

HASAN DEMİRCİ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2018



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

DUCHENNE MÜSKÜLER DİSTROFİ HASTALIĞI
TAŞIYICISI ANNELERDE NÖROPSİKOLOJİK
PROFİLİN İNCELENMESİ

HASAN DEMİRCİ

DANIŞMAN
PROF.DR.HAŞMET HANAĞASI
SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
İLERİ NÖROLOJİK BİLİMLER

İSTANBUL-2018

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü . Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İleri Nörolojik Bilimler Programında Doktora öğrencisi Hasan DEMİRCİ tarafından Prof. Dr. A. Haşmet HANAĞASI'nın danışmanlığında hazırlanan "Duchenne Müsküler Distrofi Hastalığı Taşıyıcısı Annelerde Nöropsikolojik Profilin İncelenmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 14/08/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri-Danışman

Prof. Dr. A. Haşmet HANAĞASI
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı



Jüri

Prof. Dr. Erdem TÜZÜN
İstanbul Üniversitesi,
Aziz Sancar DETAE,
Sinirbilim Anabilim Dalı



Jüri

Doç. Dr. Nurcan ORHAN
İstanbul Üniversitesi,
Aziz Sancar DETAE,
Sinirbilim Anabilim Dalı



Jüri

Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ
Altınbaş Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı



Jüri

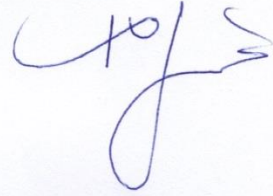
Doç. Dr. Belma BEKÇİ
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi
Psikoloji Bölümü Dalı



BEYAN

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

Hasan Demirci



İTHAF



Aileme ve hocalarıma ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca deneyimini, bilgi birikimini benimle paylaşarak bana yol gösteren, beni her zaman destekleyen ve bu tez çalışmamın planlanmasında, içeriğinin düzenlenmesinde, tez sonuçlarının yorumlanmasında bana yön veren tez danışmanım hocam Prof.Dr. Haşmet Hanağası'na çok teşekkür ediyorum.

Tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde büyük yardımları olan, çalışmanın yürütülmesi, geliştirilmesi için yapıcı geri bildirimlerde bulunan, değerli bilgilerini benden esirgemeyen ve özveri ile vaktini ayıran tez izleme komite üyesi hocam Doç.Dr. Hacer Durmuş'a çok teşekkür ediyorum.

Çalışmanın yürütülmesi ve geliştirilmesi için geri bildirimlerde bulunan tez izleme komite üyesi hocam Prof. Dr. Erdem Tüzün'e çok teşekkür ediyorum.

Doktora eğitimim boyunca benden desteklerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Oğuz Karamustafalıoğlu ve Doç.Dr. Ömer Akil Özer' e teşekkürü borç bilirim.

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı çalışanlarına ve Dr.Güven Toksoy'a verdikleri destekten dolayı teşekkür ediyorum.

Nöroloji Anabilimdalı, Nöromüsküler Hastalıklar Birimi çalışanlarına özellikle teşekkür ediyorum.

Çalışmama gönüllü olarak katılan tüm ve bu çalışmanın gerçekleştirilmesini sağlayan tüm katılımcılara içten teşekkür ediyorum.

Tüm eğitim hayatım boyunca bana maddi ve manevi olarak destek olan aileme ve bana bu zorlu süreçte her zaman moral veren, beni her koşulda destekleyen, yardımcı olmak için elinden gelenini yapan sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET.	Xİ
ABSTRACT.....	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Müsküler Distrofiler	3
2.2. Duchenne Müsküler Distrofi	4
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4. Etyoloji	6
2.4.1. X'e Bağlı Resesif Kalıtım.....	7
2.4.2. Heterozigot Taşıyıcı.....	8
2.4.3. Yeni Mutasyon.....	10
2.4.4. Duchenne Müsküler Distrofi Geni.....	11
2.4.5. Distrofin Proteini	13
2.4.6. Duchenne Müsküler Distrofi Geninde Mutasyon.....	15
2.5. Duchenne Müsküler Distrofi'de Kognitif Fonksiyonlar	20
2.5.1. Mental Retardasyon	20
2.5.2. Dikkat İşlevleri	21
2.5.3. Dil Becerileri	22
2.5.4. Bellek İşlevleri.....	23
2.5.5. Görsel-Mekânsal Beceriler	25
2.5.6. Yürütücü İşlevler	26
2.5.7. Öğrenme Güçlüğü.....	26

2.6. Duchenne Müsküler Distrofi’de Tanı	27
2.7. Nöropsikolojik Testler	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Nöropsikolojik Batarya	33
3.1.1. Dikkat	34
3.1.1.1. Sayı Menzili Testi	34
3.1.2. Dil İşlevleri	34
3.1.2.1. Boston Adlandırma Testi	34
3.1.3. Bellek İşlevleri	34
3.1.3.1. Rey Karmaşık Figür Testi	34
3.1.3.2. Sözel Bellek Süreçleri Testi	35
3.1.4. Görsel Mekânsal İşlevler	36
3.1.4.1. Benton Yüz Tanıma Testi	36
3.1.4.2. Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi	36
3.1.5. Yürütücü İşlevler	37
3.1.5.1. Stroop Testi	37
3.1.5.2. İz Sürme Testi	38
3.1.5.3. Sözel Akıcılık Testi	38
3.1.5.4. Wisconsin Kart Eşleme Testi	39
3.1.5.5. Londra Kulesi Testi	39
3.2. Duygu Durum Değişikliklerinin Değerlendirilmesi	40
3.2.1. Beck Depresyon Ölçeği	40
3.3. Sosyo Demografik Veri Formu	40
3.4. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	42
4.1. Nöropsikolojik Test Bulguları	43
5. TARTIŞMA	68
KAYNAKLAR	83
FORMLAR	101
ETİK KURUL KARARI	102
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	105
ÖZGEÇMİŞ	106

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Distrofin geninin izoformları ve lokalizasyonları	19
Tablo 3-1: Taşıyıcı annelerin genetik test sonuçları ve soy ağacı özellikleri	32
Tablo 3-2: Çalışmada kullanılan nöropsikolojik testler.....	33
Tablo 4-1: Katılımcıların yaş, eğitim ve Beck Depresyon Ölçeği puanları.....	42
Tablo 4-2: Sayı Menzili Testi sonuçları	44
Tablo 4-3: Sayı Menzili Testi sonuçları alt grup analizleri	44
Tablo 4-4: Boston Adlandırma Testi sonuçları.....	45
Tablo 4-5: Boston Adlandırma Testi alt grup analizleri	45
Tablo 4-6: Rey Karmaşık Figür Testi sonuçları	47
Tablo 4-7: Rey Karmaşık Figür Testi alt grup analizleri.....	47
Tablo 4-8: Sözel Bellek Süreçleri Testi sonuçları	50
Tablo 4-9: Sözel Bellek Süreçleri Testi alt grup analizleri.....	50
Tablo 4-10: Yüz Tanıma Testi ve Çizgi Yönü Belirleme Testi sonuçları	53
Tablo 4-11: Çizgi Yönü Belirleme Testi alt grup analizleri	53
Tablo 4-12: Stroop Testi sonuçları	54
Tablo 4-13: İz Sürme Testi sonuçları	54
Tablo 4-14: İz Sürme Testi alt grup analizleri	54
Tablo 4-15: Sözel Akıcılık Testi sonuçları	55
Tablo 4-16: Sözel Akıcılık Testi alt grup analizleri	56
Tablo 4-17: Wisconsin Kart Eşleme Testi sonuçları	57
Tablo 4-18: Wisconsin Kart Eşleme Testi alt grup analizleri.....	57
Tablo 4-19: Londra Kulesi Testi sonuçları	59
Tablo 4-20: Londra Kulesi Testi alt grup analizleri	59
Tablo 4-21: Taşıyıcı grubu testlerinin yaş, eğitim ve Beck skoru ilişkisi-1	62
Tablo 4-22: Taşıyıcı grubu testlerinin yaş, eğitim ve Beck skoru ilişkisi-2	63
Tablo 4-23: Taşıyıcı olmayanların testlerinin yaş, eğitim ve Beck skoru ilişkisi-1	64
Tablo 4-24: Taşıyıcı olmayanların testlerinin yaş, eğitim ve Beck skoru ilişkisi-2	65
Tablo 4-25: Kontrol grubu testlerinin yaş, eğitim ve Beck skoru ilişkisi-1	66
Tablo 4-26: Kontrol grubu testlerinin yaş, eğitim ve Beck skoru ilişkisi-2	67

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: X kromozumuna bağlı resesif kalıtım modeli	7
Şekil 2-2: Duchenne Müsküler Distrofi geninin genomik organizasyonu	12
Şekil 2-3: Distrofin ve distrofin-glikoprotein kompleksi	14
Şekil 4-1: Grupların yaş ortalamaları.....	42
Şekil 4-2: Grupların eğitim ortalamaları.....	43
Şekil 4-3 : Grupların Beck Depresyon Ölçeği puanı ortalamaları.....	43
Şekil 4-4: Sayı Menzili Testi sonuçları.....	44
Şekil 4-5: Boston Adlandırma Testi kendiliğinden bildiği madde sonuçları.....	46
Şekil 4-6: Boston Adlandırma Testi fonetik ipucu sonuçları	46
Şekil 4-7: Rey Karmaşık Figür Testi kopyalama puanı sonuçları	48
Şekil 4-8: Rey Karmaşık Figür Testi hemen hatırlama, gecikmeli hatırlama, tanıma doğru (+) ve tanıma toplam doğru puanı sonuçları.....	48
Şekil 4-9: Rey Karmaşık Figür Testi tanıma yanlış (-) puanı sonuçları	49
Şekil 4-10: Sözel Bellek Süreçleri Testi toplam öğrenme puanı sonuçları	51
Şekil 4-11: Sözel Bellek Süreçleri Testi en yüksek öğrenme puanı sonuçları	51
Şekil 4-12: Sözel Bellek Süreçleri Testi anlık bellek, kritere ulaşma ve tutarsızlık puanları sonuçları	52
Şekil 4-13: Sözel Bellek Süreçleri Testi öğrenme yanlış puanı ve perseverasyon puanları sonuçları	52
Şekil 4-14: Çizgi Yönü Belirleme Testi sonuçları.....	53
Şekil 4-15: İz Sürme Testi süre farkı sonuçları	55
Şekil 4-16: Sözel Akıcılık Testi sonuçları	56
Şekil 4-17: Wisconsin Kart Eşleme Testi tamamlanan kategori sayısı sonuçları.....	58
Şekil 4-18: Wisconsin Kart Eşleme Testi perseveratif hata yüzdesi, kavramsal düzey tepki yüzdesi sonuçları	58
Şekil 4-19: Londra Kulesi Testi toplam başlama süresi sonuçları.....	60
Şekil 4-20: Londra Kulesi Testi toplam uygulama süresi ve toplam süre sonuçları	60
Şekil 4-21: Londra Kulesi Testi toplam süre ihlali ve toplam kural ihlali sonuçları.....	61

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

MD	: Müsküler Distrofi
DMD	: Duchenne Müsküler Distrofi
BMD	: Becker Müsküler Distrofi
LGMD	: Kavşak tipi kas distrofisi (Limb-Girdle Müsküler Distrofi)
OD	: Otozomal Dominant
OR	: Otozomal Resesif
XR	: X'e Bağlı Resesif
KK	: Kreatin Kinaz
DGK	: Distrofin-Glikoprotein Kompleksi
SMA	: Spinal Müsküler Atrofi
JRA	: Juvenil Romatoid Artrit
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
MLPA	: Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification
NPT	: Nöropsikolojik Testler
SBST	: Sözel Bellek Süreçleri Testi
RKFT	: Rey Karmaşık Figür Testi
BAT	: Boston Adlandırma Testi
BYTT	: Benton Yüz Tanıma Testi
BÇYBT	: Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi
WKET	: Wisconsin Kart Eşleme Testi
LKT	: Londra Kulesi Testi
İST	: İz Sürme Testi
WISC-R	: Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği Yeniden Gözden Geçirilmiş
DLPFK	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
RRPMT	: Raven Renkli Progresif Matrisler Testi
RİSÖT	: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi
RFLP	: Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi

ÖZET

Demirci H. Duchenne Müsküler Distrofi Hastalığı Taşıyıcısı Annelerde Nöropsikolojik Profilin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul. 2018.

Temelde bir kas hastalığı olan Duchenne Müsküler Distrofi'nin (DMD) son yıllarda kognitif bozukluklarla ilişkisi gösterilmiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar DMD'de kognitif tutulumun varlığını ayrıntılı şekilde gösterirken, literatürde DMD tanısı almış çocukların aynı gende mutasyon taşıyan anneleri ile yapılmış herhangi bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışmada taşıyıcı ile taşıyıcı olmayan annelerin ayrıntılı nöropsikolojik profillerine bakıldı ve normal kontrollerle karşılaştırıldı. Çalışmamız 32'si taşıyıcı, 26'sı taşıyıcı olmayan ve 36'sı kontrol olmak üzere 94 katılımcıyla yürütüldü. Katılımcılara Sayı Menzili Testi, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Sözel Akıcılık Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Londra Kulesi Testi, Boston Adlandırma Testi, Benton Yüz Tanıma Testi, Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi, Rey Karmaşık Figür Testi, Sözel Bellek Süreçleri Testi uygulandı. İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda taşıyıcı grupla kontrol grubu arasında Sayı Menzili Testi, İz Sürme Testi, Sözel Akıcılık Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Londra Kulesi Testi, Boston Adlandırma Testi, Benton Çizgilerin Yönüne Belirleme Testi, Rey-Karmaşık Figür Testi ve Sözel Bellek Süreçleri Testi'nde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Duchenne Müsküler Distrofi hastalığı taşıyıcısı ile taşıyıcı olmayanlar arasında hiçbir testte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Taşıyıcı olmayanlarla kontroller arasında Sözel Akıcılık Testi, Londra Kulesi Testi, Rey Karmaşık Figür Testi ve Sözel Bellek Süreçleri Testi'nde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, diğer testlerde ise fark bulunmadı. Çalışmanın sonuçları DMD taşıyıcısı annelerde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında DMD'li hastalara benzer bir kognitif tutulum olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Duchenne Müsküler Distrofi, distrofin geni, taşıyıcı anne, taşıyıcı olmayan anne, nöropsikolojik testler

ABSTRACT

Demirci H. An analysis of neuropsychological profile of duschenne muscular dystrophy disease carrier mothers. Istanbul University, Institute of Health Sciences, Neuroscience Department, PhD Thesis. Istanbul. 2018.

Relationship of Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) which is mainly a muscle disease, with cognitive disorders has been shown in recent years. Studies thus far about DMD have shown in detail the presence of cognitive impairment however there is not any cognitive study about mothers of children with DMD who carry mutation in the same. In this study, neuropsychological profiles of both carrier mothers and non-carrier mothers were examined and the findings were compared with normal mothers. Our study was conducted with 94 participants, 32 of whom were carriers, 26 were non-carriers and 36 were controls. The participants were administered the Digit Span Test, Stroop Test, Trail Making Test, Verbal Fluency Test, Wisconsin Card Sorting Test, Tower of London Test, Boston Naming Test, Benton Face Recognition Test, Benton Judgement of Line Orientation Test, Rey Complex Figure Test, Verbal Memory Processes Scale. SPSS 15.0 for Windows program was used for statistical analysis. As a result of the statistical analysis, there were statistically significant differences between DMD carrier group and the control group, such as Digit Span Test, Train Making Test, Verbal Fluency Test, Wisconsin Card Sorting Test, Tower of London Test, Boston Naming Test, Benton Judgement of Line Orientation Test, Rey Complex Figure Test, Verbal Memory Processes Scale. No statistically significant difference was found between carriers and non-carriers in any of the tests. A statistically significant difference was found in the Verbal Fluency Test, the Tower of London Test, the Boston Naming Test, the Rey Complex Figure Test and the Verbal Memory Process Test between the non carriers and the controls, while there was no difference in the other tests. The results of the study show that carrier mothers have a cognitive impairment similar to those with DMD when compared to healthy controls.

Keywords: Duchenne Muscular Dystrophy, dystrophin gene, carrier mother, non-carrier mother, neuropsychological tests

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Duchenne Müsküler Distrofi (DMD), yaklaşık olarak 3500 canlı erkek doğumdan 1'ini etkileyen, ilerleyici kas güçsüzlüğü ve kas yıkımına neden olan, X'e bağlı resesif geçişli hereditör bir kas hastalığıdır (1,2). X kromozomunun Xp21.2 bölgesine lokalize olan DMD genindeki mutasyonlar sonucu hastalık oluşur. Duchenne Müsküler Distrofi geninde oluşan mutasyonlar, distrofin proteininin üretimini bozup distrofin eksikliğine neden olur (3–6). Distrofin eksikliği, kas liflerinin kademeli olarak bozulmasına, kas fonksiyonunun azalmasına, zaman içinde ilerleyici kas zayıflığına ve yaygın motor gerilemeye yol açar (7,8). Temelde bir kas hastalığı olan DMD sıklıkla kognitif bozukluklarla da ilişkilendirilir (5,9). Detaylı nöropsikolojik çalışmalar DMD'li çocuklarda, bazı dikkat parametrelerinde, kısa süreli bellekte, dil becerilerinde, yürütücü işlevlerde, görsel-mekânsal işlevlerde bozukluklar olduğunu ortaya koymuştur (10–13). Duchenne Müsküler Distrofi hastalarda serebral korteks, serebellum ve belirli hücre tiplerinde distrofin izoformlarının eksikliği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (14). Distrofin izoformlarının bu bölgelerdeki eksikliğinin DMD'li hastalarda görülen kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (15).

Duchenne Müsküler Distrofi hastalığının X'e bağlı doğası nedeniyle, mutasyona uğramış geni taşıyan erkek çocuklar hastalıktan etkilenirler. Buna karşın taşıyıcı anneler yeterli seviyede distrofin üretebilen normal ikinci bir X kromozomuna sahip oldukları için açık hastalık fenotipini göstermezler (16–19). Bununla birlikte bazı taşıyıcı kadınlarda hafif düzeyde hastalık belirtileri görülebilir (20). Klinik olarak normal görünen çoğu taşıyıcının iskelet kaslarında histolojik değişimler bulunmuş ve bazıları yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde kas güçsüzlüğü yaşayabilmektedirler (17). Taşıyıcı kadınlarda yüksek kreatin kinaz (KK) seviyesi (21), egzersize bağlı kas ağrısı, miyalji, kramplar, baldır hipertrofisi ve dilate kardiyomiyopati gibi hastalık belirtileri görülebilir (8,22,23). Duchenne Müsküler Distrofi'den etkilenen çocukların annelerinin hepsi taşıyıcı değildir. Olguların önemli bir kısmında yeni mutasyonlar sonucu DMD gelişir (24). Hastaların 2/3'ü taşıyıcı annelerin bir sonraki kuşağa aktarımı ile oluşurken, 1/3'ü ise yeni mutasyonlar (de novo) sonucu oluşur (23,25,26).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, DMD'li çocuklarda kognitif tutulumun varlığını ayrıntılı şekilde ortaya koymuştur. Fakat literatürde DMD tanısı almış

çocukların annelerine yapılmış herhangi bir kognitif çalışma mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı, DMD hastalığı için taşıyıcı olan ve taşıyıcı olmayan annelerin kognitif becerilerine bakmak ve distrofin genindeki mutasyonun taşıyıcı annelerde hangi tür kognitif etkilenme yaptığını belirlemektir. Taşıyıcı annelerde DMD'ye paralel bir kognitif tutulumun olabileceği hipotezinden yola çıkarak, bu tez çalışmasında taşıyıcı olan ve taşıyıcı olmayan annelerin ayrıntılı nöropsikolojik profillerine bakıldı ve normal annelerle karşılaştırıldı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Müsküler Distrofiler

Müsküler Distrofiler (MD), kaslarda güçsüzlük ve ilerleyici kas dejenerasyonu ile seyreden, kas lifinin kaybı, bu kaybın yerine yağ ve bağ dokusunun artışı ile karakterize genetik bir hastalık grubudur (27–29). Müsküler Distrofiler kasın yapısal elemanları ve farklı işlevi olan proteinlerin fonksiyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkabilir (30). Kas hücrelerinde kalsiyum homeostazının bozulduğu ve bu bozulmanın da kas dejenerasyonuna sebep olduğu düşünülmektedir (31,32). Hastalığın başlangıç yaşında, şiddetinde, prognozunda ve yaşam beklentisinde önemli farklılık gösteren birçok farklı MD türü vardır (33). Bazı MD türleri doğum öncesi başlarken, bazı türleri erişkin dönemde ortaya çıkmaktadır. Bir kısmı hızlı bir ilerleme gösterirken, bir kısmı yavaş seyir izlemektedir. Bazı özel formları kardiyak ve merkezi sinir sistem dahil olmak üzere çoklu sistem tutulumu ile ilişkilidir (34). Nadir görülen formlarına beyin, iç kulak, göz gibi organların veya dokuların tutulumu eşlik edebilir. Müsküler Distrofiler, tarihsel olarak, başlangıç yaşına, kalıtım şekline, etkilenen protein çeşidine ve ana klinik bulgulara göre sınıflandırılmıştır (33).

Müsküler Distrofiler, klinik özelliklerine göre iki ana grupta incelenmektedir.

1. Kavşak Tipi MD'ler: Başlıca kalça ve omuz çevresi kaslarının tutulumunun görüldüğü ve ilerleyerek diğer iskelet kaslarına da yayılımının olduğu müsküler distrofilerdir. Kavşak tipi MD'ler, genetik geçiş paterni ve etkilenen gen dikkate alınarak sınıflandırılmaktadır. Duchenne Müsküler Distrofi ve Becker Müsküler Distrofi (BMD) bu grupta en sık görülen MD'lerdir (28,35,36).
2. Özel Kas Zaafı Dağılımı Veya Klinik Tablo Gösteren MD'ler: Özel kas tutulumlarının gözlendiği ve ilerleyici özellik gösteren MD'ler bu grupta yer almaktadır (28).

Müsküler Distrofiler, genetik kökenli hastalıklardır ve otozomal dominant (OD), otozomal resesif (OR) veya X'e bağlı resesif (XR) olarak aktarılırlar. Otozomal dominantta hastalık, anne ya da babadan çocuklara geçer. Otozomal resesifte anne ve baba hastalık semptomlarını göstermezken geni taşıyan çocuklarda hastalık ortaya çıkar. X'e bağlı resesifte ise hastalık anneden erkek çocuklara geçer (37).

2.2. Duchenne Müsküler Distrofi

Duchenne Müsküler Distrofi, fonksiyonel kas kütlelerinde azalma, kas kütlelerinin yerine yağ ve bağ dokularının oluşmasıyla karakterize bir hastalıktır (17). Duchenne Müsküler Distrofi, müsküler distrofilerden ilk tanımlanan hastalık olup (38) çocukluk çağı müsküler distrofilerinin en sık görülen formudur (27,29,34,39). Yaklaşık olarak 3500 canlı erkek doğumdan 1'ini etkileyen, distrofin genindeki mutasyonlardan kaynaklanan, ilerleyici kas zayıflığı ve güçsüzlüğüne neden olan, X'e bağlı resesif geçişli bir hastalıktır (8,12,28,34,39).

Duchenne Müsküler Distrofi'den etkilenen çocuklar doğumda fiziksel olarak normal görünürler ve klinik olarak normal kas fonksiyonlarına sahiptirler (17,40). Genellikle diğer çocuklar gibi beklenen yaşta yürümeye başlarlar (28,40). Hastalığın ilk bulguları 1-3 yaşları arasında fark edilir (20). Genellikle hastalığın teşhis edilmesi ise hastaların fiziksel yeteneklerinin akranlarından önemli ölçüde farklılaştığı beş yaş civarında olur (41). Duchenne Müsküler Distrofi, erken çocukluk döneminde motor davranışlarda gecikmeyle kendini gösterir (42). Çocuklar çevreleri tarafından hantal olarak algılanır (43). Yürümeye başladıktan sonra yavaş yürüme, zeminden kalkmakta güçlük çekme, koşmada zorlanma, çabuk yorulma, merdiven çıkmada zorlanma, sık kucağa alınmak isteme ve sık düşme gibi belirtiler gözlemlenir (28,44,45). Kalçada bulunan ekstansör kasların zayıflaması nedeniyle, Gower's manevrası olarak da bilinen, oturduğu yerden ellerini kullanarak, kendi vücuduna tırmanarak ve zorlanarak ayağa kalkarlar (8,46). Aynı zamanda baldırlarda psödohipertrofi denilen kas liflerinde yağ ve bağ dokusunda artış da eşlik eder. Bu tablo baldırların çocukluktan itibaren sert ve şiş bir görünüm kazanmasına neden olur (28). Kaslardaki bu dejeneratif süreç giderek gözle görünür hale gelir ve ergenlik dönemiyle birlikte yağlı fibröz dokular baskınken geriye kalan kas dokuları azalır (17). Vücudun büyüme hızının hastalık hızını geçtiği 4-8 yaş arasında ebeveynler tarafından göreceli bir iyileşme olduğu söylenebilir de bu iyileşme yanıltıcıdır (28). Klinik olarak hastalığın hızlı ilerlemesi 7-8 yaşlarında başlar (33). Arka bacak kaslarında oluşan kontraktürler aşil tendonunu kısaltır ve hastalar parmak ucunda yürümeye meyilli olur (28,44). Kol ve bacak kaslarıyla birlikte kalça ve diz fleksörlerinde de kontraktürler oluşur (46). Yerden kalkmak, ayakta durmak, yürümek, merdiven çıkmak, giderek başkasının yardımı ile sürdürülmeye başlanır (28). Önce alt ekstremitayı daha sonra üst ekstremitayı etkileyen proksimal kas zayıflığı hastayı tekerlekli sandalyeye bağımlı hale getirme noktasına kadar ilerler (45).

Hastalığın doğal seyrinde, hastalar yürüme yeteneğini kaybedip 11-13 yaşlarında tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir (8,45,47). Tekerlekli sandalyeye geçiş ve neredeyse bütün hastalarda ortaya çıkan skolyoz nedeniyle solunum işlevleri kötüleşir (28,48). Hastalarda genellikle asemptomatik taşikardi görülmekle birlikte neredeyse hepsinde kalp tutulumunu gösteren bulgular gelişir. Klinik olarak belirgin kardiyomiyopati 10 yaş civarında başlayabilir, 14 yaşında her üç hastanın birinde görülür ve neredeyse bütün hastalarda 18 yaştan sonra kardiyomiyopati bulguları saptanır (8,28,49). Hastalar 30'lu yaşlarından önce genellikle kalp ya da solunum yetmezliğinden dolayı hayatlarını kaybederler (2,17,20,28).

2.3. Epidemiyoloji

Duchenne Müsküler Distrofi görece nadir görülen bir hastalık olup her 10.000 yeni doğan erkek çocuktan 2-3 tanesinde görülmektedir (17). İngiltere Galler'de 21 yılı kapsayan epidemiyolojik bir çalışmada DMD prevalansını belirlemek için yenidoğanların kanlarında kreatin kinaz (KK) düzeylerine bakılmış, genetik testleri ve kas biyopsileri yapılmıştır. Yapılan araştırma sonucunda DMD prevalansı her 100.000 yeni doğan erkek çocukta 19.5 olarak bulunmuştur (50). Doğum prevalansını bildiren bir başka çalışma, Amerika Birleşik Devletleri'nde Mendell ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Duchenne Müsküler Distrofi taraması için yenidoğanların KK düzeylerine bakılmış ve ardından genetik testleri yapılmıştır. Doğum prevalansı her 100.000 yeni doğan erkek çocukta 15.9 olarak tespit edilmiştir (51). Dünya genelinde ise her 100.000 kişiden 10.2-12.57 kişinin DMD'den etkilendiği düşünülmektedir (52).

Duchenne Müsküler Distrofi hastalarının %70 ila %80'i genetik çalışmalarla önceki kuşaklara kadar izlenebilmektedir. Hastaların %20 ila %30'luk kısmı yeni (de novo) mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (53). Fransa'da yapılan geniş kapsamlı bir genetik haritalama çalışmasında annelerin %74.9'unda mutasyon saptanırken, %24.5'inde mutasyon saptanmamıştır. Mutasyon bulunmayan annelerin genomlarında de novo mutasyonu olduğu düşünülmüştür (4).

Duchenne Müsküler Distrofi kız çocuklarında yaklaşık olarak 50.000.000 doğumda 1 görülür (54). Duchenne Müsküler Distrofi hastalığının belirtilerini gösteren, manifest taşıyıcı olarak adlandırılan taşıyıcı kadınlar nadir görülmekte birlikte literatürde bildirilmiştir (55). Kadınlarda doğru insidans ve prevalans verilerinin yetersiz olmakla birlikte, DMD'li çocukların anne ve kız kardeşleri risk altındadır (8).

2.4. Etyoloji

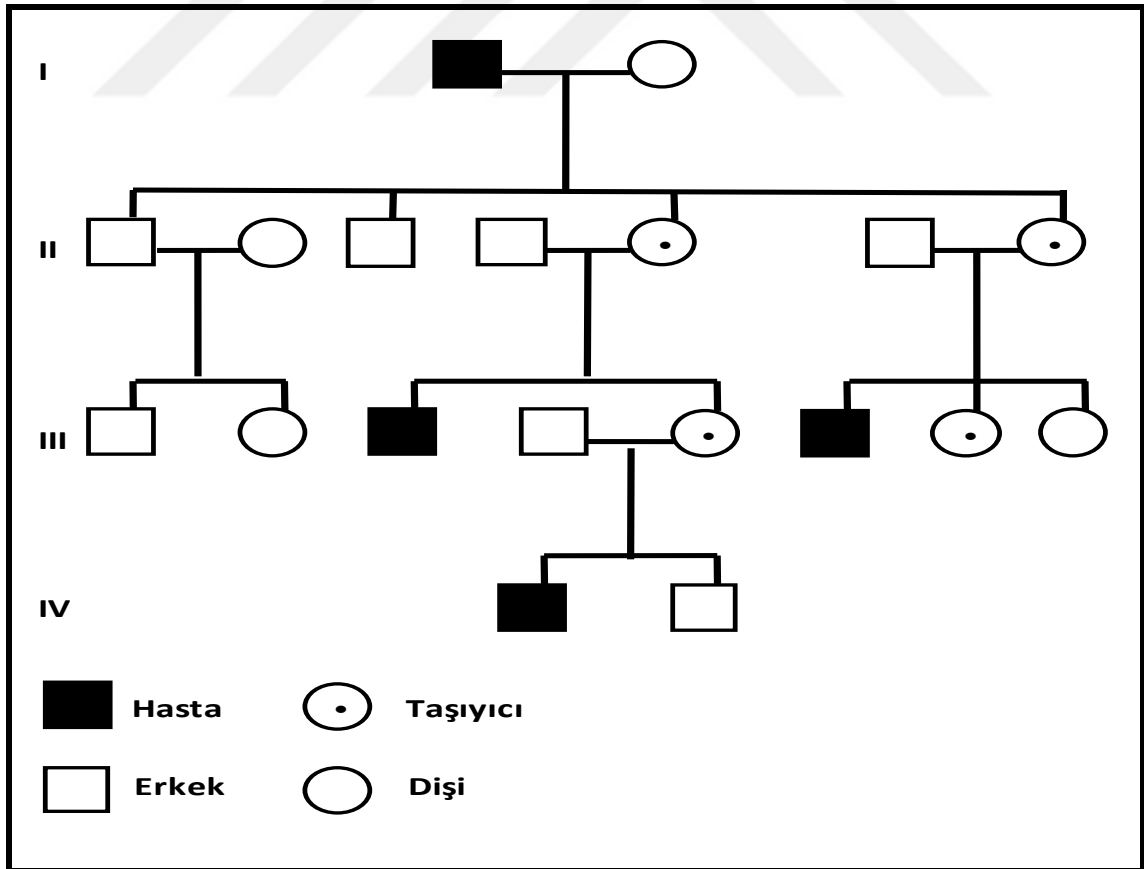
X kromozomun kısa kolunda yer alan DMD geninde oluşan mutasyonların DMD'nin genetik nedeni olduğu belirlenmiştir (56). Etyolojik olarak DMD geninde oluşan mutasyonlar distrofin proteininin işlevini bozar ve nöromusküler bileşkede distrofinin üretimini engeller (6,57). Distrofin kaybıyla birlikte aktin hücre iskeleti ile bağ dokusu arasındaki güçlü bağlantı bozulur ve kas lifleri kasılma sırasında kolayca zarar görür. Sonuçta kas liflerinin yağ ve bağ doku ile yer değiştirmesine ve böylece kas işlevlerinin kaybına yol açar (58). Kaslar dışında beyin de distrofin ekspresyonunun önemli bir bölgesidir (59). Distrofin geni hem kas hem de merkezi sinir sisteminde distrofin proteininin ekspresyonunu düzenler (40). Distrofin geninde oluşan mutasyonlar serebral korteks, serebellum ve belirli hücre tiplerinde bulunan distrofin izoformlarının üretimini de engeller. Distrofin izoformlarının bu bölgelerdeki yokluğunun DMD'li hastalarda görülen kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (15).

Duchenne Müsküler Distrofi, X-bağılantılı resesif geçişli bir hastalıktır. X'e bağlı resesif kalıtım gösteren hastalıklarda mutasyon X kromozomu üzerinde bulunan genlerde oluşur (60,61). Mutasyonlar mitoz ve mayoz bölünmeye uğrayabilen germ hücrelerinde ya da sadece mitoz bölünmeye uğrayan somatik hücrelerde oluşabilir (60). Germ hücrelerdeki mutasyonlar gametlerde oluşur. Mutasyonu taşıyan kişiyi etkilemez, çocuklara aktarılır ve genetik hastalıkların temelini oluşturur. Mitoz açısından aktif bir hücrede mutasyon olursa bu hücreden köken alanlarda da mutasyon görülür. Bu hücreden bağımsız olarak normal hücrelerde mutasyon olursa mozaizm denen durum gerçekleşir (61). Germ hücrelerinde mutasyon olursa germinal mozaik bireyler oluşur. Germinal mozaizmde primitif germ hücrelerinde mitotik çoğalma sırasında oluşan delesyonların bir sonraki kuşakta birden fazla bireyi etkileyebileceği görülmüştür (62). Somatik hücrelerdeki mutasyonlar yani somatik mozaizmde ise kendilerinden sonra gelen kuşaklara aktarılmaz. Fenotipik etkileri sadece taşıyıcı kişilerde ifade edilir. Hücresel fonksiyon değişikliğine, tümör oluşumuna ya da hücre ölümüne yol açabilirler (60). Duchenne Müsküler Distrofi sadece mutant DMD geni taşıyan anneler nedeniyle oluşmaz. Moleküler tanı ve genetik danışmanlık sayesinde ailesel vakaların sıklığı azalmıştır. Doğum öncesi tanı ve genetik danışmanlığa rağmen yeni vakalar ortaya çıkmaktadır. Yeni saptanan DMD vakaların önemli bir kısmı yeni mutasyonlardan (de

novo) kaynaklanmaktadır (23,24,63). Hastaların annelerinin üçte ikisi DMD taşıyıcısıyken, üçte birinde anne taşıyıcı değildir (23,25,26).

2.4.1. X'e Bağlı Resesif Kalıtım

Cinsiyet kromozomları X ve Y kromozomlarıdır. Dişilerde bir çift X kromozomu, erkeklerde ise X kromozomuyla birlikte bir de Y kromozomu bulunmaktadır. Y kromozomu X kromozomuna göre oldukça küçük olup, X üzerinde bulunan birçok gen bölgesini içermez ve X üzerinde bulunan genlerin büyük bir kısmının kopyasını bulundurmaz. X kromozomunda bulunan birçok genin Y kromozomu üzerinde homoloğu olmadığından X kromozomdaki her alel erkeklerde doğrudan fenotiple kendini gösterir (16). X'e bağlı resesif geçiş gösteren bozukluklar genellikle erkeklerle sınırlıdır ve X'e bağlı resesif mutasyonu kalıtan tüm erkeklerde hastalık ortaya çıkar (37). X'e bağlı resesif kalıtım modelini gösteren aile ağacı örneği Şekil 2-1'de görülmektedir (37,61).



Şekil 2-1: X kromozomuna bağlı resesif kalıtım modeli- Nussbaum ve diğerleri (37), Baykan ve Bebek'ten (61) derlenmiştir).

X-bağılantılı bir hastalık, etkilenen kişiyi cinsel olgunluğa erişmeden önce etkileyip zayıf düşürse ya da öldürücü bir etki gösterirse bu hastalık sadece erkeklerde ortaya çıkar. Bunun nedeni, öldürücü alellerin kaynağının, hastalığı ifade etmeyen ancak taşıyıcı olan heterozigot dişiler olmasıdır. Bu dişiler aleli erkek çocuklarına kalıtlarlar. Aleli alan erkek çocuklar genin tek bir kopyasını taşıdıkları için hastalığı ifade ederler ve üretken olmaları çok nadirdir. Erkekler X'e bağlı genlerin tek bir kopyasına sahip olduğu için X kromozumundaki gen dominant ya da resesif etkili olsun her durumda daima kendini erkeklerde gösterir (37,60). İki X kromozumu taşıyan dişi, X'e bağlı genlerin her iki alelini taşır. Bir normal ve bir mutant aleli taşıyan her dişi heterozigot taşıyıcı olarak ifade edilir. Taşıyıcı annenin erkek çocuklarının yarısının hasta olma ihtimali vardır. Diğer yarısıysa anneden normal X kromozomunu aldıkları için sağlıklı olacaktır (17,61). Taşıyıcı annenin kız çocuklarının da yarısının anneleri gibi taşıyıcı olma, kalan yarısının da normal olma ihtimali vardır (17,64). Taşıyıcı anneler mutant aleli kız çocuklarına geçirdikleri durumda, kız çocuklar anneleri gibi hastalık için taşıyıcı olurlar ve hastalık belirtilerini göstermezler (60). Taşıyıcı anneden mutant aleli kalıtın her erkek çocuk sadece bir X kromozomu bulundurduğu için X üzerinde taşınan genler çocuğun fenotipinde belirleyici rol oynar ve hasta olur. Erkek çocuklar babadan Y kromozomu aldıkları için mutasyonu ve hastalığı sonraki kuşağa aktaramazlar (37,61). Mutant alel asla doğrudan babadan erkek çocuğa geçmez. Fakat etkilenmiş bir babadan kız çocuklarına geçebilir (37).

2.4.2. Heterozigot Taşıyıcı

Resesif bir hastalık için mutant aleli olan asemptomatik kişi, heterozigot taşıyıcı olarak tanımlanır. Duchenne Müsküler Distrofi hastalığının X'e bağlı doğası nedeniyle, erkekler mutasyona uğramış geni hemizigot olarak taşıdıklarından ve ikinci bir X kromozomu olmaması nedeniyle hastalıktan etkilenirken, kadınlar ise hastalığın taşıyıcısı olurlar (16). Kadın taşıyıcıların mutasyonlu gen fonksiyonu diğer normal alel ile dengelendiği için hastalıktan etkilenmezler (17,18). Duchenne Müsküler Distrofi gen mutasyonu taşıyıcı kadınların çoğu subklinik olmakla (18,65,66) birlikte taşıyıcılarda hafif düzeyde DMD hastalığının belirtileri görülebilir (20). Duchenne Müsküler Distrofi geni taşıyıcı kadınlarda da hastalık belirtilerinin olabileceği uzun süredir bilinmektedir (22). Taşıyıcılarda serum KK değerleri yaygın olarak yükselir (67). Yapılan bir çalışmada taşıyıcıların % 70'inde yüksek KK değeri saptanmıştır (68). Hatta yüksek KK

değerleri kadın taşıyıcılarda tek klinik belirti olabilir (21). Yüksek serum KK değerleri olan asemptomatik taşıyıcılarda immünofloresan yöntemi ile distrofin negatif lifler görülebilir (63,68). Aynı zamanda taşıyıcılarında kas zayıflığının varlığı da uzun zamandır bilinmektedir (69–71). Hafif kas güçsüzlüğünden ciddi düzeyde yürüyüş sorunlarına kadar belirtiler görülebilir (21,65). Taşıyıcılardaki kas güçsüzlüğü asimetrik olup, hafiften orta şiddete kadar değişebilir ve başlangıç yaşı çok değişkendir (8,22,55,65). Kadın taşıyıcıların yaklaşık %10’unda egzersize bağlı kas ağrısı, kramplar ve baldır hipertrofisi gibi klinik semptomlar görülebilir (8). Bazı taşıyıcı kadınlarda kas zayıflığı olmadan da miyalji ve kramplar olabilir (22). Clerk ve arkadaşlarının yaşları 21-52 arasında değişen asemptomatik kadın taşıyıcılarla yaptığı bir çalışmada, tüm taşıyıcı kadınlardan alınan biyopsi örneklerinde distrofin immünohistokimyal boyamada bazı anormallikler bulmuştur. Yetişkin taşıyıcıların normal kontrollere göre distrofin miktarının değişmiş olduğu, bu değişimin yaş, serum KK seviyeleri veya patoloji derecesi ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Hatta serum KK seviyesi normal olan taşıyıcıların bile distrofin ekspresyonunda anormallikler olduğunu saptamışlardır (68). Kadın taşıyıcılar dilate kardiyomiopati geliştirmeye yatkındır (23). Mutasyona uğramış distrofin taşıyıcıların %8’inde dilate kardiyomiopati ve %19’unda sol ventrikül dilatasyonu saptanmıştır (69). Grain ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada taşıyıcıların %41’inde EKG ve EKO anormallikleri saptanmıştır (72). Politano ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptığı bir çalışmada kadın taşıyıcıların %8,6’sında dilate kardiyomiopati ve %28’inde hipertrofik anormallikler görülmüştür (73). Taşıyıcılarda dilate kardiyomiopatinin kalp kasındaki distrofin anomalileri ile ilgili olduğu düşünülmektedir (74). Miyokardiyal lifler çekirdekli olmadığından ve doku hasarının onarımında rol oynayan uydu hücreleri içermediğinden, distrofin pozitif lifler negatif lifleri telafi edemezler. Bu durum da mutasyona uğramış distrofin gen taşıyıcılarının sol ventrikül disfonksiyonu ve dilate kardiyomiopati gelişimini açıklayabilir (69).

Kadın taşıyıcıların %2,5 ile %7,8 arasında bir bölümü olan manifest taşıyıcılar hafif kas güçsüzlüğünden, DMD benzeri hızlı ilerleyen kas distrofisine kadar değişen semptomlar gösterebilirler (55,71). X-bağılantılı mutant aleli taşıyan ve etkilenmiş dişi taşıyıcılar, hastalığın belirtilerini gösterdiğinde manifest heterozigot taşıyıcı olarak adlandırılır (37). Manifest taşıyıcıların kas biyopsilerinde fibrozis düzeylerinde değişiklik, artmış internal nükleus, nekroz, rejenerasyon gibi histopatolojik bulgular bildirilmiştir (66). Manifest taşıyıcıların normal distrofin genini içeren X

kromozomunun etkisiz hale geldiği ve bu durumun da kaslarda distrofin eksikliğine yol açtığı düşünülmektedir (63). Bir kadın taşıyıcının manifest heterozigot taşıyıcı olup olmadığı X-inaktivasyonun bir dizi özelliğe bağlıdır. Birincisi, X-inaktivasyon paterni ile kadın taşıyıcılar hastalığı değişik şiddette ifade edebilir (37). X kromozomu inaktivasyonu, embriyolojik gelişim sırasında erken bir aşamada gerçekleşir ve süreç rastgeledir. Bazı hücrelerde baba tarafından gelen yani normal olan X inaktif olurken, bazılarında anneden gelen yani mutasyonlu olan X inaktif olur. Sonuç olarak dişi X kromozomları açısından mozaik görülür. Dişi bireylerin hücrelerinde var olan iki X kromozomundan biri inaktif olursa her iki cinsten ifade edilen genetik bilginin dozajı da eşit olur. İnaktivasyona uğrayan X kromozomu, yavru hücrelere de inaktif olarak geçer. Az sayıda taşıyıcı kadında hücrelerinin çoğunda aktif olan X kromozomu mutasyonu taşıyor olabilir ve bu nedenle hastalık belirtilerini gösterirler (8,61). İkinci olarak Xp-21 bölgesinde kırılma olan X-otozomal translokasyonlar klinik belirtilere işaret edebilir (22,75). Bu translokasyonlar erken gelişim dönemindeki normal olan distrofin geninde eğrilmiş bir inaktivasyona yol açar. X otozomal translokasyon olduğunda otozomal genler aktif olur ve translokasyona katılan X seçici olarak aktif hale kalır. Translokasyona katılan X kromozomu DMD geni mutasyonu taşıyorsa bireydeki tüm hücrelerde mutant X aktif, normal X inaktif kalacağından DMD fenotipi ortaya çıkar (37,76). Üçüncü olarak her iki X kromozomunda mutant gen içermesi durumunda da taşıyıcılarda klinik bulgular ortaya çıkabilir. Anneden kalıtılan mutant X kromozomuna ek olarak babadan gelen X kromozomunda yeni mutasyon oluşması veya taşıyıcı bir kadınla, hasta bir erkeğin evliliğinden doğan kız çocuğunda klinik bulgular görülebilir (37).

2.4.3. Yeni Mutasyon

Duchenne Müsküler Distrofi, X'e bağlı resesif geçişli bir hastalıktır ve distrofin geninin mutasyonundan kaynaklanır (9). Fakat distrofin geninde yeni bir mutasyon (de novo mutasyonu) oluşma oranı yüksektir ve hastaların üçte birinde pozitif bir aile öyküsü bulunmamaktadır (8,34). Bu tip izole vakalar sporadik olarak bilinir (61). Sporadik olgularda anneler mutasyon taşıyıcısı olabilir ya da annenin ovumunda de novo mutasyonu olabilir (77). İzole DMD vakalarının önemli bir kısmı de novo mutasyon nedeniyle oluşur ve bu mutasyon DMD hastalarında yaygın olmakla birlikte nadiren bildirilmiştir (18,78). Duchenne Müsküler Distrofi'li bir çocuk ailesinin ilk

etkilenen üyesi ise ve anne mutasyonu taşımazsa bu konuda yapılan genel açıklama DMD lokusunda de novo mutasyonu olduğu yönündedir. De novo mutasyonları oogenez ve spermatogenez sırasında sıklıkta ortaya çıkar (37). De novo mutasyonları da genetik hastalıklara neden olabilir bu mutasyonlar spesifik genleri ve nükleotidleri etkileyerek fenotipik etkilerini ortaya çıkarır (79).

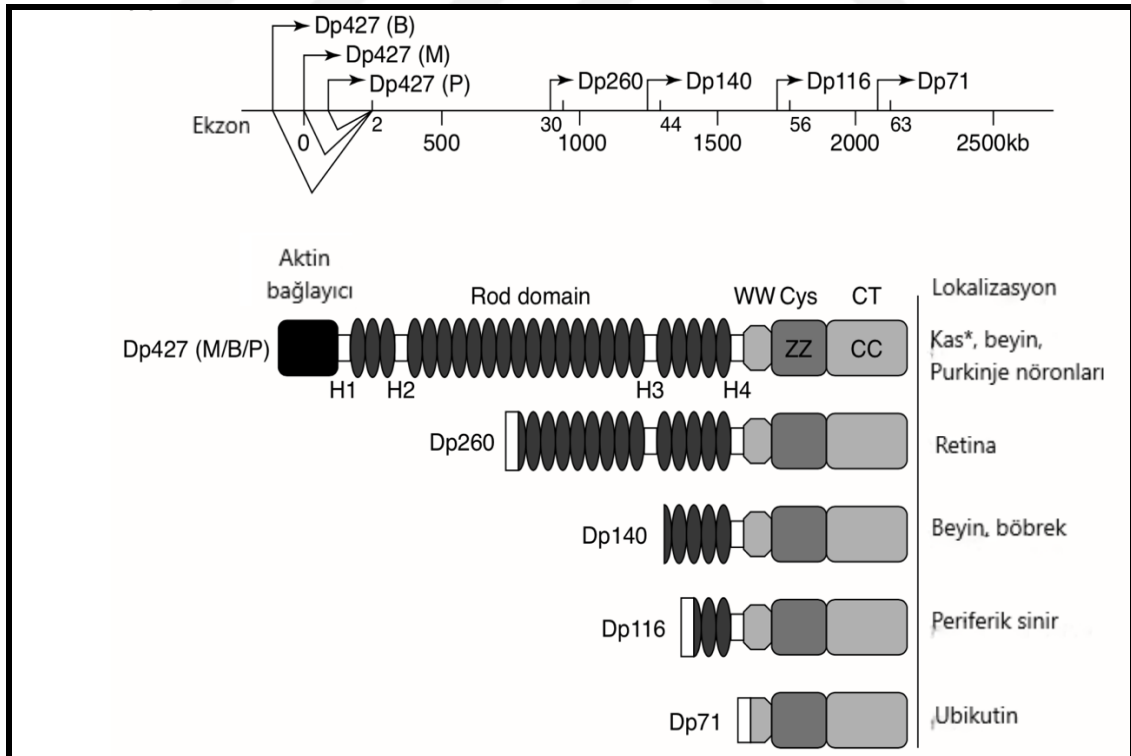
Duchenne Müsküler Distrofisi gibi X'e bağlı hastalıklar için mutant alelleri taşıyan erkekler, taşıdıkları mutant geni sonraki kuşağa aktaramazlar. Hayatta kalma ve üreme kabiliyeti olarak adlandırılan seçilim değeri DMD hastalarında şu anda sıfırdır. Hastalıktan etkilenen bireyler için tedaviyi amaçlayan araştırmalardaki gelişmeler sonucunda bu durum değişebilir. Seçilim değeri azaldığında DMD'li bireylerin taşıdığı mutant aleller, popülasyondan kaybolur. X-bağılantılı hastalıklar için seçilim değeri sıfır bile olsa yeni vakaların yarısından azı yeni mutasyonlardan kaynaklanacaktır. Hastalığın genel insidansı hem taşıyıcı annenin mutant aleli aktarması hem de sorumlu lokustaki de novo mutasyonlarının oranı ile belirlenir (37).

2.4.4. Duchenne Müsküler Distrofi Geni

Duchenne Müsküler Distrofi geni, X kromozomunun yaklaşık olarak %1,5'ini oluşturan 2300 kb büyüklüğünde, insanda tanımlanmış en büyük gendir (58). X kromozomunun Xp21.2 bölgesinde yer alan distrofin geni, 79 ekzon, 7 dokuya özgü promotor ve yaklaşık 2.5 milyon baz çiftinden oluşur (58,60,80,81). Distrofinin farklı izoformları beyin dokusunda da bulunmaktadır (40). Duchenne Müsküler Distrofi genindeki yedi farklı dokuya özgü promotorlar, DMD geninin dokuya özgü izoformlarının oluşumunu sağlar. Duchenne Müsküler Distrofi'li hastalarında farklı dokularda farklı izoformlar ifade edilse bile iskelet kası dokusuna özgü izoform ifade edilemez ve DMD hastalığı oluşur (58,80).

Tam boy distrofin ya da diğer adıyla Dp427 olarak bilinen, merkezi sinir sisteminde başlıca serebral neokorteks, hippokampal bölgeler, serebellumun purkinje hücrelerinde ve postsinaptik yoğunlaşma bölgelerinde bulunur (14,82–85). Serebral korteks, serebellum, hippokampus ve amigdala gibi beyin bölgeleri yüksek oranda distrofin ekspresyonlarına sahipken; striatum, talamus ve hipotalamus gibi subkortikal beyin bölgelerinde neredeyse hiç distrofin ekspresyonu yoktur (85,86). Dp427 M, B, C promotorlarından kopyalanır ve bu promotorlar sırasıyla kas, beyin ve serebellumun purkinje hücrelerindeki Dp427 distrofin izoformunun ekspresyonunu düzenler (2,85).

Distrofin genindeki promotorlardan Beyin (B), Kas (M) ve Purkinje (P) proteinin tam boy uzunluğunu içeren distrofin formlarını kodlar. Dp427 (B) promotoru serebral korteksin postsinaptik nöronlarında ve özellikle hippokampusun piramidal nöronlarında bulunur. Dp427 (B) promotoru sinaps fonksiyonunu modüle ettiği hippokampal ve neokortikal piramidal nöronların postsinaptik membranlarında inhibitör GABA reseptör kümeleri ile birlikte toplandığı gösterilmiştir (86,87). Dp427(P) promotoru serebellumun ve hippokampal purkinje hücrelerinde bulunmaktadır. Dp427(M) promotoru ise tüm vucüt kaslarında bulunmaktadır (1,88,89). B, K ve M promotorları 427 kD'lik tam boy distrofin izoformunun transkripsiyonunu yaparken, 2 promotor da 71 kD ve 116 kD'lik distrofin izoformlarının transkripsiyonunu yapmaktadır (90). Bu nedenle, Dp427'de mutasyonlar sonucu oluşan işlev kaybı, DMD hastalarında hem kas dejenerasyonuna hem de değişen beyin fonksiyonlarına neden olmaktadır (85). Duchenne Müsküler Distrofi geninin genomik organizasyonu Şekil 2,2'de görülmektedir (2).



Şekil 2-2: Duchenne Müsküler Distrofi geninin genomik organizasyonu - Blake ve Kröger'den (2) uyarlanmıştır.

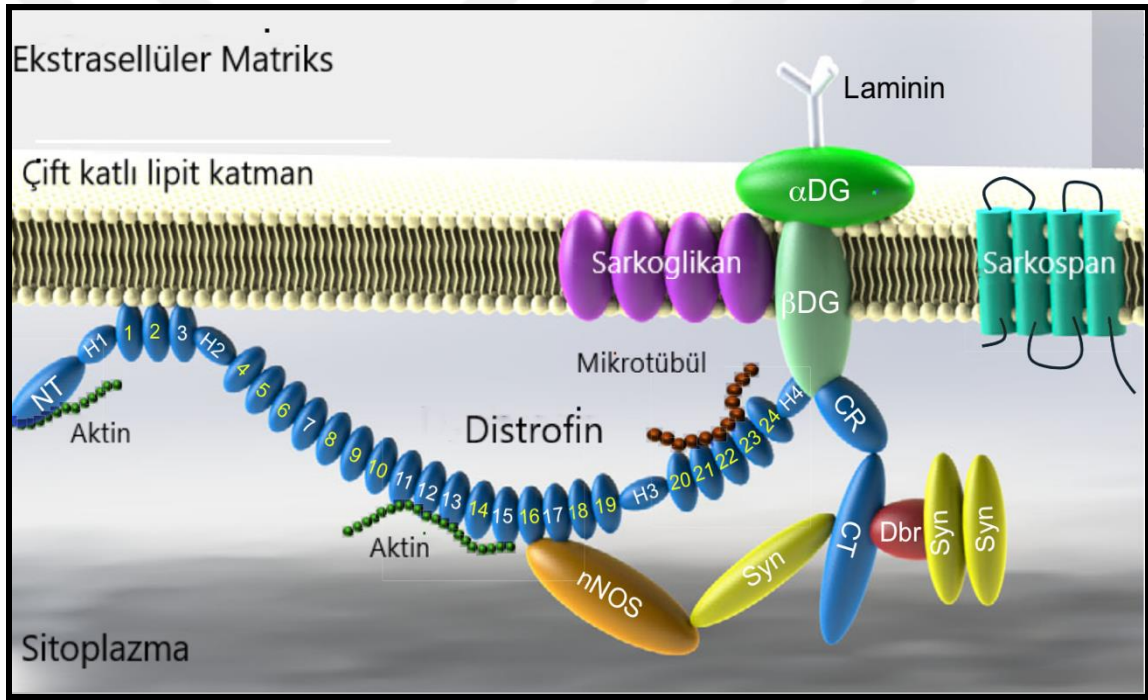
Distrofin geninin çeşitli farklı dokularda eksprese edilen, ilgili moleküler ağırlıklarına göre adlandırılan en az dört dahili promotörü vardır. Bunlar (Dp260, Dp140, Dp116 ve Dp71) ilişkili dokularda farklı boy ve ekzon sayısı içeren kısa izoformların kodlanmasını sağlarlar. Transkripsiyon başlangıç noktaları referans transkriptin 30, 45, 56, 63. ekzonlarından başlamaktadır (83,85,91). Tam uzunlukta distrofine ilave olarak, bu dört kısa protein de DMD geninden kopyalanır (92). Kısa izoformların işlevsel önemi tam olarak anlaşılamamıştır. Çünkü gen mutasyonlarının klinik belirtileri çoğunlukla kas ve beyinde araştırılmıştır (91). Dp260 izoformu ağırlıklı olarak retinadaki dış pleksiform tabakasında bulunur ve disfonksiyonu renkli görüş değişimiyle ilgilidir (92,93). Dp116 sadece yetişkin periferik sinirlerde eksprese edilir ve bu izoformdaki bozulmanın özel bir durumla bağlantılı olmadığı düşünülmüştür (83).

Dp140 ve Dp71 serebral ekspresyonları olan iki kısa izoformdur (94). Dp140 427-kDa distrofin distal C-terminalinden oluşur, temel olarak beyin ve böbreklerde eksprese edilir (83). Dp140 fetal gelişim sırasında eksprese edilir, glia ve astrositik süreçlerde lokalizedir (89,95). Referans transkriptin intron 62'sinden itibaren transkribe olan Dp71, çok fazla işlevi olan ve en bol beyin distrofinidir (81,94). Dp71, iskelet kaslarında eksprese edilmez fakat beyin, retina, karaciğer, akciğer ve böbrek gibi kas olmayan dokularda fazlaca eksprese edilir (83,85). Yetişkin beyinde postsinaptik dendritlerde, hippocampus-dentrat girusun granüler nöronlarında ve neokortikal bölgelerde bulunmuştur. Bu bölgelerde sinaptik fonksiyonlara ek bir katkı sağladığı düşünülmektedir (96,97). Yakın dönemde yapılan bir çalışma DMD'de bilişsel bozuklukluk ile Dp140 ve Dp71 izoformlarının eksikliği arasındaki olası ilişkiyi doğrulamıştır (98). Dp140 ve Dp71 bol miktarda sistein ve karboksil bulunduran izoformlardır. Bu izoformların yetersizliğinin ya da yokluğunun DMD'de kognitif bozukluğun şiddetinin artmasına sebep olduğu düşünülmektedir (81).

2.4.5. Distrofin Proteini

Distrofin geninde üretilen 14 kb'lık bir mRNA tarafından kodlanan ve moleküler ağırlığı 427 kd olan distrofin, oldukça geniş bir membran proteindir. Distrofin 3,685 aminoasit içermekte ve her bir kolajen zincirinde 1000 aminoasit bulunmaktadır (17,88,99). Tüm hücre tiplerinde statik ve dinamik hücresel süreçlerde yapısal bir rol oynamaktadır (28,34). Çubuk şekilli bir protein olan distrofin, zarın iç yüzeyinin yakınında bulunmak, kalsiyum homeostazına aracılık etmekte ve kas

membranının yapısal bütünlüğünü sağlamaktadır (34,58,100,101). Distrofinin kas hücresindeki işlevlerine benzer şekilde, nöronlarda da dengeleyici bir rol oynayabileceği ve böylelikle sinapsların bütünlüğüne katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür. Distrofin sinapsların olgunlaşmasını, iyon kanallarının kalınlığı ve kapasitesini geliştirmede direkt bir rol oynar. Aynı zamanda hücresel sinyal entegrasyonu ve sinaptik plastisitenin bir modülatörü olarak işlev görür. Distrofin dendritlerde bulunur ve postsinaptik yoğunluklarda toplanma eğilimi gösterir, bu da nöronlar arası transmisyonunda olası rolünü gösterir (40,85,102). Şekil 2,3'te distrofin ve Distrofin-Glikoprotein Kompleksi (DGK) görülmektedir (103).



Şekil 2-3: Distrofin ve distrofin-glikoprotein kompleksi-McGreevy ve diğerlerinden (103) uyarlanmıştır.

Distrofin sarkoglikan, distroglikan, sintrofin, sarkospan, distrobrevin, caveolin-3 ve nitrik oksit sentazla birlikte DGK'yı oluşturur (29,47,104,105). Distrofin, hücre zarındaki DGK'yı sabitleyen yapısal bir proteindir (37). Her bir distrofin molekülü, C-ucu ile hücrenin dışına, N-ucu ile de hücre içine bağlanır (28,106). Membranda bulunan sarkoglikanlar ve distroglikanlar aracılığıyla ekstraselüler matriksle bağlantı kurar. Böylece kas membranı her iki yandan hücre içine ve dışına sağlam bir şekilde

bağlanmış olur. Kas hücresi kasılma sırasında membran çok fazla yük altında kalarak gerildiği için bu bağlanma çok önemlidir. Çünkü membranın bütünlüğü ve bağlanması bozulursa kasın yırtılması da kolaylaşır (28). Distrofin-Glikoprotein Kompleksi ekstraselüler matriksle, intraselüler aktin arasında çok güçlü bir mekanik bağlantı sağlar (47,105) ve tekrarlayan kontraksiyonlarda sarkolemmmanın yapısal bütünlüğünü korur (40,41). Mekanik fonksiyonuna ek olarak DGK'nin bir transmembran sinyalleşme kompleksi olarak hareket ederek, hücresel iletişimde önemli bir role sahip olduğu ileri sürülmüştür (107). Distrofin-Glikoprotein Kompleksi aynı zamanda transmembran sinyalizasyonundaki çeşitli doku ve hücre tiplerindeki proteinler için bir yapı da sağlar (108). Distrofin-Glikoprotein Kompleksi'nin diğer önemli fonksiyonu aktin hücre iskeletini hücre dışı matrikse bağlayarak kas zarının korunması olduğu düşünülmektedir (37). Distrofin ve DGK'nin bileşenleri nöromusküler bileşkede bulunur ve postsinaptik matürasyonda önemli bir rol oynar (109).

Duchenne Müsküler Distrofi'de hücre zarı anormal şekilde geçirgendir ve DMD hastalarının serumuna KK sızıntısı olmasına neden olur (17). Distrofin yokluğu birkaç nedenden dolayı fizyolojik bir problem olarak kendini gösterir (110). Birincisi, miyofiber zarının inceliğinden dolayı kronik bir dejenerasyon ve rejenerasyon döngüsü ve rejenerasyon potansiyelinde nihai bir kayıp, fonksiyonel kas kütlelerinde ilerleyici bir bozulma ve atrofi ile sonuçlanır (17). İkincisi, distrofin yokluğu sekonder olarak DGK'nin sentezini etkileyerek %90 oranında azaltır. Sarkoglikan, distroglikan, sintrofin gibi DGK'nin yapılarında olan anormallikler kavşak tipi kas distrofisi gibi müsküler distrofilere sebep olur (17,111). Distrofin-Glikoprotein Kompleksi'nin bileşenlerinde oluşan mutasyonlar distrofin proteinin yeteri kadar sentezlenememesine, ekstraselüler matriksle hücre iskeleti arasındaki bağlantının bozulmasına, membran hasarlarına duyarlılığın artmasına, kas bütünlüğünün bozulmasına ve sonuçta müsküler distrofiye neden olur (40,41,44).

2.4.6. Duchenne Müsküler Distrofi Geninde Mutasyon

Duchenne Müsküler Distrofi geninde oluşan mutasyonlar, protein ürünü olan distrofinin ve distrofin izoformlarının üretimini bozar (5). Mutasyonlarının %65'ini gen içi delesyonlar, %5-15'ini duplikasyonlar oluşturmaktadır (27,58,112). Delesyonlar ve nadiren görülen duplikasyonlar distrofin geninin her yerinde meydana gelebilir (58). Fakat özellikle 2-10 ekzonları ve 45-55 ekzonları arasında yoğunlaşmıştır (113).

Duchenne Müsküler Distrofi hastalarının %20-35'inde distrofin geninde delesyon ve duplikasyon bulunmamaktadır (114). Distrofin geninin büyük olması bu hastalarda mutasyonun tanımlanmasını güçleştirmekle birlikte bu %30-35'lik grupta hastalığın nedeni nokta mutasyonlarının olduğu düşünülmekte ve giderek artan sayıda nokta mutasyonlar bildirilmektedir (58,115). Fransa'da yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada DMD hastalarında %61 delesyon, %13 duplikasyon, %26 nokta mutasyonları bulunmuştur (4). Duchenne Müsküler Distrofi geninin büyüklüğü, yüksek spontan mutasyona maruz kalmasına sebep olur (105). Bununla birlikte DMD geni yapısal olarak delesyon ve duplikasyona da yatkındır (37). X kromozomun Xp21 kısa kolunda bulunan distrofin geninde meydana gelen mutasyonlar distrofin proteininin kodlamasını bozar (34,40) ve mutasyonlar tüm DMD hastalarında distrofin eksikliği ile sonuçlanmasına neden olur (4).

Duchenne Müsküler Distrofi hastalığına neden olan mutasyonlar, ya proteinin okuma çerçevesini bozarak ya da erken bir durdurma kodonu oluşturarak distrofin fonksiyonunu ortadan kaldırır (23,27). Duchenne Müsküler Distrofi ile sonuçlanan distrofin genindeki mutasyonlar, protein üretimi için gerekli ekzon okuma çerçevesinin (reading frame) bozulmasına; iskelet ve kalp kasında ciddi oranda distrofin azalmasına veya yokluğuna yol açmaktadır. Bu durum, kas fibril hasarı ve dejenerasyonu ile devam eden intrasitoplazmik kalsiyum içeriğinin artmasına neden olmaktadır (34). Duchenne Müsküler Distrofi geni mutasyonlarının çoğu hem nokta mutasyonu hem de yeniden düzenlemelerle translasyonun erken sonlanmasına yol açmaktadır. Bu da uygun olmayan şekilde translasyona uğratılan distrofin transkriptinin parçalanmasına ve düşük seviyede distrofin proteinine yol açmaktadır (60). Distrofin geninde meydana gelen büyük delesyon ve duplikasyonlar okuma kalıbını bozduğunda kısaltılmış ve stabil olmayan bir mesajcı ile kasta distrofin ekspresyonunun ortadan kaybolmasına neden olup DMD'ye yol açar (8,61). Nokta mutasyonları genin uzunluğu boyunca rastgele meydana gelir ve genellikle DNA'nın erken stop kodun oluşumuna ya da okuma çerçevesinin kaymasına neden olur (91). Okuma çerçevesini bozan mutasyonlar genin kodlayıcı bölgesine üçün katı olmayan sayıda nükleotid girmesi veya kaybolması şeklinde olan mutasyonlardır. Tek bir harfin eklenmesi veya kaybolması, sonraki tüm kodonlarda üçlü nükleotid dizilerinin değişmesine neden olur. Translasyon gerçekleştiğinde, şifrelenen proteinin aminoasit dizisi değişecektir. Böylece translasyon sırasında üçlü okuma çerçevesi değişmektedir (60). Sağlıklı kişilerde transkripsiyon ve

distrofin başlangıç transkriptinin işlenmesi yaklaşık 14.000 baz içeren bir mRNA oluşturur ve mRNA 3685 aminoasitten meydana gelen distrofin proteinine tercüme edilir. Duchenne Müsküler Distrofi'li hastaların kaslarında çizgili, düz ve kardiyak miyofibrillerinin saptanması çok nadirdir. Bu gözlemler DMD'ye neden olan mutasyonların distrofin translasyonunu erken sonlandıracak şekilde gende okuma çerçevesini erken değiştirebileceği görüşüne yol açmıştır (60). 1989'da J.T. Den Dunnen ve arkadaşlarının yaptıkları kapsamlı bir çalışmada, 160 DMD ve 34 BMD hastasının DNA'sı analiz edilmiştir. Vakaların çoğunda sonuçların "okuma çerçevesi" hipotezi ile uyumlu olduğu bulunmuştur. Birkaç örnek dışında, DMD mutasyonları distrofin geninin okuma çerçevesini değiştirirken, BMD mutasyonları genellikle değiştirmez (116). Tipik olarak, çerçeve içi (in-frame) mutasyonlar daha hafif klinik bulgular ile seyreden BMD fenotipi ile sonuçlanır ve kısmen işlevsel, kısalmış distrofin proteini üretimine neden olmaktadır. Okuma çerçevesi dışı (out-of-frame) distrofin gen mutasyonları ise DMD ile sonuçlanan kasta distrofinin şiddetli azalması veya yok olmasına neden olmaktadır (23,34). Distrofin gen delesyonunda translasyon için başlangıç kodonu korunmuşsa ve DGK'nın ilişkisi bozulmamışsa fenotip daha ılımlı olan BMD şeklinde olmaktadır. Translasyon başlangıç kodonu delesyona uğramışsa klinik görünüm daha ciddi DMD şeklinde olmaktadır (111). Duchenne Müsküler Distrofi geninde oluşan çerçeve kayması mutasyonları protein ekspresyonunu yok edip DMD'ye yol açar (103). Şiddetli DMD fenotipine, sıklıkla, translasyonel çerçeve kaymalarını oluşturan mutasyonlar neden olur ve bu da, 427-kD distrofin izoformunun ciddi bir şekilde kesilmesi veya tam yokluğu ile sonuçlanır (117).

Beyin ve serebellumun farklı alanlarında eksprese edilen distrofin izoformları DMD'nin kognitif tutulumu hakkında bilgi vermektedir. Genin merkezinden uzak oluşan mutasyonlar beyinde eksprese edilen distrofin izoformlarının kaybı ile ilişkilidir. Bu durum hastaların ciddi kognitif fenotipleri için muhtemel bir açıklama olabilir. Genin merkezine yakın oluşan mutasyonlar ise beyne daha az hasar verir (59). Merkezi Sinir Sisteminde distrofin yokluğunda öncelikli olarak sinaptik iletimin etkilendiği öne sürülmüştür (2). Gelişmekte olan beyinde distrofin eksik ya da hiç olmadığında hücre göçü ve beyin gelişimi etkilenir. Ayrıca distrofin yokluğu GABA a reseptöründeki postsinaptik ateşlemeyi etkiler (14,108). Distrofinin işleviyle ilgili mevcut bilgilerin çoğu Dp427 eksik DMD fare modellerinde (mdx fare) yapılan çalışmalarla elde edilmiştir (85). Duchenne Müsküler Distrofi fare modeli, müsküler distrofi için en iyi

karakterize edilmiş (29) ve DMD araştırmaları için en yaygın kullanılan hayvan modelidir (103). Aynı zamanda distrofinin kognitif işlevlerle ilişkisi Dp427 eksik DMD fare modellerinde gösterilmiştir (9). Yapılan araştırmalar bu farelerde anormal motor davranışlar, koordinasyon bozuklukları (118), açık alanlarda azalan motor aktivite (119) ve değişen amigdala işlevinin engellenmesinden sonra gelişmiş savunucu donma tepkisi göstermişlerdir (86). Ayrıca bu fareler, demir çubuğa basma görevlerinde daha yavaş öğrenme ve tanıma ile mekânsal bellek içeren testlerde uzun süreli gecikmelerde bozuk bellek performansları ortaya koymuşlardır (119–122). Buna karşın yeni deneyimleri kodlaması ve öğrenme yeteneklerinin global olarak korunduğu bulunmuştur (121). Kognitif bozukluklar ve distrofin geninin spesifik bozukluğu arasındaki ilişki, Lidov ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmayla da ortaya konulmuştur. Lidov ve arkadaşlarının distrofin mutasyonu bulunan farelerle merkezi sinir sistemindeki distrofin eksikliğindeki işlevsel anormallikleri elektrofizyolojik incelemelerle araştırmışlar ve bu farelerin hippocampal hücrelerinde tam boy distrofin yokluğu bulmuşlardır (87). Bu gibi değişimler, uzun süreli belleğin bazı formları için tam-boy distrofin ekspresyonunun önemi hakkında fikir vericidir (9).

Duchenne Müsküler Distrofi hastalarıyla yapılan otopsi çalışmaları, serebral korteksin postsinaptik bölgelerinde distrofinin bulunmadığını ortaya koymuştur (123). Uchino ve arkadaşları mental retardasyonu bulunan 3 DMD hastasını, 5 sağlıklı kontrolle postmortem karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada serebral ve serebellar nöronlarda sağlıklı kontrollerde normal distrofin düzeyi bulurken DMD hastalarında ise hiç distrofin saptanmamıştır (124). Görüntüleme çalışmaları da DMD hastalarının beyin yapılarıyla ilgili bilgi vermektedir. On yaşından büyük hastalarda kortikal atrofinin daha yaygın olduğu bulunmuştur (125). Septien ve arkadaşları bilgisayarlı tomografi ile DMD hastalarının kraniyal görüntülemesini yapmışlar; IQ puanı 85 olan 15 hastanın %60'ında hafif kortikal atrofi ve ventriküler genişleme, IQ ortalaması 81 olan 9 hastada kortikal atrofi bulmuşlardır. Zekâ puanı ortalaması 90 olan 6 hastanın görüntüleme sonuçları ise normal olarak değerlendirilmiştir (126).

Beyinde eksprese edilen tüm distrofin izofromlarının DMD'deki kognitif işlevlerde payı vardır (85). Duchenne Müsküler Distrofi hastalarında, zekâ puanlarından bağımsız şekilde görülen spesifik dikkat ve bellek bozukluklarının distrofin eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (9,13). Duchenne Müsküler Distrofi

geninin Dp71 ve Dp140 bölgelerini etkileyen gen mutasyonları çoğu ileri dereceki kognitif bozukluklarla ilişkilidir (6,85,94,97). Daoud ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada Dp71 bölgesinde yerleşen ya da bu bölgeye uzanan mutasyonlara sahip 42 DMD hastasının hepsinde mental retardasyon olduğu bulunmuştur (97). Ayrıca beyinde mevcut distrofin üretiminde ikinci bir bölge olan ve kas promoterinin 5' ucuna yerleşmiş olan bir beyin promoteri vardır. Bu bölgenin de DMD hastalarındaki mental retardasyondan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (127). Distrofin proteinin izoformları ve lokalizasyonları Tablo 2-1'de gösterilmektedir (58).

Tablo 2-1: Distrofin geninin izoformları ve lokalizasyonları-Muntoni'den (58) uyarlanmıştır.

Sembol	İzoform	Promoter Ve Özgün İlk Ekzon	Protein Uzunluğu	Lokalizasyon
Dp427-B	Beyin	5'Kas promoteri	427 kDa	Kortikal nöronlar, iskelet ve kardiyak kaslar
Dp427-M	Kas	Beyin promoteri ile intron 1 arasında	427 kDa	Glia hücreleri, iskelet ve kardiyak kaslar
Dp427-P	Purkinje hücresi	İntron 1 ve İntron 2 arasında	427 kDa	Purkinje serebellar nöronlar
Dp260	Retinal	İntron 29	260 kDa	Retina
Dp140	Beyin	İntron 44	140 kDa	Böbrek, Beyin
Dp116	S-distrofin	İntron 55	116 kDa	Schwann hücreleri
Dp71	G-distrofin	İntron 62	71 kDa	Beyin, akciğer, kardiyak hücreleri

Dp427 ve Dp140 izoformlarını etkileyen delesyonlarda bilişsel bozulma insidansı daha yüksektir (94,95). Dp140 ve Dp71'in distrofin kaybının, DMD'de IQ üzerinde en büyük etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (98). Buna karşın Dp260 veya Dp116 izoformlarının kaybı ile ilgili bir ilişki bulunmamıştır (128). Dp260 izoformunu etkileyen mutasyonlar oftalmik tutulumun sorumluluğu ile ilişkilendirilmiştir (129). Distrofin eksikliği kas zayıflığı ve güçsüzlüğünün yanı sıra geç gelişen dil becerileri, öğrenme güçlükleri, otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve mental retardasyon gösteren çocuk ve yetişkinlerde üzerinde durulması gereken bir durumdur (8). Sonuç olarak hem klinik, hem de hayvan modeli çalışmalarından elde edilen sonuçlar beyinde eksprese edilen tüm distrofin izoformlarının DMD'deki bilişsel ve davranışsal değişikliklerde payı olduğu düşüncesini desteklemektedir (85).

2.5. Duchenne Müsküler Distrofi’de Kognitif Fonksiyonlar

Duchenne Müsküler Distrofi’deki kognitif bozulmalar kas hastalığına sekonder gelişen, hastalığın oluşturduğu fiziksel engelden ya da psikolojik sonucundan ziyade, DMD geninde meydana gelen mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (2,98). Duchenne Müsküler Distrofi ile ilgili yapılan çalışmaların önemli bir kısmı hastalığın kas dejenerasyonu kısmına yoğunlaşmıştır (42). Bu çalışmaların sonucunda DMD geninde oluşan mutasyonların kas üzerindeki yıkıcı etkileri oldukça iyi bilinmektedir (130,131). Temelde bir kas hastalığı olan DMD aynı zamanda kognitif bozukluklarla da ilişkilidir (5,15,131). Duchenne de Boulogne 1868 yılında hastalığın orijinal tanımını yaparken kognitif bozukluklara da atıfta bulunmuştur (12,42). Duchenne 7 yaşındaki bir hastasını tarif ederken, hastasının zekâsının donuk olduğunu ve konuşmada zorlandığını belirtmiştir (132). Hastalarda görülen düşük zekâ performansına ek olarak spesifik dil bozukluklarına dikkat çekmiş ve serebral yapı ile kognitif işlevler arasında bir ilişki olduğunu önermiştir (133). Aynı zamanda kognitif bozulmaların hastalığa özgü olduğu da belirtilmiştir (134). Kognitif bozulma, her üç DMD hastasının birini etkileyen klinik bir özelliktir (135,136). Yakın zamanda yapılan bilimsel araştırmalar DMD hasta grubunda kognitif bozukluğun yüksek oranda görüldüğünü doğrulamaktadır (14). Hastalarda görülen kognitif bozulma sıklığının yüksek olması, kaslarla birlikte beynin de distrofin eksikliğinden etkilendiğini göstermektedir (58). Duchenne Müsküler Distrofi’nin kognitif profili ile ilgili yapılan bazı çalışmalar hastalar arasında büyük bilişsel işlev farklılıklarının olduğunu da ortaya koymaktadır (13). Kognitif bozulmanın hastalığın evre veya şiddetiyle ilintili olmadığı görülmüştür (9,12,14,98). Duchenne Müsküler Distrofi’deki kognitif bozulmalar, kısmi olarak mutasyonun yeri, büyüklüğü ve çeşidine bağlı olmakla birlikte (128) delesyonun büyüklüğü ve klinik profil arasında temel bir ilişki kurulamamıştır (58). Kognitif bozukluklara ek olarak otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, davranış problemleri gibi psikiyatrik komorbidite de görülmüştür (14,137). Duchenne Müsküler Distrofi hastalarının kognitif fonksiyonlarını inceleyen çalışmalar zekâ puanından bağımsız olarak kognitif bozulma olduğunu ortaya koymuştur (13,59,93,138–141).

2.5.1. Mental Retardasyon

Mental retardasyon, DMD’nin klinik bir özelliğidir ve hastaların yaklaşık olarak üçte birini etkiler (42,94). Mental retardasyon, DMD’li çocuklar için risk olmasına

rağmen, DMD'li çocukların çoğu zihinsel engelli değildir (40). Duchenne Müsküler Distrofili hastaların %30-50'sinde mental retardasyon görülür ve ortalama zekâ puanları normalin 1-2 standart sapma aşağısındadır (93,94,136). Hastaların %79,3'ünde hafif derece mental retardasyon, %19,3'ünde orta derece mental retardasyon, %1,1'inde ağır derece mental retardasyon ve %0,3'ünde ileri derecede mental retardasyon görülür (136). Duchenne Müsküler Distrofi hasta popülasyonunda görülen mental retardasyon sıklığı genel popülasyonda görülen mental retardasyondan çok daha fazladır. Normal zekâ puanı, 90-110 arasındayken, DMD hastalarının ortalama zekâ puanları 85'tir (42). Sözel zekâ, performans zekâdan daha çok etkilenmektedir (42,98,136,138). Sözel zekâ puanı, performans zekâ puanından anlamlı derece düşük bulunmuştur (5,40,98,136). Mental retardasyonun şiddeti ile kas güçsüzlüğünün şiddeti arasında bir ilişki görülmemiştir (42). Duchenne Müsküler Distrofi hasta popülasyonunda DNA mutasyonları ya da klinik fenotiple IQ skorları arasında net bir ilişki bulunamamıştır (94). Mental retardasyonun etyolojisi ile ilgili ilginç bir çalışma North ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Araştırmacılar görünür kas güçsüzlüğü olmayan fakat zihinsel geriliği bulunan (IQ puanları 60-68 arasında olan) 4 erkek hasta tanımlamışlardır. Bu hastalar ilerleyen yıllarda BMD teşhisi almışlardır (89). Bu çalışma bilişsel yetersizliklerin kas güçsüzlüğünün başlangıcından önce bile ortaya çıkabildiğini ve X kromozomu ile bağlantılı mental retardasyonu olan bazı hastaların DMD geninde mutasyonların olabileceğini göstermektedir (2).

2.5.2. Dikkat İşlevleri

Birçok çalışma DMD'li hastalarda bazı dikkat parametrelerinin bozulduğunu ortaya koymaktadır (10,12,134,142). Duchenne Müsküler Distrofi hastalarının sadece dikkat becerileri üzerine yapılan detaylı bir çalışmada DMD tanısı almış çocuklar, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmışlardır. Duchenne Müsküler Distrofi'li katılımcıların otomatik dikkat becerisi normal bulunurken, istemli dikkatte bozulma görülmüştür. Aynı zamanda DMD'li katılımcılarda reaksiyon zamanı, kontrol grubuna göre daha uzun olduğu bulunmuştur (143). Seçici dikkatle ilgili yapılan bir çalışmada DMD'li çocuklar, motor zayıflığa sebep olan ve bilişsel işlev bozukluğuna yol açmayan otoimmün bir hastalık olan juvenil romatoid artrit (JRA) hastalarıyla karşılaştırılmışlardır. Çalışmanın sonuçları DMD'lilerin JRA hastalarına göre görsel ve işitsel dikkat test performanslarında herhangi bir farklılık olmadığını ortaya koymuştur

(144). Başka bir çalışmada ise DMD hastalarının sağlıklı kontrollere göre işitsel dikkatleri normal bulunurken, görsel dikkatleri daha kötü bulunmuştur (145). Duchenne Müsküler Distrofili hastalarının bir başka nöromüsküler hastalık olan Spinal müsküler atrofi (SMA) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, DMD hastalarının SMA'ya göre seçici işitsel dikkatlerinin bozuk olduğu saptanmıştır (10). Konuyla ilgili yapılan bazı çalışmalar ise DMD hastalarının normal gelişim gösteren bireyler kadar konsantre olabildiklerini ve dikkatlerini sürdürebildiklerini, bu becerinin çoğu DMD'li bireyde korunmuş olduğunu ortaya koymuştur (13).

2.5.3. Dil Becerileri

Duchenne Müsküler Distrofi'de gelişimsel motor gecikmeler sıklıkla hastalığın ilk işaretleri olarak görülür. Fakat bazı vakalarda dil gelişimindeki gecikme hastalığın en erken işareti olabilir. Gelişimin erken evrelerinde bazı DMD hastalarında anne zekâsı, aile çevresi ve sosyo-kültürel seviyeden bağımsız olarak dil gelişiminde gecikme görülmektedir (146). Duchenne Müsküler Distrofi tanısı almış 130 çocuğun, 59 sağlıklı kardeşleriyle karşılaştırıldığı bir çalışmada DMD'li çocukların oturma, emekleme, ayağa kalkma ve yürümeye başlamada gecikme gösterdikleri gibi ilk kelimelerini söylemede, cümle kurmada da gecikme olduğu saptanmıştır (11). Smith ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptıkları bir çalışmada, 6 yaşın altındaki 33 DMD hastası, yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş kontrol grubuyla karşılaştırmıştır. Duchenne Müsküler Distrofi hastalarının, gelişimsel gecikme ile birlikte motor ve dil becerilerinde ileri düzeyde bozulma olduğu bulunmuştur (146). Guglieri ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı bir çalışmada yaş ortalaması 13 olan 6 DMD/BMD kız taşıyıcının öğrenme güçlükleri ile birlikte motor ve konuşma gecikmesi yaşadıkları görülmüştür. Bütün hastalarda 17-24 ayları arasında konuşma gecikmesi, desteksiz yürümeye gecikme bulunmuştur (147). Yakın zamanda Cyrulnik ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 3-6 yaş arasındaki 20 DMD hastası, 17'si kendi kardeşleri ve 3'ü de kuzenleri olmak üzere 20 kişilik sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Duchenne Müsküler Distrofili çocuklar aile üyeleri olan kontrol grubuna göre bir çok kognitif alanda anlamlı ölçüde düşük performans göstermişlerdir. Dikkat, hafıza, görsel-mekânsal beceriler, ince motor beceriler ile birlikte alıcı dil, ifade edici dilde de düşük performans bulunmuştur (131). Hinton ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınladıkları bir çalışmada 41 DMD hastasını sağlıklı olan kardeşleriyle karşılaştırmışlar; DMD'li

hastaların alıcı dil becerisinin etkilendiğini buna karşın adlandırma becerisinin normal olduğunu saptamışlardır (40). Aynı çalışmacıların yakın dönemde yaptığı daha kapsamlı bir çalışmada 50 DMD hastasını kendi kardeşleri ve serebral palsi'li hastalarla karşılaştırmışlardır. Kapsamlı bir dil değerlendirme testinde DMD'li hastalar normatif verilerle karşılaştırıldığında kelime sınıflandırma, kavrama, yönerge alma, cümle formülasyonu, paragraf dinleme ve cümle hatırlama gibi dil becerileri normatif değerlere göre düşük bulunmuştur. Kendi kardeşleri ile karşılaştırıldığında kavrama, yönerge alma ve cümle hatırlama gibi dil becerileri daha kötü saptanmıştır. Serebral palsi hastaları ile karşılaştırma sonucunda DMD hastalarında cümle hatırlama becerileri kötü bulunmuştur. Diğer dil becerilerinin ise normal olduğu saptanmıştır. Dilbilgisinin anlaşılması ve kullanılması, semantik ilişkileri anlama gibi dil görevlerinde DMD'li çocuklar normal bulunmuştur (5). Mento ve arkadaşlarının 2011 yılında DMD hastalarının JRA karşılaştırdıkları bir çalışmada DMD hastalarının fonemik segmentasyonda kötü performans gösterirken; fonem birleştirme, adlandırma, tekrarlama, söz dizimi anlama gibi dil becerileri ise JRA ile aynı düzeyde bulunmuştur (144). Alıcı dil becerisi normatif değerlere göre normal olarak değerlendirilmiştir (93). Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği Yeniden Gözden Geçirilmiş Formu'nun (WISC-R) sözcük dağarcığı alt testiyle değerlendirilen bir çalışmada DMD hastalarının sözcük dağarcıkları kısıtlı bulunmuştur (93,138). Spinal müsküler atrofi ile karşılaştırılan bir çalışmada DMD hastalarının sözcük dağarcıkları düşük bulunmuştur (10). Sözcük dağarcığının yaşça küçük olan DMD'li çocuklarda daha kısıtlı olduğu saptanmıştır (140). Buna karşın bazı çalışmalar DMD hastalarında sözcük dağarcığını normatif verilerle karşılaştırdıklarında normal olduğunu bulmuşlardır (6,98).

2.5.4. Bellek İşlevleri

Duchenne Müsküler Distrofi'de bellek işlevleriyle ilgili yapılan çok sayıda çalışma, DMD'li hastalarda anlık sözel bellek (5,10,13,40,148,149), çalışma belleği (40,141) kısa süreli bellek bozuklukları (10,12,138,149) olduğunu ortaya koymaktadır. Bazı çalışmalar ise DMD hastalarında kısa süreli görsel belleğin normal olduğunu bildirmektedir (6). Duchenne Müsküler Distrofi hastaları ile yapılan bellek çalışmalarının önemli bir kısmı uzun süreli bellek fonksiyonun normal olduğunu ortaya koymaktadır (12,138). Wicksell ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada 20 DMD hastası, yaş eşleştirilmesi yapılmış 17 normal gelişen çocukla

karşılaştırılmıştır. Nöropsikolojik değerlendirme sonucunda, DMD'li grup, öğrenme becerileri ve belleğin bir çok alanında kontrol grubuna göre daha kötü performans sergilemişlerdir. Hastalarda belleğin tüm süreçlerinin eşit olarak etkilenmediği, anlık belleğin kısa süreli belleğe ve kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe göre daha çok etkilendiği görülmüştür. Uzun süreli bellek önemli oranda daha az etkilenirken, kısa süreli belleğin en fazla etkilenen bellek türü olduğu ve kısa süreli belleğin DMD'deki kognitif etkilenmenin ana bozukluğunu oluşturduğu sonucuna varılmıştır (12). Moizard ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada, DMD hastalarının sözel bellek puanlarını normatif değerlerle karşılaştırıldığında düşük puanlar aldıklarını, bellek alt testlerinde de kelime listesinde anlık hatırlama, gecikmeli hatırlama ve gecikmeli hatırlama-tanıma skorlarında hafif düzeyde düşük olduğunu saptamışlardır. Tüm hastaların bellek alt testinde kısa bir hikayeyi hatırlama performansında bozulma olduğunu bulmuşlardır. Fakat anlık ve gecikmeli hatırlama puanlarını aynı bulmuşlardır. Çalışmacılar DMD hastalarının belli bir zaman sonra unutmadan ziyade bilgi entegrasyonunda bir bozulma olduğunu öne sürmüşlerdir (98). Whelan ve arkadaşlarının DMD hastalarını SMA ile karşılaştırdıkları bir çalışmada DMD hastalarının anlık bellek fonksiyonlarını düşük bulmuşlardır (148). Spinal Musküler Atrofi ile karşılaştırılan bir başka çalışmada DMD hastaları sözel ve görsel belleğin bazı alanlarında daha kötü performans göstermişlerdir (10). Wicksell ve arkadaşlarının DMD hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları bir çalışmada DMD hastaları Rey Karmaşık Figür Testi'nin (RKFT) anlık hatırlama ve gecikmeli hatırlama performansları açısından kontrollere göre kötü performans göstermiştir (12). Hinton ve arkadaşlarının DMD hastalarını sağlıklı kardeşleriyle karşılaştırdıkları bir çalışmada DMD hastalarının görsel öğrenme ve resim hafızasında benzer performans gösterdiklerini saptamışlardır (40). Bir başka çalışmada DMD hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırmasında görsel anlık bellek becerileri etkilenmiş bulunurken, uzun süreli görsel bellek değerlendirmesinde gecikmeli hatırlama performansları normal bulunmuştur (142). Normatif verilerle karşılaştırılan bir çalışmaya göre DMD hastalarının gecikmeli hatırlama performansları kötü bulunmuştur (6). Bresolin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada DMD hastalarının görsel bellekte anlık hatırlama becerisi normatif verilere göre düşük bulunmuştur (93). Donders ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada DMD hastaları sağlıklı kardeşleriyle karşılaştırılmıştır. Bellek değerlendirilmesi çocuklar için bellek skalası ile yapılmış; çalışma sonuçları, DMD

hastalarının sağlıklı kardeşlerine göre anlık görsel bellek performansları normalken, uzun süreli görsel bellek değerlendirilmesinde gecikmeli hatırlama performanslarının daha kötü olduğunu göstermiştir (139).

2.5.5. Görsel-Mekânsal Beceriler

Duchenne Müsküler Distrofi hastalarında görsel-mekânsal becerilerini değerlendiren araştırmalara bakıldığında; bazı çalışmalar bu becerinin DMD hastalarında korunduğunu göstermektedir (6,13,134). Öte yandan bazı çalışmalar ise bu becerinin de DMD hastalarında etkilenmiş olduğunu ortaya koymaktadır (12,138). Hinton ve arkadaşlarının DMD hastalarının görsel-mekânsal becerilerini değerlendirdiği bir çalışmada DMD hasta grubunun resim tamamlama, mekânsal ilişki kurma, eksik parçasına rağmen resmin bütününe algılama gibi görevlerde DMD hastalarının sağlıklı kardeşleriyle benzer performans gösterdiklerini saptamışlardır (40). Duchenne Müsküler Distrofi hasta grubunun sağlıklı katılımcılarla karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da DMD hastalarının görsel-yapılandırma ve görsel-uzamsal becerilerinin normal olduğu sonucuna varılmıştır (142). Billard ve arkadaşlarının DMD hasta grubunu SMA ile karşılaştırdıkları bir çalışmada katılımcıların görsel-mekânsal becerilerini, WISC-R testinin performans bölümünde yer alan resim düzenleme, resim tamamlama, küplerle desen oluşturma ve parça birleştirme alt testleriyle değerlendirmişlerdir. Çalışma sonuçlarında bu becerilerin DMD hasta grubunda SMA hasta grubuyla benzer olduğu saptanmıştır (10). Normatif değerlerle karşılaştırılan bir çalışmada, DMD hasta grubunun WISC-R testinin performans alt testlerinin hepsinde daha kötü performans göstermişlerdir (138). Normatif verilerle karşılaştırılan bir başka çalışmada DMD hasta grubu WISC-R testinin performans alt testlerinde sadece resim düzenlemede düşük performans bulunurken, diğer alt testlerdeki performansları normal bulunmuştur (6). Cyrulnik ve arkadaşlarının 2008 yılında yayımlanan bir çalışmalarında DMD hasta grubunun görsel-mekânsal becerilerinin daha kötü olduğu saptanmıştır (131). Algıları motor yanıtı dönüştürmeyi değerlendiren konstrüksiyon becerisi çizim testleriyle değerlendirilmiş, DMD hastalarında bu beceriyi ölçen testlerde normatif değerlere göre düşük performans gösterdikleri saptanmıştır (93). Fakat bazı çalışmalar da bu becerinin DMD hastalarında normatif verilerle karşılaştırıldığında normal olduğunu ortaya koymaktadır (6). Donald ve arkadaşlarının DMD hasta grubunu

sağlıklı kontrollere karşılaştırdıkları bir çalışmada katılımcıların vizio-konstrüksiyon becerileri normal bulmuştur (142).

2.5.6. Yürütücü İşlevler

Duchenne Müsküler Distrofi hasta popülasyonunda yürütücü işlev bozuklukları olduğu bir çok çalışmayla ortaya konmuştur. Battini ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada, DMD hastalarının planlama, tepki değiştirme, inhibisyon, problem çözme gibi yürütücü işlev becerilerinin bozuk olduğunu saptamışlardır (141). Başka bir çalışmanın sonuçları DMD hastalarının kognitif esneklik, set değiştirme becerileri kontrollere göre bozuk olduğunu ortaya koymuştur (142). Duchenne Müsküler Distrofi hastalarında sözel akıcılıkta bozulma olduğu bir çok çalışmada bildirilmiştir (12,13,93,144,148–150). Jacobus Donders ve Chand Taneja'nın 2009 yılında, 22 DMD hastasını, sağlıklı kardeşleriyle karşılaştırıldıkları bir çalışmada DMD hastalarında semantik akıcılığın etkilenmiş buna karşın fonetik akıcılığın normal olduğunu bulmuşlardır (139). Wingeier ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları bir çalışmanın sonuçları, Jacobus Donders ve Chand Taneja'nın bulgularından farklıdır. Çalışmacılar, Regensburger kelime akıcılık testinde katılımcılardan bir dakika içerisinde S harfiyle başlayan olabildiğince çok kelime söylemelerini istemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarında DMD hastalarında fonetik akıcılıkta bozulma olduğu, semantik akıcılıklarının ise korunduğu saptamıştır (6). Duchenne Müsküler Distrofi hastalarının soyut düşünme becerisini sağlıklı kardeşleriyle karşılaştıran bir çalışmanın sonuçları DMD hastalarının kardeşleriyle benzer soyutta düşünme becerisi olduğunu ortaya koymuştur (40). Yapılan bir başka çalışmada DMD hastalarının soyut düşünme becerileri normatif değerlerle karşılaştırılmış ve soyutta düşünme test performansları normal aralıkta saptanmıştır (138). Duchenne Müsküler Distrofi hastalarının problem çözme becerileri normatif değerlere göre düşük bulunmuştur (6). Sosyal etkileşimin önemli bir yönü olan duygu tanıma yeteneği DMD hastalarında zayıf bulunmuştur. Duygu tanıma konusunda DMD'li hastalarının kontrollere göre daha fazla güçlük çektikleri bildirilmiştir (15).

2.5.7. Öğrenme Güçlüğü

Duchenne Müsküler Distrofi hastalarının önemli bir kısmında öğrenme güçlüğü vardır (4). Duchenne Müsküler Distrofi hastalarında disleksi, diskalkuli ve disgrafi gibi üç tür öğrenme güçlüğü görülebilir (150). Duchenne Müsküler Distrofi'li hastalar

okuma problemlerinin oluşması açısından daha yüksek risk altındadır (133) ve okuma becerilerinin genel olarak zayıf olduğu, çocukların yarısının okuma testlerinde düşük skorlar aldıkları yapılan çalışmalarla ortaya çıkmıştır (150,151). Hikaye edici beceriler normal gelişim gösteren çocuklara kıyasla DMD'li çocuklarda zayıf bulunmuştur (152). Görüntüleme çalışmalarında disleksi ve kontrol katılımcıları arasındaki tutarlı yapısal farklılıklar serebellumun dil ve okuma süreçlerinde önemli bir işlevi olduğunu göstermektedir (153,154). Dolayısıyla DMD'de okuma problemlerinin yaygın olması serebellum tutulumu ile açıklanabilir (133). Duchenne Müsküler Distrofi'de yazı yazma ve matematik öğrenme bozuklukları daha az incelenmiştir, fakat kanıtlar DMD hastalarında yazı yazma ve matematik öğrenme bozukluklarının da olabileceğini düşündürmektedir (5,13).

2.6. Duchenne Müsküler Distrofi'de Tanı

Duchenne Müsküler Distrofi'li hastaların tanıları; klinik, biyokimyasal ve patolojik bulgulara dayanarak konulur (16). Duchenne Müsküler Distrofi'de klinik görünüm tipiktir. Yaklaşık olarak 3 ila 5 yaş arasında genişlemiş baldırlar, paytak yürüyüş, Gowers manevrasıyla ayağa kalkmak ve yüksek KK seviyesi tanı için önemli kriterlerdir (8,81,155). Kreatin Kinaz klinik pratikte kas hastalıkları için iyi bir tarama testidir (156). Duchenne Müsküler Distrofi hastalarında KK seviyesi çok yüksektir genellikle 5000 ila 150000 arasındadır (64). Duchenne Müsküler Distrofi'den şüphelenildiğinde KK ilk bakılması gereken tetkiktir (34).

Duchenne Müsküler Distrofi tanısı konulduktan sonra taşıyıcılık tespiti için biyokimyasal ve genetik teknikler gelişmiştir (157). Son yıllarda moleküler genetik testlerdeki gelişmeler, distrofin geninde mutasyon tespitini oldukça güvenilir biçimde yapmaktadır (34). Eğer hastanın aile öyküsü varsa ve mutasyonu biliniyorsa hedeflenen mutasyon analizi yapılır. Mutasyon bilinmiyorsa distrofin genindeki delesyon, duplikasyon ve nokta mutasyonlarını göstermek için bir dizi teknik kullanılabilir (8). Distrofin mutasyonları çoklu polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve çoklu ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification-MLPA) ile tespit edilebilir (158,159). Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile yapılan fragman analizi (RFLP), mutasyon tarama yöntemleri arasında ilk basamakta kullanılan bir tekniktir. Çoklu Polimeraz Zincir Reaksiyonu, delesyonların en sık görüldüğü 18 ekzondaki neredeyse tüm delesyonların tespit edebilmektedir (160,161). Hasta ve

taşıyıcılardaki mutasyon taramada önemli bir teknik olan PZR çok büyük delesyon ve duplikasyonları gösteremeyebilir (61).

Klinik olarak DMD'den şüphelenilen bir hastada veya taşıyıcı olan annede mutasyon taramasında PZR negatif sonuç veriyorsa MLPA yöntemiyle mutasyon analizi yapılmalıdır. Son zamanlarda MLPA testi delesyonları tespit etmek için daha hassas bir teknik olarak kabul edilmektedir. Çoklu ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu testi ilk basamak olan delesyon ve duplikasyonların araştırılmasında hem delesyon hem duplikasyon hem de heterozigotlukları gösterdiği için son yıllarda ilk seçenek olarak kullanılmaktadır (23,162). Duchenne Müsküler Distrofi'den etkilenmiş, bilinen DMD gen delesyon/duplikasyonu olan bir çocuğun annesinde taşıyıcılık saptanması için MLPA basit, hızlı ve güvenilir bir araçtır (16). Bu yöntem spesifik olarak hibridize problemlerin amplifikasyonuna dayanır (163) ve prob tarafından tespit edilen dizi içindeki küçük değişikliklere duyarlıdır (65). Yöntemin avantajı aynı anda 45'e yakın hedef dizi amplifikasyonu ile gende delesyon ve duplikasyonlarının tespitini yapabilmesidir. Distrofin genine ait 79 eksonun, MLPA yöntemi ile incelenebileceği bildirilmiştir. Bu sayede delesyon tespitinin yanı sıra belirlenmesi daha güç olan gen duplikasyonlarının belirlenmesini de mümkün kılar (162). Çoklu ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu testi negatif sonuç verdiyse DMD geni nokta mutasyonları için test edilebilir (45). Çoklu ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu kullanılarak delesyon ve duplikasyon bulunmazsa hastanın nokta mutasyonlarının araştırılması amacı ile dizi analizine alınması gerekir. Dizi analizinde Sanger dizileme ya da yeni nesil dizileme yöntemleri tercih edilebilir (23). Sanger dizileme yöntemi ile tek seferde dizi analizinin yapılması mümkün olmayacak kadar uzun DNA'lar küçük parçalara bölünür. Her bir parça bir plazmite klonlanır ve plazmitler tek tek sıralanır (164). Sanger dizileme ve MLPA yöntemine rağmen hastalarda mutasyon bulunamayabilir. Bunun nedeni mutasyonun bir intron içinde yer alması olabilir ve bulunmaları güç olabilir. Bu mutasyonlar yeni nesil dizileme yöntemi ile algılanabilir (23). Yeni nesil dizileme yöntemiyle DNA sentezi ve okuma işlemi aynı anda gerçekleşir ve eşzamanlı olarak yüksek hacim ve doğrulukla bir çok dizileme yapılır (165).

Genetik testler sonuç vermezse ve ailede DMD öyküsü yoksa çocuklarda kas biyopsisi düşünülebilir (166). Gen delesyonunun gösterilemediği hastalarda kas immünohistokimyası distrofin varlığı ya da yokluğunu belirlemek açısından çok

önemlidir. Alınan kas biyopsi örneğinde immünohistokimyasal boyalarla proteininin yokluğunu gösterilirse, DMD'nin tanısını kesinleşir (167). Kas biyopsileri taşıyıcılık testlerine de yardımcı olur. Ancak moleküler tanıdaki gelişmeler sayesinde hastaya tanı konulabilmesi için kas biyopsisi yapılmasına pek ihtiyaç kalmamıştır. Genetik testle taşıyıcılık belirlendiyse kas biyopsisi gerekli değildir (65). Moleküler tekniklerin avantajı taşıyıcı kadınlardaki mutasyonları saptamaları ve genetik danışmanlık için yol gösterici olmalarıdır (34). Genetik danışmanlıkta ilk adım, olguda tanıyı doğrulamaktır. Daha sonra, annede muhtemel taşıyıcılık araştırılması için detaylı bir soy ağacı çıkarılır. Pratikte etkilenen bir çocuğun annesi etkilenmiş başka bir akrabaya sahipse zorunlu taşıyıcı olarak kabul edilir (16). Annenin en az bir etkilenen oğlu varsa bu durumda anne olası taşıyıcı olarak değerlendirilir (24). Çoğu ailede sadece bir hasta etkilendiği için etkilenen erkeklerin asemptomatik anne ve kız kardeşleri taşıyıcı değerlendirmesi ile test edilmelidir (16,64). Genetik danışmanlık; annede taşıyıcılık saptanmazsa bile %10'luk hastalık yinelenme riski ile germline mozaizizm (ovum ve sperm üreme hücrelerinin iki ya da daha fazla genetik olarak farklı hücre dizisinde bir karışım-mozaik oluşturması durumu) üzerinde durulmaktadır (168,169).

2.7. Nöropsikolojik Testler

Nöropsikolojik testler (NPT), beyin ve davranış arasındaki ilişki temeline dayarak beynin test sırasındaki işleyişini işlevsel olarak değerlendiren ölçüm teknikleridir (170). Nöropsikolojik değerlendirmede bütün kognitif işlev alanları tek tek gözden geçirilir. Kognitif süreçler birbirinden ayrı ayrı süreçler olmayıp birbirleriyle etkileşim içerisinde olan süreçlerdir (171). Bir kişinin kognitif işlevlerini değerlendirirken nöroanatomik bağlantılarına göre durum bağımlı ve kanal bağımlı işlevler şeklinde ikiye ayırarak yapmak uygun olur. Çünkü kognitif görevlerde belli merkezler değil geniş boyutlu nörokognitif şebekeler aktive olmaktadır. Durum bağımlı işlevler kişinin uyanıklık durumunu, dikkatini, motivasyonunu ve duygu durumunu yansıtmaktadır. Kortikal ve subkortikal bağlantılarıyla beraber geniş boyutlu şebekeler kanal bağımlı işlevlerin alt yapısını oluşturmaktadır (170).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Etik kurulunun 2016/487 No'lu onayı ve Helsinki Deklarasyonuna uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilimdalı, Nöromüsküler Hastalıklar Birimine başvuran Duchenne Müsküler Distrofi tanısı almış çocukların anneleri ve kontrol grubu üzerinden gerçekleştirildi. Çalışmamıza toplam 102 gönüllü anne katıldı. Gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcılar; 32 kişi DMD çocuğu olan, çocuklarının DMD geninde saptanan ve hastalığa neden olmuş mutasyonu taşıyan anneler (taşıyıcı anneler), 26 kişi DMD çocuğu olan, çocuklarının DMD geninde saptanan ve hastalığa neden olmuş mutasyonu taşımayan anneler (taşıyıcı olmayan anneler) ve 36 kişi de en az bir sağlıklı erkek çocuğu olan, birinci ve ikinci dereceden DMD yakını olmayan kontrol grubundan oluşmaktaydı. Bütün annelerin nörolojik muayeneleri normaldi. Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden ama genetik testleri yapılmamış 6 katılımcı ve dosya taramasında manifest taşıyıcı olduğu anlaşılan 2 katılımcının nöropsikolojik testleri yapılmış ama çalışmaya dahil edilmemiştir.

Taşıyıcı ve taşıyıcı olmayan annelerin çalışmaya dahil edilme kriteri olarak; annelerin DMD tanısı almış çocuğunun olması, soy ağacı kriterlerine göre taşıyıcı olması ya da annelerin genetik testlerinin yapılmış olması, 25-65 yaş aralığında olması, en az ilkokul mezunu olması olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilmeme kriteri olarak; beyin işlevlerini etkileyebilecek psikiyatrik ya da nörolojik bir hastalığı bulunması, araştırmaya engel olacak düzeyde görme veya işitme bozukluğunun olması, araştırmadan elde edilecek verileri etkileyebilecek anlamlı düzeyde depresyonu bulunması olarak belirlendi. Kontrol ve DMD anneleri gruplarında depresyon olasılığını dışlamak için Beck Depresyon Ölçeği uygulandı. Major depresyonu olan katılımcılar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya başlamadan önce katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildi ve onamları alındı.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 32 taşıyıcı anneden 29 kişinin genetik testi yapılmış ve kesin taşıyıcı oldukları tespit edilmiştir. Üç katılımcı da soy ağacı özelliklerine göre taşıyıcı olarak kabul edilmiştir. Soy ağacı özelliğine göre taşıyıcı olarak kabul edilen 3 katılımcıdan birinin kendi DMD çocuğu dışında 3 abisi DMD hastasıydı. Bir

katılımcının annesi manifest taşıyıcı, kızı taşıyıcı, abisi ise DMD hastasıydı. Diğer katılımcının da hasta DMD çocuğu dışında kızı ve kız torunu DMD taşıyıcısıydı. Genetik test ve soy ağacı özelliklerine göre taşıyıcı olan 32 annenin 2'si heterozigot duplikasyon, 19'u heterozigot delesyon, 10'u ise heterozigot nokta mutasyonu taşıyıcısıydı. Taşıyıcı olarak kabul edilen bir annenin ise DMD abisi vefat ettiği için genetik bilgilerine ulaşamadı. Taşıyıcı olmayanların katılımcıların ise DNA incelemeleri yapılmış ve taşıyıcı olmadıkları gösterilmiştir. Taşıyıcı olmayan bütün annelerin tek çocuğu DMD hastasıydı. Duchenne Müsküler Distrofi tanısı almış çocukların annelerinin genetik testleri İstanbul Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Moleküler Genetik Laboratuvarında yapıldı. Nokta mutasyonlarına mutasyonun bulunduğu noktaya ekzon spesifik PZR ve sanger dizileme, büyük delesyon ve duplikasyonlarda MLPA yöntemi (P034 ve P035 problemleri) ile bakıldı. Eğer DMD'li çocukta mutasyon bilinmiyorsa ya da hasta kaybedilmişse önce MLPA sonra da nokta mutasyonu taraması için yeni nesil dizileme ile tüm ekzonların taranması yapıldı.

Bütün katılımcılara İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Biriminde farklı kognitif alanların fonksiyonlarını değerlendirmeye yönelik Nöropsikolojik Test Bataryası uygulandı. Bir katılımcı için, nöropsikolojik test uygulaması yaklaşık olarak 1,5 saat sürdü. Araştırma hakkında bilgi aktarımı ve bilgilendirilmiş onamın sunulması, katılımcının imzalı onamının alınması, eğitim düzeyi, yaş gibi demografik bilgilerin toplanması ile toplam görüşme süresi yaklaşık 2 saat olmuştur. Çalışmaya katılan taşıyıcı annelerin taşıdıkları mutasyon tipi ve soy ağacı özellikleri Tablo 3-1'de gösterilmektedir.

Tablo 3-1: Taşıyıcı annelerin genetik test sonuçları ve soy ağacı özellikleri

Katılımcı No	Annedeki Mutasyon Tipi/ Soy Ağacı Özelliği	Çocuktaki Mutasyon Tipi
1	Ekzon 61-74'te heterozigot duplikasyon	Ekzon 61-74'te duplikasyon
2	Ekzon 48-52'de heterozigot delesyon	Ekzon 48-52'de delesyon
3	Ekzon 45'te heterozigot delesyon	Ekzon 45'te delesyon
4	Ekzon 8-9'da heterozigot duplikasyon	Ekzon 8-9'da duplikasyon
5	Ekzon 43'te heterozigot nokta mutasyonu	Ekzon 43'te nokta mutasyonu
6	Ekzon 64'de heterozigot nokta mutasyonu	Ekzon 64'de nokta mutasyonu
7	Ekzon 43'te heterozigot delesyon	Ekzon 43'te delesyon
8	Ekzon 56'da heterozigot nokta mutasyonu	Ekzon 56'da nokta mutasyonu
9	Ekzon 47-48'de heterozigot delesyon	Ekzon 47-48'de delesyon
10	Ekzon 13-40'ta heterozigot delesyon	Ekzon 13-40'ta delesyon
11	Ekzon 46-52'de heterozigot delesyon	Ekzon 46-52'de delesyon
12	Ekzon 47-50'de heterozigot delesyon	Ekzon 47-50'de delesyon
13	Exon 20'de heterozigot nokta mutasyonu	Exon 20'de nokta mutasyonu
14	Ekzon 45-50'de heterozigot delesyon	Ekzon 45-50'de delesyon
15	İntron 36'de heterozigot nokta mutasyonu	İntron 36'de nokta mutasyonu
16	İntron 67'de heterozigot nokta mutasyonu	İntron 67'de nokta mutasyonu
17	Ekzon 46-51'de heterozigot delesyon	Ekzon 46-51'de delesyon
18	Ekzon 47-52'de heterozigot delesyon	Ekzon 47-52'de delesyon
19	Ekzon 45-47'de heterozigot delesyon	Ekzon 45-47'de delesyon
20	Ekzon 32'de heterozigot nokta mutasyonu	Ekzon 32'de nokta mutasyonu
21	Anne manifest taşıyıcı, kızı taşıyıcı	Abisi DMD hastası, ex
22	Ekzon 48-50'de heterozigot delesyon	Ekzon 48-50'de delesyon
23	Ekzon 48'de heterozigot nokta mutasyonu	Ekzon 48'de nokta mutasyonu
24	Ekzon 45-52'de heterozigot delesyon	Ekzon 45-52'de delesyon
25	Ekzon 45-52'de heterozigot delesyon	Ekzon 45-52'de delesyon
26	3 abisi DMD, oğlu DMD hastası	Ekzon 47-60'da delesyon
27	Ekzon 51-52'de heterozigot delesyon	Ekzon 51-52'de delesyon
28	Ekzon 45-52'de heterozigot delesyon	Ekzon 45-52'de delesyon
29	Ekzon 54'te heterozigot nokta mutasyonu	Ekzon 54'te nokta mutasyonu
30	Kızı ve kız torunu taşıyıcı	Ekzon 44'de delesyon
31	Ekzon 48-50'de heterozigot delesyon	Ekzon 48-50'de delesyon
32	Ekzon 56'da heterozigot nokta mutasyonu	Ekzon 56'da nokta mutasyonu

3.1. Nöropsikolojik Batarya

Katılımcıların dikkat, dil, bellek, görsel-mekânsal ve yürütücü işlevlerinin değerlendirildiği nöropsikolojik batarya oluşturuldu. Bu çalışmada bataryayı oluşturan testler ve değerlendirdikleri kognitif işlevlerle birlikte Tablo 3-2’de gösterilmektedir.

Tablo 3-2: Çalışmada kullanılan nöropsikolojik testler

Testler
Dikkat Sayı Menzili Testi
Dil İşlevleri Boston Adlandırma Testi
Bellek İşlevleri Rey Karmaşık Figür Testi Sözel Bellek Süreçleri Testi
Görsel-Mekânsal İşlevler Rey Karmaşık Figür Testi-Kopyalama Benton Yüz Tanıma Testi Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi
Yürütücü İşlevler Stroop Testi İz Sürme Testi Sözel Akıcılık Testi Wisconsin Kart Eşleme Testi Londra Kulesi Testi
Duygu Durum Değişiklerinin Değerlendirilmesi Beck Depresyon Envanteri

3.1.1. Dikkat

3.1.1.1. Sayı Menzili Testi

Sayı Menzili Testi, 1945 yılında Wechsler tarafından geliştirilmiştir. Wechsler sayı menzili testinin dikkat/konsantrasyonu ölçtüğünü belirtmiştir (172). Sayı menzili testi, ileriye ve geriye doğru sayı menzili olmak üzere iki bölümden oluşur ve basit dikkatin değerlendirilmesinde kullanılır. İleriye doğru sayı menziliinde, katılımcıdan kendisine söylenen sayıları aynı sırayla söylenmesi istenir. Geriye doğru sayı menziliinde ise, katılımcıdan kendisine söylenen sayıları sondan başa doğru tekrarlaması istenir. Hem ileri hem de geri sayı menziliinde sayılar katılımcıya saniyede bir sayı gelecek şekilde söylenmelidir. Kişi aynı sayı uzamından iki tanesini yapamadığında testin uygulanmasına son verilir. Her iki bölüm için de katılımcının iki kez arka arkaya başarısız olduğu diziden bir öncekinin rakam sayısı katılımcının dikkat menzili oluşturur (171,173). Testi normatif verileri BİLNOT bataryası kapsamında toplanmıştır (174).

3.1.2. Dil İşlevleri

3.1.2.1. Boston Adlandırma Testi

Boston Adlandırma Testi (The Boston Naming Test; BNT) 1978 yılında Kaplan ve arkadaşları tarafından 85 maddelik bir form halinde yayınlanmıştır. 1983 yılında bu form 60 maddeye indirilmiştir. Testin amacı, kişinin nesneleri adlandırma yeteneğini değerlendirmektir (175). Test kolay bilinen nesnelerden giderek zor tanınabilir nesnelere kadar değişen resimlerden oluşur. Katılımcıdan resme bakarak ne olduğunu söylemesi istenir. Testin uygulanması sırasında katılımcılara iki çeşit ipucu verilir. Katılımcı nesneyi algısal olarak bir şeye benzetemezse semantik ipucu verilir. Nesneyi tanır, fakat nesnenin ismini hatırlayamazsa bu sefer fonemik ipucu verilir. Bu testte yapılabilecek hatalar, sirkumlukasyon, algısal olarak yanlış tanıma, semantik parafazi veya fonemik parafazi şeklinde olabilir (176). Boston Adlandırma Testi'nin ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (177).

3.1.3. Bellek İşlevleri

3.1.3.1. Rey Karmaşık Figür Testi

Rey Karmaşık Figür Testi, 1941 yılında André Rey tarafından geliştirilmiş olup günümüzde görsel bellek ve görsel mekânsal yapılandırma becerisini değerlendirmek

amacıyla kullanılmaktadır (178,179). Test dört aşamadan oluşur. Birinci aşama karmaşık şeklin kopyalama uygulamasıdır. Karmaşık şekil, katılımcının önüne konur ve katılımcıdan şekli kopya etmesi istenir. Şekil kopyalanırken katılımcının şeklin neresinden kopyalamaya başladığı, nasıl devam ettiği not alınır. Kopyalama işlemi bittikten sonra hem şekil hem de çizilen kopya katılımcının görüş alanından kaldırılır. Kopyalama aşamasında katılımcıya şekli bir daha çizmesi isteneceği söylenmez. Kopyalamadan hemen sonra testin ikinci aşamasına geçilir ve katılımcıdan başka bir boş kâğıda aynı şekli aklında kaldığı kadarıyla çizmesi istenir. Bu aşama anlık görsel hatırlama uygulamasıdır. Testin üçüncü aşaması gecikmeli hatırlama uygulamasıdır. Gecikmeli hatırlama uygulaması, anlık hatırlama uygulamasından yaklaşık olarak 30 dakika sonra yapılır. Katılımcıdan boş bir kâğıda şekli yeniden çizmesi istenir ve katılımcı çizimi tamamladıktan sonra, şekli eksiksiz olarak çizmiş olsa bile, dördüncü aşama olan tanıma uygulamasına geçilir. Tanıma uygulamasında kişiden daha önce kopya etmesi istenen şeklin parçası olan şekilleri kâğıt üzerinde işaretlemesi ya da göstermesi istenir. Tanıma denemesi 24 geometrik şekilde oluşur. Bunlardan 12 tanesi uyaran şeklin puanlama elementleri, kalan 12'si ise çeldiricilerdir (180).

3.1.3.2. Sözel Bellek Süreçleri Testi

Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST), sözel öğrenme, belleğin çok faktörlü araştırılması, sözel bellek alanında tanı ve ayırt edici tanı için geliştirilmiş bir testtir (181). Test, 15 tane birbiriyle ilişkisiz kelimedenden oluşmaktadır. Kelimeler katılımcıya toplam 10 defa okunur. Her okumadan sonra kişiden hatırlayabildiklerini söylenmesi istenir. On deneme yapıldıktan sonra yaklaşık 40 dakika sonra geciktirilmiş hatırlama denemesine geçilir. Katılımcıdan kendisine daha önceden söylenmiş olduğu kelimeleri hatırladıklarını söylenmesi istenir. Daha sonra hatırlamadığı kelimeler varsa “tanıyarak hatırlama” denemesi yapılır. Semantik ve fonemik çeldiricilerden oluşan çoktan seçmeli tanıma listesi tek tek okunur ve katılımcıdan doğru kelimeyi bulması beklenir (182). Sözel Bellek Süreçleri Testi puanlamasında toplam 8 ayrı puan türü elde edilir. Anlık sözel bellek puanı, kişinin listenin kendisine ilk okunuşunda söylediği sözcük sayısıdır. Kişi kaç kelime söylediye bu kelime sayısı onun anlık sözel hatırlama boyutu puanını oluşturur (181). Toplam sözel öğrenme puanı, katılımcının 10 denemede doğru söylediği sözcüklerin toplam sayısıdır. Öğrenme yanlış puanı, listede olmadığı halde söylenen toplam kelime sayısıdır. Kişinin söylediği yanlış kelimenin listede olmadığını

söylenildiği halde, sonraki denemelerde tekrar söylemesi perseverasyon olarak değerlendirilir. Testin tutarsızlık puan türünde ise, katılımcının bir kelimeyi en az iki denemede üst üste söylediği halde, bir sonraki denemede söylemediği kelimelerin toplamıdır. Kendiliğinden hatırlama puanında ise, 40 dakika aradan sonra katılımcının hatırlayarak söylediği kelime sayısıdır. Tanıma puanı, kişinin kelime listesinde doğru kelimeleri tanıyarak seçmesi sonucunda elde edilen puandır. Toplam hatırlama puanı kendiliğinden hatırlama ve tanıma puanlarının toplamından oluşur. Onbeş puan normal değerdir. Sözel Bellek Süreçleri Testi, Öktem tarafından geliştirilmiş olup geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (181,182).

3.1.4. Görsel Mekânsal İşlevler

3.1.4.1. Benton Yüz Tanıma Testi

Benton Yüz Tanıma Testi (BYTT), Benton ve arkadaşları tarafından 1968 yılında geliştirilmiştir. Sağ hemisfer arka bölümlerini etkileyen hasarlar sonucunda ortaya çıkan, yüz tanıma bozukluğunu değerlendiren bir testtir (183). Testte önce katılımcıya sayfanın ortasında bulunan bir insan yüzü resmi gösterilir. Daha sonra birden altıya kadar numaralandırılmış yüzler gösterilir. Katılımcıdan istenen görev, sayfanın ortasında yer alan yüz resmini, diğer sayfadaki altı resim arasından tanımasıdır (184). Testin sonunda toplam doğru cevap sayısı hesaplanır. Kısa form uzun forma dönüştürülür ve hastaların yaşları, eğitim düzeylerine göre ayarlanarak puanlar eşleştirmeden elde edilen puanlara eklenir (185). Benton Yüz Tanıma Testi'nin normatif verileri ülkemizde bir psikoloji yüksek lisans tezi kapsamında toplanmıştır (184).

3.1.4.2. Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi

Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi (BÇYBT), 1978 yılında Benton, Varney ve Hamsher tarafından geliştirilmiştir (186). Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi, yönelim ve görsel-mekânsal algılamayı ölçmektedir. Yönenim, görsel bir uyarıcı örüntüsü içindeki öğeleri algılama, bunları düzenleme yeteneğidir (174). Görsel-mekânsal algılama ise; nesneleri tanıma, adlandırma, yön algısı, yönlenim ve mekanla ilişkin üst düzey bilişsel süreçlerini içerir (187). Sağ hemisfer görsel mekânsal algılama ve yapılandırma işlevlerinde baskındır. Benton, bu testteki performansın özellikle sağ hemisfer posterior bölgelerinde hasar bulunan hastalarda bozulduğuna dikkat çekmektedir (183). Bu testte katılımcıya referans olarak belirli bir açı ile yerleştirilmiş 11 çizgi gösterilir ve katılımcıdan belirli açılarla yerleştirilmiş iki çizginin

hangisiyle tam açısal ve yön özellik taşıdığını tespit etmesi istenir. Test 30 maddeden oluşur ve ilerleyen maddelerde çizgiler üstten ya da alttan kısaltılarak mekansal algının güçleşmesi sağlanır. Referansa bakarak cevaplanması istenilen çizgiler çiftler halinde gösterildiğinden, değerlendirmede doğru cevaplanan çiftler puanlandırılır. Katılımcı çizgilerden birini doğru, diğeri yanlış söylediğinde puan alamaz. Testten en fazla 30 puan alınabilir (174,176). Benton Çizgi Yönünü Belirleme Testi'nin Türk örneklemelerde norm çalışması BİLNOT bataryası projesi kapsamında gerçekleştirilmiştir (174).

3.1.5. Yürütücü İşlevler

3.1.5.1. Stroop Testi

Stroop testi 1935 yılında Stroop tarafından geliştirilmiştir (188). Stroop testi, değişen yönergeler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında algısal kurulumu değiştirebilme becerisini, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini değerlendirir (175). Stroop testleri kişinin bilişsel esneklik-katılık derecesini, motor hareketlerini düzenleme ve kontrol etme güçlüğüne yansıtmaktadır (189). Bu yeteneklerin olmadığı durumda perseveratif, uyumsuz olmayan davranışlar ve kontrol etme güçlüğü yaşanır (174). Test orbitofrontal korteks hasarına duyarlı olup uygunsuz uyaran inhibisyonunun en seçici değerlendirildiği test olarak kabul edilir (171,174). Stroop etkisi, kelimenin yazılışındaki renk ile, kelimenin rengi farklı olduğu zaman ortaya çıkar. Rengi söylemeye odaklanan kişide aynı anda renk ismini okuma eğiliminde olmasından kaynaklanmaktadır. Stroop bozucu etkisi ise renk isimlerini söylemenin, renk ifade eden kelimeleri okumadan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır (174). Katılımcıdan testin birinci aşamasında renkli karelerin renklerini söylemesi istenir. İkinci aşamada ise renkli kelimeleri okuması istenir. Katılımcıdan okuma ve renk söyleme eğilimi oluşturulduktan sonra, son aşamada renk isimlerinin yazıldığı karttaki kelimeyi okumayıp, kelimenin hangi renkte olduğunu söylemesi istenir. Test puanlamasında süre, spontan düzeltmeler ve yanlışlar kayıt edilir. Çeldiricilerle baş edemeyen, enterferansa direnci düşük ve kontrol etme güçlüğü yaşayan kişiler testin son aşamasında rengi söylemek yerine rengin yazısını okurlar. Böyle bir durumda süre farkı yüksek, yanlış okuma ve spontan düzeltmelerin sayısı fazla olur. Bu durumda, kişinin dikkatinin kolay çelinebilir durumda olduğunu ve kişinin uygun olmayan cevap

eğilimlerini bastırmada bir güçlük yaşadığını gösterir (170). Stroop Testi, BİLNOT Bataryası kapsamında güvenilirlik ve geçerlilik analizleri yapılmış ve normatif verileri toplanmıştır (174).

3.1.5.2. İz Sürme Testi

İz Sürme Testi (İST), ilk kez 1944 yılında ABD ordusu psikologları tarafından geliştirilmiştir (190). İz Sürme Testi, motor bileşenleri olan karmaşık bir görsel tarama testi olup, frontal lob işlevlerine duyarlıdır (191). Psikomotor hızı, set değiştirme, kognitif esneklik, görsel-motor tarama, cevap inhibisyonu ve enterferansa duyarlılığı ölçmektedir (175,191). Bu testte başarılı olmak için motor hız ve dikkatli bir katılım gerekmektedir (192). İz Sürme testi A ve B bölümünden oluşmaktadır. İz Sürme Testi'nin A bölümü görsel tarama yeteneğine dayalı işleme hızını değerlendirirken, B bölümü ise uyarıcı setleri arasında kurulumu değiştirebilme, karmaşık dikkat, ardışıklığı takip edebilme, planlamayı değerlendirmektedir (193,194). Testin A bölümünde katılımcıdan önce test formu üzerinde deneme amaçlı daire içinde ve dağınık olarak yerleştirilmiş 1'den 8'e kadarki sayıları doğru sırada olacak şekilde çizgi çizerek birleştirilmesi istenir. Daha sonra teste geçilir. Testin A formunda, katılımcıdan numaralandırılmış ve gelişi güzel yerleştirilmiş daire içindeki rakamları 1'den 25'e kadar elini kaldırmadan çizgilerle birleştirmesi istenir. Bunu yapabilen katılımcıya B bölümü verilir. B bölümüne geçmeden önce de A bölümündeki gibi bir deneme yaptırılır. B formunda ise aynı sayfa üzerinde yine daireler içerisinde hem rakamlar hem de harfler karışık ve dağınık olarak yerleştirilmiştir. Katılımcıdan rakamları ve harfleri, bir rakam bir harf şeklinde birleştirmesi istenir. Hem A bölümü hem de B bölümü için süre tutulur (171,193). İz Sürme Testi Türkçe'ye uyarlanmış ve hem 20-49 yaş aralığı için norm çalışması (195) hem de 50 yaş üzeri norm çalışması yapılmıştır (193).

3.1.5.3. Sözel Akıcılık Testi

Karmaşık dikkat işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. Değerlendirmede katılımcının söylediği toplam kelime sayısı ve perseverasyonlar dikkate alınır. Testteki normal sayıdaki kelime sayısı, sebatlılık ve mevcut veri depolarının taranmasının normal olduğunu gösterir. Katılımcının belli bir sayıda kelime üretmemesi, aynı kelimeyi tekrar söylemesi, 5 saniyenin üzerinde duraklamalar yapması, ilk 15 saniyede çok sayıda kelime üretip sonraki 45 saniyede giderek daha az sayıda kelime üretmesi kişideki dikkati sürdürme zorluğunu gösterir (170). Sözel

Akıcılık Testi Türkçe’de K, A, S harfleriyle uygulanmaktadır. Testin Türkçe formunun normları bir psikoloji yüksek lisans çalışmasında toplanmıştır (196).

3.1.5.4. Wisconsin Kart Eşleme Testi

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), yürütücü işlev testleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır (174). Grant ve Berg tarafından 1948 yılında geliştirilmiştir. Teste son şeklini 1981 yılında Heaton vermiştir. Heaton ve arkadaşları tarafından 1993’te, WKET’nin genişletilmiş yeni el kitabı hazırlanmıştır (197,198). Literatürde WKET’nin neyi değerlendirmekte olduğu ile ilgili farklı görüşler vardır. Milner testin kavram oluşturma ve soyutlama becerisini ölçtüğünü ileri sürmüştür (199). Wisconsin Kart Eşleme Testi’nin değerlendirdiği beynin yürütücü işlevleri; çalışma belleği, akıl yürütme, stratejileri oluşturma ve iptal etme yeteneği, soyutlama, planlama, kavram oluşturma, kavramsal irdeleme, bilgi işleme hızı, zihinsel esneklik, problem çözme, kategori oluşturma ve kategori değiştirebilme becerisidir. Aynı zamanda dikkati sürdürülebilir ve karmaşık dikkat becerisini de ölçtüğü kabul edilmektedir (174,200,201). Testte katılımcının önünde sırasıyla dizilmiş kırmızı bir üçgen, iki yeşil yıldız, üç sarı artı, dört mavi daire vardır. Teste 2 tane 64 karttan oluşan deste bulunur. Katılımcıdan istenen ilk destenin üstünden bir kart alıp, bu kartın önündeki 4 uyaran kartlarından hangisi ile eşleştiğini bulmaktır. Katılımcıya yönerge verirken neye göre nasıl eşleyeceğine dair hiçbir ipucu verilmemektedir. Sadece yaptığı her eşlemeden sonra doğru ya da yanlış olduğuna dair geri bildirimde bulunulur. Katılımcının geri bildirimlerden yararlanarak eşleme kuralını tespit etmesi beklenmektedir. Bu testin normatif verileri BİLNOT bataryası kapsamında toplanmıştır (174).

3.1.5.5. Londra Kulesi Testi

Londra Kulesi Testi (LKT), 1982 yılında Tim Shallice tarafından geliştirilmiş plânlama ve problem çözme becerilerine duyarlı bir yürütücü işlev testidir (202). Problem çözme becerisini araştırmak amacıyla yapay zeka araştırmalarında kullanılan Hanoi Kulesi testi değiştirilerek tasarlanmıştır (203,204). Teste testörün önünde bulunan en büyüğü 3, ortancası 2, en küçüğü 1 tane boncuk alabilen farklı uzunluktaki 3 çubuktan oluşan kule ile katılımcının önünde her bir kule tahtası için 1 yeşil, 1 mavi ve 1 kırmızı olmak üzere toplam 3 boncuktan oluşmaktadır. Katılımcıdan istenen testörün kule tahtasındaki şeklin aynısını en az hamlede kendi kule tahtası üzerinde yapmaktır. Test süresince, her bir problem için hamle sayısı, doğru sayısı, başlama zamanı,

uygulama zamanı, toplam uygulama zamanı, kural ihlali sayısı, zaman ihlali olmak üzere toplam 7 tip ölçüm kaydedilmektedir. Londra Kulesi testi normatif verileri bir yüksek lisans projesi kapsamında yapılmıştır (202).

3.2. Duygu Durum Değişikliklerinin Değerlendirilmesi

3.2.1. Beck Depresyon Ölçeği

Beck tarafından 1961 yılında geliştirilmiş olup ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış, depresyon belirtilerini kapsamlı, geçerli ve güvenilir bir biçimde değerlendiren ölçeklerden biridir. Ülkemizde Buket Teğin tarafından geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (205). Beck Depresyon Ölçeği, duygudurum, kötümserlik, başarısızlık hissi, suçluluk duygusu, cezalandırılma duygusu, kendinden nefret etme, kendini suçlama, kendini cezalandırma arzusu, ağlama nöbetleri, sinirlilik, içe dönüklük, kararsızlık, beden imgesi, uyku bozuklukları, yorgunluk-bitkinlik, iştahın azalması, kilo kaybı, somatik yakınmalar, cinsel istek kaybı gibi depresif belirtilere ilişkin 21 maddeden oluşmaktadır (206). Katılımcıdan uygulama günü de dahil son bir hafta içinde kendini nasıl hissettiğini en iyi ifade eden cümleyi dört seçenek içerisinde kendisine en uygun olanı işaretlemesi istenir. Her madde 0 ile 3 arasında puan alır. Alınabilecek en yüksek puan 63'tür. 0-9 minimal, 10-16 hafif, 17-29 orta, 30-63 ciddi depresyon olarak değerlendirilir (207).

3.3. Sosyo Demografik Veri Formu

Katılımcıların sosyodemografik özelliklerini ortaya çıkarmak amacıyla; yaş, medeni durum, eğitim durumu, çocuk sayısı, genetik test bilgisi, meslek gibi özelliklerini sorgulayan, ailede DMD hastalık öyküsü, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, bilinen tıbbi hastalık öyküsü, almakta olduğu tedavileri, psikiyatrik tedavi öyküsü saptamak amacıyla çalışmacı tarafından hazırlanmış bir formdur (Ek-1).

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Sayısal değişkenlerin ikiden çok grup karşılaştırmaları One Way ANOVA testi ile, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Nonparametrik testte alt grup analizleri Mann Whitney U testi ile yapılarak Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı.

Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlandığında Pearson Korelasyon Analizi, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.



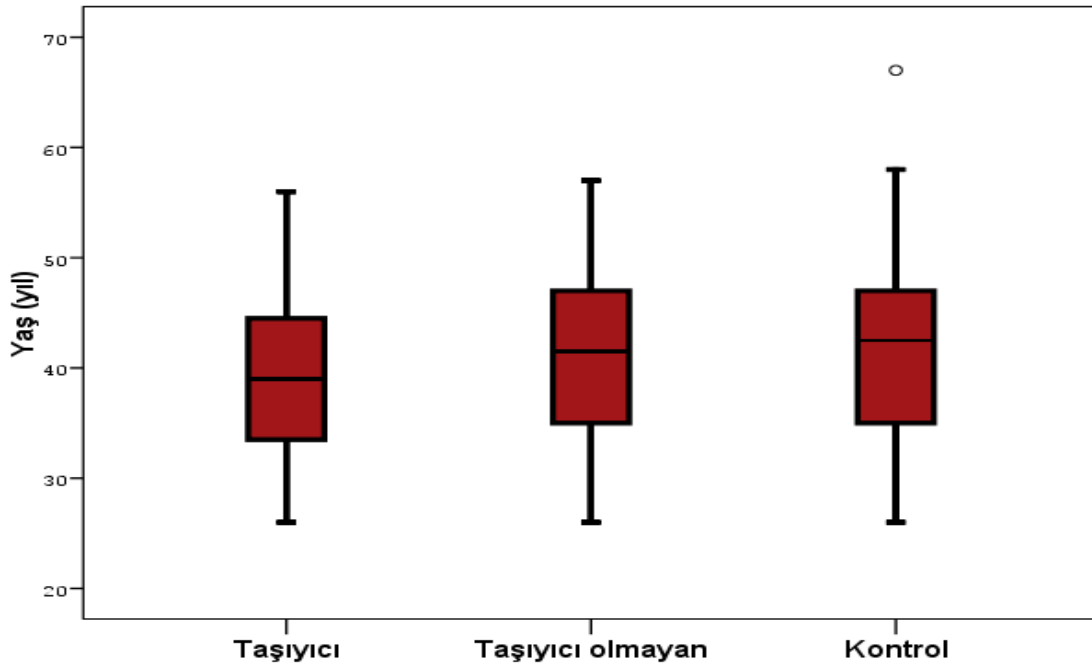
4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 94 gönüllü anne katıldı. Bunlar; 32 DMD’li çocuğu olan ve DMD geninde mutasyon taşıyan anne grubu (taşıyıcı), 26 DMD’li çocuğu olan ama DMD geninde mutasyon taşımayan (taşıyıcı olmayan) anne grubu ve 36 kişi de en az bir sağlıklı erkek çocuğu olan, birinci ve ikinci dereceden DMD yakını olmayan (kontrol) anne grubu idi. Grupların yaş, eğitim ve Beck depresyon ölçeği puanları (Tablo 4-1) (Şekil 4-1, Şekil 4-2, Şekil 4-3) görülmektedir.

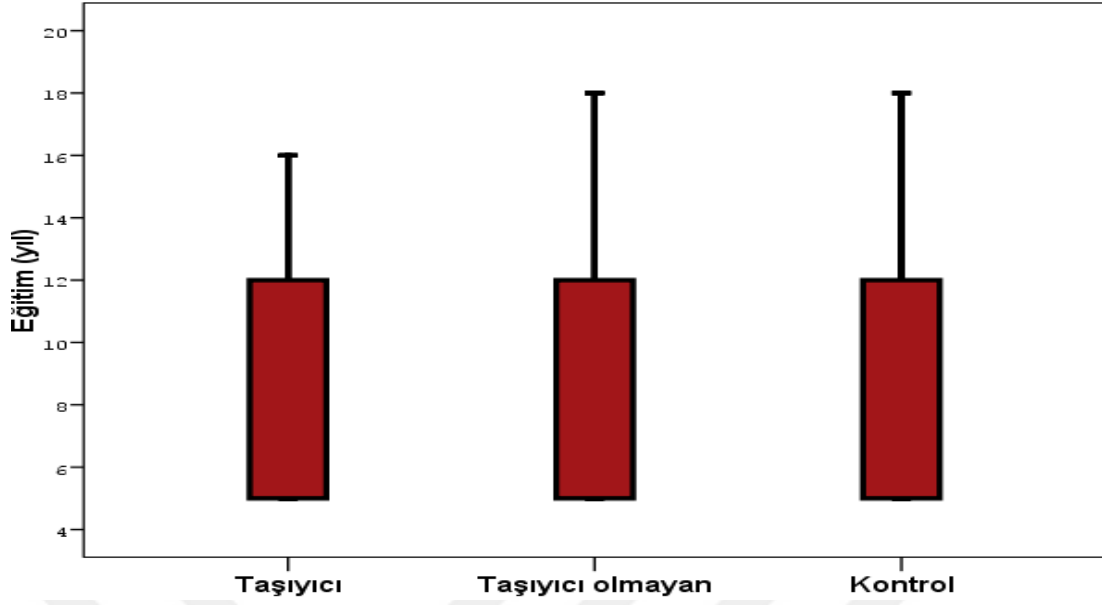
Tablo 4-1: Katılımcıların yaş, eğitim ve Beck Depresyon Ölçeği puanları

	Taşıyıcı (n=32)		Taşıyıcı olmayan (n=26)		Kontrol (n=36)		p
	Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD	Min-Maks	
Yaş	39,3±7,8	26-56	40,9±7,9	26-57	42,2±8,7	26-67	0,337
Eğitim	7,8±3,6	5-16	7,8±4,3	5-18	8,7±4,4	5-18	0,634
Beck Skor	10,6±7,1	1-25	10,8±6,9	0-25	8,2±7,9	0-36	0,116

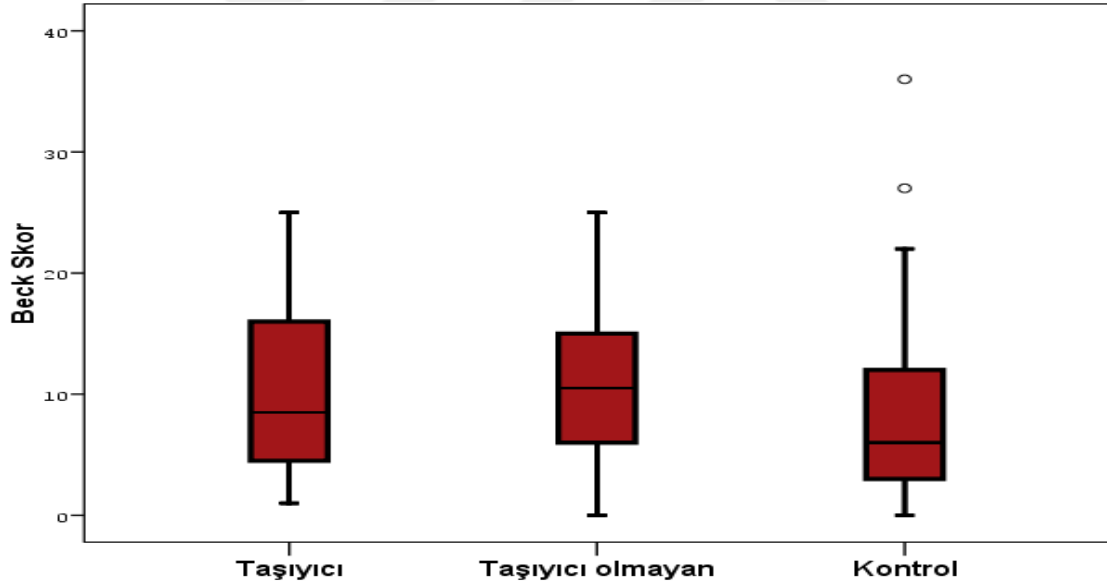
Grupların yaş ortalamaları, eğitim yılı ortalamaları, Beck Depresyon Skoru ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,337$ $p=0,634$ $p=0,116$).



Şekil 4-1: Grupların yaş ortalamaları



Şekil 4-2: Grupların eğitim ortalamaları



Şekil 4-3 : Grupların Beck Depresyon Ölçeği puanı ortalamaları

4.1. Nöropsikolojik Test Bulguları

Grupların sayı menzili test ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,040$ $p=0,018$). Taşıyıcı olan grubun ileri sayı menzili ve geri sayı menzili test ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0,012$ $p=0,008$). Taşıyıcı olmayan grupla, taşıyıcı olan grup ve kontrol grubu

arasında ise sayı menzili testinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,187$ $p=0,037$) (Tablo 4-2, Tablo 4-3) (Şekil 4-4).

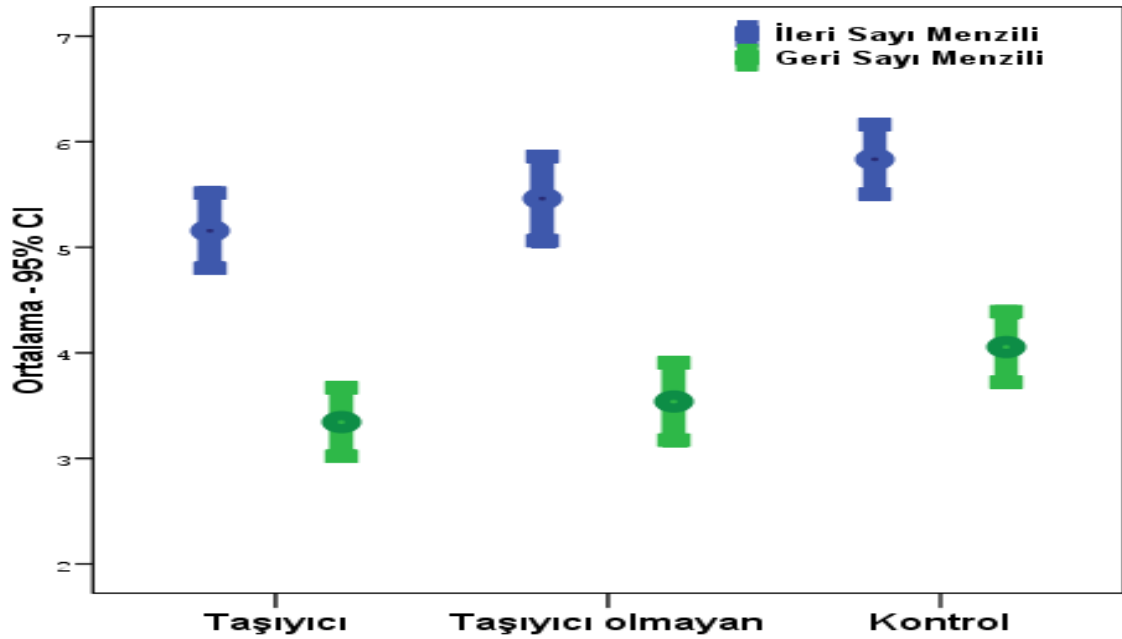
Tablo 4-2: Sayı Menzili Testi sonuçları

	Taşıyıcı		Taşıyıcı olmayan		Kontrol		p
	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	
Sayı Menzili Testi							
İleri Sayı Menzili	5,16±0,99	5	5,46±0,99	5	5,83±0,97	6	0,040
Geri Sayı Menzili	3,34±0,90	4	3,54±0,90	4	4,06±0,98	4	0,018

Tablo 4-3: Sayı Menzili Testi sonuçları alt grup analizleri

	Taşıyıcı vs. Taşıyıcı olmayan	Taşıyıcı vs. Kontrol	Taşıyıcı olmayan vs. Kontrol
	p	p	p
İleri Sayı Menzili*	0,293	0,012	0,187
Geri Sayı Menzili*	0,629	0,008	0,037

*Bonferroni Düzeltmesi $p<0,017$



Şekil 4-4: Sayı Menzili Testi sonuçları

Grupların Boston Adlandırma Testi, kendiliğinden adlandırdığı madde, fonemik ipucu ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,001$ $p<0,0013$). Kendiliğinden adlandırdığı madde, taşıyıcı olan ve taşıyıcı olmayan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, fonemik ipucu taşıyıcı grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,003$ $p=0,001$ $p=0,015$). Testin diğer bölümlerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4-4, Tablo 4-5) (Şekil 4-5, Şekil 4-6).

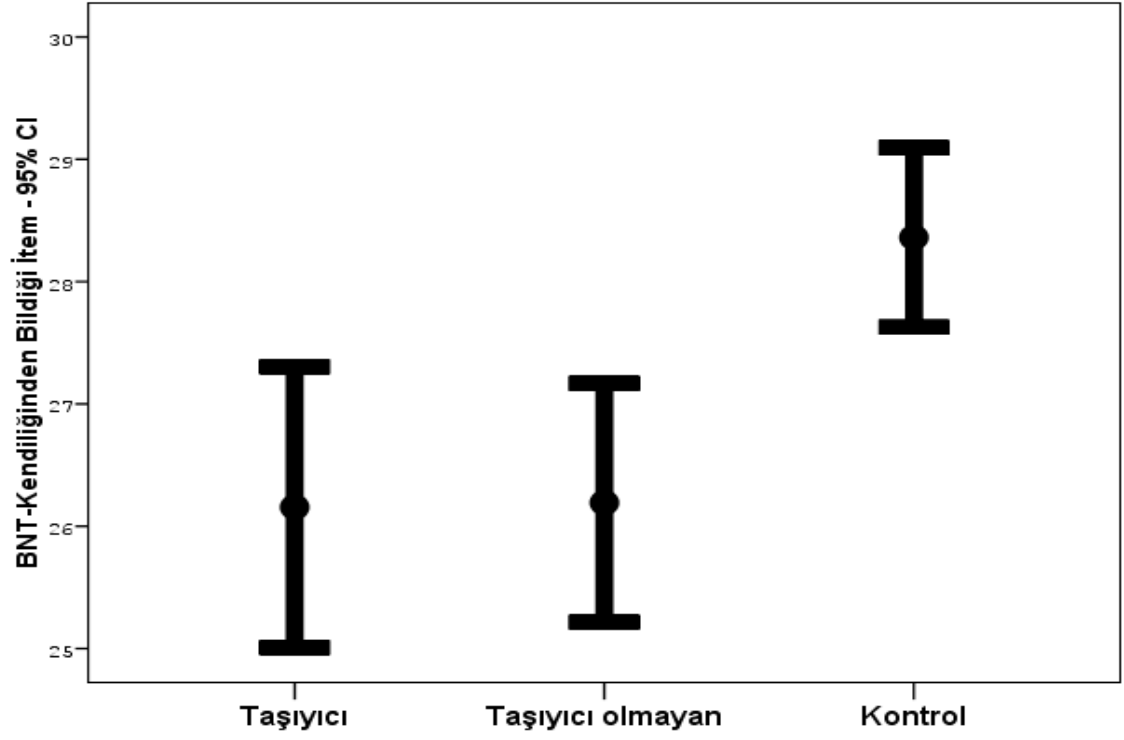
Tablo 4-4: Boston Adlandırma Testi sonuçları

	Taşıyıcı		Taşıyıcı olmayan		Kontrol		p
	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	
Boston Adlandırma Testi							
Toplam Madde	30,0±1,4	30,5	29,9±1,3	30	30,2±1,1	30,5	0,655
Kendiliğinden Adlandırdığı Madde	26,2±3,2	27	26,2±2,4	27	28,4±2,2	29	0,001
Semantik İpucu	0,28±0,81	0	0,15±0,46	0	0,00±0,00	0	0,058
Fonemik İpucu	3,31±1,96	3	3,38±2,04	3	1,75±1,38	2	<0,001
Hiç Adlandıramadığı Madde	0,28±0,68	0	0,15±0,37	0	0,06±0,23	0	0,224

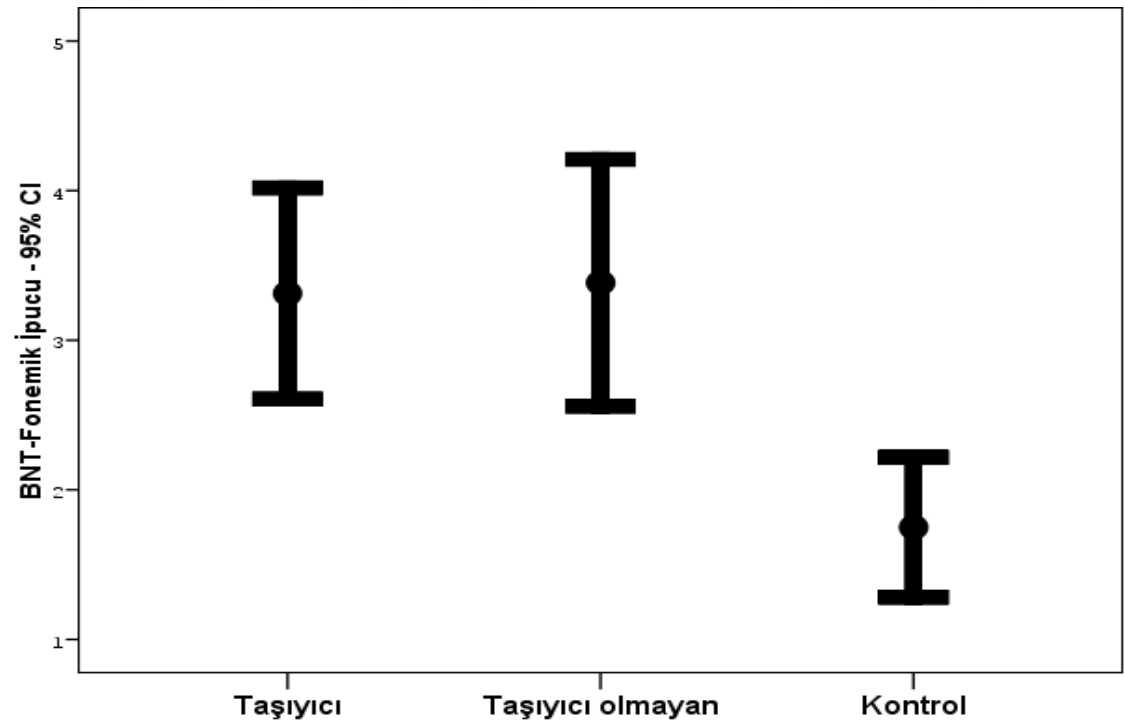
Tablo 4-5: Boston Adlandırma Testi alt grup analizleri

	Taşıyıcı vs. Taşıyıcı olmayan	Taşıyıcı vs. Kontrol	Taşıyıcı olmayan vs. Kontrol
	p	p	p
Kendiliğinden Adlandırdığı Madde*	0,747	0,003	0,001
Fonemik İpucu *	0,638	0,015	0,038

*Bonferroni Düzeltmesi $p<0,017$



Şekil 4-5: Boston Adlandırma Testi kendiliğinden adlandırdığı madde sonuçları



Şekil 4-6: Boston Adlandırma Testi fonetik ipucu sonuçları

Grupların RKFT’nde kopyalama, hemen hatırlama, gecikmeli hatırlama, tanıma doğru (+), tanıma yanlış (-), tanıma toplam doğru ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,025$ $p=0,006$ $p=0,001$ $p=0,038$ $p=0,029$ $p=0,033$). Kopyalama, taşıyıcı olan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0,017$). Gecikmeli hatırlama taşıyıcı ve taşıyıcı olmayan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0,003$ $p=0,001$). Hemen hatırlama, tanıma toplam doğru taşıyıcı olmayan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, tanıma yanlış (-) puanı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,002$ $p=0,013$ $p=0,016$) (Tablo 4-6, Tablo 4-7) (Şekil 4-7, Şekil 4-8, Şekil 4-9).

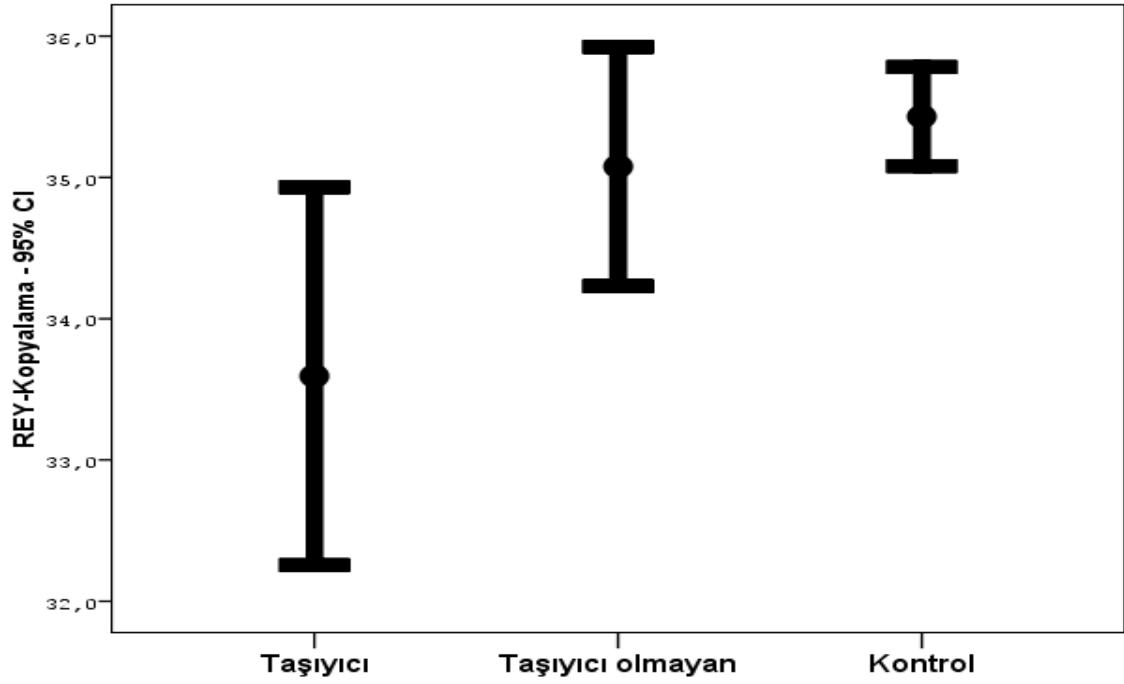
Tablo 4-6: Rey Karmaşık Figür Testi sonuçları

	Taşıyıcı		Taşıyıcı olmayan		Kontrol		
	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Media	Ort.±SD	Media	P
Rey Karmaşık Figür Testi							
Kopyalama	33,6±3,7	35	35,1±2,1	36	35,4±1,0	36	0,025
Hemen Hatırlama	18,8±5,2	19,5	17,6±4,7	17,75	21,7±6,2	22	0,006
Gecikmeli Hatırlama	17,9±5,4	18,5	16,8±4,8	16,75	22,1±6,0	22,75	0,001
Tanıma Doğru (+)	10,4±1,3	11	10,3±1,3	10	11,0±1,2	11	0,038
Tanıma Yanlış (+)	2,97±1,69	3	3,04±1,56	3	2,64±1,38	3	0,524
Tanıma Doğru (-)	9,03±1,69	9	8,96±1,56	9	9,36±1,38	9	0,524
Tanıma Yanlış (-)	1,59±1,34	1	1,73±1,34	2	0,97±1,21	1	0,029
Tanıma Toplam Doğru	19,4±2,1	19	19,2±1,7	19	20,4±1,6	20,5	0,033

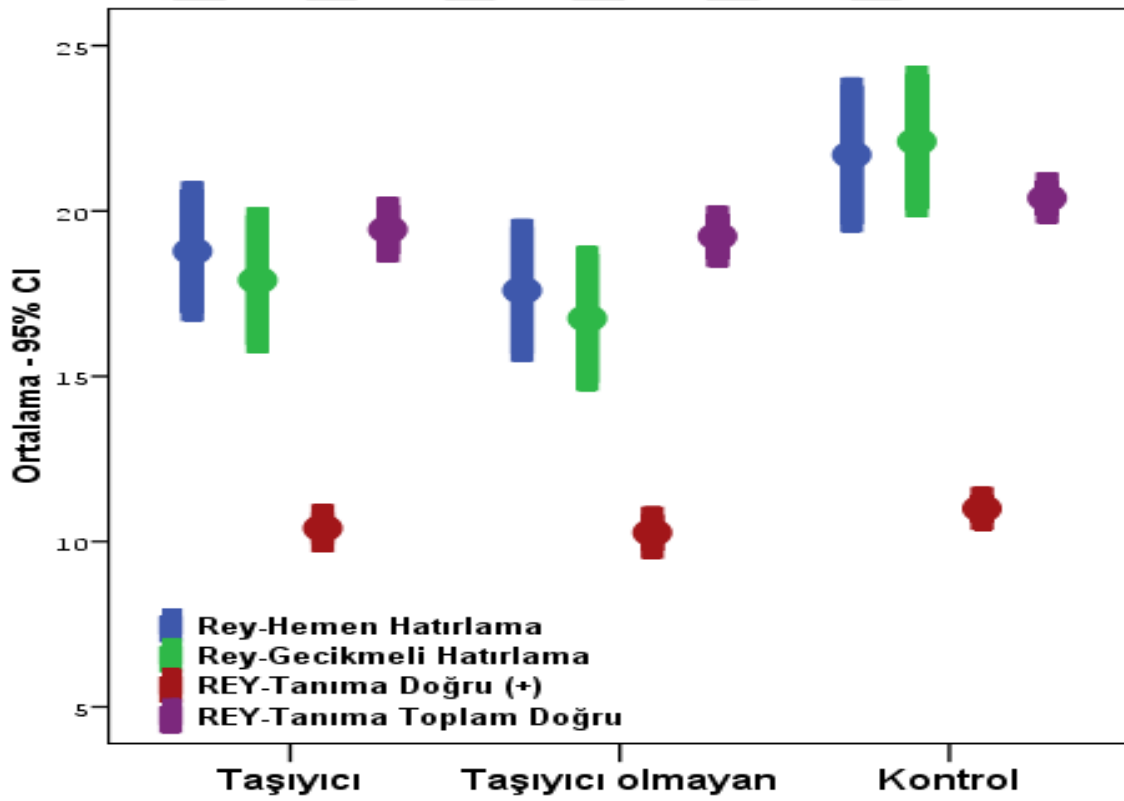
Tablo 4-7: Rey Karmaşık Figür Testi alt grup analizleri

	Taşıyıcı vs. Taşıyıcı olmayan	Taşıyıcı vs. Kontrol	Taşıyıcı olmayan vs. Kontrol
	p	p	p
Kopyalama	0,035	0,017	0,964
Hemen Hatırlama	0,320	0,029	0,002
Gecikmeli Hatırlama	0,420	0,003	0,001
Tanıma Doğru (+)	0,671	0,047	0,020
Tanıma Yanlış (-)	0,671	0,036	0,016
Tanıma Toplam Doğru	0,692	0,055	0,013

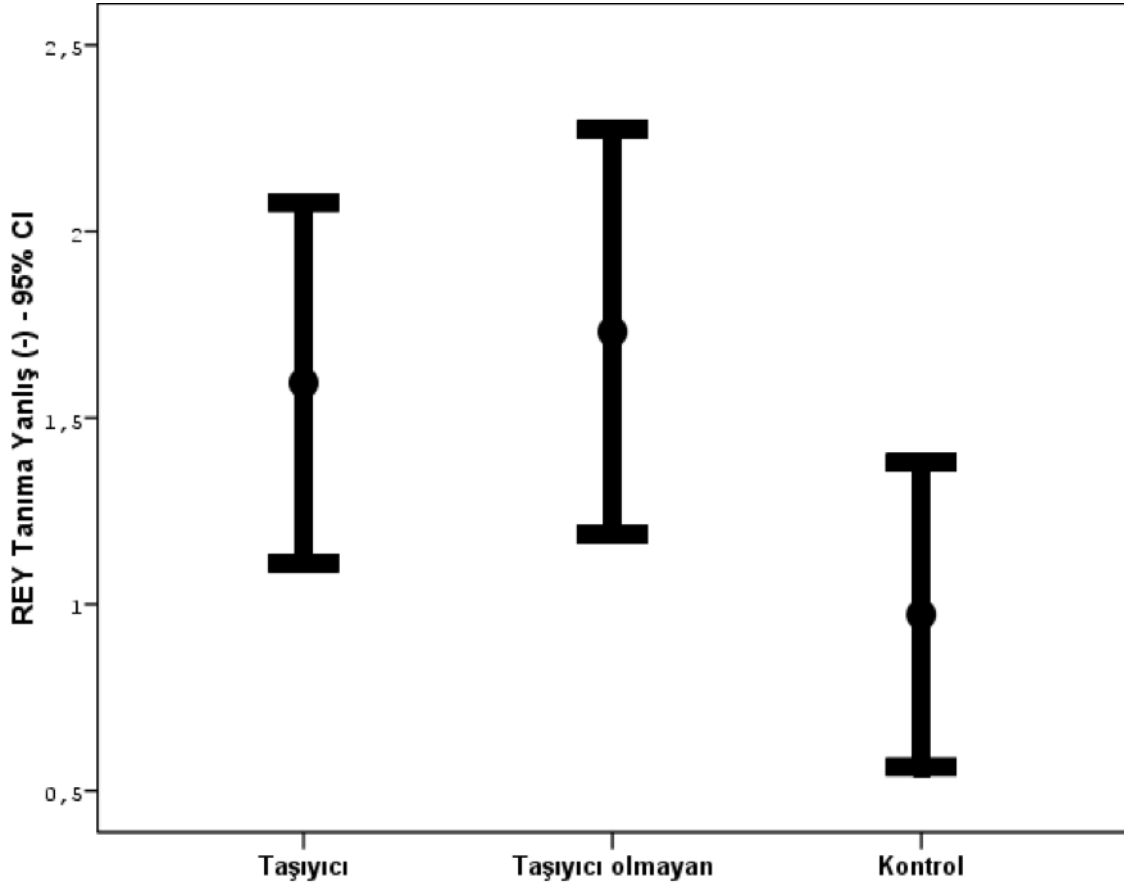
*Bonferroni Düzeltmesi $p<0,017$



Şekil 4-7: Rey Karmaşık Figür Testi kopyalama puanı sonuçları



Şekil 4-8: Rey Karmaşık Figür Testi hemen hatırlama, gecikmeli hatırlama, tanıma doğru (+) ve tanıma toplam doğru puanı sonuçları



Şekil 4-9: Rey Karmaşık Figür Testi tanıma yanlış (-) puanı sonuçları

Grupların SBST testlerinden, toplam öğrenme puanı, anlık bellek, kritere ulaşma, en yüksek öğrenme, öğrenme yanlış puanı, perseverasyon, tutarsızlık puanı ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$ $p = 0,012$ $p = 0,012$ $p = 0,033$ $p = 0,001$ $p = 0,014$ $p = 0,004$). En yüksek öğrenme puanı taşıyıcı olmayan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, kritere ulaşma taşıyıcı olan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p = 0,008$ $p = 0,004$). Toplam öğrenme puanı taşıyıcı olan ve taşıyıcı olmayan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Tutarsızlık, öğrenme yanlış puanı ve perseverasyon bölümlerinde taşıyıcı olan ve taşıyıcı olmayan grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek fark saptandı ($p < 0,001$ $p = 0,004$ $p = 0,006$ $p = 0,003$ $p = 0,007$ $p < 0,001$ $p < 0,001$ $p = 0,003$ $p = 0,007$). Bu testin diğer bölümlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4-8, Tablo 4-9), (Şekil 4-10, Şekil 4-11, Şekil 4-12, Şekil 4-13).

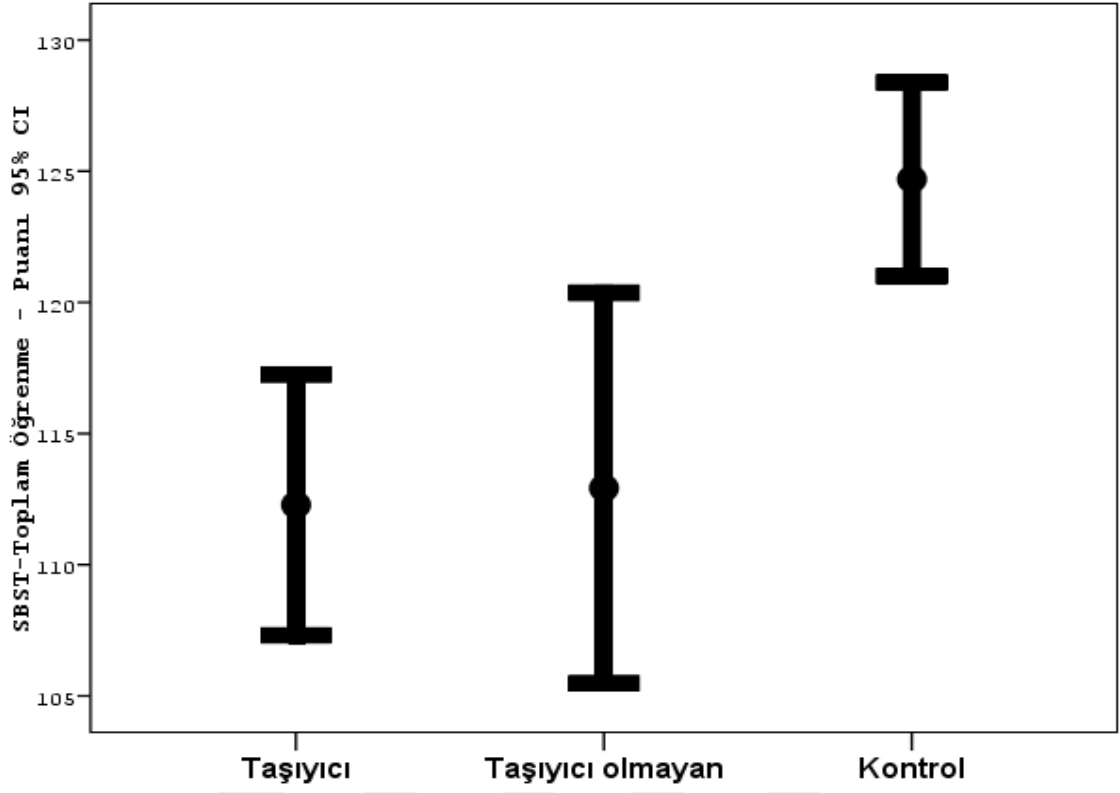
Tablo 4-8: Sözel Bellek Süreçleri Testi sonuçları

	Taşıyıcı		Taşıyıcı olmayan		Kontrol		
	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
SBST							
Toplam Öğrenme Puanı	112,3±13,8	117	112,9±18,4	118	124,7±10,9	127,5	<0,001
En yüksek Öğrenme	14,4±1,1	15	14,2±1,8	15	14,9±0,5	15	0,033
Anlık Bellek	5,16±1,57	5	5,27±1,56	5	6,36±1,73	6	0,012
Kritere Ulaşma	7,08±1,35	7	6,44±1,38	6	5,88±1,65	6	0,012
Tutarsızlık Puanı	4,56±2,75	4,5	4,62±2,76	4	2,78±2,61	2	0,004
Öğrenme Yanlış Puanı	0,97±1,06	1	1,08±1,70	1	0,19±0,47	0	0,001
Perseverasyon	0,28±0,58	0	0,23±0,51	0	0,00±0,00	0	0,014
Kendiliğinden Hatırlama	11,8±2,1	12	12,2±1,5	12	12,7±1,4	13	0,157
Tanıma	3,16±2,07	3	2,69±1,29	2,5	2,28±1,43	2	0,196
Toplam Hatırlama	15,0±0,2	15	14,8±0,5	15	15,0±0,0	15	0,079
Yanlış Hatırlama	0,03±0,18	0	0,12±0,43	0	0,00±0,00	0	0,236

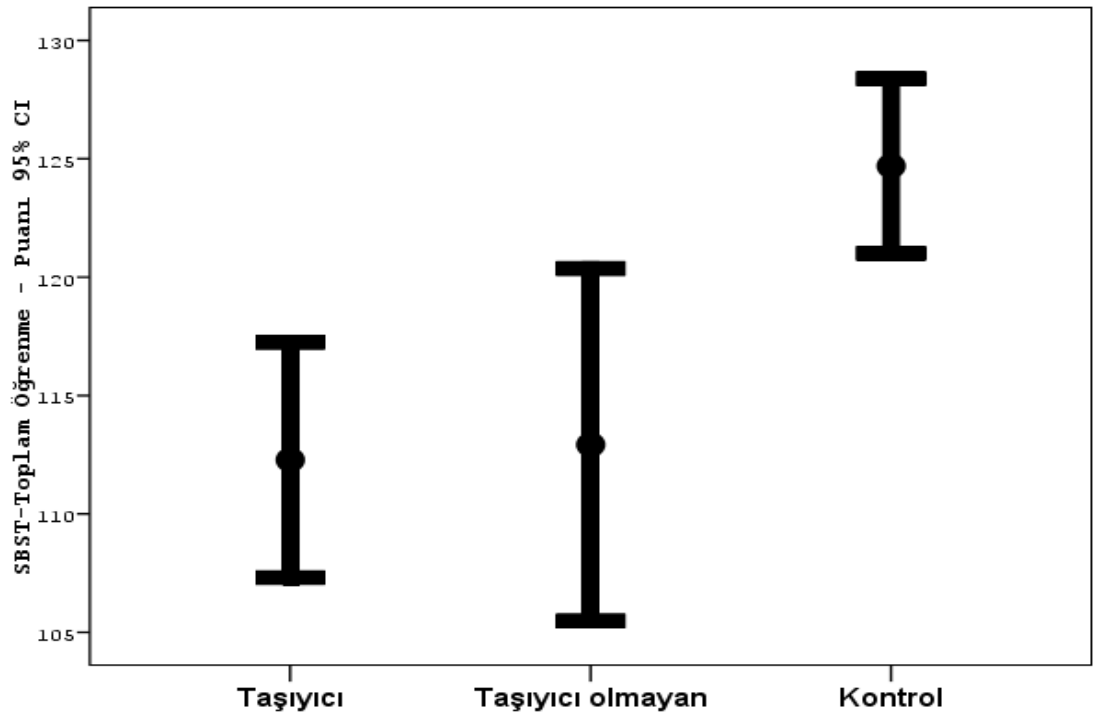
Tablo 4-9: Sözel Bellek Süreçleri Testi alt grup analizleri

	Taşıyıcı vs. Taşıyıcı olmayan	Taşıyıcı vs. Kontrol	Taşıyıcı olmayan vs. Kontrol
	p	p	p
Toplam Öğrenme Puanı	0,568	<0,001	0,004
En yüksek Öğrenme	0,515	0,045	0,008
Anlık Bellek	0,558	0,006	0,031
Kritere Ulaşma	0,135	0,004	0,185
Tutarsızlık Puanı	0,863	0,003	0,007
Öğrenme Yanlış Puanı	0,796	<0,001	0,001
Perseverasyon	0,782	0,003	0,007

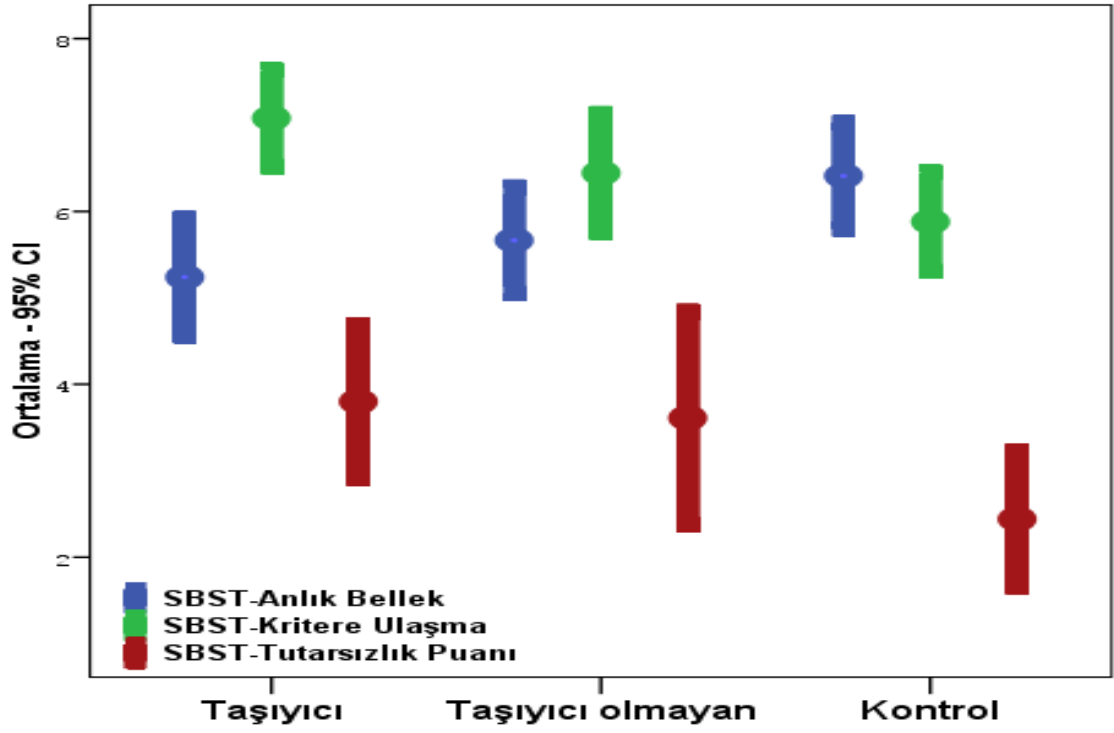
*Bonferroni Düzeltmesi p<0,017



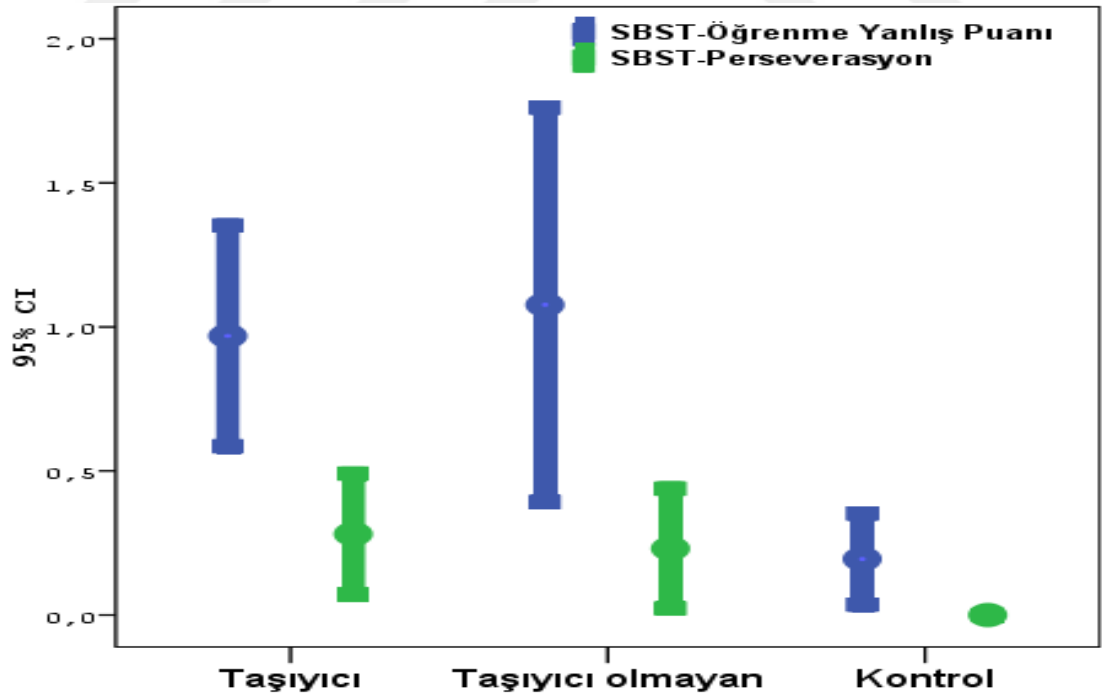
Şekil 4-10: Sözel Bellek Süreçleri Testi toplam öğrenme puanı sonuçları



Şekil 4-11: Sözel Bellek Süreçleri Testi en yüksek öğrenme puanı sonuçları



Şekil 4-12: Sözel Bellek Süreçleri Testi anlık bellek, kritere ulaşma ve tutarsızlık puanları sonuçları



Şekil 4-13: Sözel Bellek Süreçleri Testi öğrenme yanlış puanı ve perseverasyon puanları sonuçları

Grupların yüz tanıma testi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,098$). Grupların Çizgi Yönü Belirleme Testi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Çizgi Yönü Belirleme Testi taşıyıcı olan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$). Taşıyıcı olmayan grupla, taşıyıcı grup ve kontrol grubu arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p=0,046$, $p=0,023$) (Tablo 4-10, Tablo 4-11) (Şekil 4-14).

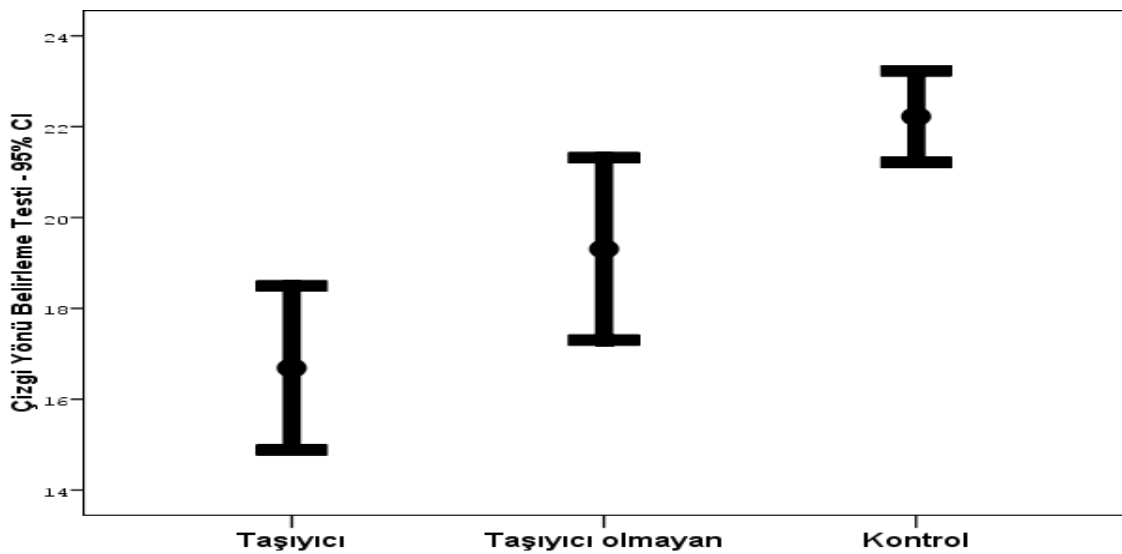
Tablo 4-10: Yüz Tanıma Testi ve Çizgi Yönü Belirleme Testi sonuçları

	Taşıyıcı		Taşıyıcı olmayan		Kontrol		p
	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Media	Ort.±SD	Median	
Yüz Tanıma Testi	44,8±4,7	45,5	43,9±4,7	44	46,4±3,1	46	0,098
Çizgi Yönü Belirleme Testi	16,7±5,0	17	19,3±5,0	20	22,2±3,0	23	<0,001

Tablo 4-11: Çizgi Yönü Belirleme Testi alt grup analizleri

	Taşıyıcı vs. Taşıyıcı olmayan	Taşıyıcı vs. Kontrol	Taşıyıcı olmayan vs. Kontrol
	p	p	p
Çizgi Yönü Belirleme Testi *	0,046	<0,001	0,023

*Bonferroni Düzeltmesi $p<0,017$



Şekil 4-14: Çizgi Yönü Belirleme Testi sonuçları

Grupların Stroop testi ortalamalarında enterferans süresi, yanlış sayısı ve düzeltme sayısı bölümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,807$ $p=0,060$ $p=0,229$) (Tablo 4-12).

Tablo 4-12: Stroop Testi sonuçları

	Taşıyıcı		Taşıyıcı olmayan		Kontrol		
	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
Stroop Testi							
Stroop-Enterferans	46,5±15,2	47,5	47,7±21,6	42	43,6±14,5	42	0,807
Stroop-Yanlış	0,78±1,39	0	1,27±3,03	0	0,28±0,70	0	0,060
Stroop-Düzeltilme	2,81±2,47	2	1,96±1,89	1	1,89±1,72	1,5	0,229

Grupların İz Sürme Testi süre farklı ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,013$). Süre farkı, taşıyıcı grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,005$). Süre farkında taşıyıcı olmayan grupla, taşıyıcı grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,043$). Hata sayısı açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,128$) (Tablo 4-13, Tablo 4-14) (Şekil 4-15).

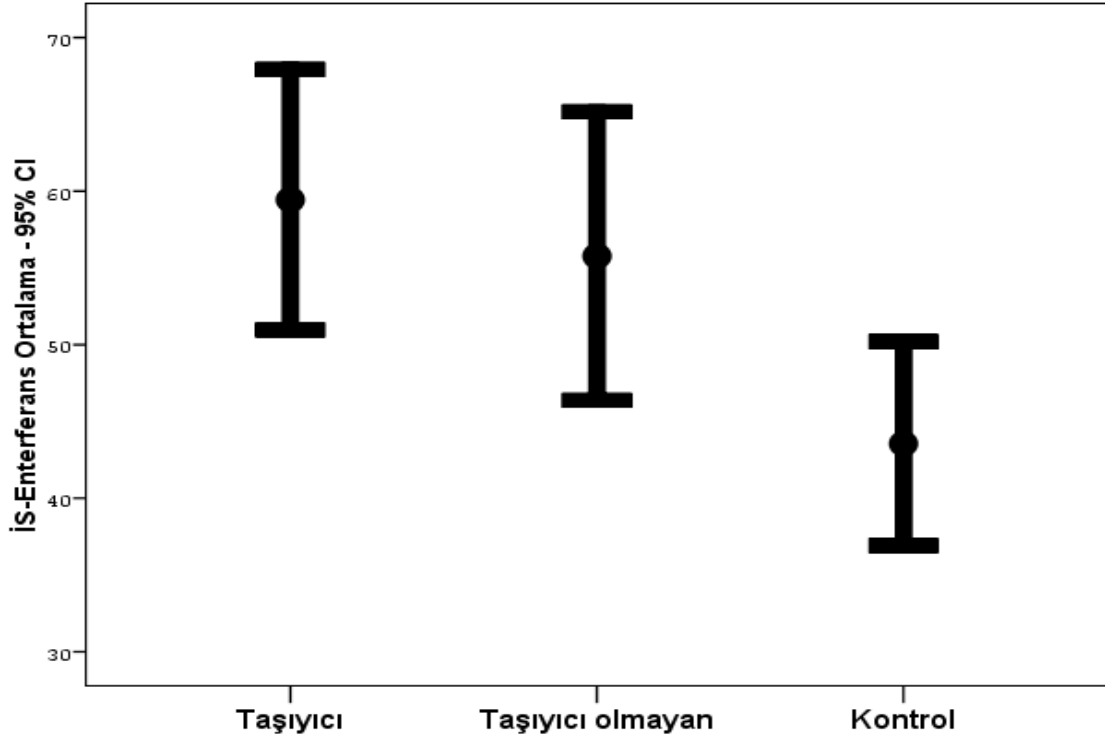
Tablo 4-13: İz Sürme Testi sonuçları

	Taşıyıcı		Taşıyıcı olmayan		Kontrol		
	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
İz Sürme Testi							
Süre Farkı	59,4±23,5	53,5	55,8±23,3	51,5	43,6±19,6	42	0,013
Hata Sayısı	0,50±0,92	0	0,54±1,58	0	0,11±0,32	0	0,128

Tablo 4-14: İz Sürme Testi alt grup analizleri

	Taşıyıcı vs. Taşıyıcı olmayan	Taşıyıcı vs. Kontrol	Taşıyıcı olmayan vs. Kontrol
	p	p	p
Süre Farkı*	0,552	0,005	0,043

*Bonferroni Düzeltmesi $p<0,017$



Şekil 4-15: İz Sürme Testi süre farkı sonuçları

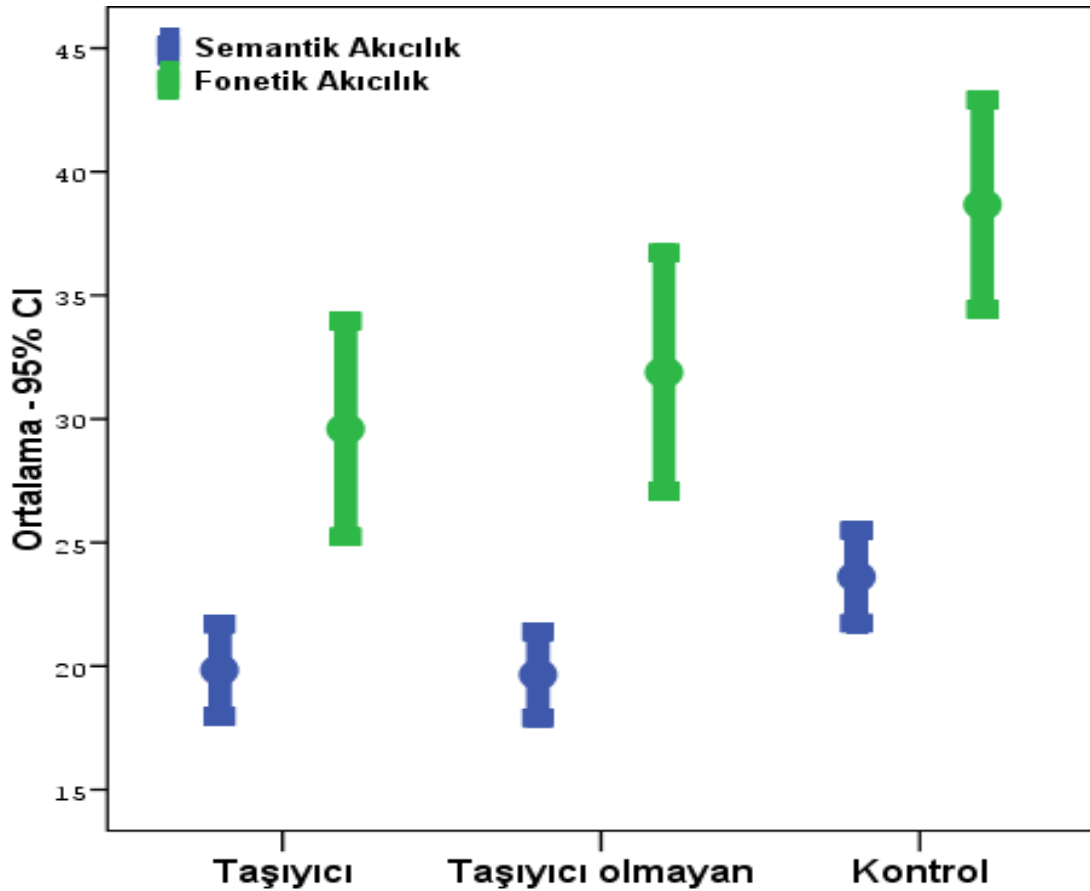
Grupların sözel akıcılık testlerinden semantik akıcılık ve fonetik akıcılık ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,003$ $p=0,013$). Semantik akıcılık, taşıyıcı ve taşıyıcı olmayan gruplarda kontrol grubuna göre, fonetik akıcılık taşıyıcı grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0,009$ $p=0,009$ $p=0,008$). Sözel akıcılık perseverasyonda ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,426$, $p=0,184$) (Tablo 4-15, Tablo 4-16) (Şekil 4-16).

Tablo 4-15: Sözel Akıcılık Testi sonuçları

	Taşıyıcı		Taşıyıcı olmayan		Kontrol		
	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
Sözel Akıcılık Testi							
Hayvanlar (Semantik Akıcılık)	19,8±5,2	20,5	19,7±4,3	20,5	23,6±5,6	23	0,003
Hayvanlar-Perseverasyon	0,81±0,93	1	0,54±0,86	0	0,69±0,95	0	0,426
KAS (Fonetik Akıcılık)	29,6±12,1	27	31,9±11,9	28	38,7±12,5	34	0,013
KAS-Perseverasyon	1,28±1,57	1	0,92±1,20	1	0,61±0,93	0	0,184

Tablo 4-16: Sözel Akıcılık Testi alt grup analizleri

	Taşıyıcı vs. Taşıyıcı olmayan	Taşıyıcı vs. Kontrol	Taşıyıcı olmayan vs. Kontrol
	p	p	p
Hayvanlar (Semantik Akıcılık)	0,989	0,009	0,009
KAS (Fonetik Akıcılık) *	0,439	0,008	0,026

*Bonferroni Düzeltmesi $p < 0,017$ 

Şekil 4-16: Sözel Akıcılık Testi sonuçları

Grupların WKET’inde tamamlanan kategori sayısı, perseveratif hata yüzdesi, kavramsal düzey tepki yüzdesi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$ $p = 0,040$ $p = 0,010$). Tamamlanan kategori sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi taşıyıcı grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, perseveratif hata yüzdesi taşıyıcı grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığa yakın saptandı ($p < 0,001$ $p = 0,019$ $p = 0,007$). Bu testin diğer bölümlerinde ise

gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4-17, Tablo 4-18) (Şekil 4-17) (Şeki 4-18).

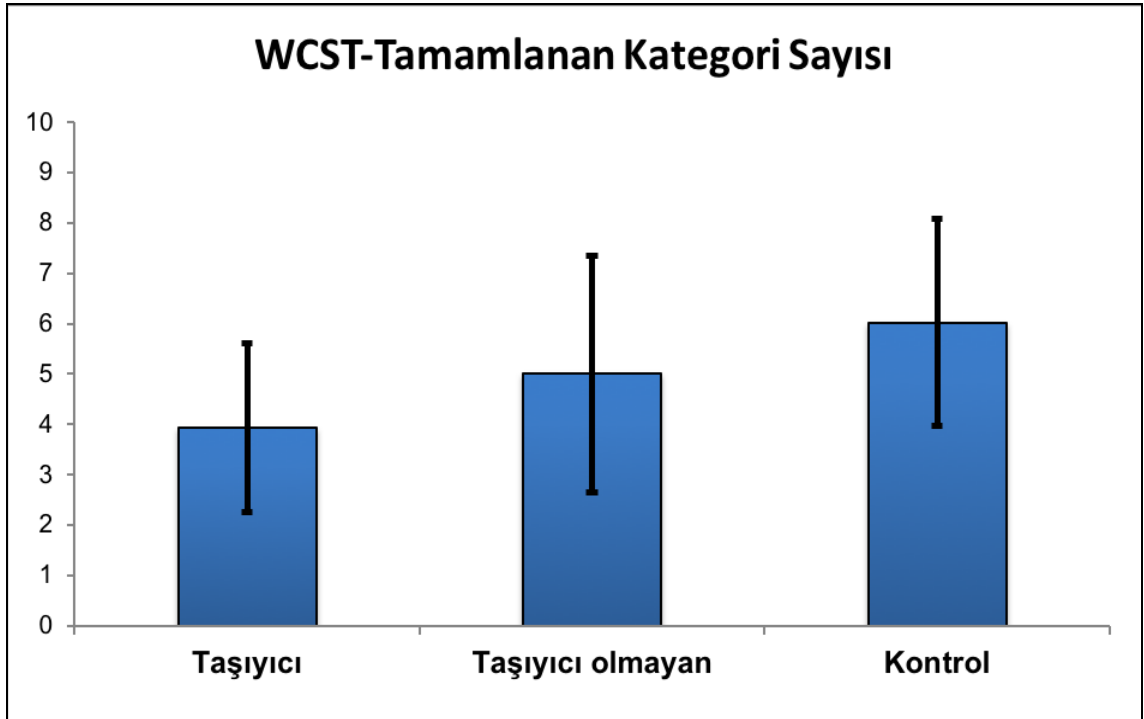
Tablo 4-17: Wisconsin Kart Eşleme Testi sonuçları

	Taşıyıcı		Taşıyıcı olmayan		Kontrol		
	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
Wisconsin Kart Eşleme Testi							
Tamamlanan Kategori Sayısı	3,9±1,7	4	5,0±2,3	5	6,0±2,0	6	<0,001
Perseveratif Hata Yüzdesi	21,9±8,3	21,1	20,1±7,0	19,5	17,3±7,8	16,4	0,040
1.Kategoriyi Tamamlamadaki Deneme Sayısı	25,2±17,1	19,5	20,3±12,0	14	19,1±11,7	12,5	0,069
Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı	1,28±1,25	1	1,58±1,70	1	0,78±0,87	1	0,060
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	48,7±13,2	49,2	55,1±14,9	54,7	59,7±15,5	59	0,010
Öğrenmeyi Öğrenme-Puanı	-3,00±7,47	-2,33	-2,12±5,21	-1,715	-2,44±6,30	-0,435	0,769

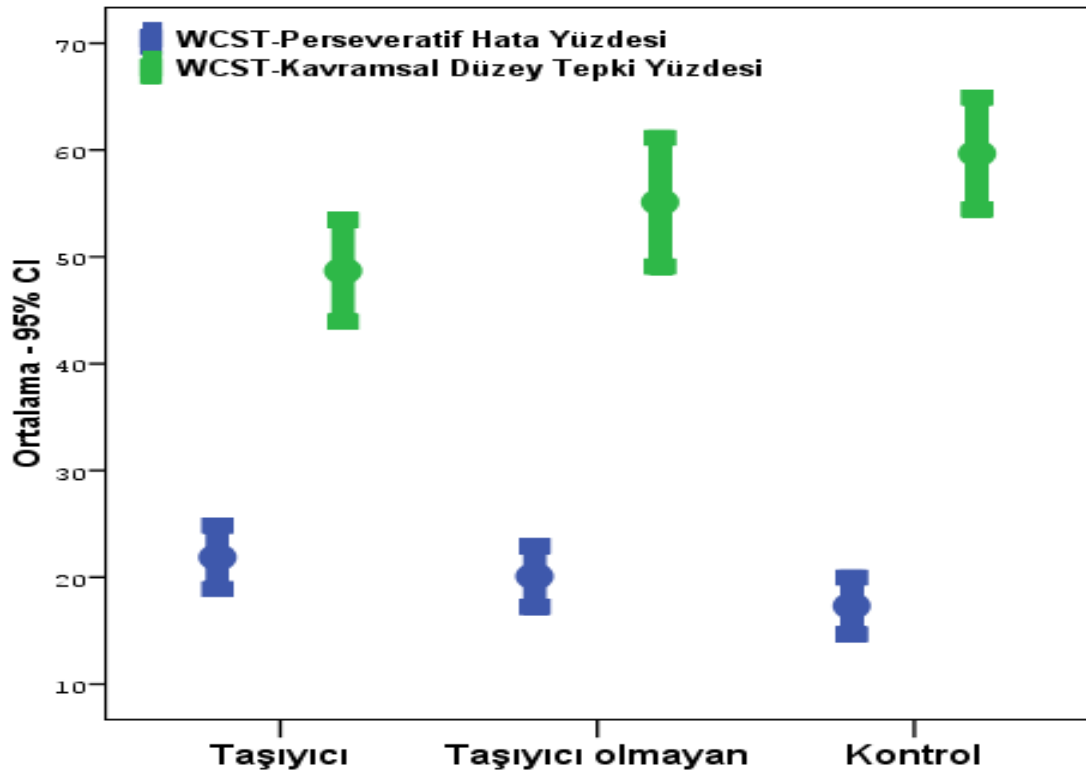
Tablo 4-18: Wisconsin Kart Eşleme Testi alt grup analizleri

	Taşıyıcı vs. Taşıyıcı olmayan	Taşıyıcı vs. Kontrol	Taşıyıcı olmayan vs. Kontrol
	p	p	p
Tamamlanan Kategori Sayısı	0,121	<0,001	0,125
Perseveratif Hata Yüzdesi*	0,402	0,019	0,076
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	0,221	0,007	0,447

*Bonferroni Düzeltmesi p<0,017



Şekil 4-17: Wisconsin Kart Eşleme Testi tamamlanan kategori sayısı sonuçları



Şekil 4-18: Wisconsin Kart Eşleme Testi perseveratif hata yüzdesi, kavramsal düzey tepki yüzdesi sonuçları

Grupların Londra Kulesi Testi toplam başlama süresi, toplam uygulama süresi, toplam süre, toplam süre ihlali, toplam kural ihlalleri ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,011$ $p=0,004$ $p=0,002$ $p=0,004$ $p=0,003$). Toplam başlama süresi, taşıyıcı olmayan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, toplam uygulama süresi, toplam süre ve toplam kural ihlalleri taşıyıcı grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Toplam süre ihlali taşıyıcı olmayan grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$ $p=0,019$ $p=0,007$) (Tablo 4-19, Tablo 4-20) (Şekil 4-19, Şekil 4-20, Şekil 4-21).

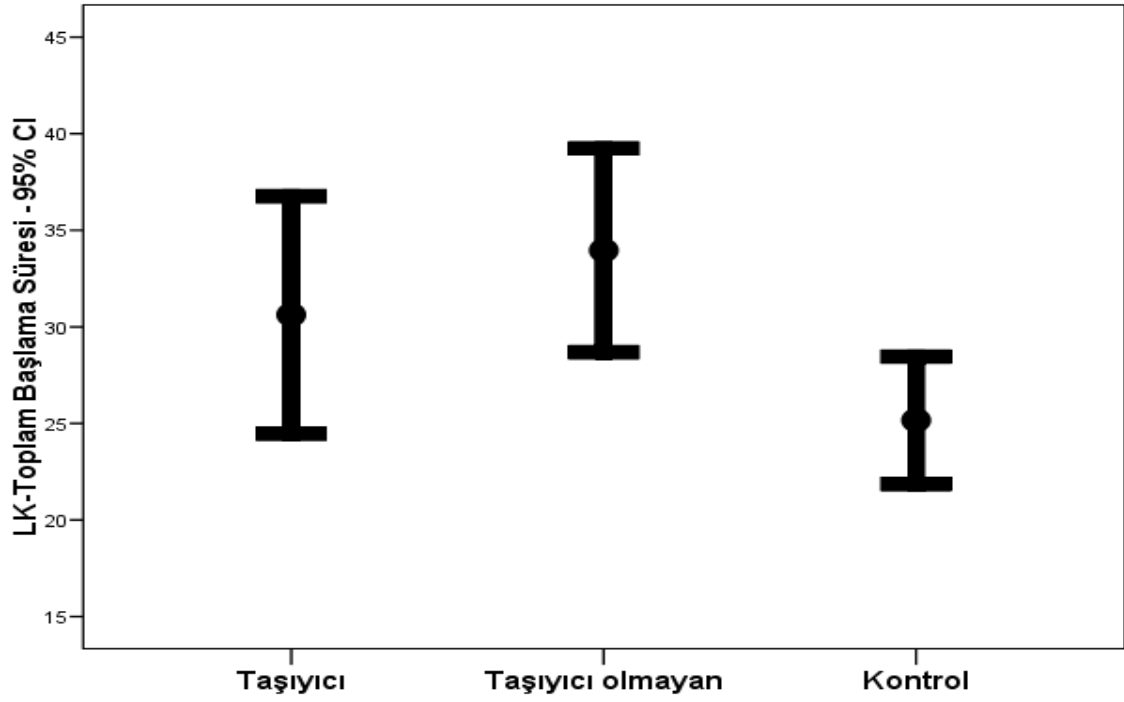
Tablo 4-19: Londra Kulesi Testi sonuçları

	Taşıyıcı		Taşıyıcı olmayan		Kontrol		p
	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	
Londra Kulesi Testi							
Toplam Doğru Skoru	3,72±1,84	4	4,27±1,91	4	4,00±2,01	4	0,557
Toplam Hamle Skoru	32,6±14,2	31	26,3±13,8	23,5	28,9±13,8	28	0,227
Toplam Başlama Süresi	30,6±17,0	27	34,0±13,1	32,5	25,2±9,7	23	0,011
Toplam Uygulama Süresi	206,9±64,8	213,5	182,4±70,8	154	158,1±38,6	152	0,004
Toplam Süre	237,5±73,8	235	216,0±75,3	187,5	183,0±41,5	177	0,002
Toplam Süre ihlali	0,34±0,65	0	0,23±0,65	0	0,00±0,00	0	0,004
Toplam Kural İhlalleri	1,09±1,55	1	0,58±1,36	0	0,25±0,55	0	0,003

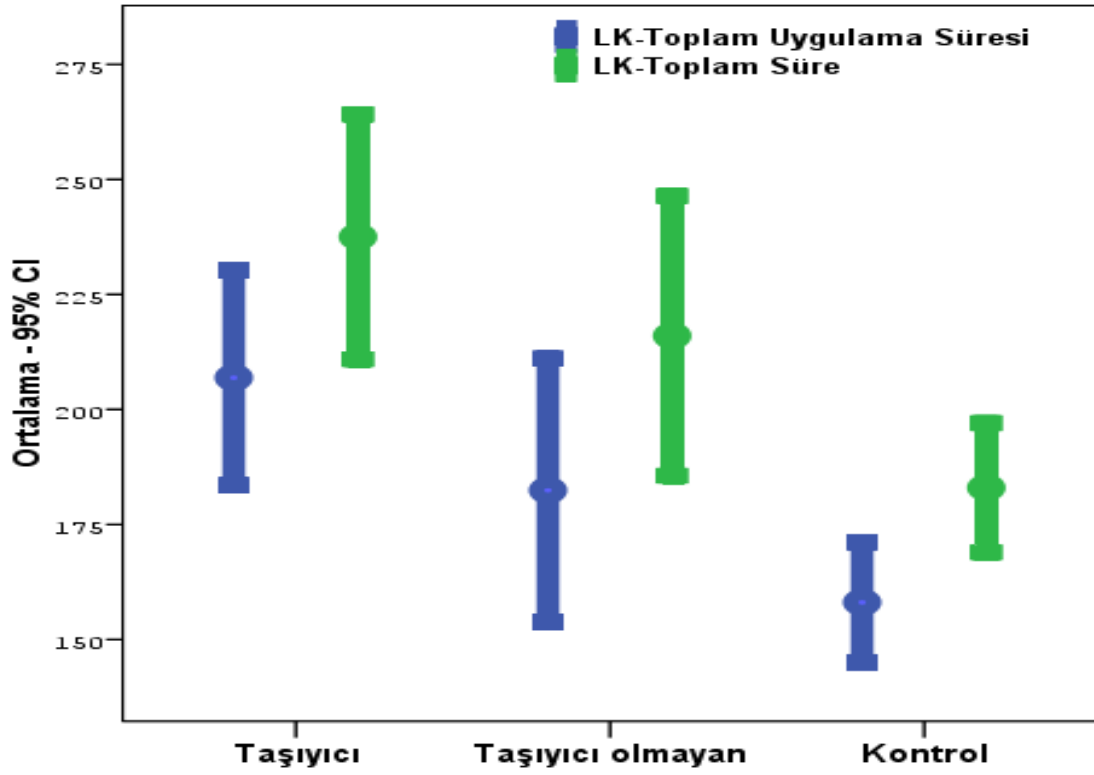
Tablo 4-20: Londra Kulesi Testi alt grup analizleri

	Taşıyıcı vs. Taşıyıcı olmayan	Taşıyıcı vs. Kontrol	Taşıyıcı olmayan vs. Kontrol
	p	p	p
Toplam Başlama Süresi*	0,112	0,123	0,003
Toplam Uygulama Süresi*	0,070	0,001	0,332
Toplam Süre*	0,157	0,000	0,152
Toplam Süre İhlali*	0,276	0,001	0,016
Toplam Kural İhlalleri*	0,028	0,001	0,588

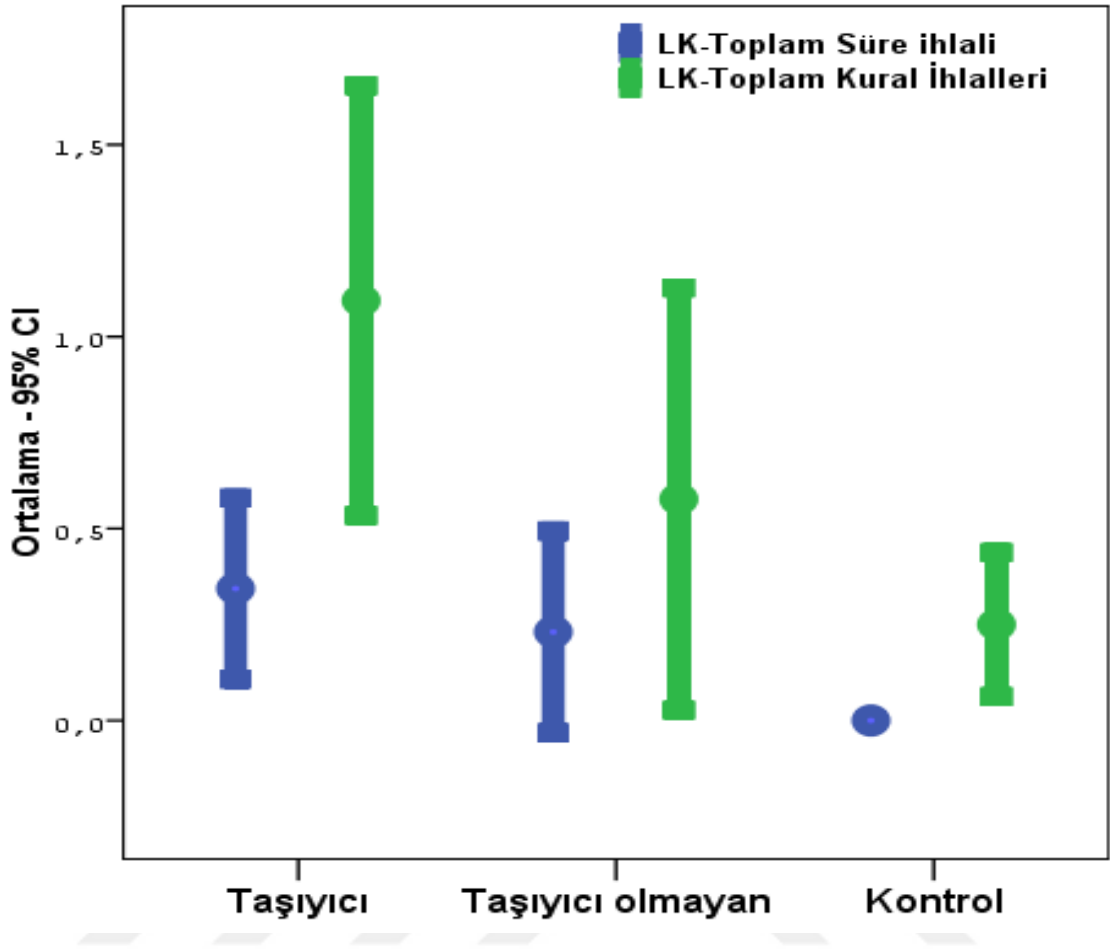
*Bonferroni Düzeltmesi $p<0,017$



Şekil 4-19: Londra Kulesi Testi toplam başlama süresi sonuçları



Şekil 4-20: Londra Kulesi Testi toplam uygulama süresi ve toplam süre sonuçları



Şekil 4-21: Londra Kulesi Testi toplam süre ihlali ve toplam kural ihlali sonuçları

Taşıyıcı grupta yapılan testlerin yaş ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmadı. Sözel Akıcılık Testi-fonetik akıcılık, WKET-tamamlanan kategori sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi, çizgi yönü belirleme testi, BNT-toplam madde, kendiliğinden bildiği item, REY-kopyalama eğitim düzeyi ile pozitif yönde, semantik İpucu, WKET-perseveratif hata yüzdesi eğitim düzeyi ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı. Sözel Bellek Süreçleri Testi-toplam öğrenme puanı Beck skoru ile pozitif yönde, SBST-Öğrenme Yanlış Puanı ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı (Tablo 4-21, Tablo 4-22).

Tablo 4-21: Taşıyıcı grubu testlerinin yaş, eğitim ve Beck skoru ilişkisi-1

Taşıyıcı	Yaş		Eğitim		Beck	
	rho	p	rho	p	rho	p
Eğitim	0,168	0,359				
Beck	0,007	0,970	0,171	0,348		
İleri Sayı Menzili	-0,208	0,252	0,268	0,138	-0,304	0,090
Geri Sayı Menzili	-0,121	0,508	0,224	0,218	-0,174	0,340
Stroop-Enterferans	0,099	0,590	-0,168	0,359	0,329	0,066
Stroop-Yanlış	-0,040	0,829	-0,234	0,198	0,105	0,569
Stroop-Düzelme	-0,219	0,229	-0,147	0,421	0,331	0,064
SA-Semantik Akıcılık	0,196	0,282	0,246	0,174	-0,239	0,187
SA-Hayvanlar-Perseverasyon	0,020	0,913	-0,089	0,628	0,077	0,677
SA-Fonetik Akıcılık	0,199	0,276	0,395	0,025	-0,181	0,322
SA-KAS-Perseverasyon	0,154	0,399	0,024	0,897	0,053	0,772
İS-Süre Farkı	-0,133	0,467	-0,322	0,072	-0,062	0,737
İS-Hata	0,089	0,629	-0,156	0,395	0,134	0,464
WKET-Tamamlanan Kategori Sayısı	0,058	0,754	0,429	0,014	-0,158	0,388
WKET-Perseveratif Hata Yüzdesi	0,012	0,949	-0,514	0,003	0,228	0,209
WKET-1.KategoriyeTamamlamadaki Deneme Sayısı	-0,016	0,929	-0,146	0,424	-0,054	0,767
WKET-Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı	-0,031	0,868	0,211	0,246	-0,267	0,140
WKET-Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	-0,012	0,947	0,454	0,009	-0,205	0,260
WKET-Öğrenmeyi Öğrenme-Puanı	0,136	0,457	0,179	0,326	-0,197	0,279
LK-Toplam Doğru Skoru	0,061	0,739	-0,045	0,806	-0,102	0,580
LK-Toplam Hamle Skoru	-0,101	0,583	0,217	0,234	0,094	0,610
LK-Toplam Başlama Süresi	0,001	0,998	0,073	0,690	0,081	0,661
LK-Toplam Uygulama Süresi	0,026	0,887	-0,016	0,929	0,193	0,289
LK-Toplam Süre	0,012	0,947	-0,046	0,803	0,183	0,317
LK-Toplam Süre ihlali	0,062	0,737	0,008	0,964	0,270	0,135
LK-Toplam Kural İhlalleri	0,154	0,400	-0,058	0,754	-0,252	0,163
Yüz Tanıma Testi	-0,059	0,750	0,126	0,491	0,038	0,836
Çizgi Yönü Belirleme Testi	0,141	0,443	0,553	0,001	-0,209	0,251
BNT-Toplam İtem	0,162	0,376	0,462	0,008	0,095	0,606
BNT-Kendiliğinden Bildiği İtem	0,208	0,254	0,447	0,010	-0,084	0,649
BNT-Semantik İpucu	-0,027	0,882	-0,381	0,031	-0,097	0,597
BNT-Fonemik İpucu	-0,110	0,549	-0,296	0,100	0,177	0,334
BNT-Hiç Adlandıramadığı İtem	-0,186	0,309	-0,022	0,904	0,200	0,272

Tablo 4-22: Taşıyıcı grubu testlerinin yaş, eğitim ve Beck skoru ilişkisi-2

Taşıyıcı	Yaş		Eğitim		Beck	
	rho	p	rho	p	rho	p
SBST-Anlık Bellek	0,020	0,911	-0,077	0,675	-0,314	0,080
SBST-Toplam Öğrenme Puanı	-0,114	0,535	0,151	0,410	-0,436	0,013
SBST-Kritere Ulaşma	-0,045	0,829	-0,120	0,568	0,263	0,204
SBST-En yüksek Öğrenme	-0,151	0,410	0,210	0,249	-0,107	0,560
SBST-Öğrenme Yanlış Puanı	0,291	0,106	-0,007	0,969	0,364	0,040
SBST-Perseverasyon	0,206	0,259	-0,317	0,077	0,030	0,872
SBST-Tutarsızlık Puanı	-0,087	0,635	-0,307	0,088	0,237	0,192
SBST-Kendiliğinden Hatırlama	0,000	1,000	0,192	0,293	-0,284	0,115
SBST-Tanıma	-0,006	0,976	-0,178	0,331	0,268	0,138
SBST-Toplam Hatırlama	-0,107	0,559	0,160	0,382	-0,263	0,145
SBST-Yanlış Hatırlama	0,107	0,559	-0,160	0,382	0,263	0,145
REY-Kopyalama	0,148	0,420	0,492	0,004	0,038	0,837
Rey-Hemen Hatırlama	0,000	0,999	0,005	0,979	-0,283	0,116
Rey-Gecikmeli Hatırlama	0,105	0,569	0,060	0,745	-0,319	0,075
REY-Tanıma Doğru (+)	-0,118	0,521	0,058	0,753	-0,300	0,095
REY Tanıma Yanlış (+)	-0,034	0,853	-0,309	0,085	-0,330	0,065
REY Tanıma Doğru (-)	0,034	0,853	0,309	0,085	0,330	0,065
REY Tanıma Yanlış (-)	0,118	0,521	-0,058	0,753	0,300	0,095
REY-Tanıma Toplam Doğru	0,000	0,998	0,249	0,169	0,118	0,521

Taşıyıcı olmayan katılımcılarda WKET-öğrenmeyi öğrenme puanı, REY-tanıma toplam doğru puanı yaş ile negatif yönde, LK-toplam başlama süresi, toplam kural ihlalleri yaş ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliydi. İz Sürme Testi-Süre farkı, WKET-perseveratif hata yüzdesi eğitim düzeyi ile negatif yönde, WKET-tamamlanan kategori sayısı, WKET-kavramsal düzey tepki yüzdesi, BNT-toplam madde, REY-kopyalama ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı. Sözel Bellek Süreçleri Testi-kendiliğinden hatırlama Beck skoru ile pozitif yönde, SBST-tanıma ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliydi (Tablo 4-23, Tablo 4-24).

Tablo 4-23: Taşıyıcı olmayanların testlerinin yaş, eğitim ve Beck skoru ilişkisi-1

Taşıyıcı Olmayan	Yaş		Eğitim		Beck	
	rho	p	rho	p	rho	p
Eğitim	0,118	0,567				
Beck	-0,074	0,721	0,071	0,731		
İleri Sayı Menzili	-0,136	0,507	0,153	0,456	-0,126	0,541
Geri Sayı Menzili	0,064	0,755	0,168	0,413	0,236	0,245
Stroop-Enterferans	0,235	0,248	-0,085	0,678	-0,067	0,746
Stroop-Yanlış	0,069	0,737	-0,317	0,115	-0,175	0,392
Stroop-Düzelme	0,015	0,944	-0,263	0,195	-0,105	0,609
SA-Semantik Akıcılık	0,069	0,739	0,286	0,157	-0,011	0,956
SA-Hayvanlar-Perseverasyon	0,106	0,608	-0,165	0,420	0,334	0,095
SA-Fonetik Akıcılık	0,008	0,971	0,140	0,497	-0,037	0,859
SA-KAS-Perseverasyon	0,078	0,706	0,045	0,828	0,260	0,200
İS-Süre Farkı	-0,158	0,440	-0,429	0,029	-0,078	0,706
İS-Hata	0,095	0,643	0,013	0,949	0,098	0,635
WKET-Tamamlanan Kategori Sayısı	0,009	0,967	0,635	<0,001	-0,196	0,338
WKET-Perseveratif Hata Yüzdesi	0,230	0,259	-0,506	0,008	-0,141	0,493
WKET-1.Kat.Tam.Den.Say.	-0,335	0,094	-0,284	0,160	0,083	0,686
WKET-Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı	-0,272	0,179	-0,229	0,260	-0,060	0,773
WKET-Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	-0,144	0,484	0,635	<0,001	-0,029	0,887
WKET-Öğrenmeyi Öğrenme-Puanı	-0,419	0,033	0,341	0,089	0,027	0,895
LK-Toplam Doğru Skoru	0,094	0,648	0,068	0,743	0,291	0,149
LK-Toplam Hamle Skoru	-0,083	0,688	0,105	0,611	-0,204	0,317
LK-Toplam Başlama Süresi	0,412	0,036	0,253	0,213	0,200	0,327
LK-Toplam Uygulama Süresi	0,262	0,196	0,196	0,338	-0,049	0,812
LK-Toplam Süre	0,324	0,106	0,253	0,212	-0,028	0,892
LK-Toplam Süre ihlali	0,191	0,349	0,116	0,572	0,237	0,243
LK-Toplam Kural İhlalleri	0,418	0,034	-0,027	0,896	0,001	0,996
Yüz Tanıma Testi	0,062	0,765	0,116	0,574	-0,066	0,749
Çizgi Yönü Belirleme Testi	0,123	0,549	0,305	0,130	0,204	0,318
BNT-Toplam İtem	0,036	0,861	0,566	0,003	0,131	0,524
BNT-Kendiliğinden Bildiği İtem	0,004	0,984	0,176	0,389	0,208	0,307
BNT-Semantik İpucu	-0,089	0,667	0,273	0,178	0,172	0,400
BNT-Fonemik İpucu	-0,079	0,701	0,046	0,825	-0,238	0,242
BNT-Hiç Adlandıramadığı İtem	-0,185	0,365	-0,101	0,624	-0,014	0,945

Tablo 4-24: Taşıyıcı olmayanların testlerinin yaş, eğitim ve Beck skoru ilişkisi-2

Taşıyıcı Olmayan	Yaş		Eğitim		Beck	
	rho	p	rho	p	rho	p
SBST-Anlık Bellek	-0,060	0,769	0,117	0,571	0,001	0,996
SBST-Toplam Öğrenme Puanı	-0,016	0,940	0,175	0,392	-0,147	0,473
SBST-Kritere Ulaşma	-0,296	0,233	-0,056	0,826	0,190	0,451
SBST-En yüksek Öğrenme	-0,092	0,654	0,233	0,251	-0,072	0,726
SBST-Öğrenme Yanlış Puanı	-0,350	0,080	-0,289	0,151	-0,134	0,515
SBST-Perseverasyon	0,039	0,851	-0,117	0,571	-0,145	0,480
SBST-Tutarsızlık Puanı	0,031	0,880	-0,253	0,213	0,203	0,321
SBST-Kendiliğinden Hatırlama	-0,333	0,096	0,237	0,244	0,450	0,021
SBST-Tanıma	0,366	0,066	-0,246	0,225	-0,500	0,009
SBST-Toplam Hatırlama	-0,003	0,989	-0,027	0,897	0,054	0,792
SBST-Yanlış Hatırlama	-0,165	0,422	-0,205	0,315	0,043	0,835
REY-Kopyalama	-0,135	0,510	0,425	0,030	0,184	0,368
Rey-Hemen Hatırlama	-0,104	0,612	0,192	0,346	-0,059	0,774
Rey-Gecikmeli Hatırlama	-0,227	0,264	0,250	0,218	-0,043	0,833
REY-Tanıma Doğru (+)	-0,365	0,067	-0,219	0,282	-0,148	0,471
REY Tanıma Yanlış (+)	0,277	0,171	-0,239	0,239	-0,165	0,422
REY Tanıma Doğru (-)	-0,277	0,171	0,239	0,239	0,165	0,422
REY Tanıma Yanlış (-)	0,365	0,067	0,219	0,282	0,148	0,471
REY-Tanıma Toplam Doğru	-0,535	0,005	0,017	0,936	0,062	0,764

Kontrol grubunda WKET-tamamlanan kategori sayısı, WKET-kavramsal düzey tepki yüzdesi yaş ile negatif yönde, WKET-kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı yaş ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı. Stroop testi -Enterferans, SA-hayvanlar-perseverasyon, İS-Süre farkı, BNT-fonemik ipucu, SBST-tutarsızlık puanı, SBST-tanıma puanı eğitim ile negatif yönde, SA-fonetik akıcılık, WKET-tamamlanan kategori sayısı, WKET-öğrenmeyi öğrenme-puanı, yüz tanıma testi, çizgi yönü belirleme testi, BNT-toplam madde, BNT-kendiliğinden bildiği madde, SBST-anlık bellek, SBST-toplam öğrenme puanı, SBST-kendiliğinden hatırlama ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı. Londa Kulesi-toplam doğru, Beck depresyon skoru ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı (Tablo 4-25, Tablo 4-26).

Tablo 4-25: Kontrol grubu testlerinin yaş, eğitim ve Beck skoru ilişkisi-1

Kontrol	Yaş		Eğitim		Beck	
	rho	p	rho	p	rho	p
Eğitim	-0,016	0,925				
Beck	0,220	0,197	-0,119	0,488		
İleri Sayı Menzili	-0,296	0,080	0,047	0,786	-0,106	0,539
Geri Sayı Menzili	-0,294	0,082	0,239	0,161	-0,159	0,354
Stroop-Enterferans	0,269	0,113	-0,373	0,025	-0,009	0,961
Stroop-Yanlış	0,016	0,924	-0,213	0,213	0,051	0,768
Stroop-Düzelme	0,051	0,768	-0,246	0,148	0,153	0,373
SA-Semantik Akıcılık	0,002	0,993	0,203	0,234	-0,246	0,148
SA-Hayvanlar-Perseverasyon	0,074	0,668	-0,377	0,023	0,195	0,254
SA-Fonetik Akıcılık	-0,019	0,911	0,458	0,005	-0,153	0,373
SA-KAS-Perseverasyon	-0,118	0,495	-0,050	0,773	-0,108	0,532
İS-Süre Farkı	0,253	0,137	-0,426	0,010	0,203	0,234
İS-Hata	-0,188	0,273	-0,065	0,705	-0,009	0,961
WKET-Tamamlanan Kategori Sayısı	-0,344	0,040	0,411	0,013	-0,263	0,122
WKET-Perseveratif Hata Yüzdesi	0,322	0,055	-0,292	0,084	0,098	0,571
WKET-1.Kateg. Tam. Den.Say.	0,308	0,067	-0,042	0,810	0,017	0,921
WKET-Kurulu.Sür.Baş.Pu.	0,534	0,001	-0,204	0,232	0,166	0,335
WKET-Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	-0,283	0,094	0,473	0,004	-0,171	0,318
WKET-Öğrenmeyi Öğrenme-Puanı	-0,196	0,251	0,346	0,038	-0,240	0,158
LK-Toplam Doğru Skoru	-0,026	0,880	0,050	0,771	-0,421	0,011
LK-Toplam Hamle Skoru	0,054	0,756	-0,023	0,893	0,198	0,248
LK-Toplam Başlama Süresi	0,166	0,334	0,140	0,417	0,013	0,942
LK-Toplam Uygulama Süresi	0,214	0,209	-0,117	0,498	0,340	0,043
LK-Toplam Süre	0,259	0,126	-0,075	0,665	0,353	0,035
LK-Toplam Süre ihlali	.	.	.	.	.	.
LK-Toplam Kural İhlalleri	0,065	0,707	-0,275	0,104	0,076	0,658
Yüz Tanıma Testi	-0,062	0,718	0,552	0,000	-0,090	0,601
Çizgi Yönü Belirleme Testi	0,263	0,121	0,448	0,006	0,055	0,751
BNT-Toplam Madde	0,078	0,649	0,428	0,009	0,009	0,958
BNT-Kendiliğinden Bildiği Madde	0,174	0,312	0,526	0,001	-0,095	0,580
BNT-Semantik İpucu	.	.	.	.	.	.
BNT-Fonemik İpucu	-0,285	0,092	-0,438	0,008	0,190	0,266
BNT-Hiç Adlandıramadığı Madde	0,223	0,192	-0,218	0,202	-0,029	0,866

Tablo 4-26: Kontrol grubu testlerinin yaş, eğitim ve Beck skoru ilişkisi-2

Kontrol	Yaş		Eğitim		Beck	
	rho	p	rho	p	rho	p
SBST-Anlık Bellek	-0,152	0,377	0,395	0,017	-0,014	0,937
SBST-Toplam Öğrenme Puanı	-0,097	0,573	0,447	0,006	-0,102	0,553
SBST-Kritere Ulaşma	0,079	0,659	-0,323	0,062	-0,040	0,822
SBST-En yüksek Öğrenme	-0,060	0,729	0,218	0,202	-0,087	0,616
SBST-Öğrenme Yanlış Puanı	-0,029	0,866	-0,194	0,256	0,070	0,686
SBST-Perseverasyon	.	.	.	.	.	.
SBST-Tutarsızlık Puanı	0,087	0,616	-0,344	0,040	0,160	0,351
SBST-Kendiliğinden Hatırlama	-0,180	0,293	0,332	0,048	-0,129	0,455
SBST-Tanıma	0,180	0,293	-0,332	0,048	0,129	0,455
SBST-Toplam Hatırlama	.	.	.	.	.	.
SBST-Yanlış Hatırlama	.	.	.	.	.	.
REY-Kopyalama	-0,187	0,274	0,312	0,064	0,114	0,507
Rey-Hemen Hatırlama	-0,029	0,865	0,112	0,515	0,164	0,339
Rey-Gecikmeli Hatırlama	0,003	0,987	0,039	0,821	0,186	0,278
REY-Tanıma Doğru (+)	-0,108	0,532	0,146	0,396	0,084	0,628
REY Tanıma Yanlış (+)	-0,278	0,101	-0,094	0,586	-0,010	0,952
REY Tanıma Doğru (-)	0,278	0,101	0,094	0,586	0,010	0,952
REY Tanıma Yanlış (-)	0,055	0,751	-0,210	0,220	-0,129	0,454
REY-Tanıma Toplam Doğru	0,252	0,139	0,215	0,208	0,036	0,835

5. TARTIŞMA

Duchenne Müsküler Distrofi X-bağılantılı resesif kalıtılan genetik bir hastalıktır. Klinik olarak iskelet kas kaybına bağlı olarak kas gücünün ilerleyici ve geri dönüşümsüz zayıflaması ile karakterizedir (143). Bu hastalık erkekleri etkilerken anneler ise hastalığın taşıyıcısı olurlar. Fakat annelerin tümü taşıyıcı değildir. Olguların önemli bir bölümü yeni mutasyonlar sonucu oluşmaktadır (24). Literatüre bakıldığında taşıyıcı kadınlarla yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Taşıyıcıların iskelet kasında patolojik anormallikler, yüksek serum CK düzeyi (55), dilate kardiyomiyopati (23), EKG ve EKO anormallikleri (72), egzersize bağlı kas ağrısı, kramplar, baldır hipertrofisi (8) gibi belirtilerin olduğu yapılan çalışmalarla belgelenmiştir. Buna karşın literatürde DMD tanısı almış çocukların annelerine yapılmış herhangi bir kognitif çalışma mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı taşıyıcı ve taşıyıcı olmayan annelerin dikkat, dil, bellek, görsel-mekânsal beceriler ve yürütücü işlevler gibi kognitif alanlarını nöropsikolojik testlerle detaylı incelemek ve taşıyıcı olmanın kognitif süreçleri nasıl etkilediğini değerlendirmektir. Kognitif değerlendirme geniş kapsamlı nöropsikolojik test bataryası ile yapıldı. Test bataryası oluştururken, literatür taramasında DMD hastalarının kognitif süreçleri araştırılırken incelenen alanlara benzer olmasına dikkat edildi. Bu kapsamda kognitif inceleme dikkat, bellek, dil, görsel-mekânsal ve yürütücü işlevleri değerlendiren testlerle yapıldı. Çalışmamıza dahil edilen taşıyıcı, taşıyıcı olmayan ve kontrol grubunun nöropsikolojik test performanslarını etkileyebilecek değişkenler olan yaş ve eğitim süreleri birebir eşleştirilmeye çalışıldı. Gruplar arasında yaş ortalaması, eğitim ortalaması ve Beck depresyon skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda nöropsikolojik incelemeyi etkileyebilecek olan depresyon skorlarına bakıldığında taşıyıcı olan grubun Beck skor ortalaması $10,6 \pm 7,1$ taşıyıcı olmayan $10,8 \pm 6,9$ kontrol grubu $8,2 \pm 7,9$ şeklindeydi. Kronik seyirli bir hastalık olan DMD'nin anneleri duygusal yönden olumsuz etkilemesi ve annelerde depresyon belirtilerinin olması beklenen bir durumdur. Ülkemizde DMD çocuğu olan annelerle yapılan bir çalışmada, DMD çocuğu olan annelerin kontrollere göre daha fazla depresif belirti gösterdikleri bulunmuştur (208). Katılımcılarımızdan taşıyıcı olan annelerden bir kişi, taşıyıcı olmayan annelerden ise iki kişi psikiyatri takibindeydi ve ilaç kullanmaktaydı. Bu kişilerin Beck skor ortalamaları düşük olduğu için ve depresif

belirtileri azaldığı için çalışmadan dışlanmadı. Diğer katılımcılarımızın ise psikiyatrik ilaç kullanımı ve psikiyatrik öyküleri bulunmamaktaydı. Çalışmamızda kontrol grubunun Beck depresyon ölçeği ortalamasının DMD çocuğu olan annelerin ortalamasına yakın olması ve istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması, nöropsikolojik değerlendirmeyi etkileyebilecek olan depresyon değişkenini dışlaması açısından önemliydi.

Çalışmamızda annelerin basit dikkat işlevlerini değerlendirmek için sayı menzili testini uyguladık. Sayı menzili testinin ileri sayı menzili kısmı basit dikkat ile ilişkiliyken, ters sayı menzili ise bilginin zihinsel olarak manipüle edilmesini gerektirdiği için çalışma belleği ve karmaşık dikkat ile ilintilidir (170,171,174). Çalışmamızın sayı menzili bulgularına bakıldığında, ileri sayı menzili ve geri sayı menziline taşıyıcı grupla, kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Taşıyıcı olmayan grupla, taşıyıcı grup ve kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışmamızın sayı menzili bulguları, taşıyıcı grubun sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında basit dikkati ve çalışma belleği kapasitelerinin bozuk olduğunu göstermektedir.

Katılımcılarımızın dil becerilerini değerlendirmek için Boston Adlandırma Testi'ni uyguladık. Taşıyıcı grupla kontrol grubu arasında kendiliğinden adlandırdığı madde ve fonemik ipucunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Taşıyıcı olmayan grupla kontrol grubu arasında kendiliğinden adlandırdığı madde de istatistiksel olarak anlamlı fark görülürken fonemik ipucunda ise anlamlı fark saptanmadı. Semantik ipucunda gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi. Bu bulgulardan hareketle taşıyıcı grup sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında dil işlevlerinde adlandırma güçlüğü yaşadıklarını göstermektedir. Taşıyıcı olanlar nesneleri adlandırmada güçlük yaşamışlar ve nesneleri adlandırırken daha çok fonemik ipucuya gereksinim duymuşlardır.

Katılımcılarımızın bellek performansları RKFT ve SBST ile değerlendirildi. Görsel bellek değerlendirilmesi için RKFT uyguladı. Taşıyıcı grupla sağlıklı kontrol grubu arasında sadece gecikmeli hatırlamada istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Anlık görsel hatırlama, tanıma doğru (+), tanıma yanlış (-) ve tanıma toplam doğru skorları açısından taşıyıcı grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Taşıyıcı grubun anlık görsel bellek performansları sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuştur. Fakat uzun süreli görsel bellek değerlendirilmesinde gecikmeli

serbest hatırlama performansları kontrollere göre düşük bulunmuştur. Taşıyıcı grubun tanıma alt testlerindeki test skorları kontrol grubunun test skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması uzun süreli bellek-tanıma süreçlerinin korunduğunu göstermektedir. Taşıyıcı grubun uzun süreli görsel bellekteki bu etkilenmeleri dikkate sekonder gelişen serbest hatırlama problemi olduğunu düşündürmektedir. Bilgi görsel belleğe kaydedilmiş fakat geri çağırmakla ilgili problem yaşanmıştır. Bu da karmaşık dikkat problemlerine işaret etmektedir. Taşıyıcı olmayan grup ile kontrol grubu arasında anlık görsel hatırlama, uzun süreli gecikmeli görsel hatırlama, tanıma yanlış (-) ve tanıma toplam doğru alt testleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Taşıyıcı olmayan grubun anlık ve uzun süreli görsel bellek performansları bozuk saptanmıştır.

Katılımcıların sözel bellek işlevlerini değerlendirmek için Öktem-Sözel Bellek Süreçlerini Testini uyguladık. Çalışmamızda taşıyıcı grupla taşıyıcı olmayan grubun, toplam öğrenme puanı, tutarsızlık puanı, öğrenme yanlış puanı ve perseverasyon açısından sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk. Farklı olarak taşıyıcı grupla kontrol grubu arasında anlık bellek kriterine ulaşmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, taşıyıcı olmayan grupla kontrol grubu arasında en yüksek öğrenmede istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Uzun süreli bellek değerlendirilmesinde, kendiliğinden hatırlama, tanıma, toplam hatırlama ve yanlış hatırlama puanları açısından ise gruplar arasında anlamlı fark bulmadık. Bu bulgular taşıyıcı grupta taşıyıcı olmayan gruptan farklı olarak anlık sözel belleklerinde bozulma olduğunu göstermektedir. Taşıyıcı ve taşıyıcı olmayan gruplar kelime listelerini öğrenirken güçlükler yaşadıklarını göstermektedir. Aynı zamanda taşıyıcı ve taşıyıcı olmayan anneler kontrollere kıyasla kelime listesi tekrarlarında çok fazla tutarsızlık puanı almışlar ve istatistiksel olarak anlamlı fark göstermişlerdir. Öğrenme sırasındaki tutarsızlıklar, organizasyondan yoksun bir öğrenme biçimini göstermektedir (181). Bu durum her iki grubun öğrenme sırasında belirgin bir plan oluşturamadığını ortaya koymaktadır. Fakat her iki grup sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığında uzun süreli sözel bellek fonksiyonlarının normal olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda görsel-mekânsal işlevleri değerlendirmek için RKFT'nin kopyalama bölümünü, BYTT ve BÇYB uyguladık. Rey Karmaşık Figür Testi'nin kopyalama bölümünü katılımcılarımızın yapılandırma becerisini değerlendirmek için

kullandık. Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında taşıyıcı olan grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Taşıyıcı olmayan grupla taşıyıcı grubu ve kontrol grubu arasında ise anlamlı fark yoktu. Taşıyıcı grup sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında yapılandırma becerilerinin bozuk olduğu söylenebilir. Benton Çizgi Yönünü Belirleme Testi ve BYTT zaman sınırı olmayan ve motor beceri gerektirmediği için görsel-mekânsal işlevleri daha sağlıklı ölçtüğü düşünülmektedir. Benton Yüz Tanıma Testi, oksipitotemporal hasarlara duyarlıdır. Görsel asosiyasyon korteksindeki “ne” yolağını etkileyen hasarlar kişinin bu testteki performansını olumsuz yönde etkileyebilir. Buna karşın BÇYBT ise hareket bilgisinin işlenmesiyle yani “nerede” yolağıyla ilişkilidir (170). Çalışmamızdaki yüz tanıma testinin bulgularına bakıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık. Taşıyıcı grubun yüz tanıma becerileri kontrollerle benzer çıkmıştır. Çizgi yönünü belirleme testinde ise taşıyıcı grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Taşıyıcı grubun kontrollerle karşılaştırıldığında görsel-mekânsal algılarının bozuk olduğu söylenebilir. Taşıyıcı olan grup kontrollerle karşılaştırıldığında hem kopyalama testinde hem de ÇYBT’inde düşük performans göstermiştir. Rey Karmaşık Şekil Testi’nin kopyalama bölümü sağ hemisfer hasarlarına özellikle duyarlıdır (175). Çizgi Yönü Belirleme Testi ise sağ oksipitopariyetal bölgedeki hasarlara duyarlıdır (170). Dolayısıyla bu iki testteki düşük performans taşıyıcılarda sağ hemisfer sorunlarına işaret ediyor olabilir.

Çalışmamızda katılımcıların yürütücü işlevleri Stroop testi, İz Sürme Testi, Sözel Akıcılık Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi ve Londra Kulesi Testi ile değerlendirildi. Yürütücü işlevler genel olarak; planlama, problem çözme, akıl yürütme, karar verme, kavramsallaştırma, soyutlama yapabilme, dikkati sürdürme, çalışma belleği, uygunsuz çeldiricilerle başedebilme, dürtü kontrolü yapma, düşünce ve davranışta esneklik gösterebilme gibi kognitif becerileri kapsamaktadır (175,197,209). Enterferans duyarlılığı ve uygunsuz otomatik cevap inhibisyonunu değerlendirmek için Stroop testini uyguladık. Çalışmamızda Stroop testi ortalamalarında enterferans süresi, yanlış sayısı ve düzeltme sayısı bölümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık. Çalışmamızda kullandığımız İST, çalışma belleği, karmaşık dikkat, set değiştirme gibi yürütücü işlevleri ölçmektedir (195). Bu testteki süre farkı, testin B bölümü puanının A bölümü puanından çıkarılmasıyla elde edilir. Süre farkıyla hız etkisi ortadan kaldırılmakta, dikkati sürdürme, mental esneklik ve set değiştirme uygun bir şekilde ölçülebilmektedir (210). İz Sürme Testi bulgularında bakıldığında

süre farkında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu fark taşıyıcı grupla kontrol grubu arasındaydı. Bu testteki düşük performans taşıyıcıların kontrol grubuyla karşılaştırıldığında karmaşık dikkat becerilerinin kötü olduğunu göstermektedir.

Yürütücü işlevleri değerlendirdiğimiz bir başka testte sözel akıcılık testi olmuştur. Belirli bir harfle başlayan (fonetik akıcılık) veya belirli bir sınıftan (semantik akıcılık) kelimeler söylemenin zihinsel geri getirme, dikkati sürdürme becerisini, akıcılık ve sebat gibi işlevleri değerlendirdiği düşünülmektedir (176). Semantik akıcılık, somut örnekleri olan ve yapılandırılmış bir bölümken, fonetik akıcılıkta ise yapılandırılmamış, somut kelimelerle birlikte soyut kelimeleri de içine aldığı için zihinsel bir strateji gerektirmektedir. Bu nedenle fonetik akıcılık bir tür yürütücü işlevdir (170). Çalışmamızda sözel akıcılık testinin, semantik akıcılık ve fonetik akıcılık ortalamalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Taşıyıcı grupta semantik akıcılık ve fonetik akıcılık kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Taşıyıcı olmayan grupta kontrol grubuna göre semantik akıcılık istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanırken, fonetik akıcılıkta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Her iki bölümün perseverasyon bölümlerinde ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızın sözel akıcılık testi bulguları taşıyıcı grubun dikkati sürdürme, akıcılık, zihinsel geri getirme becerilerinin kontrollere göre daha kötü olduğunu ve bellek depolarındaki kelimelere erişmek için etkin stratejileri kullanmadıklarını düşündürmektedir. Taşıyıcı olmayan grubun kontrol grubuna göre semantik akıcılıkta istatistiksel olarak fark saptanması buna karşın fonetik akıcılıkta istatistiksel olarak fark olmaması, taşıyıcı olmayan grubun sözel akıcılıklarında etkilenme olduğunu göstermekle birlikte bu etkilenmenin taşıyıcı olan grup kadar olmadığı göstermektedir. Wisconsin Kart Eşleme Testi, çalışma belleği, soyutlama, kavram oluşturma, kavramsal irdeleme, akıl yürütme, zihinsel esneklik, geri bildirimlere dayanarak cevap değiştirme ve dikkati sürdürebilme gibi yürütücü işlevleri ölçmeye duyarlı bir testtir (174,200,201). Berman ve arkadaşlarının 1995 yılında sağlıklı kişiler üzerinde yaptıkları bir görüntüleme çalışmasında WKET performansının dorsolateral prefrontal korteksin (DLPFK) yanı sıra, temporal lob, inferior pariyetal lob, görsel asosiyasyon korteksi ve serebellumu da içine alan geniş bir nöral ağla ilintili olduğu görülmüştür (211). Çalışmamızda WKET'nin bulgularına bakıldığında, taşıyıcı grupla kontrol grubu arasında tamamlanan kategori sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesinde

istatistiksel olarak anlamlı ve perseveratif hata yüzdesinde ise istatistiksel olarak anlamlılığa yakın fark saptandı. Wisconsin Kart Eşleme Testi'nin tamamlanan kategori sayısı, perseveratif hata yüzdesi ve kavramsal düzey tepki yüzdesi “kavramsal irdeleme” ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (212). Çalışmamızın bulguları taşıyıcı olan grubun kavramsal irdeleme becerilerinin kontrollere göre zayıf olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda annelerin yürütücü işlevlerden planlama ve problem çözme becerilerini değerlendirmek için LKT'ni uyguladık. Londra kulesi testi plânlama ve problem çözme becerilerine duyarlı olan bir yürütücü işlev testidir (202). Görüntüleme çalışmaları sağlıklı kişilerin LKT'nin uygulanması esnasında genel olarak frontal lob aktivasyonunun arttığını ortaya koymaktadır (213). Çalışmamızda toplam doğru ve toplam hamle skoru açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Taşıyıcı ve taşıyıcı olmayan grubun planlama ve problem çözme becerileri sağlıklı kontroller gibi çıkmıştır. Toplam doğru skoru kişinin tamamen doğru şekilde çözdüğü problemin toplam sayısını gösterir. Bu alt testteki performans katılımcının planlama ve problem çözme becerisinin ne düzeyde olduğu hakkında bilgi vermektedir (202,214). Toplam hamle skoru ise kişinin yönetici planlama becerisi ile ilgili bilgi vermektedir. Kişi testi ne kadar az hamle yaparak problemi çözerse o kadar iyi planlı çözümler yapmış ve kişinin yüksek planlama becerisinin olduğunu gösterir (202,215). Çalışmamızda her ne kadar bu alt testlerden istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmasa da ortalama puanlar üzerinden bakıldığında toplam doğru skoru açısından taşıyıcı olmayan grubun ortalaması 4.27, kontrol grubunun ortalaması 4.00, taşıyıcı grubun ortalaması 3.72, şeklindeydi. Toplam hamle skoru açısından da taşıyıcı olmayan grubun ortalaması 26,3, kontrol grubunun ortalaması 28,9 ve taşıyıcı grubun ortalaması 32,6 olarak saptandı. Taşıyıcı olmayan grup ile kontrol grubu, taşıyıcı olan gruba göre problemi çözerken daha çok doğru yapmışlar ve testi daha az hamle yaparak bitirmişlerdir. Buradan hareketle çalışmamızın LKT'nin toplam hamle skoru ve toplam doğru skorundan elde edilen puanlar istatistiksel olarak anlamlılık değeri taşımaya da taşıyıcı olmayan grup ile kontrol grubu, taşıyıcı olan gruptan daha iyi planlama yaptıkları sonucuna ulaşılabilir. Toplam uygulama süresi ve toplam süre açısından taşıyıcı grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, taşıyıcı olmayan grupla kontrol grubu arasında ise fark bulunmadı. Toplam uygulama süresi ve toplam sürenin fazla olması kişinin problem çözme hızının düşük olduğunu göstermektedir

(202). Çalışmamızın bu bulguları taşıyıcı grubun problem çözme hızlarının kontrollere göre daha yavaş olduğunu göstermektedir. Testin toplam başlama süresi açısından bakıldığında taşıyıcı olmayan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Toplam başlama süresinin istatistiksel olarak anlamlı derece düşük bulunması, taşıyıcı olmayan grubun kontrollere göre probleme başlamadan önce düşünmeye ve planlama yapmaya daha çok zaman ayırdığını göstermektedir. Çünkü uzun başlama süresi, yapılacak problem için iyi düşünülmüş bir ön hazırlığın olduğunu göstermektedir (214). Fakat toplam süre ihlali taşıyıcı olmayan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fark saptanması taşıyıcı olmayan grubun planlama yapmaya daha fazla zaman ayırmakla birlikte bunu problem çözme sürecine yansıtamadıklarını düşündürmektedir. Toplam süre ihlali katılımcının belirli bir süre içerisinde planlama ve problem çözme yeteneğini ortaya koyarken, toplam kural ihlali puanı da katılımcının belirli kurallar altında planlama, problem çözme davranışını edinmeye ek olarak dürtü kontrolü ile ilgili de bilgi verir (202). Çalışmamızda taşıyıcı grupta kontrol grubuna göre toplam süre ihlali ve toplam kural ihlali açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanması taşıyıcı grubun planlama becerisine ek olarak dürtü kontrolünde sorun yaşayabileceklerini düşündürmektedir. Wisconsin Kart Eşleme Testi'nde tamamlanan kategori sayısı arttıkça ve perseveratif hata yüzdesi azaldıkça LKT'inde toplam hamle skoru, toplam zaman ihlali ve toplam kural ihlalinin azaldığı yönünde anlamlı ilişki tespit edilmiştir (214). Bu ilişki bizim çalışmamızda da bulunmuştur. Çalışmamızda taşıyıcı grubun WKET'inde perseveratif hata yüzdesi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ve tamamlanan kategori sayısı istatistiksel olarak anlamlı düşük fark saptanmıştır. Benzer şekilde LKT'inde de taşıyıcı grup kontrollere toplam zaman ve toplam kural ihlalleri açısından istatistiksel olarak anlamlı yüksek fark saptandı.

Sonuç olarak taşıyıcı olan anne grubu, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında basit dikkat ve çalışma belleğinde bozulma saptanmıştır. Dil işlevlerinde adlandırma güçlüğü tespit edilmiştir. Görsel bellek işlevlerinde sadece gecikmeli görsel bellekte performans bozukluğu saptanırken, anlık görsel bellek ve uzun süreli görsel bellekte tanıma süreçleri normal bulunmuştur. Sözel belleğin sözel olmayan belleğe göre daha çok etkilendiği görülmüştür. Sözel bellekte anlık bellek performansında bozulma, öğrenme sürecinde tutarlı ve etkin bir öğrenme planı oluşturmada güçlük gözlenmiştir. Fakat uzun süreli bellekte kendiliğinden hatırlama ve tanıma performansları kontroller

kadar iyi bulunmuştur. Hem sözel bellek hem de görsel bellekteki bulgular taşıyıcı grubun primer bellek süreçlerinin korunduğunu, limbik bir tutulumdan ziyade dikkate sekonder gelişen bir bellek problemi olduğunu düşündürmektedir. Görsel-mekânsal işlevlerde yüz tanıma becerisi korunurken, yapılandırma ve mekânsal yönelim gibi becerilerde bozukluk saptanmıştır. Yürütücü işlevlere bakıldığında; semantik ve fonetik akıcılıkta azalma, kavramsal irdelemede bozulma, karmaşık dikkat sorunları, problem çözme hızının düşük olması, dürtü kontrolünde zorlanma gibi sonuçlar bulunmuştur. Buna karşın planlama, enterferansa direnç ve set değiştirme, kurulumu sürdürme becerisi gibi yürütücü işlev bileşenleri kontroller kadar iyi durumdadır. Taşıyıcı olmayan grubun sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında ise basit dikkat, çalışma belleği, dil işlevleri normal bulunmuştur. Görsel belleğin tüm süreçleri etkilenmiş olarak bulundu. Sözel öğrenme sürecinde tutarlı ve etkin bir öğrenme planı oluşturmada güçlük gözlenmiştir. Fakat anlık bellek ve uzun süreli bellekte kendiliğinden hatırlama ve tanıma performansları kontroller kadar iyi bulunmuştur. Görsel-mekânsal becerilerde yüz tanıma, yapılandırma ve mekânsal yönelim performansları normal olarak değerlendirildi. Yürütücü işlevlerde sadece semantik akıcılıkta bozulma görülürken, fonetik akıcılık, enterferansa direnç, set değiştirme, kavramsal irdeleme, kurulumu sürdürme, planlama ve problem çözme gibi beceriler ise kontrollerle benzer bulunmuştur. Taşıyıcı grup sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında dikkat, dil, bellek, görsel-mekânsal beceriler ve yürütücü işlevlerde etkilenme gibi yaygın bir tutulum gözlenmiştir. Buna karşın taşıyıcı olmayan grup sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında semantik akıcılıkta azalma ve görsel bellek testlerinde bozulma saptanmıştır. Fakat ilginç olan durum taşıyıcı olmayan grupla taşıyıcı olan grup arasında hiçbir teste anlamlı fark çıkmamasıydı. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark çıkan testlerde taşıyıcı olmayan grubun test performansları genel olarak taşıyıcılardan daha iyi olmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı fark yaratacak düzeyde değildi. Taşıyıcı olmayan grupla, taşıyıcı arasında bu testlerde anlamlı fark çıkmaması taşıyıcı olmayan örneklem sayısının az olmasıyla açıklanabilir. Bir başka neden de nöropsikolojik değerlendirmeyi etkileyebilecek olan yaş değişkeni ortalamasının taşıyıcı olmayan grupta fazla olması olabilir. Yaş ortalamaları taşıyıcılarda 39,3 iken, taşıyıcı olmayanlarda 40,9 idi. Gruplar arasında bu değişkenlerde istatistiksel olarak fark bulmadık. Fakat bu değişkenin test skorlarıyla ilişkisine bakıldığında taşıyıcı grupta testlerin yaş ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunmadı. Fakat taşıyıcı olmayan

grupta WKET-öğrenmeyi öğrenme-puanı, RKFT-tanıma toplam doğru puanı yaş ile negatif yönde ilişkili bulunmuştur. Londra Kulesi-toplam başlama süresi, toplam kural ihlalleri yaş ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmuştur. Diğer önemli bir faktör DMD hastalığında mevcut taşıyıcılığın yanı sıra başka belirleyici genlerin hastalığın patofizyolojisinde rol oynayabileceği bilgisidir (216). Her ne kadar DMD X'e bağlı resesif bir hastalık ise de hastalığın ortaya çıkışında başka genlerin katkısı olabilir. Bu durum taşıyıcı olmayan hastalarda görülen kognitif bozukluğu açıklayabilir. Bir diğer neden de taşıyıcı olmayan annelerde germline mozaikizm görülme riskinin yüksek olması olabilir ((168,169).

Literatüre bakıldığında DMD gen mutasyonu taşıyıcısı annelerle yapılmış herhangi bir kognitif çalışmaya rastlamadık. Fakat DMD benzeri hastalık semptomları gösteren manifest taşıyıcılarla yapılan bazı çalışmalar mevcuttur. Mieko ve arkadaşlarının 1998 yılında yayınladıkları vaka serisinde 22 yaşında manifest taşıyıcı olan bir vakanın zekâ puanını 76 (sınırdaki zeka fonksiyonu) otuz iki yaşındaki diğer olguda ise zekâ puanını 37 (orta derecede mental retardasyon) olarak bulmuştur (217). Benzer şekilde Song ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladıkları vaka serisinde 32 yaşında ve 2 DMD hastası çocuğu olan manifest taşıyıcı bir vakada sınırdaki zeka fonksiyonu tespit etmiştir. Aynı şekilde 2 DMD hastası çocuğu olan ve 34 yaşındaki bir başka manifest taşıyıcıda da sınırdaki zekâ fonksiyonu saptamıştır (218). Yine 2011 yılında Seemann ve arkadaşları manifest taşıyıcı olan 9 vaka bildirmişlerdir. Bu 9 vakanın 5 tanesinde öğrenme problemleri ve 3 vakada da konuşmada gecikme tanımlamışlardır. Çalışmacılar manifest taşıyıcı kadınların DMD hastası erkeklerin yaşadığı benzer komorbiditeleri deneyimlediklerini düşünmüşlerdir (19). Mercier ve arkadaşlarının 2013 yılında 26 manifest taşıyıcıyla yaptıkları bir çalışmada, beş manifest taşıyıcıda öğrenme güçlüğü, 2 manifest taşıyıcıda mental retardasyon tanımlamıştır. Çalışmacılar manifest taşıyıcılarda görülen kognitif bozukluğu, DMD geninin distal kısmındaki mutasyonlarla ilişkili olduğunu düşünmüşlerdir (219). Literatürde DMD gen mutasyonu taşıyıcısı olan vakalarla yapılmış sadece bir tane kognitif çalışmaya rastladık. Bu çalışmayı Guglieri ve arkadaşları 2008 yılında yaş ortalaması 13 olan 5 DMD/ 1 BMD kız taşıyıcı ile gerçekleştirmiştir. Olguların öğrenme güçlükleri ile birlikte motor ve konuşma gecikmesi yaşadıkları görülmüştür. Bütün olgularda 17-24 ayları arasında konuşma gecikmesi, desteksiz yürümede gecikme

bulunmuştur. Bu vakaların hepsinde DMD geninin distal kısmında mutasyonları vardı (147).

Duchenne Müsküler Distrofi'li çocuklarla yapılan kognitif çalışmalara bakıldığında bu çocuklarda dikkat becerisinin etkilendiğini görülmektedir. Hinton ve arkadaşlarının 2000 yılında DMD hastalarını sağlıklı kardeşleriyle karşılaştırdıkları bir çalışmada, DMD hastalarının sayı dizisi testinde sağlıklı kardeşlerine göre düşük bir performans sergilediklerini saptamışlardır (13). Aynı çalışmacının 2001 yılında yaptığı ve yine DMD hastalarını kendi kardeşleriyle karşılaştırıldığı bir başka çalışmada DMD hasta grubu, hem ileri hem de geri sayı dizisinde düşük performans göstermişlerdir (40). Benzer şekilde Wicksell ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları bir başka çalışmada 20 DMD hastası, 17 normal gelişen çocukla karşılaştırılmıştır. Çalışmacılar DMD hastalarının sayı dizisi test performansını normal gelişen çocuklara göre düşük olduğunu saptamışlardır (12). Bunun dışında normatif verilerle karşılaştırılan çalışmalar da DMD hasta grubunun düşük sayı dizisi test performansları olduğunu doğrulamaktadır (6,93,138). Çalışmamızda taşıyıcı grubun sayı menzili testi sonuçları literatürde DMD hastalarının sağlıklı kontrollerle ve normatif verilerle karşılaştırıldığı çalışmalardaki bulgularla benzer çıkmıştır. Taşıyıcı annelerin DMD hastalarıyla benzer şekilde basit dikkat ve çalışma belleği bozukluğu olduğunu söylenebilir.

Duchenne Müsküler Distrofi çocukların annelerinde zekâ, çevre faktörü ve sosyo-kültürel seviyeden bağımsız olarak dil gelişiminde gecikme görülebilir. Dil gelişiminde gecikme motor belirtilerden önce bile ortaya çıkıp hastalığın en erken belirtisi olabilir (146). Duchenne Müsküler Distrofi tanısı almış çocukların sağlıklı kardeşleriyle karşılaştırılan bir çalışmada, DMD'li çocukların ilk kelimelerini söylemede ve cümle kurmada gecikme gösterdikleri bulunmuştur (11). Duchenne Müsküler Distrofide adlandırma becerilerini değerlendiren çalışmalara bakıldığında bu becerinin normal olduğu görülmüştür (40,140). Hinton ve arkadaşlarının 41 DMD hastasını aynı sayıda sağlıklı olan kendi kardeşleriyle eşleştirdikleri bir çalışmada DMD'li grubun adlandırma becerileri sağlıklı kardeşleriyle benzer oldukları bulunmuştur (40). Adlandırma becerisi BNT ile bakıldığında yaşça küçük çocuklarda adlandırma becerisinin daha çok etkilendiği görülmüştür (140). Biz çalışmamızda taşıyıcı annelerde sağlıklı kontrollere göre adlandırma bozukluğu tespit ettik.

Literatürde DMD hastalarının görsel bellek değerlendirmelerinde görsel belleğin alt alanlarında farklı sonuçlar olduğu görülmektedir. Wicksell ve arkadaşlarının DMD hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları bir çalışmada DMD hastalarının anlık görsel hatırlama ve gecikmeli görsel hatırlama performanslarını kontrollere göre etkilenmiş olduğunu saptamışlardır (12). Başka bir çalışmada ise DMD hastalarının sağlıklı kardeşlerine göre anlık görsel bellekleri normalken, gecikmeli hatırlamalarında ise etkilenme bulunmuştur (139). Duchenne Müsküler Distrofi hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise anlık bellek skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, gecikmeli hatırlamada ise fark bulunmamıştır (142). Biz de çalışmamızda taşıyıcı annelerde anlık görsel bellek fonksiyonunu kontrollerle benzer bulurken, gecikmeli hatırlamada ise etkilenmiş olarak bulduk. Duchenne Müsküler Distrofi hastalarının sözel bellek profilleri yapılan bazı araştırmalarda etkilenmiş bulunurken, bazı araştırmalarda ise normal saptanmıştır. Wicksell ve arkadaşlarının DMD hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları bir çalışmada DMD hastalarının hem kısa kısa süreli sözel bellek hem de uzun süreli sözel bellek fonksiyonlarının etkilendiği bulunmuştur (12). Donders ve arkadaşlarının DMD hastalarını sağlıklı kardeşleriyle karşılaştırdıkları bir çalışmada ise DMD hastalarının anlık sözel bellek performanslarını kardeşleriyle benzer, uzun süreli gecikmeli hatırlama performanslarını etkilenmiş olarak bulmuşlardır (139). Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalar da DMD hastalarının sözel bellek performanslarında etkilenme olmadığını ortaya koymaktadır (5,6,138,142). Biz de çalışmamızda taşıyıcı olan ve olmayan annelerin anlık sözel bellek performanslarını sağlıklılarla benzer bulurken, gecikmeli hatırlama performansında etkilenme tespit ettik.

Duchenne Müsküler Distrofi hastalarında bazı çalışmalar görsel-mekânsal işlevlerin DMD hastalarında korunduğunu göstermektedir (6,13,134). Buna karşın bazı çalışmalar ise bu işlevlerin DMD hastalarında etkilenmiş olduğunu ortaya koymaktadır (12,138). Duchenne Müsküler Distrofi hastalarının görsel-mekânsal işlevlerini resim tamamlama, mekansal ilişki kurma, eksik parçasına rağmen resmin bütünü algılama gibi görevlerle değerlendiren bir çalışma, DMD hastalarının sağlıklı kardeşleriyle benzer performans gösterdiklerini ortaya koymuştur (40). Bir başka çalışmayı Donald ve arkadaşları DMD hasta grubunu sağlıklı çocuklarla karşılaştırmışlar, DMD hastalarının görsel-yapılandırma ve görsel-uzamsal becerilerinin normal olduğu sonucuna varmışlardır (142). Cyrulnik ve arkadaşlarının 2008 yılında yayımlanan bir

çalışmalarında DMD hastalarının görsel-mekânsal becerilerinin sağlıklı kontrollere göre daha kötü olduğunu saptamışlardır (131). Donald ve arkadaşlarının DMD hasta grubunu sağlıklı kontrollere karşılaştırdıkları bir çalışmada katılımcıların yapılandırma becerilerini değerlendirmek için RKFT'nin kopyalama bölümünü kullanmışlar ve yapılandırma becerisinin DMD hastalarında normal olduğunu bulmuşlardır (142). Normatif değerlerle kıyaslanan bazı çalışmalar RKFT'nin kopyalama bölümünü normal bulurken (6), bazı çalışmalar ise bu becerinin normatif değerlere göre DMD hastalarında etkilendiğini ortaya koymaktadır (93). Bizim çalışmamızda taşıyıcı grubun yüz tanıma becerilerini kontrollerle benzer bulduk. Buna karşın yapılandırma ve mekânsal yönelimle ilgili becerinde ise kontrollere göre bozuk olduğunu tespit ettik.

Duchenne Müsküler Distrofi'li çocukların yürütücü işlev fonksiyonlarına bakıldığında akıl yürütme, soyutlama, kavramsallaştırma becerilerinin normal olduğu bulunmuştur. Mento ve arkadaşlarının DMD hastalarını JRA ile karşılaştırdıkları bir çalışmada katılımcıların soyutlama, kavramsallaştırma ve akıl yürütme becerilerini Raven Renkli Progresif Matrisler Testi (RRPMT) ile bakmışlar ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır (144). Wicksell ve arkadaşlarının DMD hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları bir çalışmanın RRPMT'i sonuçları DMD hastalarının kavramsallaştırma ve akıl yürütme becerilerinin normal olduğunu göstermektedir (12). Benzer şekilde Donald ve arkadaşlarının da DMD hastalarını sağlıklı katılımcılarla karşılaştırdıkları çalışmalarında DMD hastalarının bu becerilerinin normal olduğunu saptamışlardır (142). Duchenne Müsküler Distrofi hastalarında sözel akıcılığın bozulduğunu bir çok çalışmayla ortaya konulmuştur (12,93,139,144). Buna karşın sözel akıcılığın DMD hastalarında normal olduğunu gösteren çalışma da mevcuttur (40). Sağlıklı kontrollerle karşılaştırılan bir çalışmada ise DMD hastalarının sağlıklılarla benzer semantik akıcılıklarının olduğunu buna karşın fonetik akıcılıkta etkilenme oldukları bulunmuştur (142). Duchenne Müsküler Distrofi'li çocukların planlama ve problem çözme becerilerini değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Wicksell ve arkadaşları ise planlama becerisinin DMD hastalarında etkilenmiş olduğunu saptamışlardır. Duchenne Müsküler Distrofi hastaları LKT'inde toplam doğru skoru ve toplam skorda kontrol grubuna göre daha kötü performans sergilemiştir (12). Mento ve arkadaşlarının DMD hastalarını JRA hastaları ile karşılaştırdıkları bir çalışmada DMD hastalarının planlama becerisini JRA hastalarına göre bozuk bulmuşlardır. Londra Kulesi Testi'nde DMD hastalarının doğru skoru daha

düşük bulunmuştur (144). Donald ve arkadaşlarının 2010 yılında DMD hasta grubunu sağlıklı kontrolle karşılaştırıldıkları bir çalışmada LKT'nin sadece toplam hamle skoruna bakmışlar ve gruplar arasında anlamlı fark saptamamışlardır (142). Biz de taşıyıcı olan grupta sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığımızda yürütücü işlevlerden semantik ve fonetik akıcılıkta azalma, kavramsal irdelemede bozulma, karmaşık dikkat sorunları, problem çözme hızının düşük olması, dürtü kontrolünde zorlanma gibi sonuçlar bulunmuştur. Buna karşın planlama, enterferansa direnç ve set değiştirme, kurulumu sürdürme becerisi gibi yürütücü işlev bileşenlerini kontroller kadar iyi olduğunu saptadık.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulardan yola çıkarak taşıyıcı annelerde görülen kognitif bozulmayı DMD'de görülen kognitif bozulma etyolojisine dayanarak açıklayabileceğimizi düşünüyoruz. Taşıyıcı kadınlarda distrofin ekspresyonunda anormallikler (68,69,74,169) ve distrofin proteini ekspresyonunda azalma bildirilmiştir (21,63,220). Fakat bu çalışmalar beyinde eksprese edilen distrofin izoformlarıyla ilgili olmayıp DMD gen mutasyonunun kas üzerindeki etkileri ile ilgilidir. Beyinde bulunan distrofin izoformları kasta bulunan distrofin proteini kadar boldur (221). Dolayısıyla beyindeki distrofin izoformlarının eksikliği beyin fonksiyonlarını da etkilemektedir (7). Duchenne Müsküler Distrofi'de görülen kognitif tutulum beyinde eksprese edilen distrofin izoformların eksikliği sonucu oluştuğu düşünülmektedir (13,14,40,82,85,95). Duchenne Müsküler Distrofi hastalarında serebral ve serebellar dokularda distrofin eksikliği belgelenmiştir (7,122,131). Otopsi çalışmaları da DMD'li çocukların serebral korteksin postsinaptik yoğunluklarında distrofinin bulunmadığını ortaya koymuştur (122). Distrofin izoformlarından olan Dp427, başlıca serebral neokorteks, hippokampal bölgeler, serebellumun purkinje hücrelerinde ve postsinaptik yoğunlaşma bölgelerinde bulunur (14,82–85). Bu bölgeler öğrenme ve bellek için önemli bir rol oynayan ve frontal lob ile bağlanan geniş şebekenin parçalarıdır (222). Bilindiği üzere frontal lob planlama, problem çözme, karar verme, yargılama, dikkat sürdürme gibi yürütücü işlevlerden de sorumludur (223). Bu nedenle, Dp427'nin yoğunlaştığı bölgeler dikkate alındığında Dp427'deki işlev kaybı, tüm DMD hastalarında kas dejenerasyonu ile birlikte bozulmuş beyin fonksiyonlarına neden olmaktadır (85). Dp427 ve Dp140 izoformlarını etkileyen delesyonlarda bilişsel bozulma insidansı yüksek olduğu düşünülmüştür (94,95). Dp140 ve Dp71 izoformlarının eksikliği ya da yokluğu DMD'de görülen kognitif bozukluğun şiddetinin artmasına neden olabilir (81). Dp140

ve Dp71 bol miktarda sistein ve karboksil bulunduran distrofin izoformlardır. Bu izoformların yetersizliğinin ya da yokluğunun DMD’de kognitif bozukluğun şiddetinin artmasına sebep olduğu düşünülmektedir (81). Bizim çalışmamızda taşıyıcı annelerdeki mutasyonlar çoğunlukla (23 olguda) genin distal kısmındaydı. Burada lokalize olan Dp140 ve Dp71 izoformlarında bulunan mutasyonlar taşıyıcı annelerde bulduğumuz kognitif bozulmanın nedeni olabilir.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında DMD gen mutasyonu taşıyıcısı annelerde kognitif bozulmaların görüldüğünü saptadık. Taşıyıcı annelerdeki kognitif bozulmaların DMD hastalarında görülen kognitif bozulmalara paralellik gösterdiğini ve taşıyıcı annelerde görülen kognitif bozulmaların DMD hastalığında görülen kognitif bozulma etyolojisine dayandırılabilceğini düşünmekteyiz. Taşıyıcı olmayan annelerde de taşıyıcı olan annelerdeki gibi yaygın olmasa da spesifik kognitif bozulma görüldüğünü tespit ettik. Görsel bellek bozukluğu taşıyıcı olmayan gruba spesifik bir bozulma olabileceğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda nöropsikolojik bulgular taşıyıcı anneler için klinik bir özellik olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız taşıyıcı olan ve taşıyıcı olmayan annelerin kognitif profilini inceleyen bu konudaki ilk çalışmadır. Bu nedenle bu konunun daha fazla açığa kavuşturulması için hayvan modelleri, fonksiyonel görüntüleme, otopsi çalışmaları ve genotip ile kognitif disfonksiyon korelasyonu yapılarak desteklenmesi gerekmektedir.

Bu çalışmanın en önemli sınırlılığı taşıyıcı olmayan katılımcı sayısının taşıyıcı olan katılımcı sayısından az olmasıdır. Biz çalışmamızda katılımcı sayısını olabildiğince çok tutmaya çalıştık. Çalışma için DMD hastalarının ailelerini telefonla arayıp, çalışma hakkında bilgi verdik. Aradığımız DMD hastalarının bir kısmının bakıma muhtaç olması ve annelerin hastalarını bırakacak kimseleri olmadığı için çalışmaya katılmak istemelerine rağmen kliniğe gelme imkânları bulunmamaktaydı. Yine bu koşullara rağmen 32 taşıyıcı anne ve 26 taşıyıcı olmayan anneyi çalışmaya alabildik. Çalışmamızın bir diğer sınırlılığı ise DMD annelerinde DMD hastalığının doğası ve gidişatı düşünüldüğünde depresif belirtileri tamamen dışlamanın zor olmasıdır. Taşıyıcı annelerin zekâ puanlarına bakmamış olmamız bu çalışmanın diğer bir sınırlılığıdır. Ülkemizde yetişkinlere yönelik kapsamlı ve standardizasyonu yapılmış bir zekâ testi bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda katılımcılarımıza zekâ testini uygulamadık. Fakat

katılımcılarımızın en az ilkokul mezunu olmasını ve hiç sınıfta kalmamış olmasını çalışma için kriter olarak belirledik.



KAYNAKLAR

1. Ricotti V, Mandy WPL, Scoto M, Pane M, Deconinck N, Messina S, vd. Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. *Dev Med Child Neurol* 2016; **58**: 77–84.
2. Blake DJ, Kröger S. The neurobiology of Duchenne muscular dystrophy: Learning lessons from muscle? *Trends Neurosci* 2000; **23**: 92–99.
3. Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. Function and Genetics of Dystrophin and Dystrophin-Related Proteins in Muscle. *Physiol Rev* 2002; **82**: 291–329.
4. Tuffery-Giraud S, Bérout C, Leturcq F, Yaou R Ben, Hamroun D, Michel-Calemard L, vd. Genotype-phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD-DMD database: A model of nationwide knowledgebase. *Hum Mutat* 2009; **30**: 934–945.
5. Hinton VJ, Fee RJ, Goldstein EM, vd. Verbal and memory skills in males with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2007; **49**: 123–128.
6. Wingeier K, Giger E, Strozzi S, Kreis R, vd. Neuropsychological impairments and the impact of dystrophin mutations on general cognitive functioning of patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Neurosci* 2011; **18**: 90–95.
7. Cyrulnik SE, Hinton VJ. Duchenne muscular dystrophy: A cerebellar disorder? *Neurosci Biobehav Rev* 2008; **32**: 486–496.
8. Tawil RN, Venance S. Nöromusküler Hastalıklar. İçinde Venance S, editör. *Distrofinopatiler*. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.pp.51-56
9. Cohen EJ, Quarta E, Fulgenzi G, Minciacchi D. Acetylcholine, GABA and neuronal networks: A working hypothesis for compensations in the dystrophic brain. *Brain Research Bull* 2015; **110**: 1–13.
10. Billard C, Gillet P, Signoret JL, Uicaud E, Bertrand P, Fardeau M, vd. Cognitive functions in Duchenne muscular dystrophy: a reappraisal and comparison with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 1992; **2**: 371–378.
11. Cyrulnik SE, Fee RJ, Darryl C, Goldstein E, Hinton VJ. Delayed developmental language milestones in children with Duchenne’s muscular dystrophy. *J Pediatr* 2007; **150**: 474–478.

12. Wicksell RK, Kihlgren M, Melin L, Eeg-Olofsson O. Specific cognitive deficits are common in children with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2007; **46**: 154–159.
13. Hinton VJ, De Vivo BC, Nereo NE, Goldstein E, Stern Y. Poor verbal working memory across intellectual level in boys with Duchenne dystrophy. *Neurology* 2000; **54**: 2127–2132.
14. Anderson JL, Head SI, Rae C, Morley JW. Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain* 2002; **125**: 4–13.
15. Hinton VJ, Fee RJ, De Vivo DC, Goldstein E. Poor facial affect recognition among boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Autism Dev Disord* 2007; **37**: 1925–1933.
16. Murugan S, Arthi C, Thilothammal N, Lakshmi BR. Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy using molecular methods. *The Indian journal of medical research* 2013; **137**: 1102–1110.
17. Sussman M. Duchenne muscular dystrophy. *J Am Acad Orthop Surg* 2002; **10**: 138–151.
18. Yu H, Chen YC, Liu GL, Wu ZY. A de novo mutation in dystrophin causing muscular dystrophy in a female patient. *Chin Med J* 2017; **130**: 2273–2278.
19. Seemann N, Selby K, McAdam L, Biggar D, Kolski H, Goobie S, vd. Symptomatic dystrophinopathies in female children. *Neuromuscul Disord* 2011; **21**: 172–177.
20. Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, Westwood M, De Kock S, Butt T, vd. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: An evidence review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; **12**: 1–21.
21. Brioschi S, Gualandi F, Scotton C, Armaroli A, Bovolenta M, Falzarano MS, vd. Genetic characterization in symptomatic female DMD carriers: lack of relationship between X-inactivation, transcriptional DMD allele balancing and phenotype. *BMC Med Genet* 2012; **13**: 73-88
22. Hoogerwaard EM, Bakker E, Ippel PF, Oosterwijk JC, vd. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands: a cohort study. *Lancet* 1999; **353**: 2116–2119.
23. Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for

- Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet* 2016; **53**: 145–151.
24. Dubowitz V. The female carrier of Duchenne muscular dystrophy. *Br Med J* 1982; **284**: 1423–1424.
 25. Alcántara MA, García-cavazos R, Hernández-u E, vd. Carrier detection and prenatal molecular diagnosis in a Duchenne muscular dystrophy family without any affected relative available. *In Annales de genetique* 2001; **44**: 149–153.
 26. Sinha S, Mishra S, Singh V, Mittal RD, Mittal B. High frequency of new mutations in North Indian Duchenne/Becker muscular dystrophy patients. *Clin Genet* 1996; **50**: 327–331.
 27. Quan Gao EMM. The Dystrophin Complex: Structure, function and implications for therapy. *Compr Physiol* 2015; **5**: 1223–1239.
 28. Öge, AE, Baykan B. Nöroloji. İçinde: Serdaroğlu P. editör. *Kas Ve Nöromusküler Kavşak Hastalıkları*. İstanbul; 2011. pp. 735–743.
 29. Durbeej M, Campbell KP. Muscular dystrophies involving the dystrophin – glycoprotein complex : an overview of current mouse models. *Curr Opin Genet Dev* 2002; **1**: 349–361.
 30. Wicklund MP. The muscular dystrophies. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2013; **19**: 1535–1570.
 31. Alderton JM, Steinhardt RA. Calcium influx through calcium leak channels is responsible for the elevated levels of calcium-dependent proteolysis in dystrophic myotubes. *J Biol Chem* 2000; **275**: 9452–9460.
 32. Spencer MJ, Mellgren RL. Overexpression of a calpastatin transgene in mdx muscle reduces dystrophic pathology. *Hum Mol Genet* 2002; **11**: 2645–2655.
 33. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet* 2013; **381**: 845–860.
 34. Manzur AY, Muntoni F. Diagnosis and new treatments in muscular dystrophies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**: 706–714.
 35. Emery AEH, Muntoni F, Quinlivan RCM. Duchenne muscular dystrophy. OUP Oxford; 2015.
 36. Dalkilic I, Kunkel LM. Muscular dystrophies: Genes to pathogenesis. *Curr Opin Genet Dev* 2003; **13**: 231–238.
 37. Nussbaum RL, McInnes RR, & Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. Philadelphia. Elsevier Health Sciences; 2015.
 38. Tyler KL. Origins and early descriptions of? Duchenne muscular dystrophy?

Muscle Nerve 2003; **28**: 402–422.

39. Emery AEH. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases-A world survey. *Neuromuscul Disord* 1991; **1**: 19–29.
40. Hinton VJ, De Vivo DC, Nereo NE, Goldstein E, Stern Y. Selective deficits in verbal working memory associated with a known genetic etiology: The neuropsychological profile of Duchenne muscular dystrophy. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; **7**: 45–54.
41. Bushby KMD, Hill A, Steele JG. Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1999; **353**: 557–558.
42. Nardes F, Araújo APQC, Ribeiro MG. Mental retardation in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2012; **88**: 6–16.
43. Nereo NE, Fee RJ, Hinton VJ. Parental Stress in Mothers of Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of pediatric psychology* 2003; **28**: 473–484
44. Parsons EP, Clarke AJ, Bradley DM. Developmental progress in Duchenne muscular dystrophy: lessons for earlier detection. *Eur J Paediatr Neurol* 2004; **8**: 145–153.
45. Eppie M, Yiu AJK. Duchenne Muscular Dystrophy. *Neurol India* 2008; **56**: 236–247.
46. Emery A. The muscular dystrophies. *Lancet* 2002; **359**: 687–695.
47. Jay V, Vajsar J. The dystrophy of Duchenne. *Lancet* 2001; **357**: 550–552.
48. Phillips MF, Quinlivan RCM, Edwards RHT, Calverley PMA. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**: 2191–2194.
49. Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJI. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 1990; **26**: 271–277.
50. Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, Clarke A, Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *Eur J Hum Genet* 2013; **21**: 1049.
51. Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, Flanigan KM, Al-Dahhak R, Gastier-Foster J, vd. Evidence-based path to newborn screening for duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2012; **71**: 304–313.

52. Romitti PA, Zhu Y, Puzhankara S, vd. Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States. *Pediatrics* 2015; **135**: 513–521.
53. Hoffman, Eric P Fishbeck K. Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1988; **318**: 1363–1368.
54. Pearson R, Van Ommen G. Recent developments in DNA research of Duchenne muscular dystrophy. *Res into Orig Treat muscular dystrophy* 1984; 91–100.
55. Moser H, Emery AEH. The manifesting carrier in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Genet* 1974; **5**: 271–284.
56. Hoffman EP, Brown Jr RH, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; **51**: 919–928.
57. Mavrogeni S, Markousis-Mavrogenis G, Papavasiliou A, Kolovou G. Cardiac involvement in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *World J Cardiol* 2015; **7**: 410.
58. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: One gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol* 2003; **2**: 731–740.
59. Moizard MP, Toutain A, Fournier D, Berret F, Raynaud M, Billard C, vd. Severe cognitive impairment in DMD: Obvious clinical indication for Dp71 isoform point mutation screening. *Eur J Hum Genet* 2000; **8**: 552–556.
60. Klug WS, Cummings MR, Spencer CA. *Genetik Kavramlar Öner C*, editör. İstanbul; Palme Yayıncılık; 2011.
61. Öge AE, Baykan B. Nöroloji. İçinde Baykan B, Bebek N. editör. *Klinik Nörogenetik*. İstanbul; 2011. pp. 195–209.
62. Van Essen AJ, Abbs S, Baiget M, Bakker E, Boileau C, van Broeckhoven C, vd. Parental origin and germline mosaicism of deletions and duplications of the dystrophin gene: a European study. *Hum Genet* 1992; **88**: 249–257.
63. Pegoraro E, Schimke RN, Garcia C, Stern H, Cadaldini M, Angelini C, vd. Genetic and biochemical normalization in female carriers of Duchenne muscular dystrophy Evidence for failure of dystrophin production in dystrophin-competent myonuclei. *Neurology* 1995; **45**: 677–690.
64. Verma S, Anziska Y, Cracco J. Review of duchenne muscular dystrophy (Dmd) for the pediatricians in the community. *Clin Pediatr* 2010; **49**: 1011–1017.
65. Cho YN, Choi Y. Female Carriers of Duchenne Muscular Dystrophy. *J Genet*

- Med* 2013;**10**: 94–98.
66. Soltanzadeh P, Friez MJ, Dunn D, Niederhausern A Von, Gurvich OL, Swoboda KJ, vd. Clinical and genetic characterization of manifesting carriers of DMD mutations. *Neuromuscul Disord* 2010; **20**: 499–504.
 67. Griggs RC, Mendell JR, Brooke MH, Fenichel GM, Miller JP, Province M, vd. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: V. Use of creatine kinase and pyruvate kinase in carrier detection. *Muscle Nerve* 1985; **8**: 60–67.
 68. Clerk A, Rodillo E, Heckmatt JZ, Dubowitz V, Strong PN, Sewry CA. Characterisation of dystrophin in carriers of Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 1991; **102**: 197–205.
 69. Hoogerwaard EM, van der Wouw PA, Wilde AA, Bakker E, Ippel PF, Oosterwijk JC, vd. Cardiac involvement in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1999; **9**: 347–351.
 70. Yoshioka M. Clinically manifesting carriers in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Genet* 1981; **20**: 6–12.
 71. Norman A, Harper P. A survey of manifesting carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy in Wales. *Clin Genet* 1989; **36**: 31–37.
 72. Grain L, Cortina-Borja M, Forfar C, Hilton-Jones D, Hopkin J, Burch M. Cardiac abnormalities and skeletal muscle weakness in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies and controls. *Neuromuscul Disord* 2001; **11**: 186–191.
 73. Politano L, Nigro V, Nigro G, Petretta VR, Passamano L, Papparella S, vd. Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Jama* 1996; **275**: 1335–1338.
 74. Watanabe K, Izumi T, Natsui M, Matsubara N, Miyakita Y, Koyama S, Inomata T, Suzuki M SA. Dystrophin negative skeletal and myocardial muscle cells in a carrier of Duchenne's muscular dystrophy. *Eur Heart J* 1993; **14**: 989–992.
 75. Boyd Y, Buckle V, Holt S, Munro E, Hunter D, Craig I. Muscular dystrophy in girls with X; autosome translocations. *J Med Genet* 1986; **23**: 484–490.
 76. Jacobs PA, Hunt PA, Mayer M, Bart RD. Duchenne muscular dystrophy (DMD) in a female with an X/autosome translocation: further evidence that the DMD locus is at Xp21. *Am J Hum Genet* 1981; **33**: 513–518.
 77. Mukherjee M, Chaturvedi LS, Srivastava S, Mittal RD, Mittal B. De novo mutations in sporadic deletional duchenne muscular dystrophy (DMD) cases. *Exp*

- Mol Med* 2003; **35**: 113–117.
78. Chen WJ, Lin QF, Zhang QJ, He J, Liu XY, Lin MT, vd. Molecular analysis of the dystrophin gene in 407 Chinese patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy by the combination of multiplex ligation-dependent probe amplification and Sanger sequencing. *Clin Chim acta* 2013; **423**: 35–38.
 79. Veltman JA, Brunner HG. De novo mutations in human genetic disease. *Nat Rev Genet* 2012; **13**: 565–575.
 80. McClorey G, Fletcher S, Wilton S. Splicing intervention for Duchenne muscular dystrophy. *Curr Opin Pharmacol* 2005; **5**: 529–534.
 81. Anand A, Tyagi R, Mohanty M, Goyal M, Ranil D De Silva K, Wijekoon N. Dystrophin induced cognitive impairment: Mechanisms, models and therapeutic strategies. *Ann Neurosci* 2015; **22**: 108–118.
 82. Mehler MF. Brain dystrophin, neurogenetics and mental retardation. *Brain Res Rev* 2000; **32**: 277–307.
 83. Banihani R, Smile S, Yoon G, Dupuis A, Mosleh M, Snider A, vd. Cognitive and neurobehavioral profile in boys with duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol* 2015; **30**: 1472–1482.
 84. Culligan KG, Ohlendieck K. Abnormal Calcium Handling in Muscular Dystrophy. *Basic Appl Myol* 2002; **12**: 147–157.
 85. Perronnet C, Vaillend C. Dystrophins, utrophins, and associated scaffolding complexes: role in mammalian brain and implications for therapeutic strategies. *Biomed Res Int* 2010; **2010**.
 86. Sekiguchi M, Zushida K, Yoshida M, Maekawa M, Kamichi S, Yoshida M, vd. A deficit of brain dystrophin impairs specific amygdala GABAergic transmission and enhances defensive behaviour in mice. *Brain* 2009; **132**: 124–135.
 87. Lidov HGW. Dystrophin in the Nervous System. *Brain Pathol* 1996; **6**: 63–77.
 88. Ahn AH, Kunkel LM. The structural and functional diversity of dystrophin. *Nat Genet* 1993; **3**: 283–291.
 89. North KN, Miller G, Iannaccone ST, Clemens PR, Chad DA, Bella I, vd. Cognitive dysfunction as the major presenting feature of Becker's muscular dystrophy. *Neurology* 1996; **46**: 461–465.
 90. Günlemez A, Gülhis D. Nörolojide Moleküler Genetik. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 1999; **52**: 103–110.

91. Davies K, Fernihough J. Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Gene. *Encycl Life Sci* 2005; 1–5.
92. Costa MF, Oliveira AGF, Feitosa-Santana C, Zatz M, Ventura DF. Red-Green Color Vision Impairment in Duchenne Muscular Dystrophy. *Am J Hum Genet* 2007; **80**: 1064–1075.
93. Bresolin N, Castelli E, Comi GP, Felisari G, Bardoni A, vd. Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1994; **4**: 359–369.
94. Felisari G, Boneschi FM, Bardoni A, Sironi M, Comi GP, Robotti M, vd. Loss of Dp140 dystrophin isoform and intellectual impairment in Duchenne dystrophy. *Neurology* 2000; **55**: 559–564.
95. Lidov HGW, Selig S, Kunkel LM. Dp140: A novel 140 kDa CNS transcript from the dystrophin locus. *Hum Mol Genet* 1995; **4**: 329–335.
96. Daoud F, Candelario-Martínez A, Billard J-M, Avital A, Khelfaoui M, Rozenvald Y, vd. Role of mental retardation-associated dystrophin-gene product Dp71 in excitatory synapse organization, synaptic plasticity and behavioral functions. *PLoS One* 2009; **4**: e6574.
97. Daoud F, Angeard N, Demerre B, Martie I, Benyaou R, Leturcq F, vd. Analysis of Dp71 contribution in the severity of mental retardation through comparison of Duchenne and Becker patients differing by mutation consequences on Dp71 expression. *Hum Mol Genet* 2009; **18**: 3779–3794.
98. Moizard MP, Billard C, Toutain A, Berret F, Marmin N, Moraine C. Are Dp71 and Dp140 brain dystrophin isoforms related to cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy? *Am J Med Genet* 1998; **80**: 32–41.
99. Matsumura K, Lee CC, Caskey CT, Campbell KP. Restoration of dystrophin-associated proteins in skeletal muscle of mdx mice transgenic for dystrophin gene. *FEBS Lett* 1993; **320**: 276–280.
100. Head SI. Membrane potential, resting calcium and calcium transients in isolated muscle fibres from normal and dystrophic mice. *J Physiol* 1993; **469**: 11–19.
101. Zubrzycka-Gaarn EE, Bulman DE, Karpati G, Burghes AH, Belfall B, Klamut HJ, vd. The Duchenne muscular dystrophy gene product is localized in sarcolemma of human skeletal muscle. *Nature* 1988; **333**: 466–469.
102. Banks GB, Chamberlain JS, Froehner SC. Truncated dystrophins can influence

- neuromuscular synapse structure. *Mol Cell Neurosci* 2009; **40**: 433–441.
103. McGreevy JW, Hakim CH, McIntosh MA, Duan D. Animal models of Duchenne muscular dystrophy: from basic mechanisms to gene therapy. *Dis Model Mech* 2015; **8**: 195–213.
 104. Fairclough RJ, Wood MJ, Davies KE. Therapy for Duchenne muscular dystrophy: Renewed optimism from genetic approaches. *Nat Rev Genet* 2013; **14** :373–378.
 105. Lavidor KA, Kakkar R, McNally EM. The Dystrophin Glycoprotein Complex: Signaling Strength and Integrity for the Sarcolemma. *Circ Res* 2004; **94**: 1023–1231.
 106. Deconinck N, Dan B. Pathophysiology of Duchenne Muscular Dystrophy: Current Hypotheses. *Pediatr Neurol* 2007; **36**: 1–7.
 107. Rando TA. The dystrophin–glycoprotein complex, cellular signaling, and the regulation of cell survival in the muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 2001; **24**: 1575–1594.
 108. Haenggi T, Fritschy J-M. Role of dystrophin and utrophin for assembly and function of the dystrophin glycoprotein complex in non-muscle tissue. *Cell Mol Life Sci C* 2006; **63**: 1614–1631.
 109. Grady RM, Zhou H, Cunningham JM, Henry MD, Campbell KP, Sanes JR. Maturation and maintenance of the neuromuscular synapse: genetic evidence for roles of the dystrophin–glycoprotein complex. *Neuron* 2000; **25**: 279–293.
 110. Pasternak C, Wong S, Elson EL. Mechanical function of dystrophin in muscle cells. *J Cell Biol* 1995; **128**: 355–361.
 111. Matsumura and Campbell KP. Dystrophin-Glycoprotein Complex: Its Role in the Molecular Pathogenesis of Muscular Dystrophies. *Muscle and Nerve* 1994; **17**: 2–15.
 112. Abbs S, Bobrow M. Analysis of quantitative PCR for the diagnosis of deletion and duplication carriers in the dystrophin gene. *J Med Genet* 1992; **29**: 191–196.
 113. Ankala A, Kohn JN, Hegde A, Meka A, Ephrem CLH, Askree SH, vd. Aberrant firing of replication origins potentially explains intragenic nonrecurrent rearrangements within genes, including the human DMD gene. *Genome Res* 2012; **22**: 25–34.
 114. Roberts RG, Gardner RJ, Bobrow M. Searching for the 1 in 2,400,000: A review of dystrophin gene point mutations. *Hum Mutat* 1994; **4**: 1–11.

115. Darras BT. Molecular genetics of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *J Pediatr* 1990; **117**: 1–15.
116. Den Dunnen JT, Grootsholten RM, Bakker E, Blondin LAJ, Ginjaar HB, Wapenaar MC, vd. Topography of the Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Gene: FIGE and cDNA Analysis of 194 Cases Reveals 115 Deletions and 13 Duplications. *Am J Hum Genet* 1989; **45**: 835–847.
117. Koenig M, Beggs AH, Moyer M, Scherpf S, Heindrich K, Bettecken T, vd. The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *Am J Hum Genet* 1989; **45**: 498.
118. Grady RM, Wozniak DF, Ohlemiller KK, Sanes JR. Cerebellar synaptic defects and abnormal motor behavior in mice lacking α - and β -dystrobrevin. *J Neurosci* 2006; **26**: 2841–2851.
119. Vaillend C, Billard J-M, Laroche S. Impaired long-term spatial and recognition memory and enhanced CA1 hippocampal LTP in the dystrophin-deficient *Dmd* *mdx* mouse. *Neurobiol Dis* 2004; **17**: 10–20.
120. Muntoni F, Mateddu A, Serra G. Passive avoidance behaviour deficit in the *mdx* mouse. *Neuromuscul Disord* 1991; **1**: 121–123.
121. Vaillend C, Billard J, Claudepierre T, Rendon A, Dutar P, Ungerer A. Spatial discrimination learning and CA1 hippocampal synaptic plasticity in *mdx* and *mdx3cv* mice lacking dystrophin gene products. *Neuroscience* 1998; **86**: 53–66.
122. Vaillend C, Ungerer A, Billard JM. Facilitated NMDA receptor-mediated synaptic plasticity in the hippocampal CA1 area of dystrophin-deficient mice. *Synapse* 1999; **33**: 59–70.
123. Kim TW, Wu K, Black IB. Deficiency of brain synaptic dystrophin in human duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 1995; **38**: 446–449.
124. Uchino M, Teramoto H, Naoe H, vd. Localisation and characterisation of dystrophin in the central nervous system of controls and patients with Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1994; **57**: 426–429.
125. Yoshioka M, Okuno T, Honda Y, Nakano Y. Central nervous system involvement in progressive muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1980; **55**: 589–594.
126. Septien L, Gras P, Borsotti JP, Giroud M, Nivelon JL, Dumas R. Mental

- development in Duchenne muscular dystrophy. Correlation of data of the brain scanner. *Pediatrics* 1991; **46**: 817–819.
127. Covone AE, Lerone M, Romeo G. Genotype-phenotype correlation and germline mosaicism in DMD/BMD patients with deletions of the dystrophin gene. *Hum Genet* 1991; **87**: 353–360.
 128. Taylor PJ, Betts GA, Maroulis S, Gilissen C, Pedersen RL, Mowat DR, vd. Dystrophin gene mutation location and the risk of cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2010; **5**: e8803.
 129. Pillers DAM, Fitzgerald KM, Duncan NM, Rash SM, vd. Duchenne/Becker muscular dystrophy: correlation of phenotype by electroretinography with sites of dystrophin mutations. *Hum Genet* 1999; **105**: 2–9.
 130. Petrof BJ. The molecular basis of activity-induced muscle injury in Duchenne muscular dystrophy. *Mol Cell Biochem* 1998; **179**: 111–124.
 131. Cyrulnik SE, Fee RJ, Batchelder A, Kiefel J, Goldstein E, Hinton VJ. Cognitive and adaptive deficits in young children with Duchenne muscular dystrophy (DMD). *J Int Neuropsychol Soc* 2008; **14**: 853–861.
 132. Brody IA WR. Duchenne's muscular dystrophy. *Arch Neurol* 1968; **19**: 36.
 133. Hendriksen JGM, Vles JSH. Are Males With Duchenne Muscular Dystrophy at Risk for Reading Disabilities? *Pediatr Neurol* 2006; **34**: 296–300.
 134. Cotton S, Crowe SF, Voudouris N. Neuropsychological profile of Duchenne muscular dystrophy. *Child Neuropsychol* 1998; **4**: 110–117.
 135. Pereira CC da S, Kiyomoto BH, Cardoso R, Oliveira ASB. Duchenne muscular dystrophy: alpha-dystroglycan immunoexpression in skeletal muscle and cognitive performance. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; **63**: 984–989.
 136. Cotton S, Voudouris NJ, Greenwood KM. Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: full-scale, verbal, and performance intelligence quotients. *Dev Med Child Neurol* 2001; **43**: 497–501.
 137. Hendriksen JGM, Vles JSH. Neuropsychiatric disorders in males with duchenne muscular dystrophy: frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive-compulsive disorder. *J Child Neurol* 2008; **23**: 477–481.
 138. Perumal AR, Rajeswaran J, Nalini A. Neuropsychological Profile of Duchenne Muscular Dystrophy. *Appl Neuropsychol Child* 2015; **4**: 49–57.

139. Donders J, Taneja C. Neurobehavioral characteristics of children with duchenne muscular dystrophy. *Child Neuropsychol* 2009; **15**: 295–304.
140. Sollee ND, Latham EE, Kindlon DJ, Bresnan MJ. Neuropsychological impairment in Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Exp Neuropsychol* 1985; **7**: 486–496.
141. Battini R, Chieffo D, Bulgheroni S, Piccini G, Pecini C, Lucibello S, vd. Cognitive profile in Duchenne muscular dystrophy boys without intellectual disability: The role of executive functions. *Neuromuscul Disord* 2018; **28**:122–128.
142. Donald KAM, Mathema H, Thomas KGF, Wilmshurst JM. Intellectual and behavioral functioning in a South African cohort of boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Child Neurol* 2011; **26**: 963–969.
143. De Moura MCDS, Valle LER Do, Resende MBD, Pinto KO. Visuospatial attention disturbance in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2010; **52**: 10-15
144. Mento G, Tarantino V, Bisiacchi PS. The neuropsychological profile of infantile Duchenne muscular dystrophy. *Clin Neuropsychol* 2011; **25**: 1359–1377.
145. D'Angelo MG, Lorusso ML, Civati F, Comi G Pietro, Magri F, Del Bo R, vd. Neurocognitive profiles in duchenne muscular dystrophy and gene mutation site. *Pediatr Neurol* 2011; **45**: 292–299.
146. Smith RA, Sibert JR, Harper PS. Early development of boys with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1990; **32**: 519–527.
147. Guglieri M, Aboumoussa A, Eagle M, Bourke J, Straub V, Bushby K. GP 12.10 Delayed development and learning difficulties as a predominant symptom in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2008; **18**: 806.
148. Whelan TB. Neuropsychological performance of children with Duchenne muscular dystrophy and spinal muscle atrophy. *Dev Med Child Neurol* 1987; **29**: 212–220.
149. Anderson SW, Routh DK, Ionasescu V V. Serial position memory of boys with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1988; **30**: 328–333.
150. Billard C, Gillet P, Barthez M, Hommet C, Bertrand P. Reading ability and processing in Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Dev*

- Med Child Neurol* 1998; **40**: 12–20.
151. Leibowitz D, Dubowitz V. Intellect and Behaviour in Duchenne Muscular Dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1981; **23**: 577–590.
 152. Marini A, Lorusso ML, D'angelo MG, Civati F, Turconi AC, Fabbro F, vd. Evaluation of narrative abilities in patients suffering from Duchenne Muscular Dystrophy. *Brain Lang* 2007; **102**: 1–12.
 153. Bishop DVM. Cerebellar abnormalities in developmental dyslexia: Cause, correlate or consequence? *Cortex* 2002; **38**: 491–498
 154. Eckert MA, Leonard CM, Richards TL, Aylward EH, Thomson J, Berninger VW. Anatomical correlates of dyslexia: frontal and cerebellar findings. *Brain* 2003; **126**: 482–494.
 155. Polakoff RJ, Morton AA, Koch KD, Rios CM. The psychosocial and cognitive impact of Duchenne's muscular dystrophy. *Semin Pediatr Neurol* 1998; **5**: 116–123.
 156. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley R, Miller JP, vd. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2. Determination of the “power” of therapeutic trials based on the natural history. *Muscle Nerve* 1983; **6**: 91–103.
 157. Schwartz LS, Tarleton J, Popovich B, Seltzer WK, Hoffman EP. Fluorescent Multiplex Linkage Analysis and Carrier Detection for Duchenne / Becker Muscular Dystrophy. *Am j hum genet* 1992; **51**: 721–729.
 158. Lalic T, Vossen RHAM, Coffa J, Schouten JP, Guc-Scekic M, Radivojevic D, vd. Deletion and duplication screening in the DMD gene using MLPA. *Eur J Hum Genet* 2005; **13**: 1231–1234
 159. Prior TW, Bridgeman SJ. Experience and strategy for the molecular testing of Duchenne muscular dystrophy. *J Mol Diagnostics* 2005; **7**: 317–326.
 160. Beggs AH, Koenig M, Boyce FM, Kunkel LM. Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction. *Hum Genet* 1990; **86**: 45–48.
 161. Chamberlain JS, Gibbs RA, Rainer JE, Nguyen PN, Thomas C. Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification. *Nucleic Acids Res* 1988; **16**: 11141–11156.
 162. Gatta V, Scarciolla O, Gaspari AR, Palka C, De Angelis MV, vd. Identification of deletions and duplications of the DMD gene in affected males and carrier females by multiple ligation probe amplification (MLPA). *Hum Genet* 2005; **117**: 92–98.

163. Janssen B, Hartmann C, Scholz V, Jauch A, Zschocke J. MLPA analysis for the detection of deletions, duplications and complex rearrangements in the dystrophin gene: potential and pitfalls. *Neurogenetics* 2005; **6**: 29–35.
164. Üstek D, Abacı N, Sırma S, Çakiris A. Yeni Nesil DNA Dizileme (New Generation DNA Sequencing). *Deney tıp Araştırma Enstitüsü Derg* 2011; **1**: 11–18.
165. Kizmaz MZ, Paylan C, Erkan S. DNA Dizilemenin Tarihsel Gelişimi. *Gaziosmanpasa Bil Araşt Derg* 2017; **6**: 47–53.
166. Darras BT, Jones HR. Diagnosis of pediatric neuromuscular disorders in the era of DNA analysis. *Pediatr Neurol* 2000; **23**: 289–300.
167. Hoshino S, Ohkoshi N, Watanabe M, Shoji S. Immunohistochemical staining of dystrophin on formalin-fixed paraffin-embedded sections in Duchenne/Becker muscular dystrophy and manifesting carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2000; **10**: 425–429.
168. Arahata K, Ishihara T, Kamakura K, Tsukahara T, Ishiura S, Baba C, vd. Mosaic expression of dystrophin in symptomatic carriers of Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1989; **320**: 138–142.
169. Hoogerwaard EM, Ginjaar IB, Bakker E. Dystrophin analysis in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neurology* 2005; **65**:1984-1986
170. Kumral E. Klinik Nöropsikoloji Ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar. İçinde Kalem Ş, Cantürk P, Hanağası H, editör. *Klinik Nöropsikolojide Testlerin Uygulanması ve Yorumlanması*. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevleri; 2013. pp. 69–94.
171. Mesulam M. *Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri*. İkinci Baskı. Çeviri Editörü: İ.Hakan Gürvit. İstanbul: Yelkovan Yayınları; 2004
172. Wechsler D. WMS-R: Wechsler memory scale-revised. Psychological Corporation; 1987.
173. Özdeniz E. Bir grup sağ hemisfer ve dikkat testleri performansına yaş ve eğitim değişkenlerinin etkisi. Yüksek lisans tezi, İstanbul: 2001.
174. Karakaş S. *BİLNOT bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları*. Ankara: Dizayn Ofset; 2006
175. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. Oxford University Press; 1998.
176. Mesulam M. *Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri*. İçinde Weintraub S,

- editör. *Mental durumun nöropsikolojik değerlendirmesi*. İstanbul: Yelkovan Yayınları; 2004.pp.121-164
177. Kurt M, Can H, Karakaş S. Boston Adlandırma Testi Türk Formu İçin Araştırma-Geliştirme Çalışması. *Yeni Symposium* 2016; **54**: 6-14
 178. Boone KB, Lesser IM, Hill-Gutierrez E, Berman NG, D'elia LF. Rey-Osterrieth Complex Figure performance in healthy, older adults: Relationship to age, education, sex, and IQ. *Clin Neuropsychol* 1993; **7**: 22–28.
 179. Lu PH, Boone KB, Cozolino L, Mitchell C. Effectiveness of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test and the Meyers and Meyers recognition trial in the detection of suspect effort. *Clin Neuropsychol* 2003; **17**: 426–440.
 180. Varan E, Tanör Ö, Gürvit H. Rey Complex Figure Test and Recognition Trial (RCFT): Norm Determination Study on Turkish Adult Sample. *Turk J Neurol* 2007; **13**: 387–394.
 181. Tanör ÖÖ. *Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (Öktem-SBST) El Kitabı*. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları; 2011.
 182. Öktem Ö. Öktem sözel bellek süreçleri testi bir ön çalışma. *Nöropsikoloji arşivi* 1992; **29**: 196–206.
 183. Benton AL. Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual. Oxford University Press, USA; 1994.
 184. Keskinçilic C. Benton Yüz Tanıma Testi'nin Türkiye Toplumu Normal Yetişkin Denekler Üzerindeki Standardizasyonu. *Türk Nöroloji Derg* 2008; **14**: 179–90.
 185. Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı. İstanbul: Ufuk Matbaası; 1996
 186. Benton AL, Varney NR, deS Hamsher K. Visuospatial judgment: A clinical test. *Arch Neurol* 1978; **35**: 364–367.
 187. Tanrıdağ O. *Afazi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1995.
 188. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; **18**: 643.
 189. Regard M. Cognitive rigidity and flexibility. A neuropsychological study. PhD Diss Univ Victoria. 1981
 190. Rapaport D. The new Army Individual Test of general mental ability. *Bull Menninger Clin* 1945; **9**: 107.

191. Demakis GJ. Frontal lobe damage and tests of executive processing: a meta-analysis of the category test, stroop test, and trail-making test. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; **26** :441–450.
192. Schear JM, Sato SD. Effects of visual acuity and visual motor speed and dexterity on cognitive test performance. *Arch Clin Neuropsychol* 1989; **4**: 25–32.
193. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. İz sürme testi'nin 50 yaş üzeri türk yetişkin ve yaşlı örnekleme için standardizasyonu çalışması. *Türk Geriatr Derg* 2007; **10**: 73–82.
194. Crowe SF. The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol* 1998; **54**: 585–591.
195. Türkeş N, Can H, Kurt M, Elmastaş Dikeç B. İz sürme testi'nin 20-49 yaş aralığında Türkiye İçin norm belirleme çalışması. *Türk Psikiyatr Derg* 2015; **26**: 189–196.
196. Tumaç A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi Sos Bilim Enstitüsü Psikol Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul. 1997.
197. Heaton RK. Wisconsin card sorting test manual. Psychol Assess Resour. 1981.
198. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. *Wisconsin Card Sorting Test Manual Revised And Expanded*. 2.ed. Odessa: Psychological Assessment Resources; 1993.
199. Milner B. Effects of different brain lesions on card sorting: The role of the frontal lobes. *Arch Neurol* 1963; **9**: 90–100.
200. Yalçın K, Karakaş S. Wisconsin kart eşleme testi performansında gelişimin niceliksel ve niteliksel etkileri. *Çocuk ve gençlik ruh sağlığı Derg* 2007; **14**: 24–32.
201. Karakaş S, Karakaş HM. Yönetici işlevlerin ayrıştırılmasında multidisipliner yaklaşım: bilişsel psikolojiden nöroradyolojiye. *Klin Psikiyatr* 2000; **3**: 215–227.
202. Atalay, Deniz CS. Yetişkinlerde planlama becerisi: Londra kulesi testinin standardizasyon ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psik Derg* 2007; **22**: 25–38.
203. Culbertson WC, Zillmer EA. The Tower of LondonDX: A standardized approach to assessing executive functioning in children. *Arch Clin Neuropsychol* 1998; **13**: 285–301.

204. Shallice T. Specific impairments of planning. *Phil Trans R Soc Lond B* 1982; **298**: 199–209.
205. Tegin B. Depresyonda bilişsel bozukluklar: Beck modeline göre bir inceleme. Yayınlanmamış doktora tezi, HÜ Psikol Bölümü, Ankara. 1980;
206. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 1988; **8**: 77–100.
207. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring. *Arch Gen Psychiatry* 1961; **4**: 561–571.
208. Çakaloz B, Kurul S. Duchenne muskuler distrofi çocukların aile işlevlerinin ve annelerinde depresyon ve kaygı düzeylerinin araştırılması. *Klin Psikiyatr Derg* 2005; **8**: 24–30.
209. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Fischer JS. *Neuropsychological Assessment*. Newyork: Oxford University Press; 2004.
210. Holtzer R, Stern Y, Rakitin BC. Predicting age-related dual-task effects with individual differences on neuropsychological tests. *Neuropsychology* 2005; **19**: 18-27
211. Berman KF, Ostrem JL, Randolph C, Gold J, Goldberg TE, Coppola R, vd. Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: a positron emission tomography study. *Neuropsychologia* 1995; **33**: 1027–1046.
212. Karzmark P. Factor-analysis of special wisconsin card sorting test measures in a comprehensice neuropsychological assesment. *J clinl and experim neuropsycho* 1992; **14**; 399
213. Schall U, Johnston P, Lagopoulos J, Jüptner M, Jentzen W, Thienel R, vd. Functional brain maps of Tower of London performance: a positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 2003; **20**: 1154–1161.
214. Culbertson WC, Zillmer E. Tower of London-Drexel University (TOLDX). Multi-Health Systems; 2001.
215. Culbertson WC, Zillmer EA. The construct validity of the Tower of London DX as a measure of the executive functioning of ADHD children. *Assessment* 1998; **5**: 215–226.
216. Vo AH, McNally EM. Modifier genes and their effect on Duchenne muscular

- dystrophy. *Curr Opin Neurol* 2015; **28**: 528-534
217. Yoshioka M, Yorifuji T, Mituyoshi I. Skewed X inactivation in manifesting carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Clin Genet* 1998; **53**: 102–107.
 218. Song TJ, Lee KA, Kang SW, Cho H, Choi YC. Three cases of manifesting female carriers in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Yonsei Med J* 2011; **52**: 192–195.
 219. Mercier S, Toutain A, Toussaint A, Raynaud M, De Barace C, Marcorelles P, vd. Genetic and clinical specificity of 26 symptomatic carriers for dystrophinopathies at pediatric age. *Eur J Hum Genet* 2013; **21**: 855–863.
 220. Matthews PM, Benjamin D, Van Bakel I, Squier M V., Nicholson LVB, Sewry C, vd. Muscle X-inactivation patterns and dystrophin expression in Duchenne muscular dystrophy carriers. *Neuromuscul Disord* 1995; **5**: 209–220.
 221. Lederfein D, Levy Z, Augier N, Mornet D, Morris G, Fuchs O, vd. A 71-kilodalton protein is a major product of the Duchenne muscular dystrophy gene in brain and other nonmuscle tissues. *Proc Natl Acad Sci* 1992; **89**: 5346–5350.
 222. Elhalal A, Davelaar EJ, Usher M. The role of the frontal cortex in memory: an investigation of the Von Restorff effect. *Front Hum Neurosci* 2014; **8**: 410.
 223. Barkley RA. *Executive functions: What They Are, How They Work, and Why They Evolved*. Newyork: Guilford Press; 2012.

FORMLAR
HASTA/KONTROL GÖNÜLLÜ KATILIMCI FORMU

Katılımcı no	Test Tarihi:
Adı- Soyadı:	Telefon:
Doğum Tarihi:	Adres:
Sürekli Kullandığı el:	Genetik Test:
Mesleği:	Geçirilmiş Psikiyatrik Rahatsızlık:
Eğitim Durumu:	Psikiyatrik İlaç Kullanımı:
Sınıf Tekrarı Öyküsü:	Bilinen Tıbbi Hastalık Öyküsü:
Medeni Durum:	Psikiyatri Dışı İlaç Kullanımı:
Çocuk Sayısı:	
Ailede Kas Hastalığı:	1.Derece Akraba: 2.Derece Akraba:
Ailede Ruhsal Hastalık Öyküsü:	1.Derece Akraba: 2.Derece Akraba:

NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME

Kullanılan testler (sırası ile) :

- Sayı Menzili Testi
- Öktem-Sözel Bellek Süreçleri Testi
- Rey Karmaşık Figür Testi
- Sözel Akıcılık Testi
- Boston Adlandırma Testi
- İz Sürme Testi
- Londra Kulesi Testi
- Stroop Testi
- Wisconsin Kart Eşleme Testi
- Çizgi Yönü Belirleme Testi
- Yüz Tanıma Testi
- Beck Depresyon Ölçeği

Katılımcının genel performansı :

Diğer notlar :

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 487

Tarih : 08.04.2016

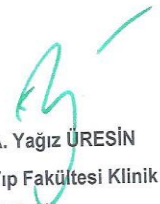
Konu : Prof. Dr. Haşmet HANAĞASI

Sayın Prof. Dr. Haşmet HANAĞASI
Nöroloji Anabilim Dalı

İlgi : Nöroloji Anabilim Dalının 28/03/2016 gün ve 114789 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Doktora Öğrencisi Hasan DEMİRCİ' nin yürüteceği 2016/478 dosya numaralı "Duchenne Musküler Distrofi Tanısı Almış Çocukların Annelerinin Ayrıntılı Nöropsikolojik Profillerinin İncelenmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 08/04/2016 tarih ve 07 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Duchenne Musküler Distrofi Tanısı Almış Çocukların Annelerinin Ayrıntılı Nöropsikolojik Profillerinin İncelenmesi"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Haşmet HANAĞASI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	---			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
		Yüksek Doz Araştırması	☐		
		Diğer ise belirtiniz :			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLAR ARASI ☐

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Duchenne Musküler Distrofi Tanısı Almış Çocukların Annelerinin Ayrıntılı Nöropsikolojik Profillerinin İncelenmesi"	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	23/03/2016	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒	
	OLGU RAPOR FORMU	☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	☐	Açıklama
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐	
	SIGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgular Raporu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No:07	Tarih: 08/04/2016

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki *	Katılım **	İmza	
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	KATILMADI	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		

* :Araştırma ile ilişki
 ** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığının izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

DUCHENNE MÜSKÜLER DİSTROFİ HASTALIĞI TAŞIYICISI ANNELEDE NÖROPSİKOLOJİK PROFİLİN İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%8

BENZERLİK ENDEKSİ

%6

İNTERNET
KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%2

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
2	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	%1
3	www.turkpsikolojidergisi.com İnternet Kaynağı	%1
4	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
5	www.scribd.com İnternet Kaynağı	<%1
6	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
8	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Hasan	Soyadı	DEMİRCİ
Doğ.Yeri	Hakkari	Doğ.Tar.	23.11.1980
Uyruğu	T.C	TC Kim No	18458074108
Email	pskhasandemirci@gmail.com	Tel	05332113800

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi- İleri Nörolojik Bilimler-Sürmekte	2018
Yük. Lis.	İstanbul Üniversitesi- Sinirbilim Yüksek Lisans	2010
Lisans	İstanbul Üniversitesi-Psikoloji Bölümü	2003
Lise	Hakkâri Lisesi	1999

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Psikolog	Şişli Hamidiye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi	2006- Devam ediyor
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	iyi	iyi	ÜDS (2012) 57,5	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	59.485	66.846	72.184
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Ofis Programları	Çok iyi
SPSS	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

1. Hasan DEMİRCİ, 2010. Parkin Mutasyonu Bulunan Hastaların Kognitif Süreçlerinin Olaya İlişkin Potansiyel Kayıtlamaları Ve Nöropsikolojik Testlerle İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi
2. (POSTER BİLDİRİ) A.Uslu, **H. Demirci**, Y. Keskin-Ergen, E. Lohmann, HA. Hanağası, T. Demiralp. Parkin mutasyonlu Parkinson hastalarında kognitif disfonksiyonun olaya ilişkin beyin potansiyelleri (OİP) ile korelasyonu. Uluslararası Kognitif Nörobilim Toplantısı, Mayıs, 2010, İstanbul, Türkiye
3. (POSTER BİLDİRİ) **H.Demirci**, A. Uslu, E. Lohmann, HA. Hanağası, T. Demiralp. Parkin mutasyonlu Parkinson hastalardaki kognitif süreçlerin nöropsikolojik testlerle değerlendirilmesi. Uluslararası Kognitif Nörobilim Toplantısı, Mayıs, 2010, İstanbul, Türkiye
4. (POSTER BİLDİRİ) A.Uslu, M. Ergen, **H.Demirci**, HA. Hanağası, T.Demiralp. Parkin (PARK2) gen mutasyonu bulunan ve bulunmayan Parkinson hastalarında olaya ilişkin osilasyon bulguları. Ulusal Sinirbilim Kongresi, Nisan, 2011, İstanbul, Türkiye
5. Nöropsikolojik Testler ve Uygulamaları Sertifika-Nöropsikoloji Derneği 2010

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Seyahat, kitap okumak, müzik dinlemek, spor yapmak