



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**LİMB-GİRDLE MUSKÜLER DİSTROFİ HASTALARINDA KAS
İSKELET SİSTEMİ TUTULUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sultan Asena UÇAROĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA /2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**LİMB-GİRDLE MUSKÜLER DİSTROFİ HASTALARINDA KAS
İSKELET SİSTEMİ TUTULUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sultan Asena UÇAROĞLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Muhammet Gültekin KUTLUK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA /2024

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. Muhammet Gültekin KUTLUK' a, uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği eğitim sorumlusu Prof. Dr. Abdullah Kocabaş başta olmak üzere tüm öğretim üyesi hocalarıma, çalışma sırasında aklıma takılan her konuda ve testlerin yapılmasında yardımcı olan Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Prof. Dr. Naciye Füsün TORAMAN 'a , tüm nöromuskuler hastalık merkezi ve çocuk nöroloji polikliniği çalışanlarına, görüntülemeleri yorumlama esnasında yardımlarını esirgemeyen Radyoloji Anabilim Dalı Prof. Dr. Alpaslan YAVUZ' a ,

Tez yazım süreci başta olmak üzere her durumda daima desteğini hissettiğim dostlarım Uzm. Dr. Furkan Öztürk, Uzm. Dr. Zübeyr Arıcı, Uzm. Dr. Büşra Tıkır Arslan, Arş. Gör. Dr. Ayşe Tayyibe Ören ve Arş. Gör. Dr. Ayşenur Atlıhan'a,

Asistanlık sürecimin en güzel hediyesi olan manevi kardeşim Uzm. Dr. Elifnur Çağlak' a,

Çocuk nörolojisini sevmeme vesile olan ve asistanlığımın ilk gününden itibaren tecrübeleriyle bana yol gösteren sevgili Uzm. Dr. Elif Naz Kadem'e,

Pediatric macerasında beni asla yalnız hissettirmeyen Haticenur ve Yusuf başta olmak üzere birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve meslek hayatım boyunca hiç unutamayacağım değerli asistan arkadaşlarıma ve sevgili Antalya Eğitim ve Araştırma Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü uzmanları, hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Beni sonsuz sevgi ile yetiştiren canımın içi anneannem, annem ve babama, varlığıyla hayatımı güzelleştiren kardeşim Dr. Neslihan Uçaroğlu'na teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TABLOLAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÖZET.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 MUSKULER DİSTROFİ.....	2
2.2 LİMB-GİRDLE MUSKÜLER DİSTROFİ.....	3
2.2.1 Genel Bilgi.....	3
2.2.2 Patogenez.....	4
2.2.3 Tanı.....	5
2.2.4 Sınıflandırma.....	6
2.3 LGMD SIK GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLARI.....	8
2.3.1 Kas Tutulumu.....	9
2.3.2 Kardiyak Tutulum.....	9
2.3.3 Respiratuar Tutulum.....	10
2.4 LGMD KAS İSKELET SİSTEMİ SEYRİNİ DEĞERLENDİRME....	12
2.4.1 Kas Gücü Değerlendirme.....	12
2.5 KAS GÜCÜ DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ.....	13
2.5.1 North Star Değerlendirme Ölçeği.....	14
2.6 KAS GÖRÜNTÜLEME VE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	14
2.7 TEDAVİ.....	16

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	17
3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ	17
3.2 ARAŞTIRMAYA ALMA KRİTERLERİ	17
3.3 ETİK KURUL ONAYI.....	17
3.4 İSTATİKSEL ANALİZLER.....	17
3.4.1 Laboratuvar Verileri	18
3.4.2 Kas- İskelet Sistemi Verileri.....	18
4. BULGULAR	21
4.1 TANI.....	21
4.1 DEMOGRAFİK VERİLER	21
4.2 KREATİN KİNAZ DEĞERLERİ	24
4.3 KAS- İSKELET SİSTEMİ DEĞERLENDİRMELERİ.....	25
4.3.1 North Star Değerlendirme Ölçeği	41
5. TARTIŞMA	47
5.1 Sarkoglikanopatiler	49
5.2 Kalp hastalığı	51
5.3 LGMD R11 Pomt ilişkili.....	52
5.4 Anoktamin grubu.....	53
5.5 LGMD R23 Lama 2 ilişkili	54
5.6 North Star Ambulatuvar Değerlendirme Ölçeği.....	55
5.7 Kas MRG Değerlendirilmesi.....	56
6. SONUÇLAR	59
7. KAYNAKLAR	61
8. ÖZGEÇMİŞ	66
9. EKLER.....	67

Ek.1 North Star Değerlendirme Ölçeği	67
Ek 2. Tez Konusu Onay Formu	68



SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ANO5	: Anoktamin-5 Antisense Oligonukleotidler
BM	: Bethlem Miyopati
BMD Becker	: Musküler Distrofi
CAPN3	: Kalpain- 3
CK	: Kreatin Kinaz
COL6A	: Kollajen-6
DG	: Distroglukan
DMD	: Duchenne Musküler Distrofi
DYSF	: Disferlin
EDMD	: Emery-Dreifuss Musküler Distrofi
ENMC	: Avrupa Nöromusküler Merkez (European Neuromuscular Center)
FKRP	: Fukutin-İlişkili Protein
FKTN	: Fukutin
FSHD	: Fasyoskapulohumeral Musküler Distrofi
LAMA2	: Laminin Alpha-2
LGMD	: Limb-Girdle Musküler Distrofi
MD	: Musküler Distrofi
MMT	: Manuel Kas Testi
MRC	: Medical Research Council
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
NSAA	: North Star Ambulasyon Değerlendirmesi
OD	: Otozomal Dominant
OR	: Otozomal Resesif
SERCA	: Sarkoplazmik/Endoplazmik Kalsiyum-Atpaz
SGCA	: Sarkoglikan Alfa
SGCB	: Sarkoglikan Beta
SGCD	: Sarkoglikan Delta
SGCG	: Sarkoglikan Gamma
STIR	: Short Tau Inversion Recovery

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. LGMD eski sınıflama ve yeni adlandırma karşılaştırılması.....	6
Tablo 2. LGMD gruplarına ait sık görülen bulgular.....	11
Tablo 3. MRC kuvvet değerlendirme ölçütü	13
Tablo 4. Kas MRG’de yağlı infiltrasyon derecesi belirlemede kullanılan Mercuri ve modifiye Mercuri skorlama sistemi	15
Tablo 5. Çalışma grubundaki hastaların demografik bilgilerinin incelenmesi.....	22
Tablo 6. LGMD Sınıflarının Genel Bilgileri	22
Tablo 7. CK değerinin LGMD gruplarına göre incelenmesi.....	24
Tablo 8. Yaşa Göre CK Değerlerinin incelenmesi.....	25
Tablo 9. Fiziksel değerlendirmelerin LGMD gruplarına göre incelenmesi.....	26
Tablo 10. LGMD sınıflamaları arasında muayene zamanlarının karşılaştırılması	29
Tablo 11. Hasta Grubunun LGMD Sınıflamasına Göre Boyun ve Gövde Bölgesi Fiziksel Muayene Bulgularının Karşılaştırılması	29
Tablo 12. Hasta Grubunun LGMD Sınıflamasına Göre Omuz Bölgesi Fiziksel Muayene Bulgularının Karşılaştırılması	31
Tablo 13. Limb-Girdle Musküler Distrofi (LGMD) Uzun Kas Gücü Değerlendirmesi	34
Tablo 14. Hasta Grubunun LGMD Sınıflamasına Göre Kalça Bölgesi Fiziksel Muayene Bulgularının Karşılaştırılması	35
Tablo 15. Hasta Grubunun LGMD Sınıflamasına Göre Kalça Bölgesi Fiziksel Muayene Bulgularının Karşılaştırılması	38
Tablo 16. Hasta Grubunun LGMD Sınıflamasına Göre Kalça Bölgesi Fiziksel Muayene Bulgularının Karşılaştırılması	39
Tablo 17. Hasta Grubunun LGMD Sınıflamasına Göre Alt Ekstremitte Fiziksel Muayene Bulgularının Karşılaştırılması	40
Tablo 18. Hasta Grubunun LGMD Sınıflamasına Göre Brooke ve Vignos Skala	

Skorlarının Karşılaştırılması	41
Tablo 19. Hasta Grubunun LGMD Sınıflamasına Göre North Star Değerlendirme Ölçeği Skorlarını Karşılaştırılması	42
Tablo 20. LGMD Sınıflamasına Göre NSAA Skorlarını Karşılaştırılması	43
Tablo 21. Yaşa Göre NSAA Değerleri.....	44
Tablo 22. Cinsiyete Göre NSAA Değerleri	44
Tablo 23. LGMD alt gruplarına Göre NSAA Değerleri	44
Tablo 24. Cinsiyete göre Modifiye Mercuri Fisher Skorlaması	45
Tablo 25. Yaşa göre Modifiye Mercuri Fisher Skorlaması.....	45
Tablo 26. Ambulasyona göre Modifiye Mercuri Fisher Skorlaması	46
Tablo 27. LGMD sınıflamasına göre Modifiye Mercuri Fisher Skorlaması	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çeşitli musküler distrofilerde görülen kas güçsüzlüğü dağılım şeması	3
Şekil 2. Limb-girdle kas distrofilerinin şematik gösterimi ve kas liflerindeki lokalizasyonları.	5
Şekil 3. LGMD gruplarına göre hasta dağılımı	21
Şekil 4. Yaşa Göre Ambulasyon Oranları	24
Şekil 5. Skolyozun cinsiyete göre değerlendirilmesi.....	26
Şekil 6. Kontraktür Bölgelerinin dağılımı	28
Şekil 7. Sağ Omuz Fleksiyon ve Ekstansiyon Kas Kuvvetinin Zaman İçindeki Değişimi.....	32
Şekil 8. Sağ Omuz Fleksiyon ve Ekstansiyon Kas Kuvvetinin Zaman İçindeki Değişimi.....	33
Şekil 9. Sağ ve Sol Omuz Abdüksiyon Kas Kuvvetinin Zaman İçindeki Değişimi..	33
Şekil 10. Sol Kalça Fleksiyon ve Ekstansiyon Kas Kuvvetinin Zaman İçindeki Değişimi.....	37
Şekil 11. Sağ Kalça Fleksiyon ve Ekstansiyon Kas Kuvvetinin Zaman İçindeki Değişimi.....	37

ÖZET

Amaç: Limb-Girdle Musküler Distrofi (LGMD), proksimal kas güçsüzlüğüyle karakterize, heterojen klinik özellikler sergileyen ve 30'dan fazla genetik mutasyonun neden olduğu ilerleyici bir kas hastalığı grubudur. Bu hastalık, zamanla artan kas kuvvet kaybı nedeniyle ortopedik, solunum ve kardiyak sorunlara yol açabilir. LGMD'nin alt tiplerine bağlı olarak kas-iskelet sistemi tutulum paternleri değişkenlik göstermektedir. Bazı hastalar erken dönemde ambulasyon yetisini kaybederek tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelebilmektedir.

Bu çalışma, merkezimizde takip edilen LGMD hastalarının klinik özelliklerini tanımlamayı, çeşitli fonksiyonel ve zamana bağlı değerlendirme ölçekleri ile görüntüleme yöntemleri kullanarak nöromusküler hastalarda meydana gelen kas-iskelet sistemi deformitelerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, Nisan 2024- Temmuz 2024 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöromusküler Hastalıklar Merkezi'nde genetik olarak LGMD tanısı almış 46 hasta üzerinde prospektif olarak gerçekleştirildi. Demografik, klinik ve laboratuvar özellikler incelendi. Hastaların kas güçleri, manuel kas testi yöntemiyle değerlendirildi ve elde edilen bulgular yaklaşık 12 ay önceki muayene sonuçları ile karşılaştırıldı. Uygun olan hastalara bilateral kontrastsız uyluk MRG çekilerek Modifiye Mercuri Fisher skoru ile kas-iskelet sistemi bulguları değerlendirildi. Son vizitte North Star Ambulatuvar Değerlendirme (NSAA) Ölçeği uygulanarak kaba motor beceriler kaydedildi.

Bulgular: Çalışma grubunda LGMDR1, LGMDR3, LGMDD5, LGMDR5, LGMDR11, LGMDR12, LGMDR23, LGMDR6, LGMDR15 ve LGMDR2 alt gruplarına ait genetik tanı almış hastalar yer almaktaydı. Ortalama şikayet başlangıç yaşı 9,2 yıl iken, son vizitteki ortalama yaş 15,5 yıldır. Hastaların 14'ü non-ambulatuvar durumdaydı. Önceki ve güncel muayene arasındaki ortalama süre 12,9 aydır. LGMDR3 grubunda kalça kas kuvvet kaybı en belirgin düzeydeyken, LGMDR12 grubunda en az değişiklik saptandı. 39 hastaya bilateral kontrastsız uyluk MRG çekildi ve ortalama Modifiye Mercuri Fisher Skoru 2,8 olarak bulundu. NSAA ölçeği ortalama puanı 17,7 idi ve alt gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlemlendi; en düşük skor LGMDR3

grubunda tespit edildi.

Sonuç: LGMD hastalarında ilerleyici kas kuvvet kaybı, hareket kısıtlılığına ve kontraktür gelişimine yol açarak bireyin yaşam fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. Bu hastalarda motor fonksiyonlar çeşitli değerlendirme ölçekleriyle takip edilmeli, manuel kas gücü testleri ile desteklenmelidir. LGMD alt gruplarının tutulum paternlerine uygun olarak düzenli radyolojik görüntüleme yapılmalı; yağlı değişiklikler, ödem ve atrofi bulguları detaylı şekilde kaydedilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kas tutulumu, LGMD, Modifiye Mercuri Fisher Skorlaması, NSAA



ABSTRACT

Objective: Limb-Girdle Muscular Dystrophy (LGMD) is a group of progressive muscle diseases characterized by proximal muscle weakness, with heterogeneous clinical features caused by more than 30 genetic mutations. Over time, patients may experience progressive muscle strength loss leading to orthopedic, respiratory, and cardiac complications. The patterns of musculoskeletal system involvement vary among LGMD subtypes. Some patients lose ambulation ability at an early stage, becoming wheelchair-dependent.

This study aims to describe the clinical characteristics of LGMD patients followed at our center and to evaluate musculoskeletal system deformities using various functional and time-dependent assessment scales along with imaging methods.

Materials and Methods: The study was conducted prospectively between April 2024 and July 2024 at the Neuromuscular Diseases Center of Antalya Training and Research Hospital, involving 46 patients genetically diagnosed with LGMD. Demographic, clinical, and laboratory characteristics were analyzed. Muscle strength was assessed using manual muscle testing, and the findings were compared with those obtained approximately 12 months earlier. Bilateral non-contrast thigh MRI was performed on eligible patients, and musculoskeletal findings were evaluated using the Modified Mercuri Fisher score. During the final visit, the North Star Ambulatory Assessment (NSAA) scale was applied to document gross motor skills.

Results: The study group included patients genetically diagnosed with the subtypes LGMDR1, LGMDR3, LGMDD5, LGMDR5, LGMDR11, LGMDR12, LGMDR23, LGMDR6, LGMDR15, and LGMDR2. The mean age of symptom onset was 9.2 years, and the mean age at the final visit was 15.5 years. Fourteen patients were non-ambulatory. The average time between the initial and final examinations was 12.9 months. Among the subtypes, LGMDR3 exhibited the most pronounced hip muscle strength loss, while LGMDR12 showed the least progression. Bilateral non-contrast thigh MRI was performed on 39 patients, and the average Modified Mercuri Fisher Score was 2.8. The average NSAA score was 17.7, with significant differences among subgroups; the lowest score was observed in the LGMDR3 group.

Conclusion: Progressive muscle strength loss in LGMD patients results in mobility restrictions and the development of contractures, adversely affecting their functional abilities. Motor functions in these patients should be monitored using various assessment scales and supported with manual muscle strength tests. Annual radiological imaging should be performed according to the involvement patterns of LGMD subgroups to document fatty changes, edema, and atrophy findings in detail.

Keywords: Muscle involvement, Modified Mercuri Fisher Score, LGMD NSAA



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Musküler distrofiler (MD), kas yapısındaki proteinlerin sentezinden sorumlu genlerdeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, kaslarda progresif güç kaybı ile seyreden, genetik geçişli heterojen hastalık grubudur. Genellikle güçsüzlük ekstremitelerde, gövde ve yüz kaslarında meydana gelmektedir. Solunum kasları, kalp kası ve yutma kaslarının da etkilendiği belirli formlar bulunmaktadır. (1)

Limb-Girdle Musküler Distrofi (LGMD) pelvik ve omuz kuşağını etkileyen proksimal kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. Nadir görülen bir hastalık grubu olmasına rağmen LGMD prevalansının 2,27/100.00 olduğu düşünülmektedir. Hastalığın başlangıç yaşı ve ilerleme hızı bireyler arasında farklılık gösterebilir. Bilişsel fonksiyonlar genellikle korunmuştur. Diğer kas distrofilerinde olduğu gibi serum kreatin kinaz (CK) seviyeleri yüksek bulunur. Günümüzde LGMD'ye neden olan 30'dan fazla mutant gen bilinmektedir. (2)

Nöromusküler hastalıkların seyri sırasında kas kuvvet kaybı, eklem kontraktürleri, iskelet sistemi deformiteleri ve azalmış zorlu vital kapasite gibi fonksiyonel yetersizlikler gelişmekte ve bu durum hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bazı olgularda zamanla ambulasyon kaybı yaşanabilir ve hasta tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir. Ortopedik sorunların yanı sıra hastalık ilerledikçe respiratuar ve kardiyak sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalar için bilinen kür sağlayıcı bir tedavi henüz bulunmamaktadır. Kas distrofisi olan hastaların düzenli değerlendirilmesindeki amaç, hastalığın seyrini takip etmek, uygun destekleyici tedavileri vermek ve olası komplikasyon risklerini öngörmektir.

Musküler distrofili hastaların kas-iskelet tutulumunun takibinde, periyodik kas kuvveti ölçümleri, çeşitli değerlendirme ölçekleri ve radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

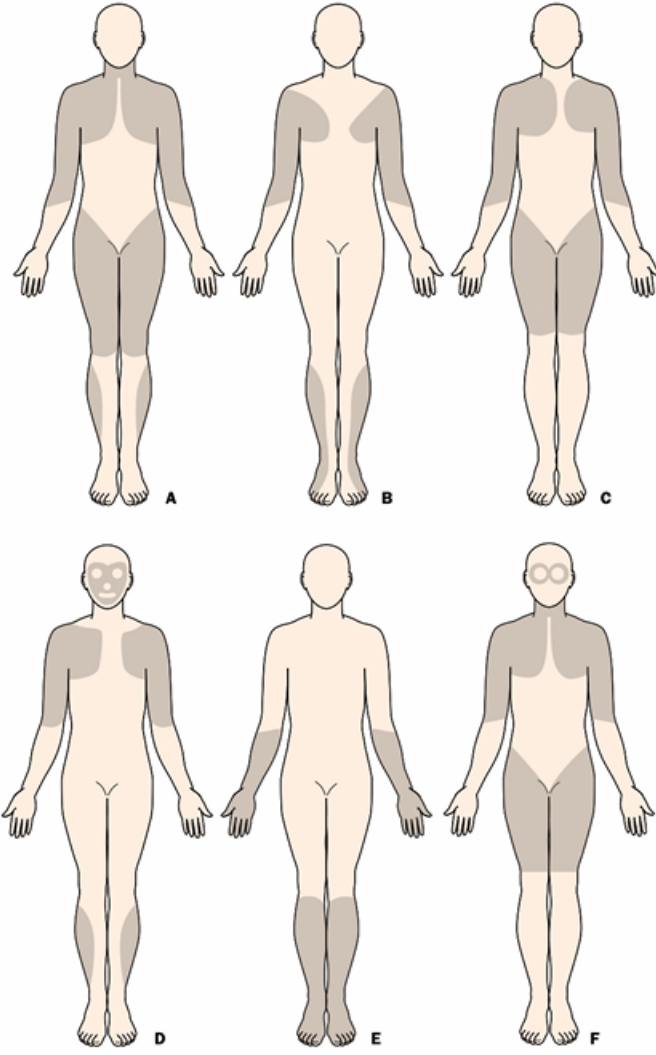
Bu çalışma, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöromusküler Hastalıklar Merkezi'nde takip edilen ve Limb-Girdle Musküler Distrofi tanısı genetik olarak doğrulanmış hastalarda, zaman içinde değişen kas-iskelet sistemi bulgularını değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MUSKULER DİSTROFİ

Musküler distrofiler (MD), kas dokusu kaybı ve ilerleyici kas güçsüzlüğü ile karakterize, genetik geçişli hastalıklardır. MD'lerin klinik semptomlarının ortaya çıkışı genellikle yavaş bir seyir izler. Bu nedenle hastalığın erken belirtilerini tanımlamak çoğu zaman güçtür. Kaslarda zayıflık ve atrofi hastalığın ilerlemesiyle belirgin hale gelir ve kişinin fiziksel işlevselliği giderek azalır. (3) Musküler distrofilerin diğer nöromusküler hastalıklardan farkları; primer bir nöropati olması, genetik bir temeli bulunması, ilerleyici seyretmesi ve hastalığın bir döneminde kas liflerinin dejenerasyonu ve ölümü meydana gelmesidir. (4)

Kas distrofileri esas olarak Duchenne (DMD), Becker (BMD), Limbgirdle (LGMD), Konjenital (CMD), Fasioskopulohumeral, Miyotonik, Okülofaringeal, Distal ve EmeryDreifuss olmak üzere dokuz farklı gruba ayrılmıştır. (5)



Şekil 1. Çeşitli musküler distrofilerde görülen kas güçsüzlüğü dağılım şeması

A: Duchenne/Becker Musküler Distrofi, B: Emery-Dreifuss Musküler Distrofi, C: Limb-Girdle Musküler Distrofi, D: Fasioskopulohumeral Musküler Distrofi, E: Distal, F: Okulofarengal (Koyu alanlar kas tutulumunu ifade etmektedir.) (4)

2.2 LİMB-GİRDLE MUSKÜLER DİSTROFİ

2.2.1 Genel Bilgi

Limb-girdle kas distrofisi (LGMD), kas hücrelerindeki proteinlerin işlev kaybına bağlı olarak ortaya çıkan, ilerleyici kas güçsüzlüğü ile seyreden heterojen bir hastalık grubudur. (7) LGMD de, pelvik ve omuz kuşağındaki kaslar etkilenmektedir. Topaloğlu'nun araştırmasında, Türkiye'deki tüm kas hastalıkları arasında ilk sırayı

%50 ile Duchenne/Becker kas distrofisi alırken ikinci sırada %20 oranla OR LGMD hastaları almıştır. (8) LGMD, otozomal resesif veya dominant katılıma sahiptir. Otozomal resesif geçiş gösteren formlar, genelde daha erken yaşlarda başlar ve vakaların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. (9)

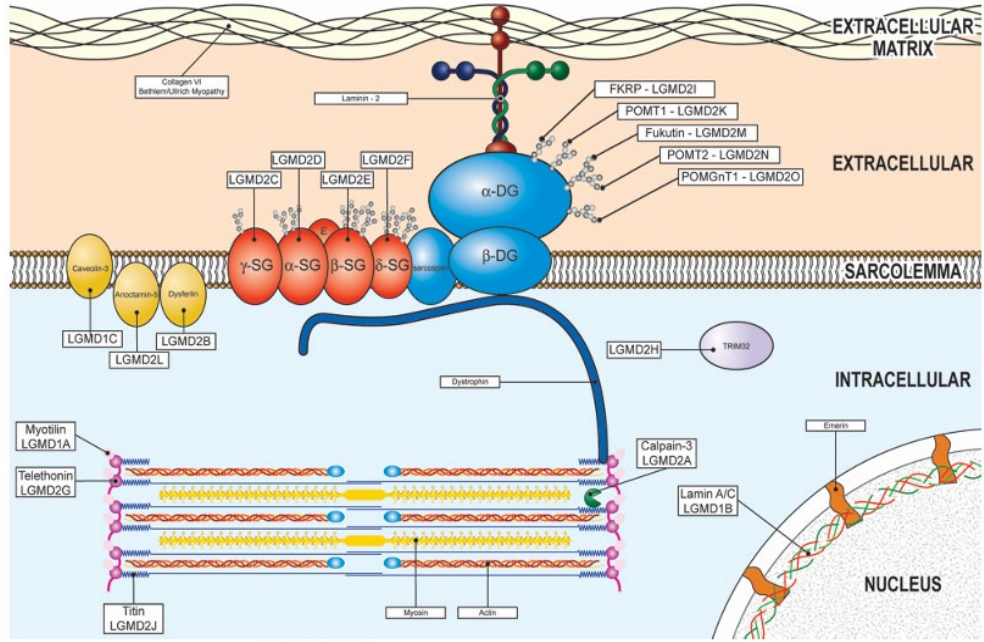
LGMD alt grupları değişken ilerleme hızına sahiptir. Hastalığın semptomatik hale gelmesi çocukluk çağından erişkin döneme kadar geniş bir yelpazeye sahip olduğu için tanı yaşı gruplar arasında farklılık göstermektedir. (2)

1953 yılında Stevenson ilk kez LGMD'ye değinmiş. Walton ve Natrass, 1954 yılında limb-girdle musküler distrofilerini (LGMD'leri) en sık görülen üç musküler distrofi türü olan Duchenne musküler distrofisi, miyotonik distrofi ve fasiyoskapulohumeral musküler distrofiden ayırmışlardır. (10)

1995 yılında Avrupa Nöromusküler Merkez (ENMC) tarafından LGMD için kriterler belirlenmiş ve sınıflandırma yapılmıştır. Bir hastalığın LGMD grubuna dahil olması için; hastalığın bağımsız yürüyebilen bireylerin yer aldığı en az iki farklı ailede görülmüş olması, yüksek serum kreatin kinaz (CK) düzeyi saptanması, hastalık seyirinde kas görüntülemelerinde dejeneratif değişiklikler bulunması ve kas biyopsilerinde son dönem patolojiye işaret edecek distrofik farklılaşmaların yer alması gerekmektedir. (11)

2.2.2 Patogenez

Limb girdle musküler distrofi türlerinde pelvik ve omuz kas zayıflığı benzer bir özellik göstermesine rağmen, bu hastalıklar klinik, genetik ve patofizyolojik açıdan farklılıklar sergilemektedir. LGMD'ye neden olan çeşitli gen mutasyonları hastalığın bulgu verme süresi, ilerleyişi ile iskelet kas tutulumu, kalp ve solunum sistemi komplikasyonları açısından heterojen seyretmesine neden olmaktadır. LGMD alt gruplarında farklı moleküler mekanizmaların işlevleri etkilenmektedir. Bu mekanizmalar; distrofin-glikoprotein kompleksi, sarkomer yapısı, distroglikanın glikozilasyon aşaması, vezikül ve moleküler taşıma süreçleri, sinyal aktarım yolları ve nükleer fonksiyonlardır. (12)



Şekil 2. Limb-girdle kas distrofilerinin şematik gösterimi ve kas liflerindeki lokalizasyonları. (2)

FKRP = Fukutin ile ilişkili protein; LGMD = Limb-girdle kas distrofisi; POMT = Protein-O-mannoziltransferaz; DG=Distroglikan; POMGnT1=Protein O-bağlı mannoz N-asetilglukozaminiltransferaz 1 (beta 1,2-); SG = Sarkoglikan; TRIM32 = Tripartite Motif-Containing Protein 32

2.2.3 Tanı

Hastalığa erken ve doğru bir şekilde tanı konulması hastalığın takibi ve gelişebilecek komplikasyonların en aza indirilmesi açısından önemlidir. LGMD'li hastaların klinik özellikleri oldukça değişkenlik gösterir; bazı hastalar yetişkinlik döneminde dahi asemptomatik bir seyir izlerken, bazıları ise erken dönemde yürüme kabiliyetini yitirebilir. Genellikle ilk bulgu yüksek serum kreatin kinaz (CK) seviyesidir. Özellikle disferlinopatiler, kalpainopatiler ve sarkoglikanopatidelede daha belirgin olmak üzere genellikle hiperCKemi görülmektedir. (9)

Limb-girdle musküler distrofilerin tanı yöntemleri zamanla farklılık göstermiştir. Daha önce klinik değerlendirme sonrası elektrodiagnostik çalışmalar, kas biyopsisi ve radyolojik görüntüleme ilk basamaklarda yer almaktaydı. (2) Ancak LGMD'li hastaların heterojen bir kliniğe sahip olması nedeniyle tanıda gecikmeler yaşanmıştır. Günümüzde klinik şüphe durumunda vakit kaybetmeden kapsamlı

genetik testler yapılmaktadır. Teknolojinin gelişmesiyle gen analizlerinin sonuçlanma süresi hızlanmış, maliyetlerin düşmesi ise daha kapsamlı araştırmaların yapılmasına olanak tanımıştır.

Kas distrofilerin genetik tanısının doğru konulması, hedefe yönelik gen tedavi araştırmaları için değerlidir. Yeni nesil dizileme (Next Generation Sequencing- NGS) tekniklerindeki gelişmeler, nadir hastalıkların tanısında tüm ekzom dizileme (Whole Exome Sequencing- WES) ve tüm genom dizileme (Whole Genome Sequencing- WGS) yöntemlerinin kullanımına olanak sağlamaktadır. (13)

2.2.4 Sınıflandırma

1995 senesinde Avrupa Nöromusküler Merkezi (ENMC) tarafından, hastalığın genetik geçişine göre sınıflandırma yapılmıştır. Otozomal dominant kalıtılan tipler LGMD tip 1, otozomal resesif kalıtılan tipler ise LGMD tip 2 olarak belirlenmiş ve keşif sırasına göre A'dan Z'ye ilerleyen harfler eklenmiştir. (11) Örneğin, en son keşfedilen otozomal resesif grup LGMD 2Z olarak adlandırılmıştır. Ancak, genetik araştırmaların hızlanmasıyla birlikte alfabedeki harfler yetersiz kalmış ve yeni bir sınıflama ihtiyacı doğmuştur. 2018 yılında Avrupa Nöromusküler Merkezi tarafından, otozomal dominant geçişli tiplerin 'D' harfi, otozomal resesif geçişli tiplerin ise 'R' harfi ile belirtildiği ve numaralandırmanın keşif sırasına göre yapıldığı yeni bir adlandırma sistemi geliştirilmiştir. Eski ve güncel sınıflandırmaların karşılaştırması Tablo-1'de sunulmaktadır. (14)

Tablo 1. LGMD eski sınıflama ve yeni adlandırma karşılaştırılması

Eski isim	Gen	Yeni isim	Dışlanma nedeni
LGMD 1A	MYOT	Myofibriller miyopati	Distal güçsüzlük
LGMD 1B	LMNA	Emery-Dreifuss musküler distrofi	Artmış kardiyak aritmi riski, EDMD fenotipi
LGMD 1C	CAV3	Rippling kas hastalığı	Temel klinik özellikler miyalji ve rippling kas hastalığı
LGMD 1D	DNAJB6	LGMD D1 DNAJB6- ilişkili	

LGMD 1E	DES	Myofibriller miyopati	Distal güçsüzlük ve kardiyomiyopati
LGMD 1F	TNPO3	LGMD D2 TNPO3-ilişkili	
LGMD 1G	HNRNPDL	LGMD D3 HNRNPDL-ilişkili	
LGMD 1H	-	Doğrulanmamış	Yanlış ilişkilendirme
LGMD 1I	CAPN	LGMD D4 kalpain3-ilişkili	
LGMD 2A	CAPN	LGMD R1 kalpain3-ilişkili	
LGMD 2B	DYSF	LGMD R2 disferlin-ilişkili	
LGMD 2C	SGCG	LGMD R5 γ sarkoglikan-ilişkili	
LGMD 2D	SGCA	LGMD R3 α sarkoglikan-ilişkili	
LGMD 2E	SGCB	LGMD R4 β sarkoglikan-ilişkili	
LGMD 2F	SGCD	LGMD R6 δ sarkoglikan-ilişkili	
LGMD 2G	TCAP	LGMD R7 telethonin-ilişkili	
LGMD 2H	TRIM32	LGMD R8 TRIM 32-ilişkili	
LGMD 2I	FKRP	LGMD R9 FKRP ilişkili	
LGMD 2J	TTN	LGMD R10 titin ilişkili	
LGMD 2K	POMT1	LGMD R11 POMT1-ilişkili	
LGMD 2L	ANO5	LGMD R12 anoktamin5-ilişkili	
LGMD 2M	FKTN	LGMD R13 Fukutin-ilişkili	
LGMD 2N	POMT2	LGMD R14 POMT2-ilişkili	
LGMD 2O	POMGnT1	LGMD R15 POMGnT1-ilişkili	

LGMD 2P	DAG1	LGMD R16 α dystroglikan-ilişkili	
LGMD 2Q	PLEC	LGMD R17 plectin- ilişkili	
LGMD 2R	DES	Myofibriller miyopati	Distal güçsüzlük
LGMD 2S	TRAPPC11	LGMD R18 TRAPPC11-ilişkili	
LGMD 2T	GMPPB	LGMD R19 GMPPB- ilişkili	
LGMD 2U	ISPD	LGMD R20 ISPD ilişkili	
LGMD 2V	GAA	Pompe hastalığı	Bilinen, histolojik özellikleri tanımlanmış hastalık varlığı
LGMD 2W	PINCH2	PINCH-2 ilişkili miyopati	Bir ailede bildirilmiş
LGMD 2X	BVES	BVES ilişkili miyopati	Bir ailede bildirilmiş
LGMD 2Y	TOR1AIP1	TOR1AIP1 ilişkili miyopati	Bir ailede bildirilmiş
LGMD 2Z	POGLUT1	LGMD R21 POGLUT1-ilişkili	
Bethlem resesif miyopati	COL6A1, COL6A2, COL6A3	LGMD R22 kollajen 6- ilişkili	
Bethlem dominant miyopati	COL6A1, COL6A2, COL6A3	LGMD D5 kollajen 6- ilişkili	
Laminin α 2 ilişkili musküler distrofi	LAMA2	LGMD R23 laminin α 2-ilişkili	
POMGNT2 ilişkili musküler distrofi	POMGNT2	LGMD R24 POMGNT2-ilişkili	

2.3 LGMD SIK GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLARI

Limb girdle musküler distrofi hastaları sık karşılaşılan klinik bulguların yanı sıra atipik belirtilerle de başvurabilmektedir. LGMD formlarına ait çeşitli klinik belirti ve bulgular, Tablo 2’de detaylı olarak sunulmaktadır. (9)

2.3.1 Kas Tutulumu

Limb girdle musküler distrofi hastalarının büyük bir kısmı, kas hücrelerinde proteinlerin işlevsel bozukluğundan kaynaklanır ve bu da kasların kasılma esnasında yapısal bütünlüğünü sürdürememesine sebep olur. Sonuç olarak, kas liflerinde dejenerasyon ve kuvvet kaybı meydana gelir.

İlerleyici kas kuvveti kaybının üç ana nedeni bulunmaktadır:

1. Kasın doğrudan etkilenmesi durumunda: Kasılabilir liflerin sayısında ve boyutunda azalma görülürken, bu liflerin yerine fibrotik ve yağ dokusu geçmektedir.
2. Motor nöron, periferik sinir ya da kas-sinir bağlantısının etkilendiği durumlarda: Kasılma için gerekli sinyallerin azalması veya bu sinyallerin kasa ulaşmasında sorun yaşanması.
3. İkincil bir etki olarak: Azalan fiziksel aktivite sonucu ortaya çıkan hareketsizliğin etkisiyle kas gücünde azalma meydana gelir. (15)

LGMD gruplarında kas zayıflığı genellikle proksimal kas gruplarında, özellikle pelvik kuşakta ortaya çıkmaktadır. Hastalar öncelikle merdiven çıkma, yerden kalkma, yürüme ve koşma gibi günlük yaşam faaliyetlerinde zorlanmaya başlar ve daha sonra omuz kuşağı kasları da etkilenir. Hastalık ilerledikçe distal kaslarda da güçsüzlük görülebilmektedir.

Kas güçsüzlükleri, yürümenin sürdürülebilmesi için postürel uyum mekanizmalarını gerekli kılar. Örneğin Trandelenburg yürüyüşü gluteus medius kasındaki zayıflamanın işaretiyken oturma pozisyonunda fark edilmeyen ancak ayakta dururken belirgin hale gelen lumbal lordozun artışı bu uyumlardan ikisidir. (16)

2.3.2 Kardiyak Tutulum

Limb-girdle kas distrofilerinde (LGMD) kardiyak etkilenme kardiyomiyopati veya ritim bozukluğu şeklinde ortaya çıkabilir. Sarkoglikanopati (delta ve beta sarkoglikanopatilerde yaygın olmak üzere) teletoninopati, fukutin ilişkili myopati myotilinopati (LGMD 2I/R9) ve distroglikanopatili hastalarda kardiyak komplikasyonlar sıkca görülür. Bu gruplarda özellikle dilate ve hipertrofik kardiyomiyopatiler görülebilir. (17) Laminopatiler ise ciddi atriyoventriküler iletim

bozuklukları açısından risk taşımaktadır. (18)

Bazı formlarında (örneğin; LGMDD1, LGMDR1) kardiyak etkilenmeler beklenen bulgu değildir. (17) Çoğu LGMD hastasında, kardiyak morbidite veya ani kardiyak ölümden önce görülen kardiyak semptomlar (göğüs ağrısı, alt ekstremitte ödem, çarpıntı dahil) mevcut değildir; bu nedenle kardiyak anormallikler rutin muayeneler esnasında yapılan ekokardiyografi veya elektrokardiyografi ile tanımlanabilir. (9)

2.3.3 Respiratuar Tutulum

Muskuler distrofilerde solunumsal komplikasyonlar en önemli ve en sık morbidite ve mortalite nedenidir. Hastalık ilerledikçe solunum kaslarında oluşan zayıflamadan dolayı öksürme becerisi azalır, kronik hiperkapni ve hipoksemi görülmeye başlar ve bu durum hayat kalitesini azaltmaktadır.

Bazı LGMD tipleri (örneğin; LGMD 2I/R9) orofaringeal veya solunumsal kas zayıflığı ile ilişkilidir ve bu formlara sahip hastaların solunum yetmezliği geliştirme riski diğer gruplara göre daha yüksektir. LGMDR1 ve LGMDR2 de ise hastalıkla ilişkili semptom veren solunum sistemi tutulumu nadirdir. (19)

Bazı hastalarda ambulasyon becerisi kaybolmadan solunum güçsüzlüğü yaşamaya başlamaktadır. Bu nedenle nöromuskuler hastalarda solunum komplikasyonlarını erken tanımak adına her sene oturur ve sırtüstü pozisyonda solunum fonksiyon testleri yapılması tavsiye edilmektedir. (20) Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından yayımlanan kanıta dayalı kılavuzda, limb-girdle kas distrofisi (LGMD) hastalarına her yıl grip aşısı yaptırılması önerilmektedir. (21)

Ventilatuar ve orofaringeal kas zayıflığı, üst solunum yolu tıkanıklığı, akciğer ventilasyon işlev bozukluğu ya da her ikisi beraber hayati riske neden olabilir. Kas zayıflığı kaynaklı solunum yetmezliği yaşayan hastalarda, invaziv olmayan pulmoner ventilasyon yaşam kalitesini artırabilmektedir. (19)

Tablo 2. LGMD gruplarına ait sık görülen bulgular

Özellikler	LGMD Alt Grupları	
	Sık Görülen Gruplar	Görülme İhtimali Olan Gruplar
Çocukluk Çağında Başlangıç	R1, R3-R4-R5-R6	
	R7, R8	
	R11-R13-R14	R9
	R17	
Juvenil Dönemde Başlangıç	R1, R3-R5, R9	D2, R2
Erişkin Dönemde Başlangıç	R1, R2, R3, R8, R9	R5
Skapular Kuşak Zayıflığı	R1	
Distal kas zayıflığı/atrofisi	R2	D2, R7, R8, R12
Skapular Kanatlaşma	R1	R3, R5, R8
CK seviyelerinde hafif artış	D1, D2, D3, R1, R7, R8, R13	
CK seviyelerinde belirgin artış	R1, R2, R3-R4-R5-R6, R7, R8, R9-R11-R13-R14, R12	
CK seviyelerinde masif artış	R2, R3-R4-R5-R6, R9-13, R12	
Baldır hipotrofisi	R2, R7	D2, R14
Baldır hipertrofisi	R3-R4-R5-R6, R9	R1, R7, R8
Kas ağrısı, kramplar		R9, R8, R1
Miyoglobininüri		R3, R9, R2
Kardiyomiyopati	D1, R4-R5-R6, R9, R10	R3, R7
Skolyoz	R1, R3-R4-R5-R6	

Eklem kontraktürler	R1	R3-R4-R5-R6
Erken dönemde yürüme kaybı	R3-R4-R5-R6, R17	R1, R2, R9
Mental retardasyon	R11	R16
Makroglossi		R3-R4-R5-R6, R9
Disfaji		D1, D2
Hafif yüz kası zayıflığı		R8, R16, R6
Kas biyopsisinde rimmed vakuoller		D2, R7
Kas biyopsisinde inflamasyon bulguları	R2	R12, R14, R1

2.4 LGMD KAS İSKELET SİSTEMİ SEYRİNİ DEĞERLENDİRME

2.4.1 Kas Gücü Değerlendirme

Kas gücünü değerlendirmek için nicel ve nitel çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Örneğin dirence karşı hareket zorluğu olan periferik sinir lezyonlarında dinamometre gibi nicel yöntemler tercih edilmez. Ciddi periferik sinir parezisi olan hastalarda manuel kas testi (MMT) gibi nitel yöntemler kullanılmaktadır. (22)

Manuel kas testi (MMT), en eski ve en yaygın kullanılan kas gücü değerlendirme yöntemlerinden biridir. İlk kez 1912 yılında uygulanmaya başlanmış, zamanla modifiye edilmiştir. Kas hareketleri yerçekimine göre değerlendirilir, uygulayıcının kaslara direnç uygulaması ve kasın bu dirence dayanıklılığı tespit edilir. Kolay ve maliyetsiz bir test olmasına karşın öznel bir yöntemdir. (Tablo-3) (23)

Manuel adele testi, >4 yaş ve tek adımlı komutlara uyum sağlayabilen hastalara uygulanabilir. Servikal fleksör ve ekstensörler, gövde fleksör ve ekstensörler, omuz fleksör, ekstensör ve abdükörler, dirsek fleksör ve ekstensörler, el bileği fleksör ve ekstensörler, kalça fleksör, ekstensör ve abdükörler, diz fleksör ve ekstensörler ile ayak bileği dorsal ve plantar fleksör kas gruplarından oluşan toplam 18 farklı kas grubu test edilmektedir. (24)

Medical Research Council (MRC) ölçeği geleneksel olarak 0 ile 5 arasında derecelendirilir Modifiye MRC ölçeğinde ise hastanın hareket sırasında uygulanan dirence veya hareket aralığındaki değişimlerine göre temel derecelere artı (+) ve eksi (-) belirteci eklenmiştir. (25)

Tablo 3. MRC kuvvet değerlendirme ölçütü

Skor	Değerlendirme
5/5 (Tam) kas gücü	Test edilen kas, yerçekimine karşı hareketini tamamladıktan sonra, kendisine uygulanan karşı kuvvete, tam bir dirençle karşılık verir.
4/5 kas gücü	Test edilen kas, yerçekimine karşı hareketini tamamladıktan sonra, kendisine uygulanan karşı kuvvete, direnç gösterebildiği halde yenilir.
3/5 kas gücü	Test edilen kas, yerçekimine karşı hareketini tamamladıktan sonra, kendisine uygulanan karşı kuvvete, hiçbir direnç göstermeden yenilir.
2/5 kas gücü	Test edilen kas, ancak yerçekimi etkisi kaldırıldığında hareketini tamamlar.
1/5 kas gücü	Test edilen kas, yerçekimi etkisi kaldırıldığında bile hareketini tamamlayamaz, yalnızca kasılma gösterir.
0 kas gücü	Test edilen kas hiçbir şekilde hareket veya kasılma gösteremez.

2.5 KAS GÜCÜ DEğerLENDİRME ÖLÇEKLERİ

Kas distrofisi hastalarının hastalık süreçlerinde sıkça kullanılan çeşitli ölçekler ve süreli fonksiyonel değerlendirme testleri bulunmaktadır. Ölçek temelli değerlendirme araçlarından bazıları arasında “Brooke Üst Ekstremitte Fonksiyonel Ölçeği”, “Vignos Alt Ekstremitte Fonksiyonel Ölçeği”, “North Star Yürüyüş Değerlendirme Ölçeği (NSAA)” ve “Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (FIM)” dir. “Zeminden ayağa kalkma süresi”, “Merdiven çıkma süresi”, “10 metre yürüme/koşma testi” ve “6 dakika yürüme testi” gibi testlerde ambulatuvar hastaların takibinde kullanılan zamanlı fonksiyon testleridir. (26)

2.5.1 North Star Değerlendirme Ölçeği

Nöromusküler hastalıklarda ilerleyici kas dejenerasyonu görüldüğü için zamanla olgular hareketleri değiştirerek yaparlar.

North Star Ambulatuvar Değerlendirmesi (NSAA), başlangıçta Duchenne Musküler Distrofili (DMD) hastaların değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş olup, zaman içinde diğer kas distrofili hastaların izleminde de yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Hastaların kaba motor becerilerinin sistematik olarak incelendiği toplam 17 maddeden oluşan güvenilir bir ölçektir. Hastanın ambulatuvar becerisine göre her bir madde 0-2 puan arası hesaplanır;

2-'Normal' – Aktiviteyi bağımsız olarak gerçekleştirir.

1 -Yöntem değiştirilmiş fakat başka birinin fiziksel yardımına ihtiyacı yok.

0 -Bağımsız olarak yapamaz. (27)

Toplam skor, tüm hareketler hiç yapılamazsa 0 puan, hepsi başarılı olarak yapıldığında ise 34 puan olarak bulunur. Bu test, hastanın rutin yaşamında kullandığı yardımcı cihazlar olmadan uygulanmaktadır. Testin süresi en fazla 15 dakika olarak belirlenmiştir. (28)

Test uygulanırken olgu çıplak ayak olmalıdır. Hasta hareketi yeniden yapmak istediğinde daha iyi bir performans gösterebileceği düşünülürse, madde tekrarlanır. Hareketler mümkün olduğunca desteksiz yapılır. Eğer minder kullanılması gerekiyorsa, ince yastıklı olması tercih edilir ve bu durum test değerlendirilirken kaydedilir. (29)

2.6 KAS GÖRÜNTÜLEME VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Nöromuskuler hastalıklarda kas tutulumunu değerlendirmek için ultrasonunun (US) önemi ilk kez 1980 yılında Heckmatt ve ekibi tarafından ortaya koyulmuştur. Ultrasonun maliyetinin uygun ve erişiminin kolay olması avantaj sağlamaktadır. Fakat tekniğin uygulayıcının becerisine bağlı olması ve derin kaslardaki etkilenmenin her zaman net bir şekilde görüntülenememesi nedeniyle kullanımı sınırlı kalmıştır. Bilgisayarlı tomografi (BT) kas gruplarındaki spesifik tutulumları göstermek için sıkça kullanılmış, ancak iyonize radyasyon içermesi ve kaslardaki yağ değişikliklerini tespit etmedeki hassasiyetinin yetersiz kalması nedeniyle geri planda kalmaktadır. (30)

Günümüzde manyetik rezonans görüntüleme (MRG), nöromuskuler hastalıklarda sıklıkla kullanılan non-invaziv bir görüntüleme tekniğidir. MRG, yüksek yumuşak doku çözünürlüğüne sahip olup kas, yağ, bağ dokusu ile kemiği ayırt edilebilmektedir. Multiplanar tarama olanağı sayesinde eklem kontraktürleri gelişen hastalarda da rahatlıkla tercih edilmektedir. İyonize radyasyon içermemesi çocuklarda tekrarlayan incelemelere olanak sağlamaktadır. (31) T1 ağırlıklı kontrastsız MRI sekansları, kas boyutu ve kas dokusundaki yağlanma dejenerasyonunun değerlendirilmesine olanak tanır. T2 ağırlıklı yağ baskılamalı veya kısa tau tersinir iyileşme (STIR) sekansları ise, çizgili kaslarda oluşan ödemi (bölgesel veya yaygın hiperintensite) belirlemek için kullanılabilir (32) Nöromuskuler hastalarda kas içi yağ dağılımındaki değişiklikleri 4 dereceli Mercuri skoru veya 5 dereceli Modifiye Mercuri-Fischer skoru kullanılarak değerlendirilmektedir." (Tablo 4) (33)

Tablo 4. Kas MRG’de yağlı infiltrasyon derecesi belirlemede kullanılan Mercuri ve modifiye Mercuri skorlama sistemi

Mercuri Skoru		Modifiye Mercuri-Fischer skoru	
Normal		0	Normal görünüm
Yağ değişimi %30’dan az		1 (hafif)	Yağlı değişim minimal
Yağ değişimi %30-60		2 (orta)	Yağlı değişim %50’den az
Yağ değişimi %60’tan fazla		3 (ağır)	Yağlı değişim %50’den fazla
		4 (son dönem)	Yağlı değişim kasın tümünde

2.7 TEDAVİ

LGMD için bilinen kür sağlayıcı tedavi bulunmamaktadır. Mevcut tedaviler var olan fonksiyonları kaybetmemeye yönelik olup nöroloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, göğüs hastalıkları ve kardiyoloji uzmanları tarafından multidisipliner bir yaklaşımla sağlanan destek tedavilerdir.

Duchenne muskuler distrofili hastaların tedavisinde önemli bir yere sahip olan kortikosteroidler, LGMD'li hastalarda ampirik olarak denenmiş fakat sadece sarkoglikanopati grubunda fayda sağlamıştır. (34) Sarkoglikanopati tanısı olan 6 hasta dahil edilerek farklı kas distrofisi tanılarına sahip toplam 30 hasta, kreatin monohidratın etkileri açısından 8 hafta boyunca çift kör, plasebo kontrollü bir çapraz çalışmaya tabi tutulmuş ve kas kuvvetinde ortalama %3 oranında ılımlı bir artış tespit edilmiştir. (35) Nadir görülen hastalık gruplarından biri olan LGMD'nin tedavisi için günümüzde hedef odaklı AAV ile gen tedavileri üzerine çalışmalar devam etmektedir. (36)

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Mayıs 2023 ile Temmuz 2024 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöromusküler Hastalıklar Merkezi'nde LGMD tanısı ile takip edilen hastalarla gerçekleştirilmiştir.

Çalışma, Helsinki Bildirgesi ve hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak, prospektif planlanmıştır. Çalışmanın toplam süresi 16 ay olarak belirlenmiştir.

3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ

Kesitsel prospektif (ileriye dönük) bir çalışmadır.

3.2 ARAŞTIRMAYA ALMA KRİTERLERİ

Çalışmaya, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöromusküler Hastalıklar Merkezinde takipli, Mart 2017 Avrupa Nöromusküler Merkez (European Neuromuscular Center- ENMC) çalışma grubunca düzenlenen, son Limb-Girdle musküler distrofi sınıflamasına göre Limb-Girdle musküler distrofi ile uyumlu genetik tanısı olan hastalar dahil edildi.

3.3 ETİK KURUL ONAYI

Araştırma için; Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun (KAEK) 09/05/2024 tarihli 6/34 sayılı kararı ile alınmıştır.

3.4 İSTATİKSEL ANALİZLER

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SAS 9.4 programı kullanılmıştır. Araştırmanın ölçümlerle belirlenen nicel değişkenleri için tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma, sayımla belirlenen nitel değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde şeklinde gösterilmiştir. Kullanılan nicel türdeki verilerin öncelikle normal dağılıma uygunluk testleri Shapiro-Wilk testi ve çarpıklık katsayılarının incelenmesi ile yapılmıştır. Yapılan testler sonucu verilerin normal dağılım göstermediği anlaşılmıştır ve istatistiksel analizde parametrik olmayan testler kullanılmıştır. İki kategorili değişkenler arasındaki ikili karşılaştırmalarda bağımsız gruplar arası Mann-Whitney U testi, üç veya daha fazla kategorili

değişkenler arasındaki farklılıkları bulabilmek amacıyla Kruskall Wallis Analizi uygulanmıştır. Kruskall Wallis Analizi sonucu anlamlı fark bulunduğunda farkın hangi kategoriden kaynaklandığını ortaya koyabilmek için ikili bağımsız gruplar arası Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Nitel tipteki değişkenler arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için Ki-Kare analizi ve nicel tipteki değişkenler arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için ise Spearman korelasyon yapılmıştır yapılmıştır. Çalışmanın tamamında anlamlılık düzeyi olarak 0.05 değeri kabul edilmiştir.

3.4.1 Laboratuvar Verileri

Hastaların kas hasarını değerlendirmek amacıyla kreatin kinaz (CK) seviyeleri ölçülüp kaydedildi.

3.4.2 Kas- İskelet Sistemi Verileri

Hastaların Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon (FTR) uzmanı tarafından yapılan değerlendirmelerinde, toplam 18 kas grubu için bakılan MRC değerleri kaydedildi. Her kas grubu, kendi içerisinde değerlendirildikten sonra, o bölgenin toplam skoru (örneğin, kalça kas grubu için "toplam kalça bölgesi" skoru) olarak not edildi. Hastaların kas gücü, 1 ile 5 arasında derecelendirilmiştir. Ara değerler (- ve + işaretleri) daha hassas bir analiz yapılabilmesi amacıyla sayısal olarak aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

- "-" işareti olan değerler, temel değer 0,33 puan altında,
- "+" işareti olan değerler ise temel değer 0,33 puan üzerinde olacak şekilde hesaplanmıştır.

Örneğin, 4- değeri 3.66, 4+ değeri 4.33 ve 4 değeri 4,00 olarak kabul edilmiştir.

Hastaların motor işlevlerini değerlendirmek amacıyla, bir önceki muayene ile güncel muayene kas kuvvetleri karşılaştırılmıştır. Bir önceki muayene tarihi ve sonuçları, hasta dosyalarından elde edilmiştir. Güncel muayene, çalışma kapsamında tarafımızca gerçekleştirilmiş ve aynı değerlendirme protokolü uygulanmıştır.

Tüm hastalar için, bir önceki muayeneden güncel muayeneye kadar geçen süre (ay olarak) kaydedilmiştir. Elde edilen veriler, hastalığın ilerleyiş hızını değerlendirmek ve farklı LGMD alt grupları arasındaki değişiklikleri incelemek amacıyla istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Hastaların üst ve alt ekstremitte kas fonksiyonları sırasıyla Brooke (6 basamaklı) ve Vignos (10 basamaklı) skalaları kullanılarak değerlendirilmiş ve elde edilen veriler kaydedilmiştir. Brooke skalasında hasta şöyle derecelendirilir;

1. Derece: Kollar yanda iken, baş üzerinde eller birbirine dokunana kadar tam bir daire oluşturacak şekilde abduksiyon yapabilir.

2. Derece: Kollar baş üzerine kaldırılabilir; ancak bu hareket sırasında dirseklerde fleksiyon oluşur veya yardımcı kas grupları kullanılır.

3. Derece: Eller baş üzerine kaldırılamaz; fakat kişi dolu bir su bardağını (237 ml veya 8 oz) ağzına götürebilir.

4. Derece: Kişi ellerini ağzına götürebilir, ancak 237 ml (8 oz) dolu bir su bardağını ağzına götüremez.

5. Derece: Eller ağza götürülemez, ancak kişi bir kalemi tutabilir veya bir masadan bozuk para alabilir.

6. Derece: Eller ağza götürülemez ve ellerin hiçbir yararlı fonksiyonu yoktur.

Vignos skalası ise şu şekildedir;

1. Derece: Kişi yardımsız bir şekilde yürüyebilir ve merdiven çıkabilir.

2. Derece: Kişi trabzana tutunarak merdiven çıkar ve yardımsız yürüyebilir.

3. Derece: Kişi trabzana tutunarak merdiven çıkar ve yürür, ancak yavaştır (8 basamağı 25 saniyeden uzun sürede veya 4 basamağı 12 saniyeden uzun sürede çıkar).

4. Derece: Kişi yardımsız yürüyebilir ve sandalyeden kalkabilir, ancak merdiven çıkamaz.

5. Derece: Kişi yardımsız yürüyebilir, ancak merdiven çıkamaz ve sandalyeden kalkamaz.

6. Derece: Kişi sadece yardımla yürüyebilir veya uzun bacak cihazları kullanarak bağımsız bir şekilde yürüyebilir. Değerlendirme, merdiven çıkma, destek gereksinimi, tekerlekli sandalye kullanımı ve transfer sırasında yardım ihtiyacı gibi kriterlere dayalıdır.

Skolyoz ve kifoz değerlendirmeleri, hastaların skolyoz grafipleri üzerinden

yapılmıştır. Skolyoz derecelendirmesi, skolyoz açısına göre şu şekilde sınıflandırılmıştır: Hafif skolyoz: $<20^\circ$, Orta dereceli skolyoz: $20^\circ-40^\circ$, Şiddetli skolyoz: $>40^\circ$.

Hastaların kaba motor becerilerinin değerlendirilmesi amacıyla fizyoterapist tarafından North Star Ambulatuvar Değerlendirme Ölçeği uygulanmıştır. Çalışma sürecinde gerçekleştirilen planlı alt ekstremitte radyolojik görüntülemeleri ise radyoloji uzmanı tarafından Modifiye Mercuri-Fisher Skorlama Sistemi temel alınarak derecelendirilmiştir.

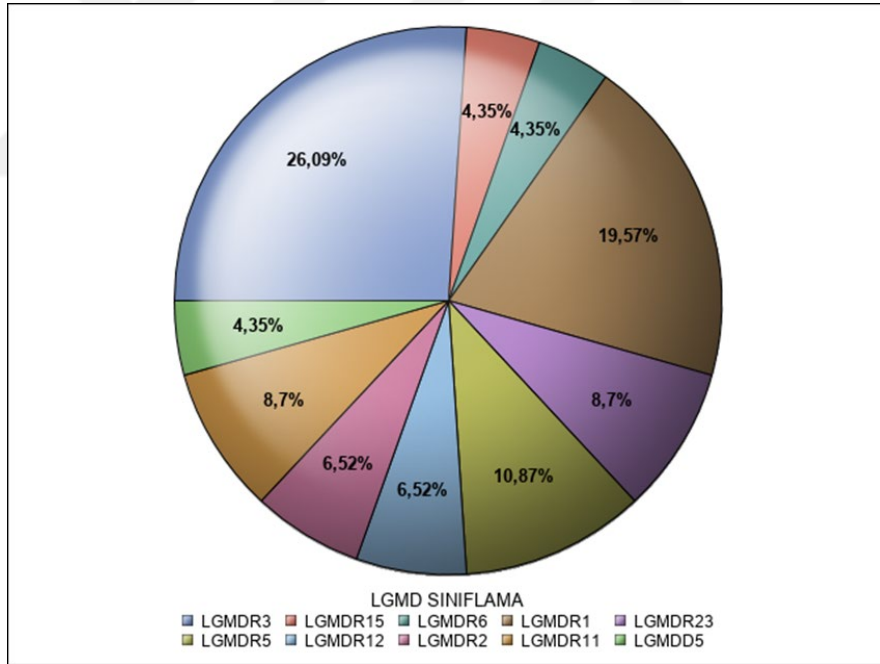


4. BULGULAR

Çalışmaya, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöromusküler Hastalıklar Merkezi'nde takip edilmekte olan farklı alt gruplara ait toplam 46 LGMD (Limb-Girdle Musküler Distrofi) tanılı hasta dahil edilmiştir.

4.1 TANI

Çalışma grubunda genetik olarak tanı almış LGMDR3 (12; %26,09), LGMDR1 (9; %19,57), LGMDR5 (5; %10,80), LGMDR23 (4; %8,70), LGMDR11 (4; %8,70), LGMDR2 (3; %6,52), LGMDR12 (3; %6,52), LGMDD5 (2; %4,35) ve LGMDR6 (2; %4,35) LGMDR15 (2; %4,35), hastaları bulunmaktaydı. (Şekil 3)



Şekil 3. LGMD gruplarına göre hasta dağılımı

4.1 DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $15,5 \pm 5,74$ yıl olup, bunların %60,9'unu 11-18 yaş arası çocuklar oluşturmaktadır. Katılımcıların tanı yaşları ortalama $9,2 \pm 4,36$ yıl olarak belirlenmiştir. Hastaların 20'si kadın, 26'sı ise erkek

olup erkeklerin oranı %56,5'tir.

Hastaların boy ortalamasının 153,7 ± 19,71 cm, kilo ortalamasının ise 50,4 ± 20,33 kg olduğu tespit edilmiştir. (Tablo 5) Ayrıca, toplam 26 hastanın anne ve babası arasında akrabalık ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Özellikle LGMDR3 grubundaki tüm hastaların ailelerinde akrabalık öyküsü ve benzer hastalık öyküsü olan bireylerin bulunduğu saptanmıştır. (Tablo 6)

Tablo 5. Çalışma grubundaki hastaların demografik bilgilerinin incelenmesi

	Total
Yaş, n (%)	
10 yaş ve altı	7 (15.2%)
11-18 arası	28 (60.9%)
19 ve üzeri	11 (23.9%)
Cinsiyet, n (%)	
Kız	20 (43.5%)
Erkek	26 (56.5%)
Boy (cm)	
Ortalama±Ss	153.7 ±19.71
Kilo (kg)	
Ortalama ±Ss	50.4 ±20.33

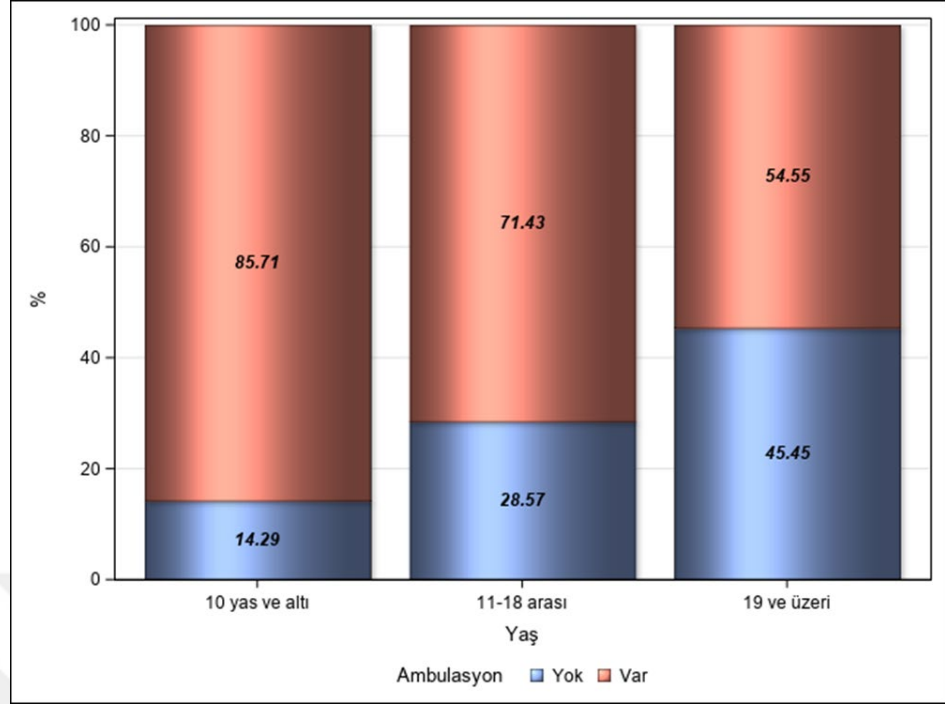
Tablo 6. LGMD Sınıflarının Genel Bilgileri

	LGMDR 1 (N=9)	LGMDR1 1 (N=4)	LGMDR1 2 (N=3)	LGMDR2 3 (N=4)	LGMDR 3 (N=12)	LGMDR 5 (N=5)	P- value
Yaş							0.3333 2
Mean (SD)	15.9 (4.28)	9.5 (5.07)	15.3 (1.53)	19.3 (6.85)	16.9 (7.27)	16.4 (4.34)	
Tanı Yaşı							0.2033 2
Mean (SD)	9.4 (3.09)	3.8 (3.59)	10.3 (3.79)	11.0 (4.83)	9.8 (4.06)	10.2 (4.97)	
11-18 arası	6 (66.7%)	2 (50.0%)	3 (100.0%)	2 (50.0%)	6 (50.0%)	3 (60.0%)	
19 ve üzeri	2 (22.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (50.0%)	4 (33.3%)	2(40.0%)	

Akrabalık, n (%)							0.0995 ₁
Yok	7 (77.8%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	5 (41.7%)	1 (20.0%)	
Var	2 (22.2%)	3 (75.0%)	2 (66.7%)	4 (100.0%)	7 (58.3%)	4 (80.0%)	
Aile Öyküsü, n (%)							0.3337 ₁
Yok	3 (33.3%)	2 (50.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (16.7%)	3 (60.0%)	
Var	6 (66.7%)	2 (50.0%)	2 (66.7%)	4 (100.0%)	10 (83.3%)	2 (40.0%)	
Ambulasyon, n (%)							0.0024 ₁
Yok	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (66.7%)	3 (60.0%)	
Var	9 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (33.3%)	2 (40.0%)	

Katılımcılardan 30'unun (%65,2) kardeşlerinde aynı genetik mutasyon ile ilişkili kas hastalığı olduğu görülmüştür. Hastaların %69,6'sının ambulatuvar becerisi olduğu tespit edilmiştir. Hastaların yaşlarına göre ambulatuvar becerileri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Şekil 4) LGMD sınıflamasına göre ambulasyon dağılımı arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmuştur. (P = 0,002) LGMDR1, LGMDR11, LGMDR12 ve LGMDR23 gruplarındaki tüm hastaların (%100) ambulatuvar olduğu belirlenmiştir.

Hastaların %41,3'ü yardımcı yürüme cihazı kullanmaktadır. LGMD sınıflamasına göre cihaz kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. En yüksek yardımcı cihaz kullanım oranlarının %66,7 ile LGMDR3 grubunda ve %60,0 ile LGMDR5 grubunda olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4. Yaşa Göre Ambulasyon Oranları

4.2 KREATİN KİNAZ DEĞERLERİ

Hastaların CK düzeyinin ortalama 3659 U/L olarak bulundu. CK değerlerinde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Ambulatuvar hastalarda ortalama CK değeri 4121 U/L non-ambulatuvar hastalarda ise 2605 U/L bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.0947$) LGMD grupları arasında CK ($p=0,585$) değerleri ortalamaları açısından istatistiksel fark görülmemiştir. (Tablo 7)

Tablo 7. CK değerinin LGMD gruplarına göre incelemesi

	LGMDR1 (N=9)	LGMDR11 (N=4)	LGMDR12 (N=3)	LGMDR23 (N=4)	LGMDR3 (N=12)	LGMDR5 (N=5)	P-value
CK							0.5854 ²
Mean	4485.0	4525.0	850.0	4313.8	4120.4	3541.6	
(SD)	(3197.95)	(4554.32)	(386.31)	(6056.46)	(3825.89)	(4895.49)	

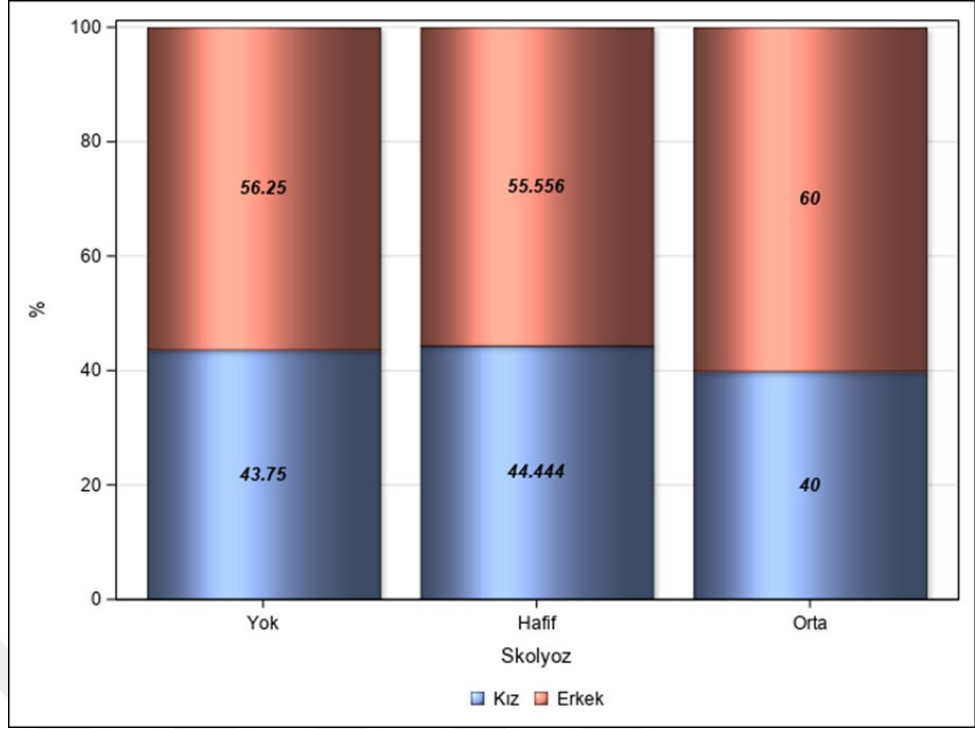
Hastaların yaşlarına göre CK değeri incelendiğinde en düşük ortalamanın 1020,0±726,33 ile 19 yaş ve üzeri grupta olduğu gözlemlenmiş olup bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (**P<0.05**) (Tablo 8)

Tablo 8. Yaşa Göre CK Değerlerinin incelenmesi

	10 yaş ve altı (N=7)	11-18 arası (N=28)	19 ve üzeri (N=11)	P-value
CK	5613.0 ±4341.06	4207.3 ±3880.35	1020.0 ±726.33	0.0418²

4.3 KAS- İSKELET SİSTEMİ DEĞERLENDİRMELERİ

Çalışmada, 14 hastada skolyoz tespit edilmiştir. Bu hastaların 9'u (%19,6) hafif, 5'i ise (%10,9) orta şiddette skolyoz vakası olarak değerlendirilmiştir. Skolyoz varlığı cinsiyete göre incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. (Şekil 5) 13 hastada kifoz saptanmış olup, LGMD sınıflamasına göre kifoz dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermiştir ($p = 0,010$). En yüksek kifoz oranı, %66,7 ile LGMDR3 grubunda gözlenmiştir. (Tablo 9)



Şekil 5. Skolyozun cinsiyete göre değerlendirilmesi

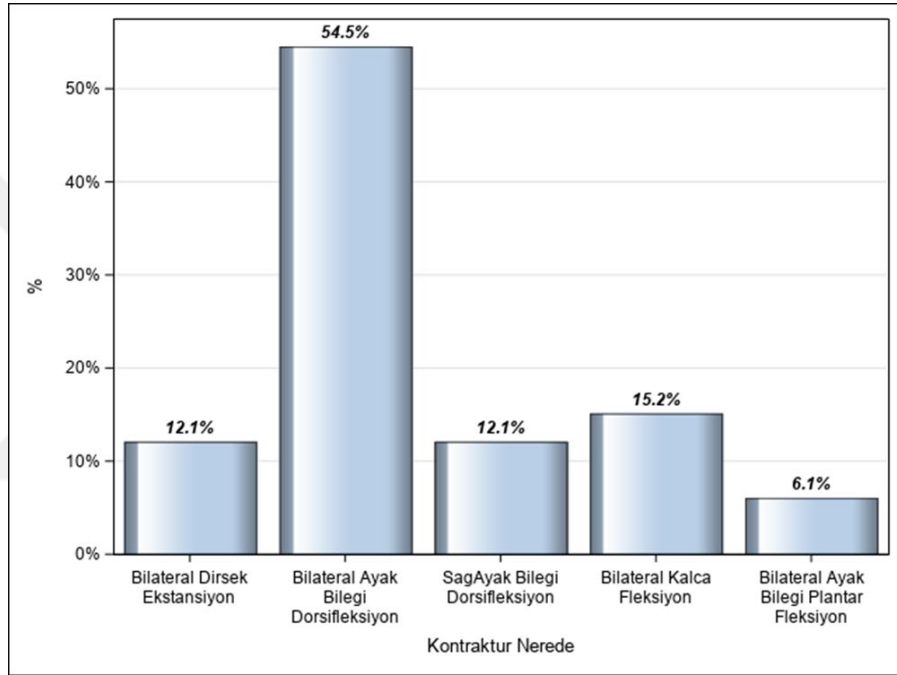
Skapular kanatlaşma ile LGMD sınıflaması arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p = 0,011$). Skapular kanatlaşmanın en sık görüldüğü grup %55,6 ile LGMDR1 grubudur. (Tablo 9) Hastaların ambulasyon durumlarına göre skolyoz, kifoz ve pes ekinus varlığı değerlendirildiğinde şu sonuçlara ulaşılmıştır: Non-ambulator hastaların %64,3'ünde skolyoz bulunmadığı, %71,4'ünde kifoz mevcut olduğu, %71,4'ünde pes ekinus görüldüğü tespit edilmiştir. Bu bulgular, skolyoz, kifoz ve pes ekinus varlıklarının ambulasyon durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdiğini ($p < 0,05$) ortaya koymuştur.

Tablo 9. Fiziksel değerlendirmelerin LGMD gruplarına göre incelemesi

	LGMD R1 (N=9)	LGMDR 11 (N=4)	LGMDR 12 (N=3)	LGMDR 23 (N=4)	LGMD R3 (N=12)	LGMD R5 (N=5)	P-value
Skolyoz, n (%)							0.728 6 ¹
Yok	6 (66.7%)	4 (100.0%)	2 (66.7%)	3 (75.0%)	8 (66.7%)	2 (40.0%)	
Hafif	3	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (25.0%)	2	2	

	(33.3%)				(16.7%)	(40.0%)	
Orta	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (16.7%)	1 (20.0%)	
Kifoza, n (%)							0.0108¹
Yok	9 100.0%	4 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (75.0%)	4 (33.3%)	3 (60.0%)	
Var	0 (0.0%)	0(0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	8 (66.7%)	2 (40.0%)	
SkapularKanatlaşma, n (%)							0.0115₁
Yok	4 (44.4%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)	4 (80.0%)	
Var	5 (55.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	
Pes Planus, n (%)							0.488 ₁ ¹
Yok	7 (77.8%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	9 (75.0%)	5 (100.0%)	
Var	2 (22.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (25.0%)	0 (0.0%)	
Kontraktür, n (%)							0.0455¹
Yok	3 (33.3%)	3 (75.0%)	2 (66.7%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	
Var	6 (66.7%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (75.0%)	12 (100.0%)	3 (60.0%)	
Kontraktür Yeri, n (%)							0.394 ₇ ¹
Bilateral Ayak Bileği Dorsifleksiyon	4 (66.7%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (58.3%)	1 (33.3%)	
Bilateral Ayak Bileği Plantar Fleksiyon	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	
Sağ Ayak Bileği Dorsifleksiyon	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (33.3%)	1 (8.3%)	1 (33.3%)	
Bilateral Dirsek Ekstansiyon	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Bilateral Kalça Fleksiyon	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	2 (16.7%)	1 (33.3%)	

Kontraktür varlığı, %100,0 ile en yüksek oranda LGMDR3 grubunda gözlenmiştir. Kontraktürlerin yeri incelendiğinde, %54,8'inin bilateral ayak bileği dorsifleksiyon kısıtlılığı olduğu belirlenmiştir. (Şekil 6) LGMD sınıflamasına göre kontraktür dağılımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. (**P = 0,045**). LGMDR3 grubunun kifo ve kontraktür varlığı açısından klinik olarak en çok etkilenen grup olduğu görülmüştür.



Şekil 6. Kontraktür Bölgelerinin dağılımı

Hastaların bir önceki muayeneleri ortalama $12,9 \pm 3,24$ ay olduğu gözlemlenmiştir. (Tablo 10) Ortalama muayene süresi tüm gruplarda 10–14 ay arasında değişmektedir, bu da hastaların yılda bir kez takip edildiklerini düşündürmektedir.

Tablo 10. LGMD sınıflamaları arasında muayene zamanlarının karşılaştırılması

	LGMDR1 (N=9)	LGMDR11 (N=4)	LGMDR12 (N=3)	LGMDR23 (N=4)	LGMDR3 (N=12)	LGMDR5 (N=5)
Bir Önceki Muayene Kaç Ay Önce	12.3 (1.22)	10.0 (5.35)	13.0 (1.00)	11.5 (6.61)	14.3 (2.57)	4.4 (2.61) 0.2153 ²

LGMD sınıflamasına göre boyun ekstansör kas gücü ($p=0,255$), boyun bölgesi kas gücü ($p=0,060$), gövde fleksiyon kas gücü ($p=0,147$) ve gövde bölgesi kas gücü skoru ortalamaları bakımından anlamlı bir fark görülmemiştir. LGMD sınıflamasına göre boyun fleksiyon kas gücü ortalamaları arasında istatistiksel olarak bir fark görülmüştür ($p=0,013$). LGMDR12(5,0) ve LGMDR23(5,0) boyun fleksiyon kas gücü ortalamalarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. LGMD sınıflamasına göre gövde ekstansiyon gücü ortalamaları arasında fark görülmüştür ve LGMDR12 grubunda ortalama değer (5.0 ± 0.00) maksimum seviyedeysen, LGMDR3 grubunda (2.1 ± 1.17) oldukça düşüktür. ($P=0,019$) (Tablo 11)

Tablo 11. Hasta Grubunun LGMD Sınıflamasına Göre Boyun ve Gövde Bölgesi Fiziksel Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

	LGMD SINIFLAMA					
	LGMDR1 (N=9)	LGMDR11 (N=4)	LGMDR12 (N=3)	LGMDR23 (N=4)	LGMDR3 (N=12)	LGMDR5 (N=5)
Boyun Fleksör (Güncel Muayene)						0.0130²
Mean (SD)	4.7 (0.46)	4.0 (1.41)	5.0 (0.00)	5.0 (0.00)	3.1 (1.31)	4.1 (1.74)

Boyun							0.2554 ²
Ekstensör							
(Güncel							
Muayene)							
Mean (SD)	5.0 (0.00)	4.3 (0.96)	4.7 (0.58)	5.0 (0.00)	4.6 (0.71)	4.7 (0.75)	
Boyun Bölge							0.0603 ²
Skoru (Güncel							
Muayene)							
Mean (SD)	9.7 (0.46)	8.3 (2.36)	9.7 (0.58)	10.0 (0.00)	7.8 (1.92)	8.7 (2.48)	
Gövde Flex							0.1477 ²
(Güncel							
Muayene)							
Mean (SD)	2.8 (1.39)	3.8 (1.89)	4.3 (1.15)	2.8 (1.71)	1.9 (1.36)	2.2 (0.84)	
Gövde Ekst							0.0195²
(Güncel							
Muayene)							
Mean (SD)	3.7 (0.87)	3.8 (1.89)	5.0 (0.00)	4.0 (1.15)	2.1 (1.17)	3.2 (1.30)	
Gövde Bölge							0.0640 ²
Skoru (Güncel							
Muayene)							
Mean (SD)	6.4 (2.19)	7.5 (3.79)	9.3 (1.15)	6.8 (2.75)	4.0 (2.35)	5.4 (1.95)	

Omuz kas fonksiyonlarının hastalık progresyonundan en fazla etkilendiği grup LGMDR3'tür. LGMDR12 grubu, omuz bölgesi toplam skorunda herhangi bir değişiklik yaşamamıştır.

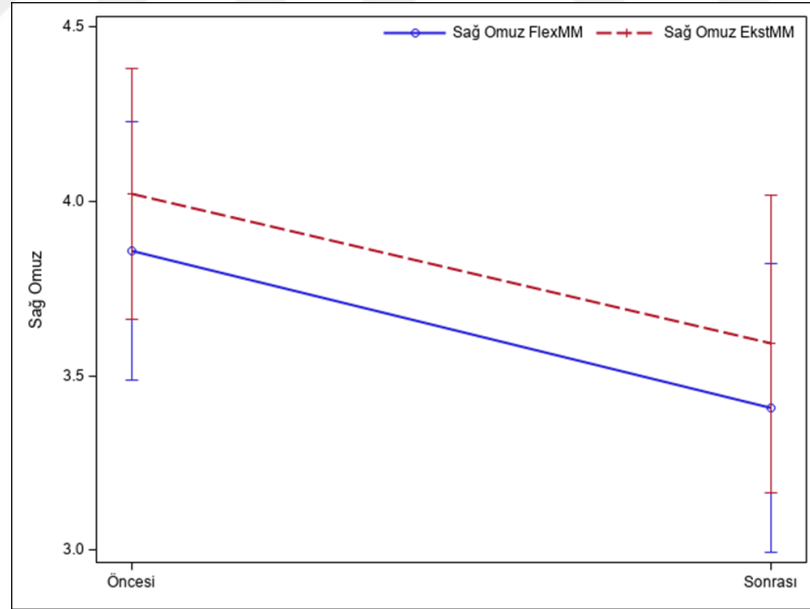
LGMD sınıflamasına göre ilk muayene sağ omuz fleksiyon gücü (p=0,542),

son muayene sağ omuz fleksiyon gücü ($p=0,080$), ilk muayene sağ omuz ekstansiyon gücü ($p=0,252$), ilk muayene sol omuz fleksiyon gücü ($p=0,478$), son muayene sol omuz fleksiyon gücü ($p=0,080$) ve ilk muayene sol omuz ekstansiyon gücü ortalamaları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. (Şekil 7, Şekil 8) LGMD sınıflamasına göre güncel muayenede sağ ve sol omuz ekstansiyon gücü ortalamaları açısından fark görülmüştür ve LGMDR12'nin kas gücü ortalaması (5,0) en yüksek ve LGMDR3'ün kas gücü ortalamasının en düşük olduğu (2,6) bulunmuştur. ($p=0,040$, $p=0,045$) (Tablo 12)

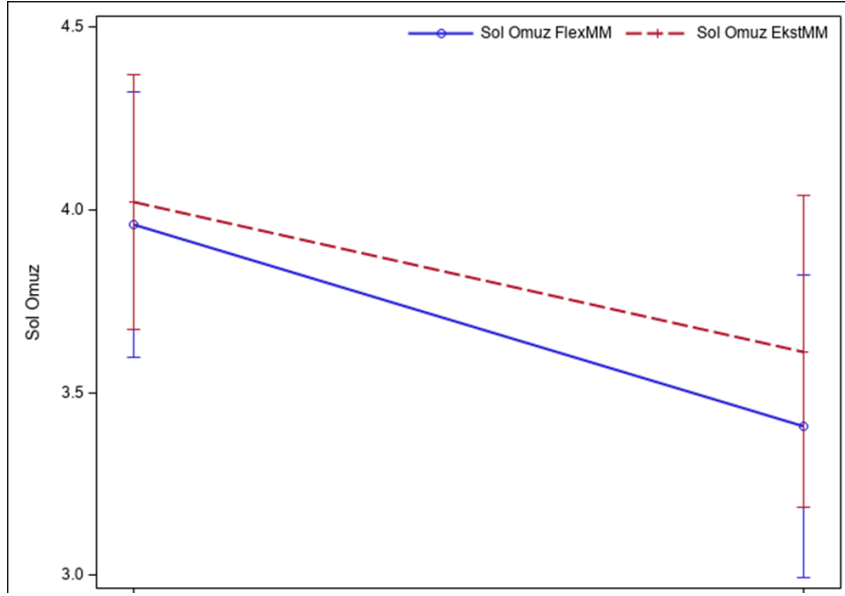
Tablo 12. Hasta Grubunun LGMD Sınıflamasına Göre Omuz Bölgesi Fiziksel Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

	LGMDR1 (N=9)	LGMDR11 (N=4)	LGMDR12 (N=3)	LGMDR23 (N=4)	LGMDR3 (N=12)	LGMDR5 (N=5)	
Sağ Omuz Fleksiyon (Önceki Muayene)							0.5429 ²
Mean (SD)	4.0 (1.32)	4.3 (1.50)	5.0 (0.00)	4.0 (1.15)	3.6 (1.56)	3.8 (1.10)	
Sağ Omuz Fleksiyon (Güncel Muayene)							0.0806 ²
Mean (SD)	3.5 (1.30)	4.0 (1.41)	5.0 (0.00)	3.8 (1.50)	2.7 (1.51)	3.5 (1.39)	
Sağ Omuz Ekstansiyon (Önceki Muayene)							0.2522 ²
Mean (SD)	4.1 (1.05)	4.3 (1.50)	5.0 (0.00)	4.0 (1.15)	3.4 (1.44)	4.4 (1.34)	
Sağ Omuz Ekstansiyon (Güncel Muayene)							0.0409²
Mean (SD)	3.8 (1.19)	4.0 (1.41)	5.0 (0.00)	3.8 (1.50)	2.6 (1.37)	4.1 (1.76)	
Sol Omuz Fleksiyon (Önceki Muayene)							0.4788 ²

Mean (SD)	4.1 (1.17)	4.3 (1.50)	5.0 (0.00)	4.0 (1.15)	3.5 (1.51)	4.2 (1.30)	
Sol Omuz Fleksiyon (Güncel Muayene)							0.0804 ²
Mean (SD)	3.5 (1.33)	4.0 (1.41)	5.0 (0.00)	3.8 (1.50)	2.7 (1.49)	3.5 (1.39)	
Sol Omuz Ekstansiyon (Önceki Muayene)							0.0646 ²
Mean (SD)	4.2 (1.09)	4.3 (1.50)	5.0 (0.00)	4.0 (1.15)	3.3 (1.29)	4.6 (0.89)	
Sol Omuz Ekstansiyon (Güncel Muayene)							0.0459 ²
Mean (SD)	3.9 (1.26)	4.0 (1.41)	5.0 (0.00)	3.8 (1.50)	2.6 (1.31)	3.9 (1.74)	

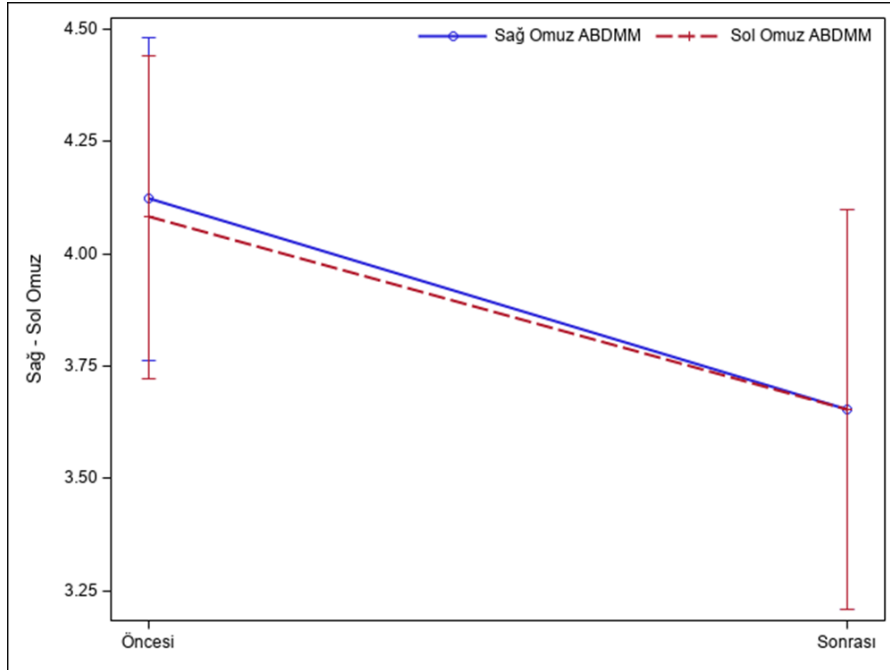


Şekil 7. Sağ Omuz Fleksiyon ve Ekstansiyon Kas Kuvvetinin Zaman İçindeki Değişimi



Şekil 8. Sol Omuz Fleksiyon ve Ekstansiyon Kas Kuvvetinin Zaman İçindeki Değişimi

LGMD sınıflamasına göre ilk ($p=0,500$) ve son ($p=0,186$) muayene sağ omuz abdüksiyon gücü, ilk ($p=0,352$) ve son ($p=0,176$) muayene sol omuz abdüksiyon gücü ortalamaları açısından istatistiksel olarak fark görülmemiştir. (Şekil 9)



Şekil 9. Sağ ve Sol Omuz Abdüksiyon Kas Kuvvetinin Zaman İçindeki Değişimi

LGMD sınıflamasına göre sağ dirsek fleksiyon gücü ($p=0,176$), sağ el parmak abdüksiyon gücü ($p=0,452$) ve sağ el parmak addüksiyon gücü ($p=0,514$) ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. LGMD sınıflamasına göre LGMDR1 (5,0) ve LGMDR12 (5,0) sağ dirsek ekstansiyon gücü ortalamalarının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,002$). LGMDR1(5,0), LGMDR11(5,0), LGMDR12(5,0) ve LGMDR23'ün(5,0) sağ el bilek fleksiyon gücü ortalamaları istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,035$). LGMDR1(5,0), LGMDR11(5,0), LGMDR12(5,0) ve LGMDR23'ün(5,0) sağ el bilek ekstansiyon gücü ortalamaları istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,003$). LGMDR sınıflamasına göre üst ekstremité uzuv gücü arasında istatistiksel fark görülmüştür ve LGMDR12'nin kas gücü ortalaması (30,0) daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,017$) (Tablo 13)

Tablo 13. Limb-Girdle Musküler Distrofi (LGMD) Uzuv Kas Gücü Değerlendirmesi

	LGMDR1 (N=9)	LGMDR11 (N=4)	LGMDR12 (N=3)	LGMDR23 (N=4)	LGMDR3 (N=12)	LGMDR5 (N=5)	
Sağ Dirsek Fleksiyon							0.1763 ²
Mean (SD)	3.7 (1.37)	4.0 (1.41)	5.0 (0.00)	3.8 (1.50)	2.9 (1.70)	4.2 (1.79)	
Sağ Dirsek Ekstansiyon							0.0026 ²
Mean (SD)	5.0 (0.00)	4.8 (0.50)	5.0 (0.00)	4.0 (1.15)	3.3 (1.15)	4.6 (0.89)	
Sağ El Bilek Fleksiyon							0.0357 ²
Mean (SD)	5.0 (0.00)	5.0 (0.00)	5.0 (0.00)	5.0 (0.00)	4.3 (0.89)	4.8 (0.45)	
Sağ El Bilek Ekstansiyon							0.0030 ²
Mean (SD)	5.0 (0.00)	5.0 (0.00)	5.0 (0.00)	5.0 (0.00)	3.8 (1.03)	4.8 (0.45)	
Sağ El Parmak Abdüksiyon							0.4526 ²
Mean (SD)	4.7 (1.00)	4.3 (1.50)	5.0 (0.00)	5.0 (0.00)	4.5 (0.80)	5.0 (0.00)	

Sağ El Parmak Addüksiyon							0.5149 ²
Mean (SD)	4.6 (1.01)	4.3 (1.50)	5.0 (0.00)	5.0 (0.00)	4.6 (0.67)	5.0 (0.00)	

Hastaların güncel kalça bölgesi toplam skoruna ait en düşük ortalamanın 15,3±7,56 ile 19 yaş ve üzeri grupta olduğu gözlemlenmiş olup bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p<0.05).

Toplam kalça bölgesi kasları skorunda en büyük gerileme LGMDR5 daha sonra LGMDR3 grubunda görülmüştür. Kas fonksiyonları en iyi korunan grup LGMDR12'dir. (Tablo14)

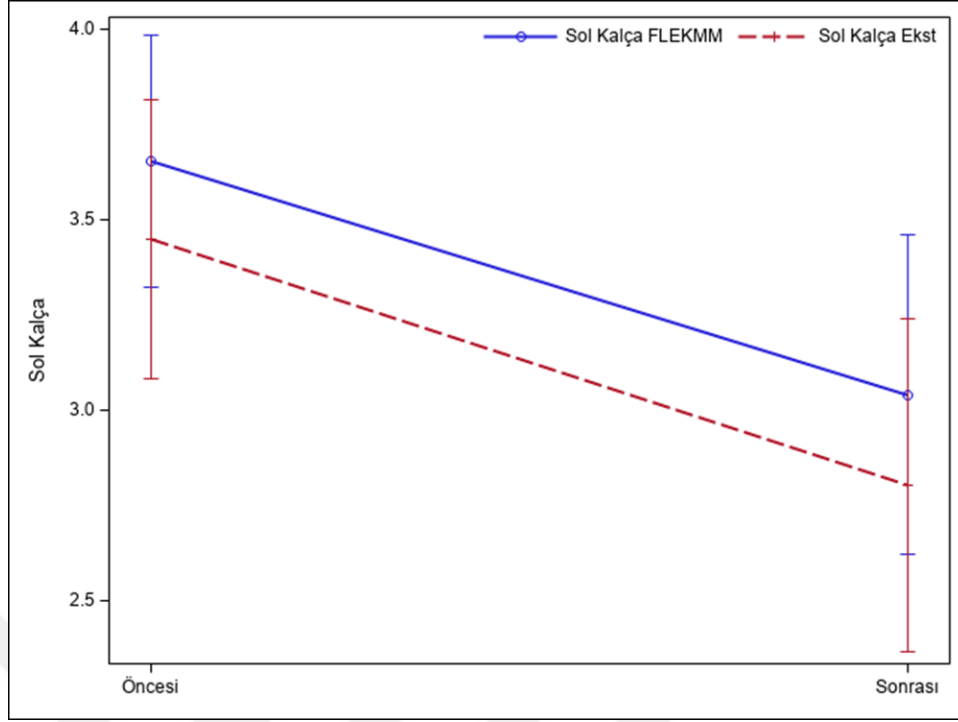
Tablo 14. Hasta Grubunun LGMD Sınıflamasına Göre Kalça Bölgesi Fiziksel Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

	LGMD SINIFLAMA						
	LGMDR1 (N=9)	LGMDR11 (N=4)	LGMDR12 (N=3)	LGMDR23 (N=4)	LGMDR3 (N=12)	LGMDR5 (N=5)	
Sağ Kalça Fleksiyon Önceki Muayene							0.0106²
Mean (SD)	3.6 (0.73)	4.8 (0.50)	5.0 (0.00)	3.8 (0.96)	2.9 (1.25)	4.3 (0.94)	
Sağ Kalça Fleksiyon Güncel muayene)							0.0231²
Mean (SD)	2.6 (1.15)	4.3 (0.82)	4.9 (0.20)	3.4 (1.34)	2.2 (1.40)	3.3 (1.32)	
Sağ Kalça Extansiyon (Önceki Muayene)							0.0045²
Mean (SD)	3.5 (0.82)	4.3 (1.50)	5.0 (0.00)	3.8 (0.96)	2.3 (0.75)	4.0 (1.41)	
Sağ Kalça Ekstansiyon Güncel muayene)							0.0336²
Mean (SD)	2.6 (1.12)	3.9 (1.58)	5.0 (0.00)	2.7 (1.94)	1.7 (0.52)	2.9 (1.59)	

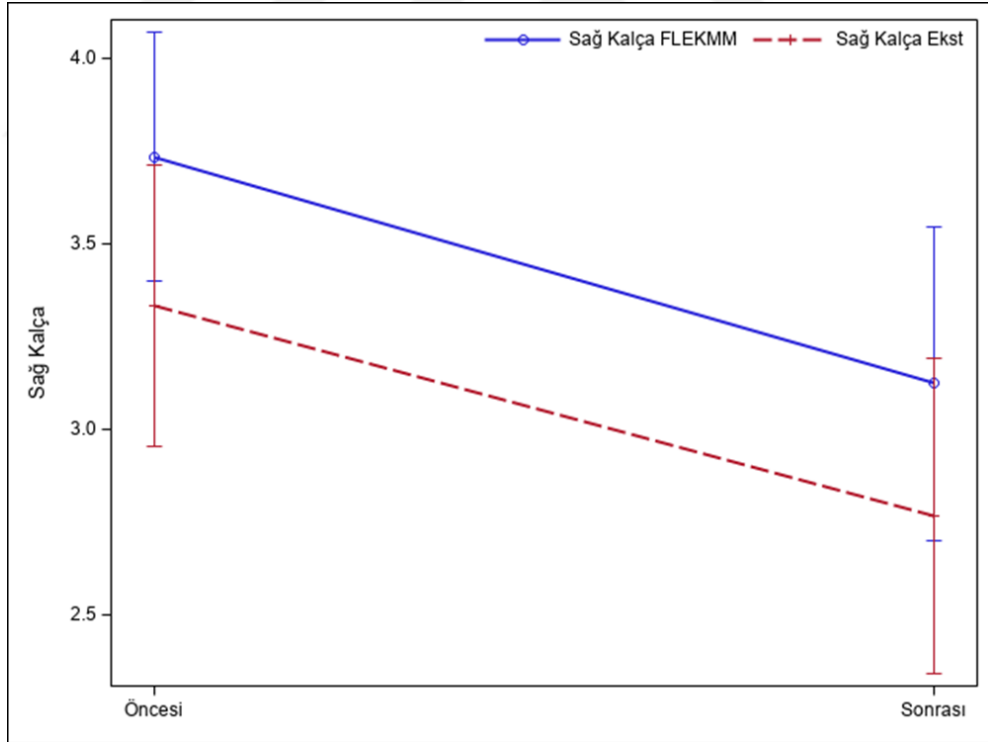
Sol Kalca fleksiyon (Önceki Muayene)							0.0026²
Mean (SD)	3.5 (0.90)	4.8 (0.50)	5.0 (0.00)	3.8 (0.96)	2.7 (0.81)	4.0 (1.00)	
Sol Kalca fleksiyon Güncel muayene)							0.0022²
Mean (SD)	3.0 (1.13)	4.3 (0.82)	4.8 (0.39)	3.5 (1.29)	1.9 (0.86)	3.1 (1.02)	
Sol Kalça Ekstansiyon (Önceki Muayene)							0.0296²
Mean (SD)	3.6 (0.89)	4.3 (1.50)	5.0 (0.00)	3.8 (0.96)	2.6 (1.10)	3.8 (1.30)	
Sol Kalça Ekstansiyon Güncel muayene)							0.0771 ²
Mean (SD)	2.7 (1.13)	3.9 (1.58)	5.0 (0.00)	2.8 (2.06)	2.0 (0.99)	2.9 (1.59)	

LGMD sınıflamasına göre LGMDR12'nin ilk muayene sağ kalça fleksiyon gücü ortalaması (5,0) (p=0,010) ve son muayene sağ kalça fleksiyon gücü ortalaması (4,9) (p=0,023) istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. LGMD sınıflamasına göre LGMDR12'nin ilk muayene sağ kalça ekstansiyon gücü ortalaması (5,0) (p=0,004) ve son muayene sağ kalça fleksiyon gücü ortalaması (5,0) (p=0,033) istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. LGMDR12'nin ilk muayene sol kalça fleksiyon gücü ortalaması (5,0) (p=0,002) ve son muayene sol kalça fleksiyon gücü ortalaması (4,8) (p=0,002) istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. LGMDR12'nin ilk muayene sol kalça ekstansiyon gücü ortalaması (5,0) istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,029). Son muayene sol kalça ekstansiyon gücü ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,077) (Tablo 14)

Genel olarak, tüm gruplarda kas gücünde bir miktar düşüş gözlenmiştir. (Şekil 10, Şekil 11) Ancak LGMDR12 grubunda bu düşüş minimal düzeyde iken, LGMDR3 grubunda daha belirgindir.



Şekil 10. Sol Kalça Fleksiyon ve Ekstansiyon Kas Kuvvetinin Zaman İçindeki Değişimi



Şekil 11. Sağ Kalça Fleksiyon ve Ekstansiyon Kas Kuvvetinin Zaman İçindeki Değişimi

Tablo 15. Hasta Grubunun LGMD Sınıflamasına Göre Kalça Bölgesi Fiziksel Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

LGMD SINIFLAMA						
	LGMDR1 (N=9)	LGMDR11 (N=4)	LGMDR12 (N=3)	LGMDR23 (N=4)	LGMDR3 (N=12)	LGMDR5 (N=5)
Sağ Kalça Abdüksiyon (Önceki Ölçüm)						0.0016²
Mean (SD)	4.4 (0.73)	4.3 (1.50)	5.0 (0.00)	4.1 (0.69)	2.7 (0.84)	4.5 (0.87)
Sağ Kalça Abdüksiyon (Güncel Ölçüm)						0.0033²
Mean (SD)	3.7 (1.17)	3.8 (1.89)	4.7 (0.58)	3.8 (0.84)	1.8 (0.64)	3.1 (1.43)
Sağ Kalça Addüksiyon (Önceki Ölçüm)						0.0399²
Mean (SD)	2.8 (1.28)	4.0 (2.00)	5.0 (0.00)	3.8 (0.88)	2.6 (1.21)	3.9 (1.36)
Sağ Kalça Addüksiyon (Güncel Ölçüm)						0.0098²
Mean (SD)	2.3 (1.33)	3.8 (1.89)	4.7 (0.58)	3.2 (1.00)	1.4 (0.51)	2.5 (1.50)

Sağ Kalça Abdüksiyon ve Addüksiyon Kas gücü muayenesinde LGMD sınıflamasına göre hem önceki hem güncel muayenede LGMDR12 istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. En düşük ortalama ise LGMDR3 grubundadır. (Tablo 15)

LGMD sınıflamasına göre LGMDR12'nin ilk muayene sol kalça abduksiyon

gücü ortalaması (5,0) (p=0,005) ve son muayene sol kalça abduksiyon gücü ortalaması (4,7) (p=0,003) istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. LGMDR12'nin ilk muayene sol kalça adduksiyon gücü ortalaması (5,0) (p=0,029) ve son muayene sol kalça adduksiyon gücü ortalaması (4,7) (p=0,004) istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. LGMDR12'nin ilk muayene toplam kalça bölgesi gücü ortalaması (40,0) (p=0,004) ve son muayene toplam kalça bölgesi gücü ortalaması (38,3) (p=0,007) istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. (Tablo 16)

Tablo 16. Hasta Grubunun LGMD Sınıflamasına Göre Kalça Bölgesi Fiziksel Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

LGMD SINIFLAMA						
	LGMDR1 (N=9)	LGMDR11 (N=4)	LGMDR12 (N=3)	LGMDR23 (N=4)	LGMDR3 (N=12)	LGMDR5 (N=5)
Sol Kalça Abdüksiyon (Bir önceki muayene)						0.0058²
Mean (SD)	4.4 (0.73)	4.3 (1.50)	5.0 (0.00)	4.0 (0.82)	2.7 (1.07)	4.1 (1.19)
Sol Kalça Abdüksiyon (Güncel Muayene)						0.0038²
Mean (SD)	4.0 (1.14)	3.8 (1.89)	4.7 (0.58)	3.9 (0.96)	1.8 (0.72)	3.2 (1.39)
Sol Kalça Addüksiyon (Bir önceki muayene)						0.0292²
Mean (SD)	2.7 (1.27)	4.3 (1.50)	5.0 (0.00)	3.8 (0.96)	2.5 (1.15)	3.6 (1.34)
Sol Kalça Addüksiyon (Güncel Muayene)						0.0043²
Mean (SD)	2.3 (1.33)	3.8 (1.73)	4.7 (0.58)	3.2 (1.10)	1.4 (0.72)	2.5 (1.50)
Toplam Kalça Bölge Skoru (Bir önceki muayene)						00041²
Mean (SD)	28.3	34.8	40.0 (0.00)	30.7 (6.99)	20.8	32.3

	(5.73)	(10.50)		(6.33)	(7.82)	
Toplam Kalça Bölge Skoru (Güncel Muayene)						0.0072²
Mean (SD)	23.3 (8.02)	31.6 (12.11)	38.3 (2.89)	26.5 (9.98)	14.5 (5.00)	23.7 (9.73)

LGMD sınıflamasına göre diz fleksiyon gücü ($p=0,130$), diz ekstansiyon gücü ($p=0,075$), ayak bileği plantar fleksiyon gücü ($p=0,255$) ve inversiyon gücü ($p=0,587$) ortalamaları bakımından istatistiksel olarak fark görülmemiştir. Ayak bileği dorsifleksiyon gücü ortalamaları arasında anlamlı fark görülmüş olup LGMDR1(5,0) ve LGMDR12'nin(5,0) kas gücü ortalamaları daha yüksek bulunmuştur ($p=0,007$). Eversiyon gücü ortalamaları arasında anlamlı fark görülmüştür ve LGMDR11(5,0), LGMDR12(5,0) ve LGMDR23'ün kas gücü ortalamaları daha yüksek görülmüştür ($p=0,043$). (Tablo 17)

Tablo 17. Hasta Grubunun LGMD Sınıflamasına Göre Alt Ekstremitte Fiziksel Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

LGMD SINIFLAMA						
	LGMDR1 (N=9)	LGMDR11 (N=4)	LGMDR12 (N=3)	LGMDR23 (N=4)	LGMDR3 (N=12)	LGMDR5 (N=5)
Sağ Diz Fleksiyon						0.1300 ²
Mean (SD)	3.9 (1.36)	4.3 (1.50)	5.0 (0.00)	3.8 (0.96)	3.0 (1.41)	4.6 (0.89)
Sağ Diz Ekstansiyon						0.0758 ²
Mean (SD)	4.7 (1.00)	4.3 (1.50)	5.0 (0.00)	4.0 (1.41)	2.8 (1.70)	4.2 (1.30)
Sağ Ayak Bileği Dorsal Fleksiyon						0.0074²
Mean (SD)	5.0 (0.00)	4.5 (1.00)	5.0 (0.00)	4.3 (0.96)	2.9 (1.07)	4.8 (0.50)
Sağ Ayak Bileği plantar fleksiyon						0.2554 ²
Mean (SD)	5.0 (0.00)	5.0 (0.00)	5.0 (0.00)	4.8 (0.50)	4.0 (1.41)	4.8 (0.50)

Sağ Ayak inversiyon							0.5873 ²
Mean (SD)	4.6 (0.88)	5.0 (0.00)	5.0 (0.00)	4.7 (0.58)	4.5 (0.84)	5.0 (0.00)	
Sol Ayak Eversiyon							0.0438²
Mean (SD)	4.6 (0.88)	5.0 (0.00)	5.0 (0.00)	5.0 (0.00)	3.5 (1.05)	4.3 (1.50)	

LGMD sınıflamasına göre Brooke skoru (p=0,079) ve CK (p=0,585) değerleri ortalamaları açısından istatistiksel fark görülmemiştir. Vignos skoru ortalamaları açısından anlamlı fark görülmüştür ve LGMDR3'ün ortalaması (6,7) en yüksek olduğu bulunmuştur (p=0,009). Mercuri skoru ortalamaları açısından anlamlı fark bulunmuştur ve LGMDR3'ün ortalaması (3,6) en yüksek olduğu bulunmuştur (p=0,020) (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta Grubunun LGMD Sınıflamasına Göre Brooke ve Vignos Skala Skorlarının Karşılaştırılması

	LGMDR1 (N=9)	LGMDR11 (N=4)	LGMDR12 (N=3)	LGMDR23 (N=4)	LGMDR3 (N=12)	LGMDR5 (N=5)	
Brooke							0.0790 ²
Mean (SD)	1.4 (0.88)	1.8 (1.50)	1.0 (0.00)	2.3 (1.50)	3.1 (1.56)	1.8 (1.79)	
Vignos							0.0094²
Mean (SD)	2.0 (1.41)	1.8 (1.50)	1.0 (0.00)	4.0 (3.83)	6.7 (3.14)	3.8 (3.56)	

4.3.1 North Star Değerlendirme Ölçeği

LGMD sınıflamasına göre 10 metre yürüme (p=0,066) ve Sandalyeden ayağa kalkma (p=0,113) skor ortalamaları açısından anlamlı fark görülmemiştir. LGMD sınıflamasına göre Ayakta durma (p=0,035), Sağ ayak üzerinde durma (p=0,002), Sol ayak üzerinde durma (p=0,006), Sağ ayakla basamak çıkma (p=0,032), Sol ayakla basamak çıkma (p=0,032) ve Sağ ayakla basamak inme (p=0,026) skor ortalamaları açısından anlamlı fark görülmüştür ve anlamlı çıkan bu skorlarda en yüksek skor

ortalamasına LGMDR12'nin (2,0) sahip olduğu bulunmuştur. (Tablo 19, Tablo 20)

Tablo 19. Hasta Grubunun LGMD Sınıflamasına Göre North Star Değerlendirme Ölçeği Skorlarını Karşılaştırılması

LGMD SINIFLAMA							
	LGMDR1 (N=9)	LGMDR11 (N=4)	LGMDR12 (N=3)	LGMDR23 (N=4)	LGMDR3 (N=12)	LGMDR5 (N=5)	
Ayakta durma							0.0355²
Mean (SD)	1.2 (0.83)	1.8 (0.50)	2.0 (0.00)	1.0 (1.15)	0.4 (0.67)	1.2 (1.10)	
10 metre yürüme							0.0666 ²
Mean (SD)	1.2 (0.83)	1.8 (0.50)	2.0 (0.00)	1.0 (1.15)	0.5 (0.80)	1.0 (1.00)	
Sandalyeden ayağa kalkma							0.1130 ²
Mean (SD)	1.1 (0.93)	1.5 (1.00)	2.0 (0.00)	1.0 (1.15)	0.4 (0.79)	1.0 (1.00)	
Sağ ayak üzerinde durma							0.0023²
Mean (SD)	1.8 (0.44)	1.8 (0.50)	2.0 (0.00)	0.8 (0.96)	0.3 (0.65)	1.2 (1.10)	
Sol ayak üzerinde durma							0.0064²
Mean (SD)	1.8 (0.44)	1.8 (0.50)	2.0 (0.00)	0.8 (0.96)	0.4 (0.79)	1.2 (1.10)	
Sağ ayakla basamak çıkma							0.0328²
Mean (SD)	1.6 (0.53)	1.5 (1.00)	2.0 (0.00)	0.8 (0.96)	0.5 (0.80)	1.0 (1.00)	
Sol ayakla basamak çıkma							0.0328²
Mean (SD)	1.6 (0.53)	1.5 (1.00)	2.0 (0.00)	0.8 (0.96)	0.5 (0.80)	1.0 (1.00)	
Sağ ayakla basamak inme							0.0263²
Mean (SD)	1.7 (0.50)	1.5 (1.00)	2.0 (0.00)	0.8 (0.96)	0.5 (0.80)	1.2 (1.10)	

Tablo 20. LGMD Sınıflamasına Göre NSAA Skorlarını Karşılaştırılması

LGMD SINIFLAMA						
	LGMDR1 (N=9)	LGMDR11 (N=4)	LGMDR12 (N=3)	LGMDR23 (N=4)	LGMDR3 (N=12)	LGMDR5 (N=5)
Sol ayakla basamak inme						0.0183²
Mean (SD)	1.7 (0.50)	1.5 (1.00)	2.0 (0.00)	0.8 (0.96)	0.4 (0.79)	1.2 (1.10)
Oturmaya gelme						0.0078²
Mean (SD)	1.9 (0.33)	1.5 (0.58)	2.0 (0.00)	1.0 (1.15)	0.6 (0.67)	1.2 (1.10)
Yerden kalkma						0.0391²
Mean (SD)	1.2 (0.83)	1.3 (0.96)	2.0 (0.00)	0.8 (0.96)	0.3 (0.65)	0.8 (0.84)
Başını kaldırma						0.0760 ²
Mean (SD)	1.9 (0.33)	1.8 (0.50)	2.0 (0.00)	0.8 (0.96)	1.0 (0.95)	1.2 (1.10)
Topuklar üzerinde durma						0.0145²
Mean (SD)	1.0 (0.87)	1.3 (0.96)	2.0 (0.00)	0.5 (0.58)	0.2 (0.58)	0.8 (0.84)
Zıplama						0.0364²
Mean (SD)	1.3 (0.71)	1.3 (0.96)	2.0 (0.00)	0.8 (0.96)	0.3 (0.78)	1.0 (1.00)
Sağ ayak üzerinde hoplama						0.0321 ²
Mean (SD)	1.2 (0.67)	1.3 (0.96)	2.0 (0.00)	0.8 (0.96)	0.3 (0.65)	1.0 (1.00)
Sol ayak üzerinde hoplama						0.0160 ²
Mean (SD)	1.3 (0.71)	1.3 (0.96)	2.0 (0.00)	0.8 (0.96)	0.3 (0.62)	1.0 (1.00)
Koşma						0.0209²
Mean (SD)	1.2 (0.44)	1.3 (0.96)	2.0 (0.00)	0.8 (0.96)	0.3 (0.65)	1.0 (1.00)

LGMD sınıflamasına göre Başını kaldırma skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark görülmemiştir ($p=0,076$). LGMD sınıflamasına göre Sol ayakla basamak inme ($p=0,018$), Oturmaya gelme ($p=0,007$), Yerden kalkma ($p=0,039$), Topuklar üzerinde durma ($p=0,014$), Zıplama ($p=0,036$) Sağ ayak üzerinde hoplama

($p=0,032$), Sol ayak üzerinde hoplama ($p=0,016$) ve Koşma ($p=0,020$) skor ortalamaları açısından anlamlı fark görülmüştür ve anlamlı çıkan bu skorlarda en yüksek skor ortalamasına LGMDR12'nin (2,0) sahip olduğu görülmüştür. Toplam North Star Ambulatuvar Değerlendirme Ölçeği ortalamalarına bakıldığında LGMDR12'nin (34,0) istatistiksel olarak en yüksek skor ortalamasına sahip olduğu görülmüştür ($p=0,012$) LGMDR3 grubu ise en düşük NSAA skoru ile motor işlevlerin en ciddi şekilde etkilendiği gruptur. LGMDR5 grubundaki bireyler arasında ise motor işlevlerin etkilenmesi daha belirgindir.

Yaş grupları arasında toplam NSAA skoru açısından istatistiksel anlam bulunmuş ve ilerleyen yaşla birlikte NSAA skorlarında belirgin bir düşüş olduğu gözlenmiştir. (Tablo 21) Cinsiyete göre NSAA skorlarında bir farklılık gözlenmemiştir. (Tablo 22) Toplam NorthStar ortalamalarına bakıldığında LGMDR12'nin (34,0) istatistiksel olarak en yüksek skor ortalamasına sahip olduğu görülmüştür. ($p=0,012$) (Tablo 23)

Tablo 21. Yaşa Göre NSAA Değerleri

	10 yaş ve altı (N=7)	11-18 arası (N=28)	19 ve üzeri (N=11)	P-value
Toplam NSAA	21.0 ±11.31	21.5 ±13.45	6.0 ±11.05	0.0038²

Tablo 22. Cinsiyete Göre NSAA Değerleri

	Kız (N=20)	Erkek (N=26)	P-value
Toplam NSAA	19.5 ±14.48	16.3 ±13.79	0.3087 ²

Tablo 23. LGMD alt gruplarına Göre NSAA Değerleri

	Katılımcı Sayısı	Toplam NSAA
LGMDR1	9	24.7±7.07
LGMDR11	4	25.3±13.25
LGMDR12	3	34.0±0.00
LGMDR23	4	13.5±16.34

LGMDR3	12	7.3±11.11
LGMDR5	5	18.0±16.67
P-değeri	0.0124 ²	

39 hastaya (%84,8), rutin takipleri kapsamında kontrastsız bilateral uyluk MR çekilmiştir. Bu hastaların 19'u kadın, 20'si erkektir. Cinsiyetler arasında Modifiye Mercuri-Fisher skorlaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (Tablo 24)

Tablo 24. Cinsiyete göre Modifiye Mercuri Fisher Skorlaması

	Kız (N=19)	Erkek (N=20)	P-value
Modifiye Mercuri-Fisher skoru	2.8 ±1.07	2.7 ±1.06	0.7033 ²

Hastaların yaşlarına göre Mercuri skorlaması incelendiğinde en yüksek ortalamanın 3,6±0,73 ile 19 yaş ve üzeri grupta olduğu gözlemlenmiş olup bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p<0.05). (Tablo 25)

Tablo 25. Yaşa göre Modifiye Mercuri Fisher Skorlaması

	10 yaş ve altı (N=)	11-18 Yaş arası	19 ve üzeri	P-value
Mercuri				0.0370²
Mean (SD)	2.5 (1.05)	2.6 (1.04)	3.6 (0.73)	
Median (Range)	2.5 (1.0, 4.0)	2.0 (1.0, 4.0)	4.0 (2.0, 4.0)	

Hastaların ambulasyon durumlarına göre Mercuri-Fisher Skorlama Sistemi ile değerlendirilen MR görüntüleme skorları incelendiğinde, ambulasyona sahip olmayan hastaların puan ortalamasının 3,5 ± 0,82 olduğu belirlenmiştir. Ambulasyon durumlarına göre Mercuri-Fisher skorları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p <0,05**). (Tablo 26)

Tablo 26. Ambulasyona göre Modifiye Mercuri Fisher Skorlaması

	Non-Ambulatuvar (N=14)	Ambulatuvar (N=32)	P-value
Mercuri	3.5 ±0.82	2.5 ±0.99	0.0037²

LGMD alt grupları arasında Mercuri skoru ortalamaları açısından anlamlı fark bulunmuştur. LGMDR1 ve LGMDR23 gruplarındaki Mercuri skorları ortalama olarak birbirine benzer düzeydedir (LGMDR1: 2.8 ± 0.83, LGMDR23: 2.8 ± 0.96).

LGMDR11 ve LGMDR5 gruplarında ise Mercuri skoru sırasıyla 2.0 ± 0.82 ve 2.5 ± 1.00 olup, etkilenme şiddeti LGMDR3 grubuna kıyasla daha hafif seyretmektedir.

LGMDR3 grubu en yüksek Mercuri skorlarına sahip bulunmuştur ve kas tutulumu açısından en fazla etkilenmiş alt grup olarak dikkat çekmektedir. (P=0,020) (Tablo 27)

Tablo 27. LGMD sınıflamasına göre Modifiye Mercuri Fisher Skorlaması

LGMD SINIFLAMA							
	LGMDR1 (N=9)	LGMDR11 (N=4)	LGMDR12 (N=2)	LGMDR23 (N=4)	LGMDR3 (N=9)	LGMDR5 (N=4)	P-value
Mercuri							0.0206²
Mean (SD)	2.8 (0.83)	2.0 (0.82)	1.0 (0.00)	2.8 (0.96)	3.6 (0.73)	2.5 (1.00)	

5. TARTIŞMA

Limb-girdle kas distrofisi (LGMD), proksimal kaslarda güçsüzlükle seyreden genetik geçişli heterojen kas hastalıkları grubudur. (38) LGMD alt tipleri arasında en sık görülen kalpainopatilerdir. Bu sıralamayı Disferlinopati, Kollajen VI İlişkili Musküler Distrofi, Sarkoglikanopatiler, Anoktamin 5 İlişkili Musküler Distrofi ve Fukutin İlişkili Musküler Distrofi izlemektedir. (2). LGMD, otozomal resesif veya otozomal dominant şekilde kalıtılabilir ve vakaların %90'ından fazlasını otozomal resesif formlar oluşturur. (9) Benzer şekilde, hasta grubumuzun %95,65'i otozomal resesif LGMD tiplerinden oluşmaktadır.

LGMD alt tiplerinin başlangıç yaşı değişkenlik gösterir ve belirgin bir cinsiyet farkı bulunmaz. (2). Hasta grubumuzdaki hastaların 20'si (%43,5) kadın, 26'sı (%56,5) erkekti. Çalışmadaki en sık olan grupların ortalama hastalık başlangıç yaşları ise LGMDR3 11 ± 4.83 , LGMDR1 9.04 ± 3.09 , LGMDR5 10.2 ± 4.97 , LGMDR11 3.8 ± 3.69 , LGMDR23 9.8 ± 4.06 , LGMDR12 10.3 ± 3.79 olarak görüldü.

Topaloğlu ve ark. nın Akdeniz bölgesinde bulunan kas distrofileri hakkındaki araştırmasında hastaların ailelerinde akrabalık oranı oldukça yüksek bulunmuş, hatta bazı bölgelerde %60'lara vardığı gözlenmiştir. (8) Çalışmamızdaki LGMD gruplarına bakıldığında tüm gruplarda farklı oranlarda akrabalık ve hastalık öyküsü mevcuttu. LGMD23 grubundaki tüm hastalarda akrabalık bulundu. Bu sıralamayı 80.0% ile LGMDR5 ve 75.0% ile LGMDR11 grupları izledi.

Musküler distrofili hastalarda kas güçsüzlüğüne bağlı olarak hareket kısıtlılığı gelişir. Bu durum zamanla eklem çevresindeki yumuşak dokuların esnekliğinin azalmasına ve kontraktürlerin oluşmasına neden olur. Çalışma grubunda 31 hastada (%67,4) kontraktür tespit edilmiştir. Kontraktürlerin en sık görüldüğü bölge, 17 hastada (%54,8) bilateral ayak bileği dorsifleksiyonundaydı. Hastaların yaş ilerledikçe skolyoz, kifoz ve yardımcı yürüme cihazı kullanım sıklığının arttığı, bu durumun hastalığın progresif seyriyle uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır.

Limb girdle musküler distrofi alt tipleri arasında kas tutulumu paterni değişiklik gösterebilir. Örneğin, LGMDR2 ve LGMDR9 da alt ekstremitte distal

posterior kasları (gastrokinemius ve soleus) ve uyluk posterior kasları (semimembranosus, semitendinosus, adduktör majör) etkilenirken gracilis ile sartorius kaslarının korunur. LGMDR1 de diğer OR LGMD gruplarından farklı olarak gluteus maximus kaslarının erken tutulumu ve vastus lateralis kaslarının korunması daha sık görülür. (37)

North Star Değerlendirme Ölçeği kapsamında topuklar üzerinde durma ve koşma maddelerinde yaşa bağlı anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine bu iki parametre için LGMD alt grupları arasında anlamlı farkı bulunmamıştır. Bu becerilerin yapılabilmesi gluteus kasları, gastroknemius ve soleus kasları, ayrıca hamstring ve tibialis anterior kasının dengeli çalışmasına bağlıdır. Gastroknemius ve soleus kaslarının çalışmamızdaki LGMD alt türlerinde daha nadir etkilenen kas grupları olması bu durumun temel nedeni olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca güncel muayene bulgularında, bilateral kalça adduksiyonu dışındaki tüm omuz ve kalça kuşağı kas kuvvetlerinde yaşla birlikte anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

Hastaların yaş gruplarına göre serum CK değerleri incelendiğinde, en düşük ortalamanın $1020,0 \pm 726,33$ ile 19 yaş ve üzeri grupta olduğu belirlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca, yürüme becerisini koruyan hastalarda CK seviyelerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, yaşla birlikte ilerleyen hastalık nedeniyle azalan kas kitlesinin, serum CK seviyelerindeki düşüşle ilişkilidir. LGMD sınıflamasına CK değerleri ortalamaları açısından istatistiksel fark görülmemiştir.

Ambulatuvar duruma göre skolyoz ve kifoz varlığı incelendiğinde, ambulatuvar hastaların %71,9'unda skolyoz bulunmadığı, %90,6'sında ise kifoz olmadığı saptanmıştır. Bu bulgular, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p < 0.05$). Ambulatuvar hastalarda omuz ve pelvik kuşak kasları ile uzuv kas kuvvetlerinin non-ambulatuvar hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmasının, yürüme becerisine sahip hastalarda hastalığın seyrinin daha yavaş ilerlemesi ve günlük aktiviteler sayesinde kas gruplarının işlevselliğini korumasını sağlamasıdır.

LGMD sınıflamasına göre Brooke skoru ortalamaları açısından istatistiksel fark görülmezken Vignos skoru ortalamaları açısından anlamlı fark görülmüştür. Bu

durum LGMD alt gruplarının kalça kuşağı kaslarını üst ekstremité kas gruplarına göre daha çok etkilemesi lehine değerlendirilmiştir

5.1 Sarkoglikanopatiler

Sarkoglikanopatiler, LGMDR3, LGMDR4, LGMDR5 ve LGMDR6 olmak üzere dört grupta incelenmektedir. Bu alt tipler sırasıyla SGCA, SGCB, SGCG ve SGCD genlerindeki mutasyonlarla ilişkilidir. Bu genler, kas sarkolemmasında önemli bir yapıyı oluşturan α -SG, β -SG, γ -SG ve δ -SG proteinlerini kodlamaktadır. (38) Sarkoglikanopatiler, akraba evliliğinin yaygın olduğu topluluklarda daha sık görölmekte olup, alt grupları arasında en yaygın form LGMDR3 (α -sarkoglikan ilişkili form) dur. (39)

Çalışmamızda da en sık görülen LGMD alt türü olarak sarkoglikanopati grubu 19 hastada tespit edilmiştir. Bunu sırasıyla 9 hasta ile kalpainopati, 4'er hasta ile POMT1 ilişkili LGMDR11 ve LGMDR23 laminin α 2-ilişkili grubu izlemiştir. Sarkoglikanopatiler kendi içinde incelendiğinde ise, en sık alfa sarkoglikanopati vakasına rastlanmış, bunu sırasıyla gamma ve delta sarkoglikanopatiler takip etmiştir.

Bulguların başlangıç yaşı, tüm alt gruplar için genellikle yaşamın ilk on yılında gerçekleşmektedir. (40) Çalışma grubunda benzer şekilde tanı yaşı, LGMDR3 için $11 \pm 4,83$ yıl, LGMDR5 için ise $10.2 \pm 4,97$ yıl olarak saptanmıştır.

Sarkoglikanopatiler klinik olarak hızlı bir seyre sahiptir ve erken ergenlik yıllarında non- ambulatuvar olurlar. (39) Literatür ile uyumlu olarak çalışma grubunda yürüme kaybı en fazla olan grup sarkoglikanopatilerdi. Alonso-Pérez ve ekibinin Avrupa genelinde gerçekleştirdiği, kapsamlı çalışmada, alfa, beta, gamma veya delta sarkoglikanopati hastaları incelenmiş ve gruplar arasında yürüme kaybı yaşı açısından belirgin bir fark saptanmamıştır. Ancak alfa hastalarının diğer gruplara göre kıyasla ambulatuvar becerilerini daha uzun süre koruduğu görölmüştür. (41). Çalışma grubunda bu sıralamadan farklı olarak yürüme kaybı 8 hasta ile (66.7%) en çok LGMDR3 grubunda, ikinci sırada ise %60 oranla LGMDR5 grubunda tespit edildi, diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlıydı.

Boyun ve gövde bölge kasları açısından en düşük skor LGMD R3 grubunda bulunmuş olup, gövde bölgesi skoru LGMD R3 için 4,0 ($\pm 2,35$), LGMD R5 için ise

5,4 ($\pm 1,95$) olarak ölçülmüştür. Manuel kas kuvveti değerlendirmesinde bilateral omuz hareketlerinde en kötü gerileme LGMD R3 grubunda gözlenirken, toplam omuz bölge skorunda en düşük sıralamayı yine LGMD R3 almıştır. Buna karşılık, LGMD R5, omuz hareketlerinde en yüksek puanlı ikinci grup olarak değerlendirilmiştir. Diğer LGMD gruplarında dirsek, el bileği ve parmak hareketlerinde ılımlı bir gerileme görülürken, sarkoglikanopatilerin uzuv kas gücünde en fazla gerileme yaşayan grup olduğu belirlenmiştir.

Costa ve ark. nın Fransa'da gerçekleştirdiği 6 yıllık retrospektif çalışmada alfa, beta, gamma grupları multisistemik olarak incelenmiş ve kas grupları arasında en sık kalça fleksörleri, boyun fleksörleri ve kalça adduktörlerinin etkilendiği saptanmıştır, plantar fleksörler ise en az kuvvet kaybı yaşayan kas grubu olmuştur. (42) Çalışmamızda benzer olarak kalça kas kuvveti her iki sarkoglikanopati grubunda ileri derecede etkilenmiş ve özellikle kalça adduksiyonunda kalça abduksiyona kıyasla daha belirgin bir güç kaybı yaşanmıştır.

Aynı çalışmada, tüm hastaların yaklaşık %81,2'sinde kontraktür saptandığı; sırasıyla alfa ve gamma hastalarda en sık görüldüğü belirtilmiştir. (43) Çalışmamızda, kontraktür varlığı açısından LGMD grupları arasında anlamlı bir fark bulunmuş; LGMD R3 grubundaki tüm hastalarda kontraktür tespit edilmiştir. Kontraktür bölgeleri, 7 hastada bilateral ayak bileği dorsifleksiyonunda, 2 hastada bilateral ayak bileği plantar fleksiyonunda, 2 hastada bilateral kalça fleksiyonunda ve 1 hastada sağ ayak bileği dorsifleksiyonunda görülmüştür. Her iki sarkoglikanopati grubunda da üst ekstremitelerde kontraktür saptanmamıştır.

Kifoz varlığı açısından LGMD grupları arasında anlamlı fark bulunmuş olup, bu durumun en yüksek oranda LGMD R3 grubunda olduğu tespit edilmiştir. Skapular kanatlaşma, yalnızca LGMD R5 grubunda bir hastada (%20) gözlenmiştir. Pes planus, her iki grupta da görülmezken, pes ekinus sıklığı LGMD R3 grubunda 7 hastada (%58,3) ve LGMD R5 grubunda 2 hastada (%40) olarak kaydedilmiştir.

LGMD R5 grubunda alt ekstremitte ve uzuv kuşağı kas gücü, diğer gruplarla benzer seviyede bulunurken, LGMD R3 grubu en düşük kas kuvvetine sahip grup olmuştur. Brooke skoru, LGMD R3 grubu için 3,1 ($\pm 1,56$), LGMD R5 grubu için ise 1,8 ($\pm 1,79$) olarak hesaplanmıştır. Vignos skoru ise LGMD R3 grubunda 6,7 ($\pm 3,14$),

LGMD R5 grubunda ise 3,8 ($\pm 3,56$) olarak belirlenmiştir.

5.2 Kalpainopati

Kalpainopati, progresif ve simetrik proksimal kas güçsüzlüğü ile karakterize olup, hem otozomal dominant (LGMD D4) hem de otozomal resesif (LGMD R1) geçişli iki alt tipe sahiptir. Otozomal resesif tip (LGMD R1), genellikle daha ağır bir klinik tabloyla seyretmektedir. (43) Hastalığın tüm evrelerinde kas güçsüzlüğü daha çok gövde kaslarında belirgin olup, boyun ve yüz kaslarında zayıflık beklenen bir bulgu değildir.

Fardeau ve ark. nın Reunion Adası'ndaki LGMDR1 hastalarını içeren çalışmasında, ortalama tanı yaşı yaklaşık 10 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise benzer şekilde tanı yaşı $9.4 \pm 3,09$ olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada, kalça abdükör kaslarının korunmasıyla birlikte ekstremitte kuşağı kaslarında erime, skapular kanatlanma ve kalça kuşağı zayıflığı tanımlanmıştır. Ayrıca, hastalığın erken evrelerinde kontraktürlerin genellikle ayak bileği ile sınırlı olduğu belirtilmiştir. (44)

Çalışmamızda, 6 LGMD R1 hastasında (%66,7) kontraktür tespit edilmiş olup, bunların büyük bir kısmı (4 hasta, %66,7) bilateral ayak bileği dorsifleksiyonunda görülmüştür. İki hastada ise bilateral dirsek ekstansiyonunda kontraktür mevcuttu.

Manuel kas kuvveti sonuçlarına göre, LGMD R1 grubunda kalça abdükör kas gücünün diğer gruplara kıyasla daha yüksek olduğu ve bir yıllık süreçte en az etkilenen bölge olduğu gözlemlenmiştir. Boyun fleksiyon ve ekstansiyon kas kuvvetini içeren boyun bölgesi skoru ise 10 üzerinden 9,7 olarak hesaplanmış ve etkilenme minimal görülmüştür.

LGMD sınıflamaları arasında en yüksek skapular kanatlanma oranı LGMD R1 grubunda görülmüş ve bu durum çalışmamızda 5 hastada (%55,6) tespit edilmiştir. Bu durum önceki araştırmalarla tutarlılık göstermektedir. (45) Kifoz hiçbir hastada görülmezken, 3 hastada hafif derecede skolyoz saptanmıştır.

Sarkoglikanopatilerden sonra omuz bölgesi kasları en çok etkilenen kas grubu olup, bu bölgede özellikle bilateral omuz fleksör kaslarının daha fazla etkilendiği gözlemlenmiştir. Uzun bölgesinde ise bilateral el bileği hareketleri ve dirsek ekstansiyon kas gücü (5.0) korunmuşken, dirsek fleksiyon kas gücü ortalamaları 3,7

olarak tespit edilmiştir.

5.3 LGMD R11 Pomt ilişkili

POMT1 mutasyonlarının çeşitli fenotiplerde hastalıklara yol açtığı bilinmektedir. Bu hastalıklar arasında, karakteristik beyin anomalileri ile seyreden Walker-Warburg sendromu (WWS) ve merkezi sinir sistemi yapısal patolojisi olmaksızın hafif mental gerilik ile daha hafif bir klinik seyir gösteren LGMD R11 öne çıkmaktadır. (46)

LGMDR11 hasta grubunun yaş ortalaması 9.5 ± 5.07 idi. Hastaların 3'ü (%75,0) erkek, 1'i kızdı ve bir hasta hariç hepsinde anne-baba arasında akrabalık bulunmaktaydı. Geis ve ark. nın çalışmasında, POMT1 gen mutasyonu taşıyan hastalarda semptomların başlangıç yaşı 1 ay ile 3 yıl arasında bildirilmiştir. (46) Bizim çalışma grubumuzda ise, en erken semptom gösteren grup LGMDR11 olup, başlangıç yaşı ortalaması benzer şekilde $3,8 \pm 3,69$ yıl olarak saptanmıştır.

Tüm hastalar yürüme becerisine sahipti; yalnızca bir hasta (%25) yardımcı yürüme cihazı kullanıyordu. Hastaların hiçbirinde skolyoz, kifoz veya skapular kanatlanma gözlenmedi. Bir hastada bilateral ayak bileği dorsifleksiyonunda kontraktür mevcuttu. Bu durum, Haberlova ve ark. nın yaptığı çalışmada POMT1 grubunda yavaş ilerleyen kas güçsüzlüğü ve ambulatuvar becerinin yetişkinlik dönemine kadar korunduğunu gösteren bulgularla uyumludur. Aynı çalışmada değerlendirilen adolesan ve yetişkinlik dönemindeki iki hastada, merdiven çıkma, uzun mesafe yürüme ve yerden kalkma kabiliyetlerinin etkilenmediği raporlanmıştır. (47) Buna karşın, bizim çalışmamızda North Star Değerlendirme Ölçeği sonuçlarına göre bu kabiliyetlerin orta düzeyde etkilendiği tespit edilmiştir.

Boyun bölgesi kas kuvveti, LGMDR3'ten sonra en çok etkilenen ikinci grup olarak kaydedildi ve ortalama puan 8,3 olarak bulundu. Gövde bölgesi kas gücü ortalama 7,5 puan ile diğer gruplara kıyasla minimal düzeyde etkilendiği tespit edildi. Bilateral omuz hareketleri skorları, önceki ve güncel muayene değerleri karşılaştırıldığında ılımlı düzeyde etkilenme gösterdi.

Bilateral kalça ekstansiyon kas kuvvetinin, kalça fleksiyonuna göre daha fazla etkilendiği belirlendi. Sağ kalça adduksiyonunun ise en çok korunan kalça kas grubu

olduğu görüldü. Toplam kalça bölge skoru, önceki muayenede 34.8 iken güncel muayenede 31,6 olarak ölçüldü. Bununla birlikte, diz ve ayak bileği hareketlerinin korunduğu tespit edildi.

Brooke ve Vignos skorlamaları her ikisi de 1,8 olarak değerlendirildi. CK değeri ise ortalama 4525,0 olarak kaydedildi.

Literatürde POMT1 ile ilişkili LGMD grubuna yönelik çalışmaların sınırlı olması nedeniyle, elde ettiğimiz verilerin bu alandaki bilgi birikimine önemli bir katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

5.4 Anoktamin grubu

LGMDR12 hasta grubunun yaş ortalaması 15,3 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgu Hastaların 2'si (%66,7) erkek, 1'i kızdı ve bir hasta hariç diğer 2 hastada anne-baba arasında akrabalık bulunmaktaydı.

LGMDR12'nin tanı yaşı ortalaması 15-70 yaş arası değişmektedir. (48) Çalışmamızdaki hastaların tanı yaşı ortalaması 10,3 yıl olarak görüldü.

Tüm hastalar yürüme becerisine sahipti ve hiçbir hasta yardımcı yürüme cihazı kullanmıyordu. Hastalarda skapular kanatlanma gözlenmemiştir. Literatürde, ANO5 mutasyonuna bağlı LGMDR12'nin bir özelliği olarak tanımlanan bu durum, çalışmamızın bulgularıyla örtüşmemiştir. (49) Bu farklılığı, hastalığın yavaş seyirli olması nedeni ile çocukluk çağı hastalarımızda görülmemesiyle ilişkilendirdik. Kontraktür bir hastada (%33,3) mevcut olup, sağ ayak bileği dorsifleksiyonunda görülmüştür.

Boyun bölgesi kasları, manuel kas kuvveti testinde LGMDR1 ile en yüksek skora sahipti. Gövde bölgesi kaslarında ise en yüksek puanla ilk sırada yer almıştır. Çalışmadaki tüm hastaların bilateral omuz fleksiyon, abdüksiyon ve addüksiyon kas kuvvetleri 5/5 olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca dirsek, el bileği ve parmak hareketleri de etkilenmemiştir.

Bilateral kalça hareketlerinde ekstansiyon yönünde kuvvet kaybı gözlenmezken, abdüksiyon, addüksiyon ve fleksiyon hareketlerinde hafif bir gerileme kaydedilmiştir. Diz ve ayak bileği hareketlerinde ise herhangi bir kısıtlılık bulunmamıştır.

En düşük Brooke ve Vignos skorları LGMDR12 grubunda gözlenmiştir. North Star Değerlendirme Ölçeği 'ne göre, hastaların tüm basamakları başarılı bir şekilde tamamladığı ve testi 34 puanla bitirdiği görülmüştür.

Ortalama CK seviyesi 850,0 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızdaki LGMD sınıfları arasında en az CK yüksekliği gösteren gruptu.

Kas-iskelet sisteminin en az etkilenen grubu olarak anoktaminler görülmüştür. Bu durum, literatürde proksimal ve distal kas kuvvet kaybının medyan başlangıç yaşının 35, proksimodistal kas güçsüzlüğünün ise 40 olarak bildirilmesiyle uyumlu bulunmuştur. (50)

5.5 LGMD R23 Lama 2 ilişkili

Ekstraselüler matrikste yer alan laminin $\alpha 2$ proteinini kodlayan LAMA2 geni mutasyonu, LGMDR23 hastalığına yol açmaktadır. (51) Çalışmamızda LGMDR23 hasta grubunun yaş ortalaması 19,3 ($\pm 6,85$) olarak hesaplanmıştır. Hastaların 2'si (%50) erkek, 2'si kız olup, tüm hastaların ebeveynleri arasında akrabalık mevcuttu.

LGMDR23 grubunda tanı yaşı ortalaması 11.0 ($\pm 4,83$) olarak saptanmış ve bu grubun, LGMD sınıfları arasında en geç tanı alan grup olduğu görülmüştür.

Çalışmadaki LGMDR23 hastalarının tamamı ambulatuvar durumdaydı, ancak 2 hasta (%50) yardımcı yürüme cihazı kullanmaktaydı. Skapular kanatlanma, LGMDR23 hastaları için önemli bir özellik olarak bilinmesine rağmen, çalışmamızdaki hastalarda skapular kanatlanma gözlenmemiştir.

Kontraktür, 3 hastada (%66,7) tespit edilmiş olup sağ ayak bileği dorsifleksiyonu, bilateral dirsek ekstansiyonu, bilateral kalça fleksiyonu hareketlerinde birer hastada görülmüştür; Boyun bölgesi skoru, LGMD grupları arasında en iyi LGMDR23 grubunda görülmüştür. Gövde ekstansiyonu kas gücünde hafif bir azalma (4,0 ($\pm 1,15$)) tespit edilirken, gövde fleksiyonunda daha belirgin bir azalma (2,8 ($\pm 1,71$)) gözlenmiştir.

Harris ve ark. nın çalışmasında, LAMA2 mutasyonu olan 56 ve 58 yaşlarında musküler distrofi iki kardeş hasta sunulmuştur. Hastaların kas gücü testinde omuz kuşağı ve üst kol kaslarında hafif etkilenme görülürken, kalça ekstansiyonu ve abdüksiyonunda belirgin güçsüzlük tespit edilmiştir. (51) Çalışma grubunda da benzer

şekilde bilateral omuz ekstansiyonu, fleksiyonu ve abdüksiyonunda kas gücü benzer seviyelerde gözlenmiş ve takiplerde bu kas gruplarının etkilenme oranı minimal düzeyde kalmıştır. Toplam omuz bölgesi skoru 24'ten 22,5'e düşmüştür. Kalça grubu kas kuvvetleri arasında en fazla etkilenen kas grubu kalça ekstansörleri olup, sağ kalça ekstansiyonu kas gücü ortalaması 1,7, sol kalça ekstansiyonu kas gücü ise ortalama 2,6 olarak ölçülmüştür.

Güncel muayenede el bileği ve parmak hareketleri korunmuş olmakla birlikte, dirsek fleksiyonu kas gücü, 3,8 ($\pm 1,50$) ile en düşük ortalama değere sahiptir.

5.6 North Star Ambulatuvar Değerlendirme Ölçeği

NSAA (North Star Ambulatory Assessment), Duchenne musküler distrofisi için tasarlanmış bir değerlendirme ölçeği olup, 17 maddeden oluşmaktadır. Biz de çalışmamızda mevcut NSAA testini kullanarak LGMD hastalarını değerlendirdik.

Çalışmamızda, tüm hastaların North Star Ambulatory Assessment (NSAA) ölçeğinden aldıkları toplam puan ortalaması $17,7 \pm 14,02$ olarak bulunmuştur. Yaş gruplarına göre NSAA maddeleri incelendiğinde, "topuklar üzerinde durma" ve "koşma" maddelerinde tüm yaş kategorilerinde benzer ortalamalar gözlenmiştir. Diğer tüm NSAA maddelerinde, 19 yaş ve üzeri grupta en düşük ortalamalar saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgu, beklediğimiz gibi LGMD'li hastalarda NSAA skorunun yaşla birlikte azaldığını göstermektedir.

LGMD sınıflamasına göre başını kaldırma skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark görülmemiştir ($p=0,076$). LGMDR1 (kalpainopati) ve LGMDR2 (disferlinopati) alt tiplerinde, boyun ve omuz kaslarının zayıflığı belirgin olup, baş kaldırma gibi hareketlerde güçlük yaşanabilir. (52) Ancak, çalışma grubumuzda en sık görülen altı grup arasında LGMDR2 (disferlinopati) yer almadığından, bu konuda yeterli kıyaslama yapamadık.

Sarkoglikanopati hastalar, genellikle Duchenne Kas Distrofisine (DMD) benzer şekilde, ilk belirti olarak merdiven çıkmada ve yerden kalkmada güçlük (Gowers belirtisi) ile başvururlar. (40) Çalışmada, her iki ayakla sırayla basamak çıkma ve yerden kalkma değerlendirmelerinde en düşük puanların sarkoglikanopati grubunda yer aldığı ve bu bulguların literatürle uyumlu olduğu belirlenmiştir. Ayrıca,

LGMD sınıflamaları arasında bu parametreler açısından anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir.

LGMD sınıflamasına göre Sol ayakla basamak inme ($p=0,018$), Oturmaya gelme ($p=0,007$), Yerden kalkma ($p=0,039$), Topuklar üzerinde durma ($p=0,014$), Zıplama ($p=0,036$) Sağ ayak üzerinde hoplama ($p=0,032$), Sol ayak üzerinde hoplama ($p=0,016$) ve Koşma ($p=0,020$) skor ortalamaları açısından anlamlı fark görülmüştür ve anlamlı çıkan bu skorlarda en yüksek skor ortalamasına LGMDR12'nin sahip olduğu görülmüştür. Toplam North Star Ambulatuvar Değerlendirme Ölçeği (NSAA) ortalamalarına bakıldığında, LGMDR12 grubunun 34,0 puan ile istatistiksel olarak en yüksek skora sahip olduğu görülmüştür ($p=0,012$). Bu bulgu, Sequi ve arkadaşlarının 15 yıllık çalışmasında ANO5 ile ilişkili kas distrofilerinin genellikle yavaş ilerlediği ve kas güçsüzlüğünün hafif seyrettiği yönündeki literatürle uyumludur. (53)

LGMDR3 grubu ise en düşük NSAA skoru ile motor işlevlerin en ciddi şekilde etkilendiği gruptur. LGMDR5 grubundaki bireyler arasında ise motor işlevlerin etkilenmesi daha belirgindir.

LGMD'li hastalar için NSAA ölçeği kullanılarak yapılan çalışmaların oldukça sınırlı olması nedeniyle, nadir görülen bir hastalık grubu olan LGMD'li bireyler için çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Ancak, çalışmamızın eksik yönlerinden biri, geniş bir spektrumda seyreden LGMD'li hastalar arasında non-ambulatuvar hastalara NSAA testinin uygulanamamış olmasıdır. Bu testin, non-ambulatuvar hastalar için ek parametrelerle genişletilmesi önerilebilir. Böylece, farklı hastalık evrelerindeki bireylerin daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi mümkün hale gelebilir.

5.7 Kas MRG Değerlendirilmesi

Kas distrofilisi hastalar, progresif kas dejenerasyonu nedeniyle zamanla işlev kaybı yaşar. Bu hastalıklar için yeni moleküler tedaviler geliştirilmeye başlanmış olsa da hastalıkların nadir görülmesi klinik çalışmaların yürütülmesini zorlaştırmaktadır. Hastalığın ilerleme hızı genellikle fonksiyonel testlerle değerlendirilmeye çalışılmaktadır, ancak bu testler yavaş ilerleyen hastalıklar için yeterince etkili sonuçlar vermemektedir.

Mercuri ve arkadaşları, iskelet kası MRG 'de T1 sekansını kullanarak kaslardaki yağlanma farklılıklarını değerlendirmek için bir ölçek oluşturmuştur. Bu ölçek daha sonra geliştirilerek günümüzde kullanılan beş dereceli formuna ulaşmıştır. (33)

Çalışmamızda, kastaki yağlı değişiklikleri anlamak amacıyla rutin muayeneleri kapsamında 19 kadın ve 20 erkek olmak üzere toplam 39 hastaya (84.8%) bilateral uyluk bölgesinin kontrastsız MRG yapılmış ve elde edilen görüntüler radyoloji uzmanı tarafından Modifiye Mercuri-Fischer skoru kapsamında değerlendirilmiştir. MRG çekilemeyen 7 hastanın 3'ünde hasta uyumu sağlanamamış, diğer 4'ünde ise teknik nedenler buna engel olmuştur. MRG çekilen hastaların 6'sı (%85,7) 10 yaş ve altı, 25'i (%89,3) 11-18 yaş arası ve 8'i (%72,7) 19 yaş ve üzerindedir. Hastaların yaşlarına göre Mercuri skorlaması incelendiğinde en yüksek ortalamanın $3,6\pm 0,73$ ile 19 yaş ve üzeri grupta olduğu görüldü.

Hasta grupları arasında 28 hasta ambulatuvar ve 11'i hasta non-ambulatuvardı. Ambulasyonlarına göre Mercuri Fisher Skorlaması incelendiğinde ambulasyona sahip olmayan hastaların puan ortalaması $3,5\pm 0,82$ olduğu belirlenmiş olup ambulasyonlar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

LGMD sınıflamaları arasında Mercuri skoru ortalamaları açısından anlamlı fark bulunmuştur ve LGMDR3'ün ortalaması (3,6) en yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,020$) Mercuri derecelendirmesine göre en az yağlanma gösteren grup LGMDR12 olup LGMDR1 ve LGMDR23 benzer skora sahiptir.

Limb-girdle musküler distrofiler (LGMD) genellikle uyluk ve bacak kaslarında belirgin değişikliklerle seyretmekte, ancak omuz ve kalça kasları başta olmak üzere tüm çizgili kas gruplarını etkileyebilmektedir. Güncel araştırmalar, LGMD alt gruplarında ayırt edici kas manyetik rezonans görüntüleme (MRG) paternlerini ortaya koymuştur. Örneğin, LGMDR1'de erken dönemde adduktör magnus ve posterior uyluk kaslarında yoğun bir tutulum görülürken, LGMDR9'da ön kompartman kaslarında daha belirgin bir tutulum ile sartorius ve gracilis kaslarında belirgin bir hipertrofi izlenir. (38,54) Bu nedenle eğer uyluk kas kesitleri üzerinde bir değerlendirme yapabileseydik, çalışmamızda daha kapsamlı ve anlamlı veriler elde etme olanağı bulabilirdik.

Ayrıca çalışmamız kapsamında tüm vücut MRG yapılamamıştır. Bunun temel nedenleri, bu yöntemin maliyetli ve zaman alıcı olması ile hasta uyumunun sağlanmasındaki zorluklardır. Bu durum, çalışmamızın sınırlılıklarından biri olarak değerlendirilmektedir.



6. SONUÇLAR

1. LGMD hastalarının %90'ından fazlası otozomal resesif formda olup, hasta grubumuzun %95,65'i bu şekildeydi.
2. Hastalık başlangıç yaşı alt gruplar arasında değişkenlik göstermiş ve en düşük başlangıç yaşı LGMDR11'de ($3,8 \pm 3,69$ yıl) saptanmıştır.
3. Hasta grubunun %67,4'ünde kontraktür bulunmuş, en sık bilateral ayak bileği dorsifleksiyonunda (%54,8) görülmüştür.
4. Hastaların yaşla birlikte skolyoz ve kifoz oranlarında artış gözlenmiş, bu durum hastalığın progresif seyriyle uyumlu bulunmuştur.
5. Sarkoglikanopatiler, hasta grubunda en sık görülen alt tip olmuş ve en yaygın form LGMDR3 (α -sarkoglikan ilişkili) olarak belirlenmiştir.
6. Kontraktür tüm LGMDR3 hastalarında bulunmuş ve en sık bilateral ayak bileği dorsifleksiyonunda saptanmıştır.
7. Kalpainopati hastalarında kontraktür oranı %66,7 olup, çoğunlukla ayak bileği dorsifleksiyonunda görülmüştür.
8. LGMDR11 hastalarında kontraktür oranı düşük olup, yalnızca bir hastada (%25) tespit edilmiştir.
9. Anoktaminopati (LGMDR12) hastaları minimal kas etkilenimi göstermiş, kontraktür ve skapular kanatlanma bulguları nadir görülmüştür.
10. LGMDR23 grubunda kontraktür oranı %66,7 olup, bilateral dirsek ekstansiyonu ve kalça fleksiyonunda izlenmiştir.
11. North Star Değerlendirme Ölçeği'nde LGMDR12 grubunun en yüksek ortalama skora (34,0) sahip olduğu belirlenmiştir.
12. Boyun ve gövde kas kuvvetleri, LGMDR3 grubunda en düşük; LGMDR12 grubunda ise en yüksek düzeyde bulunmuştur.
13. Ambulatuvar hastaların Mercuri skoru daha düşük olup, ambulasyon kaybı yağlanma oranlarını artırıcı bir etki göstermiştir.
14. Hastaların yaş gruplarına göre serum CK düzeylerinde azalma gözlenmiş, en düşük değerler 19 yaş üzeri grupta saptanmıştır.
15. Hastalık ilerledikçe uzuv kas gücü, özellikle LGMDR3 grubunda belirgin şekilde azalmıştır.

16. Vignos skorlamasında LGMDR3 grubunun motor işlevlerinin en kötü etkilendiği; LGMDR12'nin ise en az etkilenen grup olduğu görölmüştür.
17. Mercuri skorlamasına göre en yüksek yağlanma oranı LGMDR3 grubunda (ortalama 3,6) tespit edilmiştir.



7. KAYNAKLAR

1. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2013;381(9869):845-60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61897-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61897-2)
2. Wicklund MP. The Limb-Girdle Muscular Dystrophies. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019;25(6):1599-618. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000809>
3. Martínez O, Amayra I, López-Paz JF, Lázaro E, Caballero P, García I, et al. Effects of Teleassistance on the Quality of Life of People With Rare Neuromuscular Diseases According to Their Degree of Disability. *Front Psychol*. 2021; 12:637413. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.637413>
4. Emery AEH. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002;359(9307):687-95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07815-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07815-7)
5. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2019;394(10213):2025-38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32910-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32910-1)
6. Muscular Dystrophy. Available from: <https://www.thefeetpeople.com.au/symptoms-we-treat/muscular-dystrophy/>
7. Murphy AP, Straub V. The Classification, Natural History and Treatment of the Limb Girdle Muscular Dystrophies. *J Neuromuscul Dis*. 2015;2(s2): S7-19. <https://doi.org/10.3233/JND-150105>
8. Topaloglu H. Epidemiology of muscular dystrophies in the Mediterranean area. *Acta Myol*. 2013;32(3):138-41.
9. Angelini C, Giaretta L, Marozzo R. An update on diagnostic options and considerations in limb-girdle dystrophies. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(9):693-703. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1508997>
10. Walton JN, Nattrass FJ. On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *Brain*. 1954;77(2):169-231. <https://doi.org/10.1093/brain/77.2.169>
11. Bushby KM. Diagnostic criteria for the limb-girdle muscular dystrophies: Report of the ENMC Consortium on Limb-Girdle Dystrophies. *Neuromuscul Disord*. 1995;5(1):71-4. [https://doi.org/10.1016/0960-8966\(93\)e0006-g](https://doi.org/10.1016/0960-8966(93)e0006-g)
12. Taghizadeh E, Rezaee M, Barreto GE, Sahebkar A. Prevalence, pathological mechanisms, and genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: A review. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):7874-84. <https://doi.org/10.1002/jcp.27907>

13. Harris E, Topf A, Barresi R, Hudson J, Powell H, Tellez J, et al. Exome sequences versus sequential gene testing in the UK highly specialised Service for Limb Girdle Muscular Dystrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12:151. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0699-9>
14. Straub V, Murphy A, Udd B; LGMD workshop study group. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies- Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28:702-10. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.05.007>
15. Porth C. *Essentials of pathophysiology: Concepts of altered health states.* China: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
16. Chae J, Minami N, Jin Y, Nakagawa M, Murayama K, Igarashi F, Nonaka I. Calpain 3 gene mutations: Genetic and clinico-pathologic findings in limb-girdle muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2001;11(6-7):547-55. [https://doi.org/10.1016/S0960-8966\(01\)00197-3](https://doi.org/10.1016/S0960-8966(01)00197-3)
17. Politano L, Nigro V, Passamano L, Petretta V, Comi LI, Papparella S, et al. Evaluation of cardiac and respiratory involvement in sarcoglycanopathies. *Neuromuscul Disord.* 2001; 11:178-85. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(00\)00174-7](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(00)00174-7)
18. Sarkozy A, Foley AR, Zambon AA, Bönnemann CG, Muntoni F. LAMA2-Related Dystrophies: Clinical Phenotypes, Disease Biomarkers, and Clinical Trial Readiness. *Front Mol Neurosci.* 2020; 13:123. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00123>
19. Narayanaswami P, Weiss M, Selcen D, David W, Raynor E, Carter G, et al. Evidence-based guideline summary: Diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies: Report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the practice issues review panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology.* 2014; 83:1453-63. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000892>
20. Kıyan, E. (2022). Nöromusküler hastalıkların değerlendirilmesinde solunum fonksiyon testleri. Saryal, S. & Yıldız, Ö. (Ed.), *Solunum Fonksiyon Testleri: Klinik Uygulamalar* (1. baskı, s. 39-43) içinde. Ankara: Türkiye Klinikleri.
21. American Academy of Neurology, & American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. (2014). Evidence-based guideline: Diagnosis and treatment of limb-girdle and distal muscular dystrophies. Retrieved from <https://www.aan.com/guidelines>
22. Paternostro-Sluga T, Grim-Stieger M, Posch M, Schuhfried O, Vacariu G, Mittermaier C, et al. Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy. *J Rehabil Med.* 2008; 40:665-71. <https://doi.org/10.2340/16501977-0235>

23. Florence JM, Pandya S, King WM, Robison JD, Baty J, Miller JP, et al. Intrarater reliability of manual muscle test (Medical Research Council scale) grades in Duchenne's muscular dystrophy. *Phys Ther.* 1992; 72:115-22;122-6. <https://doi.org/10.1093/ptj/72.2.115>
24. Toraman NF, Toraman M. *Muskuler Distrofilerde Değerlendirme*. Türkiye Alim Yayınları; 2016.
25. James MA. Use of the Medical Research Council muscle strength grading system in the upper extremity. *J Hand Surg Am.* 2007; 32:154-6. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2006.11.008>
26. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Han JJ, Escolar DM, Florence JM, et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study--a longitudinal investigation in the era of glucocorticoid therapy: Design of protocol and the methods used. *Muscle Nerve.* 2013; 48:32-54. <https://doi.org/10.1002/mus.23807>
27. Coratti G, Pane M, Brogna C, Ricotti V, Messina S, D'Amico A, et al. North Star Ambulatory Assessment changes in ambulant Duchenne boys amenable to skip exons 44, 45, 51, and 53: A 3 year follow up. *PLoS One.* 2021;16: e0253882. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253882>
28. Mazzone ES, Messina S, Vasco G, Main M, Eagle M, D'Amico A, et al. Reliability of the North Star Ambulatory Assessment in a multicentric setting. *Neuromuscul Disord.* 2009; 19:458-61. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2009.06.368>
29. James M, Mayhew A, Moat D, Eagle M. *North Star Assessment for Limb Girdle Type Muscular Dystrophies: Manual (Version 1.1)*. Newcastle, UK: John Walton Muscular Dystrophy Research Centre; 2020.
30. Mercuri E, Pichiecchio A, Allsop J, Messina S, Pane M, Muntoni F. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: Past, present, and future. *J Magn Reson Imaging.* 2007; 25:433-40. <https://doi.org/10.1002/jmri.20804>
31. Özcan E, Sanal HT. (2015). The Role of Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Musculoskeletal System. In: *Musculoskeletal Research and Basic Science*. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 183-95. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20777-3_11
32. Ten Dam L, van der Kooi AJ, Verhamme C, Wattjes MP, de Visser M. Muscle imaging in inherited and acquired muscle diseases. *Eur J Neurol.* 2016; 23:688-703. <https://doi.org/10.1111/ene.12984>
33. Warman-Chardon J, Diaz-Manera J, Tasca G, Straub V; MRI workshop study group. 247th ENMC International Workshop: Muscle magnetic resonance imaging- Implementing muscle MRI as a diagnostic tool for rare genetic myopathy cohorts. Hoofddorp, The Netherlands, September 2019. *Neuromuscul Disord.* 2020;30(11):938-47. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.08.360>

34. Angelini C, Fanin M, Menegazzo E, Freda MP, Duggan DJ, Hoffman EP. Homozygous alpha-sarcoglycan mutation in two siblings: One asymptomatic and one steroid-responsive mild limb-girdle muscular dystrophy patient. *Muscle Nerve*. 1998;21(6):769-75. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199806\)21:6<769:aid-mus9>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199806)21:6<769:aid-mus9>3.0.co;2-5)
35. Walter MC, Lochmüller H, Reilich P, Klopstock T, Huber R, Hartard M, et al. Creatine monohydrate in muscular dystrophies: A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Neurology*. 2000; 54:1848-50. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.9.1848>
36. Pozsgai E, Griffin D, Potter R, Sahenk Z, Lehman K, Rodino-Klapac LR, et al. Unmet needs and evolving treatment for limb girdle muscular dystrophies. *Neurodegener Dis Manag*. 2021; 11:411-29. <https://doi.org/10.2217/nmt-2020-0066>
37. Barp A, Laforet P, Bello L, Tasca G, Vissing J, Monforte M, et al. European muscle MRI study in limb girdle muscular dystrophy type R1/2A (LGMDR1/LGMD2A). *J Neurol*. 2020; 267:45-56. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09539-y>
38. Alonso-Pérez J, González-Quereda L, Bruno C, Panicucci C, Alavi A, Nafissi S, et al. Clinical and genetic spectrum of a large cohort of patients with δ -sarcoglycan muscular dystrophy. *Brain*. 2022; 145:596-606. <https://doi.org/10.1093/brain/awab301>
39. Vainzof M, Souza LS, Gurgel-Giannetti J, Zatz M. Sarcoglycanopathies: An update. *Neuromuscul Disord*. 2021; 31:1021-7. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.07.014>
40. Chung Tran N, Lien NTK, Ta TD, Nguyen VH, Tran HT, Van Tung N, et al. Novel mutations in the SGCA gene in unrelated Vietnamese patients with limb-girdle muscular dystrophies disease. *Front Genet*. 2023; 14:1248338. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1248338>
41. Alonso-Pérez J, González-Quereda L, Bello L, Guglieri M, Straub V, Gallano P, et al. New genotype-phenotype correlations in a large European cohort of patients with sarcoglycanopathy. *Brain*. 2020; 143:2696-708. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa228>
42. Guimarães-Costa R, Fernández-Eulate G, Wahbi K, Leturcq F, Malfatti E, Behin A, et al. Clinical correlations and long-term follow-up in 100 patients with sarcoglycanopathies. *Eur J Neurol*. 2021; 28:660-9. <https://doi.org/10.1111/ene.14592>
43. Vissing J, Barresi R, Witting N, Van Ghelue M, Gammelgaard L, Bindoff LA, et al. A heterozygous 21-bp deletion in CAPN3 causes dominantly inherited limb girdle muscular dystrophy. *Brain*. 2016; 139:2154-63. <https://doi.org/10.1093/brain/aww133>
44. Fardeau M, Hillaire D, Mignard C, Feingold N, Feingold J, Mignard D, et al. Juvenile limb-girdle muscular dystrophy. Clinical, histopathological and genetic data from a small community living in the Reunion Island. *Brain*. 1996; 119:295-308. <https://doi.org/10.1093/brain/119.1.295>

45. Magri F, Nigro V, Angelini C, Mongini T, Mora M, Moroni I, vd. The italian limb girdle muscular dystrophy registry: Relative frequency, clinical features, and differential diagnosis. *Muscle Nerve*. 01 Ocak 2017;55(1):55-68.
46. Geis T, Rödl T, Topaloğlu H, Balci-Hayta B, Hinreiner S, Müller-Felber W, et al. Clinical long-time course, novel mutations and genotype-phenotype correlation in a cohort of 27 families with POMT1-related disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14:179. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1119-0>
47. Haberlova J, Mitrović Z, Zarković K, Lovrić D, Barić V, Berlengi L, et al. Psycho-organic symptoms as early manifestation of adult onset POMT1-related limb girdle muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2014; 24:990-2. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.06.440>
48. National Center for Biotechnology Information (NCBI). (N.d.). *Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy type 2L (LGMDR12)*. MedGen UID: 370102. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/370102>
49. Soontrapa P, Liewluck T. Anoctamin 5 (ANO5) Muscle Disorders: A Narrative Review. *Genes (Basel)*. 2022; 13:1736. <https://doi.org/10.3390/genes13101736>
50. Hicks D, Sarkozy A, Muelas N, Köehler K, Huebner A, Hudson G, et al. A founder mutation in Anoctamin 5 is a major cause of limb-girdle muscular dystrophy. *Brain*. 2011; 134:171-82. <https://doi.org/10.1093/brain/awq294>
51. Harris E, McEntagart M, Topf A, Lochmüller H, Bushby K, Sewry C, et al. Clinical and neuroimaging findings in two brothers with limb girdle muscular dystrophy due to LAMA2 mutations. *Neuromuscul Disord*. 2017; 27:170-4. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.10.009>
52. Poudel BH, Fletcher S, Wilton SD, Aung-Htut M. Limb Girdle Muscular Dystrophy Type 2B (LGMD2B): Diagnosis and Therapeutic Possibilities. *Int J Mol Sci*. 2024; 25:5572. <https://doi.org/10.3390/ijms25115572>
53. Seguí F, Gonzalez-Quereda L, Sanchez A, Matas-García A, Garrabou G, Rodriguez MJ, et al. Anoctamin 5 (ANO5) muscular dystrophy-three different phenotypes and a new histological pattern. *Neurol Sci*. 2020; 41:2967-71. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04453-y>
54. Lin, F., Yang, K., Lin, X., Jin, M., Chen, L., Zheng, F.-Z., Qiu, L.-L., Ye, Z.-X., Chen, H.-Z., Lin, M.-T., Wang, N., & Wang, Z.-Q. (2023). Clinical features, imaging findings and molecular data of limb-girdle muscular dystrophies in a cohort of Chinese patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18, Article 356. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02782-8>