

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

**DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİLİ ÇOCUKLARDA
AEROBİK EĞİTİMİN KASIN MİMARİ ÖZELLİKLERİ VE
MOTOR FONKSİYONLARA ETKİSİ**

Uzm. Fzt. Numan BULUT

**Nöroloji Fizyoterapistliği Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2021**

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

**DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİLİ ÇOCUKLARDA
AEROBİK EĞİTİMİN KASIN MİMARİ ÖZELLİKLERİ VE
MOTOR FONKSİYONLARA ETKİSİ**

Uzm. Fzt. Numan BULUT

**Nöroloji Fizyoterapistliği Programı
DOKTORA TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Aynur Ayşe KARADUMAN

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Haluk Aydın TOPALOĞLU

ANKARA

2021

ONAY SAYFASI

YAYINLAMA 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.

- o 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 6 ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

21 / 01 / 2021

(İmza)

Numan Bulut

⁽¹⁾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 danışmanının 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 internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulgular içeren tezler hakkında tez danışmanının 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 danışmanının 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. Aynur Ayşe KARADUMAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

(İmza)
Uzm. Fzt. Numan Bulut

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, yürütülmesi, sonuçların yorumlanması ve yazılması konusundaki katkılarının yanı sıra akademik hayatım boyunca bilgi ve becerilerini esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam sayın Prof. Dr. Aynur Ayşe KARADUMAN'a;

Tezimin bütün aşamalarında verdiği değerli katkılarının yanı sıra akademik gelişimime verdikleri destekten dolayı değerli ünite hocalarım sayın Prof. Dr. Öznur YILMAZ ve Doç. Dr. İpek GÜRBÜZ'e;

Tezimin yürütülebilmesi için fakültemizin tüm imkanlarını sağlayan dekan vekilimiz sayın Prof. Dr. F. Gül YAZICIOĞLU'na;

Tezimin hastalarının sağlanmasında desteklerini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Haluk Aydın TOPALOĞLU'na;

Tezimin ultrasonografik verilerinin elde edilmesi, sonuçların yorumlanmasının yanı sıra makale yazımı konusundaki değerli katkılarından dolayı sayın Prof. Dr. Levent ÖZÇAKAR'a;

Tezimin kas aktivasyon verilerinin elde edilmesi, analizleri ve yorumlanması konusunda bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Semra TOPUZ ve Uzm. Fzt. Ali İmran YALÇIN'a;

Tezimin gerçekleştirilmesini kolaylaştıran ve yardımlarını esirgemeyen yol arkadaşlarım sayın Uzm. Fzt. Güllü AYDIN YAĞCIOĞLU ve Uzm. Fzt. Fatma UĞUR'a;

Eğitim hayatım boyunca desteğini her zaman hissettiğim sevgili babam, annem ve kardeşlerime;

Her şartta yanımda olan sevgili eşim Ayşe KARACA BULUT'a ve varlığı ile her anı renklendiren sevgili oğlum Ömer Taha BULUT'a

Çalışmaya katılan değerli hastalarımız ve ailelerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimim boyunca TÜBİTAK 2211-A Yurtiçi Doktora Burs Programı kapsamında destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu, Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı'na içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Bulut, N. Duchenne Musküler Distrofili Çocuklarda Aerobik Eğitimin Kasın Mimari Özellikleri ve Motor Fonksiyonlara Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Nöroloji Fizyoterapistliği Programı Doktora Tezi, Ankara, 2021. Çalışmanın amacı Duchenne Musküler Distrofide (DMD) çocuklar ile tipik gelişim gösteren yaşlılarını kasın mimari özellikleri ve motor fonksiyonlar açısından karşılaştırmak ve DMD’de aerobik eğitimin bu parametreler üzerine etkisini araştırmaktı. Ondokuz DMD’li çocuk ve 5 tipik gelişim gösteren yaşlı çalışmaya dahil edildi. DMD’li çocuklar rastgele iki gruba ayrıldı. Tedavi grubuna (n=10, yaş=7,93±1,02 yıl, VKİ=16,33±1,92 kg/m²) ev programına ek olarak 12 haftalık aerobik eğitim verildi. Kontrol grubu (n=9, yaş=9,02±1,45 yıl, VKİ=18,27±1,64 kg/m²) ise yalnızca ev programına devam etti. Çalışmada kas kalınlığı ve pennasyon açısı gibi kasın mimari özellikleri kas ultrasonu ile değerlendirildi. Ayakta durma esnasındaki kas aktivasyonları yüzeysel elektromiyografi ile belirlendi. Kas kuvveti miyometrik kas testi ile ölçüldü. Motor fonksiyon ve performansları; motor fonksiyon ölçümü (MFM), 6 dakika yürüme testi (6 DYT) ve süreli performans testleri ile değerlendirildi. DMD’li çocuklarla karşılaştırıldığında tipik gelişim gösteren çocukların daha ince kas kalınlığına, daha düşük kas aktivasyonu ve daha yüksek motora sahip olduğu belirlendi (p<0,05). Başlangıçta her iki grubun ölçüm parametreleri arasında fark yoktu (p>0,05). Tedavi grubunda alt ekstremite proksimal kas kuvveti, MFM skoru ve 6 DYT mesafesinde gelişme gözlemlendi (p<0,05). Kontrol grubunda ise 6 DYT testindeki düşüş (p=0,002) dışında diğer parametrelerde tedavi öncesine göre fark yoktu (p>0,05). Sonuç olarak, DMD’de aerobik eğitimin motor fonksiyonlar ve kas kuvvetini artırmada etkili olduğu ve ev programına ek olarak uygulanacak aerobik eğitimin hastaların tedavi protokolünde önemli bir unsur olduğunu ortaya konuldu.

Anahtar Kelimeler: Duchenne Musküler Distrofi, aerobik eğitim, kas ultrasonu, kas aktivasyonu, motor fonksiyon.

Yazar, doktora eğitim süresi boyunca TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

Bulut, N. The effect of aerobic training on muscle architecture properties and motor functions in children with Duchenne Muscular Dystrophy, Hacettepe University Graduate School Health Sciences Programme of Neurology Physiotherapy Doctor of Philosophy Thesis, Ankara, 2021. The aim of this study was to compare children with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) and their typically developing peers in terms of muscle architecture properties and motor functions and to investigate the effect of aerobic training on these parameters in DMD. The nineteen children with DMD and 5 typically developing peers were included in this study. Children with DMD were randomly divided into two groups. The treatment group (n=10, age=7.93±1.02 years, BMI=16.33±1.92 kg/m²) was performed the 12-week aerobic training in addition to the home exercise program. The control group (n=9, age=9.02±1.45 years, BMI=18.27±1.64 kg/m²) continued only the home exercise program. Muscle architecture properties such as muscle thickness and pennation angle were evaluated with muscle ultrasound. Muscle activations during standing was determined with surface electromyography. Muscle strength was measured by myometric muscle test. Motor function and performances were assessed with motor function measure (MFM), 6 minute walk test (6MWT) and timed performance tests. It was determined that typically developing children had thinner muscle thickness, lower muscle activation and higher motor function by comparison with DMD (p<0.05). There was no difference between the measurement parameters of both groups at baseline (p>0.05). The significant improvements were observed in lower extremity proximal muscle strength, MFM and 6MWT in the treatment group (p<0.05). In the control group, there was no significant difference (p>0.05) in other parameters except for the decrease in 6MWT tests (p=0.002). As a result, it was revealed that aerobic training in DMD is effective in increasing motor function and muscle strength, and aerobic training to be applied in addition to the home program is an important element in the treatment protocol.

Key words: Duchenne Muscular Dystrophy, aerobic training, muscle ultrasound, muscle activation, motor function.

The author has been supported by TUBITAK throughout his doctorate process.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	
iiiError! Bookmark not defined.	
YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLOLAR	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Duchenne Musküler Distrofi	3
2.2. Patofizyoloji	3
2.3. Tanı	4
2.4. Klinik Bulgular	5
2.4.1. Nöromusküler Bulgular	5
2.4.2. Ortopedik Bulgular	7
2.4.3. Respiratuar Bulgular	7
2.4.4. Kardiyak Bulgular	8
2.4.5. Kognitif Bulgular	8
2.5. Duchenne Musküler Distrofi’de Değerlendirme	9
2.5.1. Nöromusküler Değerlendirme	9
2.5.2. Ortopedik Değerlendirme	12
2.5.3. Pulmoner Değerlendirme	13
2.5.4. Kardiyak Değerlendirme	13
2.5.5. Kognitif Değerlendirme	14
2.6. Duchenne Musküler Distrofi’de Tedavi	14
2.6.1. Nöromusküler Tedavi	14
2.6.2. Ortopedik Tedavi	16
2.6.3. Pulmoner Tedavi	17
2.6.4. Kardiyak Tedavi	18
2.6.5. Kognitif, Nöropsikolojik ve Nörodavramşsal Tedavi	18
2.6.6. Güncel Tedaviler	19
3. BİREYLER VE YÖNTEM	20
3.1. Bireyler	20

3.2. Yöntem	21
3.2.1. Demografik ve Fiziksel Özellikler	23
3.2.2. Fonksiyonel Seviye Değerlendirmesi	23
3.2.3. Postür ve Kısalık Değerlendirmesi	23
3.2.4. Ultrasonografik Değerlendirme	24
3.2.5. Kas Aktivasyon Değerlendirmesi	25
3.2.6. Motor Fonksiyon ve Performans Değerlendirmesi	28
3.3. Tedavi Protokolü	29
3.4. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	33
4.1. Çocukların Tanımlayıcı Özellikleri	33
4.2. Başlangıç Değerlendirme Sonuçlarının Karşılaştırılması	34
4.3. Grupların Eğitim Öncesi ve Sonrası Değerlendirme Sonuçlarının Grup-İçi Karşılaştırılması	38
4.3.1. Ultrasonografik Sonuçlar	38
4.3.2. Kas Aktivasyon ve Kuvveti Sonuçları	39
4.3.3. Motor Fonksiyon ve Performans Sonuçları	41
4.4. Grupların Eğitim Öncesi ve Sonrası Değerlendirme Sonuçlarının Gruplar-Arası Karşılaştırılması	42
4.4.1. Ultrasonografik Sonuçlar	42
4.4.2. Kas Aktivasyon ve Kuvvet Sonuçları	44
4.4.3. Motor Fonksiyon ve Performans Sonuçları	46
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	59
7. KAYNAKLAR	61
8. EKLER	
EK-1. Etik Kurul Onayı	
EK-2: Sağlık Bakanlığı Onayı	
EK-3: Olgu Değerlendirme Formu (Duchenne Musküler Distrofili çocuklar için)	
EK-4: Olgu Değerlendirme Formu (Tipik gelişim gösteren çocuklar için)	
EK-5: Dijital Makbuz	
EK-6: Orjinallik Ekran Çıktısı	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Dağılım yüzdesi
°	Derece
6 DYT	6 dakika yürüme testi
ACEIs	Anjiyotensiyon-dönüştürücü enzim inhibitörler
ADHD	Dikkat eksikliği/Hiperaktivite bozukluğu
ALT	Alanin aminotransferaz
ARBs	Anjiyotensiyon II reseptör blokerleri
AST	Aspartat aminotransferaz
BMD	Becker Musküler Distrofi
CAPE	Çocukların Katılım ve Haz Değerlendirmesi
CHQ	Çocuk Sağlık Anketi
CK	Kreatin kinaz
cm	Santimetre
CMT	Charcot Marie Tooth
D	Dominant
DMD	Duchenne Musküler Distrofi
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
FEV1	Birinci saniyedeki ekspiratuar hacim
FSHD	Fasioskapulohumeral Musküler Distrofli
FU	Fasikül uzunluğu
FVC	Zorlu vital kapasite
GAS	Görsel analog skalası
IASP	Ağrı Çalışmaları Uluslararası Birliği
KAFO	Diz-ayak bileği-ayak ortezi
Kg	Kilogram
KK	Kas kalınlığı
KMD	Konjenital Musküler Distrofi
m	Metre
MEP	Maksimal ekspiratuar basınç
MFM	Motor Fonksiyon Ölçümü

MIP	Maksimal inspiratuar basınç
MLPA	Multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MVIC	Maksimum istemli izometrik kasılma
n	Örneklem sayısı
ND	Non-dominant
NMH	Nöromusküler Hastalıklar
nNOS	Nöronal nitrik oksit sentez
NSAA	North Star Ambulasyon Değerlendirmesi
NYPDY	New York Postür Değerlendirme Yöntemi
Ort	Ortalama
PA	Pennasyon açısı
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PedsQL	Pediyatrik Yaşam Kalitesi Ölçüm Envanteri
PEF	Tepe ekspiratuar akım
PODCI	Pediyatrik Veri Toplama Aracı
PUL	Üst Ekstremitte Performansı
SF-36	Kısa Form-36
SMA	Spinal Musküler Atrofi
SNIP	Sniff nazal inspiratuar basınç
SP	Serebral Palsi
SS	Standart sapma
VADs	Ventriküler asistif cihazlar
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WHOQOL-BREF	Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Kısa Formu
yEMG	Yüzeyel elektromiyografi

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
3.1.	Çalışmanın akış çizelgesi	22
3.2.	Medial gastroknemius ultrasonografik ölçümü	25
3.3.	Vastus lateralis kasına ait elektrot yerleşimi	26
3.4.	Kalça ekstansör kas kuvvet ölçümü	28
3.5.	Aerobik eğitim uygulama şekli	31
4.1.	Dominant medial gastroknemius kas kalınlığının eğitim sonrası değişimi	43
4.2.	Dominant medial gastroknemius % MVIC değerlerinin eğitim sonrası değişimi	44
4.3.	Dominant diz ekstansör kas kuvvetinin eğitim sonrası değişimi	45
4.4.	Altı dakika yürüme test mesafesinin 12 haftalık eğitim sonrası değişimi	46

TABLOLAR

Tablo

	Sayfa	
3.1.	Elektrot yerleşim yerleri	26
4.1.	Demografik özellikler	33
4.2.	Kas Kısalık Sonuçları	34
4.3.	Başlangıç ultrasonografik ölçüm sonuçları	35
4.4.	Ayakta durma esnasındaki kas aktivasyonlarının (% MVIC) başlangıç değerleri	36
4.5.	Alt ekstremite kas kuvvetinin başlangıç değerlerinin karşılaştırılması	36
4.6.	Motor fonksiyon parametrelerinin başlangıç değerlerinin karşılaştırılması	37
4.7.	Çocukların başlangıç süreli performans test sonuçları	37
4.8.	Tedavi ve kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası ultrasonografik ölçüm sonuçlarının değişimi	39
4.9.	Tedavi ve kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası ayakta durma esnasındaki kas aktivasyonlarının değişimi	40
4.10.	Tedavi ve kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası alt ekstremite kas kuvvetlerinin değişimi	40
4.11.	Tedavi ve kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası kaba motor fonksiyonlarının değişimi	41
4.12.	Tedavi ve kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası motor performansların değişimi	42
4.13.	Tedavi ve kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası ultrasonografik ölçüm sonuçlarındaki değişimlerin karşılaştırılması	43
4.14.	Tedavi ve kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası kas aktivasyon değişimlerinin karşılaştırılması	44
4.15.	Tedavi ve kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası alt ekstremite kas kuvvetindeki değişimlerin karşılaştırılması	45
4.16.	Tedavi ve kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası kaba motor fonksiyon değişimlerinin karşılaştırılması	46
4.17.	Tedavi ve kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası motor performans değişimlerinin karşılaştırılması	47

1. GİRİŞ

Duchenne Musküler Distrofi (DMD), canlı erkek doğumda 1/3600-9300 prevelansı ile çocukluk çağında en sık görülen nöromusküler hastalıktır (1, 2). Distrofin proteinin üretilmemesine bağlı kas dokusunun yağ ve bağ dokusuna dönüşmesi sonucu ortaya çıkmaktadır (3). Bu hastalık erken yaşlardan itibaren proksimal kas zayıflığı ve fonksiyonel becerilerin kaybı ile karakterizedir (4). DMD'de erken dönemden itibaren parmak ucu yürüme, zıplama ve koşmada zorluk, çabuk yorulma, sık düşme ve Gowers manevrası gözlenmektedir. Çocuklara fiziksel aktivitelerde tipik gelişim gösteren yaşlılarından net olarak ayrıldığı 5 yaş civarında genellikle tanı konulmaktadır (5). Proksimal ve gövde kas zayıflığı ile ortalama 12 yaş civarında çocuklar ayakta durma yeteneğini kaybederek tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelmektedir (6). Alt ekstremite proksimal ve gövde kas zayıflığını ilerleyen dönemlerde üst ekstremite ve distal kas zayıflığı takip etmektedir. Üst ekstremite fonksiyonlarının etkilenmesine bağlı olarak çocuklar günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı hale gelmektedir (7). Hastalar respiratuar ve kardiyak komplikasyonlar sonucunda genellikle yaşamlarının ikinci dekatında hayatını kaybeder (8).

Hastalığın kesin bir tedavisi olmamasına rağmen semptomatik tedavilerle hastalık semptomlarının azaltılması, yaşam kalitesinin geliştirilmesi ve yaşam süresinin uzatılması amaçlanmaktadır (9). Son yıllarda medikal tedavi seçenekleri artmasına rağmen DMD geni tam olarak restore edilememektedir ve kas zayıflığını azaltıcı, mobilizasyonu artırıcı, kemik yapıyı olumlu etkileyici ve proksimal stabilizasyonu geliştirici yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Uluslararası rehberlere göre, fiziksel inaktivitenin neden olduğu sekonder komplikasyonlardan korunmak için submaksimal düzeyde aerobik egzersizler önerilmektedir (9). Becker Musküler Distrofi (BMD)'de haftada 3 kez 12 haftalık aerobik eğitimin kas kuvveti ve motor fonksiyonları geliştirdiği ifade edilmiştir (10). DMD'li hastalarda yapılan yardımcı bisiklet ergometre eğitiminin fonksiyonel kötüleşmeyi geciktirdiği gösterilmiştir (11).

DMD'de uygulanan müdahalenin doğruluğu kadar uygun değerlendirme parametresinin belirlenmesi de önemlidir. Altı dakika yürüme testi, fonksiyonel skalalar, süreli performans testleri ve kas kuvvet değerlendirmeleri DMD'li

hastalarda sıklıkla tercih edilen sonuç ölçümleridir (12, 13). Bu sonuç ölçümleri klinik olarak anlamlı ve ailelere hemen sonuç verme özelliğine sahip olmasına rağmen özellikle hastalığın erken döneminde hassasiyeti limitli ve tavan etkisine de sahip olabilmektedir (14). Ayrıca bu çocuklarda görülen kognitif ve davranışsal bozukluklar (15), fiziksel ve fonksiyonel kapasitenin tam olarak ölçülmesini zorlaştırmaktadır. Bu dezavantajları ortadan kaldıran kas ultrasonu gibi kas görüntüleme yöntemleri; hızlı, ağrısız ve herhangi bir sedasyon veya analjezi gerektirmemesi nedeniyle çocuklarda kolaylıkla uygulanmaktadır (16). Niceliksel kas ultrasonu ile DMD'li çocuklarda kas içi yağ ve bağ doku infiltrasyonunun belirteci olan kas ekojenite oranı belirlenerek tipik gelişim gösteren yaşlıları ile ayrımı ve hastalığın prognozu hakkında bilgi verilmektedir (17). Fakat literatürde bu hastalık grubunda pennasyon açısı, fasikül uzunluğu ve kas kalınlığı gibi kasın mimari özelliklerine ait kısıtlı çalışma bulunmakla birlikte (18) erken dönemde submaksimal düzey aerobik eğitimin kasın mimari özelliklerine etkisini ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmanın amacı DMD'li çocuklar ile tipik gelişim gösteren yaşlılarını kasın mimari özellikleri ve motor fonksiyonlar açısından karşılaştırmak ve DMD'li çocuklarda aerobik eğitimin bu parametreler üzerine etkisini araştırmaktır.

Çalışma için belirlenen hipotezler aşağıda sıralanmıştır;

Hipotez 1

H₀: Kasın mimari özellikleri ve motor fonksiyonlar açısından DMD'li çocuklar ile tipik gelişim gösteren yaşlıları arasında fark yoktur.

H₁: Kasın mimari özellikleri ve motor fonksiyonlar açısından DMD'li çocuklar ile tipik gelişim gösteren yaşlıları arasında fark vardır.

Hipotez 2

H₀: DMD'li çocuklarda ev programına ek olarak uygulanan 12 haftalık aerobik eğitim ve yalnızca ev programının kasın mimari özellikleri ve motor fonksiyonlar üzerine etkileri benzerdir.

H₁: DMD'li çocuklarda ev programına ek olarak uygulanan 12 haftalık aerobik eğitim ve yalnızca ev programının kasın mimari özellikleri ve motor fonksiyonlar üzerine etkileri farklıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Duchenne Musküler Distrofi

Duchenne Musküler Distrofi, progresif kas harabiyeti ile karakterize X'e bağlı resesif geçiş gösteren bir hastalıktır (19). Yaklaşık 1/3600-9300 canlı erkek doğum prevelansı ile en yaygın nöromusküler hastalıklardandır (1, 2). DMD'li çocuklar genellikle doğumda asemptomatik iken tipik gelişim gösteren yaşlıları ile karşılaştırıldığında yaşamlarının ilk yıllarından itibaren motor gelişim basamaklarında gecikme gözlenmektedir (20-22). Özellikle proksimal kas zayıflığı ve kas harabiyetine bağlı olarak hastalık hızlı bir şekilde ilerler (4). Kas harabiyeti doğumdan itibaren serum kreatin kinaz (CK) seviyesinin yükselmesine neden olmaktadır (8). DMD'de erken dönemden itibaren parmak ucu yürüme, zıplama ve koşmada zorluk, çabuk yorulma, sık düşme ve Gowers manevrası gözlenmektedir. Fiziksel aktivitelerde tipik gelişim gösteren yaşlılarından net olarak ayrıldığı 5 yaş civarında genellikle tanı konulmaktadır (5, 23). Etkilenmiş çocuklar, 12 yaş civarında yürüme becerilerini kaybeder ve nöromusküler skolyoz, eklem kontraktürleri, osteoporoz, kısıtlayıcı akciğer hastalıkları, uyku apnesi, kardiyomiyopati ve psikolojik problemler gibi birçok sistemik komplikasyonları deneyimler (6, 24, 25). Hastalar arasında başlangıç yaşı ve hastalığın ilerleme hızı oldukça değişkendir. Hastalar respiratuar ve kardiyak komplikasyonlara bağlı olarak genellikle yaşamlarının ikinci dekatında hayatını kaybeder (8, 26, 27).

2.2. Patofizyoloji

Distrofin olarak isimlendirilen membran proteininin üretiminden sorumlu DMD genindeki mutasyon sonucu hastalık ortaya çıkmaktadır (3). DMD, insan genomunda yer alan en büyük genlerden biri olarak kabul edilir ve X kromozomun kısa kolunda yer almaktadır (3, 28). DMD geninin uzunluk ve konumu nedeniyle mutasyon oluşma ihtimali yüksektir (29). DMD vakalarının %60'ında delesyon, %6'sında duplikasyon ve geri kalanlarında ise küçük veya nokta mutasyonlarla karşılaşılmaktadır (30). Distrofin proteini, distrofin-glikoprotein kompleksinin bir parçasıdır (31). Distrofin, aktini hücre dışı matrikse bağlayarak kas kasılma ve gevşeme döngüsü sırasında mekanik destek ve membran stabilizasyonu sağlar (32).

DMD'de olduğu gibi distrofin üretiminin olmadığı hastalıklarda kas lifleri mekanik strese maruz kalarak yırtılmaya ve parçalanmaya karşı savunmasız hale gelir, bu da dejenerasyona neden olur (33). Ayrıca distrofinin üretilmemesi kan akımının düzenlenmesinde rol oynayan nitrik oksit sentezinde katalizör rol oynayan distrofin-glikoprotein komplekste yer alan nöronal nitrik oksit sentez (nNOS) enziminin mekanizmasında bozulmaya yol açar. nNOS kaybı kan akımının azalmasına yol açarak fonksiyonel iskemiye ve yorgunluğa neden olmaktadır. Ek olarak distrofinin merkezi sinir sisteminde rol oynayan izoformları ve nöromusküler kavşaktaki rollerini gösteren güncel çalışmalarda bu yapının bozulmasının kognitif problemlere ve yorgunluğa neden olduğu da ifade edilmiştir (34).

2.3. Tanı

Zamanında ve doğru bir tanılama hastalığın yönetiminde çok önemli bir yere sahiptir. DMD'de tanılama süreci kas zayıflığı, Gowers' işareti, merdiven çıkmada zorluk ve parmak ucu yürüme gibi semptomların ortaya çıktığı erken çocukluk döneminde başlar. Ayrıca motor fonksiyonlarda gecikme veya artmış serum CK, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri tanılama için kritik verilerdendir. Genetik uzmanı ile çocuk nöroloji ekibine hızlı yönlendirme ile tanılamamanın gecikmesinin önüne geçilebilir (35). Hastaların yaklaşık %70'inde DMD geninde tek veya çoklu delesyon veya duplikasyon gözlemlendiği için DMD gen testleri ilk tercih edilen yöntemdir. Son yıllarda yalnızca delesyonları tanılamada kullanılan çoklu polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testlerinin yerine her iki mutasyonu belirlemede daha etkili olan multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) yöntemi kullanılmaktadır (36). Eğer test sonucunda delesyon veya duplikasyon negatif ise diğer mutasyonların (nokta mutasyon, küçük delesyon ve duplikasyon vb.) belirlenmesi için genetik sekanslama kullanılmaktadır (37). Fakat genetik sekanslama ile de hastalığın klinik tanısı doğrulanmıyorsa son olarak kas biyopsisi tercih edilmektedir (38).

DMD'li hastanın aile üyelerinin hastalığın taşıyıcısı olup olmadıklarını belirlemek için genetik danışmanlık almaları gerekmektedir. Taşıyıcılık testi genetik olarak tanılanmış DMD'li bireyin kadın akrabaları için tavsiye edilmektedir. Kadın taşıyıcılarda da medikal değerlendirme ve takibe ihtiyaç duyulmaktadır (39).

İlk olarak 1970'lilerde CK ölçümleri ile yenidoğan taramalarının DMD'de uygulanabilir olduğu gösterilmiştir (40). Son yıllarda hem CK hem de genetik testler ile doğrulanan yenidoğan tarama yöntemleri raporlanmıştır (2). Yenidoğan taramasına olan ilginin artması semptomlar başlamadan önce hastalarda tedaviye erken ulaşma şansını ve tedavilerin etkinliğini artırmaktadır (41, 42).

2.4. Klinik Bulgular

DMD'de temel bulgu proksimal kas zayıflığı olmakla birlikte doğumdan itibaren doğru tanılamaya götürecektir birçok klinik bulgu raporlanmıştır.

2.4.1. Nöromusküler Bulgular

Kas zayıflığı genellikle bilateral ve simetrikdir. Hastalığın erken döneminde alt ekstremitte kasları üst ekstremitte kaslarına göre proksimal kaslar ise distal kaslara göre daha çok etkilenir. Erken dönemde latissimus dorsi, pektoralis majör kasının sternokostal başı, brakioradialis, biceps, triceps, iliopsoas, gluteal kaslar ve kuadriseps femoris en fazla etkilenen kaslardandır. Kas zayıflığı oldukça karakteristiktir. Örneğin, kuadriseps kası hamstring kasından, triceps kası biceps kasından, el bileği ekstansör kasları el bileği fleksör kaslarından, boyun fleksör kasları boyun ekstansör kaslarından ve dorsifleksörler plantar fleksörlerden daha çok etkilenir.

DMD'li çocuğa sahip bazı anneler, çocuklarının doğumda veya yenidoğan döneminde 'gevşek' bir tonusa sahip olduğunu ifade etmektedir. Gevşek tonus ile sıklıkla karşılaşılmadığından Spinal Musküler Atrofi (SMA) ve Konjenital Musküler Distrofi (KMD) gibi nöromusküler hastalıklar (NMH) ile karıştırılacağı için ileri tetkiklerin yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Çocukların yaşları ilerledikçe motor gelişim basamaklarında gerilikler ortaya çıkmaktadır. En yaygın olarak yürümede gecikme gözlenmektedir (23). DMD'li çocukların yürüme yaşlarının kaydedildiği bir çalışmada çocukların yaklaşık %56'sının üst sınır olarak kabul edilen 18 aydan sonra yürüme becerilerini kazandıkları ifade edilmiştir (39). Genellikle iki yaşlarından sonra merdiven çıkma, zıplama ve koşmada zorlanma gibi problemler aileler tarafından ifade edilmektedir (5). Ek olarak aşil tendon kontraktürlerine bağlı olarak parmak ucu yürüme ve waddling yürüyüş gözlenmektedir. Hastalığın erken

döneminden itibaren alt ekstremitte proksimal kas zayıflığı, anterior pelvik tilt ve progresif lumbal lordoza neden olmaktadır. Kas zayıflığının ilerleyişi devam eder ve 12 yaş civarında yürüme becerileri kaybedilmektedir. Üst ekstremitte fonksiyonların kaybı bu dönemden daha belirgin bir hal alır ve günlük yaşam aktivitelerinde zorluklar yaşanmaktadır (43).

Hastalığın erken döneminde en belirgin özelliklerinden birisi de alt baldır kaslarındaki pseudohipertrofidir. Genellikle dokunulduğunda ele gelen sertlik ve şişlik hissi olarak tarif edilmektedir. Kas dokusunun yağ ve bağ dokuya dönüşümü bu semptomu ortaya çıkarmaktadır. Seksen dokuz DMD'li çocuk ile yapılan bir çalışmada çocukların % 96'sında pseudohipertrofi olduğu belirtilmiştir (39). Alt baldır kaslarının yanı sıra masseter, deltooid, serratus anterior ve kuadriseps femoris kaslarında da pseudohipertrofi görülmektedir. Hastalığın ilerleyen döneminde gözlemlenen dilde pseudohipertrofi, yutma problemlerinin ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (39).

Ağrı, NMH'de belirgin bir semptom olarak görülmezken son yıllarda artan çalışmalarla kronik ağrının birçok nöromusküler hastalıkta değişen prevalansta görülen bir semptom olduğu raporlanmıştır (44). NMH'de ağrının nedenleri arasında şiddetli kontraktür, osteoporoz, vertebra kırıkları, ortopedik cerrahi ve kasın aşırı kullanımı gibi birçok faktör gösterilmektedir (24, 45). Yetişkin NMH'li bireylerde yapılan çalışmalarda % 60'dan daha yüksek oranda ağrı raporlanmıştır (46). Tipik gelişim gösteren çocuklara kıyasla NMH'li çocuklarda tekrarlayan ağrı daha düşük yaşam kalitesi, artan psikolojik problemler ve önemli aktivite kısıtlılıkları ile ilişkilidir (47).

Yorgunluk; mental, fiziksel veya hem mental hem de fiziksel sistemlerdeki enerji eksikliği, zayıflık ve tükenmişlik olarak tanımlanmaktadır (44). Yorgunluğun patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte DMD'de kas zayıflığı yorgunluğun birincil nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir. DMD'li çocuklarda yorgunluk egzersiz ve aktivitelerinin kısıtlanmasına neden olmaktadır. DMD'li çocuklar ve ergenlerde yorgunluk, yaşam kalitesinin en önemli belirleyicilerinden birisidir.

2.4.2. Ortopedik Bulgular

NMH'de kontraktürlerin patogenezi incelendiğinde kas zayıflığına bağlı azalmış normal eklem hareket açıklığı, statik pozisyonlar, agonist-antagonist kas dengesizliği ve kasta fibrotik değişimler gibi birçok faktör ile ilişkilendirilmiştir (48). DMD ve BMD gibi distrofinopatilerde en sık görülen ayak bileği plantar fleksiyon, diz fleksiyon, kalça abduksiyon, dirsek fleksiyon ve el bileği fleksiyon kontraktürleridir (49). İlk olarak ayak bileği plantar fleksiyon kontraktürü gelişmekte ve DMD'li çocuklarda erken dönemde sık düşme şikayetine neden olabilmektedir. Alt ekstremitte proksimal kontraktürleri ambulatuvar dönemde nadir olarak gözlenmektedir fakat tekerlekli sandalyeye geçişten sonra prevelansı artmaktadır. Tekerlekli sandalyede uzun süreli statik pozisyonlara bağlı olarak hastalığın geç dönemlerinde üst ekstremitede dirsek fleksiyon, ön kol pronasyon ve el bileği fleksiyon kontraktürleri ortaya çıkmaktadır (48).

Ambulasyon kaybı sonrası herhangi bir müdahalede bulunulmaz ise DMD'li çocuklarda %90'a varan oranlarda skolyoz gelişmektedir. DMD'de genellikle 'C tip' skolyoz ile karşılaşılır ve nöromusküler skolyoz olarak adlandırılır. Skolyoz, kas zayıflığı ve pelvik dengesizliğe ikincil olarak ortaya çıkmaktadır (50). Skolyoz, hızlı bir şekilde ilerler ve yılda 16 ° ile 24 ° arasında bir açısal artış ile en hızlı atak ergenlik döneminde meydana gelir. Çocukların oturma dengesini önemli ölçüde etkilemektedir. Ayrıca beslenme ve kişisel bakım aktivitelerini kısıtlayabilir, ağrıya neden olabilir ve solunum ve kardiyak fonksiyonlarının kötüleşmesine yol açabilir (51). Ek olarak kemiklere binen yükün azalması, düşük fiziksel aktivite seviyeleri ve kortikosteroid kullanımı kemik mineral yoğunluğunu azaltarak kırıklara yol açmaktadır (24).

2.4.3. Respiratuvar Bulgular

Solunum problemleri interkostal ve diyafram kasların zayıflığına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Azalmış maksimal inspiratuvar ve ekspiratuvar basıncın eşlik ettiği pulmoner fonksiyonlarda kademeli olarak kötüleşme 9 ile 11 yaşından itibaren başlamaktadır (43). Zorlu vital kapasite (FVC) yıllık %5 ile %10 arasında azalmaya başlar ve yetersiz öksürük solunum yollarında sekresyonların atılmasını zorlaştırır (43). Ambule DMD'lilerde arteriyel oksijen ve karbondioksit basıncı normal seviyede

olmasına rağmen ilerleyen dönemlerde total akciğer kapasitesinde azalma ve rezidüel hacimde artma ile birlikte respiratuar yetmezlik baş göstermektedir. Bununla birlikte FVC'nin %35'in altına düşmesi veya 1 litrenin altına düşmesi de respiratuar yetmezliğin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Özellikle derin uykuda interkostal kaslar daha az kullanıldığı için diyafragmatik solunum gece boyunca normal gaz değişimini korumada yetersiz kalır (52). Bu yetersizlik respiratuar yetmezliğinin ilk belirtisi olan gece boyunca hipoventilasyona yol açar. İlerleyen dönemlerde gece boyunca var olan hipoventilasyon, gündüz de hastaları etkilemeye başlar. Mekanik ventilatuar ile destek sağlanmaz ise hastaların yaşam süreleri önemli ölçüde azalır (43).

2.4.4. Kardiyak Bulgular

Distrofin iskelet kası hücrelerindeki fonksiyonların benzerini kalp kasında da üstlendiğinden dolayı distrofin proteinin üretilmemesi kardiyak problemlere neden olmaktadır (53). Respiratuar bozukluklar önemli ölçüde yönetilebilir olduğu için kardiyak problemler DMD'li hastalarda ölüm nedenlerinde üst sıralara yükselmiştir. En belirgin kardiyak problemlerden olan kardiyomiyopati; 6 yaş civarında DMD'li çocukların %25'inde, 10 yaş civarında %59'unda ve 18 yaş civarında hastaların çoğunda görülmektedir (29, 54). Kardiyomiyopatinin en erken işareti azalmış sinüs taşikardisi veya sistolik disfonksiyondur (55). Sinüs taşikardisi, kalp atış hızının artmasına yol açar ve bu da zaten kötüleşen distrofik kalp kasının iş yükünü artırır (55). Aritmiler, %44 görülme oranı ile DMD'li çocuklarda yaygın bir kardiyak tutulumdur ve azalmış kalp fonksiyonu ile ilişkilidir (56). Ek olarak kalp kası fibrozisi sol ventrikül disfonksiyonundan önce ortaya çıkmaktadır (57). Sol ventrikül disfonksiyonunun başlangıç yaşı ve ilerleyişi oldukça değişkendir. 18 yaş öncesi görülen sol ventrikül disfonksiyonu DMD'li hastalarda yaşam süresini önemli oranda kısaltır (58). DMD'de kardiyomiyopatinin diğer işaretleri anormal kardiyak fonksiyon, konjestif kalp yetmezliği ve ani kalp durmasıdır (54).

2.4.5. Kognitif Bulgular

Motor problemlere ek olarak erken dönemden itibaren konuşmada gecikme, öğrenme güçlükleri (% 26), entellektüel problemler (% 17-27), farklı kognitif

bozukluklar, anksiyete (% 27), otizm spektrum bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk gibi dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (ADHD) DMD'li çocuklarda gözlenmektedir (59, 60). Kognitif bozukluklar ilerleyici olmamakla birlikte DMD'li hastaların yaklaşık üçte birinde görülür (59). DMD'de kısa süreli sözel bellekteki problemlerle birlikte fonolojik işlemede zayıflıklara bağlı öğrenme güçlüğü değişen oranlarda görülmektedir (61). Çocukların genel entelektüel becerileri (genel IQ) ortalamasının 1.0-1.5 standart sapma altındadır (15). Akademik becerilerin genel IQ ile ilişkili olduğu için DMD'li çocukların akademik testlerde genel popülasyona göre daha düşük puan aldığı belirlenmiştir (62). % 4 ile % 37 arasında değişen oranlarda otizm spektrum bozukluğu görüldüğü raporlanmıştır (60, 63). Ek olarak 103 DMD'li çocuğun dahil edildiği bir çalışmada çocukların %32'si ADHD tanısı almıştır (64).

2.5. Duchenne Musküler Distrofi'de Değerlendirme

Doğru değerlendirme, hastalığın yönetimi ve klinik çalışmalar için önemli bir yere sahiptir. Değerlendirmeler fonksiyonel kaybın boyutları hakkında bilgi verir, hastalığın ilerleyen dönemlerine yönelik tedavi seçenekleri konusunda yol gösterici olur ve uygulanan tedavinin etkinliğini gösterir. Değerlendirme, standart olarak tıbbi ve aile öyküsü ile başlarken kas iskelet sistemi başta olmak üzere birçok sistemi içermektedir. DMD'de en yaygın değerlendirmeler arasında gonyometrik ölçüm, niceliksel kas testi, süreli performans testleri, diğer fonksiyonel testler, kardiyak testler, Pediatrik Yaşam Kalitesi Ölçüm Envanteri (PedsQL) ve Pediatrik Veri Toplama Aracı (PODCI) gibi hasta raporlu sonuç ölçümleri sayılabilir (65, 66). Değerlendirmelerin en az dört - altı ayda bir tekrarlanması önerilmektedir. Klinik olarak endişe duyulur, fonksiyonel seviyesinde bir değişim gözlenir ise veya hastaya özgü ihtiyaçlara göre bu aralar kısaltılabilir (9).

2.5.1. Nöromusküler Değerlendirme

DMD'de klinik değerlendirme, kas-iskelet sistemi ve ilgili fonksiyonel bozukluklara odaklanarak standart bir tıbbi hikaye ve fiziksel muayeneyi içerir. Fiziksel muayenenin en önemli parametrelerinden birisi de kas kuvvetinin belirlenmesidir. Kas kuvvetinin değerlendirmesinde genellikle miyometrik ve manuel kas testi tercih edilmektedir. Miyometrik kas testi daha objektif ve ara

değerleri göstermesi açısından daha kullanılabilir olmasına rağmen manuel kas testine göre 3'ün altında olan kaslardaki uygulama zorlukları ve gövde kaslarını değerlendirmede standardizasyonu olmaması gibi olumsuz tarafları da bulunmaktadır (5). Kas kuvvet değerleri kadar bunların motor fonksiyonları ne ölçüde etkilediğinin gösterilmesi de DMD gibi NMH'de önemlidir. Özellikle ambulasyonun devam ettiği süreçte North Star Ambulasyon Değerlendirmesi (NSAA), Motor Fonksiyon Ölçümü (MFM), süreli performans testleri ve 6 dakika yürüme testi (6 DYT) gibi fonksiyonel değerlendirmeler klinikte sıklıkla uygulanmaktadır. Fonksiyonel değerlendirmeler çocuğun sadece güncel durumu hakkında değil hastalığın ilerleyişi hakkında da bilgi vermektedir. Şöyle ki 7 yaşından sonra NSAA'da doğrusal bir düşüş, yerden kalkma süresinin 30 sn üzerine çıkması ve 6 DYT mesafesinin 325 metrenin altına düşmesi gibi sonuçlar gelecek bir yıl içerisinde ambulasyonda büyük oranda kötüye gidişin olacağını öngörmektedir (9). Ayrıca 4-8 yaş arasında yürüyüşte kalça kinematığının değerlendirilmesi hem kas zayıflığını hem de uygulanan tedavilerin etkinliği göstermesi açısından anlamlı bir sonuç ölçümüdür (67).

Ambulasyon kaybını takiben alt ekstremitte fonksiyonlarını değerlendirmek güç olmakla birlikte üst ekstremitte fonksiyonlarının değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Bu amaçla Brooke Üst Ekstremitte Fonksiyonel Sınıflandırması, üst ekstremitte performansı (PUL), dirsek fleksiyon ve kavrama kuvveti değerlendirmeleri yaklaşık 2 yıllık süreçteki değişimleri göstermede hassastır. Aynı dönemde Egen Klasifikasyon Skalası kullanılarak sadece üst ekstremitte değil solunum, yutma ve gövde gibi birçok parametre konusunda fikir sahibi olunabilir (9).

DMD'de fonksiyonel olarak kötüye gidiş, çocukların kendi yaşlarından beklenen günlük yaşam aktivitelerine katılımını kısıtlamakta ve çocukların yaşam kalitesini önemli oranda etkilemektedir. Çocukların Katılım ve Haz Değerlendirmesi (CAPE) günlük yaşam aktivitelerine katılımını belirlemek için kullanılmaktadır (68). Yaşam kalitesi ise çok boyutlu ve subjektif bir yapı olmakla klinik çalışmalarda değerlendirilmesi gereken parametrelerden birisidir. Ek olarak yaşam kalitesi değerlendirilmesi hastalığa özel veya genel olabilir. Klinikte en fazla kullanılan yaşam kalitesi anketleri PedsQL NMH ve DMD modülü, PODCI, Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Kısa Formu (WHOQOL-BREF), Kısa Form-36 (SF-36) ve Çocuk Sağlık Anketi (CHQ)'dir (69). DMD'li çocuklarda yaşam kalitesinin daha kapsamlı

değerlendirilmesi için sonuç ölçümünün yalnızca çocuklara değil ebeveynlere de uygulanması gerekmektedir.

Ağrı, bir bireyin hayatının neredeyse tüm yönlerini etkileyebilir. Bu nedenle DMD'li çocuklarda ağrıyı değerlendirmek çok önemlidir. DMD'de ağrının değerlendirilmesinde SF-36 sıklıkla tercih edilmektedir (70). Ağrının varlığı bilinmesine rağmen lokalizasyonu, yoğunluğu, frekansı ve özellikleri ile ilgili detaylar net değildir. Ağrı özellikleri için Ağrı Çalışmaları Uluslararası Birliği (IASP)'ne göre, lokalizasyonu için vücut haritaları, yoğunluk ve frekansı için Görsel Analog Skalası (GAS) tercih edilmektedir (46).

Yorgunluğun değerlendirilmesi bir nöromusküler hastalığın prognozu açısından önemli bilgiler sağlamaktadır. Yorgunluk değerlendirmesinde son yıllarda yEMG gibi objektif yöntemler kullanılmakla birlikte Yorgunluk Şiddet Ölçeği, GAS, PedsQL Çok Boyutlu Yorgunluk Ölçeği, Mental Yorgunluk Skalası ve Yorgunluk Derecelendirme Skalası gibi subjektif değerlendirme yöntemleri de tercih edilmektedir (71).

Kas Ultrasonu ile Kasın Mimari Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Kas görüntüleme yöntemleri uzun yıllardır farklı NMH'i tanılamada kullanılmaktadır. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve kas ultrasonunu içeren bu yöntemler, DMD'de distrofik sürecin değerlendirilmesinde de tercih edilmektedir. Her iki yöntemin de kas patolojilerinde geçerli olduğu kanıtlanmıştır. MRG'nin aksine kas ultrasonu ucuz, elverişli ve çocuklar için daha uygulanabilir bir yöntemdir. Ultrason ile görüntüleme, yüksek frekanslı ses dalgalarının bir doku boyunca iletilmesini ve yansıtılmasını içerir. Dönüştürücü tarafından bir akustik atım üretilir ve dokuya yönlendirilir. Farklı akustik dirence sahip dokular arasındaki bir ara birimle karşılaşıldığında, bu akustik ışının bir kısmı özelliklerinin ölçüldüğü dönüştürücüye geri yansıtılır (72).

Musküler distrofilerde kas ultrasonu ile kas ekojenite ve mimarisi hakkında önemli bilgiler edinilmektedir. Bu hastalık grubunda kasta parlaklık olarak tanımlanan kas ekojenitesi, normal bireylere göre artmıştır ve artmış kas ekojenitesinin nedeni kas dokusunun yağ ve bağ dokuya dönüşümüdür (72). Kas ekojenitesinin değerlendirildiği niceliksel kas ultrason değerlendirmelerinin erken

dönemden itibaren hastalığın ilerleyişini belirlemede hassas olduğu belirtilmiştir (17, 73). Bununla birlikte kas kalınlığı (KK), pennasyon açısı (PA) ve fasikül uzunluğu (FU) gibi kasın mimari özelliklerinin belirlenmesi kas ultrasonu ile de mümkündür. Kasın mimari özelliklerinin motor fonksiyonlarda önemli rol oynadığı birçok popülasyonda gösterilmiştir (74). DMD’de bir tanesi kas ultrasonu olmak üzere farklı metotlarla kas mimarisinin incelendiği kısıtlı çalışmalarda farklı sonuçlar raporlanmaktadır (18, 75, 76).

Yüzeysel Elektromiyografi ile Kas Aktivasyonunun Değerlendirilmesi

Yüzeysel Elektromiyografi (yEMG), kas aktivasyonunun ölçülmesini sağlayan non-invaziv bir yöntemdir. yEMG ile motor ünite ateşlenmesi sonucu ortaya çıkan sinyallerin toplamı elde edilir. Literatüre bakıldığında egzersiz çalışmaları, nörolojik hastalıklar ve geriatrik bireyler gibi birçok farklı popülasyonda kas aktivasyonları yEMG ile değerlendirilmiştir. Bununla birlikte NMH’de yutma, solunum, yürüme ve oturmadan ayağa kalkma gibi birçok aktivite esnasında yEMG kullanılmıştır (77-80). NMH’de yapılan çalışmalarda aktivasyon oranlarının tipik gelişim gösteren yaşlarına göre daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Azalan kas kuvvetini telafi etmek için artmış motor ünite ateşlenmesinin bu farklılığa yol açtığı ifade edilmektedir (81). Bununla birlikte uygulanan tedavilerin kas aktivasyon oranları üzerine etkileri ile ilgili bilgiler sınırlıdır.

2.5.2. Ortopedik Değerlendirme

Kas kısalık ve kontraktürlerini belirlemek için normal eklem hareket açıklığı değerlendirmesinde klinikte en sık tercih edilen yöntem gonyometrik ölçümdür. Splint ve ortez ihtiyaçlarını belirlemek için erken dönemden itibaren tercih edilmektedir. Ambulatuvar dönemde kalça, diz, ayak bileği, hamstring, gastroknemius ve iliotibial bant gibi alt ekstremitte kontraktür ve kısalıkları gonyometrik ölçüm ile değerlendirilir. Non-ambulatuvar dönemde alt ekstremitte ek olarak dirsek, el ve el bileği gibi üst ekstremitte eklemlerinin normal eklem hareket açıklığının değerlendirilmesi gerekmektedir (48).

Klinik gözlemlerde 20°’lik bir eğri, eğitimsiz değerlendirici tarafından kolayca gözden kaçırılabilir. Skolyozun klinik değerlendirmesi, çocuktan gerekirse destekle

öne doğru eğilmesi istenerek uygulanmaktadır. Eğer skolyozdan şüphelenir veya ambulasyon kaybedilirse, çocuğun fonksiyonel durumuna göre ayakta veya oturma pozisyonunda tüm omurganın ön-arka ve lateral radyografisi önerilmektedir (50).

2.5.3. Pulmoner Değerlendirme

Solunum yetmezliğinin erken belirtilerini ortaya koymak, optimal müdahaleleri planlamak ve tedavilerin etkinliğini göstermek için akciğer ve solunum kas fonksiyonunu ölçmek son derece önemlidir. Akciğer ve respiratuar testler non-invaziv ve invaziv olarak sınıflandırılır. Non-invaziv yöntemler arasında respiratuar kasların elektriksel aktivitelerinin değerlendirildiği yEMG, total akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel hacmin değerlendirildiği pletismografi, FVC'nin belirlendiği spirometre, maksimal inspiratuar basınç (MIP), maksimal ekspiratuar basınç (MEP) ve sniff nazal inspiratuar basınç (SNIP) ölçümü yer almaktadır. Öksürme ve burundan nefes alma manevraları esnasında özofagus ve mideye yerleştirilen kateterler ile inspiratuar, ekspiratuar ve diyafram kas kuvvetinin ölçümü de invaziv test yöntemlerindedir (52).

2.5.4. Kardiyak Değerlendirme

Kardiyak değerlendirme temel olarak geçmiş medikal öykü, aile hikayesi ve fiziksel muayeneyi içermektedir. Uzun süreli kardiyovasküler sağlığı etkileyebilecek kardiyak anomalilerini belirlemek ve kardiyak fonksiyonları değerlendirmek için Elektrokardiyogram (EKG) ve non-invaziv görüntüleme yöntemleri önerilmektedir. Non-invaziv görüntüleme yöntemlerinden ekokardiyografi (EKO) 6-7 yaşlarına kadar kardiyovasküler MRG ise bu yaştan itibaren tercih edilmektedir (82). DMD'li çocuklar genellikle tekerlekli sandalyede veya artmış kardiyak iş yükünü gerçekleştirmede yetersiz olduğundan kardiyak bozuklukların tanınması zordur (83). Yorgunluk, kilo kaybı, kusma, abdominal ağrı ve uyku problemleri kalp yetmezliğinin semptomları arasındadır. Non-ambulatuar dönemde ortaya çıkacak ritim anomalileri için periyodik Holter görüntülemesi kullanılmaktadır (82).

2.5.5. Kognitif Değerlendirme

DMD'li çocuklar ve aileler, hastalığın ilerlemesi ile artan depresyon ve anksiyete açısından risk altındadır. Bu açıdan kliniğe her başvuruda mental sağlığın değerlendirilmesi önemlidir ve bunun için güçler ve güçlükler anketi, hasta sağlık anketi-9, yaygın anksiyete bozukluğu-7 ve kişisel adaptasyon ve rol becerileri skalaları kullanılmaktadır. Ayrıca bilişsel gelişim, akademik beceriler, sosyal işlevsellik, duygusal uyum ve davranışsal cevaplar değerlendirilmelidir. Bu amaçla erken dönemde Bayley III ve ileri dönemde Griffiths Mental Gelişim Skalası tercih edilmektedir (84).

2.6. Duchenne Musküler Distrofi'de Tedavi

DMD'nin kesin olarak bir tedavisi yoktur ve tedavi stratejileri hastalığın ilerlemesini geciktirmeyi ve yaşam kalitesini geliştirmeyi amaçlamaktadır.

Mevcut bakım standartlarına göre tüm DMD hastalarında kortikosteroidlerin kullanımı önerilmektedir. Kas kuvveti ve respiratuar fonksiyonları geliştirmek, kortikosteroidlerin DMD'de kısa süreli en belirgin etkilerindedir. Uzun süreli etkileri incelendiğinde; ambulasyon süresini üç yıl uzattığı, skolyoz riskini azalttığı, kardiyopulmoner fonksiyonlardaki kötüleşmeyi yavaşlattığı ve yaşam süresini artırdığı belirlenmiştir. Kortikosteroidin etken maddesi ne olursa olsun günlük alımı tavsiye edilmektedir. Kortikosteroidlere ambulasyonun erken dönemi veya motor fonksiyonlar kötüleşmeden önce başlanması konusunda fikir birliği bulunmaktadır. Ambulasyon kaybından sonra steroid kullanımının skolyoz ilerlemesini yavaşlatmada, üst ekstremitate fonksiyonlarını korumada ve kardiyopulmoner kötüleşmeyi geciktirmede etkili olduğu gösterilmiştir (85).

2.6.1. Nöromusküler Tedavi

Fizyoterapistler, DMD'de sedanter veya immobil yaşam tarzını ve buna bağlı ortaya çıkabilecek sosyal izolasyon ve obeziteyi önleyebilecek egzersiz programını oluşturur, takip eder ve gerekli durumlarda ek müdahalelerde bulunur. Bununla birlikte DMD'de egzersizin türü, sıklığı ve yoğunluğu üzerine sınırlı araştırma bulunmaktadır. Distrofinopatilerde yapılan limitli çalışmada kas kasılma esnasında

ortaya çıkan kas hasarına bağlı olarak bazı öneriler ortaya konulmuştur. Yüksek dirençli kuvvetlendirme eğitimi ve eksentrik egzersizin kas lifi harabiyetine yol açacağına dair endişelerden dolayı DMD'li çocuklarda yaşam boyu önerilmemektedir. İnaktiviteye bağlı ortaya çıkacak komplikasyonları ve kas zayıflığını önlemek için ambulatuvar ve erken non-ambulatuvar dönemde submaksimal düzeyde fonksiyonel kuvvetlendirme/aktivite ve rekreasyonel egzersizlere ihtiyaç duyulmaktadır. Düşük dirençli kuvvetlendirme eğitimi ve üst gövde fonksiyonları ek faydalar sağlayabilir. Aşırı efor veya kontraksiyon kaynaklı yaralanmanın işareti, spesifik aktiviteden sonraki 24 saatlik periyotta ortaya çıkan belirgin kas ağrısıdır. Bu durumda tedavi programının gözden geçirilmesi önerilmektedir (24).

Son yıllarda tüm vücut vibrasyon uygulamalarının ve özellikle non-ambulatuvar dönemde dinamik kol destekli üst ekstremitte eğitiminin etkinlikleri araştırılmıştır. Tüm vücut vibrasyon uygulamalarının DMD'li çocuklarda uygulanabilir ve tolere edilebilir bir egzersiz modalitesi olmakla birlikte etkinliklerinin sınırlı olduğu ifade edilmiştir (86). Dinamik kol destekli üst ekstremitte eğitiminin herhangi bir yan etki oluşturmadığı ve motor fonksiyonu geliştirebileceğine dair ön sonuçlar sunduğu belirlenmiştir (7). Fiziksel aktivite hastalığın ilerleyen dönemlerinde uygun ekipman ve yardımcı teknolojilerle desteklenmelidir.

Ağrı her yaştaki DMD'li hastada değerlendirilmeli ve ele alınmalıdır. Fizyoterapi, cerrahi müdahaleler, ortez yaklaşımları, tekerlekli sandalye modifikasyonları, yatak düzenlemeleri, farmakolojik yaklaşımları içeren kapsamlı bir ekip çalışması ile ağrı problemleri önemli ölçüde ortadan kaldırılmaktadır (9).

Aerobik Eğitim

Aerobik eğitim, büyük kas gruplarının dahil olduğu vücut oksijen tüketiminin arttığı tekrarlı ve ritmik hareketlerdir. Aerobik eğitim ile kardiyovasküler sistemin kas dokusuna maksimal oksijen taşıma yeteneği olarak tanımlanan aerobik kapasitenin artırılması hedeflenir. Aerobik eğitim; bisiklet, yürüyüş, koşu veya yüzme gibi bireyin kalp hızını ve solunum frekansını artıran egzersizlerden oluşmaktadır. Bu egzersizler için koşu bandı ve egzersiz bisikleti gibi ekipmanlar kullanılmaktadır.

Egzersiz reçetesinin net olmadığı NMH’de aerobik eğitim, güvenli ve etkinliği konusunda şüphelerin olmadığı nadir fizyoterapi modalitelerinden birisidir. DMD’de hastalığın erken döneminden itibaren aşırı efordan kaçınılarak ve yeterli dinlenme araları verilerek submaksimal düzeyde aerobik egzersiz veya aktivite önerilmektedir. Aerobik ve respiratuar kapasite için faydaları bilinen yüzme, erken dönemden yetişkinliğe kadar şiddetle tavsiye edilir ve güvenli olduğu süreçte yetişkinlikte de devam ettirilir. Bisiklet egzersizleri de benzer şekilde erken dönemde uygulanabilir ve yetişkinlikte de asistif sistemlerle devam edilmelidir (9). DMD’de aerobik eğitimin fonksiyonel kötüleşmeyi geciktirdiği, fonksiyonel seviyeyi koruduğu ve geliştirdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (11, 87).

2.6.2. Ortopedik Tedavi

NMH’de eklem hareket açıklığını korumak için uygulanan müdahalelerin kanıt düzeyleri düşük olmasına rağmen kontraktürlerin ortaya çıkardığı özürlü ve etkiyi en aza indirmek için genel olarak kabul edilen müdahaleler vardır. Fizyoterapi açısından bu müdahaleler; a) düzenli ayakta durma, yürüme ve eklem hareket açıklığı egzersizleri; b) kas ve eklemlere pasif germe; c) pozisyonlama ve d) splintleme olmak üzere 4 gruptan oluşmaktadır. Çocuğun fonksiyonel seviyesine uygun olarak günlük ayakta durma ve yürüme süresi 2-3 saate kadar çıkarılabilir. Pasif germe, her seansta uygulama yapılacak eklem hareket açıklığı için 15 sn son noktada kalınarak 10-15 kez tekrarlanmalıdır. Pozisyonlama, kontraktür oluşumunu önlemek veya ilerleyişini yavaşlatmak için kullanılan diğer bir modalitedir. Alt ekstremitte proksimal kontraktürleri için en sık tercih edilen pozisyonlama yöntemi yüzüstü yatıştır (48). Splintleme kontraktür ilerlemesini yavaşlatmada kullanılan diğer bir modalitedir. DMD’de ayak bileği dorsi fleksiyon hareket açıklığında 10°’lik bir kaybın varlığı gece splinti açısından endike bir durumdur (82). Yürüme becerilerinin kaybedildiği dönemde ambulasyonun devam ettirmek ve alt ekstremitte proksimalinde gelişebilecek kontraktürleri geciktirmek amacı ile diz-ayak bileği-ayak ortezi (KAFO) tercih edilmektedir. Hastalığın geç döneminde ince motor becerilerin korunması amacı ile el bileği ve el eklemlerinin fonksiyonel pozisyonda tutacak gece splintleri uygulanmaktadır (48).

Hastalığın patogenezinin net olarak ortaya konulamadığı yıllarda ambule DMD'li çocuklarda uygulanan aşil uzatma ve topuk düzeltme cerrahilerinin yürüme becerilerinin kaybedilmesine yol açtığı için son yıllarda erken dönemde bu cerrahilerden vazgeçilmiştir (88). Non-ambulator dönemde uygulanan cerrahi tekniklerin ise ayak bileği eklem hareket açıklığını geliştirdiği ve ayağın tekerlekli sandalye ayak dayama yeri üzerindeki konumunu düzelttiği gösterilse bile ayakkabı kullanımı, ağrı, aşırı hassasiyet ve kişisel kozmetik algısını önemli bir şekilde etkilememesi nedeni ile bu tekniklere mesafeli yaklaşılmaktadır (48, 89).

Spinal ortezler, özel yapım oturma düzenekleri ve tekerlekli sandalye modifikasyonlarını içeren omurga düzeltme ve pozisyonlama yöntemleri, optimum ve düzgün oturmayı sağlamak için kullanılmaktadır. DMD'li bir çocuk tekerlekli sandalyeye bağımlı hale geldiğinde, dik pozisyonu korumak ve vücutta gelişebilecek kompensasyonları engellemek için yeterli omurga ve boyun desteğinin sağlanması çok önemlidir. Ayakta durma sehpaları ve KAFO ile uygulanan düzenli ayakta durma programı ile skolyoz başlangıcı ve skolyoza bağlı ikincil komplikasyonlar geciktirilebilir (50). Skolyoz eğriliği 40°nin üzerine çıktığında skolyoz hızla ilerler ve akciğer kapasitesini azaltarak nefes almayı zorlaştırır. Bu dereceden sonra spinal ortezlerin eğri ilerlemesini önleme, geciktirme veya düzeltme üzerinde minimal etkileri olduğu bilindiğinden, cerrahi düzeltme endikasyon haline gelir. DMD'de omurgaya yönelik ilk uygulanan cerrahi yaklaşımlar spinal füzyon iken son yıllarda Harrison rod ve segmental spinal enstrümantasyon gibi mobilizasyona izin veren yöntemler tercih edilmektedir (50).

2.6.3. Pulmoner Tedavi

Respiratuar kaslar morfolojik ve fonksiyonel olarak iskelet kası özelliğine sahip olduğu için respiratuar kas kuvvetlendirme, solunum parametrelerindeki kötüye gidişi önlemek amacı ile tercih edilmektedir. Bununla birlikte özellikle inspiratuar kas eğitimi, cerrahi yöntemler öncesinde anesteziye bağlı pulmoner komplikasyonları önlemek için tavsiye edilmektedir. Aktif solunum teknikleri döngüsü, solunum kontrolü ve zorlu ekspirasyon teknikleri; atelettaziyi önlemek, göğüs duvarının hareketini sürdürmek ve pulmoner fonksiyonları geliştirmek için kullanılmaktadır (52). Asistif öksürtme cihazları, hava yolu temizlenmesinde ve

pulmoner komplikasyonları azaltmada kullanılmaktadır. İleri dönemlerde non-invaziv mekanik ventilasyon; hipoventilasyon, uykuya bağlı solunum problemlerinde ve respiruar yetmezlikle mücadelede en etkili yöntemdir (52). Bununla birlikte yoga egzersizlerinin FVC gibi solunum fonksiyonlarını geliştirdiğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır (90).

Kortikosteroid tedavilerinin ilk olarak motor fonksiyonlarını geliştirdiği belirlenirken sonraki yıllarda solunum parametreleri üzerinde de olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (9). Bununla birlikte medikal tedavi olarak idobenone kullanılan çalışmalarda FVC, 1. saniyedeki ekspiratuar hacim (FEV1) ve tepe ekspiratuar akım (PEF) gibi solunum fonksiyonlarında gelişmeler kaydedilmiştir (91).

2.6.4. Kardiyak Tedavi

Kardiyomiyopati mortalitenin ana sebeplerinden biri olmakla birlikte tedavi seçenekleri yaşam süresinin artırılması için önemli bir yere sahiptir. Yaygın olarak kullanılan tedaviler, kortikosteroidler, anjiyotensiyon-dönüştürücü enzim inhibitörler (ACEIs), anjiyotensiyon II reseptör blokerleri (ARBs), beta adrenerjik reseptör blokerleri, mineralokortikoid reseptör antagonistleri ve ventriküler asistif cihazlar (VADs) veya kalp transplantasyonudur (5). DMD’de kortikosteroid kullanımının kardiyomiyopati gelişme yaşını geciktirdiği, ventriküler dilatasyon ve sistolik disfonksiyon görülme olasılığını azalttığı bilinmektedir (5). ACEIs ve ARBs’in sol ventrikül hipertofisi ve fibrozisi azaltmada etkili olduğu kanıtlanmıştır. ACEIs’e ek olarak kullanılan beta adrenerjik reseptörlerin DMD’li hastalarda sol ventriküler fonksiyonunu geliştirdiği gösterilmiştir (29, 92).

2.6.5. Kognitif, Nöropsikolojik ve Nörodavranışsal Tedavi

Uygulamalar kişiye özel ve ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde düzenlenmelidir. Dil ve konuşma terapisi, gecikmiş konuşma problemi olan genç erkeklerde ve ağız kas gücünün azalması nedeniyle konuşma anlaşılabilirliği bozulmuş daha büyük erkekler için gereklidir. Okuldaki öğrenme güçlüklerini, fiziksel aktivite sınırlamalarını ve erişilebilirlik sorunlarını ele almak için DMD’li çocuklarda bireysel bir eğitim planı geliştirilmesi önerilmektedir. Sosyal beceri eksiklikleri için

grup terapisi ve aile-çocuk arasındaki problemlere yönelik aile terapisi verilmektedir. Orta ile şiddetli psikiyatrik semptomlar için psikolojik ve farmakolojik tedaviler düşünülmeli ve standart uygulamalar ve kılavuzlara göre reçete edilmektedir (24).

2.6.6. Güncel Tedaviler

DMD'de güncel tedaviler; a) genetik terapiler, b) kas gelişimi ve tamiri ve c) semptomatik yaklaşımlar olmak üzere üç başlık altında incelenmektedir. Genetik terapiler, virüs vektörleri kullanılarak distrofin gen replasmanı, ekzon atlama, nokta mutasyon tamiri ve genom düzenleyici teknolojileri içermektedir. Ekzon atlama ve nokta mutasyon tamiri gibi genetik terapiler uluslararası referans merkezlerden onay almış belirli ölçüde etkileri olan yöntemlerdir ve ileri çalışmalara devam edilmektedir (85).

Kas gelişimi ve tamiri için utrofin, kök hücre ve miyoblast transplantasyonu DMD'de kullanılmaktadır. Utrofin, % 80 oranında benzerlikle distrofinin otozomal analogudur. Utrofinin faz 1 klinik çalışmalarında olumlu sonuçlar elde edilmekle birlikte faz 2 çalışmalarına devam edilmektedir. Bununla birlikte kök hücre tedavilerinin DMD'li çocuklarda tolere edildiği bilinmesine rağmen etkinlikleri belirsizdir. Respiratuar fonksiyonları korumak için anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklere sahip medikal tedaviler, kas rejenerasyonu için miyostatin inhibitörleri, kas iskemisi için fosfodiesteraz-5 inhibitörleri gibi tedaviler semptomatik yaklaşımlar arasında sayılmaktadır (85).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

DMD'li çocuklarda aerobik eğitimin kasın mimari özellikleri ve motor fonksiyonlara üzerine etkisini araştırdığımız çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi Pediatrik Nöromusküler Hastalıklar Ünitesi'nde gerçekleştirildi. Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 04.04.2019 tarihinde yapılan toplantıda 2019/06-41 sayılı karar numarası ile etik açıdan uygun bulundu (KA-19022) (EK 1). Ayrıca T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından 68869993511.06-E.16882 sayı ile gerekli izinler alındı (EK 2). Çocuklardan ve ailelerinden yazılı aydınlatılmış onam alındı.

3.1. Bireyler

Genetik test sonucu DMD tanısı alan çocuklar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri aşağıda belirtildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 5-12 yaş arası
- Genetik olarak tanılanmış
- Vignos Alt ekstremite Fonksiyonel Sınıflandırma Sistemi'ne göre Seviye I ve II'de (bağımsız yürüyüp, destekli veya desteksiz merdiven çıkabilen) olan
- Verilen uyarıları anlayabilecek düzeyde kognitif fonksiyona sahip
- Steroid kullanan ve son altı ay içerisinde doz değişimi olmayan çocuklar alındı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Son 6 ayda cerrahi geçirmiş
- Eşlik eden sistemik veya metabolik hastalığı olan
- Alt ekstremitelerde ciddi kontraktür ve deformiteleri olan
- Alt ekstremiteye yönelik son bir yıl içerisinde cerrahi geçiren
- Önceden klinik çalışmaya dahil olan ve steroid dışında hastalığa yönelik ilaç kullanan
- Tedavi öncesi aerobik eğitim alan ve onam alınamayan çocuklar dahil edilmedi.

Referans değerler oluşturulması için tipik gelişim gösteren çocuklar çalışmaya dahil edildi. Tipik gelişim gösteren çocukların çalışmaya dahil edilme ve edilmemesine ait kriterler aşağıda ifade edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 5-12 yaş arası çocuklar alındı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

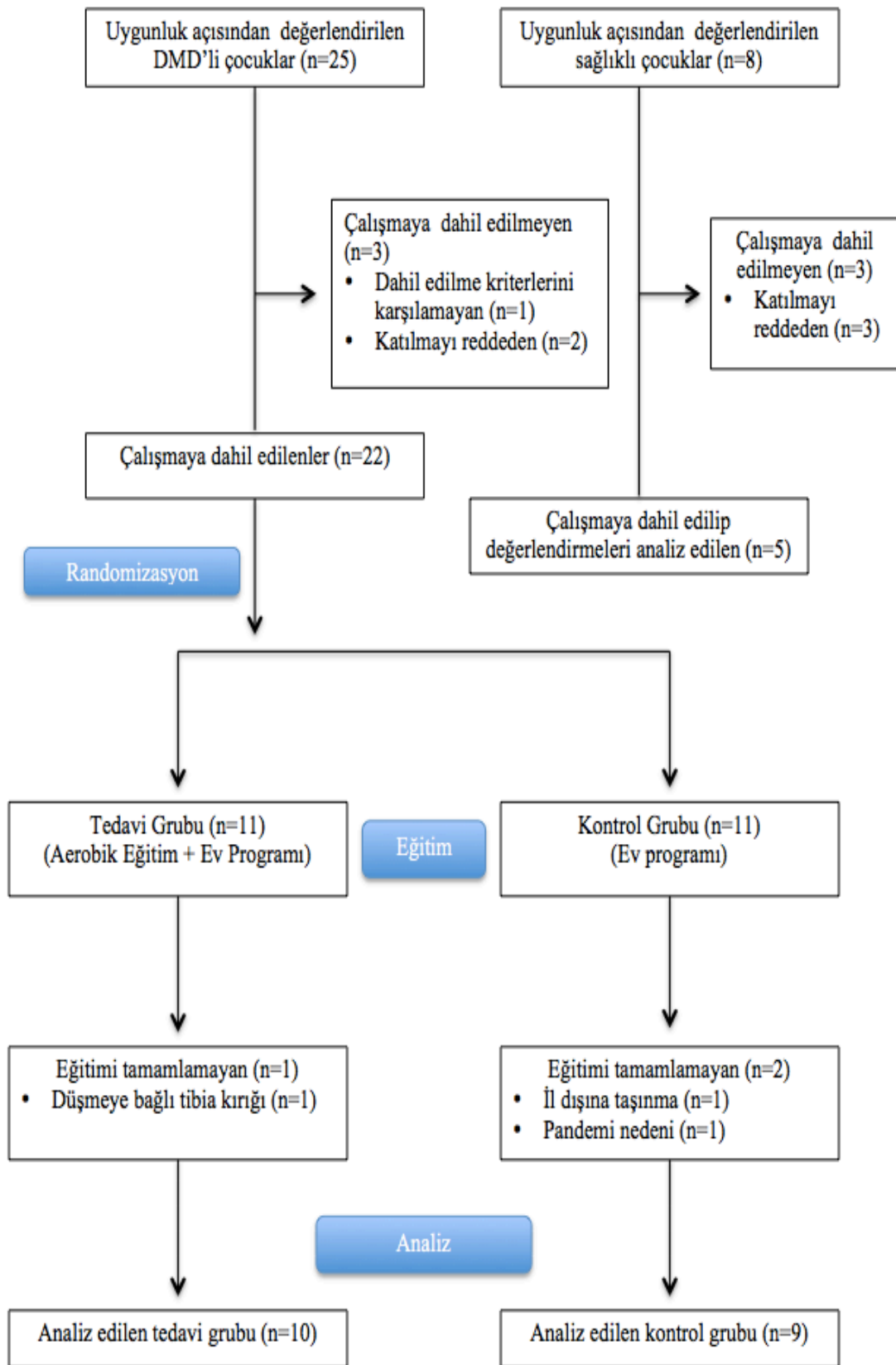
- Alt ekstremiteye ait herhangi bir yaralanma ve cerrahi geçirmiş olan
- Sistemik ve metabolik hastalığı olan ve onam alınamayan
- Verilen yönergelere uymasına engel davranışsal ve kognitif problemi olan çocuklar dahil edilmedi.

Her iki gruba 5 ocuk alınarak toplamda 10 ocuk ile gerçekleştirilen pilot çalışmadan elde edilen dominant medial gastroknemius kasına ait KK'sının tedavi öncesi ve sonrası değişim düzeyleri göz önünde bulundurularak Gpower programı ile iki yönlü yapılan örnekleme büyüklüğü analizine göre (etki büyüklüğü: 1,75) %80 g ve %5 Tip 1 hata düzeyinde her iki gruba 7 hastanın alınması gerektiği belirlendi.

3.2. Yöntem

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi Pediatrik Nöromusküler Hastalıklar nitesi'ne başvuran 25 DMD'li ocuk dahil edildi. Çocuklardan 2'si ultrason uygulamasına izin vermemesi, 1'i ise kooperasyon yetersizliği nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. Kriterlere uyan ve onam alınan 22 ocuk blok randomizasyon yöntemine göre randomize edilerek 11'i tedavi grubuna 11'i kontrol grubuna dahil edildi. Tedavi grubundaki 1 ocuk ikinci seans sonrası evde düşmeye bağlı tibia kırığı ve kontrol grubundaki 2 çocuktan biri il dışına taşınma diğeri ise koronavirüs pandemisi nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. Çalışma tedavi grubunda 10 ocuk kontrol grubunda ise 9 ocuk ile tamamlandı. Referans değerler oluşturması için 5 tipik gelişim gösteren ocuk da çalışmaya dahil edildi (şekil 3.1.).

Çalışmaya dahil edilen DMD'li çocuklara eğitim başlangıcında ve 12 haftalık eğitim sonrasında aşağıda ifade edilen değerlendirmeler, referans değerler oluşturması için alınan tipik gelişim gösteren çocuklara ise ultrasonografik, kas aktivasyon ve motor performans değerlendirmeleri (kaba motor fonksiyon ölçümü dışında) bir kez uygulandı (EK 3-4).



Şekil 3.1. Çalışmanın akış çizelgesi.

3.2.1. Demografik ve Fiziksel Özellikler

Çocukların yaş (yıl), boy (cm), vücut ağırlığı (kg) ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri kaydedildi. Özgeçmiş, soygeçmiş ve ilaç kullanım gibi hastalığa ait detaylı hikayesi alındı. Ayrıca çocukların aktiviteler esnasındaki el ve bacak kullanımını sorgulanarak dominant taraf belirlendi.

3.2.2. Fonksiyonel Seviye Değerlendirmesi

Çocukların fonksiyonel seviyesi Vignos Skalası (93) ile değerlendirildi. Bu skala 1960 yılında Vignos ve ark. tarafından Musküler Distrofili çocukları fonksiyonel olarak sınıflandırmak için geliştirildi. Fonksiyonel sınıflandırma için 10 farklı seviye kullanılmaktadır. Seviye 1 'desteksiz merdiven çıkmayı' ifade etmekte iken Seviye 10 ise 'yatağa bağımlı olduğunu ve yardımsız günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirememeyi' ifade etmektedir. Fonksiyonel sınıflandırmaya göre Seviye 1 ve Seviye 2 (Trabzan desteği ile 4 basamağı 12 sn altında çıkabilmek)'de olan çocuklar çalışmaya dahil edildi (93).

3.2.3. Postür ve Kısalık Değerlendirmesi

Postüral özellikleri, New York Postür Değerlendirme Yöntemi (NYPDY) ile değerlendirildi (94). Bu analiz yönteminde vücudun baş, omuz, kalça ve ayak gibi 10 ayrı kısmındaki postür değişiklikleri gözlemlenerek puanlandırılmaktadır. Kişi düzgün postüre sahipse on (10), postürü orta derecede bozulmuş ise beş (5), ciddi bir bozulma varsa sıfır (0) puan verilerek değerlendirilmektedir. Toplamda 0 ile 100 arasında bir puan alınmaktadır. Yüksek puanlar iyi postürü ifade ederken düşük puanlar kötü postürü ifade etmektedir.

Çocukların lumbal lordoz değerlendirilmesi için Flexible Ruler kullanıldı (95). Bu değerlendirme için ayak mesafe uzaklığı 10-15 cm olacak, karşı duvara bakacak, ağırlığını her iki ayağına eşit dağıtacak rahat pozisyonda ayakta dururken T12-S2 arasındaki spinöz çıkıntılar işaretlendi. Flexible ruler lumbal bölgeye konulduktan sonra şekli bozulmadan beyaz bir kağıt üzerine çizildi. T12 ve S2 noktaları birleştirildi (H), bu düz çizgi ile eğriliğin en fazla olduğu mesafe hesaplandı (L). Lumbal lordoz = $4 \arctan \frac{2H}{L}$ formülünden açı olarak hesaplandı (95).

Kas kısalıklarının belirlenmesi için kas kısalık testleri uygulandı. Kas kısalık testleri ile lumbal ekstansör, kalça fleksör, diz fleksör diz ekstansör ve plantar fleksörler değerlendirildi. Kas kısalık test pozisyonları (96);

Lumbal ekstansörler; çocuklar alt ekstremitte ekstansiyon pozisyonunda sırtüstü yatışta iken bilateral kalça ve diz fleksiyona getirilerek lumbal lordozun değişimi gözlemlendi.

Kalça fleksörler; çocuklar lumbal ekstansör kısalık testinin başlangıç pozisyonuna alındı ve test edilmeyen kalça ve diz fleksiyona alınarak ekstansiyondaki dizin yerden kalkıp kalkmadığı gözlemlendi.

Diz fleksörler; çocuklar lumbal ekstansör kısalık testinin başlangıç pozisyonuna alındı ve test edilecek alt ekstremitte diz ekstansiyonda iken kalça fleksiyona alınarak kalça fleksiyon derecesi gözlemlendi.

Diz ekstansörler; çocuklar yüzüstü yatışta iken test edilecek tarafta diz fleksiyona alınarak lateral malleol ile yatak arasındaki mesafe gözlemlendi.

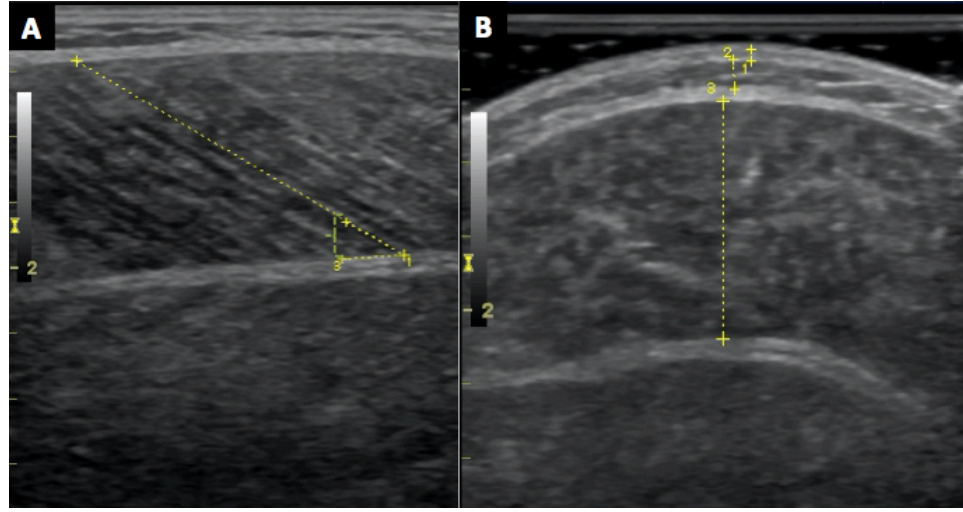
Plantar fleksörler; çocuklar lumbal ekstansör kısalık testinin başlangıç pozisyonuna alındı ve ayak bileği dorsi fleksiyona alınarak son nokta gözlemlendi.

Lumbal ekstansör dışında değerlendirmeler bilateral olarak uygulandı. Kas kısalık test sonuçları var veya yok olarak kaydedildi.

3.2.4. Ultrasonografik Değerlendirme

Her iki bacak vastus lateralis ve medial gastroknemius kaslarının ultrasonografik görüntüleri 20 yıllık kas ultrason deneyimi olan fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanı tarafından 5-12 MHz lineer prob (Logiq P5, General Electrics, USA) kullanılarak elde edildi. Vastus lateralis kası için bacak düz ve kas gevşek iken trokanter major ile femurun lateral kondilinin orta noktasından sırtüstü pozisyonunda; medial gastroknemius kası için diz hafif fleksiyonda, bacak düz, kas gevşek pozisyonunda iken kasın en şişkin yerinden yüzüstü pozisyonunda değerlendirildi (97, 98). Ses dalgalarının geçişini kolaylaştırmak ve ayrıca doğrudan cilde basınç uygulandığında meydana gelebilecek harabiyeti önlemek için ultrason jeli kullanıldı. PA ve FU longitudinal görüntüden alınırken dermis, deri altı yağ dokusu ve KK aksial görüntüden hesaplandı. PA için derin aponöroz ile fasikül arasındaki açı, FU için derin ve yüzeysel aponöroz arasındaki fasikül hattın mesafesi ve KK için kasın

her iki aponörozu arasındaki mesafe ölçüldü (99). Dominant taraf medial gastroknemius kasının ultrasonografik ölçümü Şekil 3.2.'de sunuldu.



Şekil 3.2. Medial gastroknemius ultrasonografik ölçümü.

A) Longitudinal görüntü (1: fasikül uzunluğu, 3: pennasyon açısı)
B) Aksial görüntü (1: dermis, 2: deri altı yağ dokusu, 3: kas kalınlığı)

3.2.5. Kas Aktivasyon Değerlendirmesi

Hazırlık ve Elektrot Yerleşimi

Çocukların rahat postürde ayakta durma esnasında alt ekstremite kas aktivasyonları yEMG ile belirlendi. Kas aktivasyonlarının elde edilmesinde ve depolanmasında 4 kanallı Delsys yEMG sistemi kullanıldı. Kas aktivasyon ölçümleri öncesi hazırlık sürecinin aşamaları; deri yüzeylerinin tıraşlanarak tüylerden arındırılması, alkol ile deri yüzeyinin temizlenmesi ve sıvının buharlaşmasının beklenilmesi idi. Alkol ile deri yüzeyinin temizlenmesi aşaması uygun deri empedansının sağlanmış olduğu kabul edilen açık kırmızı renk olana kadar devam ettirildi. Kablosuz elektrotların yerleşimi vastus lateralis ve medial gastroknemius kas liflerine paralel bir şekilde SENIAM (Surface Electromyography for the Non-invasive Assessment of Muscles) (100) önerilerine göre bilateral olarak yapıldı (Tablo 3.1.). Vastus lateralis kasına ait elektrot yerleşimi Şekil 3.3.'de gösterildi.

Tablo 3.1. Elektrot yerleşim yerleri.

KAS	Elektrot Yerleşim Yeri
Vastus Lateralis	Spina iliaca anterior superior ile patellanın lateral kenarı arasındaki hattın 2/3' distaline
Medial Gastroknemius	Kasın en belirgin noktası

Elektrotlar ifade edilen noktalara yerleştirildikten sonra, asıl sinyal kaydı alınmadan önce gürültü olup olmadığını belirlemek için oturma pozisyonunda çocuklardan hiç hareket etmemesi istenerek 15 sn boyunca sinyal alındı. 15 sn boyunca alınan sinyallerde herhangi bir gürültüye rastlanırsa derinin durumu, elektrotların yerleşim durumu ve çocukların rahat olup olmadığı kontrol edilip 15 sn boyunca sinyal alma işlemine gürültüye rastlanılmayana kadar devam edildi.

**Şekil 3.3.** Vastus lateralis kasına ait elektrot yerleşimi.

Ayakta Durma Sırasında Kas Aktivasyon Ölçümü

Ölçümlere başlamadan önce çocuklara ölçüm protokolü detaylı ve uygulamalı bir şekilde anlatıldı. Çocukların sert zemin üzerinde hiç hareket etmeden ve olabildiğince rahat bir şekilde 10 sn boyunca durması istendi. Kas aktivasyonunu etkileyecek herhangi bir hareket varlığında değerlendirme tekrarlandı. Çocukların sabit ayakta durma esnasındaki kas aktivasyonları 3 kez alındı ve tekrarlar arasında 1 dakika dinlenme süresi verildi. 3 kaydın ortalaması kaydedildi.

Maksimum İstemli İzometrik Kontraksiyon Esnasında Kas Kuvvet ve Aktivasyon Ölçümü

Maksimum istemli izometrik kasılma (MVIC) esnasında kas aktivasyon ölçümlerinde, her kas için maksimum izometrik kontraksiyon açığa çıkarmak amacı ile 5 sn boyunca statik miyometre cihazına (Jtech Commander Muscle Dynamometer, USA) çocuklardan yapabilecekleri en yüksek kuvveti uygulaması istendi.

Katılımcıların EMG kaydı alınan kaslarına ek olarak kalça fleksör-ekstansör-abduktör, diz fleksör ve dorsi fleksörler de aynı şekilde miyometrik olarak değerlendirildi. Ölçüm sırasında çocuklardan maksimum performansı alabilmek için sözel olarak motive edildi. Her kasın MVIC değeri 3 kez ölçüldü ve değerlendirmeler arasında 1 dakika ara verildi. 3 ölçümün maksimum değeri pound cinsinden kaydedildi. Miyometrik ölçümler için belirlenen pozisyonlar (13, 101);

Kalça Fleksör: Sırtüstü pozisyonda kalça ve diz 90° fleksiyonda iken direnç patellanın üst sınırından uygulandı.

Kalça Ekstansör: Sırtüstü pozisyonda kalça ve diz 90° fleksiyonda iken direnç popliteal bölgenin üst sınırından uygulandı (Şekil 3.4.).

Kalça Abdüktör: Sırtüstü pozisyonda kalça 20° abduksiyonda ve diz düz iken direnç femurun lateral kondilinden uygulandı.

Diz fleksör: Oturma pozisyonunda kalça ve diz 90° fleksiyonda iken direnç ayak bileği ekleminin arka yüzünden uygulandı.

Diz ekstansör: Oturma pozisyonunda kalça ve diz 90° fleksiyonda iken direnç ayak bileği ekleminin ön yüzünden uygulandı.

Ayak dorsi fleksör: Sırtüstü ayak bileğinin yatakta temas etmediği pozisyonda diz düz iken direnç metatarsların dorsal yüzünün distal kısmından uygulandı.

Ayak plantar fleksör: Diz düz ayak bileğinin temas etmediği yüzüstü pozisyonda iken direnç metatarsların plantar yüzünün distal kısmından uygulandı.

Diz ekstansör ve ayak plantar fleksör kaslarının yEMG ile MVIC esnasındaki aktivasyonları ve miyometre ile kas kuvvetleri ölçülürken diğer kasların yalnızca miyometrik değerlendirme ile kas kuvveti değerlendirildi.



Şekil 3.4. Kalça ekstansör kas kuvvet ölçümü.

Kas Aktivasyon Sonuçlarının Analizleri

yEMG ile kas aktivasyon analizinde Delsys EMGworks Analysis (Delsys Inc. Natick, Massachusetts, USA) programı kullanıldı. Kas aktivasyonuna ait sinyallerde artefakt etkisini azaltmak için 20-450 Hz bandında 4. dereceden Butterworth filtre kullanıldı. Bu işlemde sonra 100 msn aralığındaki sinyaller 50 msn'lik kısımlar halinde üst üste bindirilerek karelerinin ortalamalarının karekökü (Root Mean Square, RMS) hesaplandı. Ayakta durma esnasında elde edilen sinyallerin ortalamasının MVIC sinyallerinin ortalamasına bölünerek normalize edildi ve amplitüd analizi gerçekleştirildi. Elde edilen veriler %MVIC olarak kaydedildi.

3.2.6. Motor Fonksiyon ve Performans Değerlendirmesi

Kaba motor fonksiyon değerlendirme için 6-60 yaş arası NMH'de geçerlilik ve güvenilirliği olan *MFM* kullanıldı (102). Fonksiyonları 3 farklı bölümde (ayakta durma ve transferler (D1), Proksimal/aksiyal (D2) ve distal (D3)) toplamda 32 maddede değerlendiren bu sonuç ölçümündeki maddeler 0 - 3 arasında puanlanmaktadır. 0; hiç hareketi başlatamaz ve başlangıç pozisyonunu koruyamaz, 1; hareketi kısmen tamamlar, 2; hareketi kompensasyonlarla, yavaş ve gözle görülür

şekilde beceriksizce yapar, 3; hareketi belirlenen standart paternde yapar. 0-96 arasında bir puan alınmaktadır. Yüksek puanlar yüksek motor fonksiyonu ifade etmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği bulunmaktadır (103).

Çocukların kassal performansları, son yıllarda birçok klinik araştırmada tipik gelişim gösteren bireylerde de önemli bir sonuç ölçümü olarak kabul edilen ve özellikle DMD hastaları için geçerliliği ve güvenilirliği bulunan *6 DYT* ile değerlendirildi (104, 105). Test 25 m uzunluğundaki bir koridorda, başlangıç ve bitiş noktaları koni ile işaretlenmiş ve 25 m'lik bant ile belirlenmiş bir mesafede, 2 fizyoterapist ile çocuklar 6 dk boyunca maksimal hızlarında, koşmadan yürümesi motive edilerek uygulandı. Test sonucunda 6 dk boyunca yürünen mesafe metre cinsinden kaydedildi (106).

Fonksiyonel değerlendirme için *sürelî performans testleri* uygulandı (105). Sürelî performans testleri; yerden kalkma, dört basamak çıkma-inme ve 10 m koşma/yürüme testini içermektedir. Yerden kalkma aktivitesi için sırtüstü yatıştan ayağa kalkmaya kadar geçen süre; dört basamak çıkma-inme aktivitesi için 15 cm'lik yüksekliğe sahip standart 4 basamağı çıkma ve inme süresi; 10 m yürüme/koşma testi için çocuklardan 10 m'lik mesafeyi önce olabildiğince hızlı yürümesi sonra aynı mesafeyi koşması istenerek süre kaydedildi.

Ayrıca çocukların alt ekstremitte endüransını değerlendirmek için iki farklı yöntem kullanıldı. Birinci yöntemde çocuklar kalça ve diz 90° fleksiyonda otururken dizini olabildiğince hızlı bir şekilde ekstansiyona alıp tekrar başlangıç pozisyonuna dönmesi istendi (107). İkinci yöntemde ise kalça ve diz düz ayakta dururken bir masadan destek alınmasına izin verildi ve çocuklardan olabildiğince hızlı bir şekilde parmak ucunda yükselmesi ve tekrardan başlangıç pozisyonuna dönmesi istendi (108). Çocukların 30 sn boyunca önce dominant sonra non-dominant alt ekstremitte başarılı bir şekilde gerçekleştirilen tekrar sayısı kaydedildi.

3.3. Tedavi Protokolü

Kontrol Grubu: Öncelikle çocukların güncel durumunu öğrenmek için eğitim öncesi normal eklem hareketleri, kas kısalıkları, kas kuvveti, solunum değerlendirmesi ve motor performansları değerlendirildi. Değerlendirmeler sonucu ve 2018 yılında yayımlanan rehber (9, 82) göre aşağıdaki ev programı planlandı;

Torakal ekspansiyon gibi solunum egzersizleri

Özellikle alt ekstremite kaslarına yönelik germe egzersizleri

Özellikle alt ekstremite kasları için kas kuvvetine göre aktif-yardımlı, aktif ve düşük düzeyde dirençli egzersizler

Fonksiyonel egzersizler (mediven inme-çıkma, adım alma vb.)

içeren ev programını haftada en az 5 gün yapması istendi. İki haftada bir telefon ile aranıp egzersizler kontrol edildi ve programın düzenli devamı sağlandı.

Tedavi Grubu: Kontrol grubunda olduğu gibi çocukların fonksiyonel durumuna göre belirlenen ev programına ek olarak fizyoterapist gözetiminde 12 hafta boyunca haftada 3 gün bisiklet ergometresi (Motomed Viva 2, RECH Technik GmbH & Co., Germany) ile submaksimal düzeyde aerobik eğitim verildi (Şekil 3.5.). Submaksimal düzeyin belirlenmesi için Bora ve ark. (109) yaptığı çalışmadaki protokol takip edilerek cihazın direnç ayarları değiştirilmiş pulse oksimetre (Scure Motion to Your Life, India) kullanılarak maksimum kalp hızının %60'ına ulaşıldığı direnç seviyesi ile eğitime başlandı. 10 dakika ısınma, 30 dakika aktif egzersiz ve 10 dakika soğuma periyodu olmak üzere toplamda 50 dakikalık eğitim verildi. İki haftada bir eğitim başlangıcında uygulanan protokol izlenerek submaksimal düzeye denk gelen direnç seviyesi belirlenerek eğitime yeni direnç seviyesinde devam edildi. Tüm tedavi seansı boyunca pulse oksimetre ile çocukların kalp hızı ve oksijen saturasyonları takip edildi.



Şekil 3.5. Aerobik eğitim uygulama şekli.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS 21.0 versiyonu kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığını test etmek için Kolmogorov-Smirnov Test'i kullanıldı. Niceliksel değişkenler normal dağılıma uyuyorsa ortalama±standart sapma ($Ort \pm SS$), normal dağılıma uymuyorsa ortanca ve çeyrekler arası açıklık (25.-75. çeyrek), niteliksel veriler ise sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde ifade edildi. Tedavi ile kontrol grubundaki çocukların veya DMD'li çocuklar ile tipik gelişim gösteren yaşlılarının normal dağılım gösteren sayısal verileri 'Bağımsız Grup T Test' ile normal dağılım göstermeyen sayısal verileri 'Mann-Whitney U Test' ile karşılaştırıldı. Tedavi ve kontrol grubunda tedavi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılmasında, veriler normal dağılıma sahipse 'Bağımlı Grup T Test' ile sahip

değilse 'Wicoxon Signed Rank Test' kullanıldı. Tedavi ve kontrol grubunda verilerin eğitime bağılı değişimlerin karşılaştırılması normal dağılım gösteren değişkenler için 'Bağımsız Grup T Test' ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için 'Mann-Whitney U Test' ile yapıldı. Niteliksel veriler arasındaki farkın incelenmesi için 'Ki-Kare Testi' kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çocukların Tanımlayıcı Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen çocukların demografik özellikleri Tablo 4.1.'de gösterildi. Tedavi grubundaki çocukların vücut ağırlığı ve VKİ kontrol grubundaki çocuklarda daha düşük idi ($p<0,05$). Demografik ve fiziksel özellikler açısından DMD'li ve tipik gelişim gösteren çocuklar arasında fark yoktu ($p>0,05$). Kontrol grubundaki bir çocuk dışında çocukların dominant tarafının sağ olduğu belirlendi.

Tablo 4.1. Demografik özellikler.

	DMD		p ^a	TGG Grup (n=5) Ort±SS	p ^b
	Tedavi Grubu (n= 10) Ort±SS	Kontrol Grubu (n=9) Ort±SS			
Yaş (yıl)	7,93±1,02	9,02±1,45	0,07	8,10±1,12	0,40
Boy (cm)	122,60±9,03	130,22±8,38	0,07	132,00±9,03	0,16
Vücut ağırlığı (kg)	24,80±5,58	31,33±6,38	0,03*	28,98±4,72	0,17
VKİ (kg/m ²)	16,33±1,92	18,27±1,64	0,03*	16,53±0,82	0,21
Steroid kullanım süresi (yıl)	3,80±1,81	4,55±1,51	0,34	-----	---

DMD: Duchenne Musküler Distrofi, TGG: Tipik Gelişim Gösteren. ^aTedavi grubu - kontrol grubu, ^bDMD – TGG Grup. Bağımsız Gruplar T Test.* $p<0,05$.

Tedavi grubundaki çocukların %70'si kontrol grubundaki çocukların ise %55'i Seviye 1 idi. Gruplar arasında fonksiyonel seviyeler açısından fark bulunmadı ($p>0,05$).

Postür değerlendirme sonuçlarına göre, tedavi grubundaki çocukların NYPDY skorları 73,00±10,85 puan iken kontrol grubundaki çocukların ise 71,11±12,19 puan idi ($p>0,05$). Tedavi grubundaki çocukların lumbal lordoz değeri 63,25±19,00 derece iken kontrol grubundaki çocukların ise 65,45±17,93 derece olduğu bulundu ve her iki grup arasında lumbal lordoz açısından bir fark bulunmadı ($p>0,05$). DMD'li çocuklarla karşılaştırıldığında, tipik gelişim gösteren yaşlılarının NYPDY değerinin 97,00±4,47 puan ve 45,74±7,07 derecelik lumbal lordoz ile daha iyi bir postüre sahip olduğu belirlendi ($p<0,05$). Kısıklık değerlendirmelerine ait sonuçlar Tablo 4.2.'de verildi. Tedavi ve kontrol grubundaki çocukların kas kısıklıkları açısından homojen olduğu belirlendi ($p>0,05$).

Tablo 4.2. Kas Kısıklık Sonuçları.

Kısıklık Varlığı	DMD		p
	Tedavi Grubu (n=10) n(%)	Kontrol Grubu (n=9) n(%)	
Lumbal ekstansör	3(30)	3(33,3)	0,87
Kalça fleksör (D)	7(70)	8(88,9)	0,31
Kalça fleksör (ND)	7(70)	8(88,9)	0,31
Diz fleksör (D)	9(90)	8(88,9)	0,93
Diz fleksör (ND)	9(90)	9(100)	0,95
Diz ekstansör (D)	1(10)	2(22,2)	0,46
Diz ekstansör (ND)	1(10)	2(22,2)	0,46
Plantar fleksör (D)	10(100)	9(100)	0,93
Plantar fleksör (ND)	10(100)	9(100)	0,93

DMD: Duchenne Musküler Distrofi, D: Dominant, ND: Non-Dominant. Ki-Kare Testi.

4.2. Başlangıç Değerlendirme Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tedavi öncesi vastus lateralis ve medial gastroknemius kaslarına ait ultrasonografik ölçüm parametreleri Tablo 4.3.'de verildi. Tedavi grubunda 1 çocuktan, kontrol grubunda ise 4 çocuktan artmış yağ ve bağ doku infiltrasyonu nedeni ile PA, FU ve KK gibi vastus lateralis kasına ait mimari özellikler alınamadı. Tedavi ve kontrol grubunda vastus lateralisin ultrasonografik sonuçları arasında başlangıçta fark yoktu ($p>0,05$). Tipik gelişim gösteren çocuklarda vastus lateralis KK'sı DMD'li çocuklara göre daha düşüktü ($p<0,05$). Medial gastroknemius kasının sonuçlarına bakıldığında ise, yalnızca kontrol grubunda 1 çocuktan kas mimarisine ait veriler yine artmış infiltrasyon nedeni ile alınamadı. Tedavi ve kontrol grubunda medial gastroknemius kasının dominant taraf FU dışında ultrasonografik sonuçları arasında başlangıçta fark yoktu ($p>0,05$). Tipik gelişim gösteren yaşlıları ile karşılaştırıldığında, DMD'li çocuklarda deri altı yağ dokusu daha ince iken PA, FU ve KK değerlerinin daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4.3: Başlangıç ultrasonografik ölçüm sonuçları.

DMD					
VASTUS LATERALİS	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	p^a	TGG Grup	p^b
	(n=9)	(n=5)		(n=5)	
	Ort±SS	Ort±SS		Ort±SS	
Pennasyon açısı (D)	18,87±3,67	17,72±3,26	0,57	18,84±2,91	0,82
Pennasyon açısı (ND)	19,59±3,45	18,40±2,84	0,52	19,34±3,16	0,91
Fasikül uzunluğu (D)	7,03±1,53	7,49±1,62	0,61	6,21±0,89	0,19
Fasikül uzunluğu (ND)	6,71±1,49	6,85±1,66	0,87	5,86±0,84	0,22
Kas kalınlığı (D)	2,06±0,54	2,11±0,24	0,83	1,91±0,10	0,19
Kas kalınlığı (ND)	2,14±0,34	2,17±0,22	0,87	1,91±0,04	0,008*
Deri altı yağ dokusu (D)	0,56±0,21	0,70±0,20	0,16	0,69±0,19	0,60
Deri altı yağ dokusu (ND)	0,51±0,18	0,66±0,18	0,08	0,68±0,16	0,28
Dermis (D)	0,10±0,01	0,10±0,01	0,60	0,11±0,01	0,06
Dermis (ND)	0,10±0,02	0,09±0,01	0,75	0,11±0,02	0,20
DMD					
MEDİAL GASTROKNEMİUS	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	p^a	TGG Grup	p^b
	(n=10)	(n=8)		(n=5)	
	Ort±SS	Ort±SS		Ort±SS	
Pennasyon açısı (D)	32,36±4,36	30,25±4,29	0,30	25,44±2,60	0,009*
Pennasyon açısı (ND)	32,39±3,43	32,18±4,67	0,91	25,06±3,04	0,001*
Fasikül uzunluğu (D)	3,48±0,65	4,38±1,02	0,03*	3,02±0,43	0,008*
Fasikül uzunluğu (ND)	3,50±0,48	4,16±1,15	0,11	2,94±0,33	0,05*
Kas kalınlığı (D)	1,86±0,23	2,09±0,39	0,12	1,38±0,17	0,001*
Kas kalınlığı (ND)	1,96±0,20	2,17±0,42	0,21	1,34±0,12	<0,001*
Deri altı yağ dokusu (D)	0,32±0,10	0,36±0,09	0,39	0,55±0,07	<0,001*
Deri altı yağ dokusu (ND)	0,38±0,14	0,44±0,08	0,33	0,60±0,08	0,002*
Dermis (D)	0,09±0,01	0,08±0,01	0,35	0,09±0,01	0,50
Dermis (ND)	0,09±0,02	0,08±0,02	0,31	0,09±0,01	0,12

DMD: Duchenne Musküler Distrofi, D: Dominant, ND: Non-Dominant, TGG: Tipik Gelişim Gösteren. ^a Tedavi grubu - kontrol grubu, ^b DMD - TGG Grup. Pennasyon açısı derece (°) olarak, diğer parametreler cm cinsinden verilmiştir. Bağımsız Gruplar T Test. * p<0,05.

Çalışmaya katılan çocukların vastus lateralis ve medial gastroknemius kasının sabit ayakta duruş esnasındaki % MVIC değerleri Tablo 4.4.'de verildi. Tedavi ve kontrol grubundaki çocuklarda kas aktivasyon oranları arasında fark bulunmadı (p>0,05). Tipik gelişim gösteren çocukların non-dominant taraf medial gastroknemius kası dışında kas aktivasyon oranlarının DMD'li çocuklara göre daha düşük olduğu belirlendi (p<0,05).

Tablo 4.4. Ayakta durma esnasındaki kas aktivasyon oranlarının (% MVIC) başlangıç değerleri.

	DMD		p ^a	TGG Grup	p ^b
	Tedavi Grubu medyan (25.-75. çeyrek)	Kontrol Grubu medyan (25.-75. çeyrek)		medyan (25.-75. çeyrek)	
Vastus Lateralis (D)	6,69 (4,17-15,80)	7,79 (4,61-13,65)	0,87	2,12 (1,09-3,36)	0,003*
Vastus Lateralis (ND)	7,95 (5,06-14,56)	11,37 (6,14-18,16)	0,51	2,28 (1,86-3,73)	0,002*
Medial Gastroknemius (D)	6,82 (3,84-10,28)	7,71 (5,78-18,15)	0,32	2,14 (2,01-3,16)	0,003*
Medial Gastroknemius (ND)	6,15 (4,84-7,19)	7,38 (5,09-9,63)	0,14	3,53 (2,73-8,21)	0,18

DMD: Duchenne Musküler Distrofi, D: Dominant, ND: Non-Dominant, TGG: Tipik Gelişim Gösteren. ^a Tedavi grubu (n=10) - kontrol grubu (n=9), ^b DMD (n=19) - TGG Grup (n=5). * p<0,05.

Çocukların kas kuvvetlerine ilişkin bulgular Tablo 4.5.'de verildi. Tedavi ve kontrol grubundaki DMD'li çocukların tedavi öncesi kas kuvvetleri karşılaştırıldığında dominant kalça fleksör ve dorsi fleksör, ve bilateral kalça abdüktör kas kuvvetinin kontrol grubunda daha yüksek olduğu belirlendi (p<0,05). DMD ile karşılaştırıldığında, dominant plantar fleksör dışında bütün kas kuvvetinin tipik gelişim gösteren çocuklarda daha yüksek olduğu bulundu (p<0,05).

Tablo 4.5. Alt ekstremitte kas kuvvetinin başlangıç değerlerinin karşılaştırılması.

	DMD		p ^a	TGG Grup	p ^b
	Tedavi Grubu Ort±SS	Kontrol Grubu Ort±SS		Ort±SS	
Kalça fleksör (D)	12,47±2,72	16,11±2,95	0,01*	21,71±3,98	<0,001*
Kalça fleksör (ND)	12,83±2,40	15,11±3,42	0,10	18,97±4,12	0,006*
Kalça ekstansör (D)	19,31±4,93	21,76±5,72	0,33	30,53±6,22	0,001*
Kalça ekstansör (ND)	18,99±4,73	21,39±5,02	0,30	32,39±5,53	<0,001*
Kalça abdüktör (D)	13,02±2,90	16,30±3,16	0,03*	19,52±2,29	0,006*
Kalça abdüktör (ND)	12,87±3,06	16,43±2,25	0,01*	21,25±2,34	<0,001*
Diz fleksör (D)	13,65±3,30	15,76±1,42	0,09	22,93±2,18	<0,001*
Diz fleksör (ND)	13,43±3,42	15,61±2,93	0,16	20,97±2,46	<0,001*
Diz ekstansör (D)	13,64±7,10	16,35±6,65	0,40	37,55±7,95	<0,001*
Diz ekstansör (ND)	13,53±5,85	15,50±6,87	0,51	38,17±7,40	<0,001*
Dorsi fleksör (D)	13,12±2,62	17,76±5,37	0,03*	28,02±5,28	<0,001*
Dorsi fleksör (ND)	14,02±2,03	16,09±4,55	0,23	28,20±5,72	<0,001*
Plantar fleksör (D)	25,61±6,45	28,98±5,93	0,25	31,08±7,64	0,25
Plantar fleksör (ND)	24,95±6,35	25,34±5,01	0,88	31,78±3,32	0,02*

DMD: Duchenne Musküler Distrofi, D: Dominant, ND: Non-Dominant, TGG: Tipik Gelişim Gösteren. ^a Tedavi grubu (n=10) - kontrol grubu (n=9), ^b DMD (n=19) - TGG Grup (n=5). Kas kuvvetleri pound cinsinden ifade edilmiştir. Bağımsız Gruplar T Test. * p<0,05.

DMD'li çocukların motor fonksiyon sonuçları Tablo 4.6.'da verilmiştir. MFM'nin alt ve toplam skorları açısından gruplar arasında bir fark olmadığı bulundu ($p>0,05$).

Tablo 4.6. Motor fonksiyon parametrelerinin başlangıç değerlerinin karşılaştırılması.

	DMD		p
	Tedavi Grubu (n=10) medyan (25.-75. çeyrek)	Kontrol Grubu (n=9) medyan (25.-75. çeyrek)	
MFM-D1	26,50 (22,50-29,75)	26,00 (19,00-29,50)	0,71
MFM-D2	34,50 (34,00-36,00)	34,00 (33,00-36,00)	0,70
MFM-D3	19,50 (19,00-20,00)	20,00 (19,00-20,50)	0,57
MFM-Total	80,50 (78,00-83,75)	79,00 (70,00-86,00)	0,71

DMD: Duchenne Musküler Distrofi, MFM: Motor Fonksiyon Ölçümü, D: Alt başlık. Mann-Whitney U Test. * $p<0,05$.

Çalışma grubundaki çocukların 6 DYT mesafesi $395,30\pm 46,65$ metre iken kontrol grubundakilerin ise $421,67\pm 64,41$ metre olduğu bulundu ($p=0,32$). tipik gelişim gösteren çocukların 6 DYT mesafesi $569,40\pm 35,45$ metre ile DMD'li çocukların mesafelerinden istatistiksel olarak yüksekti ($p<0,001$). Ayrıca süreli performans test sonuçları Tablo 4.7.'de karşılaştırıldı. Tedavi ve kontrol grubundaki çocukların tedavi öncesi performansları arasında bir fark yok ($p>0,05$) iken tipik gelişim gösteren çocukların testleri DMD'li çocuklara göre daha kısa sürede tamamladığı belirlendi ($p<0,05$).

Tablo 4.7. Çocukların başlangıç süreli performans test sonuçları.

	DMD		p ^a	TGG Grup medyan (25.-75. çeyrek)	p ^b
	Tedavi Grubu medyan (25.-75. çeyrek)	Kontrol Grubu medyan (25.-75. çeyrek)			
Yerden kalkma (sn)	5,30 (4,65-9,36)	5,25 (3,76-11,72)	0,84	2,09 (1,10-2,30)	0,002*
10 metre yürüme (sn)	8,28 (7,86-8,49)	7,56 (6,73-8,18)	0,14	5,95 (4,97-6,22)	0,004*
10 metre koşma (sn)	4,94 (4,60-6,70)	5,25 (4,60-6,46)	0,62	3,76 (3,06-3,80)	0,004*
Dört basamak çıkma (sn)	2,91 (2,17-3,73)	3,15 (2,47-8,25)	0,29	1,25 (0,75-1,99)	0,001*
Dört basamak inme (sn)	2,18 (1,91-4,64)	2,75 (1,97-5,21)	0,68	1,53 (1,04-1,68)	0,004*

DMD: Duchenne Musküler Distrofi, TGG: Tipik Gelişim Gösteren. ^a Tedavi grubu (n=10) - kontrol grubu (n=9), ^b DMD (n=19) - TGG Grup (n=5). Mann-Whitney U Test. * $p<0,05$.

Kas endurans sonuçlarına göre, çalışma grubundaki çocukların 30 sn içindeki diz düzeltme ve parmak ucunda yükselme sayılarının ortalaması sırasıyla $35,30 \pm 8,92$ ve $30,00 \pm 9,61$ iken bu değerler kontrol grubunda $35,83 \pm 7,15$ ve $35,77 \pm 10,44$ idi. Tipik gelişim gösteren çocuklarda ise diz ekstansör enduransı $44,40 \pm 4,81$ ve plantar fleksör enduransı $44,40 \pm 5,77$ idi. Tedavi ve kontrol grupları arasında kas endurans açısından istatistiksel olarak fark bulunmazken ($p > 0,05$), tipik gelişim gösteren çocukların tekrar sayısı daha yüksekti ($p < 0,05$).

4.3. Grupların Eğitim Öncesi ve Sonrası Değerlendirme Sonuçlarının Grup-İçi Karşılaştırılması

4.3.1. Ultrasonografik Sonuçlar

Ultrasonografik sonuçlar açısından tedavi öncesi ve sonrası veriler arasındaki grup-İçi değişim karşılaştırıldığında, herhangi bir parametrede istatistiksel olarak bir fark olmadığı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Tedavi ve kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası ultrasonografik ölçüm sonuçlarının değişimi.

VASTUS LATERALİS	Tedavi Grubu (n=9)			Kontrol Grubu (n=5)		
	T.Ö	T.S.	P	T.Ö	T.S.	P
	Ort±SS	Ort±SS		Ort±SS	Ort±SS	
Pennasyon açısı (D)	18,87±3,67	20,24±5,43	0,66	17,72±3,26	18,78±2,26	0,65
Pennasyon açısı (ND)	19,59±3,45	18,54±6,29	0,56	18,40±2,84	20,36±2,60	0,21
Fasikül uzunluğu (D)	7,03±1,53	6,97±1,36	0,86	7,49±1,62	6,44±2,81	0,44
Fasikül uzunluğu (ND)	6,71±1,49	7,48±1,67	0,15	6,85±1,66	6,12±2,52	0,61
Kas Kalınlığı (D)	2,06±0,54	2,20±0,62	0,27	2,11±0,24	3,20±2,44	0,41
Kas Kalınlığı (ND)	2,14±0,34	2,28±0,41	0,27	2,17±0,22	3,21±2,40	0,42
Deri altı yağ dokusu (D)	0,56±0,21	0,58±0,18	0,60	0,70±0,20	0,71±0,18	0,83
Deri altı yağ dokusu (ND)	0,51±0,18	0,56±0,20	0,21	0,66±0,18	0,70±0,15	0,06
Dermis (D)	0,10±0,01	0,11±0,01	0,01*	0,10±0,01	0,10±0,02	1,00
Dermis (ND)	0,10±0,02	0,10±0,01	0,49	0,10±0,01	0,09±0,01	0,43
MEDİAL GASTROKNEMIUS	Tedavi Grubu (n=10)			Kontrol Grubu (n=8)		
	T.Ö	T.S.	P	T.Ö	T.S.	P
	Ort±SS	Ort±SS		Ort±SS	Ort±SS	
Pennasyon açısı (D)	32,36±4,36	30,93±5,27	0,37	30,25±4,29	30,24±5,08	0,99
Pennasyon açısı (ND)	32,39±3,43	31,12±5,54	0,46	32,18±4,67	31,54±5,41	0,61
Fasikül uzunluğu (D)	3,48±0,65	3,70±0,76	0,25	4,38±1,02	4,05±1,24	0,31
Fasikül uzunluğu (ND)	3,50±0,48	3,69±0,60	0,14	4,16±1,15	3,83±1,14	0,24
Kas Kalınlığı (D)	1,86±0,23	1,96±0,26	0,05	2,09±0,39	2,23±0,99	0,70
Kas Kalınlığı (ND)	1,96±0,20	1,98±0,26	0,55	2,17±0,42	2,23±0,85	0,87
Deri altı yağ dokusu (D)	0,32±0,10	0,35±0,12	0,12	0,36±0,09	0,39±0,08	0,22
Deri altı yağ dokusu (ND)	0,38±0,14	0,39±0,16	0,95	0,44±0,08	0,44±0,10	0,98
Dermis (D)	0,09±0,01	0,09±0,02	0,75	0,08±0,01	0,08±0,01	0,73
Dermis (ND)	0,09±0,02	0,09±0,01	1,00	0,08±0,02	0,09±0,02	0,11

D: Dominant, ND: Non-Dominant, T.Ö: Tedavi Öncesi, T.S: Tedavi Sonrası. Pennasyon açısı derece (°) olarak, diğer parametreler cm cinsinden verilmiştir. Bağımlı Gruplar T Test. * p<0,05.

4.3.2. Kas Aktivasyon ve Kuvvet Sonuçları

Ayakta durma esnasında alt ekstremite kaslarının 12. Hafta % MVIC'lerinin, her iki grupta tedavi öncesine göre istatistiksel olarak değişim göstermediği bulundu ($p>0,05$) (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Tedavi ve kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası ayakta durma esnasındaki kas aktivasyonlarının değişimi.

	Tedavi Grubu (n=10)		P	Kontrol Grubu (n=9)		P
	T.Ö Medyan (25-75. Çeyrek)	T.S. Medyan (25-75. Çeyrek)		T.Ö Medyan (25-75. Çeyrek)	T.S. Medyan (25-75. Çeyrek)	
Vastus Lateralis (D)	6,69 (4,17-15,80)	7,80 (2,86-11,92)	0,31	7,79 (4,61-13,65)	5,98 (5,25-13,30)	0,67
Vastus Lateralis (ND)	7,95 (5,06-14,56)	6,33 (3,19-12,10)	0,51	11,37 (6,14-18,16)	8,93 (5,38-23,39)	0,95
Medial Gastroknemius (D)	6,82 (3,84-10,28)	5,46 (3,18-8,07)	0,11	7,71 (5,78-18,15)	6,19 (5,13-16,52)	0,63
Medial Gastroknemius (ND)	6,15 (4,84-7,19)	6,81 (5,38-8,31)	0,07	7,38 (5,09-9,63)	7,12 (4,15-10,31)	0,59

D: Dominant, ND: Non-Dominant, T.Ö: Tedavi Öncesi, T.S: Tedavi Sonrası. Bağımlı Gruplar T Test.

Tedavi grubunda kas kuvvetleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında proksimal kaslarda tedavi sonrası anlamlı artış bulunurken kontrol grubunda ise yalnızca dominant taraf ayak bileği plantar fleksör kas kuvvetinde bir azalış tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Tedavi ve kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası alt ekstremitte kas kuvvetlerinin değişimi.

	Tedavi Grubu (n=10)		P	Kontrol Grubu (n=9)		P
	T.Ö Ort±SS	T.S. Ort±SS		T.Ö Ort±SS	T.S. Ort±SS	
Kalça fleksör (D)	12,47±2,72	15,68±2,78	0,006*	16,11±2,95	15,56±2,02	0,36
Kalça fleksör (ND)	12,83±2,40	15,45±3,30	0,07	15,11±3,42	16,00±2,17	0,46
Kalça ekstansör (D)	19,31±4,93	25,27±5,90	0,001*	21,76±5,72	22,36±4,45	0,79
Kalça ekstansör (ND)	18,99±4,73	24,73±5,57	0,007*	21,39±5,02	21,77±3,50	0,82
Kalça abdüktör (D)	13,02±2,90	16,41±2,85	0,01*	16,30±3,16	17,55±7,16	0,58
Kalça abdüktör (ND)	12,87±3,06	14,95±2,75	0,02*	16,43±2,25	15,28±2,55	0,32
Diz fleksör (D)	13,65±3,30	13,74±3,41	0,87	15,76±1,42	15,00±1,88	0,12
Diz fleksör (ND)	13,43±3,42	13,61±3,43	0,72	15,61±2,93	15,18±2,04	0,60
Diz ekstansör (D)	13,64±7,10	13,94±7,52	0,73	16,35±6,65	12,87±5,70	1,00
Diz ekstansör (ND)	13,53±5,85	13,59±5,48	0,95	15,50±6,87	13,30±5,80	0,04
Dorsi fleksör (D)	13,12±2,62	16,61±5,22	0,05*	17,76±5,37	17,15±3,40	0,61
Dorsi fleksör (ND)	14,02±2,03	16,07±3,73	0,17	16,09±4,55	15,97±2,69	0,05*
Plantar fleksör (D)	25,61±6,45	30,05±6,18	0,14	28,98±5,93	28,21±8,20	0,82
Plantar fleksör (ND)	24,95±6,35	28,56±4,33	0,09	25,34±5,01	28,60±5,95	0,29

D: Dominant, ND: Non-Dominant, T.Ö: Tedavi Öncesi, T.S: Tedavi Sonrası. Bağımlı Gruplar T Test.

* $p<0,05$.

4.3.3. Motor Fonksiyon ve Performans Sonuçları

Grupların tedavi öncesi ve sonrası kaba motor fonksiyonlarının değişimi Tablo 4.11.'de verildi. 12 haftalık eğitim sonrasında tedavi grubundaki çocuklarda MFM skalasının ayakta durma ve transferler alt parametresi ve toplam skorunda artış olduğu bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4.11. Tedavi ve kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası kaba motor fonksiyonlarının değişimi.

	Tedavi Grubu (n=10)			Kontrol Grubu (n=9)		
	T.Ö	T.S.	P	T.Ö	T.S.	P
	Medyan (25-75. Çeyrek)	Medyan (25-75. Çeyrek)		Medyan (25-75. Çeyrek)	Medyan (25-75. Çeyrek)	
MFM-D1	26,50 (22,50-29,75)	29,00 (26,00-31,25)	0,03*	26,00 (19,00-29,50)	24,00 (22,50-29,75)	0,08
MFM-D2	34,50 (34,00-36,00)	35,00 (34,75-36,00)	0,06	34,00 (33,00-36,00)	35,00 (33,50-36,00)	0,70
MFM-D3	19,50 (19,00-20,00)	20,00 (18,50-21,00)	0,48	20,00 (19,00-20,50)	20,00 (18,00-21,00)	0,56
MFM-Total	80,50 (78,00-83,75)	83,00 (82,00-86,25)	0,01*	79,00 (70,00-86,00)	77,00 (73,50-81,00)	0,13

MFM: Motor Fonksiyon Ölçümü, D: Alt başlık, T.Ö: Tedavi Öncesi, T.S: Tedavi Sonrası. Wicoxon Signed Rank Test. * $p<0,05$.

Tedavi grubundaki çocukların eğitim öncesi $395,30\pm 46,65$ metre olan 6 DYT mesafesi $413,00\pm 52,28$ metreye yükseldi ($p=0,014$). Kontrol grubunda ise $421,67\pm 64,41$ metreden $393,78\pm 68,22$ metreye düştüğü belirlendi ($p=0,002$).

Çocukların eğitim sonrası süreli performans testlerindeki değişimi tablo 4.12.'de gösterildi. Kontrol grubunda 10 metre koşma testi süresinin arttığı ($p<0,05$), diğer parametrelerde istatistiksel olarak herhangi bir değişim olmadığı bulundu ($p>0,05$).

Tablo 4.12. Tedavi ve kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası motor performansların değişimi.

	Tedavi Grubu (n=10)		P	Kontrol Grubu (n=9)		P
	T.Ö Medyan (25-75. Çeyrek)	T.S. Medyan (25-75. Çeyrek)		T.Ö Medyan (25-75. Çeyrek)	T.S. Medyan (25-75. Çeyrek)	
Yerden kalkma (sn)	5,30 (4-65-9,36)	6,00 (3,83-9,18)	0,72	5,25 (3,76-11,72)	6,86 (4,41-11,49)	0,44
10 metre yürüme (sn)	8,28 (7,86-8,49)	7,22 (6,97-8,53)	0,57	7,56 (6,73-8,18)	7,84 (7,01-9,55)	0,12
10 metre koşma (sn)	4,94 (4,60-7,97)	5,31 (4,28-6,61)	0,57	5,25 (4,60-6,46)	5,97 (4,95-7,50)	0,02*
Dört basamak çıkma (sn)	2,91 (2,17-3,73)	2,60 (2,22-3,83)	0,96	3,15 (2,47-8,25)	2,96 (2,78-6,74)	0,68
Dört basamak inme (sn)	2,18 (1,91-4,64)	2,19 (1,80-3,35)	0,51	2,75 (1,97-5,21)	2,35 (1,97-4,01)	0,63

T.Ö: Tedavi Öncesi, T.S: Tedavi Sonrası. Wicoxon Signed Rank Test * p<0,05.

Kas enduransının eğitim öncesi ve sonrası verileri incelendiğinde, tedavi grubundaki çocukların 30 sn içerisindeki diz düzeltme tekrar sayısı $35,30 \pm 8,63$ 'den $34,45 \pm 6,21$ 'e ve kontrol grubundaki çocukların tekrar sayısı $35,83 \pm 7,12$ 'den $34,22 \pm 6,36$ 'e düştü ($p > 0,05$). Parmak ucunda yükselme tekrar sayısı tedavi grubunda $30,00 \pm 9,43$ 'den $34,00 \pm 8,88$ 'e çıkarken ($p = 0,02$) kontrol grubunda $35,78 \pm 10,41$ 'den $33,00 \pm 7,78$ ' düştü ($p > 0,05$).

4.4. Grupların Eğitim Öncesi ve Sonrası Değerlendirme Sonuçlarının Gruplar-Arası Karşılaştırılması

4.4.1. Ultrasonografik Sonuçlar

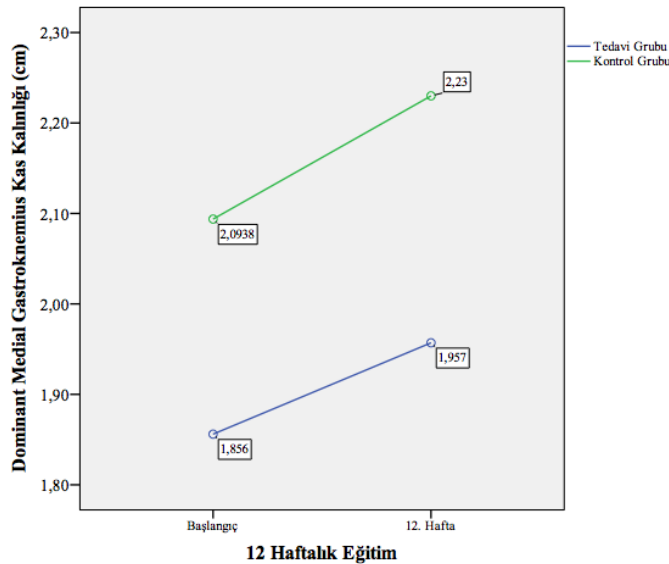
Ultrasonografik değerlendirmelerin tedavi öncesi ve sonrası değişimlerinin gruplar-arası karşılaştırılmasında, kas mimarisi açısından herhangi bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.13.). Dominant medial gastroknemius KK'sının tedavi ve kontrol grubundaki değişimi (0,10 ve 0,14 cm) Şekil 4.1.'de sunuldu.

Tablo 4.13. Tedavi ve kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası ultrasonografik ölçüm sonuçlarındaki değişimlerin karşılaştırılması.

VASTUS LATERALİS Ultrasonografik Ölçüm Sonuçlarındaki Değişimi	Tedavi Grubu (n=9)	Kontrol Grubu (n=5)	Bağımsız Gruplar T Test	
	Ort±SS	Ort±SS	t	p
Pennasyon açısı (D)	0,81±5,04	1,06±4,86	-0,087	0,93
Pennasyon açısı (ND)	-1,04±5,22	1,96±2,98	-1,173	0,26
Fasikül uzunluğu (D)	0,10±1,59	-1,05±2,76	0,964	0,36
Fasikül uzunluğu (ND)	0,77±1,44	-0,73±3,00	1,286	0,22
Kas Kalınlığı (D)	0,14±0,38	1,08±2,64	-1,141	0,27
Kas Kalınlığı (ND)	0,14±0,37	1,04±2,58	-1,124	0,28
Deri altı yağ dokusu (D)	0,02±0,10	0,00±0,06	0,330	0,74
Deri altı yağ dokusu (ND)	0,05±0,12	0,04±0,06	0,142	0,89
Dermis (D)	0,01±0,01	0,00±0,01	1,776	0,09
Dermis (ND)	0,00±0,02	-0,00±0,01	1,053	0,31

MEDİAL GASTROKNEMIUS Ultrasonografik Ölçüm Sonuçlarındaki Değişimi	Tedavi Grubu (n=10)	Kontrol Grubu (n=8)	Bağımsız Gruplar T Test	
	Ort±SS	Ort±SS	t	p
Pennasyon açısı (D)	-1,43±4,78	-0,01±4,33	-0,675	0,51
Pennasyon açısı (ND)	-1,27±5,20	-0,63±3,58	-0,307	0,76
Fasikül uzunluğu (D)	0,22±0,56	-0,33±0,92	1,581	0,13
Fasikül uzunluğu (ND)	0,18±0,36	-0,33±0,79	1,875	0,08
Kas Kalınlığı (D)	0,10±0,14	0,14±0,98	-0,113	0,91
Kas Kalınlığı (ND)	0,02±0,12	0,06±0,96	-0,114	0,91
Deri altı yağ dokusu (D)	0,03±0,05	0,02±0,06	0,018	0,99
Deri altı yağ dokusu (ND)	0,00±0,05	-0,00±0,11	0,054	0,96
Dermis (D)	0,00±0,02	0,00±0,02	-0,025	0,98
Dermis (ND)	0,00±0,02	0,01±0,02	-1,355	0,19

D: Dominant, ND: Non-Dominant, T.Ö: Tedavi Öncesi, T.S: Tedavi Sonrası. *p<0,05.



Şekil 4.1. Dominant medial gastrocnemius kas kalınlığının eğitim sonrası değişimi.

4.4.2. Kas Aktivasyon ve Kuvvet Sonuçları

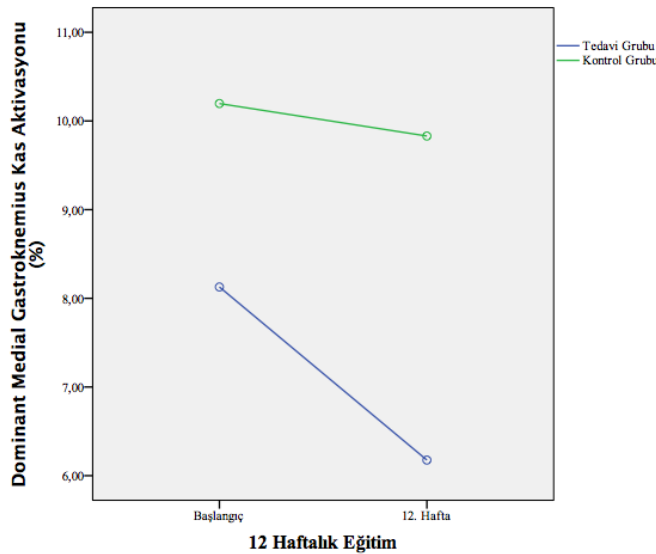
Tedavi grubundaki çocukların tedavi öncesi ve sonrası % MVIC değişimleri incelendiğinde, non-dominant medial gastroknemius kası dıőında tedavi grubunda klinik olarak bir dūőuő, kontrol grubunda vastus lateralis kasında artıő ve medial gastroknemius kasında dūőuő olduğu bulundu. Her iki grupta %MVIC'nin tedavi öncesi ve sonrası değişimleri Tablo 4.14.'de verildi. Dominant medial gastroknemius kasının % MVIC'sinin her iki gruptaki değişimi Őekil 4.2.'de sunuldu.

Tablo 4.14. Tedavi ve kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası kas aktivasyon değişimlerinin karşılaştırılması.

Kas Aktivasyon Değişimi	Tedavi Grubu (n=10)	Kontrol Grubu (n=9)	Mann Whitney U Test	
	Medyan (25/75. eyrek)	Medyan (25/75. eyrek)	z	p
Vastus Lateralis (D)	-1,15 (-3,09/1,61)	0,52 (-1,47/1,56)	-1,143	0,25
Vastus Lateralis (ND)	-0,99 (-3,99/1,95)	1,39 (-4,35/3,00)	-0,572	0,57
Medial Gastroknemius (D)	-0,87 (-4,36/0,27)	-0,73 (-2,59/2,37)	-0,735	0,46
Medial Gastroknemius (ND)	1,02 (-0,22/2,84)	-0,01 (-1,46/0,29)	-1,633	0,10

D: Dominant, ND: Non-Dominant, T.Ö: Tedavi ncesi, T.S: Tedavi Sonrası. *p<0,05.

Dominant taraf medial gastroknemius kasının % MVIC'sinin her iki gruptaki değişimi Şekil 4.2.'de sunuldu.



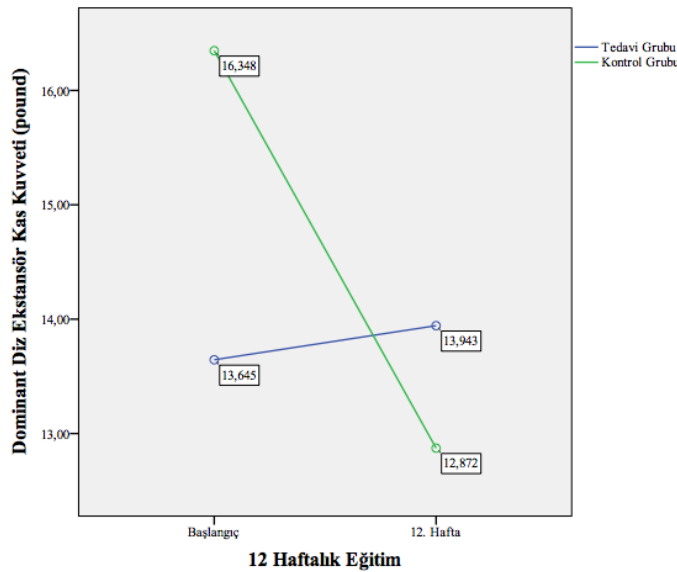
Şekil 4.2. Dominant medial gastroknemius % MVIC değerlerinin eğitim sonrası değişimi.

Eğitime dahil edilen çocukların kas kuvvetlerinin değişimi iki grupta karşılaştırıldığında, tedavi grubundaki çocukların kalça ekstansör ve dominant taraf kalça fleksör ve diz ekstansör kuvvetini geliştirmede kontrol grubuna göre daha etkili olduğu gösterildi ($p<0,05$) (Tablo 4.15.). Dominant taraf diz ekstansör kas kuvvetinin her iki gruptaki değişimi Şekil 4.3.'de sunuldu.

Tablo 4.15. Tedavi ve kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası alt ekstremite kas kuvvetindeki değişimlerin karşılaştırılması.

Kas Kuvvet Değişimi	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	Bağımsız Gruplar T Test	
	(n=10)	(n=9)	t	p
	Ort±SS	Ort±SS		
Kalça fleksör (D)	3,22±2,85	-0,54±1,69	3,446	0,003*
Kalça fleksör (ND)	2,62±4,12	0,88±3,41	0,992	0,33
Kalça ekstansör (D)	5,96±4,08	0,59±6,64	2,148	0,05*
Kalça ekstansör (ND)	5,74±5,19	0,38±4,91	2,306	0,03*
Kalça abdüktör (D)	3,39±3,41	1,25±6,62	0,901	0,38
Kalça abdüktör (ND)	2,08±2,36	-1,15±3,31	2,463	0,02*
Diz fleksör (D)	0,09±1,73	-0,76±1,30	1,198	0,25
Diz fleksör (ND)	0,19±1,64	-0,43±2,34	0,668	0,51
Diz ekstansör (D)	0,30±2,65	-3,47±4,18	2,374	0,03*
Diz ekstansör (ND)	0,06±3,10	-2,20±2,82	1,652	0,12
Dorsi fleksör (D)	4,45±8,68	-0,77±10,14	2,051	0,06
Dorsi fleksör (ND)	3,61±6,02	3,26±8,72	1,163	0,26
Plantar fleksör (D)	3,50±4,99	-0,61±3,51	1,208	0,24
Plantar fleksör (ND)	2,05±4,32	-0,11±3,72	0,103	0,92

D: Dominant, ND: Non-Dominant, T.Ö: Tedavi Öncesi, T.S: Tedavi Sonrası. * $p<0,05$.



Şekil 4.3. Dominant diz ekstansör kas kuvvetinin eğitim sonrası değişimi.

4.4.3. Motor Fonksiyon ve Performans Sonuçları

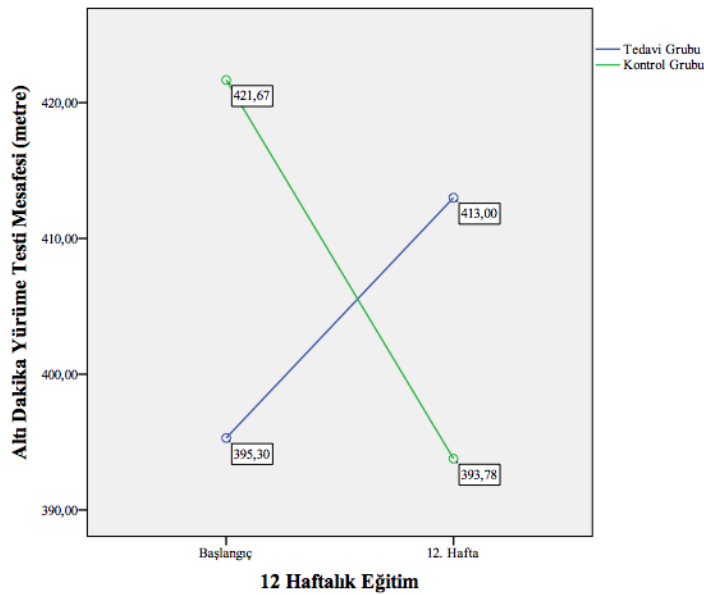
Kaba motor fonksiyonun değerlendirildiği MFM skalasındaki 12 haftalık eğitim süresince değişimin karşılaştırılması Tablo 4.16.'de raporlandı. Aerobik eğitimin ayakta durma ve transfer aktivitelerini dolayısıyla MFM'nin toplam skorunu geliştirmede diğer gruba göre daha etkili olduğu bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4.16. Tedavi ve kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası kaba motor fonksiyon değişimlerinin karşılaştırılması.

Motor Fonksiyon Değişimleri	Tedavi Grubu (n=10)	Kontrol Grubu (n=9)	Mann Whitney U Test	
	Medyan (25/75. Çeyrek)	Medyan (25/75. Çeyrek)	z	p
MFM-D1	2,00 (0,00/4,25)	-2,00 (-3,00/-1,00)	-2,751	0,006*
MFM-D2	0,00 (0,00/1,25)	0,00 (-0,50/1,00)	-1,185	0,24
MFM-D3	0,50 (-0,25/1,00)	0,00 (-0,50/0,00)	-1,223	0,22
MFM-Toplam Skor	2,50 (0,75/7,25)	-2,00 (-4,50/0,00)	-2,826	0,005*

MFM: Motor Fonksiyon Ölçümü, D: Alt başlık, T.Ö: Tedavi Öncesi, T.S: Tedavi Sonrası. * $p<0,05$.

Eğitim öncesi ve sonrası 6 DYT mesafeleri Şekil 4.4.'de verildi. Tedavi grubundaki çocuklarda 6 DYT mesafesi ortalama $17,70\pm 18,34$ metre artarken, kontrol grubundaki çocuklarda $27,89\pm 19,28$ metre azaldığı bulundu ($p<0,001$).



Şekil 4.4. Altı dakika yürüme test mesafesinin 12 haftalık eğitim sonrası değişimi.

Sürekli performans test sonuçlarının iki gruba karşılaştırılması Tablo 4.17.'de

verildi. Gruplar arasında motor performanslar açısından herhangi bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.17. Tedavi ve kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası motor performans değişimlerinin karşılaştırılması.

Motor Performans Değişimi	Tedavi Grubu (n=10)	Kontrol Grubu (n=9)	Mann-Whitney U Test	
	Medyan (25/75. Çeyrek)	Medyan (25/75. Çeyrek)	z	p
Yerden kalkma (sn)	-0,17 (-1,62/0,66)	0,50 (-1,05/2,31)	-1,061	0,29
10 metre yürüme (sn)	-0,68 (-1,27/1,10)	0,79 (-0,24/2,01)	-1,388	0,16
10 metre koşma (sn)	0,32 (-0,74/1,27)	0,74 (0,05/1,33)	-0,816	0,45
Dört basamak çıkma (sn)	-0,22 (-0,79/0,76)	0,25 (-0,96/0,52)	-0,245	0,81
Dört basamak inme (sn)	-0,23 (-1,24/0,97)	-0,22 (-1,47/0,57)	0,000	1,00

T.Ö: Tedavi Öncesi, T.S: Tedavi Sonrası. * $p<0,05$.

Kas endurans sonuçları karşılaştırıldığında tedavi ve kontrol grubundaki diz ekstansör enduransını değerlendirmek için 30 sn içerisindeki diz düzeltme tekrar sayısı sırasıyla ortalama $0,85\pm 7,51$ ve $1,61\pm 4,07$ azaldı ($p>0,05$). Tedavi grubundaki çocukların plantar fleksör enduransını değerlendirmek için 30 sn içerisindeki parmak ucunda yükselme sayısı ortalama $4,00\pm 4,58$ artarken kontrol grubunda $2,78\pm 6,36$ azaldı ($p=0,02$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, DMD'li çocuklarda ev programına ek olarak 12 haftalık aerobik eğitimin kas mimarisi ve aktivasyonuna etkilerini inceleyen ilk randomize kontrollü araştırma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızda tipik gelişim gösteren yaşlıları ile karşılaştırıldığında, DMD'li çocukların KK'larının ve kas aktivasyon oranlarının daha yüksek, kas kuvvet, motor performans ve kas endurans değerlerinin daha düşük olduğu bulundu. DMD'de erken dönemde aerobik eğitimin kasın mimari özellikleri ve kas aktivasyonlarını geliştirmede yalnızca ev programına göre bir üstünlüğü bulunmama ile birlikte alt ekstremite proksimal kas kuvveti, kaba motor fonksiyonu ve kassal performansı geliştirmede daha etkili olduğu gösterildi.

Demografik ve fiziksel özellikler incelendiğinde tedavi grubundaki çocuklar ile kontrol grubundaki çocuklar arasında istatistiksel olarak bir fark olmamasına rağmen tedavi grubundaki DMD'li çocukların yaklaşık olarak 1 yaş daha küçük olduğu belirlendi. Kontrol grubundaki çocukların yaşlarının daha yüksek olması hastalığın doğası gereği fonksiyonel seviyenin kötüleşmesine neden olmaktadır (110). Tedavi grubundaki çocukların %70'inin fonksiyonel seviyesi Vignos Skalası'na göre Seviye 1 iken kontrol grubunda bu oranın %15 daha düşük olması da bu hastalık seyrini doğrulamaktadır. Aynı zamanda artan yaşla birlikte uzun süreli steroid kullanımına bağlı yan etkiler de ortaya çıkabilir (111). Steroidin bilinen yan etkilerinden birisi de kilo alımıdır (111). Tedavi ve kontrol grubundaki çocuklarda vücut ağırlığı ve VKİ arasında istatistiksel olarak farklı olması yaş ve steroid kullanımı ile açıklanabilir.

DMD'de proksimal kas zayıflığına ikincil olarak hiperlordoz, ayak bileği ekin pozisyonu gibi postüral kompensasyonların ortaya çıktığı bilinmektedir (112, 113). Çalışmamızda DMD'li çocukların postürleri tipik gelişim gösteren yaşlıları ile karşılaştırıldığında, NYPDY skorlarında 25 puanlık bir düşüşe ek olarak yaklaşık 20 derecelik lordoz artışının olduğu belirlendi. Bu sonuç hastalığın progresyonu ile meydana gelen postüral değişimleri net olarak ortaya koymuştur. Martini ve ark. yaptığı bir yıllık takip çalışmasında, ilk değerlendirme ile karşılaştırıldığında son değerlendirmede fonksiyonel aktiviteler sırasında hiperlordoz gibi kompensatuar mekanizmaların arttığını gözlemlemişlerdir (112).

Kas kısalığı ve kontraktürler, kas zayıflığından sonra lokomotor fonksiyonları

etkileyen en önemli faktörlerdendir (114). Yaş ilerledikçe ilk olarak gastroknemius kasının kısalığı olmak üzere alt ekstremitte kaslarında, ambulasyonun kaybını takiben de üst ekstremitte kaslarında kısalıklar görülmektedir. Yaş ile fonksiyonel parametreler arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada yaş arttıkça ayak bileği eklem hareket açıklığının azaldığı sonucuna varılmıştır (115). Çalışmamıza dahil edilen çocuklarda literatürle uyumlu olarak en sık görülen kısalığın gastroknemius kas kısalığı olmakla birlikte bunu hamstring ve kalça fleksör kas kısalığı takip etmektedir. Gastroknemius kas kısalığı, kas zayıflığına bağlı kompensatuar mekanizma ile açıklansa bile kas zayıflığına ek olarak yanlış oturma ve vücut pozisyonlarının diğer kas kısalıklarına etki edebileceği bilinmektedir.

DMD'de distrofin eksikliği kas kasılması esnasında ortaya çıkan mekanik streslere karşı sarkolemmayı savunmasız hale getirir (3). Sarkolemmal hasara kas lifi harabiyeti ve inflamasyon eşlik eder ve sonucunda kas dokusu yağ ve bağ dokuya dönüşür (3, 18). Yaş ilerledikçe bu dönüşüm kas hacminde aşırı artış anlamına gelen 'pseudohipertrofi'ye yol açar. DMD'li çocuklarda pseudohipertrofinin karşılaştığı en sık kaslar kuadriseps ve plantar fleksörlerdir (76, 116). Çalışmamızda toplamda 5 DMD'li çocuktan vastus lateralis kasının mimari özelliklerinin alınamamasının nedeni de hastalığın patogenezinine bağlı yağ ve bağ doku infiltrasyonundan kaynaklanmaktadır. 5 çocuğun 4'ünün kontrol grubunda olması ise fonksiyonel seviyesi daha kötü olan çocuklarının oranının bu grupta daha fazla olması ile açıklanabilir.

On iki DMD'li çocuk ve 5 sağlıklı yaşıtlarının gastroknemius ve kuadriseps kaslarının incelendiği bir bilgisayarlı tomografi çalışmasında, kas hacminin sağlıklı yaşlılarına göre daha fazla olduğu ifade edilmiştir (116). Bunlara ek olarak mdx farelerinde yapılan farklı çalışmalarda kas kitlesinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (117, 118). Çalışmamızda DMD'li çocukların non-dominant vastus lateralis ve bilateral medial gastroknemius KK'sının tipik gelişim gösteren yaşlılarına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Morse ve ark. yetişkin DMD'li hastalarda yapılan ultrason çalışmasında ise KK'nın sağlıklılara göre daha düşük olduğu raporlanmıştır (118). Yetişkin grupta yapılan çalışma ile diğer çalışmalardaki sonuçların farklı olmasının en büyük nedeni farklı yaş grubunda olmalarından kaynaklanmaktadır. Başka bir deyişle hastalığın erken döneminde artan

inflamasyona bağlı hipertrofi görülürken ileri yaşlarda ambulasyon kaybı ve azalan fiziksel aktiviteye paralel olarak inflamasyonun önemli oranda baskılanması ile atrofi ortaya çıkmaktadır (18).

Kasın diğer mimari özellikleri olan FU ve PA değerleri incelendiğinde ise literatürde bir fikir birliği bulunmamaktadır. Mdx farelerinde yapılan bir çalışmada pseudohipertrofi kaynaklı KK artışının PA değerinin artışına ve FU değerinin stabil kalmasına yol açtığı ifade edilmiştir (75). DMD'li hastalarda yapılan bir çalışmada ise PA ve FU değerlerinin sağlıklı kontrol ile benzer seviyede olduğu raporlanmıştır (18). Tipik gelişim gösteren yaşlıları ile karşılaştırıldığında, DMD'li çocukların vastus lateralis kası PA ve FU değerlerinde bir farklılık yok iken medial gastroknemius kasının PA ve FU değerlerinin daha yüksek olduğu bu çalışmada sunuldu. Tutarsız sonuçlar farklı yaş grupları, popülasyon ve değerlendirme yöntemleri ile ilişkili olmakla birlikte bu sonuçlar DMD'de primer kas harabiyetinin bir göstergesi olduğunu bize tekrar hatırlatmaktadır. Ayrıca tipik gelişim gösteren yaşlılarına göre PA ve FU değerlerinin iki kasta farklı olmasının temel kaynağı vastus lateralis kasında yüksek düzeydeki veri kaybı olabilir. Gastroknemius kasının daha distalde yer alması ve kompanseuar paternlerin ilk olarak bu bölgeden başlaması da başka bir nedeni olabilir.

Nöromusküler hastalığa sahip çocuklarda yapılan bir ultrason çalışmasında, SMA'lı ocuklarda KK'nın atrofiye bağlı azalırken, deri altı yağ dokusunun arttığı, musküler distrofili çocuklarda ise KK ve deri altı yağ dokusunun ise normal sınırlarda olduğu belirlenmiştir (119). Benzer popülasyonda yapılan MRG çalışmasında da sayısal olarak en yüksek deri altı yağ doku kitlesinin SMA'da sonra DMD ve en düşük sağlıklı kontrol olduğu bulunurken gruplar arasında istatistiksel bir fark olmadığı belirlenmiştir (120). Heckmatt ve ark. bu durumu 'yüzük etkisi' olarak açıklamaktadır. Kas iskelet sistemini saran adipoz dokuyu 'yüzük' olarak tanımlarken merkezde kalan kas dokusunun değişimini deri altı yağ dokusunun artarak ve azaltarak kompanse ettiği ifade edilmiştir (119). DMD'li çocuklarda üst baldır bölgesindeki deri altı yağ doku kalınlığının klinik olarak, alt baldır bölgesinden istatistiksel olarak düşük olması 'yüzük etkisi' ile açıklanabilir. Fakat deri altı yağ dokusu ile tüm yağ kitlesini birbirinden ayırmak gerekmektedir, DMD'de kullanılan kortikosteroid (121) ve fiziksel inaktiviteye bağlı yağ kitlesinin

normal bireylerden daha yüksek olduğu bilinmektedir. Ayrıca dermis kalınlıklarında her iki bölgede (üst ve alt baldır) tipik gelişim gösteren yaşlıları ile benzer olması DMD'nin bu yapılar üzerinde bilinen yan etkileri bulunmadığından ve DMD'li çocukların hastalığın erken döneminde olmasından dolayı beklenen bir sonuçtur.

NMH'de kas aktivasyonlarının incelenmesi son yıllarda popüler konulardan birisidir. Yutma, yürüme, oturmadan kalkma ve gövde hareketleri esnasında kas aktivasyonlarının incelendiği birçok çalışma bulunmaktadır (77, 78, 80, 113). Üst ekstremitte aktiviteleri esnasında gövde kaslarının aktivasyonun incelendiği bir çalışmada DMD'li çocukların gövde hareket açıklığının daha az olmasına rağmen aktivasyon oranlarının sağlıklı yaşlılarına göre daha yüksek olduğuna dair bulgular sunulmuştur (113). Otuz üç miyotonik distrofi, 29 Charcot Marie Tooth'lu (CMT) hasta ve 20 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada alt ekstremitenin proksimal kasları yEMG ile değerlendirilmiş, tork/EMG oranının hasta grubunda düşük olduğu ve en fazla etkilenen grubun miyotonik distofi grubu olduğu belirtilmiştir (122). Lu ve ark. oturmadan ayağa kalkma esnasındaki kas aktivasyonlarının incelediği bir çalışmada benzer şekilde hasta grubunun daha yüksek aktivasyon oranına sahip olduğu ve bunun sebebinin ise kas kuvvet kaybını kompanse etmek için geliştirilen bir strateji olduğunu ifade etmiştir (81). Çalışmamızda daha az kas kuvveti ihtiyacı olduğu düşünülen normal ayakta duruş esnasında dahi DMD'li çocukların kas aktivasyon oranının tipik gelişim gösteren yaşlılarına göre daha yüksek olduğu çalışmamızda ortaya konuldu. Ayrıca alt ekstremitte kas kuvvet sonuçları incelendiğinde DMD'li çocukların kas kuvvetinin düşük olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar, DMD'li çocukların aktivasyon oranlarının tipik gelişim gösteren yaşlılara göre neden yüksek olduğunu açıklamaktadır.

Kas dokusunun yağ ve bağ dokuya dönüşmesine bağlı ortaya çıkan kas zayıflığının yalnızca aktivasyon oranı üzerine değil aynı zamanda motor fonksiyon, performans ve endurans gibi parametreler üzerine de olumsuz etkileri bulunmaktadır. Kırk DMD'li çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada kas kuvveti ile motor fonksiyonlar arasında pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki bulunmuştur (123). MFM toplam skorlarında yaklaşık 16 puanlık düşüş çalışmamıza dahil edilen DMD'li çocukların yalnızca kas kuvvet kaybının olmadığını motor fonksiyonlarının da etkilendiğini göstermiştir. Altı DYT, DMD'li çocukların kassal performans ve

fonksiyonel kapasite gibi parametrelerini değerlendirmek için klinikte en sık kullanılan sonuç ölçümlerinden birisidir. 2010 yılında DMD'li hastalarda yapılan fizibilite çalışmasında 6 DYT'nin tedavi ve doğal seyir çalışmalarında güvenle kullanılabileceği ifade edilmiştir (124). Aynı çalışmada DMD'li çocukların 6 DYT mesafesinin 366 metre iken sağlıklı yaşlılarının ise 621 metre olduğu ifade edilmiştir (124). Çalışmamızda da benzer şekilde DMD'li çocukların 6 DYT mesafelerinin ortalama 407 metre iken tipik gelişim gösteren çocukların 569 metre olduğu raporlanmıştır. Fizibilite çalışmasının daha geniş yaş ve fonksiyonel seviye aralığında yapılmış olması ve farklı popülasyona sahip olması mesafeler arasındaki farklılığı açıklayabilir. Bununla birlikte fonksiyonel seviyeleri yüksek olan DMD'li çocuklar alınmasına rağmen farkın net olarak ortaya konulması bu sonuç ölçümünün ne kadar uygulanabilir olduğunu bir kez daha göstermektedir.

Beenakker ve ark. 16 ambule DMD ve 123 sağlıklı yaşlıın dahil ettiği bir çalışmada, ortalama 8 yaş civarında DMD'li çocukların sağlıklı kontrollerine göre 9 metre yürüme testini 2 kat, yerden kalkmayı ise 7,5 kat daha uzun sürede tamamladığı belirlenmiştir (125). Bizim çalışmamızda oranlar bu kadar yüksek olmamakla birlikte bütün süreli performans parametrelerinde tipik gelişim gösteren yaşlılarının DMD'li çocuklara göre istatistiksel olarak daha iyi performans gösterdiği bulunmuştur. Benzer olarak kas endurans değerlendirmesinde de tipik gelişim gösteren çocukların daha iyi performansla sahip olduğu belirlenmiştir. Respiratuar kas enduransının değerlendirildiği bir çalışmada da DMD'li çocukların yorgunluğa karşı daha savunmasız olduğuna dair sonuçlar (126) kas endurans sonuçlarının literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir.

Ayrıca çalışmamızda aerobik eğitim ve ev programı ile takip edilen gruplar arasında, çocukların incelenen tanımlayıcı özellikleri ve değerlendirme parametrelerinin tedavi öncesi değerlerinin homojen olması çalışma ile açığa çıkan sonuçların bireylerin belirtilen özelliklerinden ve parametrelerin tedavi öncesi değerlerinden bağımsız olduğunu göstermektedir.

DMD'nin şu anda net bir tedavisi bulunmamaktadır. Medikal tedaviler, fizyoterapi, beslenme ve diyetetik ve psikolojik destekler gibi multidisipliner yaklaşımlar hastalığın seyrini hafifletmeyi ve çocukların var olan fonksiyonel durumlarına göre yaşam kalitelerini optimal düzeyde tutmayı amaçlamaktadır (24,

127). DMD'li çocuklarda hastalığın yönetiminde erken dönemden itibaren önerilen fizyoterapi modalitelerinden birisi de aerobik eğitimidir. Yürüyüş, yüzme, bisiklet çevirme gibi farklı uygulama yöntemleri bulunan aerobik eğitimin aşırı zorlayıcı ve iş yüküne neden olmayacak şekilde ve yeterli dinleme periyotları verilerek uygulanması gerekmektedir (24, 128). Aerobik eğitim önerilen bir yöntem olmasına rağmen bu alanda yapılan çalışmaların sayısı oldukça kısıtlıdır.

DMD'de aerobik eğitimin uygulandığı kısıtlı çalışmalarda araştırmacılar eğitimin kas kuvveti ve fonksiyonel duruma etkisine odaklanırken (11, 87) etkilenen primer yapı olan kasın mimari özelliklerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Farklı popülasyonlar için literatür incelendiğinde kas mimarisine etkilerine yönelik birçok fizyoterapi modalitesi kullanılırken aerobik eğitimin kas mimarisine etkisinin incelendiği çalışmalar kısıtlıdır. Huijben ve ark. 9 yaşındaki distrofinopati tanılı kız hastayı dahil ettiği bir vaka sunumunda haftada 5 gün 24 hafta boyunca verilen asistif kol ve bacak ergometre eğitiminin kas ekojenitesine etkisi incelenmiş ve bu süreç içerisinde rectus femoris ve tibialis anterior gibi alt ekstremitte kaslarının kas ekojenitesinin stabil kaldığını belirlemiştir (129). Sıçanlarda 6 haftalık aerobik eğitimin medial gastroknemius kasının lif tipi değişimi ve kas mimarisine etkisinin incelendiği bir çalışmada Tip 1 lifi azalırken Tip 2 lif sayısının arttığı ve kas mimari parametrelerinde (KK ve PA) herhangi bir değişiklik olmadığı ifade edilmiştir (130). Sağlıklı bireylerde 12 haftalık aerobik eğitime karşı futbolun kas mimarisine etkilerinin araştırıldığı bir tez çalışmasında futbolun hem aerobik hem de anaerobik parametrelerinin olması nedeni ile yalnızca aerobik eğitime göre kas mimarisine göre daha etkili olabileceği çalışmanın primer hipotezi olarak kabul edilmiş fakat çalışma tamamlanmadığından sonuçlar henüz paylaşılmamıştır (131).

Aerobik eğitim ve ev programı ile takip edilen iki grupta da kasın mimari özellikleri arasında tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında bir fark olmadığı belirlenmiştir. DMD'nin ambulatuar döneminde artan inflamasyona bağlı kas mimari parametrelerinde değişimler olduğu bilinmesine rağmen her iki grupta üç aylık süreçte bu değerlerin istatistiksel olarak değişmemiş olması olumlu sonuç olarak kabul edilmektedir. İlerleyişin baskılanmasının nedeni kronik hastalıklarda düzenli fiziksel aktivitenin sistemik inflamasyonu azalttığına dair sonuçlara dayanabilir

(132). İstatistiksel olmasa bile her iki KK'nın kontrol grubunda daha yüksek oranda olmakla birlikte arttığı bulunmuştur. Distrofin eksikliğine bağlı nNOS'da bozulmanın DMD'de kassal iskeminin nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (133). Ev programının aksine aerobik eğitiminin nitrik oksit sentezini artırarak kan akımını düzenleyebileceğine dair bilgiler (134) sayısal farklılığı açıklayabilir.

Çalışmamız NMH'de ilk olmakla birlikte diğer farklı popülasyonlarda farklı fizyoterapi modalitelerinin kas mimarisine etkileri üzerine çalışmalar mevcuttur. Onaltı serebral palsili (SP) çocuğun dahil edildiği bir çalışmada, geleneksel kuvvetlendirme eğitimi ile izokinetik cihazında yüksek hızla kuvvetlendirme eğitiminin etkileri karşılaştırılmış. Her iki grupta rektus femoris kasının enine kesit alanının artarken geleneksel kas kuvvetlendirme eğitimi grubunda FU'da azalma diğer grupta artma olduğu ifade edilmiştir (135). Lee ve ark. yaptığı bir çalışmada 13 SP'li çocuğa yalnızca nörogelişimsel tedavi verilirken diğer 13 SP'li çocuğa nörogelişimsel tedaviye ek olarak 6 haftalık ilerleyici fonksiyonel eğitim verilmiştir. Fonksiyonel eğitim grubunda kuadriseps femoris KK'sında 0.3 cm'lik bir artış yalnızca nörogelişimsel tedavi verilen grupta ise 0,1 cm'lik bir azalma bulunmuştur (136). Kronik inmeli hastalarda kuru iğnelemenin gastroknemius kas mimarisine etkisinin araştırıldığı bir vaka serisinde, kuru iğneleme sonrası KK ve PA değerlerinde azalma FU değerinde artma raporlanmıştır (137). 2017 yılında kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulanan 8 haftalık nöromusküler elektrik stimülasyonunun kasın mimari özellikleri üzerine koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir (138).

Literatürdeki çalışmaların büyük kısmı bir aktivite esnasında kas aktivasyonuna odaklanırken tedavi etkinliği olarak kas aktivasyonunu değerlendiren çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Lindeman ve ark. kuvvetlendirme eğitiminin nöromusküler hastalığa sahip bireylerde kas kuvvet ve aktivasyonuna etkisini incelemiştir. CMT ve myotonik distrofilili hastalar eğitim ve kontrol grubuna alınıp 24 haftalık kuvvetlendirme eğitimi sonrası CMT eğitim grubunda kas kuvvetinde bir artış tespit edilirken her iki hastalık grubunda kas aktivasyonları üzerinde eğitimin herhangi bir etkisi bulunmamıştır (139). Yazarlar kas kuvvetindeki değişimin kas aktivasyonlarına aktarılamamasını yüzeysel elektrot tespit alanının değerlendirilen kastan çok daha küçük olmasına bağlamaktadır (139). Çalışmamızda da ev programı

ile takip edilen çocukların aksine aerobik gruptaki çocukların özellikle alt ekstremitenin proksimal kas kuvvetini artırmada etkili olmasına rağmen bunun kas aktivasyon oranlarına yansıtılamaması aynı gerekçe ile açıklanabilir.

On iki DMD'li çocuğun kol ergometresine ve 12 DMD'li çocuğun ev programına dahil edildiği bir araştırmada 8 haftalık eğitimin üst ekstremitte kas kuvvetine etkisi incelenmiştir. Özellikle üst ekstremitte proksimal kas kuvvetini korumada aerobik eğitimin ev programını göre daha üstün olduğu bulunmuştur (87). BMD'li bir hastada koşu bandı ile verilen haftada 3 gün 4 hafta boyunca uygulanan 20 dakikalık aerobik eğitimin diz ve kalça ekstansör gibi özellikle alt ekstremitte proksimal kas kuvvetini yüksek oranlarda artırdığı belirlenmiştir (140). Sekiz spinal ve bulbar musküler atrofi olgusunda uygulanan 12 haftalık bisiklet ergometre eğitiminin kas kuvvetini koruma üzerine etkili olduğu ifade edilmiştir (141). Fasioskapulohumeral Musküler Distrofi (FSHD) hastalarda 12 haftalık uygulanan aerobik eğitim ile geleneksel tedavinin kas kuvvetine etkisi araştırılmış ve her iki grupta istatistiksel olarak bir değişim olmadığı belirlenmiştir (142). Çalışmamızda da 12 haftalık submaksimal düzeyde verilen aerobik eğitimin ev programına kıyasla özellikle alt ekstremitte proksimal kas kuvvetini artırmada daha etkili olduğu bulundu. Çocukların kas kuvvet seviyesine göre hazırlanan izole kas kuvvetlendirmeye yönelik ev programına göre aerobik eğitimin global ve fonksiyonel özelliklere sahip olması kas kuvvetindeki grup farklılığını açıklayabilir. Bunun yanında progresif karakterde olduğu bilinen DMD'de yaklaşık 3 aylık süreçte kontrol grubunda da kas kuvvetinin önemli ölçüde korunmuş olması çalışmanın göz ardı edilmemesi gereken önemli sonuçlarından birisidir.

NMH'de verilecek tedavi ister medikal ister fizyoterapi olsun tedavideki ana amaç kas kuvvetini artırmak/korumak olduğu kadar bunun motor fonksiyon, performans ve enduransa aktarılması da önerilmelidir. Üst ekstremitte yönelik uygulanan 8 haftalık aerobik eğitimin üst ekstremitte fonksiyonlarına ek olarak genel ambulasyon düzeyini artırmada ev programı ile takip edilen DMD'li çocuklara göre daha etkili olduğu ifade edilmiştir (87). Ek olarak üst ekstremitte performansı, t-shirt giyme ve çıkarma süresi ile üst ekstremitte enduransı ise dirsek fleksiyon-ekstansiyon tekrarı ile değerlendirilmiş, aerobik eğitimin üst ekstremitte enduransını artırdığı fakat üst ekstremitte performansının her iki grupta değişmediği belirlenmiştir (87). Otuz

ambulator ve non-ambulator DMD'li çocuğun dahil edildiği bir çalışmada 17 ocuk (8'i ambulator ve 9'u non-ambulator) tedavi grubuna, 13 ocuk (10'u ambulator ve 3'ü non-ambulator) kontrol grubuna dahil edilmiştir. Tedavi grubundaki çocuklar haftada 5 gün 24 hafta boyunca 15 dakika kol ve 15 dakika bacak olacak şekilde asistif bisiklet eğitimine alınırken, kontrol grubundaki çocuklara geleneksel fizyoterapi yöntemleri uygulanmıştır. Motor fonksiyonu değerlendirmek için MFM ve enduransı değerlendirmek için asistif 6 dakika bisiklet testi tercih edilmiş, 24 haftalık aerobik eğitim süresi boyunca motor fonksiyonlar stabil kalırken kontrol grubunda ise motor fonksiyonların kötüleştiği raporlanmıştır. Bununla birlikte endurans parametreleri açısından gruplar arasında bir fark olmadığı belirtilmiştir (11).

DMD dışında birçok nöromusküler hastalıkta da aerobik eğitimin motor fonksiyon ve performansa etkileri incelenmiştir. Maksimal düzeyde uygulanan 4 haftalık aerobik eğitim sonrası BMD'li bir olguda 6 DYT mesafesinin arttığı, 10 metre yürüme test ve yerden kalkma süresinin azaldığı ifade edilmiştir (140). Kırk bir FSHD'li hastada yapılan randomize kontrollü çalışmada tedavi grubuna 12 hafta boyunca haftada 3 gün 30 dakika maksimum oksijen alımının %70'inde aerobik eğitim verilmiştir. 12 haftalık eğitim sonrası kontrol grubunda 6 DYT mesafelerinde önemli değerişimler olmamasına rağmen aerobik eğitim grubunda istatistiksel olarak artış olduğu raporlanmıştır. Bununla birlikte süreli performans testlerinde her iki grupta istatistiksel olarak bir değerişim olmadığı belirlenmiştir (142). Beş SMA tip 2'li çocukta 12 haftalık maksimal kalp hızının %60'ında bisiklet ergometre eğitiminin etkilerinin araştırıldığı bir pilot çalışmada, motor fonksiyonların 5 çocuğun 4'nde arttığı ifade edilmiştir (109).

Çalışmamızda ev programına ek olarak 12 haftalık aerobik eğitimin MFM'nin kaba motor fonksiyonları değerlendiren alt parametresini geliştirdiği ve bunun da dolaylı olarak toplam MFM skorunu arttırdığı belirlendi. Buna ek olarak yalnızca ev programı ile takip edilen kontrol grubundaki çocukların 12 hafta boyunca motor fonksiyonlarında herhangi bir değerişim olmadığı raporlandı. Aerobik eğitimin özelliği nedeni ile kaba motor fonksiyonlarında bir artış olması çalışmanın beklenen bir sonucudur ve bu sonuçlar literatürdeki bulgularla uyumludur. Çalışmanın en çarpıcı sonuçlarından birisi kassal performansın değerlendirildiği 6 DYT'deki

değişimlerdir. Aerobik eğitim grubunda yaklaşık 18 metre mesafe artışı kaydedilirken kontrol grubunda 28 metrelik bir azalma olduğu tespit edildi. Literatürdeki çalışmalar ile kıyaslandığında aerobik eğitim sonuçları genellikle uyumlu iken kontrol grubunda genellikle sabit veya hafif değişimler olması beklenirken 6 DYT'nin DMD'deki minimal klinik anlamlılık değerlerinde (28,5 metre) (105) bir gerileme olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubundaki düşüşün bu seviyelerde olmasının nedeni iki faktöre bağlanabilir. Kontrol grubundaki çocukların yaklaşık 9 yaş olması ve geç ambulatuvar dönem olarak kabul edilen bu yaşlarda fonksiyonel kayıpların en belirgin hale gelmesi bu sonuca neden olabilecek ilk faktör olabilir. İki haftalık aralıklarla yapılan telefon görüşmelerinin ev programına uyumu kontrol etmede günlük çizelge takibi veya bir fizyoterapist eşliğinde yapılması kadar etkili olmamış olması da diğer faktör olabilir.

Yerden kalkma ve 10 metre yürü/koş testi gibi süreli performans testlerinde aerobik ve kontrol grubunda bir farklılık olmadığı iki grupta da 12 haftalık eğitim sonrası eğitim öncesine göre değerlendirme parametrelerinde herhangi bir değişiklik olmadığı bulundu. Ek olarak çalışmamızda plantar fleksörlerin enduransı dışında kas enduransında da benzer sonuçlar ortaya konuldu. Süreli performans testlerinin patlayıcı kuvveti ölçtüğü (12) ve her iki grup egzersiz programında buna yönelik egzersizlerin olmaması değerlendirme sonuçlarının stabil kalmasını açıklayabilir. Kas enduransını geliştirmeye yönelik en etkili yöntemlerden birinin yüksek yoğunluklu egzersizler (10) olduğu bilgisinden yola çıkarak her iki grupta yüksek yoğunluklu egzersizlerin olmaması da iki grubun bulgularının neden benzer olduğunu açıklamaktadır.

Çalışmamızın en güçlü yönü çocukların rastgele iki gruba ayrılmasıdır. DMD'de en güvenilir fizyoterapi yöntemlerinden biri olan aerobik eğitimin kullanımı da çalışmada ortaya çıkacak yan etkileri en düşük düzeyde tutmuştur. Sonuç ölçümlerine bakıldığında yEMG ve ultrason ölçümleri gibi objektif olarak kabul edilen iki yöntem kullanılmıştır. yEMG analizi, hastanın EMG kaydına hazırlanmasından ham verilerin işlenmesine ve kas mimarisinin değerlendirmesi, hastanın hazırlanmasından sisteme girilmesine kadar tüm süreçlerinde ciddi emek gerektirmektedir. Bu nedenle çalışmamızın literatürdeki çalışmalardan bir diğer önemli farkı, güncel ve objektif iki farklı değerlendirme yöntemi kullanılarak

tedavinin etkinliğinin gösterilmesidir. Sonuç olarak, 12 hafta boyunca haftada 3 kez verilen aerobik eğitimin proksimal kas kuvvetini, kaba motor fonksiyonları ve motor performansı önemli düzeyde geliştirdiği kanıtlanmıştır. Progresif karakteristikte olan DMD'de kontrol grubundaki çocukların yaklaşık 3 aylık süreç boyunca kassal performans dışında değerlendirilen bütün parametrelerinin stabil kalması da rutinde en sık kullanılan ev programlarının hastaya özel planlanarak uygulandığında ne kadar etkili olduğu bu çalışma ile bir kez daha vurgulandı.

Çalışmanın limitasyonları arasında tipik gelişim gösteren popülasyon sayısının pandemiden dolayı kısıtlı kalması ve her ne kadar istatistiksel olarak bir fark olmasa bile tedavi ve kontrol grubunda yaklaşık yaş farkının bir yıl olması sayılabilir. Uzun süreli takibi içeren ev programının fizyoterapist eşliğinde ve kas kuvvetlendirme eğitiminin de ayrı bir çalışma kolu olarak uygulandığı daha fazla sayı ile yürütülecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca DMD'nin daha ilerleyen evrelerinde kas mimarisi ve aktivasyon değerisimlerinin inflamatuvar mediatörler eşliğinde inceleneceği çalışmaların gelecekte planlanabileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda DMD'li çocuklarda 12 haftalık ev programına ek olarak fizyoterapist eşliğinde verilen aerobik eğitimin kas kuvveti, motor fonksiyon ve motor performans üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamız ile ulaşılan sonuçlar aşağıda ifade edilmiştir;

1. Çalışmamızda tipik gelişim gösteren çocukların KK'larının DMD'li çocuklara göre daha düşük olduğu bulundu. Bu sonucun birincil nedeninin DMD'li çocuklardaki inflamasyona bağlı pseudohipertrofi olabileceği düşünüldü.
2. Çalışmamızda tipik gelişim gösteren çocukların % MVIC'lerin DMD'li çocuklara göre daha düşük iken kas kuvvetlerinin daha yüksek olduğu bulundu. Bu DMD'de azalan kas kuvvetini kompanse etmek için aynı iş için gerekli motor ünite aksiyon potansiyel sayısının arttığını göstermektedir.
3. Motor fonksiyon, performans ve kas endurans sonuçlarının DMD'li çocuklarda daha düşük olduğu bulundu. Azalan kas kuvvetinin bu parametreleri etkileyebileceğini göstermektedir.
4. Yalnızca ev programı ile takip edilen DMD'li çocuklar ile ek olarak aerobik eğitim uygulanan DMD'li çocukların vastus lateralis ve medial gastroknemius kasına ait mimari özellikleri ve alt ekstremitte deri altı yağ dokusu ve dermis kalınlıklarının bu süreçte değişmediği gösterildi.
5. Her iki grupta sabit ayakta durma esnasında % MVIC oranlarında 12 hafta boyunca değişim yok iken yalnızca tedavi grubunda alt ekstremitte proksimal kas kuvvetinin arttığı bulundu.
6. MFM ile değerlendirilen motor fonksiyonların kontrol grubunda değişmediği fakat kaba motor fonksiyonların tedavi grubunda geliştiği gösterildi.
7. DMD'li çocukların 6 DYT mesafelerinin aerobik grupta geliştiği raporlanırken kontrol grubunda kötüleştiği belirlendi.
8. Her iki grupta motor performanslarının ve kas enduranslarının (plantar fleksörler dışında) yaklaşık 3 ay süresince stabil kaldığı bulundu.
9. Ev programına ek olarak uygulanan haftada 3 gün 12 haftalık aerobik eğitimin alt ekstremitte proksimal kas kuvveti, motor fonksiyon ve kassal performansı geliştirmede yalnızca ev programı ile takip edilen gruba göre

daha üstün olduğu bulundu.

10. Kasın mimari özellikleri, kas aktivasyonları, motor performans ve kassal endurans parametreleri üzerine etkileri incelendiğinde iki grup arasında herhangi bir fark bulunmadı.

Çalışmamızın sonuçları şu şekilde özetlenebilir;

- DMD'li çocukların çalışmada değerlendirilen KK ve % MVIC değerlerinin daha yüksek, kas kuvveti, motor fonksiyon, performans ve kas endurans sonuçlarının tipik gelişim gösteren çocuklara göre daha düşük olduğu bulundu.
- DMD'de proksimal kas kuvvetini artırmak, kaba motor fonksiyonları ve kassal performansı geliştirmek için klinisyenler ve araştırmacılar tarafından aerobik eğitiminin ev programına ek olarak kullanılması gereken güvenli bir tedavi yöntemi olduğunu gösterdi.
- Kontrol grubunda 6 DYT dışında bütün değerlendirme parametrelerinin korunmuş olması primer amacın var olan fonksiyonel kapasiteyi korumak olan pediatrik NMH'de ev programının ne kadar değerli olduğunu klinisyenlere gösterdi.

Tüm bu sonuçlardan yola çıkarak erken dönem DMD'li hastaların bireysel tedavi planlarına aerobik eğitim komponentinin eklenmesinin erken dönemde gelişme potansiyeli olan kas kuvveti, motor fonksiyon ve performansı artırarak progresyon sürecini kontrol altına almakta etkili olabileceği düşünüldü.

DMD'lilerde aerobik eğitim etkinliklerinin gösterildiği çalışmamız ışığında ulusal çapta projeler geliştirilerek nöromusküler hastalığa sahip çocukların bu tedaviye ulaşım şansı artırılmaya çalışılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey. *Neuromuscular disorders*. 1991;1(1):19-29.
2. Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, Flanigan KM, al-Dahhak R, Gastier-Foster J, et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Annals of neurology*. 2012;71(3):304-13.
3. Hoffman EP, Brown Jr RH, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*. 1987;51(6):919-28.
4. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *The Lancet*. 2013;381(9869):845-60.
5. 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. *The Lancet Neurology*. 2010;9(1):77-93.
6. Tsuda T. Clinical manifestations and overall management strategies for Duchenne muscular dystrophy. *Duchenne Muscular Dystrophy*: Springer; 2018. p. 19-28.
7. Jansen M, Burgers J, Jannink M, van Alfen N, Groot I. Upper limb training with dynamic arm support in boys with Duchenne muscular dystrophy: a feasibility study. *Int J Phys Med Rehabil*. 2015;3(256):2.
8. Manzur AY, Kinali M, Muntoni F. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. *Archives of disease in childhood*. 2008;93(11):986-90.
9. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology*. 2018;17(3):251-67.
10. Sveen ML, Jeppesen TD, Hauerslev S, Køber L, Krag TO, Vissing J. Endurance training improves fitness and strength in patients with Becker muscular dystrophy. *Brain*. 2008;131(11):2824-31.
11. Jansen M, van Alfen N, Geurts AC, de Groot IJ. Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: the randomized controlled trial “no use is disuse”. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2013;27(9):816-27.
12. 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. *Neuromuscular Disorders*. 2010;20(11):712-6.
13. Stuberg WA, Metcalf W. Reliability of quantitative muscle testing in healthy children and in children with Duchenne muscular dystrophy using a hand-held dynamometer. *Physical Therapy*. 1988;68(6):977-82.

14. Mercuri E, Mayhew A, Muntoni F, Messina S, Straub V, Van Ommen G, et al. Towards harmonisation of outcome measures for DMD and SMA within TREAT-NMD; report of three expert workshops: TREAT-NMD/ENMC workshop on outcome measures, 12th–13th May 2007, Naarden, The Netherlands; TREAT-NMD workshop on outcome measures in experimental trials for DMD, 30th June–1st July 2007, Naarden, The Netherlands; conjoint Institute of Myology TREAT-NMD meeting on physical activity monitoring in neuromuscular disorders, 11th July 2007, Paris, France. *Neuromuscular Disorders*. 2008;18(11):894-903.
15. 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. *Developmental medicine and child neurology*. 2005;47(4):257-65.
16. Pillen S, Verrips A, Van Alfen N, Arts I, Sie L, Zwarts M. Quantitative skeletal muscle ultrasound: diagnostic value in childhood neuromuscular disease. *Neuromuscular disorders*. 2007;17(7):509-16.
17. Zaidman CM, Wu JS, Kapur K, Pasternak A, Madabusi L, Yim S, et al. Quantitative muscle ultrasound detects disease progression in Duchenne muscular dystrophy. *Annals of neurology*. 2017;81(5):633-40.
18. Morse C, Smith J, Denny A, Tweedale J, Searle N. Gastrocnemius medialis muscle architecture and physiological cross sectional area in adult males with Duchenne muscular dystrophy. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2015;15(2):154.
19. Nakamura A, Takeda Si. Mammalian models of Duchenne Muscular Dystrophy: pathological characteristics and therapeutic applications. *BioMed Research International*. 2011;2011.
20. Moser H. Duchenne muscular dystrophy: pathogenetic aspects and genetic prevention. *Human genetics*. 1984;66(1):17-40.
21. Duchenne G. The pathology of paralysis with muscular degeneration (paralysie myosclerotique), or paralysis with apparent hypertrophy. *Br Med J*. 1867;2:541-2.
22. Hoffman EP, Kunkel LM. Dystrophin abnormalities in Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Neuron*. 1989;2(1):1019-29.
23. Bushby KD, Hill A, Steele J. Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy. *Lancet (British edition)*. 1999;353(9152):557-8.
24. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *The Lancet Neurology*. 2010;9(2):177-89.
25. Strehle E-M, Straub V. Recent advances in the management of Duchenne muscular dystrophy. *Archives of disease in childhood*. 2015;100(12):1173-7.
26. 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. *Neuromuscular disorders*. 2002;12(10):926-9.

27. Passamano L, Taglia A, Palladino A, Viggiano E, D'AMBROSIO P, Scutifero M, et al. Improvement of survival in Duchenne Muscular Dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myologica*. 2012;31(2):121.
28. Koenig M, Hoffman E, Bertelson C, Monaco A, Feener C, Kunkel L. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell*. 1987;50(3):509-17.
29. Nguyen Q, Yokota T. Antisense oligonucleotides for the treatment of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *American journal of translational research*. 2019;11(3):1202.
30. White S, Kalf M, Liu Q, Villerius M, Engelsma D, Kriek M, et al. Comprehensive detection of genomic duplications and deletions in the DMD gene, by use of multiplex amplifiable probe hybridization. *The American Journal of Human Genetics*. 2002;71(2):365-74.
31. Ervasti JM. Dystrophin, its interactions with other proteins, and implications for muscular dystrophy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2007;1772(2):108-17.
32. Ervasti JM, Campbell KP. A role for the dystrophin-glycoprotein complex as a transmembrane linker between laminin and actin. *Journal of Cell Biology*. 1993;122(4):809-23.
33. Petrof BJ, Shrager JB, Stedman HH, Kelly AM, Sweeney HL. Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(8):3710-4.
34. Nichols B, Takeda Si, Yokota T. Nonmechanical roles of dystrophin and associated proteins in exercise, neuromuscular junctions, and brains. *Brain sciences*. 2015;5(3):275-98.
35. Ciafaloni E, Fox DJ, Pandya S, Westfield CP, Puzhankara S, Romitti PA, et al. Delayed diagnosis in duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *The Journal of pediatrics*. 2009;155(3):380-5.
36. Sansović I, Barišić I, Dumić K. Improved detection of deletions and duplications in the DMD gene using the multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) method. *Biochemical genetics*. 2013;51(3-4):189-201.
37. Ankala A, da Silva C, Gualandi F, Ferlini A, Bean LJ, Collins C, et al. A comprehensive genomic approach for neuromuscular diseases gives a high diagnostic yield. *Annals of neurology*. 2015;77(2):206-14.
38. Jackson MJ, Jones DA, Edwards RH. Measurements of calcium and other elements in muscle biopsy samples from patients with Duchenne muscular dystrophy. *Clinica chimica acta*. 1985;147(3):215-21.
39. Emery AE, Muntoni F, Quinlivan RC. *Duchenne muscular dystrophy*: OUP Oxford; 2015.
40. Dubowitz V. Screening for Duchenne muscular dystrophy. *Archives of disease in childhood*. 1976;51(4):249.

41. Wood MF, Hughes SC, Hache LP, Naylor EW, Abdel-Hamid HZ, Barmada MM, et al. Parental attitudes toward newborn screening for Duchenne/Becker muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve*. 2014;49(6):822-8.
42. Chung J, Smith AL, Hughes SC, Niizawa G, Abdel-Hamid HZ, Naylor EW, et al. Twenty-year follow-up of newborn screening for patients with muscular dystrophy. *Muscle & nerve*. 2016;53(4):570-8.
43. Biggar WD. Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics in Review*. 2006;27(3):83.
44. de Groot IJ, Voet NB, van Middendorp H, Knoop HJA, Rahbek J, van Engelen BG. 184th ENMC international workshop: Pain and fatigue in neuromuscular disorders: 20–22 May 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*. 2013;23(12):1028-32.
45. Engel JM, Kartin D, Jaffe KM. Exploring chronic pain in youths with Duchenne muscular dystrophy: a model for pediatric neuromuscular disease. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*. 2005;16(4):1113-24.
46. Lager C, Kroksmark A-K. Pain in adolescents with spinal muscular atrophy and Duchenne and Becker muscular dystrophy. *European journal of paediatric neurology*. 2015;19(5):537-46.
47. Hunfeld JA, Perquin CW, Duivenvoorden HJ, Hazebroek-Kampschreur AA, Passchier J, van Suijlekom-Smit LW, et al. Chronic pain and its impact on quality of life in adolescents and their families. *Journal of pediatric psychology*. 2001;26(3):145-53.
48. Skalsky AJ, McDonald CM. Prevention and management of limb contractures in neuromuscular diseases. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*. 2012;23(3):675-87.
49. McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, Fowler JW, Johnson ER, Kilmer DD. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 1995;74(Suppl):S70-92.
50. Hsu JD, Quinlivan R. Scoliosis in Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Neuromuscular Disorders*. 2013;23(8):611-7.
51. Cheuk DK, Wong V, Wraige E, Baxter P, Cole A, N'Diaye T, et al. Surgery for scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(1).
52. LoMauro A, D'Angelo MG, Aliverti A. Assessment and management of respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy: current and emerging options. *Therapeutics and clinical risk management*. 2015;11:1475.
53. Wallace GQ, McNally EM. Mechanisms of muscle degeneration, regeneration, and repair in the muscular dystrophies. *Annual review of physiology*. 2009;71:37-57.

54. Tsuda T, Fitzgerald KK. Dystrophic Cardiomyopathy: Complex pathobiological processes to generate clinical phenotype. *Journal of cardiovascular development and disease*. 2017;4(3):14.
55. Thomas TO, Morgan TM, Burnette WB, Markham LW. Correlation of heart rate and cardiac dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatric cardiology*. 2012;33(7):1175-9.
56. 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. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(8):1349-54.
57. Silva MC, Magalhães TA, Meira ZMA, Rassi CHRE, de Souza Andrade AC, Gutierrez PS, et al. Myocardial fibrosis progression in Duchenne and Becker muscular dystrophy: a randomized clinical trial. *JAMA cardiology*. 2017;2(2):190-9.
58. Wang M, Birnkrant DJ, Super DM, Jacobs IB, Bahler RC. Progressive left ventricular dysfunction and long-term outcomes in patients with Duchenne muscular dystrophy receiving cardiopulmonary therapies. *Open heart*. 2018;5(1).
59. Bresolin N, Castelli E, Comi G, Felisari G, Bardoni A, Perani D, et al. Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 1994;4(4):359-69.
60. Banihani R, Smile S, Yoon G, Dupuis A, Mosleh M, Snider A, et al. Cognitive and neurobehavioral profile in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Journal of child neurology*. 2015;30(11):1472-82.
61. Hinton V, De Vivo D, Fee R, Goldstein E, Stern Y. Investigation of poor academic achievement in children with Duchenne muscular dystrophy. *Learning Disabilities Research & Practice*. 2004;19(3):146-54.
62. Vignos PJ. Intellectual function and educational achievement in Duchenne muscular dystrophy. *Muscular Dystrophy 1976*: Karger Publishers; 1977. p. 131-8.
63. Komoto J, Usui S, Otsuki S, Terao A. Infantile autism and Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1984;14(2):191-5.
64. Froehlich TE, Lanphear BP, Epstein JN, Barbaresi WJ, Katusic SK, Kahn RS. Prevalence, recognition, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a national sample of US children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2007;161(9):857-64.
65. Bushby K, Connor E. Clinical outcome measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: report from International Working Group meetings. *Clinical investigation*. 2011;1(9):1217.
66. Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Keller EG, de Bie E, et al. The 6-minute walk test and person-reported outcomes in boys with duchenne muscular dystrophy and typically developing controls: longitudinal comparisons and clinically-meaningful changes over one year. *PLoS currents*. 2013;5.

67. Heberer K, Fowler E, Staudt L, Sienko S, Buckon CE, Bagley A, et al. Hip kinetics during gait are clinically meaningful outcomes in young boys with Duchenne muscular dystrophy. *Gait & posture*. 2016;48:159-64.
68. Bendixen RM, Lott DJ, Senesac C, Mathur S, Vandenborne K. Participation in daily life activities and its relationship to strength and functional measures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Disability and rehabilitation*. 2014;36(22):1918-23.
69. Bray P, Bundy AC, Ryan MM, North KN, Burns J. Health status of boys with Duchenne muscular dystrophy: a parent's perspective. *Journal of paediatrics and child health*. 2011;47(8):557-62.
70. Aaronson NK, Muller M, Cohen PD, Essink-Bot M-L, Fekkes M, Sanderman R, et al. Translation, validation, and norming of the Dutch language version of the SF-36 Health Survey in community and chronic disease populations. *Journal of clinical epidemiology*. 1998;51(11):1055-68.
71. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology*. 1989;46(10):1121-3.
72. Simon NG, Noto Y-i, Zaidman CM. Skeletal muscle imaging in neuromuscular disease. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2016;33:1-10.
73. Zaidman CM, Malkus EC, Connolly AM. Muscle ultrasound quantifies disease progression over time in infants and young boys with duchenne muscular dystrophy. *Muscle & nerve*. 2015;52(3):334-8.
74. Blazevich AJ, Cannavan D, Coleman DR, Horne S. Influence of concentric and eccentric resistance training on architectural adaptation in human quadriceps muscles. *Journal of Applied Physiology*. 2007.
75. Lovering RM, Shah SB, Pratt SJ, Gong W, Chen Y. Architecture of healthy and dystrophic muscles detected by optical coherence tomography. *Muscle & nerve*. 2013;47(4):588-90.
76. Mathur S, Lott DJ, Senesac C, Germain SA, Vohra RS, Sweeney HL, et al. Age-related differences in lower-limb muscle cross-sectional area and torque production in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2010;91(7):1051-8.
77. Archer SK, Garrod R, Hart N, Miller S. Dysphagia in Duchenne muscular dystrophy assessed objectively by surface electromyography. *Dysphagia*. 2013;28(2):188-98.
78. Ropars J, Lempereur M, Vuillerot C, Tiffreau V, Peudenier S, Cuisset J-M, et al. Muscle activation during gait in children with Duchenne muscular dystrophy. *PloS one*. 2016;11(9):e0161938.
79. Marques L, de Freitas Fregonezi GA, Santos IP, Marcelino AA, da Fonsêca JDM, Dourado-Júnior MET, et al. Effects of Positioning on Cough Peak Flow and Muscular Electromyographic Activation in Duchenne Muscular Dystrophy. *Respiratory care*. 2020.

80. Sütçü G, Yalçın Aİ, Ayvat E, Kılınç ÖO, Ayvat F, Doğan M, et al. Electromyographic activity and kinematics of sit-to-stand in individuals with muscle disease. *Neurological Sciences*. 2019;40(11):2311-8.
81. Lu R-R, Li F, Zhu B. Electromyographical characteristics and muscle utilization in hemiplegic patients during sit-to-stand activity: an observational study. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2016;52(2):186.
82. 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. *The Lancet Neurology*. 2018;17(4):347-61.
83. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, Canter CE, Cripe LH, Duan D, et al. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. *Circulation*. 2015;131(18):1590-8.
84. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *The Lancet Neurology*. 2018;17(5):445-55.
85. Crone M, Mah JK. Current and emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Current treatment options in neurology*. 2018;20(8):31.
86. Moreira-Marconi E, Sá-Caputo DC, Dionello CF, Guedes-Aguiar EO, Sousa-Gonçalves CR, Morel DS, et al. Whole-body vibration exercise is well tolerated in patients with duchenne muscular dystrophy: a systematic review. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 2017;14(4S):2-10.
87. Alemdaroğlu I, Karaduman A, Yılmaz 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.
88. Manzur A, Hyde S, Rodillo E, Heckmatt J, Bentley G, Dubowitz V. A randomized controlled trial of early surgery in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 1992;2(5-6):379-87.
89. Leitch KK, Raza N, Biggar D, Stephen D, Wright JG, Alman B. Should foot surgery be performed for children with Duchenne muscular dystrophy? *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2005;25(1):95-7.
90. Rodrigues MR, Carvalho CRF, Santaella DF, Lorenzi-Filho G, Marie SKN. Effects of yoga breathing exercises on pulmonary function in patients with Duchenne muscular dystrophy: an exploratory analysis. *Jornal brasileiro de pneumologia*. 2014;40(2):128-33.
91. Buyse GM, Voit T, Schara U, Straathof CS, D'Angelo MG, Bernert G, et al. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2015;385(9979):1748-57.
92. Viollet L, Thrush PT, Flanigan KM, Mendell JR, Allen HD. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta blockers on the

cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *The American journal of cardiology*. 2012;110(1):98-102.

93. Vignos P, Archibald K. Maintenance of ambulation in childhood muscular dystrophy. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1960;12(2):273-90.

94. Howley ET, Franks BD. *Health/Fitness Instructor's Handbook*: ERIC; 1986.

95. Seidi F, Rajabi R, Ebrahimi T, Tavanai A, Moussavi S. The Iranian flexible ruler reliability and validity in lumbar lordosis measurements. *World J Sport Sci*. 2009;2(2):95-9.

96. Otman AS. *Tedavi hareketlerinde temel değerlendirme prensipleri*: Pelikan yayıncılık; 2014.

97. Karamanidis K, Arampatzis A. Mechanical and morphological properties of human quadriceps femoris and triceps surae muscle-tendon unit in relation to aging and running. *Journal of biomechanics*. 2006;39(3):406-17.

98. Kuyumcu ME, Halil M, Kara Ö, Çuni B, Çağlayan G, Güven S, et al. Ultrasonographic evaluation of the calf muscle mass and architecture in elderly patients with and without sarcopenia. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2016;65:218-24.

99. Kaya A, Kara M, Tiftik T, Tezcan ME, Özel S, Ersöz M, et al. Ultrasonographic evaluation of the muscle architecture in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical rheumatology*. 2013;32(8):1155-60.

100. Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *Journal of electromyography and Kinesiology*. 2000;10(5):361-74.

101. Scott O, Hyde S, Goddard C, Dubowitz V. Quantitation of muscle function in children: a prospective study in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 1982;5(4):291-301.

102. 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.

103. İnal HS, Tarakci E, Tarakci D, Aksoy G, KILIÇ SM, Beşer H, et al. 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*. 2017;47(6):1826-33.

104. Li A, Yin J, Yu C, Tsang T, So H, Wong E, et al. The six-minute walk test in healthy children: reliability and validity. *European Respiratory Journal*. 2005;25(6):1057-60.

105. 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.

106. Laboratories ACoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-7.
107. Grabljevec K, Burger H, Kerševan K, Valenčič V, Marinček Č. Strength and endurance of knee extensors in subjects after paralytic poliomyelitis. *Disability and Rehabilitation*. 2005;27(14):791-9.
108. Lunsford BR, Perry J. The standing heel-rise test for ankle plantar flexion: criterion for normal. *Physical therapy*. 1995;75(8):694-8.
109. Bora G, Subaşı-Yıldız Ş, Yeşbek-Kaymaz A, Bulut N, Alemdaroğlu İ, Tunca-Yılmaz Ö, et al. Effects of arm cycling exercise in spinal muscular atrophy type II patients: a pilot study. *Journal of child neurology*. 2018;33(3):209-15.
110. Emery AE. The muscular dystrophies. *The Lancet*. 2002;359(9307):687-95.
111. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan AV. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane database of systematic reviews*. 2008(1).
112. Martini J, Voos MC, Hukuda ME, Resende MBDd, Caromano FA. Compensatory movements during functional activities in ambulatory children with Duchenne muscular dystrophy. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2014;72(1):5-11.
113. Peeters L, Kingma I, Van Dieën J, De Groot I. Don't forget the trunk in Duchenne muscular dystrophy patients: more muscle weakness and compensation than expected. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. 2019;16(1):44.
114. Gaudreault N, Gravel D, Nadeau S. Evaluation of plantar flexion contracture contribution during the gait of children with Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Electromyography and Kinesiology*. 2009;19(3):e180-e6.
115. Jung I-Y, Chae JH, Park SK, Kim JH, Kim JY, Kim SJ, et al. The correlation analysis of functional factors and age with duchenne muscular dystrophy. *Annals of rehabilitation medicine*. 2012;36(1):22.
116. Jones D, Round J, Edwards R, Grindwood S, Tofts P. Size and composition of the calf and quadriceps muscles in Duchenne muscular dystrophy: a tomographic and histochemical study. *Journal of the neurological sciences*. 1983;60(2):307-22.
117. Lynch GS, Hinkle RT, Chamberlain JS, Brooks SV, Faulkner JA. Force and power output of fast and slow skeletal muscles from mdx mice 6-28 months old. *The Journal of physiology*. 2001;535(2):591-600.
118. Dellorusso C, Crawford RW, Chamberlain JS, Brooks SV. Tibialis anterior muscles in mdx mice are highly susceptible to contraction-induced injury. *Journal of Muscle Research & Cell Motility*. 2001;22(5):467-75.
119. Heckmatt J, Pier N, Dubowitz V. Assessment of quadriceps femoris muscle atrophy and hypertrophy in neuromuscular disease in children. *Journal of clinical ultrasound*. 1988;16(3):177-81.
120. Leroy-Willig A, Willig T, Henry-Feugeas M, Frouin V, Marinier E, Boulier A, et al. Body composition determined with MR in patients with Duchenne muscular dystrophy, spinal muscular atrophy, and normal subjects. *Magnetic resonance imaging*. 1997;15(7):737-44.

121. Vuillerot C, Braillon P, Fontaine-Carbonnel S, Rippert P, André E, Iwaz J, et al. Influence of a two-year steroid treatment on body composition as measured by dual X-ray absorptiometry in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2014;24(6):467-73.
122. Lindeman E, Spaans F, Reulen JP, Leffers P, Drukker J. Surface EMG of proximal leg muscles in neuromuscular patients and in healthy controls. Relations to force and fatigue. *Journal of electromyography and kinesiology*. 1999;9(5):299-307.
123. Nunes MF, Hukuda ME, Favero FM, Oliveira AB, Voos MC, Caromano FA. Relationship between muscle strength and motor function in Duchenne muscular dystrophy. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2016;74(7):530-5.
124. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Elfring GL, et al. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 2010;41(4):500-10.
125. Beenakker EA, Maurits NM, Fock JM, Brouwer OF, van der Hoeven JH. Functional ability and muscle force in healthy children and ambulant Duchenne muscular dystrophy patients. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2005;9(6):387-93.
126. Matecki S, Topin N, Hayot M, Rivier F, Echenne B, Prefaut C, et al. A standardized method for the evaluation of respiratory muscle endurance in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2001;11(2):171-7.
127. Otto C, Steffensen BF, Højberg A-L, Barkmann C, Rahbek J, Ravens-Sieberer U, et al. Predictors of health-related quality of life in boys with Duchenne muscular dystrophy from six European countries. *Journal of neurology*. 2017;264(4):709-23.
128. Abresch RT, Carter GT, Han JJ, McDonald CM. Exercise in neuromuscular diseases. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*. 2012;23(3):653-73.
129. Huijben J, Jansen M, Ginjaar IB, Lammens M, van Putten M, van Alfen N, et al. What can we learn from assisted bicycle training in a girl with dystrophinopathy? A case study. *Journal of Child Neurology*. 2015;30(5):659-63.
130. André A, Moretto D, Fontes-Ribeiro CA, Tavares P, editors. Relationship between fibers type changes and muscle architecture in rat gastrocnemius after aerobic exercise 2015: European Congress of Radiology 2015.
131. Alkhateeb G, Donath L. Effects of football versus aerobic exercise training on muscle architecture and patella tendon properties in healthy seniors: A study protocol of a two-armed randomized controlled trial. 2020.
132. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators of inflammation*. 2008;2008.
133. Sander M, Chavoshan B, Harris SA, Iannaccone ST, Stull JT, Thomas GD, et al. Functional muscle ischemia in neuronal nitric oxide synthase-deficient skeletal muscle of children with Duchenne muscular dystrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(25):13818-23.

134. Blanco-Rivero J, Roque FR, Sastre E, Caracuel L, Couto GK, Avendaño MS, et al. Aerobic exercise training increases neuronal nitric oxide release and bioavailability and decreases noradrenaline release in mesenteric artery from spontaneously hypertensive rats. *Journal of hypertension*. 2013;31(5):916-26.
135. Moreau NG, Holthaus K, Marlow N. Differential adaptations of muscle architecture to high-velocity versus traditional strength training in cerebral palsy. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2013;27(4):325-34.
136. Lee M, Ko Y, Shin MMS, Lee W. The effects of progressive functional training on lower limb muscle architecture and motor function in children with spastic cerebral palsy. *Journal of physical therapy science*. 2015;27(5):1581-4.
137. Hadi S, Khadijeh O, Hadian M, Niloofar AY, Olyaei G, Hossein B, et al. The effect of dry needling on spasticity, gait and muscle architecture in patients with chronic stroke: A case series study. *Topics in stroke rehabilitation*. 2018;25(5):326-32.
138. Schardong J, Dipp T, Bozzeto CB, da Silva MG, Baldissera GL, Ribeiro RdC, et al. Effects of intradialytic neuromuscular electrical stimulation on strength and muscle architecture in patients with chronic kidney failure: randomized clinical trial. *Artificial organs*. 2017;41(11):1049-58.
139. Lindeman E, Spaans F, Reulen J, Leffers P, Drukker J. Progressive resistance training in neuromuscular patients. Effects on force and surface EMG. *Journal of Electromyography and Kinesiology*. 1999;9(6):379-84.
140. Tramonti C, Rossi B, Chisari C. Extensive functional evaluations to monitor aerobic training in Becker Muscular Dystrophy: A case report. *European journal of translational myology*. 2016;26(2).
141. Preisler N, Andersen G, Thøgersen F, Crone C, Jeppesen T, Wibrand F, et al. Effect of aerobic training in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy disease). *Neurology*. 2009;72(4):317-23.
142. Andersen G, Prahm KP, Dahlqvist JR, Citirak G, Vissing J. Aerobic training and postexercise protein in facioscapulohumeral muscular dystrophy: RCT study. *Neurology*. 2015;85(5):396-403.