireyler, distrofin gen mutasyonu sonucu etkilenen distrofin protein izoformları baz alınarak iki alt gruba ayrılmıştır. Nöropsikolojik testlerin birçok alt alanında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen, distal mutasyonu olan bireyler, proksimal mutasyonu olanlara oranla bu testlerde daha düşük skorlar elde etmiştir (Bkz. tablo 4.5a. ve tablo 4.5b.). Ayrıca, NBİ skoru'na göre distal bölge mutasyonu olan çocukların çoğu (%68) proksimal bölge mutasyonu olan çocuklara göre bilişsel yeteneğin bozulduğunu gösteren kesme puanının (<80) altında skor elde etmiştir.

Birçok araştırma, DMD'de distal bölge mutasyonlarının daha düşük zekâ puanlarına neden olduğunu göstermiştir (33, 70, 71, 259). Çalışmamızda bilişsel alan testlerinden 3MDT ve KKAT testlerinde distal bölge mutasyonuna sahip kişiler proksimal bölge mutasyonuna sahip olanlara göre daha kötü performans sergilemiş olmalarına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Fakat NBİ skorlarının, proksimal bölge mutasyonlu bireyler için normal değerden 1 standart

sapma aşağıda iken distal bölge mutasyonlu bireylerde 2 standart sapma aşağıda olduğu bulunmuştur. Her ne kadar proksimal bölge mutasyonuna sahip bireyler distale göre daha iyi performans göstermiş olsa da proksimal bölge mutasyonuna sahip olan DMD'li bireylerin de bilişsel açıdan "düşük ortalama" ya sahip olduğu görülmüştür. Bu durum DMD'li bireylerde hem distal hem proksimal bölge mutasyonları sonucu etkilenmiş olan Dp427'nin, bilişsel bozukluk görülmesinde yeterli olduğunu düşündürmektedir ve çalışma sonucumuz Ricotti ve ark. (33)'nin bunu gösteren bulguları ile örtüşmektedir. Tam uzunluktaki beyin distrofinin (Dp427) ekspresyonunu engelleyen mutasyonların, genellikle normal aralıkta olan bir zekâ katsayısı ile hafif bilişsel ve davranışsal bozukluklara neden olabileceği iyi bilinmektedir, ancak Dp140 ve Dp71'in kümülatif eksikliği, daha yüksek oranda zihinsel engellilikle ilişkilidir. Dp71 kaybı, genellikle ciddi zihinsel engel (IQ <55) ile sonuçlanan net bir kötüleştirici faktördür (260). Dp71 izoformunun mutasyona dâhil olmasının, bilişsel bozulma ve psikiyatrik komorbiditelerin riskini artırdığı bildirilmiştir (29, 33, 70). Çalışmamıza katılan DMD'li bireylerde ekzon 62'den sonra mutasyona sahip kişi bulunmaması, distal bölgede yer alan Dp71 izoformunun etkilenmediğini göstermektedir. Bu sebeple mutasyon bölgesine göre Dp140 izoformu ile ilişkili spesifik bilişsel bozulma görülmüştür. Öte yandan distal bölge mutasyonuna sahip bireylerin yürütücü işlev ve bilişsel esneklik puanlarında proksimal bölge mutasyonuna sahip bireylerden anlamlı düzeyde daha düşük performans sergilemesinin, distal bölge mutasyonlu kişilerde Dp427 izoformunun etkilenmesine Dp140'ın da eşlik etmesi sebebiyle olduğunu düşündürmektedir. Snow ve ark. (31), prefrontal korteksin bilişsel yetenekleri (yürütücü işlev ve bilişsel esneklik) yönettiğini ve Diamond ve ark. (261) (yürütücü işlevlerin bilişsel esnekliği içeren bir "şemsiye terim" olduğunu belirtmişlerdir. Doorenweerd ve ark. (18) tarafından yürütülen çalışma, DMD ekzon 45'i birincil promotor olarak kullanan distrofin proteini Dp140'ın, yürütücü işlevler için hayati önem taşıyan serebellum ve serebral korteks bölgelerinde yüksek düzeyde eksprese edildiğini ortaya koymuştur. Yürütücü işlevler ve bilişsel esneklik puanlarının mutasyon bölgesine göre farklılık göstermesi (distal bölge mutasyonu grubunda daha düşük puanların gözlenmesi) nedeniyle çalışmamızın bulguları Tyagi'nin (246) ve Doorenweerd ve ark. (18)'nin bulgularıyla örtüşmektedir.

Dp140 izoformu, öncelikle gri madde hacmindeki değişikliklerden ve bilgi işleminin bozulmasından sorumludur (132). Tepki Süresi, bir bireyin bilgi işleme yeteneğine karşılık gelen basit ve giderek karmaşık talimatlara hızlı tepki verme yeteneğini değerlendirir (262). Çalışmamız, distal mutasyonlara sahip bireylerin, proksimal mutasyonlara sahip bireylerle karşılaştırıldığında bilgi işleme süreçlerinin bozulduğunu gösteren daha düşük reaksiyon süresi puanları sergilediğini ortaya koymuştur. Ayrıca, distal bölgede mutasyonu olan bireylerin basit dikkat puanları için ortalama değerden daha yüksek standart sapma değerlerine sahip olmaları nedeniyle, basit dikkat verileri arasında daha fazla değişkenlik ve daha geniş bir dağılım olduğu gözlenmiştir. Diğer taraftan çalışmamız, dikkat alanındaki parametrelerde de (karmaşık dikkat, sürekli dikkat ve basit dikkat (Bkz. Tablo 4.5a.) çoğunlukla proksimal bölge mutasyonuna sahip bireylerin daha iyi puanlar aldığını göstermiştir. Buradan distal bölge mutasyonu olan bireylerin proksimal bölge mutasyonu olan bireylere göre dikkat, tanımlama, karar verme, muhakeme ve algılama konularında zorluklar yaşayabileceği sonucuna varılabilir.

Tipik gelişim gösteren yaşlılarına göre kıyaslandığında DMD'li kişiler nörogelişimsel değerlendirmenin birçok parametresinde kötü performans göstermişlerdir. Bunun yanı sıra mutasyon bölgesine göre kıyaslandığında, distal bölge mutasyonuna sahip bireylerin bilişsel parametrelerinin genellikle proksimal bölge mutasyonuna sahip bireylere oranla daha kötü olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, nörogelişimsel skorlar genellikle gruplar arasında iyi dağılmıştır. Nörogelişimsel semptomların nispeten eşit dağılımı, bilişsel semptomlarla karşılaştırıldığında bu hastalıkta görülen farklı bir mekanizmaya işaret etmektedir. DMD'de nörogelişimsel, duygusal ve davranışsal özellikleri etkileyen tam uzunluktaki izoform Dp427, etkilenen mutasyon bölgesinden bağımsız olarak tüm hastalarda bozulmaktadır (132). Ayrıca, daha fazla distrofin izoformunun kaybı, değişen beyin olgunlaşması üzerinde kümülatif bir etkiye sahip olabilir ve bu da nörogelişimsel bozulmaya neden olabilir. Bu nedenle birçok çalışma, distal ve proksimal bölge mutasyonuna sahip bireyler arasında benzer nörogelişimsel etkinin olduğunu öne sürmektedir (33, 34, 69). Sonuç olarak, literatürü destekleyen çalışmamızın bulguları, nörogelişimsel bozuklukların ciddiyetinin mutasyon yerinden bağımsız olduğunu ve özellikle nörogelişimsel davranış alanında, tipik olarak gelişen çocuklara kıyasla daha fazla olduğunu

göstermektedir. Bunu destekler şekilde, bir İtalyan DMD popülasyonu üzerinde gerçekleştirilen çalışmada, çalışmamızda kullandığımız nörogelişimsel durumu değerlendiren anketlerden biri olan ÇDDÖ'de tipik gelişim gösteren çocuklar ile DMD'li çocuklar arasında anlamlı bir fark olmasına rağmen, mutasyon bölgesine göre nörogelişimsel etkilenimde anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (135).

Hellebrekers ve ark. (134) belirttiği üzere, DMD gibi nörojenetik bozukluklara sahip bireylerde tüm bilişsel işlevlerin tamamen genotipe atfedilemeyeceği, ancak maternal faktörler (örneğin stres, yetersiz beslenme, hipertansiyon, madde (kötüye kullanımı) ve ölümcül faktörler (hipoksi, düşük doğum ağırlığı, erken doğum) dahil olmak üzere çevresel ve perinatal faktörlerin hastaların fenotipleri için katkıda bulunabileceği ve belirleyici olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda çevresel faktörler detaylı bir şekilde incelenmemiş olmakla birlikte, bu faktörlerin de DMD'li bireylerde gözlemlenen bilişsel ve nörogelişimsel etkilenimler üzerinde potansiyel bir etki oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Gelecek araştırmaların, genetik faktörlerle birlikte çevresel değişkenlerin de dikkate alınarak daha kapsamlı bir değerlendirme yapması faydalı olacaktır.

DMD'li Bireylerin Motor Fonksiyonları ile Nöropsikolojik Profilleri Arasındaki İlişki: Çalışmamıza ambule ve non-ambule bireyler dahil edilerek motor fonksiyonları; fonksiyonel sınıflandırma (Brooke Alt Ekstremiter Fonksiyonel Sınıflandırma), motor fonksiyon ölçümü (MFM-32; toplam skor, D1, D2 ve D3), dinamik denge değerlendirmesi (DKAT), günlük yaşamdaki motor performans düzeylerini belirlemek için ise 6-DYT testi ve çeşitli fonksiyonel aktivitelerdeki performanslarını değerlendiren süreli performans testleri kullanılarak kapsamlı şekilde değerlendirilmiştir. Beyinden eksprese edilen distrofin protein miktarı iskelet kaslarında eksprese edilen miktarın %10'u kadardır (68). Ancak distrofin yokluğu DMD'nin nörobiyolojisi üzerinde derin bir etkiye sahiptir (263). Motor fonksiyondaki bozulma tam uzunluktaki Dp427 izoformu ile ilişkili olup tüm DMD'li bireylerde ilerleyici kas fonksiyon kaybına sebep olmaktadır. Ancak bilişsel ve nörogelişimsel bozukluklar, distrofin geninin distal bölgesinde (ekzon 45-79) meydana gelen mutasyonlarla ilişkilendirilmektedir. Motor bozukluk tüm DMD'li bireylerde kaçınılmaz bir durum iken nöropsikolojik bozukluklar her DMD'li bireyde

görülmemektedir. Ancak genetik alt yapıları sebebiyle genel popülasyona göre iki kat risk altında oldukları bildirilmiştir (132).

Çalışmamızda bilişsel beceri gerektiren motor fonksiyonlar (MFM'in D3 boyutu ve DKAT) ile bilişsel testler arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. Bu çalışmada, motor becerisi iyi olan DMD'li çocukların bilişsel testlerde daha iyi performans gösterdikleri ortaya çıkmıştır. Bunu destekler şekilde önceki literatürde, daha iyi bilişsel fonksiyona sahip bireylerin kas zayıflığıyla başa çıkmak için daha etkili motor sinerjileri seçebildikleri bildirilmiştir (264). Literatürde motor fonksiyon ve bilişsel beceriler arasında ilişki konusunda tartışmalı görüşler de bulunmaktadır (19, 38, 39). Bir grup araştırmacı DMD'li bireylerde toplam zekâ puanının motor fonksiyon veya fiziksel semptomların şiddeti ile ilişkili olmadığı görüşünü desteklemektedir (27, 36, 37). Buna karşın, Nizamis ve ark. (265), el ile ilişkili motor fonksiyonlar ile bilişsel performans arasında bir ilişki olduğunu ve uygun rehabilitasyon programları ile motor fonksiyonlar ve bilişsel performansın geliştirilebileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca, Schreiber ve ark. (266), MFM'in özellikle D3 boyutunun, genç DMD popülasyonunda koordinasyon ve bilişsel gelişimden etkilenebileceğini belirtmiştir. Voos ve ark. (36) ise bilişsel ve motor performans arasında zayıf bir korelasyon olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca Bochoa C. ve ark. kas patolojisindeki durumu dolaylı olarak bilişsel fonksiyonlardaki azalmayla ilişkilendirmiştir (267).

Serebellumun hem motor hem de motor olmayan bilişsel işlevler üzerinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (268). Diamond ve ark. (269), serebellum ile serebral korteks arasındaki bağlantı nedeniyle motor ve bilişsel işlevlerin yakından ilişkili olabileceğini ifade etmiştir. DMD'de distrofin izoformlarının (Dp427 ve Dp140) serebral korteks, serebellum, talamus, hipotalamus, bazal ganglionlar, hipokampus ve amigdala gibi diğer kortikal ve subkortikal yapılarda ekspresyonunda bir eksiklik olduğunda (18), serebro-serebellar ve serebellar-talamik bağlantılarda bozuklukların görülebileceği; bu durumun hedefe yönelik hareketlerin kontrolü (47), el becerisi, motor koordinasyonu, koordineli hareketin zamanlanması (270), vücut dengesi, işlem hızı, bilgi işleme (47), dikkat, hafıza, öğrenme, bilişsel esneklik, çalışma belleği, yürütücü işlevler (47), otomatizasyon, sosyal ve duygusal görevleri işleme gibi hem motor hem de motor dışı fonksiyonlarda (267) bozulmalara yol

açabileceği bildirilmiştir. Aslında, motor bozukluğu olan çocuklarda serebro-serebellar döngülerdeki bozulmaların bilişsel eksikliklere neden olduğu (271), motor ve bilişsel gelişimin yakından ilişkili olduğu yönündeki görüşlerle tutarlıdır. Çalışmamızda da ince motor becerileri test eden MFM'nin distal motor fonksiyon (D3) boyutu ile dinamik denge testi olan DKAT, MSS-HB alt skorları arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.6.). Benzer şekilde Schreiber ve ark. (266) da ince motor beceriler ile bilişsel işlevler arasında bir ilişki olduğundan MFM'nin D3 boyutunun bilişsel işlevlerle ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Buna ek olarak dengeyi; dikkat, hafıza, görsel uzaysal yetenek ve yürütücü işlevler gibi bilişsel yetenekleri gerektirdiği bilinmektedir (272). Bu durum, katılımcıların dengeyi sağlamak için bir dizi adım serisini hatırlamasını gerektiren DKAT gibi bilişsel beceriler içeren denge testinde de geçerlidir (273). Özetle çalışma sonuçlarımız, yukarıda bahsedilen bilişsel performans ile motor fonksiyon arasındaki ilişkiyi açıklayan literatür bilgisini desteklemektedir.

DMD'li çocukların nöropsikolojik profilinin nörogelişimsel boyutu ile motor işlevler arasındaki ilişkiye bakıldığında, motor fonksiyonlar ile nörogelişimsel testlerin hiperaktivite, prososyal davranış, anksiyete, depresyon ve TSSB parametreleri arasında zayıf ila orta derecede anlamlı ilişkiler bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.7.). Ek olarak bu çalışmada, DEHB ile yalnızca MFM'nin D2 boyutu (aksiyal ve proksimal motor fonksiyon) arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur. Pane ve ark. (253), DEHB'nin motor beceri seviyesi ile ilişkili görünmediğini ifade etmişlerdir. Ayrıca Poysky ve ark. (250), DMD'li çocukların fiziksel kısıtlamaları göz önüne alındığında, hiperaktiviteyi değerlendiren derecelendirme ölçeklerinin doğru sonuçlar verme konusunda çok da güvenilir olamayabileceğini savunmuşlardır. Dolayısıyla, bu çalışmada bulunan hiperaktivite ile motor fonksiyon arasındaki ilişkinin önceki literatür bulgularına dayalı olarak tesadüfi olabileceği düşünülmektedir. Ancak, bu çalışmanın motor fonksiyon ile anksiyete, depresyon ve TSSB arasındaki ilişkiyi gösteren bulguları, kronik tıbbi durumlara veya fiziksel engelliliğe sahip bireylerin davranış sorunları riskinin arttığına dair literatür bilgisini (50) desteklemektedir. TSSB, bir anksiyete bozukluğu olarak, travmatik bir olayın deneyimlenmesinden kaynaklanır (274). Artan kanıtlar, TSSB'nin varlığının depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları ve genel yaşam kalitesini olumsuz etkileyen diğer bozuklukların gelişimi

ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (275). Ayrıca, bu konuyla ilgili birçok çalışmanın ortak noktası, DMD’de hastalığın ilerlemesi ile depresyon ve anksiyete riskinin arttığının ifade edilmesidir (28, 165). DMD’li bireylerde motor fonksiyonlardaki bozulmaların yanı sıra normal gelişim sürecinde de anksiyete, depresyon, OKB gibi problemler görüldüğü bildirilmiştir (235). Çalışma sonuçlarımız ışığında, DMD’li bireylerin motor fonksiyonlardaki bozulmalar ile yaşlarına göre geri kalmalarından dolayı, sosyal ilişki kurmaktan kaçınabilecekleri ve hastalığın izole edici etkisinin DMD’li çocuklar tarafından travmatik bir olay olarak algılanabileceği; bunun da anksiyete ve depresyon gibi problemlerin görülme riskini artırabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda nörogelişimsel parametrelerden biri olan empati ve iyilik halinin göstergesi olan prososyal beceri puanları hem fonksiyonel seviye hem de motor fonksiyon parametreleri ile ilişkili bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.7.). Çalışmamızda bulunan motor fonksiyon ve prososyal beceriler arasındaki ilişkiyi destekler şekilde, Majnemer, A. ve ark. (276) da serebral palsili çocuklar ile yaptığı bir çalışmada, motor fonksiyonları kötü olan çocukların, motor fonksiyonları daha iyi olan çocuklara kıyasla prososyal davranış sergileme olasılığının daha düşük olduğunu bildirmiştir.

Limitasyonlar

Çalışmaya dahil edilen DMD’li bireylerin Dp71 izoformunun eksprese edildiği ekzon 63 ve sonrasında mutasyona uğrayan birey bulunmaması çalışmamızın limitasyonudur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmanın amaçları; a) DMD'li bireylerin nöropsikolojik profillerini ortaya koymak ve tipik gelişim gösteren erkek yaşlıları ile kıyaslamak, b) *DMD* geninin farklı bölgelerinde mutasyona sahip DMD'li bireylerin nöropsikolojik profillerini karşılaştırmak ve c) DMD'li bireylerin motor fonksiyonları ve nöropsikolojik faktörleri arasındaki ilişkileri araştırmak olan çalışmamızın sonuçları ve önerileri aşağıdaki gibidir:

- 1) Çalışmamızda DMD'li bireyler nöropsikolojik durumun bilişsel boyutunda her 3 testte de (3MDT, KKAT ve MSS-HB) hem total skor hem de alt boyut skorlarına bakıldığında tipik gelişim gösteren yaşlılarına göre daha düşük performans göstermişlerdir. Bunun yanı sıra MSS-HB testinde global bilişsel puan göstergesi olan NBİ skorlarının tipik gelişim gösteren çocukların NBİ skorlarının 1 standart sapma aşağısında olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, DMD'li bireylerin genel bilişsel performanslarında ve spesifik bilişsel alanlarda zorluklar yaşadıklarını göstermektedir.
- 2) Nöropsikolojik durumun bir başka alanı olan nörogelişimsel boyutta, DMD'li bireylerin, tıpkı bilişsel boyutta olduğu gibi tipik gelişim gösteren yaşlılarına kıyasla OKB, PTSB, ADHD, duygusal, davranışsal komorbiditelerin görülmesine daha yatkın oldukları gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, DMD'nin genetik alt yapısı ve hastalığın yıkıcı etkileri sebebiyle DMD'li çalışma popülasyonunun nörogelişimsel problemler açısından daha savunmasız olduklarını düşündürmüştür.
- 3) Amaçlarından birinin DMD'li bir popülasyonda mutasyon bölgesinin nöropsikolojik durumun bilişsel ve nörogelişimsel parametreleri üzerine etkisini araştırmak olduğu çalışmamızda, distal bölge mutasyonu olan DMD'li bireylerin bilişsel boyutu ölçen testlerde proksimal bölge mutasyonlu bireylere göre daha kötü performans sergiledikleri görülmüştür. Ancak nörogelişimsel açıdan mutasyon bölgesine göre herhangi bir fark bulunmamıştır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, daha geniş örneklem büyüklüğünde, ekzon 79'a yakın Dp71 izoformu etkilenen bireylerin dahil edildiği çalışmalar ile DMD'de etkilenen mutasyon bölgesine bağlı nöropsikolojik profillerin nasıl değiştiğini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 4) Motor fonksiyon (Brooke Alt Ekstremiter Fonksiyonel Sınıflandırma, MFM'in D3 boyutu, DKAT ve süreli performans değerlendirmeleri) ile nöropsikolojik durumun bilişsel alt testleri (3MSE toplam skor, KKAT toplam skor, NBİ, psikomotor hız,

reaksiyon zamanı, karmaşık dikkat, bilişsel esneklik, işlem hızı, yürütücü işlevler, çalışma belleği, akıl yürütme, sürekli dikkat ve motor hız) sadece toplam zekâ puanı gösteren NBİ skoru arasında değil ayrıca spesifik bilişsel alanlarda da anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. Bilişsel fonksiyonunun değerlendirilmesi, yetersizliklerin tespit edilmesi motor fonksiyonlar üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Bilişsel tedavi yaklaşımlarının motor fonksiyonlar üzerine etkisi olup olmadığını araştıran uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

5) Motor fonksiyonlar ile bilişsel testler arasında anlamlı ilişki en fazla MFM'in D3 boyutu ve DKAT gibi bilişsel beceri gerektiren motor fonksiyon ölçümlerinde gözlemlenmiştir.

6) Çalışmamızın sonuçlarına göre, DMD'li bireylerin motor fonksiyonlardaki gerilemeleri nedeniyle yaşatlarından geri kalma durumları, sosyal ilişkilerden uzak durma eğilimlerini artırabilir. Bu durum, hastalığın izole edici etkisiyle birleşerek çocuklar üzerinde travmatik bir etki yaratabilir. Dolayısıyla, bu bireylerde anksiyete ve depresyon gibi duygusal sorunların ortaya çıkma riskinin yüksek olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu risklerin azaltılmasına yönelik psikososyal destek ve erken müdahale programlarının geliştirilmesi önerilmektedir.

7) Nöropsikolojik bozuklukların rehabilitasyon sürecine uyumu ve programın sürdürülebilirliğini de etkileyebileceği göz önüne alındığında bu bozukluklar hakkında zamanında farkındalık oluşması ve bu alanda çalışan uzmanlar tarafından bozuklukların zamanında tanımlanması rehabilitasyonun başarısına katkı sağlayacaktır. Ayrıca, DMD'li bireylerin bireysel ve kapsamlı nöropsikolojik profilleri tanımlanarak mevcut potansiyelleri keşfedilebilir; çocuklara zamanında müdahaleler planlanabilir ve çocuklar daha başarılı olabilecekleri alanlara yönlendirilebilir. Bu popülasyon için yaşam ve bakım standartlarının geliştirilmesine yardımcı olacak bir çerçeve oluşturmak amacıyla DMD hastalarının nöropsikolojik profilini genelleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu da bir gerçektir.

8) Bu çalışma, Türk bir DMD popülasyonu üzerinde nöropsikolojik özelliklere ışık tutan bilgimiz dahilindeki ilk çalışmadır. Elde edilen bulguların, DMD'li bireylerin karşılaştığı zorluklara yönelik özelleştirilmiş müdahalelerin geliştirilmesi ve bu bireylerin yaşam kalitesini artırmaya yönelik stratejilerin oluşturulması açısından önemli bir temel sağlayacağı düşünülmektedir.

Özetle; longitudinal çalışmalarda, DMD’li çocukların nöropsikolojik alanlarının ve bunların ilerleyici doğasının kapsamlı bir şekilde incelenmesinin, eğitim ve rehabilitasyon yolu ile kaydedilen bilişsel ve nörogelişimsel bozuklukların farklı derecelerde iyileştirilmesinin mümkün olabileceği bildirilmiş (277, 278); nöropsikolojik rehabilitasyonun DMD popülasyonunda proaktif bir rehabilitasyon yaklaşımının bir parçası olarak ele alınmasının önem taşıdığı vurgulanmıştır. Böylece nöropsikolojik sorunların tanımlanmasının uygun müdahale yöntemlerinin planlanmasına yardımcı olabileceği ve çocukların akademik performanslarının geliştirilebileceği bildirilmiştir (278). Bu bilgiye ek olarak çalışmamızın DMD’li çocukların belirli alanlardaki bilişsel ve nörogelişimsel becerileri ile belirli motor fonksiyonlar arasındaki ilişki varlığı sonucu ile uygun müdahalelerin, çocukların yalnızca akademik performanslarını iyileştirmekle kalmayacağı, motor becerileri üzerinde de olumlu etkiler oluşturabileceği fikrini vermektedir. DMD’li çocukların rehabilitasyon sürecinde nöropsikolojik özelliklerinin tanımlanması, çocukların daha bütüncül bir yaklaşımla rehabilite edilmelerine yol açarak yaşam kaliteleri üzerinde olumlu bir etki oluşturulabileceğine işaret etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, Salvo F, Messina S, Trifirò G. Global epidemiology of duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* (2020) 15:141. doi: 10.1186/s13023-020-01430-8
2. Wingeier K, Giger E, Strozzi S, Kreis R, Joncourt F, Conrad B, Steinlin M. Neuropsychological impairments and the impact of dystrophin mutations on general cognitive functioning of patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Neurosci.* 2011;18(1):90-5.
3. Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev.* 2002;82(2):291-329.
4. Rybakova IN, Patel JR, Ervasti JM. The dystrophin complex forms a mechanically strong link between the sarcolemma and costameric actin. *J Cell Biol.* 2000;150(5):1209-14.
5. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol.* 2003;2(12):731-40. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00585-4.
6. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):251-67. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
7. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018;17(4):347-61.
8. Waldrop MA, Flanigan KM. Update in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(5):722-7.
9. Goemans N. How glucocorticoids change life in Duchenne muscular dystrophy. *Lancet.* 2018;391(10119):406-7.
10. Pascual-Morena C, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Mesas AE, Pozuelo-Carrascosa D, Martínez-Vizcaíno V. Restorative treatments of dystrophin expression in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(9):1738-52.
11. Pascual-Morena C, Cavero-Redondo I, Saz-Lara A, Sequí-Domínguez I, Lucerón-Lucas-Torres M, Martínez-Vizcaíno V. Genetic modifiers and phenotype of Duchenne muscular dystrophy: A systematic review and meta-analysis. *Pharmaceuticals.* 2021;14(8):798.
12. Landfeldt E, Thompson R, Sejersen T, McMillan HJ, Kirschner J, Lochmüller H. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020; 35:643-53.

13. Chelly J, Kretz C, Kaplan J, et al. Dystrophin gene transcribed from different promoters in neuronal and glial cells. *Nature*. 1990; 344:64-5.
14. Górecki DC, Monaco AP, Derry JM, Walker AP, Barnard EA, Barnard PJ. Expression of four alternative dystrophin transcripts in brain regions regulated by different promoters. *Hum Mol Genet*. 1992;1(7):505-10.
15. D'Souza VN, Man NT, Morris GE, Karges W, Pillers DAM, Ray PN. A novel dystrophin isoform is required for normal retinal electrophysiology. *Hum Mol Genet*. 1995;4(5):837-42.
16. Chamova T, Guergueltcheva V, Raycheva M, Todorov T, Genova J, Bichev S, et al. Association between loss of DP140 and cognitive impairment in Duchenne and Becker dystrophies. *Balkan J Med Genet*. 2013; 16:21-9.
17. Byers TJ, Lidov HG, Kunkel LM. An alternative dystrophin transcript specific to peripheral nerve. *Nat Genet*. 1993; 4:77-81.
18. Doorenweerd N, Mahfouz A, van Putten M, Kaliyaperumal R, 't Hoen PA, Hendriksen JG, et al. Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of Duchenne muscular dystrophy. *Sci Rep*. 2017;7(1):12575.
19. Chesshyre M, Ridout D, Hashimoto Y, Ookubo Y, Torelli S, Maresh K, et al. Investigating the role of dystrophin isoform deficiency in motor function in Duchenne muscular dystrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(2):1360-72.
20. Hugnot JP, Kretzschmar D, Kinoshita I, et al. Distal transcript of the dystrophin gene initiated from an alternative first exon and encoding a 75-kDa protein widely distributed in nonmuscle tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(15):7506-10.
21. Tinsley, J. M., Blake, D. J. & Davies, K. E. Apo-dystrophin-3: a 2.2kb transcript from the DMD locus encoding the dystrophin glycoprotein binding site. *Hum. Mol. Genet*. 2, 521–524 (1993).
22. Lidov HG. Dystrophin in the nervous system. *Brain Pathol*. 1996;6(1):63-77.
23. Doorenweerd N. Combining genetics, neuropsychology and neuroimaging to improve understanding of brain involvement in Duchenne muscular dystrophy—a narrative review. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(6):437-42.
24. Saito Y, Takeshita E, Komaki H, Nishino I, Sasaki M. Determining neurodevelopmental manifestations in Duchenne muscular dystrophy using a battery of brief tests. *J Neurol Sci*. 2022; 440:120340.
25. Tadayoni R, Rendon A, Soria-Jasso LE, Cisneros B. Dystrophin Dp71: the smallest but multifunctional product of the Duchenne muscular dystrophy gene. *Mol Neurobiol*. 2012;45(1):43-60.
26. Naidoo M, Anthony K. Dystrophin Dp71 and the neuropathophysiology of Duchenne muscular dystrophy. *Mol Neurobiol*. 2020;57(3):1748-67.
27. Hendriksen JG, Thangarajh M, Kan HE, Muntoni F, Aoki Y, Collin P, et al. 249th ENMC International Workshop: The role of brain dystrophin in

- muscular dystrophy: Implications for clinical care and translational research, Hoofddorp, The Netherlands, November 29th–December 1st 2019. *Neuromuscul Disord.* 2020;30(9):782-94.
28. Pascual-Morena C, Cavero-Redondo I, Reina-Gutiérrez S, Saz-Lara A, López-Gil JF, Martínez-Vizcaíno V. Prevalence of neuropsychiatric disorders in Duchenne and Becker muscular dystrophies: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022;103(6):1197-1207.
 29. Moizard MP, Billard C, Toutain A, Berret F, Marmin N, Moraine C. Are Dp71 and Dp140 brain dystrophin isoforms related to cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy? *Am J Med Genet.* 1998;80(1):32-41.
 30. Pascual-Morena C, Cavero-Redondo I, Martínez-Vizcaíno V, Sequí-Domínguez I, Fernández-Bravo-Rodrigo J, Jiménez-López E. Dystrophin genotype and risk of neuropsychiatric disorders in dystrophinopathies: a systematic review and meta-analysis. *J Neuromuscul Dis.* 2023;10(2):159-72.
 31. Snow WM, Anderson JE, Jakobson LS. Neuropsychological and neurobehavioral functioning in Duchenne muscular dystrophy: a review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(6):743-52.
 32. Perumal AR, Rajeswaran J, Nalini A. Neuropsychological profile of Duchenne muscular dystrophy. *Appl Neuropsychol Child.* 2015;4(1):49-57.
 33. Ricotti V, Mandy WP, Scoto M, et al. Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(1):77-84.
 34. Darmahkasih AJ, Rybalsky I, Tian C, Shellenbarger KC, Horn PS, Lambert JT, Wong BL. Neurodevelopmental, behavioral, and emotional symptoms common in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2020;61(4):466-74.
 35. Desguerre I, Christov C, Mayer M, Zeller R, Becane HM, Bastuji-Garin S, et al. Clinical heterogeneity of Duchenne muscular dystrophy (DMD): definition of sub-phenotypes and predictive criteria by long-term follow-up. *PLoS One.* 2009;4(2)
 36. Voos M, Favero F, Dias K, Artiheiro M, Oliveira A, Caromano F. Dissociation between motor and cognitive skills in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2015;25
 37. Miranda M, Yaeko A, Sá C, Grossklauss L, Favero F, Voos M. Cognitive performance in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2018;28
 38. Coratti G, Lenkowicz J, Norcia G, Lucibello S, Ferraroli E, d'Amico A, et al. Age, corticosteroid treatment and site of mutations affect motor functional changes in young boys with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One.* 2022;17(7)
 39. Wijekoon N, Gonawala L, Ratnayake P, Amaratunga D, Hathout Y, Mohan C, et al. Duchenne muscular dystrophy from brain to muscle: The role of brain Dystrophin isoforms in motor functions. *J Clin Med.* 2023;12(17):5637.

40. Suthar R, Sankhyan N. Duchenne muscular dystrophy: a practice update. *Indian J Pediatr.* 2018;85(4):276-81.
41. Ferlini A, Neri M, Gualandi F. The medical genetics of dystrophinopathies: molecular genetic diagnosis and its impact on clinical practice. *Neuromuscul Disord.* 2013;23(1):4-14.
42. Allen DG, Whitehead NP, Froehner SC. Absence of dystrophin disrupts skeletal muscle signaling: roles of Ca²⁺, reactive oxygen species, and nitric oxide in the development of muscular dystrophy. *Physiol Rev.* 2016;96(1):253-305.
43. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):1-19.
44. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Muscular dystrophy: hope through research. Archived from the original on January 4, 2017. Erişim tarihi: 07 Şubat 2022.
45. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). Duchenne muscular dystrophy. Archived from the original on November 23, 2016. Erişim tarihi: 7 Şubat 2022. Available from: rarediseases.info.nih.gov
46. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord.* 2002;12(10):926-9. doi:10.1016/S0960-8966(02)00140-2.
47. Battini R, Chieffo D, Bulgheroni S, Piccini G, Pecini C, Lucibello S, et al. Cognitive profile in Duchenne muscular dystrophy boys without intellectual disability: The role of executive functions. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(2):122-8.
48. Fox H, Millington L, Mahabeer I, van Ruiten H. Duchenne muscular dystrophy. *BMJ.* 2020;368
49. Donders J, Taneja C. Neurobehavioral characteristics of children with Duchenne muscular dystrophy. *Child Neuropsychol.* 2009;15(3):295-304.
50. Cotton SM, Voudouris NJ, Greenwood KM. Association between intellectual functioning and age in children and young adults with Duchenne muscular dystrophy: further results from a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(4):257-65.
51. Thangarajh M, Kaat AJ, Bibat G, Mansour J, Summerton K, Gioia A, Berger C, Hardy KK, Wagner KR. The NIH Toolbox for cognitive surveillance in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(9):1696-706.
52. Mento G, Tarantino V, Bisiacchi PS. The neuropsychological profile of infantile Duchenne muscular dystrophy. *Clin Neuropsychol.* 2011;25(8):1359-77. doi:10.1080/13854046.2011.617782.
53. Bresolin N, Castelli E, Comi GP, Felisari G, Bardoni A, Perani D, Grassi F, Turconi A, Mazzucchelli F, Galloti D, Moggio M, Prella A, Ausenda C, Fazio G, Scarlato G. Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 1994;4(4):359-69.

54. Wicksell RK, Kihlgren M, Melin L, Eeg-Olofsson O. Specific cognitive deficits are common in children with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(3):154-9.
55. Hinton VJ, Fee RJ, Goldstein EM, De Vivo DC. Verbal and memory skills in males with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(2):123-8.
56. Hendriksen JG, Vles JS. Neuropsychiatric disorders in males with Duchenne muscular dystrophy: frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive-compulsive disorder. *J Child Neurol.* 2008;23(5):477-81.
57. Cotton S, Crowe SF, Voudouris N. Neuropsychological profile of Duchenne muscular dystrophy. *Child Neuropsychol.* 1998;4(2):110-7.
58. Ueda Y, Suwazano S, Maedo S, Higuchi I. Profile of cognitive function in adults with Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev.* 2017;39(3):225-30.
59. Morris GE, Simmons C, Man NT. Apo-dystrophins (DP140 and DP71) and dystrophin-splicing isoforms in developing brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;215(1):361-7.
60. Nguyen Q, Yokota T. Antisense oligonucleotides for the treatment of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Transl Res.* 2019;11(3):1202-12.
61. Lee T, Takeshima Y, Kusunoki N, Awano H, Yagi M, Matsuo M, et al. Differences in carrier frequency between mothers of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. *J Hum Genet.* 2014;59(1):46-50. doi:10.1038/jhg.2013.119.
62. Liechti-Gallati S, Koenig M, Kunkel LM, Frey D, Boltshauser E, Schneider V, et al. Molecular deletion patterns in Duchenne and Becker type muscular dystrophy. *Hum Genet.* 1989;81(4):343-8. doi:10.1007/BF00283688.
63. Aartsma-Rus A, Van Deutekom JC, Fokkema IF, Van Ommen GJ, Den Dunnen JT. 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.* 2006;34(2):135-44.
64. Magri F, et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up. *J Neurol.* 2011;258(10):1610-23.
65. Sweeney HL, Barton ER. The dystrophin-associated glycoprotein complex: what parts can you do without? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(25):13464-6.
66. Townsend D. Finding the sweet spot: assembly and glycosylation of the dystrophin-associated glycoprotein complex. *Anat Rec (Hoboken).* 2014;297(10):1694-705.
67. Boldrin L, Zammit PS, Morgan JE. Satellite cells from dystrophic muscle retain regenerative capacity. *Stem Cell Res.* 2015;14(1):20-9.

68. Hendriksen RG, Hoogland G, Schipper S, Hendriksen JG, Vles JS, Aalbers MW. A possible role of dystrophin in neuronal excitability: a review of the current literature. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015; 51:255-62.
69. Maresh K, Papageorgiou A, Ridout D, Harrison NA, Mandy W, Skuse D, Muntoni F. Startle responses in Duchenne muscular dystrophy: a novel biomarker of brain dystrophin deficiency. *Brain.* 2023;146(1):252-65.
70. Taylor PJ, Betts GA, Maroulis S, Gilissen C, Pedersen RL, Mowat DR, Johnston HM, Buckley MF. Dystrophin gene mutation location and the risk of cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One.* 2010;5(6) doi:10.1371/journal.pone.0008803.
71. D'Angelo MG, Lorusso ML, Civati F, Comi GP, Magri F, Del Bo R, Guglieri M, Molteni M, Turconi AC, Bresolin N. Neurocognitive profiles in Duchenne muscular dystrophy and gene mutation site. *Pediatr Neurol.* 2011;45(5):292-9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.05.008.
72. Royal College of Paediatric and Child Health. Recognising neuromuscular disorders- online learning [Internet]. Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/recognising-neuromuscular-disorders-online-learning>. [Erişim tarihi: 7 Şubat 2022].
73. Iftikhar M, Frey J, Shohan MJ, Malek S, Mousa SA. Current and emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Pharmacol Ther.* 2021; 220:107719.
74. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2. Determination of the “power” of therapeutic trials based on the natural history. *Muscle Nerve.* 1983;6(2):91-103.
75. Darras BT, Menache-Starobinski CC, Hinton V, Kunkel LM. Dystrophinopathies. In: Darras BT, Jones H, Ryan M, De Vivo DC, editors. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence: A Clinician's Approach.* 2nd ed. London: Elsevier; 2015. p. 551-92.
76. Morse RP, Rosman NP. Diagnosis of occult muscular dystrophy: importance of the “chance” finding of elevated serum aminotransferase activities. *J Pediatr.* 1993;122(2):254-6.
77. Nallamilli B, Ankala A, Hegde M. Molecular diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *Curr Protoc Hum Genet.* 2014;83:9251–92529.
78. Hegde MR, Chin ELH, Mulle JG, Okou DT, Warren ST, Zwick ME. Microarray-based mutation detection in the dystrophin gene. *Hum Mutat.* 2008;29(9):1091–9. doi:10.1002/humu.20831.
79. Lalic T, Vossen RH, Coffa J, Schouten JP, Guc-Scekic M, Radivojevic D, et al. Deletion and duplication screening in the DMD gene using MLPA. *Eur J Hum Genet.* 2005;13(11):1231-4.
80. Flanigan KM, von Niederhausern A, Dunn DM, Alder J, Mendell JR, Weiss RB. Rapid direct sequence analysis of the dystrophin gene. *Am J Hum Genet.* 2003;72(4):931-9.

81. Dent KM, Dunn DM, von Niederhausern AC, Aoyagi AT, Kerr L, Bromberg MB, et al. Improved molecular diagnosis of dystrophinopathies in an unselected clinical cohort. *Am J Med Genet A*. 2005;134(3):295-8.
82. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):77-93.
83. Arechavala-Gomez V, Kinali M, Feng L, Brown SC, Sewry C, Morgan JE, Muntoni F. Immunohistological intensity measurements as a tool to assess sarcolemma-associated protein expression. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2010;36(3):265-274.
84. Finanger EL, Russman B, Forbes SC, Rooney WD, Walter GA, Vandenborne K. Use of skeletal muscle MRI in diagnosis and monitoring disease progression in Duchenne muscular dystrophy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012;23(1):1-10.
85. Shklyar I, Geisbush TR, Mijalovic AS, Pasternak A, Darras BT, Wu JS, et al. Quantitative muscle ultrasound in Duchenne muscular dystrophy: a comparison of techniques. *Muscle Nerve*. 2015;51(2):207-213. DOI:10.1002/mus.24296.
86. Connolly AM, Florence JM, Craddock MM, et al. Motor and cognitive assessment of infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy: results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network. *Neuromuscul Disord* 2013;23(7):529–39.
87. Ciafaloni E, Fox DJ, Pandya S, et al. Delayed diagnosis in Duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J Pediatr*. 2009; 155:380-5.
88. McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, Fowler Jr WM, Johnson ER, Kilmer DD, et al. Profiles of neuromuscular diseases: Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil*. 1995;74(5)
89. Scott OM, Hyde SA, Goddard C, Dubowitz V. Quantitation of muscle function in children: a prospective study in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 1982;5(4):291–301.
90. Viswanathan V. Current concepts in dystrophinopathies. *Indian J Pediatr*. 2015;82:172–8.
91. Annexstad EJ, Lund-Petersen I, Rasmussen M. Duchenne muscular dystrophy. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2014;134(14):1361-4.
92. Bartels B, Pangalila RF, Bergen MP, Cobben NA, Stam HJ, Roebroek ME. Upper limb function in adults with Duchenne muscular dystrophy. *J Rehabil Med*. 2011;43(8):770-5.
93. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2017; 391:451-461.

94. Venugopal V, Pavlakis S. Duchenne Muscular Dystrophy. [Güncelleme: 10 Temmuz 2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482346/>
95. Apkon SD, Alman B, Birnkrant DJ, Fitch R, Lark R, Mackenzie W, et al. Orthopedic and surgical management of the patient with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2018;142(Suppl 2)
96. Skalsky AJ, McDonald CM. Prevention and management of limb contractures in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012; 23:675-87. doi: 10.1016/j.pmr.2012.06.009.
97. Ryabykh SO, Ochirova PV, Savin DM, Tretjakova AN, Popkov DA, Ryabykh TV, et al. Deformities of the spine and limbs in patients with Duchenne myodystrophy: clinical features, diagnosis and treatment. Interstate consensus protocol. *Хирургия Позвоночника 1-2014* [Internet]. 2020;17(1):61–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2020.1.61-77>
98. Ma J, McMillan HJ, Karagüzel G, Goodin C, Wasson J, Matzinger MA, et al. The time to and determinants of first fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int*. 2017; 28:597-608.
99. Spector SA, Simard CP, Fournier M, et al. Architectural alterations of rat hind-limb skeletal muscles immobilized at different lengths. *Exp Neurol*. 1982;76(1):94-110.
100. Johnson ER, Fowler WM Jr, Lieberman JS. Contractures in neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73:807–10.
101. D'Angelo MG, Berti M, Piccinini L, et al. Gait pattern in Duchenne muscular dystrophy. *Gait Posture* 2009;29(1):36–41.
102. Limback KA, Jacobus WD, Wiggins-McDaniel A, Newman RE, White RA. A comprehensive review of Duchenne muscular dystrophy: genetics, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Biotechnol J Int*. 2022;26(6).
103. Mullender MG, Blom NA, De Kleuver M, Fock JM, Hitters WMG, Horemans AMC, et al. A Dutch guideline for the treatment of scoliosis in neuromuscular disorders. *Scoliosis*. 2008;3(1):1-14.
104. Shapiro F, Zurakowski D, Bui T, et al. Progression of spinal deformity in wheelchair-dependent patients with Duchenne muscular dystrophy who are not treated with steroids: coronal plane (scoliosis) and sagittal plane (kyphosis, lordosis) deformity. *Bone Joint J*. 2014;96-B:100-5.
105. Ward LM, Hadjiyannakis S, McMillan HJ, Noritz G, Weber DR. Bone health and osteoporosis management of the patient with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2018;142(Suppl 2)
106. Larson CM, Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop*. 2000; 20:71-4.
107. Wagner KR, Lechtzin N, Judge DP. Current treatment of adult Duchenne muscular dystrophy. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1772(2):229-37.

108. Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol.* 1990; 26:271-7.
109. Tsuda T, Fitzgerald K. Dystrophic cardiomyopathy: complex pathobiological processes to generate clinical phenotype. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2017; 4:14.
110. Chiang DY, Allen HD, Kim JJ, Valdes SO, Wang Y, Pignatelli RH, et al. Relation of cardiac dysfunction to rhythm abnormalities in patients with Duchenne or Becker muscular dystrophies. *Am J Cardiol.* 2016; 117:1349-54.
111. Beck J, Weinberg J, Hamnegård CH, Spahija J, Olofson J, Grimby G, et al. Diaphragmatic function in advanced Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2006;16(3):161-7. doi: 10.1016/j.nmd.2006.01.003.
112. Lynn DJ, Woda RP, Mendell JR. Respiratory dysfunction in muscular dystrophy and other myopathies. *Clin Chest Med.* 1994; 15:661-74.
113. Hahn A, Bach JR, Delaubier A, Rinardel-Irani A, Guillou C, Rideau Y. Clinical implications of maximal respiratory pressure determinations for individuals with Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997; 78:1-6.
114. Phillips MF, Quinlivan RC, Edwards RH, Calverley PM. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164:2191-4.
115. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(8):759-64.
116. Osorio AN, Cantillo JM, Salas AC, Garrido MM, Padilla JV. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurología (Engl Ed).* 2019;34(7):469-81.
117. Al-Harbi TM, Bainbridge LJ, McQueen MJ, Tarnopolsky MA. Hypogonadism is common in men with myopathies. *J Clin Neuromuscul Disord.* 2008; 9:397-401.
118. Leung DG, Germain-Lee EL, Denger BE, Wagner KR. Report on the second endocrine aspects of Duchenne muscular dystrophy conference December 1–2, 2010, Baltimore, Maryland, USA. *Neuromuscul Disord.* 2011;21(8):594-601.
119. Nagel BH, Mortier W, Elmlinger M, et al. Short stature in Duchenne muscular dystrophy: a study of 34 patients. *Acta Paediatr.* 1999;88:62-5.
120. Salera S, Menni F, Moggio M, Guez S, Sciacco M, Esposito S. Nutritional challenges in Duchenne muscular dystrophy. *Nutrients.* 2017;9(6):594. doi: 10.3390/nu9060594.
121. Van Bruggen HW, Van Den Engel-Hoek L, Steenks MH, Bronkhorst EM, Creugers NH, de Groot IJ, et al. Reduced mandibular range of motion in Duchenne muscular dystrophy: predictive factors. *J Oral Rehabil.* 2015;42(6):430-8. doi: 10.1111/joor.12274.

122. Shinonaga C, Fukuda M, Suzuki Y, Higaki T, Ishida Y, Ishii E, et al. Evaluation of swallowing function in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 2008; 50:478-80.
123. Anderson JL, Head SI, Rae C, Morley JW. Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain*. 2002; 125:4-13.
124. Konagaya M, Sakai M, Kuru S, Kato T, Yasuma F, Matsuoka Y. Evaluation of cranial CT findings of patients with muscular dystrophy: with a reference to cerebral vascular disease and cardiac complications (in Japanese). *No To Shinkei*. 1999; 51:621-6.
125. Doorenweerd N, Straathof CS, Dumas EM, Spitali P, Ginjaar IB, Wokke BH, et al. Reduced cerebral gray matter and altered white matter in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2014;76:403–11.
126. Lorusso ML, Civati F, Molteni M, Turconi AC, Bresolin N, D'Angelo MG. Specific profiles of neurocognitive and reading functions in a sample of 42 Italian boys with Duchenne muscular dystrophy. *Child Neuropsychol*. 2013;19(4):350-69.
127. Duchenne DB. Recherches sur la paralysie musculaire pseudo hypertrophique ou paralysie myo-sclerosique. *Arch Gen Med*. 1868; 11:5-179.
128. Cotton S, Voudouris NJ, Greenwood KM. Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: full-scale, verbal, and performance intelligence quotients. *Dev Med Child Neurol*. 2001; 43:497-501
129. Billard C, et al. Cognitive functions in Duchenne muscular dystrophy: a reappraisal and comparison with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 1992; 2:371-8.
130. Castles A, Coltheart M. Varieties of developmental dyslexia. *Cognition*. 1993; 47:149-80.
131. Pane M, et al. Duchenne muscular dystrophy and epilepsy. *Neuromuscul Disord*. 2013; 23:313-5.
132. Banihani R, et al. Cognitive and neurobehavioral profile in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol*. 2015; 30:1472-82.
133. Ferrero A, Rossi M. Cognitive profile and neuropsychiatric disorders in Becker muscular dystrophy: A systematic review of literature. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;104648.
134. Hellebrekers DM, van Abeelen SA, Catsman CE, van Kuijk SM, Laridon AM, Klinkenberg S, et al. Cognitive and behavioral functioning in two neurogenetic disorders; how different are these aspects in Duchenne muscular dystrophy and Neurofibromatosis type 1? *PLoS One*. 2022;17(10)
135. Colombo P, Nobile M, Tesei A, Civati F, Gandossini S, Mani E, et al. Assessing mental health in boys with Duchenne muscular dystrophy: Emotional, behavioural and neurodevelopmental profile in an Italian clinical sample. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21(4):639-47.

136. Mayhew AG, Cano SJ, Scott E, et al. Detecting meaningful change using the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 2013; 55:1046-51. doi: 10.1111/dmcn.12220.
137. Pane M, Mazzone ES, Sivo S, Sormani MP, Messina S, D'Amico A, et al. Long term natural history data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy: 36-month changes. *PLoS One*. 2014;9(10)
138. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve*. 2013;48(3):357-68.
139. Ricotti V, Ridout DA, Pane M, et al, and the UK NorthStar Clinical Network. The NorthStar Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy: considerations for the design of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87:149-55.
140. Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, Messina S, D'Amico A, Vasco G, et al. North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2010;20(11):712-6.
141. Brogna C, Coratti G, Pane M, et al. Long-term natural history data in Duchenne muscular dystrophy ambulant patients with mutations amenable to skip exons 44, 45, 51 and 53. *PLoS One*. 2019;14(6)
142. Petian-Alonso DC, de Castro AC, Barroso de Queiroz Davoli G, Martinez EZ, Mattiello-Sverzut AC. Defining ambulation status in patients with Duchenne muscular dystrophy using the 10-metre walk test and the motor function measure scale. *Disabil Rehabil*. 2022;1-5.
143. Connolly AM, Malkus EC, Mendell JR, Flanigan KM, Miller JP, Schierbecker JR, et al, and the MDA DMD Clinical Research Network. Outcome reliability in non-ambulatory boys/men with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2015;51(4):522-32.
144. Steffensen B, Hyde S, Lyager S, Mattsson E. Validity of the EK scale: a functional assessment of non-ambulatory individuals with Duchenne muscular dystrophy or spinal muscular atrophy. *Physiother Res Int*. 2001; 6:119-34.
145. Hafner P, Schmidt S, Schädelin S, Rippert P, Hamroun D, Fabien S, et al. Implementation of Motor Function Measure score percentile curves—Predicting motor function loss in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022; 36:78-83.
146. Messina S, Vita GL. Clinical management of Duchenne muscular dystrophy: the state of the art. *Neurol Sci*. 2018; 39:1837-45.
147. Kinali M, Main M, Mercuri E, Muntoni F. Evolution of abnormal postures in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2007;10

148. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):456-65.
149. Leung DG, Germain-Lee EL, Denger BE, Wagner KR. Report on the second endocrine aspects of Duchenne muscular dystrophy conference December 1–2, 2010, Baltimore, Maryland, USA. *Neuromuscul Disord*. 2011;21(8):594-601.
150. Lezak MD. Neuropsychological Tests and Assessment Techniques. In: Boller F, Grafman J (ed). *Handbook of Neuropsychology*. Elsevier Science B.V., Amsterdam, Volume 1, 1988: 47-68.
151. Schaefer LA, Thakur T, Meager MR. Neuropsychological Assessment. StatPearls Publishing; 2023 (Erişim: 21 Ağustos 2024).
152. Thangarajh M, McDermott MP, Guglieri M, Griggs RC. Association between neurodevelopmental impairments and motor function in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2023;10(12):2285-96.
153. Polakoff RJ, Morton AA, Koch KD, Rios CM. The psychosocial and cognitive impact of Duchenne's muscular dystrophy. In: *Seminars in Pediatric Neurology*. 1998 Jun;5(2):116-23. WB Saunders.
154. Morrow M. Duchenne muscular dystrophy—a biopsychosocial approach. *Physiotherapy*. 2004;90(3):145-50.
155. Colvin MK, Poysky J, Kinnett K, Damiani M, Gibbons M, Hoskin J, et al. Psychosocial management of the patient with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2018;142
156. Mead J. Patient partnership. *Physiotherapy*. 2000;86(6):282-4
157. Chieffo D, Brogna C, Berardinelli A, D'Angelo G, Mallardi M, D'Amico A, et al. Early neurodevelopmental findings predict school age cognitive abilities in Duchenne muscular dystrophy: a longitudinal study. *PLoS One*. 2015;10(8)
158. Ulrey G. Emotional development of the young handicapped child. In: Anastasiow NJ, editor. *New directions for exceptional children: socioemotional development*. San Francisco: Jossey-Bass; 1981. p. 33-52.
159. Black FW. Intellectual ability as related to age and stage of disease in muscular dystrophy: A brief note. *J Psychol*. 1973;84:333-334.
160. Hendriksen J, Hendriksen R, Kuijer J, Vroom E. The psychology of Duchenne muscular dystrophy. J Hendriksen & Parent Project Production, ISBN/EAN. 2011;978–90.
161. Roccella M, Pace R, De Gregorio MT. Psychopathological assessment in children affected by Duchenne de Boulogne muscular dystrophy. *Minerva Pediatr*. 2003;55(3):267-273, 73-76.
162. Latimer R, Street N, Conway KC, James K, Cunniff C, Oleszek J, et al. Secondary conditions among males with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *J Child Neurol*. 2017;32(7):663-670.

163. Baiardini I, Minetti C, Bonifacino S, Porcu A, Klersy C, Petralia P, et al. Quality of life in Duchenne muscular dystrophy: the subjective impact on children and parents. *J Child Neurol*. 2011;26(6):707-713.
164. Pangalila RF, Van Den Bos GA, Bartels B, Bergen M, Stam HJ, Roebroek ME. Prevalence of fatigue, pain, and affective disorders in adults with Duchenne muscular dystrophy and their associations with quality of life. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(7):1242-1247.
165. Thangarajh M, Spurney CF, Gordish-Dressman H, Clemens PR, Hoffman EP, McDonald CM, et al. Neurodevelopmental needs in young boys with Duchenne muscular dystrophy (DMD): Observations from the Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) DMD Natural History Study (DNHS). *PLoS Curr*. 2018;10.
166. Quinlivan R, Messer B, Murphy P, Astin R, Mukherjee R, Khan J, et al. Adult North StAR network (ANSN): consensus guideline for the standard of care of adults with Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(6):899-926.
167. Rahbek J, Werge B, Madsen A, Marquardt J, Jeppesen J. Adult life with Duchenne muscular dystrophy: observations among an emerging and unforeseen patient population. *Pediatr Rehabil*. 2005;8(1):17-28.
168. Case LE, Apkon SD, Eagle M, Gulyas A, Juel L, Matthews D, et al. Rehabilitation management of the patient with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2018;142
169. Camacho A. Distrofia muscular de Duchenne. *An Pediatr Contin*. 2014; 12:47-54.
170. Honório SA, Batista M, Santos J, Petrica J, Mesquita H, Serrano J, et al. Physical exercise as a tool to delay the development process of Duchenne muscular dystrophy. *Muscular Dystrophies*. 2019.
171. Alemdaroğlu I, Karaduman A, Yilmaz ÖT, Topaloğlu H. Different types of upper extremity exercise training in Duchenne muscular dystrophy: effects on functional performance, strength, endurance, and ambulation. *Muscle Nerve*. 2015;51(5):697-705.
172. Lott DJ, Taivassalo T, Cooke KD, Park H, Moslemi Z, Batra A, et al. Safety, feasibility, and efficacy of strengthening exercise in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2021;63(3):320-6.
173. Barooah R. Role of Applied Physiology in Management of Muscular Dystrophy by Yoga and Meditation. In: *Potential Therapeutic Strategies for Muscular Dystrophy IntechOpen*. 2023
174. World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization; 2020.
175. Swan-Guerrero SHEILA. Potential benefits of exercise. Chicago, USA: University of Illinois at Chicago, College of Applied Health Sciences, Department of Disability and Human Development; 2007.

176. Elbasan B. Elbasan B *Pediatric Physical Therapy and Rehabilitation Istanbul: Istanbul Medical Publishing Scientific Works* Sf 156-157. *Pediatric Physical Therapy and Rehabilitation Istanbul: Istanbul Medical Publishing Scientific Works* Sf. 2018;156–7.
177. Marques, L., de Freitas Fregonezi, G. A., Santos, I. P., Marcelino, A. A., da Fonsêca, J. D. M., Dourado-Júnior, M. E. T., ... & Resqueti, V. R. (2020). Effects of positioning on cough peak flow and muscular electromyographic activation in Duchenne muscular dystrophy. *Respiratory Care*, 65(11), 1668-1677.
178. Tandon A, Villa CR, Hor KN, Jefferies JL, Gao Z, Towbin JA, et al. Myocardial fibrosis burden predicts left ventricular ejection fraction and is associated with age and steroid treatment duration in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Heart Assoc*. 2015;26:4(4).
179. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, Clemens P, Domenighetti AA, Jefferies JL, et al. Management of cardiac involvement associated with neuromuscular diseases: A scientific statement from the American heart association. 2017;136(13):e200–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000526>
180. Boyle K, Rachala K, Nodzo S. Centers for Disease Control and Prevention 2017 guidelines for prevention of surgical site infections: review and relevant recommendations. *Current reviews in musculoskeletal medicine*. 2018; 11:357–69.
181. Bertrand LA, Askeland EJ, Mathews KD, Erickson BA, Cooper CS. Prevalence and bother of patient-reported lower urinary tract symptoms in the muscular dystrophies. *J Pediatr Urol [Internet]*. 2016;12(6):398.e1-398.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.04.051>
182. Matsumura T, Saito T, Fujimura H, Sakoda S. Renal dysfunction is a frequent complication in patients with advanced stage of Duchenne muscular dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2012;52(4):211–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.5692/clinicalneuro.52.211>
183. Rybalka E, Timpani CA, Stathis CG, Hayes A, Cooke MB. Metabogenic and nutraceutical approaches to address energy dysregulation and skeletal muscle wasting in Duchenne muscular dystrophy. *Nutrients*. 2015;7(12):9734-9767.
184. Fee RJ, Hinton VJ. Resilience in children diagnosed with a chronic neuromuscular disorder. *J Dev Behav Pediatr*. 2011;32(9):644-650.
185. Bandura A. *Social learning theory*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall; 1977.
186. Arias R, Andrews J, Pandya S, et al. Palliative care services in families of males with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2011;44(1):93–101.
187. Lionarons JM, Hellebrekers DMJ, Klinkenberg S, Faber CG, Vles JSH, Hendriksen JGM. Methylphenidate use in males with Duchenne muscular dystrophy and a comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019; 23:152-7.

188. Asociación Duchenne Parent Project España. Tratamiento Psicosocial. Available from: <https://www.duchenne-spain.org/tratamiento/tratamiento-psicosocial/> [Erişim: 8 Şubat 2024].
189. Uttley L, Carlton J, Woods HB, Brazier J. A review of quality of life themes in Duchenne muscular dystrophy for patients and carers. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2018;16(1):237. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12955-018-1062-0>
190. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan AV. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1). doi: 10.1002/14651858.CD003725.pub3.
191. Connolly AM, Zaidman CM, Golumbek PT, Craddock MM, Flanigan KM, Kuntz NL, et al. Twice-weekly glucocorticosteroids in infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2019;59(6):650-7.
192. Niks EH, Aartsma-Rus A. Exon skipping: a first in class strategy for Duchenne muscular dystrophy. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(2):225-236.
193. Bladen CL, et al. The TREAT-NMD Duchenne muscular dystrophy registries: conception, design, and utilization by industry and academia. *Hum Mutat*. 2013;34(10):1449-1457.
194. Frank DE, Schnell FJ, Akana C, El-Husayni SH, Desjardins CA, Morgan J, et al. Increased dystrophin production with golodirsén in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2020;94(21):e2270–82
195. Roshmi RR, Yokota T. Viltolarsén for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drugs Today*. 2019;55(10):627.
196. Markati T, Oskoui M, Farrar MA, Duong T, Goemans N, Servais L. Emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Lancet Neurol*. 2022;21(9):814-829.
197. Scully MA, Pandya S, Moxley RT. Review of Phase II and Phase III clinical trials for Duchenne muscular dystrophy. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2013;1(1):33-46.
198. Bushby K, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. 2014;50(4):477-487.
199. Matre PR, Mu X, Wu J, Danila D, Hall MA, Kolonin MG, et al. CRISPR/Cas9-based dystrophin restoration reveals a novel role for dystrophin in bioenergetics and stress resistance of muscle progenitors. *Stem Cells*. 2019;37(12):1615-1628.
200. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-91.
201. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.

202. Teng E, Chui H. The modified mini-mental state examination (3MS). *Can J Psychiatry*. 1987;41(2):114-21.
203. Ouvrier RA, Goldsmith RF, Ouvrier S, Williams IC. The value of the mini mental state examination in childhood: a preliminary study. *J Child Neurol*. 1993;8
204. Jain M, Passi GR. Assessment of a modified Mini-Mental Scale for cognitive functions in children. *Indian Pediatr*. 2005;42(9):907.
205. Moura R, Andrade PMO, Fontes PLB, Ferreira FO, Salvador LDS, Carvalho MRS, Haase VG. Mini-mental state exam for children (MMC) in children with hemiplegic cerebral palsy. *Dement Neuropsychol*. 2017; 11:28.
206. Angelini C, Pinzan E. Advances in imaging of brain abnormalities in neuromuscular disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12:1756286419845567.
207. Nardes F, Araújo APDQC, Ribeiro MG, Bittar M, Gomes HF. The mini-mental state examination (MMSE) as a cognitive screening tool in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Child Neurol*. 2020;28(2):57-65.
208. Benton A, Hamsher K. *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City: University of Iowa; 1976.
209. Sauzéon H, Lestage P, Raboutet C, N’Kaoua B, Claverie B. Verbal fluency output in children aged 7–16 as a function of the production criterion: qualitative analysis of clustering, switching processes, and semantic network exploitation. *Brain Lang*. 2004;89(1):192-202.
210. Öktem Ö. Nöropsikolojik testler ve nöropsikolojik değerlendirme. *Türk Psikoloji Derg*. 1994;9(33):33-44.
211. Altınoğlu-Dikmeer İ, Irak M, Şahin-Aközel A, Erol N, Akçakın M. İlköğretim çağı çocuklarında kullanılan yönetici işlev testlerinden Kelime Akıcılığı Testi’nin norm değerlerinin belirlenmesi ve güvenilirlik çalışması. In: 14. Ulusal Psikoloji Kongresi; Türk Psikologlar Derneği & Hacettepe Üniversitesi Psikoloji Bölümü; Ankara, 2006.
212. Gualtieri CT, Johnson LG. Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006;21(7):623-43.
213. Özer S, Bozkurt H, Yılmaz R, Sönmezgöz E, Bütün I. Evaluation of executive functions in children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Child Neuropsychol*. 2017;23(3):332-42.
214. Brooks BL, Iverson GL, Sherman EM, Roberge MC. Identifying cognitive problems in children and adolescents with depression using computerized neuropsychological testing. *Appl Neuropsychol*. 2010;17(1):37-43.
215. Plourde V, Hrabok M, Sherman EM, Brooks BL. Validity of a computerized cognitive battery in children and adolescents with neurological diagnoses. *Arch Clin Neuropsychol*. 2017 Aug;32(5):1-7.

216. Brooks BL, Khan S, Daya H, Mikrogianakis A, Barlow KM. Neurocognition in the emergency department after a mild traumatic brain injury in youth. *J Neurotrauma*. 2014;31(20):1744-9.
217. Bozkurt H, Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, Kazancı Ö, Erbaş O, Demir O. Assessment of neurocognitive functions in children and adolescents with obesity. *Appl Neuropsychol Child*. 2016 May 16:1-7.
218. Durak S, Ercan ES, Ardiç UA, Yüce D, Ercan E, İpci M. Effect of methylphenidate on neurocognitive test battery: an evaluation according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, subtypes. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Aug;34(4):467-74.
219. Brooks BL, Sherman EM. Detecting cognitive impairment in pediatric neurology patients using the CNS Vital Signs computerized neuropsychological battery. *Clin Neuropsychol*. 2011;25(6):1034-1047.
220. Yazıcı KU. Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Bulunan 8-15 Yaş Arası Çocuklarda Yürütücü İşlev Fonksiyonlarının Bilgisayar Tabanlı Nöropsikolojik Test Bataryası Olan CNSVS (The Central Nervous System Vital Signs) ile Değerlendirilmesi [Tıpta Uzmanlık Tezi]. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012.
221. Kaya C. Özgül öğrenme bozukluğu tanısı bulunan 8-16 yaş arası çocuklarda nörokognitif yetilerin bilgisayar tabanlı nöropsikolojik test bataryası olan CNSVS (The Central Nervous System Vital Signs) ile değerlendirilmesi [Tıpta Uzmanlık Tezi]. İstanbul: İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 2018.
222. Tezer D. Juvenil İdiyopatik Artritli çocuk ve ergenlerde kognitif fonksiyonların, psikiyatrik hastalıkların ve yaşam kalitesinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması. Tıp Fakültesi, Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Denizli:Pamukkale Üniversitesi, 2020
223. Dutar H. Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu tanısı alan çocuk ve ergenlerin dikkat eksikliği/hiperaktivite alt tiplerine göre bilgisayar tabanlı nöropsikolojik bir test bataryası olan cnsvs (The central nervous system vital signs) sonuçlarının incelenmesi. Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Gaziantep:Hasan Kalyoncu Üniversitesi, 2019.
224. Mitrushina MN, Boone KB, Razani LJ, D'Elia LF. Handbook of normative data for neuropsychological assessment. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2005.
225. Cristofori I, Cohen-Zimmerman S, Grafman J. Executive functions. *Handb Clin Neurol* 2019;163:197–219. doi:10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2.
226. Rosvold He, Delgado Jm. The effect on delayed-alternation test performance of stimulating or destroying electrically structures within the frontal lobes of the monkey's brain. *J Comp Physiol Psychol*. 1956;49(4):365–72.
227. Shim J, Kang S. Analyzing factors affecting cognitive function in the elderly using computerized neurocognitive tests. *J Korean Acad Community Health Nurs*. 2017;28(2):107-17.

228. Goyette CH, Conners CK, Ulrich RF. Normative data on revised Conners Parent and Teacher Rating Scales. *J Abnorm Child Psychol.* 1978;6(2):221-36.
229. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F. Conners Ana Baba Derecelendirme Ölçeği uyarlama çalışması. In: X. Ulusal Psikoloji Kongresi; 1998; Ankara.
230. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F. Conners kısa form öğretmen ve ana baba derecelendirme ölçeklerinin geçerliği. *Türk Psikiyatri Derg.* 2007;18(1):48-58.
231. Achenbach TM, Edelbrock C. *Child Behavior Checklist (CBCL)*. Burlington: University of Vermont; 1983.
232. Erol N, Arslan BL, Akçakın M. The adaptation and standardization of the Child Behavior Checklist among 6-18 year-old Turkish children. In: Sergeant J, editor. *Eunethydis: European Approaches to Hyperkinetic Disorder*. Zurich: Fotoratar; 1995. p. 97-113.
233. Erol N, Şimşek Z. *Okul çağı çocuk ve gençler için davranış değerlendirme ölçekleri el kitabı*. Ankara: Mentis Yayıncılık; 2010.
234. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry.* 1997;38(5):581-6.
235. Gillenstrand J, Ekström AB, Kroksmark AK, Tulinius M, Broberg M. Behavioural strengths and difficulties in relation to intellectual functions and age in Swedish boys with Duchenne muscular dystrophy. *Child Neuropsychol.* 2023;29(6):959-72.
236. Güvenir T, Özbek A, Baykara B, Arkar A, Şentürk B. Güçler ve Güçlükler Anketi'nin (GGA) Türkçe uyarlamasının psikometrik özellikleri. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg.* 2008;15(2):65-74.
237. Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, Fenichel GM, Shumate JB, Pellegrino RJ. Clinical trial in Duchenne dystrophy. I. The design of the protocol. *Muscle Nerve.* 1981;4(3):186-97.
238. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J, Group MCS. A motor function measure scale for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscular disorders.* 2005;15(7):463-70.
239. İnal, H. S., Tarakci, E., Tarakci, D., Aksoy, G., KILIÇ, S. M., Beşer, H., ... & Oflazer, Z. P. (2017). Turkish version of the Motor Function Measure Scale (MFM-32) for neuromuscular diseases: a cross-cultural adaptation, reliability, and validity study. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 47(6), 1826-1833
240. Dite W, Connor HJ, Curtis HC. Clinical identification of multiple fall risk early after unilateral transtibial amputation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88(1):109-14. doi:10.1016/j.apmr.2006.10.015.
241. Aldırmaz E, Uğur F, Yılmaz Ö, Karaduman A, Alemdaroğlu-Gürbüz İ. A new instrument to assess dynamic balance in children with Duchenne muscular dystrophy: Four Square Step Test and its validity, reliability and feasibility. *Dev Neurorehabil.* 2023;26(1):27-36.

242. Leizerowitz G, Katz-Leurer M. Feasibility, stability and validity of the Four Square Step Test in typically developed children and children with brain damage. *Brain Inj.* 2017;31(10):1356-61. doi:10.1080/02699052.2017.1332384.
243. Goemans N, Van den Hauwe M, Wilson R, Van Impe A, Klingels K, Buyse G. Ambulatory capacity and disease progression as measured by the 6-minute walk distance in Duchenne muscular dystrophy subjects on daily corticosteroids. *Neuromuscul Disord.* 2013;23(8):618-23.
244. Moxley RT 3rd, Ashwal S, Pandya S, Connolly A, Florence J, Mathews K, et al. 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.* 2005;64(1):13-20.
245. Spearman's correlation. Available from: <http://www.statstutor.ac.uk/resources/uploaded/spearmans.pdf>. Erişim: May 26, 2023.
246. Tyagi R, Aggarwal P, Mohanty M, Dutt V, Anand A. Computational cognitive modeling and validation of Dp140 induced alteration of working memory in Duchenne Muscular Dystrophy. *Sci Rep.* 2020;10(1):11989.
247. Hinton VJ, De Vivo DC, Nereo NE, Goldstein E, Stern Y. Selective deficits in verbal working memory associated with a known genetic etiology: the neuropsychological profile of Duchenne muscular dystrophy. *J Int Neuropsychol Soc.* 2001; 7:45–54.
248. Zheng, W. J., Guan, X. Y., Fan, K. Y., & Gong, J. (2024). Application of the CNS vital signs test and WISC-IV in the cognitive assessment of Chinese pediatric patients with intra-cranial space occupying lesion. *Applied Neuropsychology: Child*, 13(3), 229-238.
249. D'Alessandro R, Ragusa N, Vacchetti M, Rolle E, Rossi F, Brusa C, Davico C, Vitiello B, Mongini T, Ricci FS. Assessing cognitive function in neuromuscular diseases: a pilot study in a sample of children and adolescents. *J Clin Med.* 2021; 10:4777.
250. Poysky J; Behavior in DMD Study Group. Behavior patterns in Duchenne muscular dystrophy: report on the Parent Project Muscular Dystrophy behavior workshop 8–9 of December 2006, Philadelphia, USA. *Neuromuscul Disord.* 2007;17(12):986–94.
251. Sayed MM, Fahmy NA, El Habiby MMM, Elsayed NSE, El Bukhari SMKM, Naguib RM. Cognitive and neurobehavioral patterns in a sample of Egyptian patients genetically diagnosed with Duchenne muscular dystrophy. *Middle East Curr Psychiatry.* 2022;29(1):76.
252. Lee AJ, Buckingham ET, Kauer AJ, Mathews KD. Descriptive phenotype of obsessive-compulsive symptoms in males with Duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol.* 2018;33(9):572-579.

253. Pane M, Lombardo ME, Alfieri P, D'Amico A, Bianco F, Vasco G, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and cognitive function in Duchenne muscular dystrophy: phenotype-genotype correlation. *J Pediatr*. 2012;161(4):705-709.
254. Saito Y, Takeshita E, Komaki H, Nishino I, Sasaki M. Determining neurodevelopmental manifestations in Duchenne muscular dystrophy using a battery of brief tests. *J Neurol Sci*. 2022; 440:120340.
255. Hoza B. Peer functioning in children with ADHD. *J Pediatr Psychol*. 2007;32(6):655-663.
256. Schmitz K. *Vulnerable child syndrome*. 2019.
257. Hinton VJ, Nereo NE, Fee RJ, Cyrulnik SE. Social behavior problems in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27(6):470-6.
258. Tyagi R, Podder V, Arvind H, Mohanty M, Anand A. The role of dystrophin gene mutations in neuropsychological domains of DMD boys: a longitudinal study. *Ann Neurosci*. 2019;26(3-4):42-49.
259. Preethish-Kumar V, Shah A, Polavarapu K, Kumar M, Safai A, Vengalil S, et al. Disrupted structural connectome and neurocognitive functions in Duchenne muscular dystrophy: classifying and subtyping based on Dp140 dystrophin isoform. *J Neurol*. 2022;1-13.
260. Daoud F, Angeard N, Demerre B, Martie I, Benyaou R, Leturcq F, et al. Analysis of Dp71 contribution in the severity of mental retardation through comparison of Duchenne and Becker patients differing by mutation consequences on Dp71 expression. *Hum Mol Genet*. 2009;18(20):3779-94.
261. Diamond A. *Want to Optimize Executive Functions and Academic Outcomes?: Simple, Just Nourish the Human Spirit*. Minnesota Symposia on Child Psychology (Series). 2014; 37:205-32.
262. Montoya, D. E. *An Examination of Six Domain Scores of the Central Nervous Systems Vital Signs (CNSVS) as a Proxy to the Weschler Intelligence Scales for Children–Fifth Edition (WISC-V) [Doctoral dissertation]*. Ashford University; 2020.
263. De Stefano, M. E., Ferretti, V., & Mozzetta, C. Synaptic alterations as a neurodevelopmental trait of Duchenne muscular dystrophy. *Neurobiol Dis*. 2022; 168:105718.
264. Artilheiro MC, Sá CD, Favero FM, Caromano FA, Voos MC. Patients with Duchenne and Becker muscular dystrophies are not more asymmetrical than healthy controls on timed performance of upper limb tasks. *Braz J Med Biol Res*. 2017;50
265. Nizamis K, Schutte W, Grutters JJ, Goseling J, Rijken NH, Koopman BF. Evaluation of the cognitive-motor performance of adults with Duchenne muscular dystrophy in a hand-related task. *PLoS One*. 2020;15(1)
266. Schreiber A, Brochard S, Rippert P, Fontaine-Carbonnel S, Payan C, Poirot I, et al. Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: impact on the motor

- function measure sensitivity to change and implications for clinical trials. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(2):185-191.
267. Cheng, B., Xu, H., Zhou, H., Guo, Y., Roberts, N., Li, N., ... & Guo, Y. Connectomic disturbances in Duchenne muscular dystrophy with mild cognitive impairment. *Cereb Cortex.* 2023;33(11):6785-6791
 268. Schmahmann, Jeremy D.; Sherman, Janet C. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain: a journal of neurology,* 1998, 121.4: 561-579. Doi:org/10.1093/brain/121.4.561
 269. Diamond, A. Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child Dev.* 2000;71(1):44-56.
 270. Manto M, et al. Consensus paper: roles of the cerebellum in motor control—the diversity of ideas on cerebellar involvement in movement. *Cerebellum.* 2012; 11:457-487. doi:10.1007/s12311-011-0331-9.
 271. Cyrulnik SE, Hinton VJ. Duchenne muscular dystrophy: a cerebellar disorder? *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(3):486-496.
 272. Haugeberg M. Standard and Cognitive Four Square Step Test (FSST) Part II. 2020.
 273. Hoffman R, Bucholz H. Standard and Cognitive Four Square Step Test (FSST). 2019.
 274. Bryant RA. Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. *World Psychiatry.* 2019;18(3):259-69.
 275. Carmassi C, Dell'Oste V, Foghi C, Bertelloni CA, Conti E, Calderoni S, et al. Post-traumatic stress reactions in caregivers of children and adolescents/young adults with severe diseases: a systematic review of risk and protective factors. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(1):189.
 276. Majnemer A, Shevell M, Hall N, Poulin C, Law M. Developmental and functional abilities in children with cerebral palsy as related to pattern and level of motor function. *J Child Neurol.* 2010;25(10):1236-41.
 277. Battini R, Lenzi S, Lucibello S, Chieffo D, Moriconi F, Cristofani P, et al. Longitudinal data of neuropsychological profile in a cohort of Duchenne muscular dystrophy boys without cognitive impairment. *Neuromuscul Disord.* 2021;31(4):319-27.
 278. Tyagi R, Podder V, Arvind H, Mohanty M, Anand A. The role of dystrophin gene mutations in neuropsychological domains of DMD boys: a longitudinal study. *Ann Neurosci.* 2019;26(3-4):42-9.

8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onay Belgesi



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 932

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

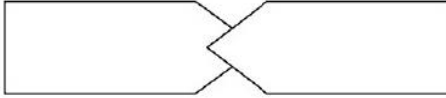
Toplantı Tarihi : 10 MAYIS 2022 SALI
Toplantı No : 2022/08
Proje No : GO 22/310 (Değerlendirme Tarihi: 05.04.2022)
Karar No : 2022/08-24

Üniversitemiz Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi öğretim üyelerinden Doç. Dr. İpek GÜRBÜZ'ün sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Öznur YILMAZ, Dr. Fzt. Numan BULUT ile birlikte çalışacakları ve Uzm. Fzt. Esra ALDIRMAZ'ın doktora tezi olan, GO 22/310 kayıt numaralı **"Duchenne Musküler Distrofili Çocukların Nöropsikolojik Profillerinin Belirlenmesi ve Motor Fonksiyonlar Üzerine Etkilerinin Araştırılması"** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 11 Mayıs 2022 – 11 Mayıs 2024 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. G. Burça AYDIN	(Başkan)	8. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTİK	(Üye)
2. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK	(Üye)	9. Doç. Dr. Hande Güney DENİZ	(Üye)
3. Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER	(Üye)	İZİNLİ	
		10. Doç. Dr. Merve BATUK	(Üye)
4. Prof. Dr. Sibel PEHLIVAN	(Üye)	11. Doç. Dr. Gülten KOÇ	(Üye)
5. Prof. Dr. Nüket Paksoy ERBAYDAR	(Üye)	12. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
6. Prof. Dr. Tolga YILDIRIM	(Üye)	İZİNLİ	
		13. Av. Buket ÇINAR	(Üye)
7. Doç. Dr. H. Tuna Çak ESEN	(Üye)		

EK 2. Modifiye Mini Mental Durum Testi

ORYANTASYON		Skor
Puanlar		
1. Hangi yıldayız?		1
Hangi mevsimdeyiz?		1
Hangi tarihteyiz?		1
Bugün günlerden ne?		1
Hangi aydayız?		1
2. Hangi ülkedeyiz?		1
Hangi eyalet veya bölgedeyiz?		1
Hangi kasaba veya şehirdeyiz?		1
Hangi hastane veya mahalledeyiz?		1
Hangi katta veya adresteyiz?		1
BELLEK(KAYIT ETME)		Skor
		Puanlar
3. Birer saniye aralıklarla üç objenin ismini söyleyin.Siz söyledikten sonra bu üç objenin isimlerini hastaya sorun (Ağaç,saat,kayık) .Her doğru cevaba bir puan verin.Hasta üçünü de öğrenene kadar cevapları tekrar edin.		3
DİKKAT VE HESAP YAPMA		Skor
Puanlar		
4. Seri 5 şer sayma. Her doğru cevaba bir puan verin. 5 doğru cevaptan sonra bitirin.		5
5. Dünya kelimesinin harflerini geriye doğru söylemesini isteyin (aynüd= 5).		5

HATIRLAMA	Skor	Puanlar
6. 3. soruda öğrenilen üç objenin isimlerini sorun. Her doğru cevaba bir puan verin.		3
LİSAN TESTLERİ		
	Skor	Puanlar
7. Bir kalem ve bir saat gösterin bu objelerin isimlerini sorun.		2
8. Hastadan 'hayır,şey ve,veya değil' cümlesini tekrarlamasını isteyin.		1
9. Hasta aşağıda yazan üç aşamalı eylemi yapması isteir: 'Sağ elinle bir kağıt al,ikiye katla,döşemeye bırak)		3
10. Hasta aşağıda yazan şu cümleyi okur ve uygular: 'Elini yumruk yap' (Büyük mektup harfleriyle yazın)		1
11. Hasta seçtiği bir cümleyi yazar.(Cümle özne ve nesneden oluşmalı ve anlamlı olmalıdır.Skorlamada yazım hatalarını göz ardı et.)		1
12.Hasta aşağıda oluşturulmuş şekli kopyalar.(Bütün köşeleri, kenarları e ve kesişme yerinde ki mücevher şekli çizilmişse 1 puan verin)		1
		35
Toplam		
		

EK 3. Kontrollü Kelime Akıcılığı Testi

Süre	K Harfi İle Başlayan Cins İsimler	A Harfi İle Başlayan Cins İsimler	S Harfi İle Başlayan Cins İsimler
0-15 (sn)			
15-30 (sn)			
30-45 (sn)			
45-60 (sn)	Tekrar edilen kelimeler: Özel isimler: Kategori dışı isimler:	Tekrar edilen kelimeler: Özel isimler: Kategori dışı isimler:	Tekrar edilen kelimeler: Özel isimler: Kategori dışı isimler:
Toplam Sonuç			

EK 4. Merkezi Sinir Sistemi-Hayati Bulgular Test Raporu

CNS Vital Signs Report				Test Date: September 3, 2022 15:07:41					
Kişi ID: ██████████		Yaş: █		Yönetici: ██████████		Dil: Türkçe		CNSVS-TR Versiyon 1.1	
Toplam Test Zamanı: 54:01 (dk:sn)									
Kişi Profili	Yüzdeler Dilim								
	Standard Puan	Dilimi		> 74	25 - 74	9 - 24	2 - 8	< 2	
Alan Puanları	Konu Puanı	Standart Puan	Yüzdeler	Geçerli Puan**	> 109	90 - 109	80 - 89	70 - 79	< 70
					Üzerinde	Ortalama	Düşük Ortalama	Düşük	Çok Düşük
Nörobilişsellik Endeksi (NCI)	NA	76	5	Hayır				X	
Kompozit Hafıza	102	106	66	Evet		X			
Sözel Bellek	56	112	79	Evet	X				
Görsel Bellek	46	100	50	Evet		X			
Psikomotor Hızı	94	83	13	Hayır			X		
Tepki Süresi*	1065	67	1	Evet					X
Karmaşık Dikkat*	60	42	1	Hayır					X
Bilişsel Esneklik	-4	83	13	Evet			X		
İşlem Hızı	17	80	9	Hayır			X		
Yürütücü İşlev	2	88	21	Evet			X		
Sosyal Keskinlik	3	75	5	Evet				X	
Akil Yürütme	-5	71	3	Evet				X	
Çalışma Belleği	0	74	4	Hayır				X	
Sürekli Dikkat	16	89	23	Hayır			X		
Basit Dikkat	7	6	1	Hayır					X
Motor Hızı	76	89	23	Evet			X		

EK 5. Conners' Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği (*)

	Hiç yok	Biraz	Oldukça fazla	Çok fazla
1. Eli boş durmaz, sürekli bir şeylerle oynar (<i>Tırnak, parmak, giysi gibi</i>).	0	1	2	3
2.	0	1	2	3
3.	0	1	2	3
4.	0	1	2	3
5.	0	1	2	3
6. Bir şeyler çiğner veya emer (<i>parmak, giysi, örtü gibi</i>).	0	1	2	3
7.	0	1	2	3
8.	0	1	2	3
9.	0	1	2	3
10. Zor öğrenir.	0	1	2	3
11. Kıpır kıpırdır, tez canlıdır.	0	1	2	3
12.	0	1	2	3
13.	0	1	2	3
14.	0	1	2	3
15.	0	1	2	3
16.	0	1	2	3
17.	0	1	2	3
18.	0	1	2	3
19.	0	1	2	3
20. Kavgacıdır.	0	1	2	3
21.	0	1	2	3

22.	0	1	2	3
23.	0	1	2	3
24.	0	1	2	3
25. Başladığı işin sonunu getiremez.	0	1	2	3
26.	0	1	2	3
27.	0	1	2	3
28.	0	1	2	3
29.	0	1	2	3
30. Dikkati kolay dağılır ya da uzun süre dikkatini toplayamaz.	0	1	2	3
31.	0	1	2	3
32.	0	1	2	3
33.	0	1	2	3
34.	0	1	2	3
35.	0	1	2	3
36.	0	1	2	3
37. Diğer çocukları rahatsız eder.	0	1	2	3
38.	0	1	2	3
39.	0	1	2	3
40.	0	1	2	3
41.	0	1	2	3
42.	0	1	2	3
43.	0	1	2	3
44.	0	1	2	3
45. Övünür, böbürlenir.	0	1	2	3
46. İtilip, kakılmaya müsaittir.	0	1	2	3
47.	0	1	2	3
48.				

EK 6. Çocuk ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeği

ÇOCUĞUN ADI, SOYADI		EV ADRESİ ve TEL NO:		ANNE BABANIN İŞİ (Ayrıntılı biçimde yazınız). EĞİTİMİ (Toplam kaç yıl okula gittiğinizi yazınız)	
CİNSİYETİ: <input type="checkbox"/> ERKEK <input type="checkbox"/> KIZ		YAŞI:		BABANIN İŞİ : TEL NO: EĞİTİMİ:..... YAŞI	
BUGÜNÜN TARİHİ GÜN.....AY.....YIL.....		ÇOCUĞUN DOĞUM TARİHİ GÜN.....AY.....YIL.....		ANNENİN İŞİ : TEL NO: EĞİTİMİ:..... YAŞI	
SİNİFİ:		ÇOCUĞUNUZUN davranışlarıyla ilgili bu formu lütfen görüşlerinizi yansıttak biçimde yanıtlayınız. Her bir madde ile ilgili bilgi verebilir ve 2. sayfadaki boşluklara yazabilirsiniz. Lütfen bütün maddeleri işaretlemeye çalışınız. Teşekkür ederiz.		FORMU DOLDURAN: <input type="checkbox"/> ANNE <input type="checkbox"/> BABA <input type="checkbox"/> DİĞER	
OKULA DEVAM ETMİYOR <input type="checkbox"/>				ÇOCUKLA OLAN İLİŞKİSİ	

I. Çocuğunuzun yapmaktan hoşlandığı sporları a, b, c şıklarına yazınız. Örneğin: Yüzme, futbol, basketbol, voleybol, atletizm, tekvando, jimnastik, baskete binme, güreş, balık tutma gibi.

Çocuğunuzun her birine ne kadar zaman ayırır? Çocuğunuz her birinde ne kadar beğenir?

<input type="checkbox"/> Hiç yok	Normalden az	Normal	Normalden fazla	Bilmiyorum	Normalden az	Normal	Normalden fazla	Bilmiyorum
a.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

II. Çocuğunuzun spor dışındaki ilgi alanlarını, uğraş, oyun ve aktivitelerini a, b, c şıklarına yazınız. Örneğin: Bilgisayar, satranç, araba akvaryum, el işi, kitap, müzik aleti çalmak, şarkı söylemek, resim yapmak gibi (Radyo dinlemeyi ya da televizyon izlemeyi katmayınız.)

Çocuğunuzun her birine ne kadar zaman ayırır? Çocuğunuz her birinde ne kadar beğenir?

<input type="checkbox"/> Hiç yok	Normalden az	Normal	Normalden fazla	Bilmiyorum	Normalden az	Normal	Normalden fazla	Bilmiyorum
a.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

III. Çocuğunuzun üyesi olduğu kuruluş, kulüp ya da takımı a, b, c, şıklarına yazınız. Örneğin: Spor, müzik, izcilik, folklor gibi.

Çocuğunuz her birinde ne kadar beğenir?

<input type="checkbox"/> Hiç yok	Bilmiyorum	Az Aktif	Normal	Çok Aktif
a.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

IV. Çocuğunuzun evde ya da dışında yaptığı işleri a, b, c, şıklarına yazınız. Örneğin: Gazete alma, bakkala gitme, pazara gitme, bahçe-tarla işleri, hayvancılık, elektrik-su faturası yatırma, çocuk bakımı, sofa kurma-kaldırma, bir dükkanda çalışma gibi ödeme yapılan ve yapılmayan herşeyi katınız.

Çocuğunuz her birinde ne kadar beğenir?

<input type="checkbox"/> Hiç yok	Bilmiyorum	Normalden Az	Normal	Normalden Fazla
a.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

V. 1- Çocuğunuzun yaklaşıp olarak kaç yakın arkadaşı vardır? (Kardeşlerini katmayınız)

Hİç yok	1	2 ya da 3	4 ya da fazla
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2- Çocuğunuzun okul dışı zamanlarda haftada kaç kez arkadaşlarıyla birlikte olur? (Kardeşlerini katmayınız)

1 den az	1 ya da 2	3 ya da daha fazla
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VI. Yaşlılarıyla karşılaştığında çocuğunuzun:

	Kötü	Normal Sayılır	Oldukça İyi	Kardeşi Yoktur
a. Kardeşleriyle arası nasıldır?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Diğer çocuklarla arası nasıldır?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Size karşı davranışları nasıldır?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Kendi başına oyun oynaması ve iş yapması nasıldır?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VII. 1- Çocuğunuzun okul başarısı nasıldır? Çocuğunuz okula gitmiyorsa lütfen nedenini belirtiniz: _____

	Başarısız	Orta	Başarılı	Çok Başarılı
a. Türkçe / Türk Dil Edebiyatı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Hayat Bilgisi / Sosyal Bilgiler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Matematik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Fen Bilgisi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Diğer derslerde nasıldır? Örneğin: Yabancı dil, bilgisayar.
(Beden eğitimi, resim ve müziği katmayınız)

e. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2- Çocuğunuzun özel sınıfta ya da bir özel eğitim kurumunda okuyor mu?

Hayır Evet- Ne tür bir sınıf ya da okul? _____

3- Çocuğunuz hiç sınıfta kaldı mı?

Hayır Evet- Kaçınıcı sınıfta ve nedeni? _____

4- Çocuğunuzun okulda ders ya da ders dışı sorunları oldu mu?

Hayır Evet- açıklayınız _____

Bu sorunlar ne zaman başladı? _____

Sorunlar bitti mi?

Hayır Evet- Ne zaman? _____

Çocuğunuzun herhangi bir bedensel hastalığı ya da zihinsel engeli var mıdır?

Hayır Evet- açıklayınız _____

Çocuğunuzun sizde en çok üzen, kaygılandırıcı ve öfkeliendiren özellikleri nelerdir?

Çocuğunuzun en beğenmediğiniz özellikleri nelerdir?

Aşağıda çocuk ve gençleri tanımlayan maddelerin bir listesi bulunmaktadır. Her bir madde çocuğun şu anda ya da son 6 ay içindeki durumuyla belirtilmiştir. Bir madde için çok ya da sıklıkla doğru ise 2, bazen ya da biraz doğru ise 1, hiç doğru değilse 0 sayılarını yuvarlak içinde yazınız. Lütfen 10m maddeleri işaretlemeye çalışınız.

0: Doğru Değil (Bildiğiniz kadarıyla)

1: Bazen ya da Biraz Doğru

2: Çok ya da Sıklıkla Doğru

- 0 1 2 1. Yaşından çok daha çocukça davranır
- 0 1 2 2. Anne ve babanın izni olmadan içki içip
- 0 1 2 3. Çok tartışan bir çocuktur
- 0 1 2 4. Başladığı etkinlikleri (oyunu, dersleri, işleri) bitirmez
- 0 1 2 5. Hoşlandığı ya da zevk aldığı çok az şey vardır
- 0 1 2 6. Kakasını tuvaletten başka yere yapar
- 0 1 2 7. Bir şeylerle övünür, başkalarına hava atar
- 0 1 2 8. Bir konuya odaklanamaz, dikkatini uzun süre toplayamaz
- 0 1 2 9. Kafasından atamadığı, onu rahatsız eden bazı düşünceleri vardır (mikrop bulaşma, simetri takıntısı, okul sorunları, bilgisayar gibi) (açıklayınız): _____
- 0 1 2 10. Yurtdışında oturamaz, çok hareketli ve huzursuzdur
- 0 1 2 11. Gereken gayret göstermeden, airtını tamamen büyüklere dayayıp herşeyi onlardan bekler
- 0 1 2 12. Yalnızlıktan şikayet eder
- 0 1 2 13. Kafası karışık, zihni bulanıktır
- 0 1 2 14. Çok ağlar
- 0 1 2 15. Hayvanlara eziyet eder
- 0 1 2 16. Başkalarına eziyet eder, kötü davranır, kabadaylık eder
- 0 1 2 17. Hayal kurar, hayallere dalıp gider
- 0 1 2 18. Kendine bilerek zarar verdiği ya da intihar girişiminde bulunduğu olmuştur
- 0 1 2 19. Hep dikkat çekmeye çalışır
- 0 1 2 20. Eşyalarına zarar verir
- 0 1 2 21. Ailesine ya da başkalarına ait eşyalara zarar verir
- 0 1 2 22. Evde söz dinlemez
- 0 1 2 23. Okulda söz dinlemez
- 0 1 2 24. İstahsızdır
- 0 1 2 25. Başka çocuklarla geçinemez
- 0 1 2 26. Hatalı davranışından dolayı suçluluk duymaz, orantısız üzmez, kırdırılmaz
- 0 1 2 27. Kolay korkar
- 0 1 2 28. Ev, okul ya da diğer yerlerde kurallara uymaz, karşı gelir
- 0 1 2 29. Bazı hayvanlardan, durumlardan (yüksek yerler), ya da ortamlardan (asaaneör, karanlık gibi) korkar (okulu katmayınız) (açıklayınız): _____
- 0 1 2 30. Okula gitmekten korkar, okul korkusu vardır
- 0 1 2 31. Kötü bir şey düşünebileceği ya da yapabileceğinden korkar
- 0 1 2 32. Kusursuz, dört dörtlük ve her konuda başarılı olması gerektiğine inanır
- 0 1 2 33. Kimenin onu sevmediğinden yakındır

- 0 1 2 34. Başkalarının ona karşı olduğu, zarar vermeye ya da açlığını yskalamaya çalıştığı hisline kapılır
- 0 1 2 35. Kendini değersiz, önemsiz ya da yetersiz hisseder
- 0 1 2 36. Bir yerlerini kaza ile sık sık incitir
- 0 1 2 37. Çok kavga çıkarır, kavga yapar
- 0 1 2 38. Çok fazla şataşır, dalaşır
- 0 1 2 39. Başlı belada olan kişilerle dolaşır
- 0 1 2 40. Olmayan sesler ve konuşmalar işitir (açıklayınız): _____
- 0 1 2 41. Düşünmeden hareket eder, altına eesini yapar
- 0 1 2 42. Başkalarıyla birlikte olamaz ya yalnız olmayı tercih eder
- 0 1 2 43. Yalan söyler, hile yapar ve aldatır
- 0 1 2 44. Tımandır
- 0 1 2 45. Sinirli ve gergindir
- 0 1 2 46. Kasları oynar, ağrıları ve titremeleri vardır (açıklayınız): _____
- 0 1 2 47. Gece kabus görür
- 0 1 2 48. Başka çocuklar tarafından sevilmez
- 0 1 2 49. Kabızlık çeker
- 0 1 2 50. Çok korkak ve kaygıdır
- 0 1 2 51. Başlı döner, gözleri kararır
- 0 1 2 52. Kendini çok suçlu hissederek
- 0 1 2 53. Açını yer
- 0 1 2 54. Sebepsiz yere çok yorgun hissettiği olur
- 0 1 2 55. Fazla kiloludur
- 0 1 2 56. Sağlık sorunları olmadığı halde;
- 0 1 2 a. Ağrı ve sızılardan yakındır (baş ve karnı ağrısı dışında)
- 0 1 2 b. Baş ağrısından yakındır (şikayet eder)
- 0 1 2 c. Bulantı, kusma duygusu olur
- 0 1 2 d. Gözle ilgili şikayetleri olur (Gözle, lens kullanma dışında açıklayınız): _____
- 0 1 2 e. Döküntüler, pullanma ya da başka cilt hastalığı olur
- 0 1 2 f. Mide - karın ağrısından şikayet eder
- 0 1 2 g. Kusmaları olur
- 0 1 2 h. Diğer (açıklayınız): _____

EK 7. Güçler ve Güçlükler Anketi

Her cümle için, Doğru Değil, Kısmen Doğru, Tamamen Doğru kutularından birini işaretleyiniz. Kesinlikle emin olamazsanız ya da size anlamsız görünse de elinizden geldiğince tüm cümleleri yanıtlamanız bize yardımcı olacaktır. Lütfen yanıtlarınızı son 6 ay içindeki durumunuzu göz önüne alarak veriniz.

Adınız:

Kız / Erkek

Doğum Tarihi:

	Doğru Değil	Kısmen Doğru	Kesinlikle Doğru
İnsanlara karşı iyi davranmaya çalışırım. Onların duygularını önemserim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uzun süre kıpırdamadan oturamam, huzursuz olurum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Çok fazla baş ağrım, karın ağrım ya da bulantım olur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Genellikle başkalarıyla paylaşırım (Örn. Yiyeceklerimi, oyunlarımı, kalemimi v.s.).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Çok öfkelenirim ve sıkça kontrolümü kaybederim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Genellikle kendi başımayım. Genelde yalnız oynarım ya da başkalarıyla birlikte olmaktan kaçınırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Genellikle bana söyleneni yaparım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Çok endişelenirim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eğer birisi incinmiş, morali bozulmuş ya da kendini kötü hissediyor ise ona yardım ederim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sürekli, ellerim ve ayaklarım kıpır kıpırdır, ya da oturduğum yerde kıpırdanıp dururum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En az bir yakın arkadaşım var.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Çok kavga ederim. Diğer insanlara istediğimi yaptırabilirim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sıkça mutsuz, kederli yada ağlamaklıyım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yaşıtlarım genelde beni sever.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dikkatim kolayca dağılır, dikkatimi toplamakta güçlük çekerim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yeni ortamlarda gerginim. Kendime güvenimi kolayca kaybederim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kendimden küçüklere iyi davranırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sıkça hile yapmak ya da yalan söylemekle suçlanırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diğer çocuklar ya da gençler bana takarlar ya da benimle alay ederler.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sıkça başkalarına (anne baba, öğretmen, çocuklar) yardım etmeye istekli olurum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bir şeyi yapmadan önce düşünürüm.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ev, okul ya da başka bir yerden benim olmayan şeyleri alırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erişkinlerle yaşıtlarımdan daha iyi geçinirim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pek çok korkum var. Kolayca ürkerim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yaptığım işleri bitiririm. Dikkatim iyidir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Belirtmek istediğiniz başka düşünce ya da duygunuz var mı?

Genel olarak aşağıdaki alanların birinde ya da daha fazlasında güçlüklerinizin olduğunu düşünüyor musunuz:
Duygular, dikkati toplama, davranışlar, başkaları ile geçinebilme?

Hayır	Evet-Biraz	Evet-Oldukça Ciddi	Evet-Çok Ciddi
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Eğer yanıtınız "evet" ise, lütfen aşağıdaki bu güçlüklerle ilişkin soruları yanıtlayınız.

- Bu güçlükler ne zamandır var?

1 aydan az	1 - 5 ay	6 - 12 ay	Bir yıldan fazla
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Bu güçlükler seni ne kadar sıkıntıya sokuyor ya da ne kadar moralini bozuyor mu?

Kesinlikle Hayır	Biraz	Oldukça Fazla	Çok Fazla
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Bu güçlükler aşağıdaki alanlarda, günlük yaşamını etkiliyor mu?

	Kesinlikle Hayır	Biraz	Oldukça Fazla	Çok Fazla
Ev yaşamı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arkadaş ilişkileri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sınıf içi öğrenme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Boş zaman etkinlikleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Bu güçlükler çevredekilerdeki insanların(aile, arkadaşlar, öğretmenler vb.) hayatını zorlaştırıyor mu?

Kesinlikle Hayır	Biraz	Oldukça Fazla	Çok Fazla
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

İmza:

Tarih:

EK 8. Brooke Alt Ekstremitte Fonksiyonel Sınıflandırması

- 1= Çocuk yardımsız yürür ve merdiven çıkar
- 2= Yürür ve tırabzandan tutunarak merdiven çıkar (12 sn. den az sürede)
- 3= Merdivenleri yavaşça çıkar (12sn den uzun sürede)
- 4= Yardımsız yürür ve sandalyeden kalkabilir, fakat merdiven çıkamaz
- 5=Yardımsız yürür fakat sandalyeden kalkamaz, merdiven çıkamaz.
- 6= Sadece yardımla yürür veya uzun yürüme cihazı (UYC) ile yardımsız yürür.
- 7= UYC ile yürür fakat denge için yardımcıya ihtiyaç duyar.
- 8= UYC ile ayakta durur fakat yardımda olsa yürüyemez.
- 9= Tekerlekli sandalyededir.
- 10= Yatağa bağımlıdır.

EK 9. Motor Fonksiyon Ölçümü (MFM-32)

Nöromusküler Hastalıklar İçin
MOTOR FONKSİYON ÖLÇÜMÜ
MFM
PUANLAMA SAYFASI¹

Hastanın adı, soyadı:

Evlilik ismi:

Doğum tarihi: ----/----/----
yıl ay gün

Hasta yaşı: ----/----
yıl ay

Değerlendirme tarihi: ----/----/----
yıl ay gün

Değerlendirenin adı: _____

Her zamanki durumuna göre MFM'in başında hastanın yorgunluğu (hastanın görüşü):

Zinde Her zamanki durumda Daha yorgun Çok daha yorgun

MFM nöromusküler hastalığı olan kişilerde motor fonksiyon yeteneğini ölçmek için MFM çalışma grubu tarafından geliştirilmiş ve geçerliliği yapılmış bir değerlendirme skalasıdır. Zaman içinde tekrarlandığında, MFM kişinin motor fonksiyon kabiliyetindeki değişimleri ölçer. Aşağıdaki puanlama skalası genel bir gösterge olarak hizmet etmelidir. Her bir madde için, puanlamada spesifik yönergeler verilmiştir; bu yönergelerin kullanımı emir kipi ile yapılır. Bu yönergeler kullanım kılavuzunda verilmiştir.

Puanlama Esasları

- 0 = İşlemi başlatamaz.
1 = İşlemi kısmen yapabilir
2 = Hareketi eksik yapar veya tamamlar fakat bozuk yapar (kompansatuar hareketler, yetersiz bir zaman aralığı için pozisyonun sürdürme, yavaşlık, kontrolsüz hareketler)
3 = İşlemi tamamen ve normal olarak yapar; hareket kontrollü, öğrenilmiş, yönetilir ve değişmez hızda yapılır.

Maddeler MFM 32 (6-60 yaş arası)



Maddeler MFM 20 (6 yaş altı çocuklar)

	D1	D2	D3
1. 😊 SIRTÜSTÜ, BAŞ ORTA HATTA: başını 5 saniye orta hatta tutar ve bir taraftan diğerine tamamen çevirir. açıklamalar:		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
2. SIRTÜSTÜ: başını kaldırır ve kaldırmış pozisyonu 5 saniye korur. açıklamalar:		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
3. 😊 SIRTÜSTÜ: tüm hareket boyunca ayak kaldırarak kalça ve diz 90°'den fazla fleksiyon yapar. açıklamalar: taraf: sağ: <input type="checkbox"/> sol: <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
4. 😊 SIRTÜSTÜ, BACAK, TESTİ YAPAN TARAFINDAN DESTEKLENİR: ayak plantar fleksiyondan, bacağın alt kısmına göre en az 90°'ye kadar dorsi fleksiyon yapar açıklamalar: taraf: sağ: <input type="checkbox"/> sol: <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
5. 😊 SIRTÜSTÜ: elini kaldırır ve karşı omuza götürür. açıklamalar: taraf: sağ: <input type="checkbox"/> sol: <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
6. 😊 SIRTÜSTÜ, BACAKLAR YARI FLEKSİYONDA, DİZ KAPAKLARI YUKARIYA BAKAR VE AYAKLAR MED ÜZERİNDE HAFİFÇE BİRBİRİNDEN AYRI DİNLENME POZİSYONUNDA: başlangıç pozisyonunu 5 saniye boyunca korur, sonra pelvisi kısmen kaldırır; lomber bölge, pelvis ve uyluklar aynı hizadadır ve ayaklar hafifçe ayırılır açıklamalar:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
7. 😊 SIRTÜSTÜ: yüzüstü pozisyona döner ve kolları gövde altından serbestleştirir. açıklamalar: taraf: sağ: <input type="checkbox"/> sol: <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
8. SIRTÜSTÜ: Koldan destek almadan oturur. açıklamalar:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
9. 😊 MET ÜZERİNDE OTURMA. kol ile destek almadan oturma pozisyonunu 5 saniye korur ve sonra 5 saniye boyunca iki el arasındaki teması korur. açıklamalar:		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
10. 😊 METE OTURUR, TENİS TOPU KİŞİNİN ÖNÜNE KONUR: kol ile destek olmadan öne uzanır, topa dokunur ve tekrar geri oturur. açıklamalar:		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
11. 😊 MET ÜZERİNDE OTURMA: kol ile destek almadan ayağa kalkar. açıklamalar:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		

Maddeler

	D1	D2	D3
12. 😊 AYAKTA DURMA: kol ile destek almadan, ayaklar hafifçe ayrı olarak sandalyeye oturur açıklamalar:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
13. SANDALYEDE OTURMA: kol ile destek almadan ve sandalyenin arkasına yaslanmadan, baş ve gövde orta hat pozisyonunda iken oturma pozisyonunu 5 saniye korur. açıklamalar:		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
14. 😊 BAŞ FLEKSİYONDA SANDALYE VEYA TEKERLEKLİ SANDALYEDE OTURMA: başı tam fleksiyon pozisyonunda kaldırır, sonra 5sn kaldırılmış olarak tutar, hareket ve tutma pozisyonu boyunca baş orta hat pozisyonundadır açıklamalar:		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
15. SANDALYEDE VEYA TEKERLEKLİ SANDALYEDE OTURMA, DİRSEKLER DIŞINDA ÖNKOLLAR MASADA: baş ve gövde orta pozisyonda iken, ellerini aynı anda baş üstüne yerleştirmesi açıklamalar:		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
16. SANDALYE VEYA TEKERLEKLİ SANDALYEDE OTURMA, KALEM MASA ÜZERİNDE: Gövde hareketi olmaksızın bir el ile kaleme ulaşır, hareketin sonunda dirseğin tam ekstansiyonu ile önkol ve el masadan kalkar açıklamalar: taraf: sağ: <input type="checkbox"/> sol: <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
17. SANDALYE VEYA TEKERLEKLİ SANDALYEDE OTURMA, MASA ÜZERİNDE 10 ADET BOZUK PARA: 20 saniye içinde 10 adet bozuk parayı başarıyla toplar ve bir elinde tutar açıklamalar: taraf: sağ: <input type="checkbox"/> sol: <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
18. 😊 SANDALYEDE VEYA TEKERLEKLİ SANDALYEDE OTURUR, BİR PARMAĞINI SABİTLENMİŞ BİR CD'NİN ORTASINA YERLEŞTİRİR: masadan el desteği olmadan aynı parmağı ile CD' nin kenarı çevresinde dolaşır. açıklamalar: taraf: sağ: <input type="checkbox"/> sol: <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
19. SANDALYEDE VEYA TEKERLEKLİ SANDALYEDE OTURUR, KALEM MASA ÜZERİNDE : kalemı alır ve çerçevenin içine üst ve alt çizgilerine değen tam boy süreklî halkalar serisi çizer. Deneme n° 1 <input type="text"/> Deneme n° 2 <input type="text"/> açıklamalar: taraf: sağ: <input type="checkbox"/> sol: <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
20. SANDALYEDE VEYA TEKERLEKLİ SANDALYEDE OTURUR, KÂĞIDI TUTAR: 4'e katlanmış kâğıdı kat kenarından başlayarak yırtar. açıklamalar:			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

	D1	D2	D3
21. 😊 SANDALYEDE VEYA TEKERLEKLİ SANDALYEDE OTURUR, TENİS TOPU MASA ÜZERİNDE: topu alır ve topu tutarken elini tam olarak çevirir. açıklamalar: taraf: sağ: <input type="checkbox"/> sol: <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
22. 😊 SANDALYE VEYA TEKERLEKLİ SANDALYEDE OTURUR, BİR PARMAK DİAGRAMIN MERKEZİNE YERLEŞTİRİLİR: parmağını kaldırır ve çizgilere değmeden diagrafdaki 8 resim üzerine başarıyla yerleştirir açıklamalar: taraf: sağ: <input type="checkbox"/> sol: <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
23. 😊 SANDALYE VEYA TEKERLEKLİ SANDALYEDE OTURUR, KOLLAR GÖVDE HİZASINDA: gövdeyi hareket ettirmeden iki önkolu ve/veya elleri aynı zamanda masa üzerine yerleştirilir. açıklamalar:		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
24. 😊 SANDALYEDE OTURUR: kollardan destek almadan ve ayaklar hafifçe birbirinden ayrı ayağa kalkar. açıklamalar:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
25. 😊 KOLLAR BİR ARAÇ ÜZERİNDE DESTEKLİ AYAKTA DURUR: kol ile destek almadan, ayaklar hafifçe ayrı, baş, gövde ve ekstremiteler orta hat pozisyonunda, 5 saniye ayakta durur. açıklamalar:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
26. KOLLAR BİR MATERYAL ÜZERİNDE DESTEKLİ AYAKTA DURUR: kol desteği olmadan, ayağını 10 saniye kaldırır. açıklamalar: destek tarafı: sağ: <input type="checkbox"/> sol: <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
27. 😊 AYAKTA DURUR: bir el ile desteksiz olarak yere dokunur ve tekrar ayağa kalkar. açıklamalar:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
28. DESTEKSİZ AYAKTA DURUR: her iki topuk üzerinde öne doğru 10 adım alır. açıklamalar:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
29. DESTEKSİZ AYAKTA DURUR: çizgi üzerinde öne doğru 10 adım alır. açıklamalar:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
30. 😊 DESTEKSİZ AYAKTA DURUR: 10 metre koşar. açıklamalar:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
31. TEK AYAK ÜZERİNDE DESTEKSİZ DURUR: olduğu yerde 10 kez hoplar. açıklamalar: taraf: sağ: <input type="checkbox"/> sol: <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
32. 😊 DESTEKSİZ AYAKTA DURMA: kol ile destek almadan sırayla iki kez çömelir ve tekrar ayağa kalkar. açıklamalar:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
	D1=	D2=	D3=

EK 10. 6 Dakika Yürüme Testi ve Süreli Performans Testleri

6 dakika yürüme testi	Test öncesi	Test sonrası
Nabız (atım/dk)		
6 dak. yürünen toplam mesafe: (metre)		
Düşme süresi: (sn) (çocuğun kaçınıcı saniyede düştüğünü not ediniz)		
Düştüğü ana kadar yürünen mesafe: (metre)		
6 dakikadan önce durdu mu ya da ara verdi mi? Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>		
Nedenini işaretleyiniz: Angina <input type="checkbox"/> Yorgunluk <input type="checkbox"/> Baş dönmesi <input type="checkbox"/> Ağrı <input type="checkbox"/> Kooperasyon eksikliği <input type="checkbox"/> Düşme <input type="checkbox"/> İsteksizlik <input type="checkbox"/>		

Mesafe	Zaman	Mesafe	Zaman
25m -1.tur		500 m-20.tur	
50 m -2.tur		525 m-21.tur	
75 m -3.tur		550 m-22.tur	
100 m -4.tur		575 m-23.tur	
125 m -5.tur		600 m-24.tur	
150 m -6.tur		625 m-25.tur	
175 m -7.tur		650 m-26.tur	
200 m -8.tur	/	675 m-27.tur	
225 m-9.tur		700 m-28.tur	
250 m-10.tur		725 m-29.tur	
275 m-11.tur		750 m-30.tur	
300 m-12.tur		775 m-31.tur	
325 m-13.tur		800 m-32.tur	
350 m-14.tur		825 m-33.tur	
375 m-15.tur		850 m-34.tur	
400 m-16.tur		875 m-35.tur	
425 m-17.tur		900 m-36.tur	
450 m-18.tur		925 m-37.tur	
475 m-19.tur		950 m-38.tur	

Süreli Performans Testleri

Testler	Süre (sn)
10 metre yürüme	
Sırtüstü yatıştan ayağa kalkma (Gowers' belirtisi)	
4 basamak çıkma	
4 basamak inme	
Sağ bacak üstünde durma	
Sol bacak üstünde durma	

EK 11. Orijinallik Ekran Çıktısı

DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ'Lİ ÇOCUKLARIN NÖROPSİKOLOJİK PROFİLLERİNİN BELİRLENMESİ VE MOTOR FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI			
ORJİNALLİK RAPORU			
% 9	% 8	% 4	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı		% 2
2	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı		% 2
3	openaccess.hku.edu.tr İnternet Kaynağı		% 1
4	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı		% 1
5	Savaş, Dilan. "Üst Ekstremitte Kısa Anketi'nin Türkçe'ye Uyarlanması, Duchenne Muskuler Distrofi Tanılı Hastaların Üst Ekstremitte Fonksiyonu ile Üst Ekstremitte Ağrısı ve Kas Sertliği Arasındaki İlişkinin İncelenmesi", Dokuz Eylul Üniversitesi (Turkey), 2024 Yayın		<% 1
6	Esra Aldırmaz, Numan Bulut, Öznur Yılmaz, İpek Alemdaroğlu-Gürbüz. "Cognitive and emotional-behavioural outcomes of Turkish		<% 1

EK 12. Dijital Makbuz



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Esra Aldırmaz
Ödev başlığı: Tezler
Gönderi Başlığı: DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİLİ ÇOCUKLARIN NÖROPSİK...
Dosya adı: ESRA_TEZ_18.09.2024.docx
Dosya boyutu: 7.12M
Sayfa sayısı: 98
Kelime sayısı: 23,396
Karakter sayısı: 162,413
Gönderim Tarihi: 19-Eyl-2024 11:27ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2436603180

125
DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİLİ ÇOCUKLARIN NÖROPSİK...

DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİLİ ÇOCUKLARIN NÖROPSİK...
DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİLİ ÇOCUKLARIN NÖROPSİK...
DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİLİ ÇOCUKLARIN NÖROPSİK...

DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİLİ ÇOCUKLARIN NÖROPSİK...

DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİLİ ÇOCUKLARIN NÖROPSİK...

DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİLİ ÇOCUKLARIN NÖROPSİK...

Copyright 2024 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.

9. ÖZGEÇMİŞ

