

## DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ TAŞIYICI KADINLARDA GÖRÜLEN SEMPTOMLAR: GELENEKSEL DERLEME

Arife AKBULUT<sup>1</sup>, Kardelen AŞKINTAŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Selçuk İlçe Milli Eğitim Müdürlüğü, İzmir, Türkiye

● 0000 0003 3302 9021

● 0000 0001 7283 7027

### ÖZ

Duchenne Musküler Distrofi (DMD); nöromusküler hastalıklar arasında en yaygın görülen, distrofin proteini eksikliğinden kaynaklanan X'e bağlı resesif geçişli genetik hastalıktır. Hastalıkta iskelet kası ve kardiyopulmoner tutulumun yanı sıra kognitif tutulum da eşlik edebilir. Etkilenen erkek bireylerin üçte biri mutasyon sonucu oluşurken, üçte ikisi ise annelerinden genetik geçiş ile olduğu düşünülmektedir. Taşıyıcı kadınlar, Becker Musküler Distrofi benzeri hafif seyirli bulgulardan DMD'li bireylerde görülen şiddetli semptomlara varan farklı klinik tabloya sahip olabilirler. İlk belirti gösterme yaşları 2 ila 47 yaş arasında değişmektedir. Taşıyıcı kadınlarda da etkilenmiş erkek bireyde görülen kas gücü ve işlevsellik kaybı, kramp, ağrı, kardiyomiopati, bilişsel disfonksiyon, hafıza ve dikkat bozukluğu gibi semptomlar görülebilmektedir. Hamilelik, doğum, anestezi gibi majör olaylar ile de semptomların şiddeti artmaktadır. DMD kronik ve progresif bir hastalıktır. Bu hastalığa sahip bireylerin bakımını genellikle anneleri üstlenmektedir. DMD'li bireyin bakımından sorumlu taşıyıcı bireyin üzerindeki bakım yükü; hastalığın ilerlemesi, fiziksel ve fonksiyonel kayıpların artmasıyla daha da artar. Bu durum da taşıyıcı birey üzerindeki fiziksel, duygusal, psikolojik yükü artırarak taşıyıcı semptomlarının şiddetinin artmasına sebep olur. Bu yüzden DMD'li birey ile kalıtsal bağı olan kişiler genetik danışmanlık almaya yönlendirilmeli ve DMD'li bireylerin tedavisi planlanırken bireysel tedavi programına ek olarak genetik danışmanlık sonucunda taşıyıcı olan bireylerin de tedavi programına dahil edildiği aile temelli tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Duchenne msküler distrofi, distrofin, kadın, bakıcı yükü

### SYMPTOMS OF DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY IN CARRIER WOMEN: A TRADITIONAL REVIEW

#### ABSTRACT

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD); The most common neuromuscular disease is an X-linked recessive genetic disease caused by a deficiency of the dystrophin protein. In addition to skeletal muscle and cardiopulmonary involvement, cognitive involvement may accompany the disease. One-third of affected males are caused by mutation, while two-thirds are thought to be inherited from their mothers. Carrier women may have a different clinical picture, ranging from mild signs like Becker Muscular Dystrophy to severe symptoms seen in individuals with DMD. The age at first symptom onset ranges from 2 to 47 years. Symptoms such as loss of muscle strength and functionality, cramps, pain, cardiomyopathy, cognitive dysfunction, memory and attention disorders can be seen in carrier women as well as in affected males. The severity of symptoms increases with major events such as pregnancy, childbirth and anesthesia. DMD is a chronic and progressive disease. The care of individuals with this disease is usually undertaken by their mothers. The burden of care on the carrier responsible for the care of the individual with DMD; The progression of the disease increases with the increase of physical and functional losses. In this case, the physical, emotional, psychological on the carrier individual. Increases the burden, causing an increase in the severity of carrier symptoms. Therefore, people with hereditary ties to the individual with DMD should be directed to receive genetic counseling, and when planning the treatment of individuals with DMD, a family-based treatment approach should be applied in which individuals who are carriers as a result of genetic counseling are included in the treatment program in addition to the individual treatment program.

**Key words:** Duchenne muscular dystrophy, dystrophin, female, caregiver burden

#### İletişim/Correspondence

Arife AKBULUT

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,

Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

Ankara, Türkiye

E-posta: [arifeakbulut42@gmail.com](mailto:arifeakbulut42@gmail.com)

Geliş tarihi/Received: 23.02.2023

Kabul tarihi/Accepted: 11.07.2023

DOI: 10.52881/gsbdergi.1255489

## GİRİŞ

Duchenne Müsküler Distrofi (DMD), Xp21 genindeki mutasyonlar nedeniyle distrofin proteininin eksikliğine ya da yokluğuna yol açan X'e bağlı resesif geçişli nöromüsküler hastalıktır (1). Salvatore Crisafulli ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde prevalansı 100.000 canlı erkek doğumda 21.4 vaka olarak bulunmuştur (2). İlerleyici kas güçsüzlüğü ile karakterize olan hastalıkta erken dönemde geç yürüme (ortalama 18. ay), tekrarlayan düşmeler, Gower's belirtisi, baldır kaslarında pseudohipertrofi ve kaba motor fonksiyon kayıpları görülmektedir. İlerleyen dönemlerde ise kaslarda şiddetli atrofi, ambulasyon kaybı, osteoporoz, skolyoz, solunum fonksiyonlarında düşüş, ince motor fonksiyon kaybı ile progresyon göstermektedir (3). Distrofin geninin, kas dışında sinir hücrelerinde de sentezlenmesi nedeniyle bu semptomlara ek olarak kalp etkilenimi ile kardiyomiyopatiler, beyindeki etkilenim ile kognitif ve konuşma problemleri, düz kasların etkilenimi ile gastrointestinal problemler gibi organ tutulumları da klinik tabloya eşlik edebilmektedir (4).

DMD vakalarının 1/3'ünü mutasyonlar oluştururken 2/3'ünü ise anneden gelen çekinik gen oluşturmaktadır (5). Kadınlar tek alelde mutasyona sahip heterozigot taşıyıcı olduklarından asemptomatik olarak tanımlansalar da taşıyıcı kadınlarda da bazı semptomlar görülebilmektedir (6). Semptomların şiddeti Becker Müsküler Distrofiye (BMD) benzer şekilde hafif şiddetli olabileceği gibi DMD'li erkek bireyler kadar şiddetli de olabilirler. Taşıyıcı kadınlarda başlangıç yaşı 2 ile 47 yaş arasında değişebilmektedir (6,7). Florencia Giliberto ve arkadaşları, taşıyıcılardaki semptomların bu derece değişkenlik göstermesinin çarpık X

kromozomu inaktivasyonu kaynaklı olduğunu, fenotiplerin farklılaşmasında distrofin proteini miktarı ile semptom şiddeti arasında ilişki olmadığını savunmuşlardır (8). Buna rağmen çarpık X kromozomu inaktivasyonu ve fenotip arasında anlamlı ilişki bulunmadığını savunan çalışmalardan dolayı bu korelasyon tartışmalıdır (6,9).

Asemptomatik DMD taşıyıcısı kadınların dahil edildiği kohort çalışmasında, 38 olgudan 8'inde (%21) yüksek kreatinkinaz değerleri tespit edilmiştir (10). Asemptomatik kadınlarda dahi kreatinkinaz düzeylerinin yüksek olması ve klinik tablonun gebelik, doğum, anestezi gibi durumlarda daha da ciddileşmesi taşıyıcıların tedaviye alınması gerektiğini ve genetik danışmanlığın önemini göstermektedir (11).

Çalışmadaki amacımız DMD taşıyıcılarını klinik açıdan geniş bir perspektifle inceleyerek taşıyıcıların genetik danışmanlık, tedavi ve takip ihtiyaçlarını belirlemektir.

## GENETİK ETMENLER

Distrofin geni; 79 ekson ve 3685 aminoasit kodlayan peptid uzunluğuna sahip devasa bir gen olmasından dolayı sık sık mutasyona uğrama eğilimindedir (12). DMD, bir veya daha fazla eksonun dublikasyon, delesyon, nokta mutasyonu gibi birçok mutasyon türünü içerir ve delesyonlar %60 ile en yaygın görülen mutasyon türüdür (13).

Tomoko Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DMD annelerinde taşıyıcılık frekansının %57,6 bulunmasıyla birlikte mutasyon tipi frekansları da belirtilmiştir (delesyonlar %53,5, dublikasyonlar %66,7 ve küçük mutasyonlar %67,9) (14). Benzer çalışmanın Türkiye'de yapılmasıyla DMD taşıyıcıların mutasyon tipi frekansları %52,7 (87/165) delesyon, %11,5 (19/165)

dublikasyon ve %29,1 (48/165) patojenik sekans değişiklikleri olmakla birlikte %93,3'ünde kesin genetik sonuca varılabilmektedir (15).

## KLİNİK TABLO

### İskelet Kası Tutulumu

DMD taşıyıcısı kadınlarda da iskelet kası tutulumları görülebilmektedir. İlk bulgu yüksek kreatinkinaz değerleri olmakla birlikte yaklaşık %8'inde proksimalden başlayan asimetrik kas zayıflığı, kramp ve ağrı gibi semptomlar görülebilmektedir (16,17). Semptomların başlangıç yaşı değişmekle beraber, yaş arttıkça kas gücü ve işlevsellikteki kayıpların şiddeti de artmaktadır (16).

DMD taşıyıcısı kadınlardan alınan kas biyopsileri, endomisyum ve perimisyumda makrofajların ve fibröz ilişkili faktörlerin arttığını göstermektedir. Bu artışlar ileri evrelerde meydana gelen fibröz dokuya zemin hazırlamaktadır (18). Manyetik Rezonans görüntülerinde artmış T2 değerleri; taşıyıcılarda artmış lipid infiltrasyonu, fibrozis ve kas hasarını yansıtmaktadır (19). Kasın yapısındaki bu değişiklikler taşıyıcılardaki kas kuvveti ve fonksiyonellikteki kaybı açıklar niteliktedir.

### Kardiyak Tutulum

Distrofin proteini, hücre membran stabilizasyonunun yanı sıra kalsiyum iyon kanallarının aktivitesini de düzenler. Bu da distrofinin kalbin pompalama işlevinde etkili olduğu anlamına gelmektedir (20). DMD taşıyıcılarının %7,3-16,7'sinde görülen kardiyomiyopatiler arasında en sık sol ventriküler sistolik disfonksiyon ile karşılaşılırken bu duruma aritmiler ve iletim kusurları da eşlik edebilmektedir (21). Klinik tablonun şiddeti değişkenlik göstermekle birlikte ergenlik döneminde taşıyıcı kadınlar semptomatik hale gelebilmektedir. Bu yüzden taşıyıcı

bireylerin teşhisi sırasında detaylı kardiyak değerlendirme için kardiyoğa yönlendirilmeleri ve 25-30 yaşlarından itibaren her 5 yılda bir eksiksiz kardiyak değerlendirme yapılması önerilmektedir (22).

### Serebral Etkilenim

Serebral korteks, serebellum ve hipokampüste bulunan, nöronlardaki postsinaptik zar ile yakından ilişkili distrofin izoformu (Dp427) kognitif fonksiyonlar üzerinde etkilidir. DMD'de görülen eksikliği nedeniyle yürütücü işlevler (karar verme, problem çözme, planlama gibi), hafıza, dikkat ve öğrenmede bozulmalara neden olabilmektedir (23).

### Psikolojik Etkilenim ve Bakım Yüğü

DMD'li bireylerin başta solunum desteği olmak üzere tedavi olanaklarının ve bakım şartlarının iyileştirilmesi ile ortalama yaşam beklentisi gün geçtikçe artmaktadır. Ventilatör desteği olmadan beklenen yaşam süresi 14,4 ila 27,0 yıl arasında değişirken, ventilatör desteği ile 21,0 ila 39,6 yıla çıkmaktadır (24). Bu da artık DMD'li bireylerin beklenen yaşam süresinin 40'lı yaşlara yükseldiğini gösterir. Ancak bu durum; bireyin bakıma ihtiyacının artmasıyla bakım görevini üstlenen annelerin üzerine binen fiziksel, duygusal, psikolojik, sosyal ve maddi yükleri de artırır (25). Annelerin 2/3 oranda taşıyıcı olma durumunu (5) da göz önünde bulundurursak bakım yükünün artması, taşıyıcıların sahip olduğu semptomların daha da kötüleşmesine yol açabilir.

### TEDAVİ

Günümüzde DMD'nin kesin tedavisi olmamakla birlikte sağlık hizmetlerinin artması ile semptomların tedavisi yapılarak hastalığın progresyonu yavaşlatılmaya çalışılmaktadır (26).

DMD'li bireylerde egzersiz günümüze kadar tartışılmıştır. DMD kadın taşıyıcılar ve sağlıklı bireylerin orta şiddetteki egzersiz öncesi ve sonrası serum kreatinkinaz seviyelerinin karşılaştırıldığı çalışmada, taşıyıcı bireylerdeki serum kreatinkinaz seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (27). Sarkolemmaya mekanik destek sağlayan distrofin proteinin yokluğundan dolayı kas kasılmaları sırasında miyofibriller üzerine binen stres artacağından egzersizin şiddetinin ve tipinin doğru ayarlanması oldukça önemlidir. Yüksek şiddetteki egzersizler, mekanik stresi artırmasıyla kas yıkımına neden olurken düşük şiddetteki egzersizler ise miyofibrillerin kontraksiyonu ve enerji verimliliği üzerinde yararlı etki yaratmaktadır (28). DMD tedavisinde progresyonu yavaşlatmak için kullanılan fizyoterapi yöntemleri ve egzersiz tedavisinin taşıyıcı kadınlarda da uygulanması bireylerde semptomların açığa çıkmasını önlemek ve progresyonu yavaşlatmak için yararlı olabilir.

### TARTIŞMA

DMD, distrofin geni mutasyonu ile ortaya çıkan ve genetik yolla taşınan bir hastalıktır. DMD'li erkek bireylerdeki semptomlar, değişken şiddetlerde kadın taşıyıcılarda da görülmektedir (29).

Murugan ve arkadaşları, 110 DMD'li erkeğin ailesinden taşıyıcılık ihtimali olan kadın akrabalar üzerinde yaptığı çalışmada 150 kadın akrabadan 49'unda taşıyıcılık tespit etmiştir (30). Bu kapsamda DMD'li erkek birey ile kalıtsal bağı olan kişilerin genetik danışmanlık almaları önemli olabilir. Ancak bu noktada genetik danışmanlığın ne zaman alınması gerektiği ve genetik sonucun kişiler üzerindeki etkileri tartışmalıdır (31-33). Ergenlik döneminde yapılan genetik testler; ailenin

çocuğa yönelik algısının bozulması, çocukta damgalanma ve kaygı durumunun artması, gelecekteki eş tarafından reddedilme korkusu gibi olumsuz etkiler meydana getirebileceği gibi belirsizliğin ortadan kalkması, aile planlamasına olanak tanınması gibi bireyler üzerinde olumlu etkiler de yaratabilir (31). Tüm durumlar göz önüne alındığında eskiden taşıyıcı testlerin yetişkinliğe ertelenmesi savunulurken (33,34) yakın zamanda yayımlanan kılavuzlarda ise vakaya özgü karar verilmesi savunulmaktadır (35). Ayrıca taşıyıcı bireylerde semptomların açığa çıkmadan önlenmesi ve geciktirilmesi amacıyla erken dönemde genetik testlerin yapılması önemli olabilir. 2019'da Preuße ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, taşıyıcıların farklı kas grubu tutulumları ve DMD'li erkek birey ile taşıyıcı kadınlar arasındaki tutulum farklılıkları incelenmiştir. Çalışmaya göre, taşıyıcılardaki nispeten korunmuş kaslardaki (tibialis anterior, rektus femoris, semitendinosus ve gracilis) hipertrofinin etkilenen kasları (medial gastrokinemius, addüktör magnus, biceps femoris longus ve vastus lateralis-medialis-intermedius) telafi ederek fonksiyonelliği en üst seviyede tuttuğu ve taşıyıcılarda gastrokinemius tutulumuna karşın tibialis posterior, gracilis ve sartorius kaslarının korunması DMD'li erkek bireylere benzerken, DMD'li erkeklerde tutulan rektus femoris kasının, taşıyıcı bireylerde tutulum göstermediği ortaya konmuştur (19). Bu kapsamda erken dönemde taşıyıcılarda etkilenmesi beklenen kas gruplarına yönelik kuvvetlendirme eğitimleri taşıyıcı bireylerin fonksiyonel seviyelerinin daha uzun süre yüksek tutulmasını sağlayabilir. 2020'de yayımlanan derlemede ise taşıyıcı kadınlarda iskelet kası tutulumu olmaksızın kardiyak problemlerin

görülebilmemesinin farkında olmaksızın gebelik, doğum, anestezi gibi majör olaylar sırasında kalbe aşırı yük bindirerek semptomların kötüleşmesine neden olabileceği belirtilmiştir (11). Hamilelik sırasında kilo alımı, kan hacminin artması, diyaframın yükselmesi; kardiyak ve fiziksel stresi artırarak kardiyomiyopati gelişmesine, iskelet kas gücünün kötüleşmesine zemin hazırlayabilir (21). Bu doğrultuda taşıyıcıların gebelik planlamasının yapılması ve gebelik öncesinden itibaren kilo kontrolü ve orta şiddette egzersiz ile rehabilitasyon programlarına dahil edilmeleri semptomları azaltmada etkili olabilir.

Egzersiz DMD taşıyıcısı kadınlar üzerinde etkisini araştıran çalışmalar oldukça azdır. Huijben ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 9 yaşındaki distrofinopati bir kız 24 hafta boyunca haftada 5 kez, 15 dakika kol ve 15 dakika bacak olmak üzere bisiklet ergometrisi ile ev eğitimi programına alınmıştır. Çalışmada, eğitim süresince fiziksel bozulma meydana gelmediği ve kaslarda daha az yağ infiltrasyonu olduğu sonucuna varılarak distrofinopati bireylerde egzersizin faydalı olacağı savunulmuştur (36). Taşıyıcı kadınlar, fizyoterapist eşliğinde ve hekim kontrolünde kas kuvveti ve kütlelerini artıracak egzersiz eğitimlerine erken dönemden itibaren dahil edilmelidir. Oluşabilecek semptomlar ve progresyon ile ilgili danışmanlık yapılması ve egzersizin öneminin anlatılması iskelet kaslarında progresyonu yavaşlatmada etkili olabilir.

2021'de yayımlanan çalışmada ise DMD taşıyıcısı kadınlarda semptomların artmasının, kas performansı ve kas yaralanması sonrası iyileşmede etkili olan östrojen seviyeleri arasındaki ilişki durumunu incelemek için dişi fareler

üzerinde deney yapılmıştır. Çalışma sonucuna göre östrojen eksikliğinin iskelet kası gücünün azalması ile arasında ilişki bulunmazken, yaralanma sonrası iyileşmeyi geciktirdiği bulunmuştur (37).

Taşıyıcı bireylerde iskelet ve kardiyak tutulumun yanısıra görülebilen bir diğer semptom ise bilişsel etkilenimdir. Demirci ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada DMD'li çocuğa sahip taşıyıcı anneler, DMD'li çocuğa sahip olup taşıyıcı olmayan anneler ve sağlıklı kontrol grubu anneler dahil edilerek kognitif durumları incelenmiştir. Çalışma sonucuna göre, DMD'li çocuğa sahip anneler arasında taşıyıcı olan annelerin kognitif durumunun daha fazla etkilendiği ve taşıyıcı annelerde dikkat, anlık sözel bellek ve yürütücü işlevlerin kontrol grubundaki annelere göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Fakat çalışma, kontrol grubuna seçilen sağlıklı annelerin kronik hastalığa sahip çocuklarının olmaması, çalışma sonucunun taşıyıcı annelerdeki genetik farklılıktan mı yoksa bakım yükünde oluşan stresin ve uykusuzluğun biliş üzerindeki olumsuz etkisinden mi kaynaklandığını net ortaya koyamamıştır (38). Taşıyıcı kadınlarla çalışırken kognitif etkilenimlerinin de olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve özellikle fizyoterapi uygulamaları yapılırken gerekli güvenlik önlemleri alınmalıdır.

DMD'nin kronik bir hastalık olması, semptomlarının progresif şekilde günden güne ilerlemesi, ambulasyon kaybı sonrası bakıcıya binen fiziksel yükün artması ve çocuklarının erken ölümü ile yüz yüze olmaları annelerin üzerindeki duygusal ve psikolojik stresi katlar. Aynı zamanda DMD'nin genetik geçişli olması annelerde suçluluk duygusunu artırır (39). Jackson ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada, DMD'li çocuğa olan

anneler ve benzer sosyodemografik özellikteki kadınlar kıyaslandığında; annelerde anksiyete düzeyinin yükseldiği, yaşam kalitesinin düştüğü ve daha fazla duygusal problem yaşadıkları ortaya konmuştur (40). Bu kapsamda taşıyıcı bireylerin rutin kontrolleri sırasında psikiyatrist hekim ve psikolog gibi meslek uzmanları tarafından da takip edilmeleri ve gerek görülürse uygun tedavilerin uygulanması önemli olabilir.

Ayrıca taşıyıcı kadınların da rehabilitasyon programlarına dahili edilmesi, taşıyıcılarda fiziksel, ruhsal, kognitif iyileşmede etkili olabilir.

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada DMD taşıyıcısı kadınların durumlarını geniş bir perspektiften ele almak amaçlanmıştır. DMD'li bireylerde görülen iskelet kası, kardiyak ve kognitif tutulumlar değişken şiddetlerde taşıyıcı bireylerde de görülmektedir. Gebelik, doğum, anestezi gibi majör olaylar sırasında semptomlar daha da şiddetlenebilmektedir. DMD'li bireyin bakımından sorumlu olan taşıyıcı anneler üzerindeki yük de semptomların kötüleşmesine neden olan bir diğer faktördür. Bu doğrultuda DMD'li bireylerin tedavisinde bireysel değil, tüm aile bireylerini kapsayacak şekilde aile temelli bir yaklaşım sergilenmesi taşıyıcı bireylerin prognozunu yavaşlatabilir ve semptomlarını azaltabilir. Aile üyelerinin genetik danışmanlık almaları gerektiği konusunda bilgilendirilmesi ve taşıyıcı olmaları durumunda onların da hasta kabul edilerek kardiyolog, psikolog, fizyoterapist vb. multidisipliner sağlık ekibinden destek almaları semptomlarla başa çıkmalarında yararlı olabilir.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması

potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

*Fikir/Kavram:* Arife Akbulut, Kardelen Aşkintaş

*Tasarım:* Arife Akbulut, Kardelen Aşkintaş

*Denetleme/Danışmanlık:* Arife Akbulut

*Kaynak Taraması:* Kardelen Aşkintaş

*Makalenin Yazımı:* Kardelen Aşkintaş, Arife Akbulut

*Eleştirel İnceleme:* Arife Akbulut

### KAYNAKLAR

1. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurol.* 2018; 17(3):251-267.
2. Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, Salvo F, Messina S, Trifirò G. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2020; 15: p. 1-20.
3. Fox H, Millington L, Mahabeer I, Van Ruiten H. Duchenne muscular dystroph. *BMJ.* 2020; 368.3.
4. Suthar R, Sankhyan N. Duchenne muscular dystrophy: A practice update. *IJP.* 2018; 85(4):276-281.
5. Grimm T, Kress W, Meng G, Müller CR. Risk assessment and genetic counseling in families with Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol.* 2012; 31(3): p. 179.
6. Soltanzadeh P, Friez MJ, Dunn D, von Niederhausern A, Gurvich OL, Swoboda KJ et al. Clinical and genetic characterization of manifesting carriers of DMD mutations. *Neuromuscul Disord.* 2010; 20(8): 499-504.
7. Seemann N, Selby K, McAdam L, Biggar D, Kolski H, Goobie S. Symptomatic dystrophinopathies in female children. *Neuromuscul. Disord.* 2011; 21(3):172-177.

8. Giliberto F, Radic CP, Luce L, Ferreiro V, de Brasi C, Szijan I. Symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy (DMD): genetic and clinical characterization. *J. Neurol. Sci.* 2014; 336(1-2):36-41.
9. Amos-Landgraf JM, Cottle A, Plenge RM, Friez M, Schwartz EC, Longshore J. et al. X Chromosome-inactivation patterns of 1,005 phenotypically unaffected females. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 79(3):493-499.
10. Papa R, Madia F, Bartolomeo D, Trucco F, Pedemonte M, Traverso M. et al. Genetic and early clinical manifestations of females heterozygous for Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Pediatr. Neurol.* 2016; 55:58-63
11. Lim KRQ, Sheri N, Nguyen O, Toshifumi Yokota T. Cardiac involvement in dystrophin-deficient females: Current understanding and implications for the treatment of dystrophinopathies. *Genes.* 2020; 11(7):765.
12. Ahn AH, Kunkel LM. The structural and functional diversity of dystrophin. *Nat. Genet.* 1993; 3(4):283-291.
13. Takeshima Y, Yagi M, Okizuka Y, Awano H, Zhang Z, Yumiko Yamauchi Y. et al. Mutation spectrum of the dystrophin gene in 442 Duchenne/Becker muscular dystrophy cases from one Japanese referral center. *J. Hum. Genet.* 2010; 55(6):379-388
14. Lee T, Takeshima Y, Kusunoki N, Awano H, Yagi M, Matsuo M. et al. Differences in carrier frequency between mothers of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. *J. Hum. Genet.* 2014; 59(1):46-50.
15. Toksoy G, Durmus H, Aghayeva A, Bagirovaa G, Rustemoglua BS, Basarana S. et al. Mutation spectrum of 260 dystrophinopathy patients from Turkey and important highlights for genetic counseling. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(8):601-613.
16. Silva THD, Anequini İP, Favero FM, Voos MC, Oliveria ASB, Telles JAR et al. Functional performance and muscular strength in symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Arq. Neuro-psiquiatr.* 2020; 78:143-148.
17. Cotta A, Paim JF, Carvalho E, Navarro MM, Valicek J, da-Cunha-Junior AL. et al. Phenotypic variability of dystrophinopathy symptomatic female carriers. *Can J. Neurol. Sci.* 2017; 44(3):304-310.
18. Forbes SC, Lott DJ, Finkel RS, Senesac C, Byrne BJ, Sweeney HL et al. MRI/MRS evaluation of a female carrier of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 2012; 22:111-S121.
19. Preuße C, von Moers A, Kölbel H, Pehl D, Goebel HH, Scharac U. et al. Inflammation-induced fibrosis in skeletal muscle of female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 2019; 29(7):487-496.
20. Friedrich O, von Wegner F, Chamberlain JS, Fink RHA, Rohrbach P. L-type Ca<sup>2+</sup> channel function is linked to dystrophin expression in mammalian muscle. *PLoS One*, 2008; 3(3):1762
21. Ishizaki M, Kobayashi M, Adachi K, Matsumura T, Kimura E. Female dystrophinopathy: Review of current literature. *Neuromuscul. Disord.*, 2018; 28(7):572-581.
22. Eekhoff L, Edwards J, Martin A, Prijoles EJ. Assessing the barriers to cardiac care in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *J. Genet. Couns.* 2019; 28(5):993-1002.
23. Blake DJ, Kröger S. The neurobiology of Duchenne muscular dystrophy: learning lessons from muscle? *Trends Neurosci.* 2000; 23(3):92-99.
24. Landfeldt E, Thompson R, Sejersen T, McMillan HJ, Janbernd Kirschner J, Hanns Lochmüller H. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.* 2020; 35(7): 643-653.
25. Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF, Guglieri M, Volker Straub V, Lochmuller H. et al. Quantifying the burden of caregiving in Duchenne muscular dystrophy. *J. Neurol.* 2016; 263(5):906-915.
26. Gieron-Korthals M, Fernandez R. New Developments in Diagnosis, Treatment, and Management of Duchenne Muscular Dystrophy. *Adv. Pediatr.* 2020; 67:183-196.
27. Gaines RF, Puschel SM, Sassaman EA, Driscoll JL. Effect of exercise on serum creatine kinase in carriers of Duchenne muscular dystrophy. *J. Med. Genet.* 1982. 19(1): p. 4-7.
28. Petrof BJ. The molecular basis of activity-induced muscle injury in Duchenne muscular dystrophy. *Mol. Cell. Biochem.* 1998; 179(1):111-124.
29. Cho YN, Choi YC. Female Carriers of Duchenne Muscular Dystrophy. *J Genet Med* 2013;10(2):94-98

30. Sakthivel Murugan SM, Arthi C, Thilothammal N, [Lakshmi](#) BR. Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy using molecular methods. [Indian J Med Res.](#) 2013 Jun; 137(6): 1102–1110
31. Lewis C, Skirton H, Jones R. Can we make assumptions about the psychosocial impact of living as a carrier, based on studies assessing the effects of carrier testing? *J. Genet. Couns.* 2011; 20(1):80-97.
32. Botkin JR, Belmont JW, Berg JS, Berkman BE, Bombard Y, Holm IA et al. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am. J. Hum. Genet.* 2015; 97(1):6-21.
33. Fraser HG, Redmond RZ, Scotcher DF. Experiences of women who have had carrier testing for Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy during adolescence. *J. Genet. Couns.* 2018; 27(6):1349-1359.
34. Borry P, Fryns JP, Schotsmans P, Kris Dierickx K. Carrier testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers. *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 14(2):133-138.
35. The British Society for Human Genetics. Report on the Genetic Testing of Children 2010. Available at: <https://www.southampton.ac.uk/~assets/doc/report%20on%20genetic%20testing%20of%20children.pdf>
36. Huijben J, Merel Jansen M, Ginjaar LB, Lammens M, van Putten M, van Alfen N. et al. What can we learn from assisted bicycle training in a girl with dystrophinopathy? A case study. *J. Child Neurol.* 2015; 30(5): 659-663.
37. Vang P, Baumann, CW, Barok R, Larson AA, Dougherty BJ, Lowe DA. Impact of estrogen deficiency on diaphragm and leg muscle contractile function in female mdx mice. *PLoS One.* 2021;16(3), e0249472.
38. Demirci H, Durmus H, Toksoy G, Uslu A, Parman Y, Hasmet Hanagasi H. Cognition of the mothers of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2020; 62(6):710-716.
39. Gocheva V, Simone Schmidt S, Orsini AL, Hafner P, Schaedelin S, Weber P. et al. Psychosocial adjustment and parental stress in Duchenne Muscular Dystrophy. *Eur. J. Pediatr. Neurol.* 2019. 23(6): p. 832-841.
40. Jackson JL, Korth CX, Leslie CE, Cotto J, Mah ML, Hor K. et al. Health-Related Quality of Life and Emotional Distress Among Mothers of Sons With Muscular Dystrophy as Compared to Sex-and Age Group–Matched Controls. *J. Child Neurol.* 2021. 36(3): p. 177-185.