



YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

T.C.

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**12-60 AY ARASI DUCHENNE MUSKÜLER
DİSTROFİ'Lİ ÇOCUKLARDA ERKEN GELİŞİM
EVRELERİ ENVANTERİ İLE GELİŞİMİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MUZAFFER ENES PEHLİVAN

İSTANBUL-2024



T.C.

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**12-60 AY ARASI DUCHENNE MUSKÜLER
DİSTROFİ'Lİ ÇOCUKLARDA ERKEN GELİŞİM
EVRELERİ ENVANTERİ İLE GELİŞİMİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MUZAFFER ENES PEHLİVAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HALUK AYDIN TOPALOĞLU

İSTANBUL-2024

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	IV
TEŞEKKÜR SAYFASI.....	V
TABLolar LİSTESİ.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
GRAFİKLER LİSTESİ.....	IX
KISALTMALAR.....	X
ABSTRACT.....	XI
ÖZET.....	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Musküler Distrofi.....	4
2.1.1. Musküler Distrofilerin Kaslara Etkisi.....	4
2.1.2. Musküler Distrofiler Kimlerde Görülür?.....	5
2.1.3. Ayırıcı Tanı.....	6
2.1.4. Sınıflandırma.....	6
2.2. Duchenne Musküler Distrofisi.....	7
2.2.1. Genetik.....	7
2.2.2. Tanı.....	11
2.2.3. Tarama.....	13
2.2.4. Tedavi.....	13
2.3. Erken Gelişim Evreleri Envanteri (EGE).....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	20
3.1 İstatistiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR.....	22
4.1. Frekans Analizleri.....	22
4.2. Ki-Kare Analizleri.....	24
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇLAR.....	32
7. KAYNAKÇA.....	33
8. ERKEN GELİŞİM EVRELERİ ENVANTERİ ÖRNEK FORMU.....	40

BEYAN

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

Muzaffer Enes Pehlivan

TEŞEKKÜR SAYFASI

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, bana örnek olan ve aynı zamanda bu tezi hazırlama sürecimde beni yönlendiren, yol gösteren, kendisiyle çalışmaktan büyük gurur duyduğum Prof. Dr.Haluk TOPALOĞLU'na,

Eğitim sürecimde, gösterdikleri samimiyet ve öğretme arzusuyla eğitimime önemli katkıları olan, hekimlik bilgilerinden ve tecrübelerinden çokça yararlandığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum hocalarım Prof. Dr. Hülya ERCAN SARIÇOBAN, Prof. Dr. Filiz BAKAR, Prof. Dr. Meltem UĞRAŞ, Prof. Dr. Ruhan DÜŞÜNSEL, Prof. Dr. Ayça VİTRİNEL, Prof. Dr. Reha CENGİZLİER, Prof. Dr. Nevin YALMAN, Doç. Dr. Mustafa Asım YÖRÜK, Doç. Dr. Elif SAĞSAK, Doç.Dr. Belma Haliloğlu, Doç.Dr. Manolya KARA, Dr. Öğr. Üyesi Çetin TİMUR, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa BERBER'e,

Hem hekimliğe hem de hayata dair bana birçok şey öğreten, bilgi ve becerilerini benimle paylaşan, zorlu nöbetleri kolaylaştıran çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili uzmanlarım Dr. Öğr. Üyesi Seyhan Perihan ÇOBANOĞLU SAF, Dr. Öğr. Üyesi Endi ROMANO, Dr. Öğr. Üyesi Coşkun SAF, Dr. Öğr. Üyesi Burçin YORGANCI KALE, Uzm. Dr. Tuba GİRAY, Uzm. Dr. Fatma Tuba COŞKUN, Uzm. Dr. Çiğdem YANAR AYANOĞLU, Uzm. Dr. Fatma Tülin ARSLAN, Uzm. Dr. Büşra ÇAĞLAR, Uzm. Dr. Erdem TOPRAK, Uzm. Dr. Ezgi Gökçe ERASLAN, Uzm. Dr. Bilge ATLI, Uzm. Dr. İlksen YALÇINOĞLU ve Uzm. Dr. İsmet DÜŞMEZ'e,

Zorlu uzmanlık eğitimi sürecimi kolaylaştıran, gerektiğinde yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan zevk aldığım, başta sevgili eşkıdemim Dr. Duygu YILMAZ olmak üzere Dr. Beste YÜKSEL SAÇLI, Dr. Aslıhan DAĞDEVİREN ERCAN, Dr. Ali Zeki BEDİR, Dr. Fatoş GENÇ SAĞIROĞLU ve diğer asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım bütün hemşirelerimize, sekreterlerimize ve yardımcı sağlık personellerine,

Benim yetişmemde ve bugünlere gelmemde karşılığını ödeyemeyeceğim çok büyük emekleri olan, beni hep destekleyen, bana örnek bir hekim olan canım anneme, babama ve sevgili kardeşlerime,

Sayesinde çeşitli zorlukların üstesinden gelebildiğim, iyi günde ve kötü günde sürekli yanımda olan, sevgisini ve desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen canımdan çok sevdiğim biricik eşim Kübra SEVİM PEHLİVAN'a sonsuz teşekkürler ederim.



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Çalışmaya katılan hastaların, anne ve babalarının yaş ortalamaları ve akrabalık durumları	22
Tablo 2: Hastaların tanı yöntemi ve tespit edilen mutasyonları çeşidi.....	23
Tablo 3: Çalışmadaki tüm hastaların gelişim basamaklarındaki başarı oranı	24
Tablo 4: Gen Aralığı İle Akraba Evliliği Ve Mutasyon Çeşidinin Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi	25
Tablo 5: Gen aralığı ile gelişim basamaklarındaki başarı arasındaki ilişkiye ait ki-kare analizi.....	27

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Distrofin-glikoprotein kompleksi	5
Şekil 2. Distrofin geninin genetik dağılımı	9
Şekil 3. Farklı genomik delesyonların distrofin geninin okuma çerçevesi üzerine etkileri	10
Şekil 4. Gower's belirtisi.....	11



GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Çalışmadaki tüm hastaların mutasyon çeşitleri sıklığı.....	23
Grafik 2: Gen Aralığı ile Mutasyon Çeşidinin Arasındaki İlişkiye Ait Grafik.....	25
Grafik 3: Ekzon 45 öncesi ve sonrasındaki mutasyonlara sahip hastaların gelişim basamaklarındaki başarısız olma oranı	27



KISALTMALAR

DMD: Duchenne Musküler Distrofisi

BMD: Becker Musküler Distrofisi

ASQ-3: Ages And Stages Questionnaire-3

EGE: Erken Gelişim Evreleri Envanteri

CK: Kreatin Kinaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

MLPA: Multipleks Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu

aCGH: Array Karşılaştırmalı Genom Hibridizasyonu

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

ASO: Antisens Oligonükleotitler

mRNA: Messenger Ribonükleik Asit

FDA: Food And Drug Administration

SD: Standard Deviation

KAEK: Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BGOF: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

IQ: Intelligence Quotient

PARS-III: Personal Adjustment and Role Skills Scale

ABSTRACT

AIM: Duchenne Muscular Dystrophy is a neuromuscular disease that develops due to mutations in the dystrophin gene, is inherited as an X-linked recessive, progresses with progressive muscle weakness and can cause death due to heart and respiratory failure at an early age. It has been shown that this disease can also cause many neuropsychiatric disorders. Our aim in this study is to evaluate whether the developmental disorders in these patients are related to their genotypes.

Materials and Methods: In this study, Ages and Stages Questionnaire, a developmental screening test that has been validated in Turkey, was used to evaluate patients for developmental disorders. This inventory consists of 5 main headings with 6-7 questions in each section, where communication, gross motor, fine motor, problem solving and personal-social development are evaluated. The patients were scored according to the answers received from their caregivers, and their development was evaluated as normal or retarded according to the separate cut-off score of each section. Mean, standard deviation, median, lowest, highest, frequency and ratio values were used in the descriptive statistics of the data. The distribution of variables was measured with the Kolmogorov-Smirnov test. Mann-Whitney U test was used to analyze quantitative independent data. Chi-square test was used in the analysis of qualitative independent data, and Fisher test was used when chi-square test conditions were not met. SPSS 28.0 program was used in the analysis.

Results: 59 male DMD patients were included in our study. The average age of the patients participating in the study was 40.6 ± 12.5 (12-60 months) months. The parents of 94.9% of the patients were not related. When we look at genetic tests, 88.1% were diagnosed with the Multiplex Ligation-Based Probe Amplification (MLPA) method, 8.5% were diagnosed with Next Generation Sequencing, and 3.4% were diagnosed with Sanger Sequence Analysis. While deletion was detected in 76.3% of these patients, duplication was detected in 10.2%, missense point mutation was detected in 10.2%, and nonsense point mutation was detected in 3.4%.

Among all patients, it was observed that 33.9% of the patients failed the test in the communication area, 54.2% in the gross motor area, 33.9% in the fine motor area, 32.2% in the problem solving area, and 27.1% in the personal-social area.

It was observed that the rate of patients with pre-exon 45 mutations was 26.9% in the communication domain, 46.2% in the gross motor domain, 26.9% in the fine motor domain, 26.9% in the problem solving domain, and 30.8% in the personal-social domain.

It was observed that the rate of patients with exon 45 and later mutations was 39.4% in the communication area, 60.6% in the gross motor area, 39.4% in the fine motor area, 36.4% in the problem solving area, and 24.2% in the personal-social area.

When we compared the patients with pre-Exon 45 and post-Exon 45 mutations in terms of development, there was no statistically significant difference.

Conclusion: DMD patients are in a more developmentally risky position than the normal population. The development of all DMD patients should be monitored more closely, regardless of the location of the mutation in the dystrophin gene. At the same time, DMD disease should definitely be considered in children who are behind in their developmental stages.

Key Words: Duchenne, Development, Dystrophin, Mutation



ÖZET

Giriş ve Amaç: Duchenne Musküler Distrofisi, distrofin genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişen, X'e bağlı resesif olarak kalıtım gösteren, progresif kas güçsüzlüğü ile seyredip erken yaşlarda kalp ve solunum yetersizliği nedeniyle ölüme sebep olabilen nöromusküler bir hastalıktır. Bu hastalığın birçok nöropsikiyatrik bozukluklara da yol açabileceği gösterilmiştir. Bizim bu çalışmadaki amacımız, bu hastalardaki gelişimsel bozuklukların genotipleriyle ilişkisinin olup olmadığını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, hastaların gelişimsel bozukluklar açısından değerlendirmek amacıyla Türkiye'de de geçerliliği gösterilmiş bir gelişimsel tarama testi olan Erken Gelişim Evreleri Envanteri kullanıldı. Bu envanter, iletişim, kaba motor, ince motor, problem çözme ve kişisel-sosyal gelişimin değerlendirildiği, her bölümde 6-7 soru olan 5 ana başlıktan oluşmaktadır. Hastaların bakım verenlerinden alınan cevaplara göre puanlandırılıp, her bölümün ayrı kesim puanına göre gelişiminin normal veya geri olduğu değerlendirilmiştir. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza 59 tane erkek DMD hastası dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $40,6 \pm 12,5$ (12-60 ay) aylıktı. Hastaların %94,9'unun ebeveynlerinin arasında akrabalık yoktu. Genetik testlerine baktığımızda, %88,1'i Multipleks Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu (MLPA) yöntemiyle tanı alırken, %8,5'u Yeni Nesil Dizileme, %3,4'ü Sanger Dizi Analizi ile tanı aldı. Bu hastaların %76,3'ünde delesyon saptanırken, %10,2

duplikasyon, %10,2 missense nokta mutasyonu, %3,4'ünde nonsense nokta mutasyonu saptandı.

Tüm hastalar arasında iletişim alanında %33,9, kaba motor alanında %54,2, ince motor alanında %33,9, problem çözme alanında %32,2, kişisel-sosyal alanında %27,1 oranında hastaların testten başarısız olduğu görüldü.

Ekzon 45 öncesi mutasyonları olan hastaların iletişim alanında %26,9, kaba motor alanında %46,2 ince motor alanında %26,9, problem çözme alanında %26,9, kişisel-sosyal alanında %30,8 oranında kaldığı görüldü.

Ekzon 45 ve sonrası mutasyonları olan hastaların iletişim alanında %39,4, kaba motor alanında %60,6, ince motor alanında %39,4, problem çözme alanında %36,4, kişisel-sosyal alanında %24,2 oranında kaldığı görüldü.

Ekzon 45 öncesi ve Ekzon 45 sonrası mutasyonları olan hastaları gelişimsel açıdan karşılaştırdığımızda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözükmedi.

Sonuç: DMD hastaları, normal popülasyona göre gelişimsel açıdan daha riskli bir konumda bulunmaktadır. Distrofin genindeki mutasyonun yerine bakılmaksızın tüm DMD hastalarının gelişimi daha yakından izlenmelidir. Aynı zamanda gelişim basamaklarında geriden gelen çocuklarda ise DMD hastalığı da mutlaka akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Duchenne, Gelişim, Distrofin, Mutasyon

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Duchenne Musküler Distrofisi (DMD), 5.000-6.000 canlı erkek doğumda 1'i etkileyen X'e bağlı resesif kalıtım ile aktarılan, ilerleyici kas güçsüzlüğü ve kas kütlesinde azalmaya neden olan genetik bir hastalıktır. (1)(2)(3)

Bu hastalık, özellikle erkek çocukları etkileyen ve yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen bir durumdur. DMD, dünya genelinde yaygın olarak görülen nadir hastalıklardan biridir ve genellikle çocukluk döneminde belirtilerini gösterir.

DMD'nin ilk belirtileri genellikle 2-4 yaşları arasında görülür ve hastalık ilerledikçe semptomlar şiddetlenir. En belirgin belirti, proksimal kas gruplarında zayıflık ve kas kaybıdır. Hastalığın ilerleyen evrelerinde, yürüme güçlüğü, topallama, düşme sıklığı ve pelvik kaslarda zayıflık gibi semptomlar gözlemlenir. Hastaların çoğu 10-12 yaşlarında kendi başlarına yürüyemez hale gelir ve tekerlekli sandalye kullanmaya başlarlar ve 20 yaş civarına geldiğinde destekli ventilasyona ihtiyaç duyarlar. Verilebilecek en uygun bakım ile bile, DMD'li hastaların çoğunun 20 ila 40 yaşları arasında kalp ve/veya solunum yetmezliğine bağlı hayatını kaybetmesi beklenir. (4)

DMD'li hastalarda fizik muayenede gecikmiş motor gelişim basamakları, kaslarda zayıflık, hipertrofik gastrokinemius kası ve Gowers belirtisi ile başvuran genç erkeklerde (2-6 yaş arası) DMD'den şüphelenilmelidir. DMD'li hastaların bazılarında başvuru anında kognitif bozukluk vardır ve konuşmada gecikme sık görülür; bu nedenle, bu bulgular da DMD şüphesini uyandırmalıdır. Bu hastalarda başta kreatinin kinaz olmak üzere alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve laktat dehidrogenaz değerlerinde yükseklik görülür. Kesin tanı ise genetik tanı testi ile konulur.

Duchenne Musküler Distrofisi, X kromozomu üzerindeki DMD genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Bu gen, distrofin adı verilen bir proteinin üretiminden sorumludur. Distrofin, kas hücrelerinin zarını güçlendirir ve kas liflerinin normal fonksiyonunu sağlar. DMD genindeki mutasyonlar, distrofin proteininin eksik veya işlevsiz olmasına neden olur, bu da kas hücrelerinin zayıflamasına ve tahrip olmasına yol açar. DMD'deki mutasyonlar, daha geç başlayan ve DMD'den daha yavaş ilerleyen daha hafif bir hastalık olan Becker kas distrofisine (BMD) de neden olabilir.

DMD veya BMD'li hastalarda binlerce farklı mutasyon bulunmuştur. (5)(6) DMD'li hastalardaki mutasyonların yaklaşık %60-70'i delesyon, %5-15'i duplikasyon ve %20'si nokta mutasyonları, küçük delesyonlar veya eklemelerdir. (5)(7)

Buna karşılık, BMD'li hastalarda mutasyonların %60-70'i delesyon, %20'si duplikasyon ve %5-10'u nokta mutasyonları, küçük delesyonlar veya insersiyonlardır. (5)(8)(9)

Her hastalıkta olduğu gibi DMD hastalığının da tanısının erken konulabilmesi hastalar için büyük önem arz etmekte ve hastalığın seyrini etkilemektedir. Özellikle hastalıktan şüphelenildikten sonra istenilecek gen tetkiki hastalığın prognozu ve oluşabilecek semptomlar hakkında fikir vermektedir.

DMD hastalığına sebep olan distrofin geni 79 ekzon ve 7 tane promoterdan oluşmaktadır. Bunların her biri dokularda farklı etki gösteren protein izoformları üretir. Genin 5' ucunda olan (ekzon 1-31) mutasyonlar, iskelet kası, kalp kası, korteksteki nöronlar ve serebellar Purkinje hücrelerini etkileyen en uzun 3 izoformu (Dp247M, Dp247C ve Dp427P) etkiler.

Ekzon 31 ve 44 arasındaki mutasyonlar, uzun izoformlardaki mutasyonlara ek olarak Dp260'ı da etkileyecektir. (Çoğunlukla retinada ifade edilir); ekzon 45 ve 62 arasındaki mutasyonlar ayrıca hem Dp140'ı (beyinde ve böbreklerde) hem de Dp116'yı (Schwann

hücrelerinde) etkileyecektir; ekzon 63'ün aşağısındaki nadir mutasyonlar, en kısa Dp71 (beyinde en çok ifade edilen izoform) dahil olmak üzere tüm distrofin ürünlerini etkileyecektir. (10)

Distrofin izoformlarının beyindeki rolü büyük ölçüde belirsizliğini korumakla birlikte, beyin distrofin eksikliğinden etkilendiği kabul edilmektedir.

Bu tez çalışmasında, farklı gen bölgelerindeki distrofin mutasyonlarının hastanın gelişim basamaklarını etkileme derecesini inceledik. Bunu değerlendirmek için dünyada geçerliliği kanıtlanmış, orijinal hali “Ages And Stages Questionnaires-3 (ASQ-3)” olan gelişimsel tarama testinin Türkçe’ye çevirilmiş formu olan Erken Gelişim Evreleri Envanteri (EGE)’ni kullandık. Yeditepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nöroloji polikliniğine gelen DMD hastalarının iletişim, kaba motor, ince motor, problem çözme ve kişisel-sosyal ana başlıkları halinde gelişimini yüz yüze veya telefonla konuşarak değerlendirdik. Çalışma sonunda elde edilecek sonuçlarla birlikte distrofin proteinin genetiği ve hastalığın prognozu hakkında daha fazla bilgi sahibi olarak literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Musküler Distrofi

Musküler distrofisi, iskelet kaslarındaki proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşan ve bu kasların progresif zayıflamasına ve dejenerasyonuna neden olan yaklaşık 30'dan fazla hastalık grubunu kapsar. (11) Bu gruptaki hastaların semptomlarının şikâyeti hastalığın başlangıç yaşına, etkilenme şiddetine ve etkilenen kasların çeşidine göre değişkenlik gösterir. Bu kasların zamanla zayıflaması hastalığın ilerlemesine sebep olur ve birçok hasta zamanla yürüme yetisini kaybeder. Bazı musküler distrofiler ise iskelet kası dışında; kalp, gastrointestinal sistem, gözler, beyin ve diğer organlarda bulunan kasları da etkileyebilir.

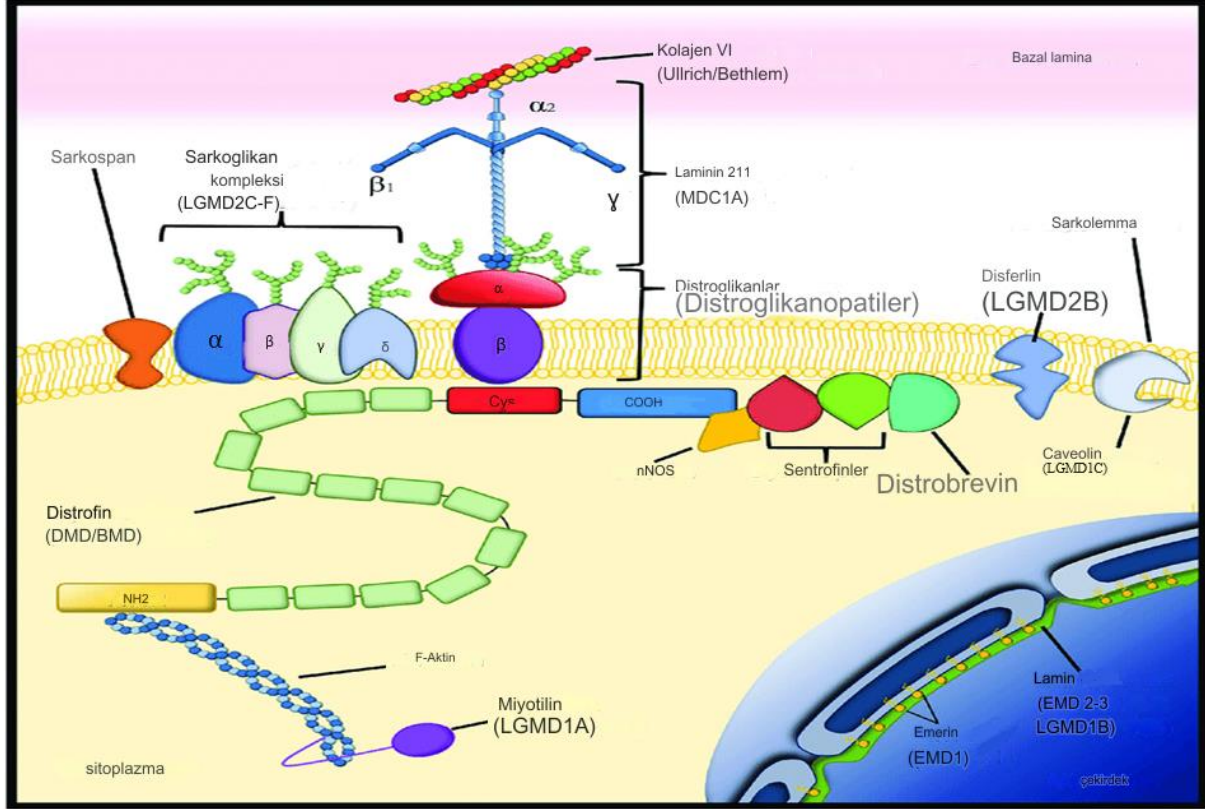
2.1.1. Musküler Distrofilerin Kaslara Etkisi

İnsan vücudundaki kaslar binlerce kas lifinden meydana gelir. Her bir lif, aslında, gelişim sırasında bir araya gelmiş ve bir dış zar tarafından kaplanmış bir dizi hücredir. Kasları oluşturan kas lifleri, bağ dokusu ile birbirine bağlanır.

Beyinden spinal kord ve periferik sinirler aracılığıyla nöromusküler bileşkeye gönderilen sinyaller nedeniyle kaslar aktive olur. Asetilkolin salınmasıyla kasın kasılma süreci tetiklenir.

Kas liflerinde bulunan membranlar distrofin-glikoprotein kompleksi adı verilen bir grup protein yapı içerirler (**Şekil-1**). Bu kompleks kas lifleri kasıldığında ve gevşediğinde meydana gelebilecek hasarı engeller. Bu bölge hasar gördüğünde kas lifleri kreatinin kinazı sızdırmaya başlar. Kreatinin kinaz, kas kontraksiyonları için gerekli olan enerjiyi üreten kimyasal reaksiyonlarda kullanıldığından dolayı etkilenen kas lifleri zamanla bu hasara bağlı olarak ölmeye başlar ve progresif kas dejenerasyonuna yol açar.

Musküler distrofiler, çeşitli vücut dokularını ve organlarını etkileyebilmesine rağmen, en belirgin şekilde kas liflerinin bütünlüğünü etkiler. Ayrıca, genel kas kuvveti ve tendon refleksleri, kasın bağ dokusu ve yağ ile yer değiştirmesi nedeniyle genellikle azalır veya kaybolur.



Şekil 1. Distrofin-glikoprotein kompleksi

2.1.2. Musküler Distrofiler Kimlerde Görülür?

Musküler distrofiler, dünyanın her yerinde görülebilir ve tüm ırkları etkiler. İnsidansı hastalığın formuna göre değişebilmektedir. Belirli ülkelerde ve bölgelerde bazı musküler distrofi tipleri daha yaygın olarak gözlenir. Musküler distrofilerin çoğu ailesel olup ailede hastalık öyküsü gözlenir. Ebeveynlerde mutasyon gözlenmeyip spontan oluşan mutasyonlar da gerçekleşebilmektedir.

Bütün musküler distrofiler kalıtsaldır ve hepsinde mutasyona uğramış gen bölgeleri vardır. Bu mutasyonlar üretilen proteinin yanlış üretilmesine, eksik üretilmesine veya bazen hiç üretilmemesine sebep olabilir. Musküler distrofiler, otozomal resesif, otozomal dominant ve X-e bağlı resesif geçiş olmak üzere 3 çeşit genetik yolla aktarılabilir.

2.1.3. Ayırıcı Tanı

İnsanlarda kasları, sinirleri ve nöromusküler bileşkeyi etkileyen birçok başka kalıtsal rahatsızlıklar vardır. Konjenital miyopati, spinal musküler atrofi ve konjenital miyastenik sendromlar, musküler distrofilerin bazı formlarıyla benzer semptomlar üretebilir ancak bu hastalıklar farklı genetik defektlere bağlı olarak oluşurlar.

Birden fazla nöromusküler hastalık ile benzer semptomların görülmesi ve ailesinde musküler distrofi görülmemesi, sporadik vakalarda musküler distrofi tanısını koymayı zorlaştırır. Bazı hastalar musküler distrofisi belirtileri gösterirken tanımlanmış mutasyonlardan hiçbirini taşıyamamaları da tanının gecikmesine neden olabilir.

2.1.4. Sınıflandırma

Kas distrofileri, dokuz ana gruptan oluşmaktadır. Bu hastalıklar, kas zayıflığının kapsamı ve dağılımına, semptomların başlangıç yaşına, ilerleme hızına, semptomların şiddetine, aile öyküsüne göre sınıflandırılır. Hastalıklar, bu sınıflandırmalara göre değişmekle birlikte bütün musküler distrofiler ortak olarak ilerleyici kas yıkımına sebep olur. Bu dokuz ana grubu oluşturan hastalıklar; Duchenne musküler distrofisi, Becker musküler distrofisi, konjenital musküler distrofi, distal musküler distrofi, Emery-Dreifuss musküler distrofisi, fasioscapulohumeral musküler distrofi, limb-girdle musküler distrofi, myotonik distrofi, okülofaringeal musküler distrofi olarak sıralanmaktadır. Bu hastalıklar arasında insidansı en sık olan Duchenne musküler distrofisidir.

2.2.Duchenne Musküler Distrofisi

Duchenne musküler distrofisi dünya çapında 5000-6000 erkek doğumdan 1'ini etkileyen en yaygın nöromusküler hastalıktır. X kromozomu üzerindeki distrofin genindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve yenidoğan döneminde klinik bulgusu yoktur. Tanı anındaki ortalama yaş genellikle semptomların ilk ortaya çıktığı 2-4 yaş arasındadır. Hastalık ilerleyici kas yıkımıyla seyrederek ve hastalar genellikle 10 yaşına kadar tekerlekli sandalyeye muhtaç olurlar. Kortikosteroid tedavisi ve ileri solunum desteği gibi daha gelişmiş tıbbi bakım verilerek bu hastalarda yaşam beklentisi büyük ölçüde artırılmasına rağmen kardiyak ve solunum sistemine yönelik komplikasyonlarla hastalar 20 yaşlarına doğru hayatını kaybetmektedir. (1)(2)(3)

2.2.1. Genetik

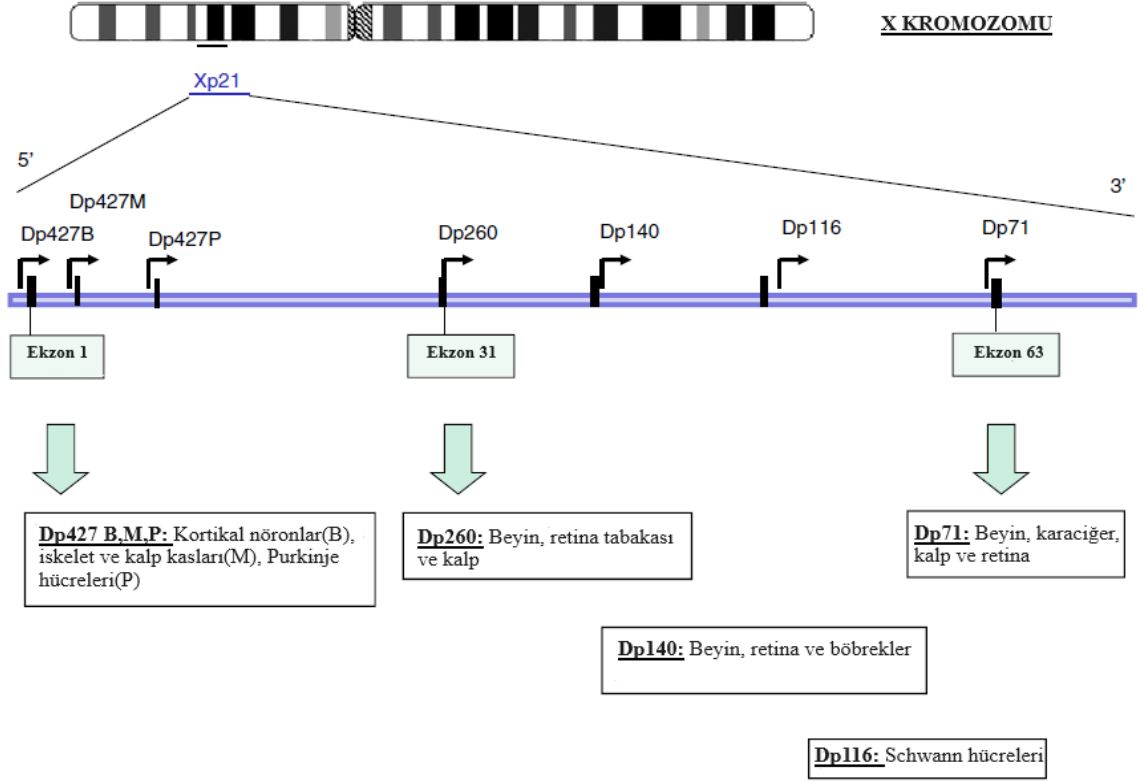
Distrofin geni, insanlarda genomundaki en büyük protein kodlayan gen özelliğini taşımaktadır. Bu gen, toplam insan genomunun yaklaşık %0,1'ine veya tüm X kromozomunun yaklaşık %1,5'ine karşılık gelen yaklaşık 2.6 milyonun üzerinde baz çiftini kapsamaktadır. Distrofin geninin %99'u intronlardan meydana gelmektedir ve kodlama dizisi birinci ekzona bağlı 7 promotör dahil toplamda 86 ekzon içerir.

2.2.1.1.Distrofinin Uzun İzofomları

Distrofin proteini, kalp ve iskelet kasının (sarkolemma) plazma zarı ile ilişkilidir ve sarkolemmadaki ana rolü, distrofin-glikoprotein kompleksinde bir araya getirilmiş zar proteinleri (sarkoglikan, distroglikanlar, sintrofin ve distrobrevin kompleksleri) ile etkileşime girmektir. Bu kompleks, sarkolemma boyunca bir köprü oluşturur ve hücre dışı matrisin bazal laminasını iç hücre iskeletine esnek bir şekilde bağlar. Ayrıca distrofin, F-aktin'e bağlanarak sarkomerik ağ ile etkileşime girer. (12)(13)

Distrofin-glikoprotein kompleksinin ana rollerinden biri, sarkolemmayı stabilize etmek ve kas liflerini uzun süreli kasılmanın neden olduğu hasar ve nekrozdan korumaktır. (12) (14)(15)(16) Distrofin-glikoprotein kompleksinin sarkolemmadaki rolünü destekleyen bu proteinlerin birkaçını kodlayan genlerdeki mutasyonlar, çeşitli tipte kas distrofilerine neden olur. (17)(18)(19)

Distrofin geninin 5' ucundaki mutasyonlar (1-31. ekzonlardan gelen mutasyonlar) sırasıyla iskelet ve kalp kaslarında, korteksteeki nöronlarda ve serebellar purkinje hücrelerinde ifade edilen en uzun üç izoformu (Dp427M, Dp427C ve Dp427P) etkiler. Bununla birlikte, gen boyunca ilerleyen mutasyonlar giderek daha fazla izoformu etkilemektedir. Ekzon 31 ve 44 arasındaki mutasyonlar, uzun izoformların ekspresyonunu bozmanın yanı sıra Dp260'ı da (çoğunlukla retinada eksprese edilir) bozacaktır. Ekzon 45 ve 62 arasındaki mutasyonlar ayrıca hem Dp140'ı (beyinde ve böbreklerde ifade edilir) hem de Dp116'yı (Schwann hücrelerinde ifade edilir) etkiler; ekzon 63'ün aşağısındaki nadir mutasyonlar ise en kısa Dp71 (en bol beyin izoformu) dahil olmak üzere tüm distrofin ürünlerini etkileyecektir. (10) **(Şekil-2)**



Şekil 2. Distrofin geninin genetik dağılımı (10)

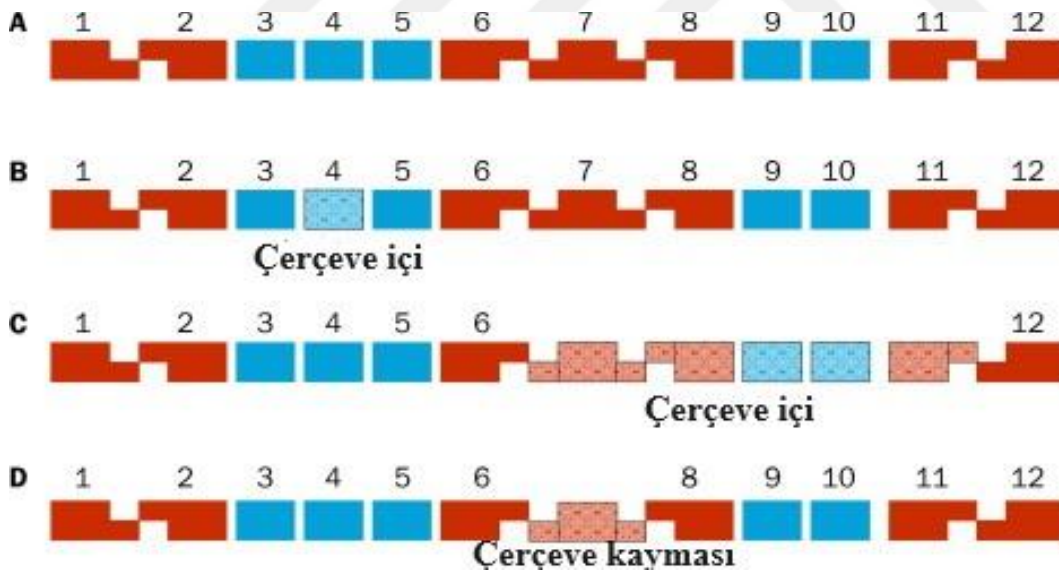
2.2.1.2. Distrofinin Kısa İzofomları

Distrofin geni, aktin bağlama terminali olmayan ancak distroglikan, distrobrevin ve sintrofin için bağlanma bölgelerini içeren sistein açısından zengin ve karboksi-terminal bölgeleri olan daha kısa distrofin proteinleri üreten en az dört dahili promotöre sahiptir. Bu dahili promotörler, 260 kDa (Dp260), 140 kDa (Dp140), 116 kDa (Dp116) ve 71 kDa (Dp71)'ın protein ürünlerini üretmek için 30, 45, 56 ve 63. ekzonlarına bağlanan bir birinci ekzon kullanır. Dp260 retinada yüksek konsantrasyonlarda, Dp140 beyin, retina ve böbrek dokularında ifade edilirken Dp116 ise sadece yetişkin periferik sinirlerde ifade edilir.(20)(21)(22)(23) Dp71 beyin, retina, böbrek, karaciğer ve akciğer gibi çoğu kas dışı dokuda saptanır ve iskelet kasında değil kalpte bulunur. (24)

2.2.1.3.Distrofin Genindeki Mutasyonlar

Distrofindeki en yaygın değişiklikler, distrofin mutasyonlarının %65'ini oluşturan intragenik delesyonlardır. Duplikasyonların sıklığı ise %5 ila %15 arasında değişebilir. Delesyonlar ve daha nadiren duplikasyonlar, distrofin geninin hemen hemen her yerinde meydana gelebilir. Geri kalan vakalarda ise nokta mutasyonları izlenebilir.

Delesyonun boyutu ile ortaya çıkan klinik hastalık arasında basit bir ilişki gözlenmez. Örneğin, ekzon 4 gibi küçük ekzonların silinmesi tipik olarak klasik DMD ile sonuçlanır ancak genin yaklaşık %50'sini içeren büyük delesyonların BMD kliniğı gösterdiği belirtilmiştir. (25)(26)(27) Bu nedenle fenotip üzerindeki etkiler, bir delesyonun veya duplikasyonun kapsamına değil, çerçeve kayması olup olmamasına bağlıdır. (Şekil-3)

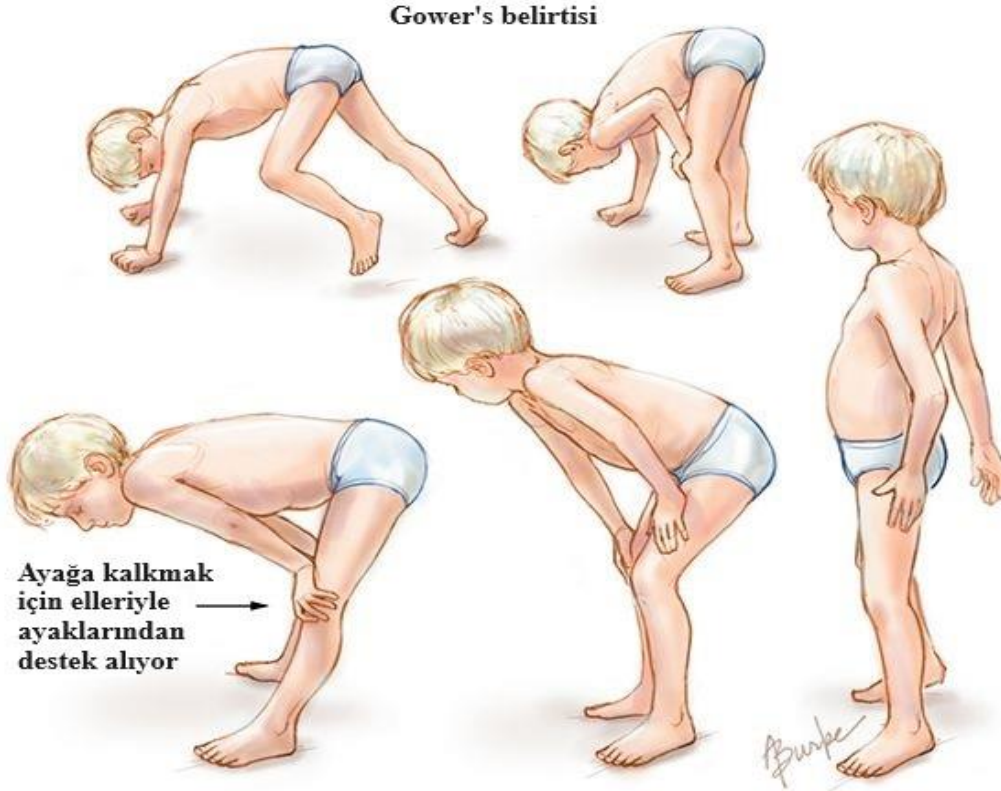


Şekil 3. Farklı genomik delesyonların distrofin geninin okuma çerçevesi üzerine etkileri

Ekzon 4 (B) ve ekzon 7-11'in (C) çıkarılması, açık okuma çerçevesini korur. Ekzon 7'nin silinmesi, çerçeve kaymasına yol açar. (28)

2.2.2. Tanı

Bilinen bir risk faktörü yoksa hasta yürümeye başlayana kadar DMD hastalığından genellikle şüphelenilmez, ortalama 2-4 yaşları arasında tanı alırlar. Gecikmiş yürüme başlangıcı, sık düşme, yerden kalkmada zorluk, baldır kaslarında büyüme ilk başvuru şikayetleri olabilir. Fizik muayenede, gastrokinemius kasında psödohipertrofi, Gower's belirtisi, lomber lordoz, skolyoz, aşil tendonunda kısalığa bağlı parmak ucunda yürüme, kardiyak üfürüm olabilir. (Şekil-4). DMD'li hastaların %30'unda başvuru anında kognitif bozukluk vardır ve konuşmada gecikme sık görülür; bu nedenle, bu bulgular da DMD şüphesini uyandırmalıdır. (29) DMD'den şüphelenilen hastalarda tanıyı kesinleştirmek amacıyla ileri tetkikler yapılmalıdır.



Şekil 4. Gower's belirtisi

2.2.2.1.Laboratuvar

DMD semptomları olan erkek çocuklarda ilk bakılacak testlerden biri plazma kreatin kinaz(CK) seviyesidir. Bu hastalarda doğumdan itibaren CK yükselmesi başlar ve tanı anında yüksek değerler görülür. DMD'li hastalarda devam eden kas hasarı ve bu enzimlerin iskelet kasında yüksek ekspresyonu nedeniyle plazma aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminaz (ALT) seviyeleri de belirgin bir şekilde artmıştır; ancak, CK seviyeleri kas hasarının daha spesifik bir belirteci olduğundan, AST ve ALT seviyeleri genellikle DMD'den şüphelenilen hastalarda standart bir teşhis çalışmasının parçası olarak değerlendirilmez. Semptomları fark edilmeyen veya hafif semptomları olan bazı hastalar tesadüfi olarak ALT-AST yüksekliği ile tanı alabilir.

2.2.2.2.Genetik Testler

Yüksek CK seviyeleri ve DMD semptomları olan ve DMD'den şüphelenilen hastalarda tanıyı doğrulamak için DMD mutasyonunu tanımlamak çok önemlidir. (30) Aynı zamanda, DMD mutasyonunun tanımlanması annenin taşıyıcı analizine, ailenin genetik danışmanlık almasına, multidisipliner olarak hastanın değerlendirilmeye başlanmasına ve son yıllarda mutasyona özgü uygulanabilen tedavileri alabilmesine olanak sağlar. (31)

Genetik tanıyı koymak için ilk olarak 79 DMD ekzonunun varlığı, genel olarak multipleks ligasyona bağlı prob amplifikasyonu (MLPA) veya array karşılaştırmalı genom hibridizasyonu (aCGH) kullanılarak değerlendirilir. Hastaların yaklaşık %75'inde DMD delesyonları veya duplikasyonları bulunduğu (5), MLPA veya aCGH çoğu hastada neden olan mutasyonu tespit edebilmektedir. MLPA tek bir ekzon delesyonu tanımlarsa, problemlerden birinin küçük bir mutasyon nedeniyle bağlanamadığını ekarte etmek için bu bulguyu ikincil bir testle doğrulamak önemlidir. MLPA veya aCGH'nin bir mutasyonu tanımlayamadığı durumlarda, 79 ekzonun ve komşu intronik bölgelerin her birinin dizilendiği Sanger dizileme

kullanılarak küçük mutasyon analizi gerekir. Bu yeni nesil dizileme ile DMD'ye neden olan mutasyonların yaklaşık %25'ini oluşturan nokta mutasyonlar, insersiyonlar ve küçük delesyon ve duplikasyonlar tespit edilebilir. MLPA, aCGH veya Sanger dizileme analizi kullanılarak hiçbir mutasyon saptanmadığı zamanlarda kas biyopsisi düşünülebilir. Kas biyopsisinin amacı distrofinin uygun şekilde lokalize olup olmadığını, azalmış sayıda veya değişmiş boyutlarda olup olmadığını değerlendirmektir.

2.2.3. Tarama

Yenidoğan döneminde topuk kanından plazma CK seviyelerinin ölçülmesi mümkündür ve DMD yenidoğan taraması için kullanılabilir ancak tanıyı doğrulamak için genetik test yapılmalıdır. (1)(32)(33) Çünkü CK yüksekliği yalnızca DMD değil diğer kas hastalıklarını(BMD, limb-girdle hastalığı ve konjenital musküler distrofiler) da tanımlayabilir. (34)

Ancak günümüzde DMD hastalığının taraması bazı ülkelerde yapılan pilot çalışmalar dışında benimsenmemiştir. Bunun nedeni neonatal taramanın amacının erken dönemde fark edilip verilecek tedavinin sonucu önemli derecede etkilediği hastalıklarda kullanılmasıdır. DMD hastalığı bu kriterlere uymadığından dolayı tarama programlarına alınmamıştır ancak son zamanlarda geliştirilen ekzon skipping tedavilerinin erken tanının, hastalığın erken yönetim ve müdahalesine katkıda bulunabileceğini desteklemektedir. Ayrıca, hastalığın erken tanısı, aileye erken genetik danışmanlık vererek tekrarlayan DMD'li çocuk doğurma riskini sınırlandırmaktadır.

2.2.4. Tedavi

Son yıllarda genetik hastalıkların tedavileri alanındaki gelişmeler hız kazanmıştır. DMD hastalığında ise tedaviye yönelik ekzon atlama çalışmaları devam etmektedir. Bununla birlikte, hastalığın semptomlarını azaltmaya yönelik yapılan multidisipliner yaklaşımlar hastanın yaşam

kalitesini artırabilir. (35) (36)(37) Çeşitli bölümlerdeki uzman doktorlara ek olarak hemşireler, fizyoterapistler, konuşma terapistleri, diyetisyenler, psikologlar hastanın hayatını kolaylaştırmak ve şikayetlerini azaltmak için ortak çalışmalıdır. DMD hastalarının bakımıyla ilgili henüz net bir rehber olmamakla birlikte alanında uzman kişiler tarafından verilen tavsiyeler bir rehber olarak görülmektedir. (38)(39)(40) Ancak her hastanın yönetimi hastanın bireysel ihtiyaçlarına ve tercihlerine göre düzenlenmelidir.

2.2.4.1.Solunum Sistemi Problemleri

DMD'li hastalar için geliştirilmiş solunum bakımı, hastanın yaşam beklentisini belirgin bir şekilde artırmıştır. (41)(42) Hastanın tanı aldığı andan itibaren yılda bir defa ve yürüme yetisini kaybettikten sonra ise 6 ayda bir olmak üzere solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir. Ayrıca solunum sistemi problemi olanlarda mekanik destekli öksürük ve mekanik ventilasyon sağlanabilir. (43) Sabah baş ağrıları, yorgunluk, anoreksiya ve sık gece uyanmaları gibi nokturnal hipoventilasyon semptomları olanlarda sorunu belirlemek ve tedavi etmek amacıyla uyku çalışmaları yapılmalıdır. (39)

2.2.4.2.Kardiyak Problemler

DMD'de kardiyak tutulum, konjestif kalp yetmezliği, kalp yetmezliği, iletim anormallikleri, ventriküler veya supraventriküler aritmi ve ani erken ölüm riski ile sonuçlanabilen ilerleyici dilate kardiyomiyopati gelişimi ile kendini gösterir.(41)(42) DMD'li hastaların solunum ile ilgili problemlerinin çözümünde iyileşme ve solunum desteğinin sağlanabilmesi, DMD hastalığındaki birincil ölüm nedeninin solunum yetmezliğinden dilate kardiyomiyopati, kardiyak fibrözis, iletim bozuklukları ve kalp yetmezliğinin sebep olduğu akut kardiyak olaylara kaymasına sebep olmuştur. DMD'nin kardiyak semptomlarının ilk yönetimi, kalp yetmezliği ve aritmi semptomlarının, tanı sırasında ve takip eden her yıl yapılan düzenli kontrol yoluyla erken tespitini içerir. Bu düzenli kontroller, fizik muayene

elektrokardiyografi, ekokardiyografi veya mümkünse kardiyak MR görüntülemesini içermelidir.(39) (44) Semptomların başladığı andan itibaren kontrol sıklığı artırılabilir. DMD hastalarında kalp yetmezliği ve aritmi semptomları, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve beta blokerler ile tedavi edilir. ACE inhibitörleri ile profilaktik tedavinin kardiyak semptomların başlamasını geciktirdiği önerildiğinden, 10 yaşına yaklaşan hastalarda kardiyoprotektif tedavi olarak ACE inhibitörlerinin erken başlanması önerilir. (45)(46)(47)

2.2.4.3.Ortopedik Problemler

DMD, ekstremitelerde kas kontraktürlerinin gelişmesi ve skolyoz gelişimi ile karakterizedir. DMD'nin bilinen bir özelliği olan azalmış kemik mineralizasyonu ile beraber bozulmuş kemik metabolizması, kortikosteroid tedavisinin de eklenmesiyle hastaları kompresyon kırıklarına yatkın hale getirebilir. Ortopedik tedavinin genel amacı, zayıflamış kas fonksiyonunu optimize etmek veya korumak ve kontraktürler veya skolyoz gibi ciddi deformiteleri önlemektir. Gerektiğinde bu hastalarda cerrahi tedavi düşünülebilir.

Yürüyen hastalarda ortopedik tedavi, fizyoterapi ile aşil tendonları, diz ve kalça fleksörleri ve iliotibial bantların kasılmalarının önlenmesine ve stabiliteyi ve yürüme kapasitesini korumak için ortezlerin kullanımına odaklanır. Yürümeyen hastalarda, konforu artırmak ve alt ekstremitelerde skolyoz ve kontraktürlerin kötüleşmesini önlemek ve ince motor aktivitelerini bozabilecek üst ekstremit ve ellerde kontraktürleri önlemek için yeterli oturma pozisyonuna daha fazla dikkat edilmelidir.

Glukokortikoid tedavisinin başlanması, DMD'li adölesanlarda cerrahi endikasyonu olan ciddi skolyoz gelişimini belirgin ölçüde azaltmıştır ancak özellikle steroid tedavisi kesilen hastalar olmak üzere tüm hastalar skolyoz gelişimi açısından klinik ve radyolojik olarak takip edilmelidir (39) (48) Tüm hastalarda, hasta yürümeyi bıraktığında vertebral fraktürleri saptamak için spinal düz grafi çekilir. Kompresyon kırığı varsa bifosfanat tedavisi

verilebilir.(39) Skolyoz varsa, klinik ve radyolojik değerlendirme, eğriliğe ve iskelet olgunluğuna bağlı olarak her 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır.(39)

2.2.4.4.Endokrinolojik Problemler

DMD hastalarında endokrinolojik değerlendirme, glukokortikoidlerin yan etkileriyle ilişkili olan büyüme-gelişme geriliği, kemik sağlığı, glikoz ve yağ metabolizması ve geç ergenlik konularını içerir. Fazla kilo riskini en aza indirmek için teşhisten itibaren sağlıklı beslenme alışkanlıklarına, yağ ve rafine şekerlerin azaltılmasına ve yeterli kalsiyum ve D vitamini alımına odaklanan diyet önerileri sağlanmalıdır. Kalori alımıyla ilgili diyet tavsiyesi, DMD'li hastalarda fiziksel aktivitedeki düşüğe göre ayarlanmalı ve genellikle glukokortikosteroid tedavisiyle ilişkili aşırı iştahı göz önünde bulundurmalıdır.

2.2.4.5.Gastrointestinal Problemler

DMD'li hastalarda en sık görülen gastrointestinal problemler kabızlık ve gastroözofageal reflü hastalığıdır. Erişkin yaştaki DMD'lilerde ise gecikmiş mide boşalması ve barsak perezisi görülebilir. Önleyici tedaviler ve farmakolojik tedaviler bu şikayetleri göz önünde bulundurmalıdır. Hastanın diyeti reflüye ve kabızlık gelişimini önleyecek şekilde düzenlenmelidir. Gerekğinde bu şikayetleri için profilaktik veya tedavi amaçlı ilaç tedavileri verilebilir.

2.2.4.6.Ürolojik Problemler

DMD'li erkekler, hiper-refleksif mesane ve detrusor sfinkter dissinerjisi (kas koordinasyonunun bozulması) gibi mesane ve idrar yolu disfonksiyonunun belirti ve semptomlarını geliştirebilir. Bu semptomlar ürolojik tedaviye ihtiyaç duyar. İdrar yolu semptomlarını azaltabilen ve yaşam kalitesini iyileştirebilen oksibutin gibi farmakolojik bir yaklaşım hastanın semptomlarını hafifletebilir. (49) (50)

2.2.4.7.Nörogelişimsel ve Nöropsikolojik Problemler

DMD'li hastalarda nörogelişimsel ve nöropsikolojik bozuklukların tedavisine özellikle dikkat edilmelidir. (51) (52) DMD'li hastalarda genel popülasyonla karşılaştırıldığında bilişsel bozukluk, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu, anksiyete ve obsesif-kompulsif bozukluk insidansı daha yüksektir (52). Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğunun veya diğer davranışsal veya psikiyatrik sorunların tedavisi semptomlara dayalıdır ve genel popülasyonda bu bozuklukların tedavisine yönelik yönergeleri takip eder. DMD'nin bu belirtileri hakkındaki bilgileri geliştirmek ve bu belirtileri tanımlamak, izlemek ve tedavi etmek için kılavuzlar sağlamak için daha fazla araştırma yapılması hem hastaların hem de ailelerinin işleyişi ve yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip oldukları için çok önemlidir.

2.2.4.8.Glukokortikoid Tedavisi

DMD'li hastalarda motor gelişimi durduğunda veya gerilemeye başladığında glukokortikoid kullanılması ve yaşam boyu tedaviye devam edilmesi öneriliyor.(38) Steroidlere başlama yaşı hastadan hastaya değişmekle beraber yaklaşık 4-5 yaşlarında tedaviye başlanır. Steroid tedavisinin hastanın gücünü ve motor işlevini iyileştirdiği, yürüme ve Pulmoner işlev kaybını geciktirdiği, skolyoz cerrahisi ihtiyacını azalttığı ve kardiyomiyopati gelişme başlangıcını geciktirdiği gösterilmiştir. Ancak steroid kullanırken kilo alma, hipertansiyon ve deri atrofisi gibi yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır.

Glukokortikoidlerin, insülin benzeri büyüme faktörlerinin uyarılması, azalan sitokin üretimi, azalan lenfosit reaksiyonu, artmış miyoblast proliferasyonu ve sinerjistik moleküllerin upregülasyonu yoluyla DMD'li hastalarda inflamasyonu azalttığı ve toplam kas kütlelerini ve gücünü arttırdığı öne sürülmüştür. (53)

2.2.4.9.Klinik Çalışmalar ve Yeni Tedaviler

Son yıllarda DMD patofizyolojisinin farklı adımlarına odaklanan yeni tedavi yaklaşımları oluşmaya başlamıştır. Bu tedavi yaklaşımları, distrofin üretiminin yeniden düzenlenmesine ve distrofin eksikliğinin sekonder sonuçlarını azaltmaya yönelik olmak üzere ikiye ayrılır.

Ekzon atlama tedavisi, çerçeve kaymasına sebep olan mutasyonların BMD benzeri distrofinlerin üretilmesi için distrofin transkriptlerinin okuma çerçevesini eski haline getirmeyi amaçlar. Bu düzenlemeyi, antisens oligonükleotitler (ASO'lar), mRNA(Messenger ribonükleik asit) öncesi ekleme sırasında bir hedef ekzona spesifik olarak bağlanan küçük modifiye RNA parçaları ile yapar. Bu bağlanma, ekzonun mRNA'ya dahil edilmesini engeller. Bu yaklaşım, mutasyonun konumuna ve boyutuna bağlı olduğu için mutasyona özgüdür. Bazı mutasyon bölgeleri birçok hastada aynı olduğundan belirli ekzonların atlanması büyük hasta gruplarına uygulanabilir. En büyük gruplar arasında olan, yani ekzon 51 (%14), ekzon 45 (%8), ekzon 53 (%8) ve ekzon 44' (%6)'ü hedefleyen ASO'lar için klinik gelişme en ileri düzeydedir.(54)

Ekzon 51'i (eteplirsen)(55) (56) veya ekzon 53'ü (golodirsen(57) ve viltolarsen (58) atlamak için oluşturan üç ASO, küçük hasta gruplarında distrofin restorasyonuna dair bazı kanıtlar göstermiştir ve FDA(Food And Drug Administration) (eteplirsen, golodirsen ve viltolarsen) ve Japonya Sağlık, Refah ve Çalışma Bakanlığı (viltolarsen) tarafından koşullu onay almıştır.

2.3. Erken Gelişim Evreleri Envanteri (EGE)

Erken Gelişim Evreleri Envanteri testi, Amerika Birleşik Devletleri'nde özgün adı Ages And Stages Questionnaires (ASQ) olan, 3 aylıktan başlayıp 72 aylık olana kadar devam eden 19 tane yaşa özel gelişim testi bulunan geçerliliği kanıtlanmış bir nörogelişimsel tarama testidir. ASQ'nun ilk formu Bricker, Squires, Kaminski ve Mounts tarafından 1988 yılında "The Infant/Child Monitoring Questionnaires" adıyla yayınlanmıştır. ASQ testi Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın olarak kullanılmakla birlikte zamanla Fransa, İspanya, Danimarka, Çin, Kore ve Norveç gibi çeşitli ülkelere de uyarlanmıştır. Türkiye'deki çocuklara yönelik uyarlanması ise 2010 yılında Kapçı, Uslu ve Küçüker tarafından yayınlanan EGE'nin geçerlik ve güvenirlik çalışmasıyla birlikte olmuştur. (59) Bu testte hastalar 5 ana başlıkta incelenir; İnce Motor, Kaba Motor, İletişim, Problem Çözme ve Kişisel-Sosyal. Her bir alandan elde edilen puanlar, gelişimsel gecikme riski taşıyan çocukları belirlemek için kullanılan bir ve iki standart sapmadaki belirlenmiş kesme noktalarıyla karşılaştırılır. Herhangi bir alandaki puan 2 SD (standard deviation) sınırının altına düşerse, daha fazla değerlendirme için sevk önerilir. Herhangi bir alandaki puan bir standart sapma 1 SD ve 2 SD kesme noktası içindeyse, öğrenme etkinliklerinin sağlanması ve çocuğun gelişiminin izlenmesi önerilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Ekim 2022 – Ekim 2023 tarihleri arasında İstanbul Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışma Helsinki Bildirgesi ve hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlanmıştır. Çalışmanın toplam süresi 12 ay olarak belirlenmiştir. Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun(KAEK) 14.10.2022 tarihli 2022/0293 sayılı karar ile alınmıştır.

Çalışmada kullanılacak olan Erken Gelişim Evreleri Envanteri'nin tez çalışmasında değerlendirme amacıyla kullanılması için yayınevinden yazılı izin belgesi alınmıştır.

G*Power 3.1.9 bilgisayar programı (Faul, Erdfelder, Lang&Buchner, 2007), Güç Analizi için kullanılmış olup geniş etki büyüklüğünde ($d=0.80$), %80 güçte ve %5 tip I hata düzeyinde, "t testi" yapılabilmesi için minimum 26 kişi 1. örneklem grubu ve 26 kişi 2. örneklem grubu olmak üzere toplam 52 kişiden oluşan örneklem grubuna ihtiyaç olduğu tespit edildi.

Bu çalışmada hastaları değerlendirmek için gelişimsel tarama testi olarak Erken Gelişim Evreleri Envanteri kullanıldı. Bu envanterde gelişimi değerlendirmek amacıyla iletişim, kaba motor, ince motor, problem çözme ve kişisel sosyal alanlarını içeren 5 ana başlıkta primer bakım verenine sorular soruldu. İletişim ana başlığı 6 veya 7, diğer ana başlıklar 6 sorudan oluşmak üzere toplam 30-31 sorudan oluşmaktaydı. Verilen cevaplar ile puanları hesaplandı. Kendi yaş aralığına göre oluşturulan kesim puanına göre geçtiği veya kaldığı belirlendi. Minimum kişi sayısına ulaşıldıktan sonra çalışmanın sonlandırılması planlandı.

Bu çalışmaya, DMD tanısı alan ve ebeveynlerinin rızası alınmış 12-60 ay arasındaki 59 çocuk hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilmesi için genetik test sonuçlarının da mevcut olması gerekmektedir. Belirtilen yaş aralığının dışında kalan hastalar, ebeveynlerinin rızası

olmayanlar, yabancı dil konuşanlar, teste uyum sağlayamayan aileler ve genetik test sonucu olmayanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalara Erken Gelişim Evreleri Envanteri uygulandıktan sonra sonuçların Ekzon 45'in öncesindeki ve sonrasındaki mutasyonlara göre karşılaştırma yapıldı. Distrofin genindeki 1 ile 31 arasındaki ekzonlar, en uzun izoformların olduğu Dp427M, Dp427C ve Dp427P'yi etkilemektedir. Ekzon 31 ile 44 arasındaki mutasyonlar ise Dp260'ı etkilemektedir. Ekzon 45 ve sonrasındaki mutasyonların ise beyinde daha sık eksprese edilen Dp140, Dp116 ve Dp71'i etkilediği bilinmektedir. Bu nedenle karşılaştırma yapmak için Ekzon 45 öncesi ve sonrası mutasyonların değerlendirilmesi planlanmıştır.

Erken Gelişim Evreleri Envanteri; Yeditepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nöroloji polikliniğine gelen DMD tanılı hastaların ailelerine bilgilendirilmiş gönüllü onam formunun (BGOF) imzalanması sonrasında yüz yüze görüşülerek veya daha önceden polikliniğe başvurmuş olup yüz yüze görüşmeye vakit bulunamayan hastalarda BGOF'un ulaştırılıp onaylamaları sonrasında telefonla görüşülerek tamamlanmıştır.

3.1 İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada kullanılan Erken Gelişim Evreleri Envanteri; iletişim, kaba motor, ince motor, problem çözme ve kişisel sosyal gelişim basamaklarının değerlendirildiği ana başlıkları içermektedir. Çalışmaya katılan hasta sayısı 59'a ulaştığında çalışma sonlandırılmıştır. Hastaların tamamı belirtilen çalışmaya katılma kriterlerini sağlamıştır.

4.1.Frekans Analizleri

Çalışmaya dahil edilen DMD'li hastaların yaş ortalaması 40.66 ± 13.26 ay (12-60), annelerinin yaşı 30.81 ± 4.65 yıl (22-44), babalarının yaşı 34.49 ± 5.56 yıl(26-52) idi. Hastaların 3 (%5,1) tanesinin anne babası arasında akrabalık bulunmaktaydı. (**Tablo 1**)

Tablo 1: Çalışmaya katılan hastaların, anne ve babalarının yaş ortalamaları ve akrabalık durumları

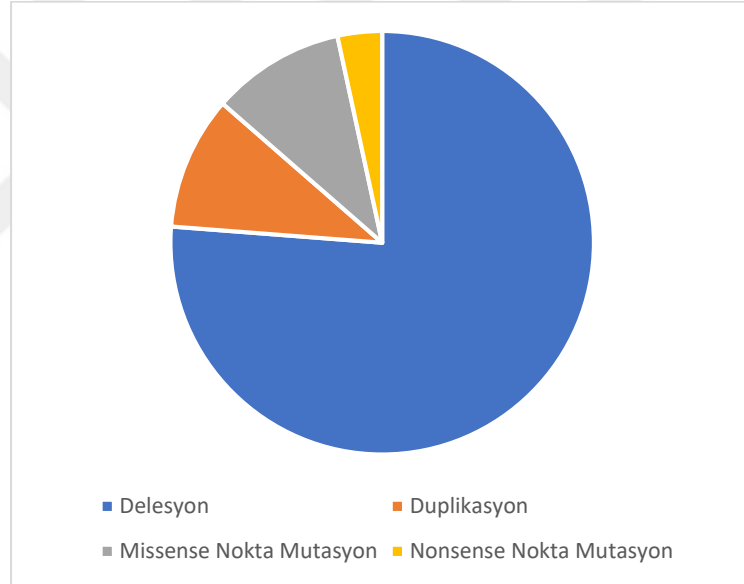
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Teste Alındığı Yaş	12.00 - 60.00	42.00	40.66 ± 13.26
Anne Yaşı	22.00 - 44.00	30.00	30.81 ± 4.65
Baba Yaşı	26.00 - 52.00	34.00	34.49 ± 5.56
Akrabalık	(-)		56 94.9%
	(+)		3 5.1%

Araştırma kapsamındaki hastaların 52 (%88,1) 'si MLPA yöntemiyle tanı alırken, 5 (%8,5)'i Yeni Nesil Dizileme, 2 (%3,4)'si Sanger Dizi Analizi ile tanı almıştır. (**Tablo 2**)

Yapılan genetik analizlerde, mutasyonların 45 (%76)'i delesyon, 6 (%10,2)'sı duplikasyon, 6'sı missense nokta mutasyon, 2'si ise nonsense nokta mutasyon olarak tespit edilmiştir. (**Tablo 2**)

Tablo 2: Hastaların tanı yöntemi ve tespit edilen mutasyonları çeşidi

	Grup	n	Yüzde%
Genetik Test Yöntemi	MLPA	52	88.1%
	Yeni Nesil Dizileme	5	8.5%
	Sanger Dizi Ananlizi	2	3.4%
Mutasyon çeşidi	Delesyon	45	76.3%
	Duplikasyon	6	10.2%
	Missense Nokta Mutasyon	6	10.2%
	Nonsens Nokta Mutasyon	2	3.4%



Grafik 1: Çalışmadaki tüm hastaların mutasyon çeşitleri sıklığı

Bu genetik analizlerde mutasyonun gen aralığı 45. Ekzonunun altında olan hasta sayısı 26 (%44,1), 45. Ekzon ve üstünde olan hasta sayısı ise 33 (%55,9) olarak izlenmiştir.

Uygulanan Erken Gelişim Evreleri Envanteri testinin, iletişim bölümünde tüm hastalardan 20 (%33,9) tanesinin geri kaldığı, 39 (%66,1) tanesinin ise normal olarak değerlendirildiği, kaba motor ana başlığında ise; 32 (%54,2) hastanın geri kaldığı, 27 (%45,8) hastanın ise normal olarak değerlendirildiği, ince motor ana başlığında; 20 (%33,9) hastanın geri kaldığı, 39 (%66,1) hastanın normal olarak değerlendirildiği, problem çözme ana

başlığında; 19 (%32,2) hastanın geri kaldığı, 40 (%67,8) hastanın normal olarak değerlendirildiği ve kişisel sosyal ana başlığında; 16 (%27,1) hastanın geri kaldığı, 43 (%72,9) hastanın normal olarak değerlendirildiği tespit edilmiştir. (Tablo 3)

Tablo 3: Çalışmadaki tüm hastaların gelişim basamaklarındaki başarı oranı

İletişim	Kaldı	20	33.9%
	Geçti	39	66.1%
Kaba Motor	Kaldı	32	54.2%
	Geçti	27	45.8%
İnce Motor	Kaldı	20	33.9%
	Geçti	39	66.1%
Problem Çözme	Kaldı	19	32.2%
	Geçti	40	67.8%
Kişisel Sosyal	Kaldı	16	27.1%
	Geçti	43	72.9%

4.2.Ki-Kare Analizleri

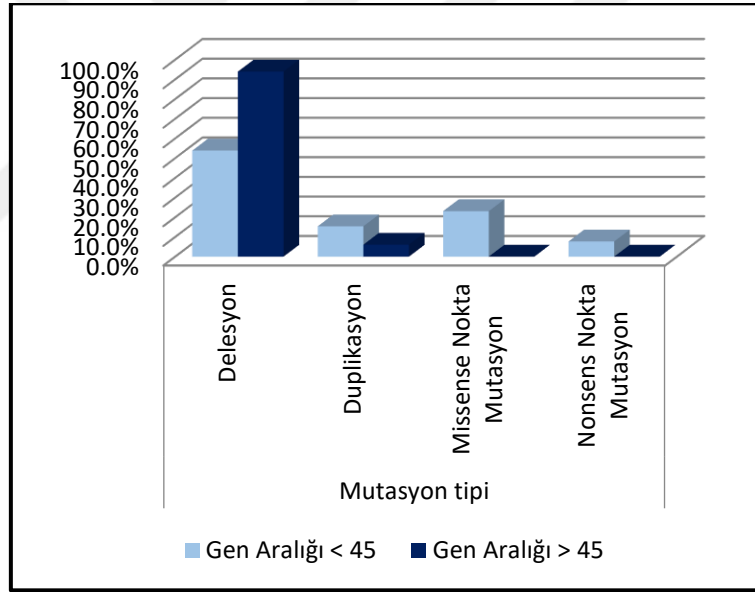
Çalışmaya katılan hastaların aileleri arasındaki akrabalık oranı; gen aralığı 45'in altında olanlarda 1 (%3,8) , 45 ve sonrasında olanlarda 2 (%6,1) olup anlamlı ($p > 0.05$) bir fark gösterilmemiştir.(Tablo 4)

Gen aralığı 45 altı ve üstü olan gruplar arasında mutasyon tipi duplikasyon, nonsens nokta mutasyon oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Gen aralığı 45 üstü olan grupta delesyon oranı gen aralığı 45 altı olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Gen aralığı 45 üstü olan grupta missense nokta mutasyon oranı gen aralığı 45 altı olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 4)

Tablo 4: Gen Aralığı İle Akraba Evliliği Ve Mutasyon Çeşidinin Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi

		Gen Aralığı < 45		Gen Aralığı > 45		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Akrabalık	(-)	25	96.2%	31	93.9%	1.000 ^{x2}
	(+)	1	3.8%	2	6.1%	
Mutasyon çeşidi						
Delesyon		14	53.8%	31	93.9%	0.000 ^{x2}
Duplikasyon		4	15.4%	2	6.1%	0.239 ^{x2}
Missense Nokta Mutasyon		6	23.1%	0	0.0%	0.004 ^{x2}
Nonsense Nokta Mutasyon		2	7.7%	0	0.0%	0.190 ^{x2}

^{x2} Ki-kare test



Grafik 2: Gen Aralığı ile Mutasyon Çeşidinin Arasındaki İlişkiye Ait Grafik

Çalışmaya katılan hastaların iletişim açısından değerlendirmesinde 45. Ekzon altındaki mutasyonlarda 7 (%26,9) hastanın geri kaldığı, 19 (%73,1) hastanın ise gelişiminin yaşına uygun olduğu belirlenmiştir. Geri kalan hastaların 45. Ekzon ve üstündeki mutasyonlarda 13 (%39,4) hastanın geri kaldığı, 20 (%60,6) hastanın ise gelişiminin yaşına uygun olduğu görülmüştür. Bu iki grup arasında anlamlı bir fark gösterilmemiştir. (Tablo 5)

Kaba motor değerlendirmesinde; 45. Ekzon altındaki mutasyonlarda 12 (%46,2) hastanın geri kaldığı, 14 (%53,8) hastanın ise gelişiminin yaşına uygun olduğu belirlenmiştir. Geri kalan hastaların 45. Ekzon ve üstündeki mutasyonlarda 20 (%60,6) hastanın geri kaldığı, 13 (%39,4) hastanın ise gelişiminin yaşına uygun olduğu görülmüştür. Bu iki grup arasında anlamlı bir fark gösterilmemiştir. **(Tablo 5)**

İnce motor değerlendirmesinde; 45. Ekzon altındaki mutasyonlarda 7 (%26,9) hastanın geri kaldığı, 19 (%73,1) hastanın ise gelişiminin yaşına uygun olduğu belirlenmiştir. Geri kalan hastaların 45. Ekzon ve üstündeki mutasyonlarda 13 (%39,4) hastanın geri kaldığı, 20 (%60,6) hastanın ise gelişiminin yaşına uygun olduğu görülmüştür. Bu iki grup arasında anlamlı bir fark gösterilmemiştir. **(Tablo 5)**

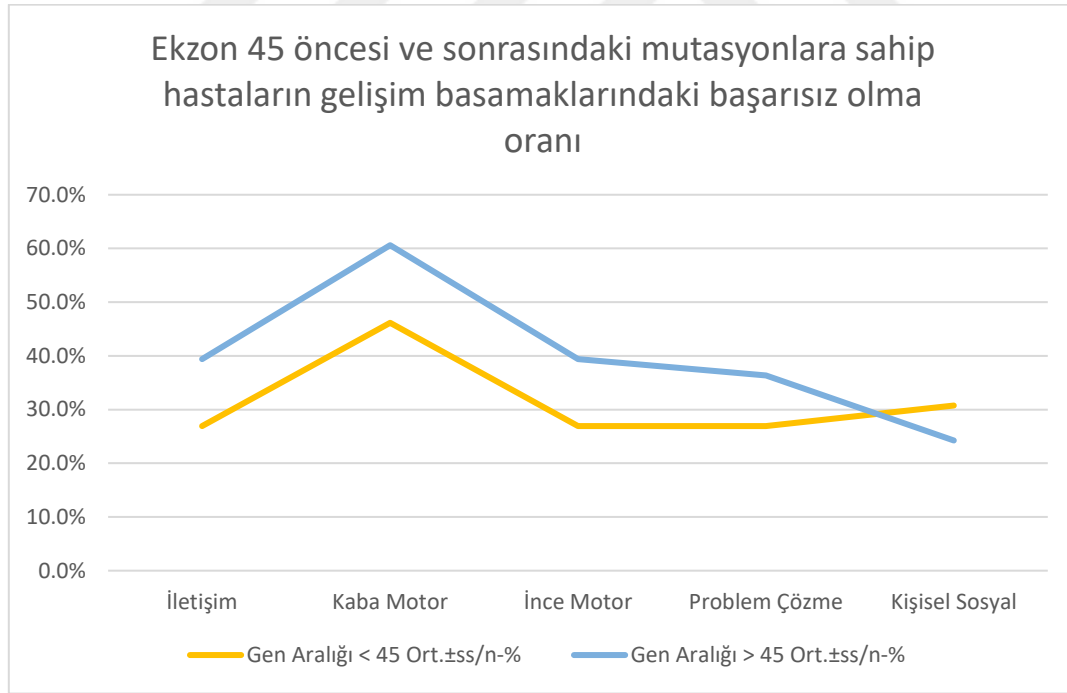
Problem çözme değerlendirmesinde; 45. Ekzon altındaki mutasyonlarda 7 (%26,9) hastanın geri kaldığı, 19 (%73,1) hastanın ise gelişiminin yaşına uygun olduğu belirlenmiştir. Geri kalan hastaların 45. Ekzon ve üstündeki mutasyonlarda 12 (%36,4) hastanın geri kaldığı, 21 (%63,6) hastanın ise gelişiminin yaşına uygun olduğu görülmüştür. Bu iki grup arasında anlamlı bir fark gösterilmemiştir. **(Tablo 5)**

Kişisel sosyal değerlendirmesinde; 45. Ekzon altındaki mutasyonlarda 8 (%30,8) hastanın geri kaldığı, 18 (%69,2) hastanın ise gelişiminin yaşına uygun olduğu belirlenmiştir. Geri kalan hastaların 45. Ekzon ve üstündeki mutasyonlarda 8 (%24,2) hastanın geri kaldığı, 25 (%75,8) hastanın ise gelişiminin yaşına uygun olduğu görülmüştür. Bu iki grup arasında anlamlı bir fark gösterilmemiştir. **(Tablo 5)**

Tablo 5: Gen aralığı ile gelişim basamaklarındaki başarı arasındaki ilişkiye ait ki-kare analizi

		Gen Aralığı < 45		Gen Aralığı > 45		P
		n	%	n	%	
İletişim	Kaldı	7	26.9%	13	39.4%	0.315 ^{x2}
	Geçti	19	73.1%	20	60.6%	
Kaba Motor	Kaldı	12	46.2%	20	60.6%	0.269 ^{x2}
	Geçti	14	53.8%	13	39.4%	
İnce Motor	Kaldı	7	26.9%	13	39.4%	0.315 ^{x2}
	Geçti	19	73.1%	20	60.6%	
Problem Çözme	Kaldı	7	26.9%	12	36.4%	0.441 ^{x2}
	Geçti	19	73.1%	21	63.6%	
Kişisel Sosyal	Kaldı	8	30.8%	8	24.2%	0.576 ^{x2}
	Geçti	18	69.2%	25	75.8%	

^{x2} Ki-kare test



Grafik 3: Ekzon 45 öncesi ve sonrasındaki mutasyonlara sahip hastaların gelişim basamaklarındaki başarısız olma oranı

5. TARTIŞMA

Musküler distrofiler, iskelet kasındaki protein kodlayan genlerdeki mutasyon sonucu meydana gelen progresif kas dejenerasyonuna sebep olan 30'dan fazla farklı kas hastalığını içermektedir. Bu hastalıkların şiddeti, mutasyondan etkilenme derecesine, hastalığın başlangıç yaşına göre de değişebilmektedir. Bu hastalık grubu genel olarak iskelet kasını etkilemekle birlikte, bazı hastalıklar gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem veya santral sinir sistemi gibi çeşitli sistemleri de etkileyebilmektedir.

Duchenne musküler distrofisi, en sık görülen, musküler distrofi çeşididir. Şiddetli semptomlarla seyredip ölümcül komplikasyonlara sebep olur. DMD hastalığı distrofin genindeki değişikliklere bağlı olarak distrofin proteininin eksikliğine bağlı meydana gelir. Bu hastalık, gendeki değişikliğin bulunduğu yere bağlı olarak çok hafif semptomlardan ağır semptomlara kadar değişen şiddetlerde karşımıza gelebilir. Aynı zamanda distrofin proteini, vücudun diğer sistemlerinde de bulunması nedeniyle tüm sistemleri etkilenmiş olarak görebilmekteyiz.

DMD hastalığının tanısında öncelikle iyi bir anamnez ve fizik muayene ile hastalıktan şüphe edilmesi gerekir. Anamnezde sık düşme ve koşarken arkadaşlarından geri kalma gibi kas hastalığı düşündürülen semptomlar sorgulanmalıdır. Özgeçmişte yürümeye başlama zamanı ve soy geçmişinde ise ailede kas hastalığı varlığı mutlaka öğrenilmelidir. Fizik muayenede ise; önce alt ve proksimal ekstremelerde başlayan ardından üst ve distal ekstremitelerde kaslarında zayıflık, gastrokinemius ve kuadriseps femoris kasında psödohipertrofi, Gowers bulgusu ve lomber lordoz görülebilmektedir. Bu bulgularla şüphenilen hastada, kreatin-kinaz yüksekliği ile DMD hastalığı tanısı desteklenebilir ancak kesin tanı için genetik test yöntemiyle gendeki mutasyonu göstermek gereklidir.

Tanıda en sık kullanılan yöntem, MLPA yöntemidir. Bu yöntemle distrofin geninde bulunan delesyon veya duplikasyonlar gösterilebilir. DMD hastalığına sebep olan

mutasyonların %70'i delesyon ve duplikasyonlardan oluşması nedeniyle MLPA yöntemiyle hastalıkların çoğu tespit edilebilir. Bu yöntemle tanı koyulamayan hastalarda, geri kalan %30'u oluşturan nokta mutasyonları, insersiyonları, küçük delesyon ile duplikasyonları tespit etmek için yeni nesil dizileme veya Sanger dizi analizi kullanılır.

Bizim çalışmamızdaki hastaların mutasyonlarının %76,3'ü delesyon, %10,2 duplikasyon, %10,2 missense nokta mutasyon ve %3,4'ü ise nonsense nokta mutasyon olarak tespit edildi. Bu sıklık yüzdelerinin literatürdeki çalışmalara benzer oranda olduğu görülmüştür.

Ekzon 45 öncesi ve Ekzon 45 sonrasındaki mutasyonların mutasyon çeşidi karşılaştırıldığında, Ekzon 45 sonrasındaki mutasyonlardaki delesyon oranının Ekzon 45 öncesi mutasyonlardaki delesyon oranına göre anlamlı olarak yüksek sıklıkta bulundu. Missense nokta mutasyon oranı ise Ekzon 45 öncesinde, Ekzon 45 sonrasındaki mutasyonlara oranla anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta bulundu.

Ricotti ve arkadaşlarının 2015 yılında çok merkezli olarak gerçekleştirdiği çalışmada, 5-17 yaş arasındaki 87 tane DMD hastasına kapsamlı nörogelişimsel ve IQ(Intelligence Quotient) değerlendirme yapılmış ve bunların gen bölgeleriyle ilişkisi incelenmiş. Bu çalışmada, 34 (%26) hastada zihinsel gerilik, 18 (%21) otizm spektrum bozukluğu, 21 (%24)'ünde hiperaktivite ve 38 (%44)'inde dikkatsizlik tespit edilmiş. Hastaların üçte birinden fazlasında ikiden fazla duygusal, davranışsal, veya nörogelişimsel sorun gözlenmiş. DMD hastalarının genel popülasyondan genel olarak daha düşük IQ'ya sahip olduğu ve 3' ucundaki tüm protein izoformlarını etkileyen mutasyonlara sahip olan hastaların daha yüksek oranda zihinsel bozukluğa sahip olduğu görülmüş. (60)

Thangarajh ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı başka bir çalışmada, 196 tane DMD hastası, PARS-III(Personal Adjustment and Role Skills Scale) ve IOWA Connors ölçekleri kullanılarak psikososyal değerlendirme ve dikkat-eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu açısından değerlendirilmiş. Hastaların %39'unda konuşma başlangıcında gecikme görülmüş.

Öğrenme güçlüğü hastaların %28'inde, dikkatsizlik-aşırı aktivite %8 ve karşı gelme bozukluğu ise %5 hastada gözlenmiş. Katılımcıların %4'ünde ise psikososyal uyum zorluğu belirlenmiş. Bu çalışmada da ekzon 45 ve aşağısındaki mutasyonlarda konuşma geriliği ve öğrenme zorlukları daha fazla görülmüş. Nörogelişimsel kaygıların delesyon, duplikasyon veya nokta mutasyon alt tipleriyle ilişkili olmadığı görülmüş. (61)

Darmahkasih ve arkadaşlarının 2019 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptığı çalışmada 700 DMD hastası incelenmiş. En sık gözlenen semptomlar; duygusal/davranışsal bozukluk (%38), dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu (%31,4), obsesif kompulsif bozukluk (%25) ve konuşma gecikmesi (%24,4) olarak belirlenmiş. Hastaların %72'sinde en az bir semptom gözlenmiş. Distrofin geninin 3' bölgesine yakın olan mutasyonların bu semptomlar açısından yüksek riskli olduğu belirtilmiş. (62)

Pane ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınlanan multisentrik çalışmasında 4 yaş altındaki 81 DMD hastasına Griffiths Scale of Mental Development testi uygulanmış. Ekzon 44 ve öncesindeki mutasyonlara sahip olan hastaların aldığı puanlar, beyinde yüksek seviyelerde eksprese edilen distrofin izoformlarının mutasyonuna sahip ekzon 45 ve sonrasındaki mutasyonlara sahip olan hastalara göre daha yüksek bulunmuş. (63)

Demirci ve Kartal'ın 2015 yılında yayınlanan "The prevalence of developmental delay among children aged 3-60 months in Izmir-Turkey" çalışmasında, İzmir'de yaşayan 1514 çocukta ASQ testi yapılmış. Bu çalışmada gelişimsel geriliğin prevalansı %6,4 olarak saptanmış.(65)

Bizim çalışmamızda Yeditepe Üniversitesi Çocuk Nöroloji polikliniğine başvuran 12-60 ay arasındaki 59 DMD hastasına gelişimini değerlendirme amacıyla Erken Gelişim Evreleri Envanteri uygulandı. Tüm hastalar, bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Türkçe konuşamayan, sosyokültürel seviyesi testi uygulamaya yeterli

olmayan, yaş aralığı uygun olmayan ve genetik testi mevcut olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 40,66 ay (12-60) olarak hesaplandı. Ekzon 45'in altındaki genlerde mutasyonlara sahip olan hasta sayısı 26, yaş ortalaması 40,69 ay iken, Ekzon 45 ve sonrasındaki genlerdeki mutasyonu olan hasta sayısı 33, yaş ortalaması ise 40,64 idi. Bu iki grup arasında iletişim, kaba motor, ince motor, problem çözme ve kişisel sosyal açıdan gelişimlerini değerlendirmek amacıyla yapılan karşılaştırmada diğer çalışmaların aksine istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gösterilmemiştir. Kişisel-sosyal alanı dışındaki diğer alanların hepsinde ekzon 45 ve sonrasındaki mutasyona sahip hastaların yapılan testten kalma oranı daha fazla olarak görülmüştür ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bir fark olarak hesaplanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızdaki bazı kısıtlılıklardan da bahsetmek gerekir.

Bizim yaptığımız çalışmadaki kısıtlılıklardan bir tanesi örneklem büyüklüğünün az olmasıydı. İstatistiksel açıdan yeterli sayıda olmasına rağmen, hasta sayısının daha fazla olması daha anlamlı sonuçlara yol açabilirdi. Hastaların takip süresinin ortalama 6 ay-1 yıl olması nedeniyle çalışma süresinde hastaneye gelemeyen eski hastalara da ulaşılabilmesi açısından telefonla da yapılabilen ve nörogelişimsel bozuklukları tespit etmede geçerliliği kanıtlanmış bir teste ihtiyaç vardı. Bu koşulları sağlayan ve birçok ülkede çevirisi kullanılan Ages and Stages Questionnaire testinin Türkçe'ye çevrilmiş formu Erken Gelişim Evreleri Envanteri kullanıldı. Bu testin dezavantajı ise, hastaneye gelemeyen hastalara sorulan soruların hasta üzerinde uygulanarak değil, ailenin beyanı üzerine skorlanmasıydı. Dolayısıyla sonuçlar subjektif olabiliyordu. Verilen cevapların güvenilirliği, cevaplayanın primer bakım vereni olmaması, ailenin geçiştirmek amacıyla düşünmeden cevap vermesi ve ailenin sosyokültürel seviyesiyle yakından ilgiliydi.

DMD hastalarının gelişimsel problemlerinin distrofin mutasyonlarıyla ilişkisinin daha iyi anlaşılması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- Çalışmaya 12-60 ay aralığında 59 DMD hastası dahil edildi.
- Hastaların %76,3'ünde delesyon, %10,2 sinde duplikasyon, %10,2'sinde missense nokta mutasyonu, %3,4'te nonsense nokta mutasyonu tespit edildi.
- Tüm hastalar arasında iletişim alanında %33,9, kaba motor alanında %54,2, ince motor alanında %33,9, problem çözme alanında %32,2, kişisel-sosyal alanında %27,1 oranında hastaların testten başarısız olduğu görüldü.
- Ekzon 45 öncesi mutasyonları olan hastaların iletişim alanında %26,9, kaba motor alanında %46,2, ince motor alanında %26,9, problem çözme alanında %26,9, kişisel-sosyal alanında %30,8 oranında kaldığı görüldü.
- Ekzon 45 ve sonrası mutasyonları olan hastaların iletişim alanında %39,4, kaba motor alanında %60,6, ince motor alanında %39,4, problem çözme alanında %36,4, kişisel-sosyal alanında %24,2 oranında kaldığı görüldü.
- Ekzon 45 öncesi ve Ekzon 45 sonrası mutasyonları olan hastaları gelişimsel açıdan karşılaştırdığımızda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözükmedi.
- DMD hastaları, genel popülasyona oranla gelişimsel açıdan daha riskli durumdadır. Bu nedenle DMD hastalarının gelişimleri daha yakından izlenmeli ve erken müdahale edilmelidir.

7. KAYNAKÇA

1. Mendell, J. R. et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Neurol.* **71**, 304–313 (2012).
2. Ryder, S. et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J. Rare Dis.* **12**, 79 (2017).
3. Mah, J. K. et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* **24**, 482–491 (2014)
4. Mercuri, E., Bonnemann, C. G. & Muntoni, F. Muscular dystrophies. *Lancet* **394**, 2025–2038 (2019). Comprehensive overview of the clinical and genetic aspects of muscular dystrophies.
5. Aartsma-Rus, A., Van Deutekom, J. C. T., Fokkema, I. F., Van Ommen, G. J. B. & Den Dunnen, J. T. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve* **34**, 135–144 (2006).
6. Bladen, C. L. et al. The TREAT-NMD DMD global database: analysis of more than 7000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum. Mutat.* **36**, 395–402 (2015). Systematic analysis of different mutation types and locations of mutations in patients around the world.
7. Magri, F. et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up. *J. Neurol.* **258**, 1610–1623 (2011).
8. Garcia, S. et al. Identification of de novo mutations of Duchenne/Becker muscular dystrophies in southern Spain. *Int. J. Med. Sci.* **11**, 988–993 (2014).
9. Kesari, A. et al. Integrated DNA, cDNA, and protein studies in Becker muscular dystrophy show high exception to the reading frame rule. *Hum. Mutat.* **29**, 728–737 (2008).
10. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol* 2003; 2: 731–40.

11. Powers SK, Lynch GS, Murphy KT, Reid MB, Zijdewind I. Disease-Induced Skeletal Muscle Atrophy and Fatigue. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48(11):2307-2319. doi:10.1249/MSS.0000000000000975
12. Rando TA. The dystrophin-glycoprotein complex, cellular signaling, and the regulation of cell survival in the muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1575–94.
13. Campbell KP, Kahl SD. Association of dystrophin and an integral membrane glycoprotein. *Nature* 1989; 338: 259–62
14. Straub V, Campbell KP. Muscular dystrophies and the dystrophin-glycoprotein complex. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 168–75
15. Hoffman EP, Dressman D. Molecular pathophysiology and targeted therapeutics for muscular dystrophy. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 465–70
16. Michalak M, Opas M. Functions of dystrophin and dystrophin associated proteins. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 436–42.
17. Cohn RD, Campbell KP. Molecular basis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1456–71.
18. Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet* 2002; 359: 687–95.
19. Bushby KM. The limb-girdle muscular dystrophies multiple genes, multiple mechanisms. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1875–82.
20. Pillers DM, Bulman DE, Weleber RG, et al. Dystrophin expression in the human retina is required for normal function as defined by electroretinography. *Nat Genet* 1993; 4: 82–86
21. D'Souza VN, Nguyen TM, Morris GE, Karges W, Pillers DA, Ray PN. A novel dystrophin isoform is required for normal retinal electrophysiology. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 837–42.
- 22.

Lidov HG, Selig S, Kunkel LM. Dp140: a novel 140 kDa CNS transcript from the dystrophin locus. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 329–35

23. Byers TJ, Lidov HG, Kunkel LM. An alternative dystrophin transcript specific to peripheral nerve. *Nat Genet* 1993; 4: 77–81

24. Bar S, Barnea E, Levy Z, Neuman S, Yaffe D, Nudel U. A novel product of the Duchenne muscular dystrophy gene which greatly differs from the known isoforms in its structure and tissue distribution. *Biochem J* 1990; 272: 557–60

25. Love DR, Flint TJ, Genet SA, Middleton-Price HR, Davies KE. Becker muscular dystrophy patient with a large intragenic dystrophin deletion: implications for functional minigenes and gene therapy. *J Med Genet* 1991; 28: 860–64.

26. England SB, Nicholson LV, Johnson MA, et al. Very mild muscular dystrophy associated with the deletion of 46% of dystrophin. *Nature* 1990; 343: 180–82.

27. Love DR, Flint TJ, Marsden RF, et al. Characterization of deletions in the dystrophin gene giving mild phenotypes. *Am J Med Genet* 1990; 37: 136–42.

28. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol.* 2003;2(12):731-740.

29. Aartsma-Rus, A. et al. Evidence-based consensus and systematic review on reducing the time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *J. Pediatr.* **204**, 305–313.e314 (2019)

30. Aartsma-Rus, A., Ginjaar, I. B. & Bushby, K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J. Med. Genet.* 53, 145–151 (2016). Educational paper on how different mutations cause DMD and how they can be detected with diagnostic techniques.

31. Verhaart, I. E. C. & Aartsma-Rus, A. Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy. *Nat. Rev. Neurol.* **15**, 373–386 (2019).

32. Scheuerbrandt, G. Screening for Duchenne muscular dystrophy in Germany, 1977–2011: a personal story. *Muscle Nerve* **57**, 185–188 (2018).
33. Moat, S. J. et al. Characterization of a blood spot creatine kinase skeletal muscle isoform immunoassay for high-throughput newborn screening of Duchenne muscular dystrophy. *Clin. Chem.* **63**, 908–914 (2017).
34. Gatheridge, M. A. et al. Identifying non-Duchenne muscular dystrophy-positive and false negative results in prior Duchenne muscular dystrophy newborn screening programs: a review. *JAMA Neurol.* **73**, 111–116 (2016).
35. Eagle, M. et al. Managing Duchenne muscular dystrophy—the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul. Disord.* **17**, 470–475 (2007).
36. Moxley, R. T. 3rd, Pandya, S., Ciafaloni, E., Fox, D. J. & Campbell, K. Change in natural history of Duchenne muscular dystrophy with long-term corticosteroid treatment: implications for management. *J. Child Neurol.* **25**, 1116–1129 (2010).
37. Saito, T. et al. Study of Duchenne muscular dystrophy long-term survivors aged 40 years and older living in specialized institutions in Japan. *Neuromuscul. Disord.* **27**, 107–114 (2017).
38. Birnkrant, D. J. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* **17**, 251–267 (2018). **Part 1 of a three-part standard-of-care document for DMD.**
39. Birnkrant, D. J. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* **17**, 347–361 (2018). **Part 2 of a three-part standard-of-care document for DMD.**

40. Birnkrant, D. J. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol.* **17**, 445–455 (2018). **Part 3 of a three-part standard-of-care document for DMD.**
41. Kieny, P. et al. Evolution of life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yolaine de Kepper centre between 1981 and 2011. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* **56**, 443–454 (2013).
42. Passamano, L. et al. Improvement of survival in Duchenne muscular dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myol.* **31**, 121–125 (2012).
43. Finder, J. D. et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **170**, 456–465 (2004).
44. Buddhé, S. et al. Cardiac management of the patient with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* **142** (Suppl. 2), S72–S81 (2018).
45. McNally, E. M. et al. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy. *Circulation* **131**, 1590–1598 (2015).
46. Duboc, D. et al. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **45**, 855–857 (2005).
47. Duboc, D. et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am. Heart J.* **154**, 596–602 (2007).
48. Yilmaz, O., Karaduman, A. & Topaloğlu, H. Prednisolone therapy in Duchenne muscular dystrophy prolongs ambulation and prevents scoliosis. *Eur. J. Neurol.* **11**, 541–544 (2004).

49. Bertrand, L. A., Askeland, E. J., Mathews, K. D., Erickson, B. A. & Cooper, C. S. Prevalence and bother of patient-reported lower urinary tract symptoms in the muscular dystrophies. *J. Pediatr. Urol.* **12**, 398.e391–398.e4 (2016).
50. Haenggi, T., Schaub, M. C. & Fritschy, J. M. Molecular heterogeneity of the dystrophin-associated protein complex in the mouse kidney nephron: differential alterations in the absence of utrophin and dystrophin. *Cell Tissue Res.* **319**, 299–313 (2005).
51. Doorenweerd, N. et al. Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of Duchenne muscular dystrophy. *Sci. Rep.* **7**, 12575 (2017).
52. Banihani, R. et al. Cognitive and neurobehavioral profile in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J. Child Neurol.* **30**, 1472–1482 (2015).
53. Angelini, C. & Peterle, E. Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol.* **31**, 9–15 (2012).
54. Bladen, C. L. et al. The TREAT-NMD Duchenne muscular dystrophy registries: conception, design, and utilization by industry and academia. *Hum. Mutat.* **34**, 1449–1457 (2013).
55. Alfano, L. N. et al. Long-term treatment with eteplirsen in nonambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *Medicine* **98**, e15858 (2019).
56. Mendell, J. R. et al. Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Neurol.* **79**, 257–271 (2016).
57. Frank, D. E. et al. Increased dystrophin production with golodirsen in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* **94**, e2270–e2282 (2020)
58. Roshmi, R. R. & Yokota, T. Viltolarsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drugs Today* **55**, 627–639 (2019).

59. Kapci, E. G., Kucuker, S., & Uslu, R. I. (2010). How Applicable Are Ages and Stages Questionnaires for Use With Turkish Children? *Topics in Early Childhood Special Education*, 30(3), 176-188. <https://doi.org/10.1177/0271121410373149>
60. Ricotti V, Mandy WP, Scoto M, et al. Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(1):77-84.
61. Thangarajh M, Hendriksen J, McDermott MP, et al. Relationships between *DMD* mutations and neurodevelopment in dystrophinopathy. *Neurology*. 2019;93(17):e1597-e1604.
62. Darmahkasih AJ, Rybalsky I, Tian C, et al. Neurodevelopmental, behavioral, and emotional symptoms common in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2020;61(4):466-474. doi:10.1002/mus.26803
63. Pane M, Scalise R, Berardinelli A, et al. Early neurodevelopmental assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2013;23(6):451-455. doi:10.1016/j.nmd.2013.02.012
65. Demirci A, Kartal M. The prevalence of developmental delay among children aged 3-60 months in Izmir, Turkey. *Child Care Health Dev*. 2016;42(2):213-219. doi:10.1111/cch.12289

8. ERKEN GELİŞİM EVRELERİ ENVANTERİ ÖRNEK FORMU

İÇİNDEKİLER




4. AY FORMU	3 ay 0 gün – 4 ay 30 gün
6. AY FORMU	5 ay 0 gün – 6 ay 30 gün
8. AY FORMU	7 ay 0 gün – 8 ay 30 gün
10. AY FORMU	9 ay 0 gün – 10 ay 30 gün
12. AY FORMU	11 ay 0 gün – 12 ay 30 gün
14. AY FORMU	13 ay 0 gün – 14 ay 30 gün
16. AY FORMU	15 ay 0 gün – 16 ay 30 gün
18. AY FORMU	17 ay 0 gün – 18 ay 30 gün
20. AY FORMU	19 ay 0 gün – 20 ay 30 gün
22. AY FORMU	21 ay 0 gün – 22 ay 30 gün
24. AY FORMU	23 ay 0 gün – 25 ay 15 gün
27. AY FORMU	25 ay 16 gün – 28 ay 15 gün
30. AY FORMU	28 ay 16 gün – 31 ay 15 gün
33. AY FORMU	31 ay 16 gün – 34 ay 15 gün
36. AY FORMU	34 ay 16 gün – 38 ay 30 gün
42. AY FORMU	39 ay 0 gün – 44 ay 30 gün
48. AY FORMU	45 ay 0 gün – 50 ay 30 gün
54. AY FORMU	51 ay 0 gün – 56 ay 30 gün
60. AY FORMU	57 ay 0 gün – 72 ay 0 gün

Bu yaşlardaki çocukların çoğu, kendilerinden istenen şeyleri yapmak istemeyebilirler. Aşağıdaki etkinlikleri çocuğunuzla birkaç kez denemeniz gerekebilir. M¼mk¼nse çocuğunuzun işbirliğine yatkın olduğu zamanlarda bu etkinlikleri deneyin. Çocuğunuz etkinliği yapılabiliyor, ancak yapmayı reddediyorsa, o madde için "evet" seçeneğini işaretleyin.

İLETİŞİM	<i>Her etkinliği çocuğunuzla denediğinizden emin olun.</i>	EVET	BAZEN	HEN¼Z DEĞİL	
1. Çocuğunuz iki sözc¼kl¼ bir c¼mleyi taklit eder mi? Örneğin, "Anne ye", "Baba oyna", "Eve git" ya da "Bu ne" gibi bir c¼mleyi söylediğinizde, her iki sözc¼đ¼ de tekrar eder mi? (Çocuğun sözc¼klerini anlamak güç olsa bile "evet" seçeneğini işaretleyin.)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	—
2. Çocuğunuz "baba" ve "mama" sözc¼klerinden başka, sekiz ya da daha fazla sözc¼đ¼ söyler mi?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	—
3. Çocuğunuza resimdeki kediyi ya da topu göstermeden "Bana kediyi göster" ya da "Top nerede" diye sorduğunuzda, doğru resmi gösterir mi? (Bir resmi doğru göstermesi yeterlidir.)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	—
4. Çocuğunuz, "Köpeğe bak", "Anne eve gel", "Kedi gitti" gibi farklı düşüncelemi içeren iki ya da üç sözc¼kl¼ c¼mleleri söyler mi? (Bay-bay, bu ne, bak-yok gibi yalnızca tek bir düşüncelemi ifade eden sözc¼kleri saymayınız.) Lütfen çocuğunuzun söylediği c¼mleye bir örnek veriniz: _____		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	—
5. Top, araba, kedi, bardak gibi bir resmi gösterip, "Bu ne?" diye sorduğunuzda, çocuğunuz bu resimlerden en az birinin adını doğru olarak söyler mi?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	—
6. Parmağınızla göstermeden ya da hareketlerinizle ipucu vermeden söylediğinizde, aşağıdaki gibi emirlerden en az üç tanesini yapabilir mi? a. Oyuncağı masaya koy. ç. Terliklerini getir. b. Kapıyı kapat. d. Elimi tut. c. Bardağı ver. e. Kitabını getir.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	—
7. Çocuğunuz, "geldi", "düştü", "gitti" "yedi" gibi geçmiş zaman bildiren sözc¼kleri söyler mi? Lütfen bir örnek yazınız: _____		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	—
İLETİŞİM TOPLAM					—

KABA MOTOR

Her etkinliği çocuğunuzla denediğinizden emin olun.

	EVET	BAZEN	HENÜZ DEĞİL	
1. Çocuğunuz istediği bir Őeyi almak için sandalye gibi bir eŐyanın üstüne çıkar mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	—
2. Çocuğunuz, nadiren düşse de genellikle iyi yürür mü?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	—
3. Çocuğunuzun tek elinden tuttuğunuzda merdivenlerden aŐađı iner mi? (Bu maddede belirtilen durumu, alışverişte, çocuk bahçesinde ya da binada deneyebilirsiniz.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	—
4. Büyükçe bir topa nasıl vurulacağını gösterdiğinizde, çocuğunuz bacağını ileriye uzatarak ya da topa doğru yürüyerek topa vurmaya çalıŐır mı? (Çocuğunuz, zaten bir topa tekme atıyorsa bu maddeyi "evet" olarak işaretleyin.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	—
				
5. Çocuğunuz dengesini kaybetmeden koŐabiliyor ve eŐyalara çarpmadan ya da düşmeden durabiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	—
				
6. Çocuğunuz kendi başına en az iki basamağı inebiliyor ya da çıkabiliyor mu? Alışverişte, çocuk bahçesinde ya da bir binada bu maddeyi deneyebilirsiniz. (Tutunarak iniyor ya da çıkıyorsa da bu maddeyi "evet" olarak işaretleyin).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	—
				
				KABA MOTOR TOPLAM —

İNCE MOTOR

Her etkinliği çocuğunuzla denediğinizden emin olun.

EVET BAZEN HENÜZ DEĞİL

1. Çocuğunuz resim yapmaya çalışırken, kalemin ucuyla kağıdı çizer mi? (Pastel boya ya da tükenmez kalem de kullanabilirsiniz.)



2. Çocuğunuz kendi başına üç küçük küpü, kutuyu ya da oyuncacı üst üste koyar mı? (İplik makaralarını, küçük kutuları ya da 2-3 cm. büyüklüğündeki oyuncakları kullanabilirsiniz.)

3. Çocuğunuz kendi başına bir kitabın sayfalarını çevirir mi? (Aynı anda birden fazla sayfayı çevirebilir.)

4. Çocuğunuz kaşığı doğru şekilde tutup ağzına götürerek, yemeğinin çoğunu dökmeden yer mi?

5. Çocuğunuz kendi başına altı küçük küpü, kutuyu ya da oyuncacı üst üste koyar mı?

6. Çocuğunuz, elleriyle çevirme hareketi yapar mı? (Örneğin kavanoz ya da suluğunun kapağını açmaya-kapatmaya çalışırken veya kuralı bir oyuncacının anahtarını döndürmeye çalışırken olduğu gibi)

İNCE MOTOR TOPLAM

PROBLEM ÇÖZME

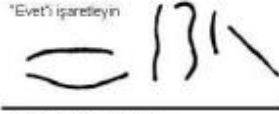
Her etkinliği çocuğunuzla denediğinizden emin olun.

EVET BAZEN HENÜZ DEĞİL

1. Çocuğunuza, nasıl yapacağını göstermeden eline kalem verdiğinizde kağıdı karalar mı?

2. Bir kağıda kalem ya da pastel boyayla yukarıdan aşağıya doğru bir çizgi çizdiğinizden sonra, çocuğunuz kağıda herhangi bir yönde tek bir çizgi çizerek sizi taklit eder mi? (Karalamasını "evet" olarak işaretlemeyin.)

"Evet"i işaretleyin



"Henüz değil"i işaretleyin



GENEL Ek bilgiler için aşağıdaki boşluğu ya da sayfanın arkasını kullanabilirsiniz.

1. Çocuğunuzun iyi işittiğini düşünüyor musunuz?
Cevabınız hayır ise açıklayınız: _____ EVET HAYIR
2. Çocuğunuzun kendi yaşitları gibi konuştuğunu düşünüyor musunuz?
Cevabınız hayır ise açıklayınız: _____ EVET HAYIR
3. Çocuğunuzun söylediklerinin çoğunu anlayabiliyor musunuz?
Cevabınız hayır ise açıklayınız: _____ EVET HAYIR
4. Çocuğunuzun, kendi yaşitları gibi yürüdüğünü, koştuğunu ve tırmandığını düşünüyor musunuz?
Cevabınız hayır ise açıklayınız: _____ EVET HAYIR
5. Anne ya da babanın ailesinde, çocukken sağırılık ya da işitme problemi yaşamış birisi var mı?
Cevabınız evet ise açıklayınız: _____ EVET HAYIR
6. Çocuğunuzun görmesi ile ilgili herhangi bir endişeniz var mı?
Cevabınız evet ise açıklayınız: _____ EVET HAYIR
7. Son aylarda çocuğunuzun herhangi bir sağlık sorunu oldu mu?
Cevabınız evet ise açıklayınız: _____ EVET HAYIR
8. Çocuğunuzla ilgili sizi kaygılandıran herhangi bir şey var mı?
Cevabınız evet ise açıklayınız: _____ EVET HAYIR

EGE 20. Ay
Çocuğa İlişkin Özet Bilgi Formu

Bu sayfa çocuk hakkında değerlendirme kararını verecek kişi tarafından doldurulmalıdır.

Çocuğun adı ve soyadı	:	
Çocuğun cinsiyeti	:	<input type="checkbox"/> Kız <input type="checkbox"/> Erkek
Çocuğun doğum tarihi	:	
EGE'yi dolduran kişinin çocuğa yakınlığı	:	<input type="checkbox"/> Anne <input type="checkbox"/> Baba <input type="checkbox"/> Öğretmen <input type="checkbox"/> Bakıcı <input type="checkbox"/> Diğer
Alleye ulaşılabilir tel no	:	

Envanterin Puanlanması

- Formda yer alan her bir maddenin doldurulup doldurulmadığını kontrol ediniz. Eğer yanılanmayan bir madde varsa, EGE El Kitabında "Envanterin doldurulması ve puanlanması" kısmına bakınız.
- Her bir maddeye verilen yanıtı uygun olan puanı, maddenin hizasındaki çizgiye yazınız.
EVET =10 BAZEN = 5 HENÜZ DEĞİL = 0
- Her bir gelişim alanındaki maddelerin puanlarını toplayınız ve "alan toplam puanı" için ayrılan kısma yazınız.
- Çocuğun her bir gelişim alanındaki toplam puanını aşağıdaki Çizelge 1'de "Çocuğun Puanı" bölümüne yazınız.
- Daha sonra, Çizelge 2'de, çocuğun her bir gelişim alanındaki puanına denk gelen dairenin içini doldurunuz. Örneğin, çocuğun iletişim alanındaki toplam puanı 40 ise, çizelgede ilk satırda 40'ı gösteren daireyi karalayınız.
- Eğer çocuğun her bir gelişim alanındaki toplam puanı beyaz bölgeye düşüyorsa çocuğun gelişimi normal olarak değerlendirilir.
- Eğer çocuğun bir gelişim alanındaki puanı karartılmış bölgeye düşüyorsa çocuğun gelişimi izlenmelidir. Ana-babaya, çocuğun bu alandaki gelişimini destekleyici önerilerde bulunulmalıdır. Bir sonraki değerlendirmede çocuğun puanı yine karartılmış bölgeye düşüyorsa, ileri gelişimsel değerlendirme için çocuk bir uzmana yönlendirilmelidir.
- Çocuğun iki veya daha fazla gelişim alanındaki toplam puanı karartılmış bölgeye düşüyorsa, ileri gelişimsel değerlendirme için çocuk bir uzmana yönlendirilmelidir.

Çizelge 1

EGE 20. Ay	Kesim Puanı	Çocuğun Puanı
İletişim	47,5	
Kaba motor	42,5	
İnce motor	37,5	
Problem çözme	42,5	
Kişisel-sosyal	42,5	

Çizelge 2

Toplam	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
İletişim	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kaba motor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
İnce motor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Problem çözme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kişisel sosyal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Toplam	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70

Sonuç:

Çocuğun gelişimi normaldir.

Çocuğun gelişimi izlenmelidir.

Çocuk uzman değerlendirmesine yönlendirilmelidir.

Değerlendiren kişinin adı-soyadı ve mesleği:

Tarih: