

Duchenne Musküler Distrofi ve Elektrik Stimülasyonu

Duchenne Muscular Dystrophy and Electrical Stimulation

Büşra YENER¹, Ahmet Faruk ALIKMA², Didem GÜNDÜZ³, Hasan ZEREN⁴, Kader KURBAN⁵,
Melisa AKDIKAN⁶, Sena Nur ALPASLAN⁷, Sinem ÖZGÜL⁸, Tülay ÇEVİK SALDIRAN⁹

ÖZ

Duchenne Musküler Distrofi (DMD), X kromozomuna bağlı resesif geçiş gösteren ve yaklaşık 1/3600-6000 canlı erkek doğum prevalansı olan genetik bir hastalıktır. DMD esas olarak erkek çocukları etkileyen, ilerleyici kas zayıflığı ile karakterize, kadınların taşıyıcı olup genellikle asemptomatik veya hafif belirti gösterdiği çocukluk çağında en sık görülen musküler distrofi tipidir. Tedavi konusunda günümüzde güncel klinik araştırmalar ile büyük bir yol kat edilmiş olsa da hastalığı tamamen tedavi eden herhangi bir yöntem henüz bildirilmemiştir. Nöromusküler hastalıklarda fizyoterapi ve rehabilitasyon programı kapsamında elektrik stimülasyonu kullanılmaktadır fakat genetik defektin varlığı ve uygulamalar sonrası oluşabilecek yorgunluk ve dejenerasyon konusunda literatürde az sayıda çalışma ve farklı görüşler bulunmaktadır. Bu derlemenin amacı DMD ve elektrik stimülasyonu ile ilgili yapılan çalışmaları bir araya getirmektir.

Anahtar Kelimeler: Duchenne musküler distrofi, Nöromusküler hastalık, Elektrik stimülasyonu.

ABSTRACT

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is an X-linked recessive genetic disease with a prevalence of approximately 1/3600-6000 live in male births. It is the most common type of muscular dystrophy in childhood and characterized by progressive muscle weakness. DMD mainly affects boys, women are just genetic carriers and they are usually asymptomatic or have mild symptoms. Although a great deal of progress has been made with current clinical studies on treatment, no method that completely cures the disease has yet been reported. Electrical stimulation is used within the scope of physiotherapy and rehabilitation programs in neuromuscular diseases, but there are few studies and different opinions in the literature about the presence of genetic defects and fatigue, and dissection that may occur after the applications. The purpose of this review is to bring together studies on DMD and electrical stimulation.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, Neuromuscular disease, Electrical stimulation.

¹Büşra YENER, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, busrayener4@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5620-0701

²Ahmet Faruk ALIKMA, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, fzt.faruk@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2418-6439

³Didem GÜNDÜZ, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, e-mail: dgunduz16@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0400-8002

⁴Hasan ZEREN, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, fzhasanzeren@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8724-1178

⁵Kader KURBAN, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, kaderkurban29@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1304-1747

⁶Melisa AKDIKAN, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, melisaakdikan@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4236-2934

⁷Sena Nur ALPASLAN, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, senanuralpaslanz@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0587-0713

⁸Sinem ÖZGÜL, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, sinemozgul62@gmail.com, ORCID No: 0000-0002-0839-3473

⁹Dr. Öğr. Üyesi Tülay ÇEVİK SALDIRAN, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, Bitlis Eren Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ORCID: 0000-0003-4048-1251

GİRİŞ

Duchenne Musküler Distrofi (DMD), X kromozomunun p kolunun (kısa kol) 21.2 bölgesinde lokalize 85 ekzonun (bir proteinin üretimi için kod bilgisini içeren DNA ya da RNA molekülünün bir parçası) meydana getirmekten sorumlu olduğu distrofin proteininin, herhangi bir mutasyon sonucu üretilmemesi/az üretilmesi (fonksiyonel protein üretiminin olmaması) sonucu meydana gelen X kromozomuna bağlı resesif geçiş gösteren ve yaklaşık 1/3600-6000 canlı erkek doğum prevalansı olan genetik bir hastalıktır.¹ Distrofin proteini, hücre iskeletinin yapısında bulunan gliko-protein kompleksinin büyük bir proteindir. Distrofin kas hücre membranının stabilitesi için çok önemlidir.² Distrofin, kas membranındaki distrofinle ilişkili protein kompleksi ve aktin hücre iskeleti arasında önemli bir bağlantı sağlar. Distrofinin yokluğu myotübüler hücre iskeleti ile sarkolemma kompleksi arasındaki ilişkinin bozulmasına neden olur, böylece kas kırılabilirliği artar ve kas lifleri dejenere olur.³

Duchenne Musküler Distrofi, proksimal kaslarda ilerleyici kas zayıflığı ile karakterizedir. Duchenne Musküler Distrofi tanılı çocuklarda belirtiler 2-5 yaşları arasında yürüyüşteki bozuklukla ortaya çıkmaktadır. Anormal yürüyüş, merdiven çıkma ve koşmada zorluk, Gower's belirtisi hastalığın erken semptomlarından biridir.¹ Yürüyüş 3 ile 6 yaş arasında bozulmaya başlar ve yaklaşık 10-12 yaşlarında hastalar tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir. Hastalığın progresyonu esas olarak alt ekstremitelerde motor becerilerin yitilmesi ile ilişkilidir ve DMD'li çocuklar ambulasyon kapasitelerini 9 ile 13 yaşları arasında kaybederler.⁴ Tekerlekli sandalyeye bağımlılık, skolyoz gelişimi, solunum yetmezliği, kardiyomiyopati gibi birçok sekonder problemi beraberinde getirmektedir. DMD'li çocuklar 20'li yaşlarda noninvaziv mekanik ventilasyon desteğine gereksinim duyar ve kardiyorespiratuvar nedenlerden dolayı hastaların birçoğu kaybedilir.^{1,4}

Tedavi konusunda günümüzde güncel klinik araştırmalar ile büyük bir yol kat

edilmiş olsa da hastalığı tamamen tedavi eden herhangi bir yöntem henüz bildirilmemiştir. Duchenne Musküler Distrofi tanılı bireylerde tedavi, semptomatik ve destekleyici tedavi temeline dayanmaktadır.⁴ Glukokortikoidler, DMD'li bireylerde kas zayıflığı ve skolyozun ilerlemesini yavaşlatan, fonksiyonel yetersizliği geciktiren tek ilaç grubudur.¹ Glukokortikoidler, kas kuvveti ve fonksiyon üzerinde erken ilerlemeyi sağlayarak uzun vadede kassal fonksiyonun azalmasını yavaşlatır ve ambulasyon yeteneğini uzatmaktadır.⁵ Duchenne Musküler Distrofi tanılı çocukların fizyoterapi ve rehabilitasyon süreçleri, teşhis konulmasının ardından hemen başlatılmalı ve hastalığın ilerlemesiyle birlikte ihtiyaçlar doğrultusunda devam etmelidir.^{4,6} Duchenne Musküler Distrofi'de fizyoterapi ve rehabilitasyon programlarında birincil amaçlar; kas kuvvetini korumak ve geliştirmek, fonksiyonu sürdürmek ve kontraktürleri mümkün olduğunca önlemeye çalışmak olarak sayılabilmektedir. Ambulasyonu devam eden bireylerde; cerrahi, hastalık veya yaralanma gibi durumlarda immobilizasyon için gereken süre, bireylerin ambulasyon yeteneğinde kalıcı kayıplara neden olmayacak şekilde kısa tutulmalıdır.¹ Yapılan çalışmalar çocukların ambulasyon yeteneğinin mümkün olduğunca uzun süre korunmasının; kontraktür, skolyoz ve solunum yetmezliği gelişimini geciktirmeye yardımcı olduğunu göstermektedir.^{4,6} Fizyoterapi ve rehabilitasyon programlarında farklı amaçlarla kullanılan elektrik stimülasyonunun, nöromusküler hastalıklarda etkisi konusunda literatürde az sayıda araştırmaya rastlanmıştır. Gelişim sürecinde iskelet kas fibrillerinde kas hücresinin biyokimyasal yapısında sayısız değişiklik meydana gelir, bu da fibril tiplerinde farklılaşma ve histokimyasal olarak matürasyon ile sonuçlanır. Duchenne Musküler Distrofi tanılı çocukların kaslarında ise karakteristik olarak immatür bir özellik vardır. Uzamış kontraksiyon ve gevşeme zamanları olduğu bilinmektedir.⁷

Distrofik kas fibrillerinde genetik defekt nedeniyle matürasyon hızının yavaş olduğu düşünülmektedir.⁸ Bu geri dönüşü defekt, kaslarda yüksek frekanslı ateşleme paternlerinin gelişmesine ve hızlı motor nöron aktivasyonuna neden olmaktadır. Herediter nöromusküler hastalıklarda elektrik stimülasyonu kullanımı konusunda genetik defektin varlığı ve uygulamalar sonrası oluşabilecek yorgunluk ve dejenerasyon konusunda farklı görüşler bulunmaktadır.^{7,9}

Bu derlemenin amacı DMD ve elektrik stimülasyonu ile ilgili yapılan çalışmaların bir araya getirmektir. Bu derlemede sağlık bilimleri alanında yapılan çalışmalar, yayımlanan makaleler ve en son gelişmelerin yer aldığı PubMed ve Google Scholar veri tabanında “DMD”, “nöromusküler hastalıklar” ve “elektrik stimülasyonu” anahtar kelimeleriyle, tüm zamanları ve yapılmış klinik çalışmaları içerecek şekilde tarama yapıldı. Duchenne Musküler Distrofi ve bazı diğer musküler distrofi türlerinde elektrik stimülasyonunun etkinliğini konu edinen 14 çalışma incelendi. Bu çalışmaların sadece 5’inde DMD tanılı bireylere yer verilirken, dört çalışma distrofik fareler ile ilgiliydi. Diğer 5 çalışma ise diğer musküler distrofi türlerini konu edinmekteydi (Tablo1).

Duchenne Musküler Distrofi ve Elektrik Stimülasyonu

Kas ve sinirin elektrik stimülasyonu ile uyarılma; kas reedükasyonu, atrofinin geciktirilmesi, spastisitenin azaltılması, ödem ve kontraktürlerin azaltılması gibi farklı amaçlar doğrultusunda kullanılan bir yöntemdir. Nöromusküler hastalıklar farklı genetik ve klinik özellikleri olan birçok hastalığı içermektedir. Bu farklılıklar nöromusküler hastalıklarda, elektrik stimülasyonunun kas kuvveti üzerinde ve diğer yapılara etkilerini inceleyen çalışmaları güçleştirmektedir.

Nöromusküler hastalıklarda rehabilitasyon yaklaşımları arasında kası kuvvetlendirme ve kas kuvvetini korumanın önemi bilinmesine rağmen bu hastalık grubunda elektrik stimülasyonunun kas kuvveti üzerine etkisi

konusunda literatürde az sayıda araştırmaya rastlanmıştır.

Mdx fareleri üzerinde yapılan bir çalışmada¹⁰ iskelet kası bütünlüğünü ve fonksiyonunu korumak için elektriksel uyarının önemli bir rolü olduğu belirtilmiştir. Hücre dışı ATP, Mdx liflerinde değiştirilmiş gen ekspresyonunu indükleyerek apoptoz ile ilgili genlerin ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar, elektrik stimülasyonunun antiapoptotik rolünün distrofik liflerde kaybolduğunu ve Mdx liflerinde gözlenen artmış ATP sinyalinin kas lifi ölümü ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Duchenne Musküler distrofi’de bu mekanizma tarafından bastırılan veya aktive edilen bazı genlerin (Bax, Bim, PUMA ve Bcl2) kas liflerini fare modelinde olduğu gibi, açıklanan mekanizma bozulduğunda meydana gelebilecek apoptoza karşı korumak için elektrik stimülasyonunun önemli olabileceği öne sürülmüştür.¹⁰

Başka bir çalışmada *in vivo* m. tibialis anterior ve m. ekstansör digitorum longus kaslarına kronik elektrik stimülasyonu uygulanması ile iskelet kasında nöronal tip nitrik oksit sentazın uyarılması, nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesini ve nNOS ekspresyon seviyesini artırdığı gösterilmiştir. Distrofin kompleksi ve nNOS hızlı kasılan kas liflerinde a1-sintrofine bağlanma gibi bir ilişki bulunmaktadır.¹¹ Literatürde Reichmann ve ark. (1981), Barnard ve ark. (1984) yaptıkları çalışmalarda elektrik stimülasyonunun kas liflerini yenilemek ve daha sonraki dejeneratif süreçleri engellemek için daha iyi koşullar sağlayabileceği görüşünü belirtmişlerdir.^{12, 13}

Duchenne Musküler Distrofi ve Düşük Frekanslı Elektrik Stimülasyonu

İskelet kas lifleri, belirli bir görevi yerine getirmek için son derece özelleşmiş yapılar olsalar da, biyokimyasal, fizyolojik ve diğer yapısal uyumlarını sağlamak için olağanüstü bir kapasite ortaya koymaktadırlar. Kronik olarak uyarılan hızlı kas liflerinde bir dizi sistem değişikliği ve sonunda hızlı kas liflerinin yavaş kas liflerine dönüşümü meydana gelir.

Tablo 1. Nöromusküler Hastalıklar ve Farklı Elektrik Stimülasyonu Uygulamaları

Yazar	Araştırma Grubu	Elektrik Stimülasyonu	Uygulama	Tedavi Süresi	Sonuç
Luthert 1980 (15)	Distrofik fare (n:13)	Düşük Frekanslı E.S	8-10 Hz/ 30 dk uyarı-30 dk dinlenme	14 gün x günde 6 kez x 30 dk	Kas liflerinde oksidatif yolların gelişmesi
Zupan 1995 (14)	Farklı kas distrofisi tipleri (n:10)	Düşük Frekanslı E.S	8-20 Hz	7-10 hafta	Maksimum torakların ortalama artışı
Zupan 1992 (16)	Duchenne ve Becker MD (n:9)	Düşük Frekanslı E.S	8 Hz, 6 sn uyarı ve 6 sn duraklama	Günde 2 kez x 1 saat x 3-9 ay	Kasların zayıflaması geciktirme
Scott ve ark. 1986 (17)	DMD (n:16)	Düşük Frekanslı E.S	5-10 Hz	Günde 3 kez x 1 saat 7-11 hafta	Kas fibrillerindeki dejenerasyonu yavaşlatması
Scott 1990 (18)	DMD (n:15)	Düşük Frekanslı E.S	8 Hz	Haftada 6 gün, günde 3 saat, 1-7 hafta	Terapötik etkiler
Aras ve ark. 2005 (19)	Farklı kas distrofisi tipleri (n:33)	Faradik Akım	10 msn uyarı-20 msn dinlenme 7 dk akım -3 dk duraklama	Haftada 3 gün ve 12 hafta boyunca	Kas kuvvetini koruma Yorulmayı geciktirme
Distefano ve ark. 2012 (20)	Distrofik fare (n:36)	NMES	Atım durasyonu 150µs, 50 Hz, 5 sn uyarı 10 sn duraklama	5 gün/hafta 1-4 hafta	Distrofin + miyofiberlerin sayısında artış, vaskülarite artışı
Valladares ve ark (10)	Distrofik fare fleksör digitorum brevis'ten (FDB) izole edilmiş kas lifleri (n:6)	Düşük Frekanslı E.S	270 atım 0.3 ms durasyon 20 Hz	270 atım Her biri 0.3 ms Değerlendirme 30 s, 3 dk, 30 dk ve 4 saat sonra	İskelet kası gen ekspresyonunu düzenleyici etki
Reichman ve ark. (13)	Distrofik fare (n:8) normal fare (n: 4)	Düşük Frekanslı E.S	8 Hz, 30dk uyarı	6 defa / bir gün 28 gün	Distrofik m. EDL ve m. TA kasları rejenerasyonu ve enzimatik aktivasyonunda iyileşme-Normal kas lifi etkisi farklı
Colson ve ark. 2010 (24)	FSHD (n:9)	NMES	35 Hz	Haftada beş gün x 20 dk x 5 ay	Kuvvetlendirme programında kullanımı güvenilir ve etkin
Doix ve ark. 2017 (25)	FSHD (n:10)	NMES	35 Hz, 200-µs atım aralığı, 2 dk ısınma, 20 dk uyarı, 3 dk dinlenme	3 kez /hafta 8 hafta	Ayak bileği dorsifleksör gücü gücünü, kas dayanıklılığını ve motor fonksiyonu iyileştirmek
Cudia 2016 (22)	Miyotonik distrofi tip 1 (n:20)	FES	30 Hz	Haftada 5gün x 3 hafta x 30 dk	Global kas gücünde iyileşme
Kılınç ve ark. 2015 (23)	Ekstremitte-kuşak kas distrofisi (n:24)	HVPGS	50 Hz, 1 sn uyarı ve 10 sn duraklama, 10 dk	Haftada 3 gün x 8 hafta	Quadriceps femoris kas kuvvetini artırma
*Milner-Brown ve Miller (21)	Progresif Nöromusküler hastalık (n:10)	E.S. + Kuvvetlendirme Eğitimi	-	2 ila 14 ay boyunca günde 2 saat, haftada 5 gün,	Diz ekstansör, Ayakbileği dorsifleksör kas gücü artışı

MD: Musküler Distrofi, DMD: Duchene Musküler Distrofi, NMES: Nöromusküler Elektrik Stimülasyonu, FSHD: Fasyo-Skapulo-Humeral Distrofi, HVPGS: Yüksek Voltajlı Galvanik Stimülasyon, FES: Fonksiyonel Elektrik Stimülasyon. ES: Elektrik Stimülasyonu. EDL: Ekstansör digitorium longus, TA: Tibialis anterior. Sn: saniye. dk: dakika. n:sayı. * Sadece özet metnine erişildi.

Çok sayıda semptom, distrofik kaslardaki patolojik sürecin, dejenere olan glikolitik lifleri etkilediğini göstermektedir.¹⁴

Distrofik fareler de ağırlıklı olarak oksidatif metabolizmaya sahip yavaş kasılan kas liflerinin, hızlı kasılan ağırlıklı olarak glikolitik liflere göre hastalık sürecinden daha az etkilendiği bilinmektedir. Distrofik farelerde görülen kas dejenerasyonu, ancak kas lifleri geliştiğinde ve glikolitik yollarının kullanımını artırdığında başlamaktadır.¹⁰ Oksidatif kas liflerinin hastalık sürecine karşı daha büyük direnci göz önüne alındığında, lif tipi dönüşümünün yavaş kasılan kas lifine uyumlanması pozitif etki oluşturabilir. Yapılan bir çalışmada distrofik farelerin kaslarına uygulanan yavaş frekanslı bir elektrik aktivasyon modelinin kaslar üzerinde faydalı olup olmayacağı araştırılmaya çalışılmıştır. Düşük frekanslı elektrik stimülasyonunun (8-10 Hz/ 30 dk uyarı-30 dk dinlenme) 13 distrofik farenin, m. tibialis anterior ve m. ekstansör digitorum longus kaslarının fizyolojik özellikleri üzerindeki etkisini inceleyen bu çalışmada, yavaş frekanslı elektriksel stimülasyonun kas liflerinde oksidatif yolların gelişmesine yardımcı olarak, distrofik farelerin kasları üzerinde faydalı bir etki doğurduğu görülmüştür. Uyarılmış kaslardaki lif sayısının kontrol grubu kaslarına göre daha fazla olduğu bulgusu, düşük frekanslı uyarının yenilenen kas liflerini etkileyebileceğini ve sonraki dejenerasyonu önleyebileceği çıkarımında bulunmuşlardır.¹⁵ Distrofik kasta "yeni" kas liflerinin oluşumunun gerçekleşmesi ve bu "yeni" kas liflerinde yavaş frekanslı elektrik stimülasyonun bu liflerin oksidatif kapasitelerini artırabileceği ve glikolitik yollarının gelişimini azaltabileceği rapor edilmiştir. Bu olasılık, uyarılmış kaslarda oksidatif enzim 5DH'nin aktivitesinin tüm liflerde daha yüksek olduğu bulgusu ile desteklenmiştir.¹⁵ Bu kas liflerinin hastalık sürecine daha dirençli hale gelmesine ve hayatta kalma şansının daha yüksek olmasına neden olabilir. Mevcut veriler göz önüne alındığında, kas liflerinin biyokimyasal ve kasılma özelliklerini dönüştürerek müsküler distrofinin neden olduğu patolojik

değişikliklere karşı direnci artırmak düşük frekanslı elektriksel stimülasyonu uygulaması ile mümkün olabilir. Bu sonuçlar düşük frekanslı elektrik stimülasyonunun hızlı kas liflerinin yavaş olanlara dönüştürülmesi ve kas liflerinin olgunlaşmasının teşvik edilmesi hipotezine dayandırılabilir.

İlerleyici kas distrofisi bulunan hastalarda elektrik stimülasyonunun kısa ve uzun dönem etkilerini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada, farklı formlarda kas distrofisi olan 10 hasta [Duchenne (n:2), Becker (n:4), Ekstremitte-kuşak kas distrofisi (LGMD) (n:3), Fasyo-Skapulo-Humeral Distrofi (FSHD) tip kas distrofisi (n:1)] çalışmaya dahil edilmiştir. Sağ ekstremitte m. tibialis anterior kasına 7-10 arasında hafta süren elektrik stimülasyonu (6 hastaya 8 Hz, 4 hastaya 20 Hz) uygulanmıştır. Stimülasyon programının hemen sonunda, kısa dönemde maksimum torkların ortalama artışı, uyarılmış ekstremitede %24,9 ve uyarılmamış ekstremitede %8,2 olarak ölçülmüştür. Yorgunlukta anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Uzun dönem etkilerde ise 15-16 ay sonra yapılan değerlendirmede uyarılmış ekstremitede %12'lik ve uyarılmamış ekstremitede %21,3'lük maksimum torklarda ortalama bir azalma olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, farklı tipte kas distrofisi olan hastalarda düşük frekanslı elektrik stimülasyonu kullanımını ile kas gücünün bozulması belirli bir dereceye kadar azaltılabilir ve geciktirilebilir olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Ayrıca yazarlar bu stimülasyon modelinin distrofik kasların kasılma özellikleri üzerinde zararlı etkisi olmadığını bildirmişlerdir.¹⁴

Yapılan başka bir çalışmada Duchenne ve Becker Müsküler Distrofisi olan 9 erkek çocuğun m. tibialis anterior kasına günde 2 kez, 60 dk süreli olmak üzere 3-9 ay boyunca düşük frekanslı stimülasyon (6 saniye stimülasyon ve 6 saniye duraklama, impulsların frekansı 8 Hz, tek bir impulsun atım genişliği 0,2 ms ve amplitüd 100 mV) uygulanmış ve uzun dönem elektrik stimülasyonu uygulamasının etkilenen

kasların kasılma formu üzerinde zararlı bir etkisi olmadığı sonucu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada literatürle uyumlu olarak distrofik kaslar, birkaç ay süren stimülasyondan sonra belirginleşen gücü koruyamasa da, uzun süreli stimülasyon uygulamasıyla kasların zayıflamasının bir dereceye kadar geciktirilebildiği rapor edilmiştir.¹⁶

Scott ve ark. (1986), 16 DMD tanılı çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, kronik düşük frekanslı elektrik stimülasyonunun (8 Hz) hastalarda şiddetli yetersizlik oluşmadan önce uygulanması gerektiğini vurgulamışlardır. Düşük frekanslı elektrik stimülasyonun etkisi, etkilenmiş kas fibrillerindeki dejenerasyonu yavaşlatması; özellikle küçük yaştaki çocukların kaslarında rejenerasyon hızını artırması ve nispeten sağlıklı olan fibrillerde hipertrofi oluşturması olarak rapor edilmiştir.¹⁷

On beş DMD'li çocuğun yürüme yeteneğini sürdürmede anahtar bir kas olan m. quadriceps femoris kasına uzun süreli düşük frekanslı stimülasyon uygulayan çalışmanın sonuçları literatürle benzer şekilde olumlu terapötik etkiler göstermiştir. Bu çalışmada düşük frekanslı elektrik stimülasyonu haftada 6 gün, günde 3 saat, 1-7 hafta boyunca uygulanmıştır. Uygulama özellikleri 1.5 saniye uyarı/ 1.5 saniye dinlenme süresi, 8 Hz, 290 psec faz süresine sahip iki fazlı asimetrik dalga formu şeklindedir.¹⁸

Duchenne Musküler Distrofi ve Faradik Akım

Bağımsız yürüeyebilen, nöromusküler hastalığı olan 33 çocuk [23'ü DMD, 6'sı BMD ve 4'ü hereditör motor sensorinöropati (HMSN)] üzerinde yapılan çalışmada deney grubunu oluşturan 10 çocuğun (8'i DMD, 1'i BMD, 1'i HMSN) bilateral m. quadriceps femoris kasına haftada 3 gün ve 12 hafta boyunca elektrik stimülasyonu olarak faradik akım (10 msn uyarı-20 msn dinlenme modunda, 7 dakika akım uygulaması-3 dakika dinlenme-7 dakika akım uygulaması) uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası yorgunluk/endurans testleri sonuçları çalışma grubunda yorulmanın anlamlı olarak

geciktirildiğini göstermiştir. Ancak kas kuvveti ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.¹⁹

Duchenne Musküler Distrofi ve Nöromusküler Elektrik Stimülasyonu

Distefano ve ark. (2012), 36 erkek distrofik (mdx) fare üzerinde yaptıkları çalışmada distrofik iskelet kasına kas kaynaklı kök hücre (MDSC) transplantasyonunu takiben 1 ve 4 hafta boyunca Nöromusküler Elektrik Stimülasyonu (NMES) uygulamışlardır. Araştırma sonuçlarında kontrol fareleri ile karşılaştırıldığında iskelet kası distrofin + miyofiberlerin sayısında 2 kat artış, vaskülarite artış olduğunu bildirmişlerdir.²⁰ Araştırmacılar NMES'in MDSC engraftmanını iyileştirmek, distrofik kas gücünü artırmak ve MDSC transplantasyonu ile kombinasyon halinde iyileşmeyi stimüle etmek için uygun bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır.²⁰

Milner-Brown ve Miller (1988), m. quadriceps kasına, düşük direnç ağırlıkları ile kombine nöromusküler elektriksel stimülasyonu uygulaması ile musküler distrofisi olan hastaların kas kuvvetinde önemli artışlar elde edilebildiği sonucuna varmışlardır.²¹

Duchenne Musküler Distrofi ve Fonksiyonel Elektriksel Stimülasyon (FES)

Fonksiyonel Elektriksel Stimülasyon (FES), hareketleri aktif olarak gerçekleştirilemeyen hastalarda fonksiyonel bir görevle (örn. bisiklete binme veya yürüme vs.) birleştirilmiş elektriksel stimülasyon uygulamasından oluşur. Elektrik stimülasyonunun fonksiyonel görevler ile kombinasyonu, tek başına elektrik stimülasyonundan elde edilenden daha etkili bir sonuç yaratır. Aktif hasta katılımı, seans süresinin daha verimli kullanılmasını, hastaların rehabilitasyona daha iyi uyum sağlamasını ve yüksek motivasyon göstermesini sağlamaktadır.²² Literatürde DMD tanılı bireylerde FES kullanımıyla ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak DMD için gelecek çalışmalara ışık tutması adına

diğer bazı kaslar distrofi türlerinde FES kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalar bir başlık altında toplanmıştır.

Duchenne Musküler Distrofi ve Yüksek Voltajlı Galvanik Stimülasyon

Duchenne Musküler Distrofi ve diğer distrofi türleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışmada, düşük frekanslı ve uzun süreli elektriksel stimülasyonun kas gücü üzerindeki etkileri incelenmiştir. Şimdiye kadar konu ile ilgili çalışmalar hızlı ilerleyen nöromusküler grup üzerinedir ve bu sonuçları yavaş ilerleyen nöromusküler grupta yorumlamak zordur.

Yüksek Voltajlı Galvanik Stimülasyonun (HVPGS) etkili kas kasılması, kas gücü ve dolaşımı iyileştirme, ağrı ve ödemi azaltma, yara iyileşmesini hızlandırma üzerinde olumlu etkileri vardır. Son zamanlarda kas gücünü artırmak amacıyla kullanılan elektriksel uyarım yöntemleri arasında HVPGS, daha düşük akım yoğunluğu gerektirmesi ve hastalar tarafından daha rahat tolere edilebilir olması nedeniyle en çok tercih edilen yöntemlerden biri haline geldi. Ancak literatürde nöromusküler hastalıklarda HVPGS'nin kas kuvveti üzerine etkilerini araştıran çalışma eksikliği bulunmaktadır.²³

Diğer Musküler Distrofi Türleri ve Elektrik Stimülasyonu

Literatürdeki az sayıda çalışma ve farklı görüşler nedeniyle DMD tanılı bireylerde elektrik stimülasyonu uygulamaları konusunda ortak bir sonuca ulaşmak zordur. Özellikle farklı elektrik stimülasyon türlerindeki çalışmaların az olması nedeniyle incelememizin bu kısmında diğer kaslar distrofi türlerindeki elektrik stimülasyon uygulamalarına yer verilmiştir.

Fasyo-Skapulo-Humeral Distrofi (FSHD) hastalarında NMES uygulamasının etkinliğini araştıran bir çalışmada, 9 FSHD tanılı bireye bilateral olarak m. deltoideus, m. vastus lateralis ve m. vastus medialis kaslarına 20 dakika/gün, haftada 5 gün, 5 ay süren NMES programı (35 Hz dikdörtgen dalga darbe akım formu, 200s geçiş süreli) uygulanmıştır. Her eğitim

seansında yetmiş beş izometrik kasılma (yükselme süresi: 1.5s; sabit tetanik uyarı süresi: 6s; düşme süresi: 1.5s) gerçekleştirilmiş, her uyarılmış kasılmayı 7 saniye süren bir duraklama (görev döngüsü: %56.25) izlemiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre omuz kuşağı ve m. quadriceps femoris için beş aylık NMES kuvvet programının güvenli olduğu ve FSHD hastaları tarafından iyi tolere edildiği görülmüştür.²⁴

Doix ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada ise FSHD tanılı 10 hastanın m. tibialis anterior kasına NMES uygulanmıştır. Araştırmacılar bu uygulamanın ayak bileği dorsifleksiyon kas gücü, kas dayanıklılığı ve motor fonksiyonunu iyileştirmek için yeterli olmadığını rapor etmişlerdir. FSHD hastalarında NMES eğitiminin etkinliği için çok merkezli daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir.²⁵

Miyotonik Distrofi Tip 1 (DM1) hastalarında bisiklet ergometre eğitimi ile kombine 15 gün (5 gün/3 hafta), 30 dakika/gün, 30 Hz frekansa sahip FES uygulaması gerçekleştirilmiştir. Bu pilot kontrollü çalışmaya 20 DM1 hastası dahil edilmiştir. Eğitim sonunda bu hasta grubunun global kas gücünde anlamlı bir iyileşme olduğu gösterilmiştir. Yazarlar FES'in kas gücünü iyileştirmek için güvenli ve geçerli bir araç olarak kabul edilebileceğini vurgulamışlardır. Ayrıca, DM1'deki bu yeni rehabilite edici yaklaşımın etkinliği ve uzun süreli etkisi üzerine hem DM1 hem de diğer nöromusküler hastalıklar için literatürde daha kapsamlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır.²²

Kılınç ve ark. 2015 yılında yaptıkları çalışmada, 8 hafta boyunca haftada 3 kez uygulanan HVPGS'nin yetişkin LGMD hastalarında m. deltoideus ve m. quadriceps femoris kaslarının kuvvetini artırmada etkili olduğunu rapor etmişlerdir.²³

SONUÇ VE ÖNERİLER

Duchenne Musküler Distrofi ve diğer bazı distrofi türlerinde kullanılan başlıca elektriksel uyarım yöntemleri düşük frekanslı elektrik stimülasyonu, NMES, FES ve HVPGS gibi stimülasyonlardır. Tüm bu akımların DMD'de kullanımı konusunda birbirlerine üstünlükleri açısından yorum yapmak için literatürde az sayıda çalışma ve farklı görüşler bulunmaktadır. Stimülasyonun olumlu etkisi, etkilenmiş kas fibrillerindeki dejenerasyonu yavaşlatması; özellikle küçük yaşta DMD'li çocukların kaslarında rejenerasyon hızının artması ve nispeten sağlıklı olan fibrillerde hipertrofi oluşturması şeklinde rapor edilmiştir. Duchenne Musküler Distrofi ve elektrik stimülasyonu

konusunda yapılan çalışmalar, distrofik kastaki genetik defekt varlığını göz önüne alarak, stimülasyonun zararlı etki oluşturmaması düşüncesi ile düşük frekanslı elektrik stimülasyonu üzerine yoğunlaşmıştır. Genel görüş şiddetli yetersizlik oluşmadan kullanılan uzun süreli düşük frekanslı elektrik stimülasyonunun kas gücünü koruyamasa da kas atrofisini bir dereceye kadar geciktirilebileceği yönündedir. Duchenne Musküler Distrofi ve diğer musküler distrofi türlerinde farklı elektrik stimülasyonlarının etkinliği için çok daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bushby, K, Finkel, R, Birnkrant, D.J, Case, L.E, Clemens, P.R, Cripe, L, Kaul, A, Kinnett, K, McDonald, C, and Pandya, S. (2010). "Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy, Part 1: Diagnosis, and Pharmacological and Psychosocial Management". *The Lancet Neurology*, 9 (1), 77-93.
2. Grady, R.M, Grange, R.W, Lau, K.S, Maimone, M.M, Nichol, M.C, Stull, J.T, and Sanes, J.R. (1999). "Role For A-Dystrobrevin in The Pathogenesis of Dystrophin-Dependent Muscular Dystrophies". *Nature Cell Biology*, 1 (4), 215-220.
3. Muntoni, F, Torelli, S, and Ferlini, A. (2003). "Dystrophin and Mutations: One Gene, Several Proteins, Multiple Phenotypes". *The Lancet Neurology*, 2 (12), 731-740.
4. Bushby, K, Finkel, R, Birnkrant, D.J, Case, L.E, Clemens, P.R, Cripe, L, Kaul, A, Kinnett, K, McDonald, C, and Pandya, S. (2010). "Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy, Part 2: Implementation of Multidisciplinary care". *The Lancet Neurology*, 9 (2), 177-189.
5. Merlini, L, Cicognani, A, Malaspina, E, Gennari, M, Gnudi, S, Talim, B, and Franzoni, E. (2003). "Early Prednisone Treatment in Duchenne Muscular Dystrophy". *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 27 (2), 222-227.
6. Annexstad, E.J, Lund-Petersen, I, and Rasmussen, M. (2014). "Duchenne Muscular Dystrophy". *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*, 14 (134), 1361-1364.
7. Lacourpaille, L, Gross, R, Hug, F, Guével, A, Péréon, Y, Magot, A, Hogrel, J-Y, and Nordez, A. (2017). "Effects of Duchenne Muscular Dystrophy on Muscle Stiffness and Response to Electrically-Induced Muscle Contraction: A 12-Month Follow-Up". *Neuromuscular Disorders*, 27 (3), 214-22.
8. Lacourpaille, L, Hug, F, Guével, A, Péréon, Y, Magot, A, Hogrel, J-Y, and Nordez, A. (2014). "New Insights on Contraction Efficiency in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy". *Journal of Applied Physiology*, 117 (6), 658-662.
9. Gregory, C.M, Williams, R.H, Vandenborne, K, and Dudley, G.A. (2005). "Metabolic and Phenotypic Characteristics of Human Skeletal Muscle Fibers as Predictors of Glycogen Utilization During Electrical Stimulation". *European Journal of Applied Physiology*, 95 (4), 276-282.
10. Valladares, D, Almarza, G, Contreras, A, Pavez, M, Buvinic, S, Jaimovich, E, and Casas, M. (2013). "Electrical Stimuli are Anti-Apoptotic in Skeletal Muscle Via Extracellular ATP. Alteration of This Signal in Mdx Mice is a Likely Cause of Dystrophy". *PLoS One*, 8 (11), e75340.
11. Reiser, P.J, Kline, W.O, and Vaghy, P.L. (1997). "Induction of Neuronal Type Nitric Oxide Synthase in Skeletal Muscle by Chronic Electrical Stimulation in Vivo". *Journal of Applied Physiology*, 82 (4), 1250-1255.
12. Barnard, E.A, Barnard, P.J, Jarvis, J.C, and Lai, J. (1986). "Low frequency chronic electrical stimulation of normal and dystrophic chicken muscle". *The Journal of Physiology*, 376 (1), 377-409.
13. Reichmann, H, Pette, D, and Vrbová, G. (1981). "Effects of Low Frequency Electrical Stimulation on Enzyme and Isozyme Patterns of Dystrophic Mouse Muscle". *FEBS Lett*, 128 (1), 55-58.
14. Zupan, A, Gregorič, M, and Valenčič, V. (1995). "Long-Lasting Effects of Electrical Stimulation Upon Muscles of Patients Suffering From Progressive Muscular Dystrophy". *Clinical Rehabilitation*, 9 (2), 102-109.
15. Luthert, P, Vrbova, G, and Ward, K. (1980). "Effects of Slow Frequency Electrical Stimulation on Muscles of Dystrophic Mice". *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 43 (9), 803-809.
16. Zupan, A. (1992). "Long-Term Electrical Stimulation of Muscles in Children with Duchenne and Becker Muscular Dystrophy". *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 15 (3), 362-367.
17. Scott, O, Vrbova, G, Hyde, S, and Dubowitz, V. (1986). "Responses of Muscles of Patients with Duchenne Muscular Dystrophy to Chronic Electrical Stimulation". *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 49 (12), 1427-1434.

18. Scott, O, Hyde, S, Vrbova, G, and Dubowitz, V. (1990). "Therapeutic Possibilities of Chronic Low Frequency Electrical Stimulation in Children with Duchenne Muscular Dystrophy". *Journal of The Neurological Sciences*, 95 (2), 171-182.
19. Aras, Ö, Karaduman, A, Yılmaz, Ö, ve Başoğlu, B. (2005). "Nöromusküler Hastalıklarda Elektrik Stimülasyonunun Kas Kuvveti Üzerine Etkisinin İncelenmesi". *Fizyoterapi Rehabilitasyon*, 16 (2), 45-50.
20. Distefano, G, Ferrari, R.J, Weiss, C, Deasy, B.M, Boninger, M.L, Fitzgerald, G.K, Huard, J, and Ambrosio, F. (2013). "Neuromuscular Electrical Stimulation as a Method To Maximize the Beneficial Effects of Muscle Stem Cells Transplanted into Dystrophic Skeletal Muscle". *PloS One*. 8 (3), e54922.
21. Milner-Brown, H, and Miller, R. (1988). "Muscle Strengthening Through Electric Stimulation Combined with Low-Resistance Weights in Patients with Neuromuscular Disorders". *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 69 (1), 20-24.
22. Cudia, P, Weis, L, Baba, A, Kiper, P, Marcante, A, Rossi, S, Angelini, C, and Piccione, F. (2016). "Effects of Functional Electrical Stimulation Lower Extremity Training in Myotonic Dystrophy Type I: A Pilot Controlled Study". *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 95 (11), 809-817.
23. Kılınç, M, Yıldırım, S.A, and Tan, E. (2015). "The Effects of Electrical Stimulation and Exercise Therapy in Patients with Limb Girdle Muscular Dystrophy: A Controlled Clinical Trial". *Neurosciences Journal*, 20 (3), 259-266.
24. Colson, S.S, Benchortane, M, Tanant, V, Faghan, J-P, Fournier-Mehouas, M, Benaïm, C, Desnuelle, C, and Sacconi, S. (2010). "Neuromuscular Electrical Stimulation Training: A Safe and Effective Treatment For Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Patients". *Archives of Physical Medicine And Rehabilitation*, 91 (5), 697-702.
25. Doix, A-C.M, Roeleveld, K, Garcia, J, Lahaut, P, Tanant, V, Fournier-Mehouas, M, Desnuelle, C, Colson, S.S, and Sacconi, S. (2017). "Short-TERM Neuromuscular Electrical Stimulation Training of the Tibialis Anterior did not Improve Strength and Motor Function in Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Patients". *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 96 (4), e56-e63.