

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DUCHENNE VE BECKER MUSKULER DİSTROFİLİ
HASTALARDA TEDAVİ TAKİP KALİTESİ VE UYUMUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İsmail Burak YEYEN
UZMANLIK TEZİ

İZMİR
2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DUCHENNE VE BECKER MUSKULER DİSTROFİLİ
HASTALARDA TEDAVİ TAKİP KALİTESİ VE UYUMUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İsmail Burak YEYEN
UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. ULUÇ YİŞ
TEZ DANIŞMANI

İZMİR
2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Uluç YİŞ'e, eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma, eğitim sürecim boyunca birlikte çalıştığım tüm sağlık çalışanlarına, her zaman yanımda olan desteğini bir gün olsun esirgemeyen canım annem Ayşe YEYEN, babam Serhan YEYEN'e, değerli İŞİK ailesine, kardeşten öte gördüğüm Müge Gençer Tuluy ve Yavuz Tuluy'a, her koşulda benimle olan, her türlü zorluğu birlikte atlattığımız can yoldaşım, hayat arkadaşım, eşim Dilara İŞİK YEYEN'e teşekkür ederim.

Dr. İsmail Burak YEYEN

Şekiller Dizini

Şekil 1: Tanı algoritması.....	7
Şekil 2: Kardiyovasküler takip algoritması.....	13
Şekil 3: Solunum takipleri algoritması.....	15
Şekil 4: Omurga ve kemik sağlığı takipleri algoritması.....	18
Şekil 5: Beslenme ve gastrointestinal sağlık takipleri algoritması.....	21
Şekil 6: Steroid kullanım ve izlem algoritması.....	26
Şekil 7: Evrelere göre dağılım.....	30



Tablolar Dizini

Tablo 1: Hastalık başlangıç bulguları.....	31
Tablo 2: Olguların evrelerine göre kardiyak değerlendirme testlerinin uygulanma, kardiyak medikasyon kullanma ve aile bilgisi durumu.....	33
Tablo 3: Olguların evrelerine göre solunum fonksiyonlarının değerlendirilme, NIV kullanma, SF testleri hakkında aile bilgisi durumu.....	35
Tablo 4: Olguların evrelerine göre fizik tedavi alma durumu.....	36
Tablo 5: Olguların evrelerine göre düzenli ortopedik değerlendirilme, medikal destek alma ve aile bilgisi durumu.....	39
Tablo 6: Olguların evrelerine göre kortikosteroid tedavisi kullanmaya başlama yaşları.....	44
Tablo 7: Olguların kilo percentillerine göre diyetisyenle görüşme durumu.....	46
Tablo 8: Olguların boy percentillerine göre kullanılan kortikosteroid dozunun uygunluğunun değerlendirilmesi.....	46
Tablo 9: Olguların kilo percentillerine göre kullanılan kortikosteroid dozunun uygunluğunun değerlendirilmesi.....	47
Tablo 10: Kortikosteroid tedavisi altındaki olguların düzenli antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesinin devamlılığı.....	47
Tablo 11: Kortikosteroid tedavisi altındaki olguların ailelerinin endokrin aciller hakkındaki bilgi mevcudiyeti durumu.....	48
Tablo 12: Kortikosteroid tedavisi altındaki olguların ailelerinin gastroenterolojik patolojik bulgular hakkındaki bilgi mevcudiyeti durumu.....	48
Tablo 13: Kortikosteroid tedavisi altındaki olguların gastroenterolojik destek medikasyon kullanma durumu.....	49
Tablo 14: Kortikosteroid tedavisi altındaki olguların çocukluk çağı aşılarıyla immünizasyon durumu.....	49
Tablo 15: Kortikosteroid tedavisi altındaki olguların influenza aşısıyla immünizasyonu.....	50
Tablo 16: Kortikosteroid tedavisi altındaki olguların pnömokok aşısıyla immünizasyonu...	50

Simgeler ve Kısaltmalar

DMD : Duchenne Muskuler Distrofi
BMD : Becker Muskuler Distrofi
IQ : Entelektüel zeka
CK : Kreatin kinaz
AST : Aspartat aminotransferaz
ALT : Alanin aminotransferaz
EMG : Elektromiyografi
PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu
MLPA : Çoklu ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu
EKG : Elektrokardiyografi
EKO : Ekokardiyografi
EF : Ejeksiyon fraksiyonu
LV : Sol ventrikül
MRI : Manyetik Rezonans Görüntüleme
NIV : Non invaziv mekanik ventilasyon
FVC : Zorlu Vital Kapasite
MIP : Maksimum inspiratuar basınç
MEP : Maksimum ekspiratuar basınç
SpO₂ : Periferik oksijen satürasyonu
pCO₂ : Parsiyel karbondioksit düzeyi
DEXA : Dual enerjili X ışını absorpsiyometresi
MH : Malign hipertermi

ÖZET

Amaç: Duchenne Muskuler Distrofi (DMD) ve Becker Muskuler Distrofi (BMD) günümüzde en sık görülen kas hastalıklarındandır. Sıklığı 1:3500 canlı erkek doğum olarak bildirilmiştir. (1) X kromozomuna bağlı resesif geçiş göstermektedir ve özellikle erkek çocukları için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. (2) Kas membranında distrofin proteinini kodlayan gen defekti nedeni ile oluşan hastalık, ilerleyici kas dejenerasyonuna neden olmakta ve bu da kliniğe progresif seyirli, yürüme ve kendine bakım yetisini kaybettiren, kardiyak, solunum, iskelet, endokrin, gastroenterolojik, psikolojik birçok sistemi etkileyen ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir durum olarak yansımaktadır. (6) Progresif seyirli olması ve çoklu komorbiditelerin eşlik etmesi nedeni ile olgular erken yaşlarda kaybedilmektedir. Evde olgulara primer bakım hizmetini veren ebeveynlerin; hastalık süreci, oluşabilecek ek hastalıklar, korunma hizmetleri ve dikkat etmeleri gereken hususlar hakkında bilinçli ve iyi bilgilendirilmiş olmaları gereklidir. Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde Duchenne ve Becker Muskuler Distrofi tanısı ile takip edilen olguların, aileleri ile birlikte takiplere gelmeleri, önerilen tedavileri düzenli uygulamaları, ailelerin hastalık ve komorbiditeler hakkındaki bilgi ve farkındalıkları, aşılar gibi koruyucu tıp alanındaki ve anestezi uygulamaları gibi dikkat edilmesi gereken durumlar hakkındaki bilgilerini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod : Çocuk nöroloji polikliniğimizde 01.01.2008 ve 01.05.2017 tarihleri arasında 0-20 yaş aralığında iken Duchenne ve Becker Muskuler Distrofi tanısıyla takip edilen 61 olgunun dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi ve ailelerin hastalık hakkındaki bilgilerini sorgulamak ve takibin uygunluğunu değerlendirmek için ailelere telefon ile ulaşıldı. Literatür taraması ve kabul görmüş güncel uygulamaların incelemesi yapılarak hazırlanan anket uygulandı. Olguların izlemi, kendilerine ait dosyaları, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane sistemi üzerinde görülen başvuru tarihleri, başvuru yaptıkları birimler ve laboratuvar sonuçları incelenerek doğrulandı. Anket uygulamasından alınan bilgiler mevcut verilerle karşılaştırıldı. Olguların verileri SPSS 24 programı üzerinden analiz edildi, frekans ve yüzdelik olarak bilgiler tablolar haline getirildi. Ayrıca programın karşılaştırma özelliği kullanılarak oluşturulan çapraz tablolarla olguların mevcut semptom, bulgu, takip uygunluğu, ailelerin bilgi düzeyi açısından değerlendirildiği kesitsel betimleyici sonuçlar elde edildi.

Bulgular: Olguların %100'ünün erkek cinsiyette olduğu, ortalama yaşlarının 8,93 yıl (en küçük 8 ay, en büyük 20 yaş) olduğu, ortalama tanı yaşının 3,27 yıl (en küçük 8 ay, en büyük 10 yaş) olduğu, %95,1'inin (n:58) 7 yaşına kadar tanı aldığı saptanmıştır. Olguların %73,8'i (n:45) DMD, %26,2'si (n:16) BMD tanısı almıştır. Olguların %4,9'u (n:3) presemptomatik, %31,2'si (n:19) erken ambulator, %36,1'i (n:22) geç ambulator, %21,3'ü (n:13) erken non ambulator, %6,6'sı (n:4) geç non ambulator evredeydi. Motor fonksiyon (MF) testlerinin

gerekliliği hakkındaki aile bilgisi mevcudiyeti %39,3 (n:24) oranındayken, olguların %55,7'sinin (n:34) MF testleri uygun şekilde yapılmıştı. Kardiyak testlerin gerekliliği hakkındaki aile bilgisi mevcudiyeti %29,5 (n:18) oranındayken, EKO takiplerinin geç ambulator evreden itibaren %87,2 ile (39 olgu içerisinde n:34) yetersiz düzeyde olduğu, hiçbir olguya kardiyak MR uygulanmadığı, kardiyak medikasyon oranının %5 (n:2) olduğu saptandı. Ailelerin solunum fonksiyon testlerinin gerekliliği hakkında bilgi sahibi olma oranı %54,1 iken (n:33), hiçbir olgunun NIV desteği almadığı saptandı. Ailelerinin endokrin aciller hakkında bilgi sahibi olma oranı %36,1 iken (n:22), hiçbir ailenin elinde acil durumda kullanılmak üzere hidrokortizon preparatı bulunmamaktaydı. Olguların tamamına çocukluk ağı aşılarının eksiksiz uygulandığı fakat kortikosteroid tedavisi alan olguların %72,4'ünün (n:21) influenza aşısıyla, 75,9'unun (n:22) pnömokok aşısıyla bağışıklanmadığı saptandı. Depolarizan anesteziplerin uygulanmasının sakıncalarıyla ilgili bilgi sahibi olma oranı %80,3 (n:49) olarak saptandı. Preseptomatik evredeki olguların ailelerinin %100' (n:3) bu konuda bilgi sahibi değildi. Ağrı kontrolü hakkında bilgi sahibi olma %8,1 (n:5), ağrı medikasyonu uygulamaları %4,9 (n:3) oranlarında saptandı. Düzenli psikiyatrik ve bilişsel değerlendirme uygulanma oranı %45,9 (n:28) olup, değerlendirmelerin gerekliliği hakkındaki aile bilgisi mevcudiyeti %32,7 (n:20), toplam psikiyatrik medikasyon kullanım oranı %4,9'du. (n:3)

Yorum: Progresif seyirli, yürüme ve kendine bakım yetisini kaybettiren, kardiyak, solunum, iskelet, endokrin, gastroenterolojik, psikolojik birçok sistemi etkileyen multidisipliner yaklaşım gerektiren musküler distrofi olguların çoğu, özellikle DMD olguları, yüksek komplikasyon oranları ve hastalığın doğal seyri nedeniyle erken yaşlarda kaybedilmektedir. Bakım hizmetini veren ebeveynlerin hastalık süreci, oluşabilecek ek hastalıklar, korunma hizmetleri ve dikkat etmeleri gereken hususlar hakkında bilinçli olmaları gereklidir. Çalışmamızda, ailelerin hastalığın takibiyle ilişkili bilgi durumları değerlendirildiğinde çok sayıda eksikliğin olduğu saptanmıştır. Multidisipliner yaklaşım gerektiren bu hastalık grubunun takibinde, ailelere alabileceklerinden fazla sorumluluk verildiği, ailelerin takip ve tedavilerin uygulanması ve gerekliliğiyle ilgili eksik ve yanlış bilgilerinin olduğu, bu uygunsuzluk dolayısıyla gerekli başvuruların zamanında yapılamadığı, önlem alınabilecek komplikasyonların gözden kaçtığı, tedavi uygulamalarında aksaklıkların yaşandığı, olguların hayat kalitesinde düşüş olduğu, ailelerin bilgi düzeylerinin artırılarak tedavi ve takip kalitesinin daha iyi hale getirileceği düşünülmüştür. Ülkemizde sadece bu hasta grubuyla ilgilenecek multidisipliner nöromüsküler takip merkezlerin kurulması bir zorunluluk haline gelmiştir.

Anahtar kelimeler: Musküler Distrofi, Takip Kalitesi, Komplikasyonların nlenmesi, Aile Bilgisi Düzeyi

ABSTRACT

ASSESSMENT OF FOLLOW-UP QUALITY AND COMPLIANCE IN PATIENTS WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY AND BECKER MUSCULAR DYSTROPHY

Objective: Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) and Becker Muscular Dystrophy (BMD) are among the most common muscle diseases. The frequency has been reported as 1: 3500 live male births. (1) It is a X-linked disorder and is an important cause of morbidity and mortality especially for boys. (2) The disease, which is caused by the gene defect encoding the dystrophin protein in the muscle membrane, causes progressive muscle degeneration and this is a progressive clinical course, losing the ability to walk and self-care, affects cardiac, respiratory, skeletal, endocrine, gastroenterological, psychological systems and requires a multidisciplinary approach reflected as the situation. (6) Due to its progressive course and accompanying comorbidities, cases are lost at an early age. Parents who provide primary care services to the cases at home should be conscious and well informed about the disease process, possible additional diseases, preventive services and issues to be considered. The aim of this study is to evaluate Duchenne Muscular Dystrophy and Becker Muscular Dystrophy patients regarding coming to follow-up together with their families, applying the recommended treatments regularly, families' knowledge and awareness about diseases and comorbidities, preventive medicine such as vaccines and anesthesia practices.

Materials and Method: The files of 61 cases with Duchenne Muscular Dystrophy and Becker Muscular Dystrophy aged 0-20 years, diagnosed between 01.01.2008 and 01.05.2017 in our pediatric neurology outpatient clinic were retrospectively evaluated and the families were contacted by phone to inquire about the family's information about the disease and to evaluate the appropriateness of follow-up. The questionnaire prepared by scanning the literature and examining accepted current administrations was applied. The follow-up of the patients was confirmed by examining their files, arrival dates on the DEUTF hospital system, the units they applied to, and the laboratory results. The information obtained from the survey application was compared with the existing data. The data of the cases were analyzed using the SPSS 24 program, and the frequency and percentage information were tabulated. In addition, cross-tables were created using the comparative feature of the program and cross-sectional descriptive results were obtained in which the cases were evaluated in terms of current symptoms, findings, compliance with follow-up, and the level of knowledge of families.

Results: It was found that 100% of the evaluated cases were male, the average age was 8,93 years (the youngest 8 months, the oldest 20 years), the average age at diagnosis was 3.27 years (the youngest 8 months, the oldest 10 years), and 95.1% (n:58) were diagnosed until the age of 7. 73.8% (n:45) of the cases were diagnosed with DMD and 26.2% (n:16) with BMD. It was found that 4.9% (n:3) of the cases were presymptomatic, 31.2% (n:19) early ambulatory, 36.1% (n:22) late ambulatory, 21.3% (n:13) early non-ambulatory, 6.6% (n:4) late non-ambulatory stage. The availability of family information about the necessity of motor function tests was 39.3% (n: 24), MF tests were performed appropriately in 55.7% (n: 34) of the cases. The availability of family information about the necessity of cardiac tests were 29.5% (n:18), ECHO follow-ups were insufficient with 87.2% (n: 34 out of 39) from the late ambulatory stage, cardiac MRI was not applied to any case, cardiac medication rate was determined to be 5% (n: 2). It was found that the rate of knowledge of the families of the cases about the necessity of respiratory function tests was 54.1% (n: 33), and none of the cases received NIV support. The ratio of families of the cases who have information about endocrine emergencies was 36% (n: 22), it was determined that no family had hydrocortisone preparations for emergency use. It was found that childhood vaccines were applied to all cases completely, but 72.4% (n: 21) of the cases who received corticosteroid treatment were not immunized with influenza vaccine, and 75.9 (n: 22) were not immunized with pneumococcal vaccine. The rate of families having information about the drawbacks of applying depolarizing anesthetics was 80.3%. (n: 49) 100% (n: 3) of the families of the cases in the presymptomatic stage were not informed about this issue. The rate of applying regular psychiatric and cognitive evaluations was 45.9% (n: 28), the presence of family information about the need for evaluations was 32.7% (n: 20), and the total psychiatric medication use rate was 4.9%. (n: 3)

Conclusion: Most of the patients with muscular dystrophy have a progressive course, loose the ability to walk and self-care and are affected by cardiac, respiratory, skeletal, endocrine, gastroenterological, psychological systems. They require a multidisciplinary approach, especially cases with DMD are lost at an early age due to high rates of serious complications. Parents who provide care services to the cases should be conscious about the disease process, possible additional diseases, preventive services and the issues they should pay attention to. In our study, when the knowledge of families about the follow-up of the disease was evaluated, many deficiencies were detected. In the follow-up of this disease group, which requires a multidisciplinary approach, families are given more responsibility than they can take, families have incomplete and incorrect informations about the administrations, necessity of follow-up and treatment. Due to this inconveniences, necessary applications cannot be made on time, complications that could be taken are overlooked,

problems are experienced in treatment practices which causes decrease in the quality of life of the cases. It was suggested that the quality of treatment and follow-up would be improved by increasing the knowledge level of families. Establishment of neuromuscular services throughout our country has become mandatory.

Keywords: Muscular Dystrophy, Quality of Follow-up, Prevention of Complications, Level of Family Knowledge



İÇİNDEKİLER

Teşekkür

Şekiller Dizini

Tablolar Dizini

Simgeler ve Kısaltmalar

Özet

Abstract

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1 Muskuler Distrofilere Giriş	1
2.2 Muskuler Distrofinopatiler Klinik	1
2.2.1 Distrofinopatilerin Tarihçesi	2
2.2.2 Distrofin Protein Patolojileri ve Genetik	2
2.2.3 Duchenne Muskuler Distrofi ve Becker Muskuler Distrofi	3
2.2.3.1 Klinik bulgular ve prognoz	3
2.2.3.2 Tanı	7
2.2.3.2.1 Aile Öyküsü	8
2.2.3.2.2 Klinik belirtiler ve bulgular	8
2.2.3.2.3 Laboratuvar bulguları ve diagnostik testler	9
2.2.3.2.4 Tanıdaki güçlükler	10
2.2.4 Distrofinopatilerde taşıyıcılık	11
2.3 Duchenne Muskuler Distrofi ve Becker Muskuler Distrofi Hastalarında Takip	11
2.3.1 Motor güç ve fonksiyon takipleri	12
2.3.2 Kardiyovasküler sistem takipleri	12
2.3.3 Solunum sistemi takipleri	14
2.3.4 Endokrinolojik takipler ve kemik sağlığına yaklaşım	15
2.3.5 Ortopedik – spinal deformitelerin önlenmesi ve yönetimi	16
2.3.6 Nutrisyonel takipler, büyüme , kilo alımı takipleri	18
2.3.7 Gastroenterolojik takipler ve nefrolojik takipler	19
2.3.8 Psikiyatrik ve bilişsel takipler	21
2.3.9 Bağışıklama yönetimi	24
2.3.10 Ağrı yönetimi	24
2.3.11 Anestezi Yönetimi	25
2.4 Duchenne Muskuler Distrofi Hastalarındaki Tedavi Yöntemleri	25
3. MATERYAL METOD	27
3.1 Olgu Seçimi	27
3.2 İzlemin Değerlendirilmesi	27
3.3 Anket Oluşturma, Uygulama	27

4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇLAR.....	73
7. KAYNAKLAR.....	78
8. EKLER.....	89
8.1 Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Kararı.....	89



1.GİRİŞ

Duchenne Muskuler Distrofi ve Becker Muskuler Distrofi günümüzde en sık görülen kas hastalıklarındandır. Sıklığı 3500 canlı erkek doğumda bir olarak bildirilmiştir. (1)

X kromozomuna bağlı resesif geçiş göstermektedir ve özellikle erkek çocukları için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. (2) Kas membranında distrofin proteinini kodlayan gen defekti nedeni ile oluşan hastalık, ilerleyici kas dejenerasyonuna neden olmakta ve bu da kliniğe progresif seyirli, yürüme ve kendine bakım yetisini kaybettiren, kardiyak, solunum, iskelet, endokrin, gastroenterolojik, psikolojik birçok sistemi etkileyen ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir durum olarak yansımaktadır. (6,15,18,32)

Progresif seyirli olması ve çoklu komorbiditelerin eşlik etmesi nedeni ile olgular erken yaşlarda kaybedilmektedir. (6) Evde olgulara primer bakım hizmetini veren ebeveynlerin, hastalık süreci, oluşabilecek ek hastalıklar, korunma hizmetleri ve dikkat etmeleri gereken hususlar hakkında bilinçli ve iyi bilgilendirilmiş olmaları gereklidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Musküler Distrofilere Giriş

Muskuler distrofiler çocukluk çağında en sık karşılaşılan kas hastalıklarındandır. (1) Patofizyolojisinde kas hücre zarının stabilizasyonunu sağlayan distrofin protein eksikliği sorumludur. Genetik temeli olan bir hastalıktır. Kas liflerinin dejenerasyonu ile ilerleyici seyir gösterir ve olgular erken yaşta kaybedilirler.

Hastalığın progresif patofizyolojisi, olguların çeşitli sistemleri etkileyen komorbiditelere neden olarak yaşam kalitelerini giderek artan bir şekilde olumsuz yönde etkilemektedir. (4)

2.2 Muskuler Distrofinopatiler Klinik Gidiş

Distrofinopatiler X kromozomuyla taşınan çekinik aktarımlı hastalıklardır, dolayısıyla etkilenmiş bireylerin tamamına yakını erkeklerden oluşmaktadır. En sık görülen iki distrofinopati Duchenne Muskuler Distrofi (DMD) ve Becker Muskuler Distrofi'dir (BMD). Bu iki hastalığın klinik progresyonu benzer seyretmekle birlikte Duchenne Muskuler Distrofinin seyri daha ağır klinik tutulum göstermekte olup Becker Muskuler Distrofinin seyri daha selimdir. Hafif tip DMD ve ağır tip BMD olarak nitelendirilmiş bir grup "aykırı" hasta popülasyonu da mevcuttur. Ayrıca bu hastalık gurubuyla ilişkilendirilen;

- I) DMD ilişkili dilate kardiyomyopati
- II) Myoglobinüriyle seyreden kas krampları
- III) Kas enzimlerinin asemptomatik yüksekliği
- IV) DMD/BMD taşıyıcılığı klinik/subklinik durumları da mevcuttur.

2.2.1 Distrofinopatilerin Tarihçesi

Progresif musküler distrofiler ilk olarak 1852 yılında Meryon tarafından tanımlanmıştır. Meryon, hastalığın genetik geçiş ihtimalinin yüksek olduğunu, kadınlardan erkek çocuklara aktarıldığını bildirmiştir. (16) Fransız Nörolog Duchenne 1868 yılında 13 hastayı dahil ettiği bir çalışmayı bildirmiş, Duchenne tipi musküler distrofinin kas biyopsi bulgularını tanımlamıştır. Becker hastalığının klinik olarak daha hafif bir formunu 1955 yılında tanımlamayı başarmıştır. Monaco ve ark. 1986 yılında hastalığın patofizyolojisinde rol oynayan distrofin genini klonlamasıyla gen terapisinin uygulanmasına yönelik pek çok çalışma başlatılmıştır. (17)

2.2.2 Distrofin Protein Patolojileri ve Genetik

Distrofin proteinini kodlayan DMD geni insanda tanımlanmış en geniş gendir. 14 kb kopya, 79 ekzon, 8 promotor bölgeye sahiptir. Yaklaşık 2.2 milyon baz çiftinden oluşan bu gen Xp21.3-p21.2 lokasyonunda bulunup tüm X kromozomunun yaklaşık % 1'ini tek başına oluşturan oldukça büyük bir gendir. (23) Yapılan immunhistokimyasal çalışmalarda distrofinin kas fibrillerinin plazma membranlarının sitoplazmik yüzünde bulunduğu gösterilmiştir.

Hastalık Gurubunun Patofizyolojisi

Distrofin yokluğu; sarkolemmada Distrofin ilişkili protein kaybı

Sarkolemma ile ekstraselüler matriks arasındaki bağın kopması

Sarkolemmada instabilite (Sitoplazmik Ca^{+2} miktarının kontrolsüz artışı)

Proteolitik enzimlerin aktivasyonu

Kas hücre nekrozuna bağlı kas kitlesinin kaybı

Kas güçsüzlüğü şeklinde tanımlanır.

Distrofin proteini dört ana domainden oluşur.

I) Aminoterminal domain (ekzon 1-8) : aktine 3 farklı yüksek afiniteli aktin bağlama bölgesiyle bağlanır

II) Rod domain (ekzon 9-63) : 24 homolog spektrin benzeri tekrardan oluşur. Tekrarlar kas kontraksiyonu sırasında Rod domain üzerinde esneklik kazandırdığı düşünülen menteşe (hinges) olarak bilinen iki ayrı helikal olmayan bölge tarafından kesilir.

III) Sisteinden zengin domain (ekzon 64-69) : distroglikan bağlayıcı bölgedir.

IV) Karboksiterminal domain (ekzon 70-79) : hücre iskeletini hücre dışı matristeki proteinlere bağlayan proteinlere bir protein kompleksiyle bağlanmaktadır.

Distrofin genini kodlayan gen mutasyonları; Duchenne Muskuler Distrofide % 50-65 arasında değişen oranlarda, BMD'de ise %65- 70 arasında değişen oranlarda delesyon olarak saptanmaktadır. Her iki grupta da %10 oranında duplikasyon, %5-35 oranında da anlamsız mutasyon görülmektedir. Anlamsız kodlama sonucu mutasyon görülmesi DMD'de BMD'ye göre daha siktir. (3)

2.2.3 Duchenne Muskuler Distrofi ve Becker Muskuler Distrofi

2.2.3.1 Klinik Bulgular ve Prognoz

Duchenne Muskuler Distrofi, en sık görülen muskuler distrofi tipidir; 3500 canlı erkek doğumdan birinde görülür. (1) DMD 2-5 yaş arasında ortaya çıkar, psödohipertrofi belirgindir, IQ düşüklüğü siktir, hızlı progresyon gösterir. (2) Hastaların büyük kısmı 11-13 yaş ya da daha erken dönemde tekerlekli sandalye kullanmak zorunda kalır. Ortalama yaşam 15-30 yıl arasındadır. (4) Kas biyopsisi yapıldığı takdirde patolojide ciddi distrofik değişiklikler görülür. İmmunohistokimyasal incelemeler distrofin proteinin total yokluğunu gösterir. Intermediate (ara) formlarında tekerlekli sandalye kullanma yaşı 13-16 olarak görülür. Biyopside %5-20 arasında normal miktarda distrofin saptanabilir. Becker Muskuler Distrofi'de başlangıç yaşı 5 ile 20 yıl arasında değişiklik gösterir. Daha seyrek görülür ve daha selim seyirli bir hastalıktır, 100.000'de 1 -18 arasında görülür. (21) Tekerlekli sandalye kullanım yaşı 16'nın üstündedir. Patolojik olarak daha az dikkat çekici tutulum gösterir, immunhistokimyasal incelemelerde yamalı distrofin görüntüsü tespit edilmiştir.

DMD'nin doğumda semptom vermesi nadirdir, ancak bazı erkek bebekler hipotonik olabilirler. Kaba motor gelişim (yuvarlanma, oturma, ayağa kalkma) çoğunlukla normaldir.

Baş tutmanın gecikmesi görülebilmektedir. Gowers arazi 3 yaş civarında belirginleşmeye başlayıp 5 ila 6 yaş arasında tam olarak görülür. (22) Oyun çocuğu döneminde yürümede gecikme parmak ucunda yürüme, merdiven çıkmada ve koşmada zorlanma olarak bulgu verebilir. Yürüme yetisinin devamlılığı hastadan hastaya büyük değişiklikler göstermekte olup genellikle 7 yaşından sonra kaybolmaya başlar. (7) Bu kayıp sadece mobilizasyonun kaybı anlamına gelmeyip aynı zamanda ortopedik klinik yansımaların da daha erken ortaya çıkmasına neden olabilir. Özellikle skolyoz tekerlekli sandalyeye geçiş yapıldıktan sonra hızla artış gösterir. (10) Solunum kaslarının etkilenmesine bağlı olarak görülen zayıf öksürük sık akciğer enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Ayrıca postürün bozulması da solunum kapasitesinde azalmaya neden olur, akciğer enfeksiyonlarının sıklığı artar. Başka bir enfeksiyon sebebiyse faringeal güçsüzlüğe bağlı tekrarlayan aspirasyonlardır.

Solunum fonksiyonlarının gerilemesine bağlı olarak yaşanan gece hipoksisi nedeniyle sabah uyanan çocukta baş ağrısı şikayeti olabilmektedir. Proksimal kasların tutulumu daha erken ve daha ciddi olup ince motor hareketler daha ileri yaşa kadar korunabilir. (7) Tradelenburg yürüyüşü ve postürün sağlanmaya çalışılması için lumbal lordozun artırılması gözlenebilmektedir. Gayta ve idrar inkontinansı ileri dönemlerde görülebilir. Ortopedik sorunlar arasında skolyoz önemli yer tutmakta olup özellikle yürüme yetisinin kaybindan sonra belirginleşmesi hızlanır, kas kontraktürleri en sık ayak bileklerini, dizleri, kalçaları ve dirsekleri tutar. Pes ekinovarus sıktır. Baldır ve dilde psödohipertrofi belirgindir. Derin tendon refleksleri alt ekstremitelerde 6 yaşa kadar alınabilir. Hastaların %50'sinden fazlasında persistan taşikardi ve kardiyomyopati görülür. Bu tutulum iskelet kası tutulumuyla konkordans göstermez. (24) Yürüme yetisi henüz kaybolmamış hasta çocukta ağır kardiyomyopati olabilir. Hastaların büyük çoğunluğunda 18 yaşa geldiklerinde kardiyak etkilenme saptanabilir.

Mental gerilik çoğu hastada görülür fakat 70'in altında IQ görülmesi %20'den daha azdır. (9) Önemli fakat göz ardı edilen bulgulardan bir tanesi de düz kasların etkilenmesine bağlı olarak görülen yutma güçlükleri, gastroözafageal reflü, gastroparezi ve konstipasyondur. (15,18,32) Bu hastalarda epilepsi sıklığı genel pediatrik popülasyondan daha fazladır. Normal pediatrik popülasyona göre sık görülen bir durum da otizmdir. (19) Ayrıca DMD hastalığı bulunan bireylerde süksinil kolin ve halotan muhteviyatlı anesteziklerin kullanımı sonrasında malign hipertermi gelişebilmekte olup, bu şekilde tanı alan hasta grupları da mevcuttur. (20) Malign hipertermi mortalite riskini arttıran bir durum olduğu için ailelerin bilgilendirilmesi gereklidir. Solunum kaslarında da güçsüzlük mevcut olup efektif öksürme azalmıştır. (25) Solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığı olan bu grup hastaların aşı ile korunmaları önemlidir. Kas güçsüzlüğü açısından özetlenecek olursa DMD'deki ilerleyici kas güçsüzlüğü stereotipik bir patern izler ve 5 aşama gözlenir.(15,18,32,33,34,35)

Preseptomatik faz (Doğum ile 2 yaş): Olgular doğumda klinik olarak asemptomatiktir. İlk iki yıl boyunca ebeveynler, başta ayakta durma ve yürüme olmak üzere ana motor gelişme basamaklarının geciktiğini belirtirler, DMD'li erkek çocuklarda yürüme için ortalama yaş 18 aydır. (12-24 ay).

Erken ambulatuvar faz (2 ile 6 yaş arası): DMD'li bir çocuk, yürürken sık sık düşme eğilimindedir. Sırtüstü pozisyon ve çömelme pozisyonundan kalkarken zorluk fark edilir. Ayrıca koşma, atlama, oturur pozisyonundan ayağa kalkma ve basamak çıkmanın giderek zorlaşması 2 ile 4 yaş arasında belirginleşir. Aile öyküsü negatif olan erkek çocuklarda ortalama tanı yaşı 4 yıl 10 aydır. (33)

Sırtüstü ya da oturma pozisyonundan kalkarken tipik bir patern genellikle ebeveynler tarafından fark edilir. Çocuk yüzünü yere doğru tutma eğilimindedir, ardından bacakları yayar ve her iki elin desteğiyle dik bir duruş elde etmek için uyluklarına tırmanır. Bu manevra tipik Gower's Arazı'dır. (22,35) Boyun fleksör zayıflığı DMD'li erkeklerde erken ve karakteristik bir işarettir. BMD'li çocuklar boyun fleksör gücünü korumuşlardır ve bu nedenle klinik muayene ile DMD'den ayırt edilebilirler. 3 ile 6 yaş arasında, genellikle çocuğun "balayı fazı" olarak bilinen ve çocuğun normal motor gelişiminin hastalık evrimini geride bıraktığı geçici bir iyileşme görülür. Daha sonraki hastalık gidişatı yıkıcı bir karakterdedir.(34)

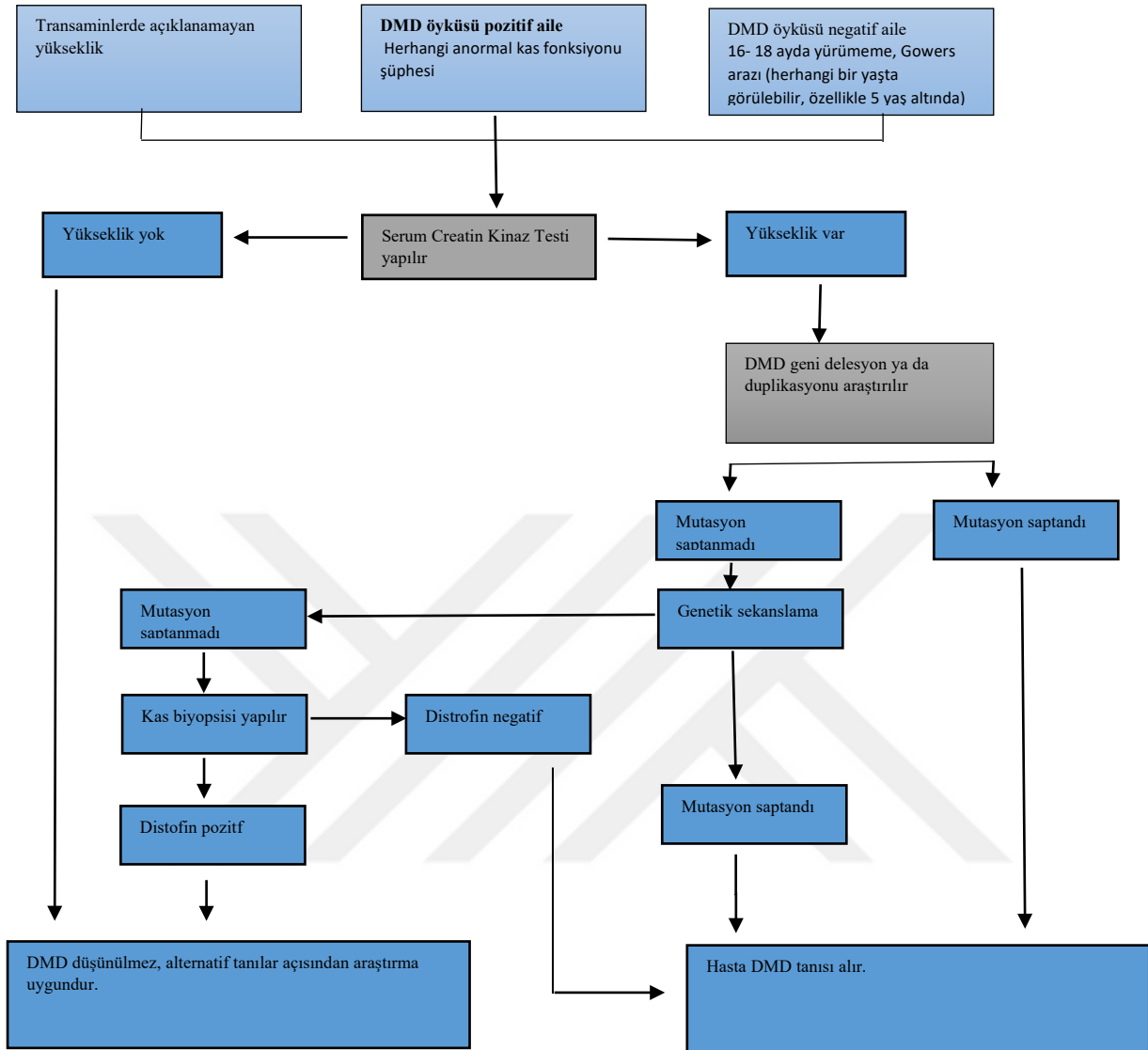
Geç ambulatuvar faz (6 ile 11 yaş arası): Kas gücünde progresif bir azalma vardır; sırtüstü pozisyonundan yükselmek daha zor hale gelir ve nihayetinde yerden kalkamamaya yol açar. Tendoachillis, tensör facia lata ve hamstring kontraktürleri hareketliliği daha da zorlaştırır. Kasların işlev kaybı, kas gücü ile çok iyi ilişkili değildir. 10 yaşına gelindiğinde, DMD'li çocuklar ambulasyon için uzun bacak desteklerine bağımlı hale gelir; ve 11 ile 13 yaşlarında, ambulasyonu kaybeder ve tekerlekli sandalye kullanımına gereksinim duyulur. Fonksiyonun kaybolma hızı, DMD'li çocuklar arasında önemli ölçüde değişir. Gelişmiş ülkelerde ambulasyon kaybı yaşı yaklaşık 13-14 olmakla birlikte sınırlı kaynaklar mevcutsa ambulasyon kaybı yaşı 9 ile 11 arasındadır. (35)

Erken non-ambulatuvar faz (10 ile 15 yaş arası) : Ambulasyon kaybı ile kas zayıflığı ve atrofi hızla ilerler, bu da önce alt ekstremitelerde sonra üst ekstremitelerde kontraktürlere ve hareket kısıtlılığının artışına neden olur. Skolyoz ve solunum kaslarında güçsüzlük solunumu zorlaştırır; solunum fonksiyon testleri yapıldığında vital kapasite ve toplam akciğer kapasitesinde kademeli bir düşüş saptanır. (35)

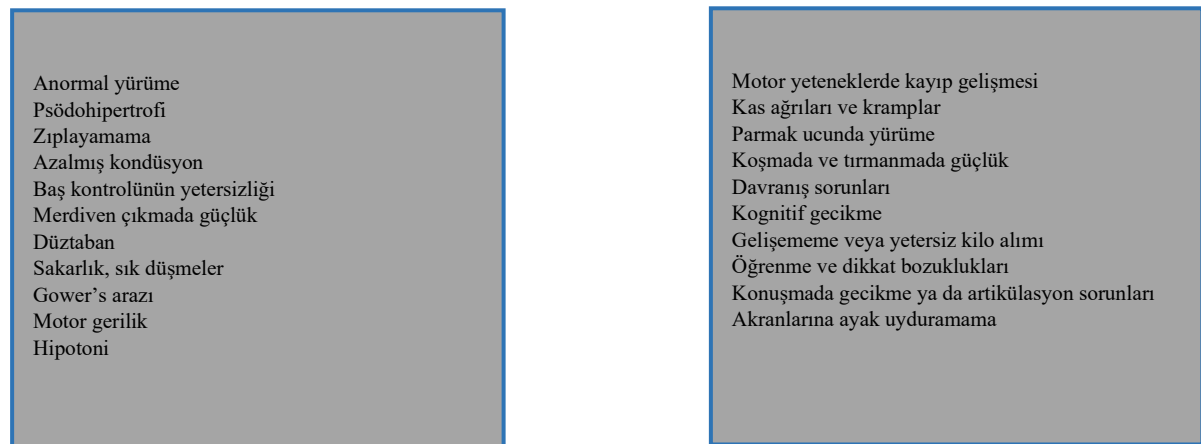
Geç non ambulator faz (>15 yaş) : Bu aşama şiddetli üst ekstremitte zayıflığı, alt ekstremitte kontraktürleri, solunum zayıflığı, azalan öksürme yetenekleri, kifoskolyoz ve kardiyomiyopati ile karakterizedir. Solunum kaslarının ilerleyici zayıflığı, azalmış gece uykusu kalitesine bağlı sabah baş ağrıları ile kendini gösteren hiperkarbi ve hipoksemiye yol açar. Hastaların çoğu, çoğunlukla solunum yetmezliğinden, solunum yolu enfeksiyonu veya progresif kardiyomiyopatiye sekonder kardiyak yetmezlikten ölmektedir. Gelişmiş ülkelerde ev tipi mekanik ventilasyon desteğiyle sağkalım 25 ila 30 yıla kadar yükselmiştir. (34,35)



2.2.3.2 Tanı



Musküler distrofilerde en sık görülen erken belirti ve semptomlar.



(18) Şekil 1: Tanı Algoritması

2.2.3.2.1 Aile Öyküsü

Kas güçsüzlüğüne eşlik eden aile öyküsünün olması tanıda yardımcı olabilir, vakaların yaklaşık %10'unda pozitif aile öyküsü mevcuttur. (48)

2.2.3.2.2

Klinik Belirti ve Bulgular

2 ve 5 yaş arasında anormal yürüme bulguları, alt ekstremitelerde psödohipertrofi, yerden kalkmada zorluk en yaygın görülen semptomlardır. Vakaların bir bölümünde konuşmada ve diğer gelişimsel fonksiyonlarda gerilik görülür. (26) DMD'nin doğumda semptom vermesi nadirdir, ancak bazı erkek bebekler hipotonik olabilirler. Kaba motor gelişim (yuvarlanma, oturma, ayağa kalkma) çoğunlukla normaldir. Baş tutmanın gecikmesi görülebilmektedir. Gowers arazi 3 yaş civarında belirginleşmeye başlayıp 5-6 yaş arasında tam olarak görülür. Oyun çocuğu döneminde yürümede gecikme parmak ucunda yürüme, merdiven çıkmada ve koşmada zorlanma olarak bulgu verebilir. (4) Yürüme yetisinin devamlılığı hastadan hastaya büyük değişiklikler göstermekte olup genellikle 7 yaşından sonra kaybolmaya başlar. (7) Bu kayıp sadece mobilizasyonun kaybı anlamına gelmeyip aynı zamanda ortopedik klinik yansımaların da daha erken ortaya çıkmasına neden olabilir.

Özellikle skolyoz, tekerlekli sandalyeye geçiş yapıldıktan sonra hızla artış gösterir. (10) Solunum kaslarının etkilenmesine bağlı olarak görülen zayıf öksürük, sık akciğer enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Ayrıca postürün bozulması da solunum kapasitesinde azalmaya neden olur, akciğer enfeksiyonlarının sıklığı artar. Başka bir enfeksiyon sebebiyse faringeal güçsüzlüğe bağlı gelişen tekrarlayan aspirasyonlardır. Solunum fonksiyonlarının gerilemesine bağlı olarak yaşanan gece hipoksisi nedeniyle, sabah uyanan çocukta baş ağrısı şikayeti olabilmektedir.

Proksimal kasların tutulumu daha erken ve daha ciddi olup ince motor hareketler daha ileri yaşa kadar korunabilir. Tradelenburg yürüyüşü ve postürün sağlanmaya çalışılması için lumbal lordozun artırılması gözlenebilmektedir. Gayta ve idrar inkontinansı ileri dönemlerde görülebilir. Ortopedik sorunlar arasında skolyoz önemli yer tutmakta olup özellikle yürüme yetisinin kaybindan sonra belirginleşmesi hızlanır; kas kontraktürleri en sık ayak bileklerini, dizleri, kalçaları ve dirsekleri tutar. Pes ekinovarus sıktır. Baldır ve dilde psödohipertrofi belirgindir. Derin tendon refleksleri alt ekstremitelerde 6 yaşa kadar alınabilir. (4, 26)

Hastaların %50'sinden fazlasında persistan taşikardi ve kardiyomyopati görülür. Bu tutulum iskelet kası tutulumuyla konkordans göstermez. Yürüme yetisi henüz kaybolmamış

hasta çocukta ağır kardiyomyopati olabilir. Hastaların çoğunluğunda 18 yaşa geldiklerinde kardiyak etkilenme saptanabilir.

Mental gerilik tüm hastalarda görülür fakat 70'in altında IQ görülmesi %20'den daha azdır. (9) Önemli fakat göz ardı edilen bulgulardan bir tanesi de düz kasların etkilenmesine bağlı olarak görülen intestinal hipomotilitedir Bu hastalarda epilepsi sıklığı genel pediatrik popülasyondan daha fazladır. Normal pediatrik popülasyona göre sık görülen bir durum da otizmdir.

2.2.3.2.3 Laboratuvar Bulguları ve Diagnostik Testler

5 yaş öncesinde serum kreatin kinaz (CK) düzeyleri normal değerlere göre DMD'de 50-100 kat artış görülür, BMD'de DMD'ye göre daha düşük düzeyler izlenir, DMD'de en yüksek CK düzeyleri BMD'ye göre daha erken görülür, BMD'de pik yaşı 10-15 arasındadır.(29) Farklı serilerde CK değerlerinin DMD'de 50-200 kat arasında, BMD'de 20-200 kat arasında olduğu raporlanmıştır. (31)

Serum aldolaz, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinde yükseklik saptanabilir. Sebebi açıklanamayan artmış serum aminotransferazları olan çocukların, karaciğer hastalığının diğer belirti ve semptomlarının yokluğunda, gizli kas hastalığına sahip olabileceği göz önünde tutulmalıdır, özellikle bebeklerde kas distrofinin klinik belirtileri hafif olabilir ya hiç saptanamayabilir, erken CK tespiti tanı için bir ipucu sağlayacak ve hepatik hasarlanmaya odaklanan kapsamlı ve invaziv araştırmaları en aza indirecektir. (27,28)

Piruvat kinaz, glukoz fosfat izomeraz, enolaz, karbonik anhidraz-III, laktat dehidrogenaz gibi kas enzimlerinde artış saptanabilir. (30)

Elektromyografide (EMG) kısa süreli, düşük amplitüdlü polifazik motor ünit potansiyelleri görülebilir, EMG tanı amaçlı kullanılmaz daha çok nörojenik süreçlerin ekartasyonu açısından faydalıdır. (31)

Kas biyopsisi tanı için rutin olarak önerilmez, seçilmiş vakalarda faydalı olabilir. (29) Işık mikroskopisi, dejenerasyon, rejenerasyon, izole opak hipertrofiye lifler ve değişken kas lifi boyutunu gösterir. İnflamatuar hücre infiltratları sitotoksik T hücreleri ve makrofajlardan oluşur, perimysium, endomysium ve perivasküler boşluklarda görülür. Diğer bir özellik dejeneratif liflerin bağ dokusu ve yağ dokusu ile aşamalı olarak değişmesidir. DMD'de distrofin immün boyama, sarkolemmanın anti distrofin antikoru ile belirgin ölçüde azalmış olan boyanmasını ya da hiç boyanmamasını gösterir. DMD'li erkek çocukların% 80'inde

distrofin ekspresyonu, liflerin% 1'inden daha azında görülür. BMD'de sarkolemmanın anti-distrofin antikoru ile kısmi boyanması görülür. Yüksek CK seviyelerine sahip semptomatik ve asemptomatik DMD taşıyıcılarının biyopsi örnekleri, distrofin immün boyama üzerinde karakteristik bir mozaik desen sergileyebilir. (35)

Moleküler Genetik Testler; Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile tanı konamayan olgulara Çoklu Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu (MLPA) ile analiz uygulanabilir. DMD/BMD tanısı, PCR yöntemiyle belirlenmekle birlikte, son yıllarda farklı moleküler yöntemler uygulanarak hem hastaların hem de taşıyıcıların tanısı konulabilmektedir. (36) Genin büyüklüğü tarihsel olarak tam moleküler tanı için bir zorluk ortaya koymuştur. DMD geni, X kromozomu üzerinde 2.4 milyon nükleotide yayılmış 79 ekzondan oluşan bilinen en büyük gendir. (29)

Bir veya daha fazla eksonda delesyon, DMD ve BMD mutasyonlarının yaklaşık% 65'ini oluşturur. (29,37,38) Uzun yıllar boyunca standart klinik test, çok sayıda primer seti kullanılarak yaklaşık 25 ekzonun varlığını kontrol eden ekonomik PCR testidir. (39-40) DMD lokusunda hemizigot mutasyonları olan erkeklerde yararlı olan bu test delesyonların yaklaşık %98'ini saptamaktadır fakat taşıyıcıların ve nokta mutasyonları olan hastaların saptanması için yeterli değildir. Genel klinik kullanımda çoklu ligasyona bağlı prob amplifikasyonu (MLPA) ve microarray yöntemleri, PCR testinden daha yararlıdır. (29,41,42,43,45)

Günümüzde, tanıda klinik olarak musküler distrofi düşünüldüğünde veya CK yüksekliği saptanmış olguda ilk şüphelenildiğinde başvurulacak birincil yöntem genetik analizdir. EMG ve kas biyopsisi rutin tanı yöntemleri değildir. Ancak arada kalınan vakalarda destekleyici tanı yöntemleri olarak kullanılabilir. (18,29,31)

2.2.3.2.4 Tanıdaki Güçlükler

DMD tanısı, X'e bağlı tam bir kesinliğe sahip aile öyküsü varlığında esasen klinik zeminlerde yapılabilir, ancak öykünün yokluğunda bile klasik klinik gidişin ortaya çıkma prevalansı çok yüksek güvenilirlikle tanıya izin verir. DMD kliniğinin klasik taklidi sarkoglikanopatilerin ciddi formlarını, otozomal resesif Limb Girdle kas distrofilerini içerir. Bu hastalıklar kalıtım paterni (kadınların etkilenmesine neden olur) haricinde DMD'den ayırt edilemeyebilirler. LGMD2I, FKRP genindeki mutasyonlar nedeniyle, kardiyomiyopati de dahil olmak üzere bir Duchenne veya Beckerlike fenotipe neden olabilir.(45,46,47)

Negatif DMD mutasyonel analizleri durumlarında, bu sendromlar sarkoglikan ekspresyonunun kas biyopsi karakterizasyonu ve a-distroglikan glikosilasyonu veya tüm bu

genlerin mutasyonel analizi (çeşitli teşhis sekans panellerinde mevcuttur) ile teşhis edilebilir. (47)

2.2.4 Distrofinopatilerde Taşıyıcılık

DMD tanılı olguların 2/3'ü, mutasyona uğramış genin taşıyıcı anneler ile aktarımı sonucu oluşur. 1/3 olguda yeni mutasyonlar saptanır. (48,49) Yeni mutasyonların saptanma oranının çok yüksek olması genin büyüklüğüyle ilişkilendirilmiştir. (49) DMD, erkek çocuklarda fatal seyrettiğinden, erkekler mutasyonları aktaramazlar ve taşıyıcı olmazlar. Hastalık grubu erkekleri daha çok etkilemekle birlikte klinik olarak farkedilebilir kas tutulumu olmasa da kadınlarda da değişik oranlarda tutulum saptanabilir. Özellikle kardiyolojik değerlendirmelerde DMD'de %41, BMD'de %27, dilate kardiyomyopati başta olmak üzere anomaliler saptanabilir. (51)

BMD'li erkeklerde klinik daha hafiftir fertilizasyon devam edebilir ve hastalıklı geni kız çocuklarına aktarabilirler. Tanı alan grubun büyük çoğunluğunu (%90), taşıyıcı anneden erkek çocuğa hastalıklı genin aktarımı ile meydana gelen olgular oluşturlar.

Ailede BMD ya da DMD tanısı alan birey varlığında prenatal testlerin yapılması önerilir. Nükleik asit analitik tekniklerindeki ilerleme, DMD ve BMD ailelerinde potansiyel kadın taşıyıcıların belirlenmesini büyük ölçüde kolaylaştırmış ve maliyetini düşürmüştür. Böylece, risk altındaki kadınların büyük çoğunluğu, nedensel mutasyonun doğrudan değerlendirilmesi ile teşhis edilebilir. Distrofin genindeki mutasyon üretiminin karmaşıklığı nedeniyle, genetik danışmanlık için risk değerlendirmesi bu durumlarda oldukça karmaşık olabilir.(50)

2.3 Duchenne Muskuler Distrofi ve Becker Muskuler Distrofi Hastalarında Takip

Olguların komorbiditeler ve hastalık ilişkili durumlar açısından yakın izlenmesi, solunum kaslarına olumsuz etkileyebilecek enfeksiyonlardan korunması, komorbid hastalıkların erken farkedilip, uygun tedavilerin başlanması gereklidir. (15,18,32)

Bu amaçla olguların;

- Motor güç ve motor fonksiyonlar
- Kardiyak fonksiyonlar
- Pulmoner fonksiyonlar
- Ortopedik morbiditeler
- Endokrinolojik, nutrisyonel, büyüme, kilo alımı

- Gastrointestinal bulgu ve semptomlar
- Nefrolojik bulgu ve semptomlar
- Psikiyatrik ve bilişsel bulgu ve semptomlar
- Aşılama uygunluğu
- Anestezi ve sedasyon yönetimi
- Ağrı yönetimi
- Eşlik edebilecek migren, astım, epilepsi ve steroid gibi kronik kullanılan tedavilerin yan etkileri, D vitamini eksiklikleri ve açısından izlemi gereklidir. (6,15,18,32)

2.3.1 Motor güç ve fonksiyon takipleri

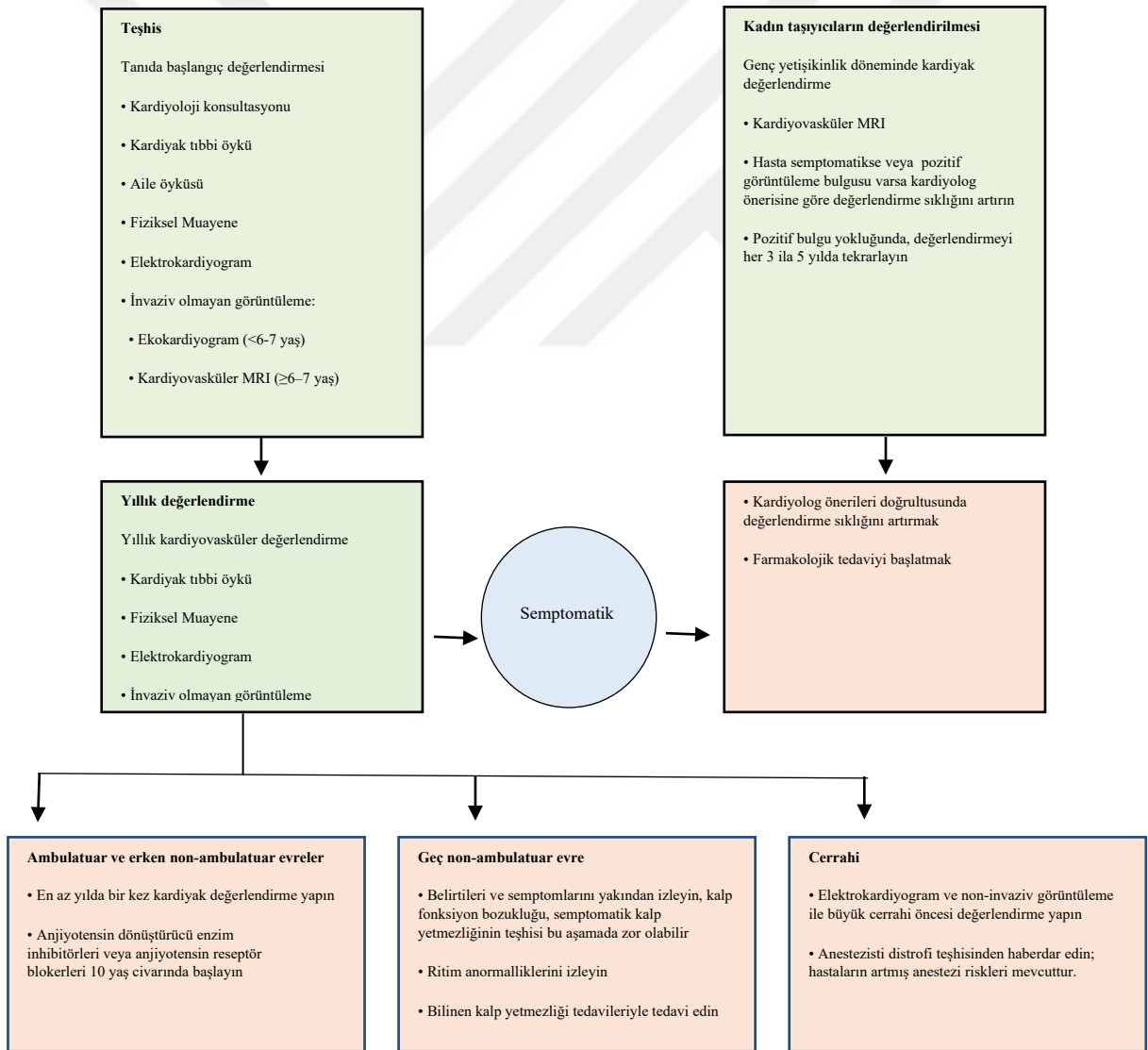
Motor Fonksiyon izlemi; progresif kas güçsüzlüğü ve kas erimesine neden olan bu hastalık grubunda; Gower's arazi bulgusu ve süresi, 6 dakika yürüme testi, North Star değerlendirmesi, üst ekstremité için Brooke skalası, alt ekstremité için Vignos skalası gibi ölçekler ile objektif olarak değerlendirilebilmektedir. (9,15,18,32,53)

Fizik Tedavi İzlemi; yürüme fonksiyonlarının kaybı postürün hızla bozulmasına neden olabilmektedir, solunum kaslarının zayıflığına ek olarak skolyozun gelişmesi tekrarlayan akciğer enfeksiyonları açısından önemlidir. Kas kitlesinin kaybına bağlı olarak gelişen kontraktürler ve pes ekinovarus gibi bulgular hastanın hayat kalitesini etkileyip bakımını zorlaştırdığından bu tedavi prosedürlerinin yeterli süreyle ve düzenli yapılması gereklidir. Kas gücü ve fonksiyonlarını koruma ve devamlılığını sağlamada steroid tedavisi ve fizyoterapi, en etkin yöntemlerdir. (15,18,32,52)

2.3.2 Kardiyovasküler sistem takipleri

Duchenne müsküler distrofi (DMD) hastalarında kardiyomiyopati, önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır, solunum desteğindeki gelişmeler ortalama yaşamı süresini artırdığından kardiyomiyopatinin önemi belirginleşmiştir. (54) Olguların yarısından çoğunda 18 yaşına geldiğinde kardiyak tutulum bulguları gelişmiş olmaktadır. Elektrokardiyografi (EKG) ile değerlendirmede V1 derivasyonunda artmış R/S amplitüdü, sol derivasyonlarda (V5-6) artmış QT görülebilmektedir, intraatrial ve interatrial iletim kusurları ile karşılaşılmaktadır. Ekokardiyografi (EKO) değerlendirilmelerinde de dinamik kalp kası değerlendirilmeleri yapılabilenkte, kardiyomiyopati varlığı, perikardiyal efüzyon, kardiyak tamponad ve myokardial inflamasyon vb. durumlar tespit edilebilmektedir. (55)

Olgularda kas tutulumundaki progresyon kardiyak etkilenme ile paralel değildir, motor bulguların olmaması kardiyak tutulumun olmadığı anlamına gelmez. EKO görüntüleme ile ejeksiyon fraksiyonu (EF) %55'in altına inen veya sol ventrikül dilatasyonu saptanan olgulara diüretik veya dijital başlanmakta, asemptomatik ventriküler dilatasyon progresyonunun yavaşlatılması için beta-bloker veya anjiyotensin reseptör blokörleri kullanılmaktadır. Kardiyak ilaçların profilaktik olarak kullanıldığı çalışmalarda tedavinin, sol ventrikül (LV) sistolik fonksiyonunun bozulmasını önlemediği, bunun yerine kardiyomyopatinin başlamasından sonra tipik olarak görülen LV sistolik fonksiyonundaki progresif düşüşün hafiflettiği saptanmıştır. (7) Olguların yılda en az bir kez bir kardiyak değerlendirme amaçlı izlenmeleri, kardiyak patoloji saptanır ise 6 ayda bir olacak şekilde takip sıklığının artırılması önerilmektedir. Kardiyak Manyetik Rezonans görüntüleme (MRI) güncel kılavuzlarda rutin olarak önerilmektedir. (18)



(18) Şekil 2: Kardiyovasküler takip algoritması

2.3.3 Solunum sistemi takipleri

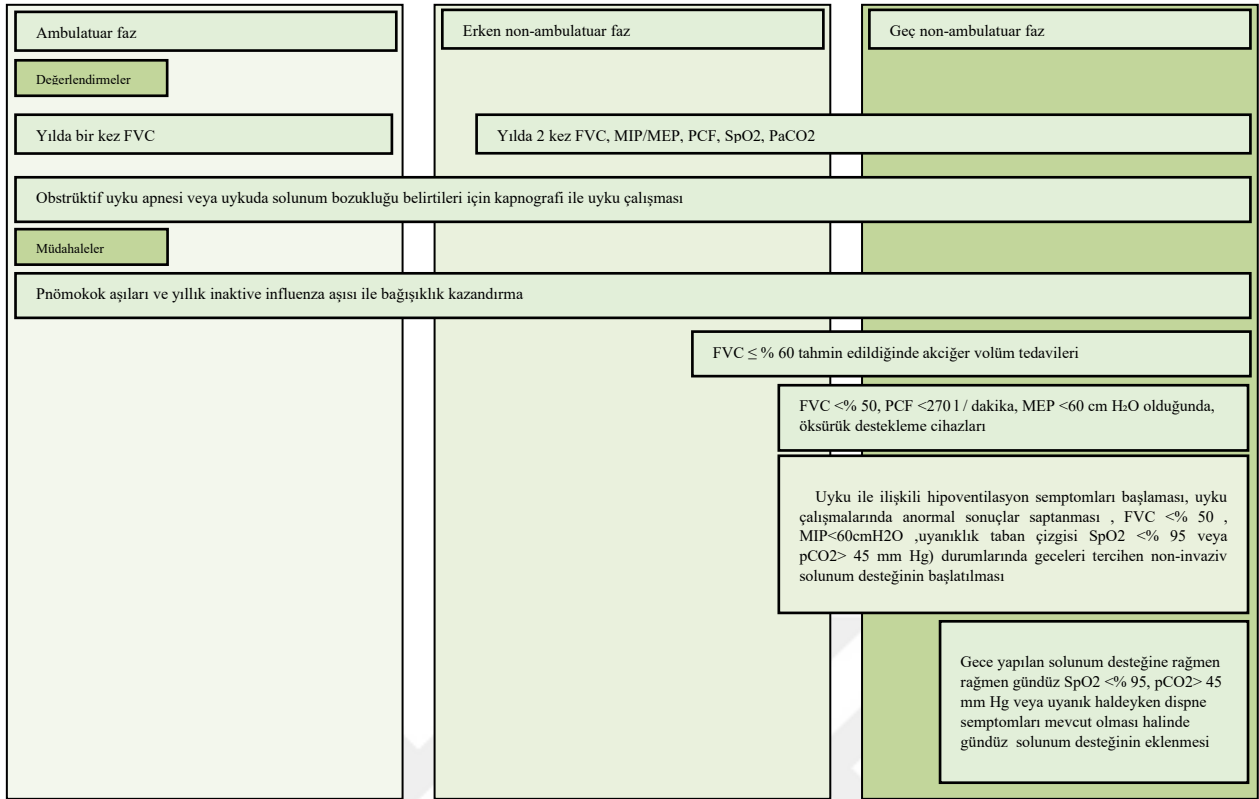
Progresif kas güçsüzlüğü ve kas erimesi solunum düz kaslarını da etkiler. Steroid ve idebenone tedavileri spirometrik parametreleri düzeltebilir, pulmoner fonksiyonların korunması ve akciğer hacminin sağlanmasına yönelik solunum fizyoterapisi uygulanır, bu tedaviler atelektazilerin gelişimini önleyebilir. Steroid tedavisi ve fizik tedavi ile skolyoz gelişimi ertelenebilir ise restriktif akciğer hastalığı da bir miktar önlenebilir. İleri dönemlerde öksürme destekleyici cihazlar, non invaziv mekanik ventilasyon (NIV) seçenekleri gündeme gelebilir. (8,18)

Solunumun iyileşmesini etkileyen başlıca yenilikler

- I) Spirometrik parametrelerin düşüş hızını önemli ölçüde azaltan kortikosteroidler ve idebenon ile olan farmakolojik müdahale;
- II) Atelektazi gelişmesini önleyen ve atelektazi oluşma hızını azaltmaya yardımcı olan akciğer fizyoterapisi;
- III) Skolyoz tedavisi ve skolyoz başlangıcını geciktirmek için kas inflamasyonunu / dejenerasyonunu azaltmak ve ambulasyonu uzatmak için kullanılan steroid tedavisi, restriktif akciğer paterninin olumsuz etkilerinin azaltılmasına ek katkısı;
- IV) Solunum yolu enfeksiyonlarını dolayısıyla akciğer enfeksiyonu riskini azaltan öksürük destekleyici cihazlar;
- V) Gece hipoventilasyonu, uykuda solunum bozukluğu ve nihayetinde solunum yetmezliğini tedavi etmek için gerekli olan non-invaziv mekanik ventilasyon olarak özetlenebilir.

Solunumsal açıdan olguların her vizitte uykuda solunum yetmezliği gelişimi açısından sabah baş ağrılarının sorgulanması, 1. dekadın sonunda solunum kaslarının etkilenmesi ve solunum desteğinin gerekli görülebilmesi dolayısıyla 9-10 yaşlarında ilk değerlendirme, tekerlekli sandalyeye geçiş yapıldıktan sonra ve/veya zorlu vital kapasite (FVC)'nin %80'in altına düşmesi durumunda ve/veya 12 yaşa ulaştıktan sonra yılda 2 kez solunum fonksiyon testleri ile izlem önerilmektedir.

Ayrıca solunum kaslarının yükünü arttırabilecek solunum yolu enfeksiyonlarından korunmak için olgulara eksik ise pnömokok aşılarını tamamlamaları ve yıllık influenza aşılarını yaptırmaları önerilmektedir.(8,18)



(18) Şekil 3: Solunum takipleri algoritması

2.3.4 Endokrinolojik takipler ve kemik sağlığına yaklaşım

Steroid tedavisi alan hastaların endokrinolojik takiplerinin yapılması gereklidir. Hastalarda cushingoid görünüm ve obezite gelişebilir, ebeveynlerde veya kardeşlerde obezite mevcutsa özellikle dikkatli olunmalıdır, steroid tedavisine başlanmadan önce diyet önerilerinde bulunulmalı ve iştah artışının görülebileceği yönünde bilgi verilmelidir, Bu önerilere rağmen bulguların artışı halinde alternatif steroid (deflazacort) düşünülmeli, sadece hastaya değil tüm aileye diyet konusunda uygun önerilerle müdahalede bulunulmalıdır. (15,18,32,58,59,60)

Hirsutizm ve akne bulguları gelişmesi halinde topikal preparatlar kullanılabilir, hastada emosyonel distres yaratmadığı müddetçe steroid tedavisinde değişiklik için acele edilmemelidir. (58)

Adrenal supresyon bulguları açısından dikkatli olunmalıdır. Ebeveynlere hastayla ilgilenecek tüm tıbbi personele çocuklarının steroid tedavisi altında olduğunu bildirmeleri ve steroid uyarı kartı taşımaları konusunda bilgilendirme yapılmalıdır. Steroid tedavisinin aniden durdurulmaması gerektiğinin bilindiğinden emin olunmalıdır.

Cerrahi veya majör hastalık için intravenöz stres-doz hidrokortizon veya metilprednizolon kullanılır, kabul edilen kesin tedavi stratejisi yoktur; anestezi veya endokrin konsültasyonu uygundur. (65) Güncel bazı uygulamalarda ise evde acil uygulama için (<2 yaş arası çocuklar için 50 mg; > 2 yaş arası çocuklar veya yetişkinler için 100 mg) intramuskuler uygulama yapılır. Günde 50-100 mg/m²'de hidrokortizon ile stres dozlaması, günde 12 mg/m²'den fazla prednizon veya deflazacort alan kişilerde şiddetli hastalık, büyük travma veya ameliyat durumunda da gerekebilir.(18)

Hipertansiyon görülebilir her vizitte boya göre tansiyon percentili tespit edilmelidir, Kan basıncı >% 99 percentil ise tuz alımını azaltılır, kilonun azaltılması düşünülür, önlemler yetersiz kaldığı takdirde olası ACE inhibitörü veya β -bloker ilaçları kullanılabilir. (15,18,32,64)

Glikoz intoleransı görülebilir, hasta poliüri ve polidipsi açısından sorgulanmalıdır, aralıklı üriner glikoz değerlendirmesi yapılmalı, pozitif üriner glikoz testi olması durumunda açlık kan glikozu veya postprandiyal kan glikozu düzeyleri değerlendirilmeli, yükseklik saptandığı takdirde çocuk endokrin hastalıkları görüşü alınmalıdır.(57)

Kemik yapısında demineralizasyon mevcuttur, artmış kırık riski görülür. Kırık öyküsü açısından dikkatli olunmalıdır ve kemik yoğunluğunu izlemek için yıllık kemik mineral dansitometresi (DEXA) takipleri yapılmalıdır.(10,18)

25-hidroksi D vitamini düzeyinin yıllık izlenmesi, konsantrasyonu (mevsimsel iklim yapısındaki bölgelerde ideal ölçüm zamanı kış sonudur) <32 nmol / L ise D3 vitamini ile takviye edilmesi uygundur. Diyetisyen kalsiyum ve D vitamini alımı değerlendirilmelidir. 25-hidroksi D vitamini konsantrasyonu 20-31 nmol / L için, günde iki kez 1000 uluslararası ünite (IU) oral yoldan, <20 nmol / L için, günde iki kez 2000 IU oral yoldan verilir.

Ağırlık taşıma aktiviteleri teşvik edilmelidir, D3 vitamini yanısıra multivitamin takviyeleri önerilebilir, Pamidronat gibi bisfosfonatlar gerekli durumlarda kullanılabilir. (15,18,32,64,66)

2.3.5 Ortopedik – spinal deformitelerin önlenmesi ve yönetimi

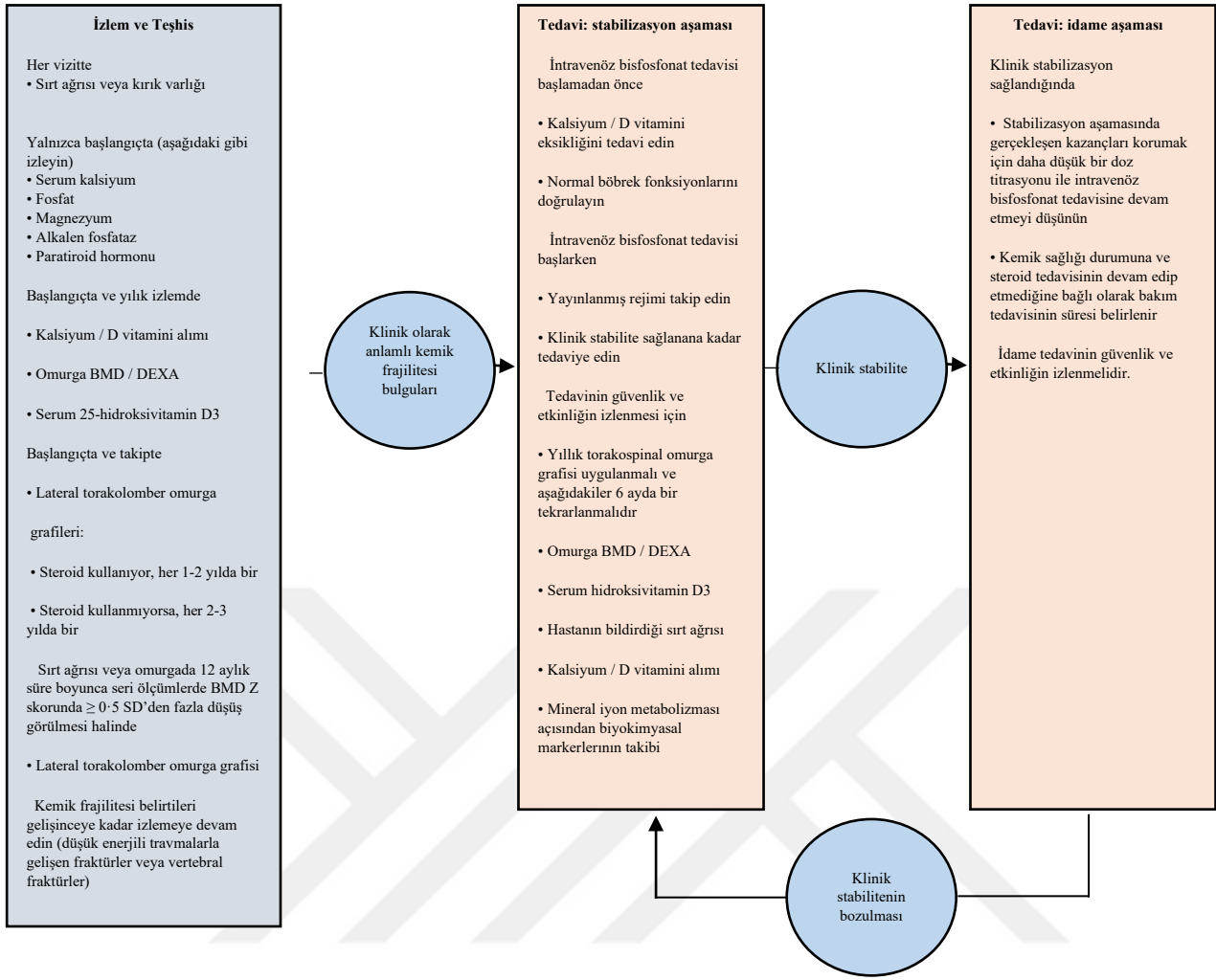
Progresif kas güçsüzlüğü ile seyreden ve yürüme yetisinin kaybı, skolyoz, üst ekstremitte fonksiyonlarının kaybına ve kas erimesine neden olan bir hastalıktır. Olgularda immobilizasyon gelişmesi ile kontraktürler artmakta, skolyoz gelişmesi de akciğer problemlerine zemin hazırlamaktadır. Olguların temel tedavi prensibi olan fizik tedavilerine devam edip, iskelet sistemi ilişkili morbiditeler açısından takipleri gereklidir. (10) Ortezler, alt ekstremitte kontraktürlerinin ilerlemesini önlemeye yardımcı olabilir, kullanımı önerilir. (67)

DMD hastalarında skolyoz gelişiminin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Ortak görüş, zayıf hareketliliğin ve artan kas güçsüzlüğünün gövdede değişikliklere ve nihayetinde ilerleyici bir çökme skolyozuna yol açtığı yönündedir. (15,18,32,68) DMD hastalarında skolyozun ilerlemesi hızlıdır ve yıllık 16 ° ile 24 ° arasında bir değişiklik görülebilir sıklıkla ergenlik büyümesinde en hızlı görülür. (69) Ambulasyonu mümkün olduğunca uzun süre sürdürmek skolyoz gelişme riskini azaltabilir ve uzun vadede skolyozun şiddetini azaltabilir, skolyoz geliştikten sonra cerrahi dışındaki tedavilerin faydası sınırlıdır. (70) Steroidlerle tedavi edilen hastalarda skolyoz gelişiminin ertelendiğini gösteren kanıtlar mevcuttur. (71)

Kontraktürler ve immobilizasyon da bu olgularda önemli bir kronik ağrı nedenidir, olguların bu açıdan sorgulanması ve ağrı tedavisinin planlanması gereklidir. (11) Kronik steroid kullanımının yan etkisi olarak ve altta yatan immobilizasyonun da etkisiyle olgularda kemik metabolizması bozulmaktadır. D vitamini ve kalsiyum desteği almaları gerekmektedir. (12)

DMD'de skolyoz için ne zaman cerrahi olarak müdahale edileceğine karar vermek zordur. Özünde, skolyozu en aza indirmek ve dengelemek için ameliyat yapılır. Bu, oturma pozisyonunu ve konforunu iyileştirmek, vertebra kırıklarını ve ilişkili ağrıları azaltmak ve solunum fonksiyonlarını mümkün olduğu kadar korumak için gereklidir. (72) Hastaların çoğunun ameliyat gerektirmesine rağmen hepsinin buna ihtiyaç duymadığını gösteren kaynaklar mevcuttur. (73) Bu hastalarda, bir risk tahmin sisteminin kullanılması, erken cerrahi müdahale veya müdahalenin ertelenmesi konusunda karar vermede yardımcı olabilir. (74)

Skolyozlarında hızlı ilerleme olan veya gelecekte solunum ve kalp fonksiyonlarında cerrahinin uygulanmasını engelleyebilecek durumların gelişebileceği öngörülen bazı hastalarda erken cerrahi gereklidir. Hızlı bozulma riski yüksek olanlarda, eğri 20 °'nin üzerine çıktığında cerrahi yapılması önerilmektedir. (75)



(18) Şekil4: Omurga ve kemik sağlığı takipleri algoritması

2.3.6 Nutrisyonel takipler, büyüme , kilo alımı takipleri

Büyüme geriliği açısından ergenliğin tamamlanmasına ya da hedef boya ulaşılmasına kadar 6 aylık aralarla boy ölçümü yapılmalıdır, hasta steroid kullanmıyor olsa bile muskuler distrofi hastaların çoğunda boy kısalığı eğilimi mevcuttur. (18,61,62,63) Gecikmiş puberte görülebilir, puberte açısından aile öyküsü sorgulanmalı, Tanner evrelemesi takibi yapılmalı, yaşa göre gerilik saptanması halinde çocuk endokrin değerlendirmesi yapılmalıdır, bu gibi durumlar açısından sürekli takipte olunmalı, şüphelenildiğinde çocuk endokrin değerlendirmesi düşünülmelidir.(15,18,32)

Ulusal persentil çizelgelerinde yaş için ağırlık veya yaş için vücut kitle indeksi olarak 10 ila 85. persentiller olarak tanımlanan iyi beslenme durumunu korumak önemlidir. Kötü beslenme potansiyel olarak hemen hemen her organ sistemi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir. (15,18,32) Az beslenme, malnutrisyon, fazla kilodan sakınmak tedavinin ana öğeleri olmalıdır.

Ağırlık takibine ek olarak ambulatuvar hastalarda boy ölçümü (her altı ayda bir) ,ambulatuvuar olmayan hastalarda kol açıklığı / segmental uzunluk takipleri yapılmalıdır.

Hastanın tanıyla birlikte diyetisyenle görüşmelerinin olması takipleri için önemli olup aşağıdaki durumlar halinde diyetin tekrar düzenlenmesi önemlidir. (76)

I) Glukokortikoidlerin başlangıç aşamasında

II) Hasta zayıfsa (<10. persentil)

III) Hasta aşırı kilolu olma riski altındaysa (85-95 percentil aralığında)

IV) Hasta fazla kiloluysa (> 85 percentil)

V) İstenmeyen kilo kaybı veya kazanımı olmuşsa

VI) Yetersiz kilo alımı olmuşsa

VII) Büyük ameliyat planlanıyorsa

VIII) Hasta kronik olarak kabızsa

IX) Disfaji varsa

2.3.7 Gastroenterolojik ve nefrolojik takipler

Kalori, protein, vitamin, mineral ve sıvı alımındaki eksikliklere ek olarak hastalar hem beslenme yetersizliği / yetersiz beslenme hem de farklı yaşlarda ve farklı koşullar altında fazla kilolu / obez olma riski altında olabilir.

Kabızlık ve gastroözofageal reflü, klinik uygulamada DMD'li çocuklarda görülen en yaygın iki gastrointestinal durumdur. (77,78) Daha sonraki aşamalarda, faringeal güçsüzlük, zayıf oral alım ile birlikte beslenme sorunlarına ve disfajiye yol açar. Bu durum ciddi kilo kaybına ve feeding ile beslenme ihtiyacına neden olabilir. (79) Kabızlık, tipik olarak daha büyük hastalarda veya post-op dönemlerde görülebilir. Artan sağkalım ile ventilatör kullanımına bağlı hava yutmaya bağlı mide ve bağırsak dilatasyonu veya daha nadiren gecikmiş mide boşalması ve ileus dahil olmak üzere başka komplikasyonlar bildirilmiştir. Durum ilerledikçe, aşağıdaki nedenlerden dolayı bir diyetisyen veya beslenme uzmanına, yutma / konuşma ve dil terapisti ve bir gastroenteroloğa erişim gereklidir:

I) Yetersiz-yanlış beslenme durumlarını, fazla kilo/obezite durumlarını önlemek ve iyi beslenme durumunun sürdürülmesi için iyi dengelenmiş, besleyici tam bir diyet sağlaması için rehberlik etmek

II) Aspirasyon ve kilo kaybını önlemek için yutma problemlerini (disfaji) izlemek ve tedavi etmek, gecikmiş konuşma ve dil problemlerini değerlendirmek ve tedavi etmek

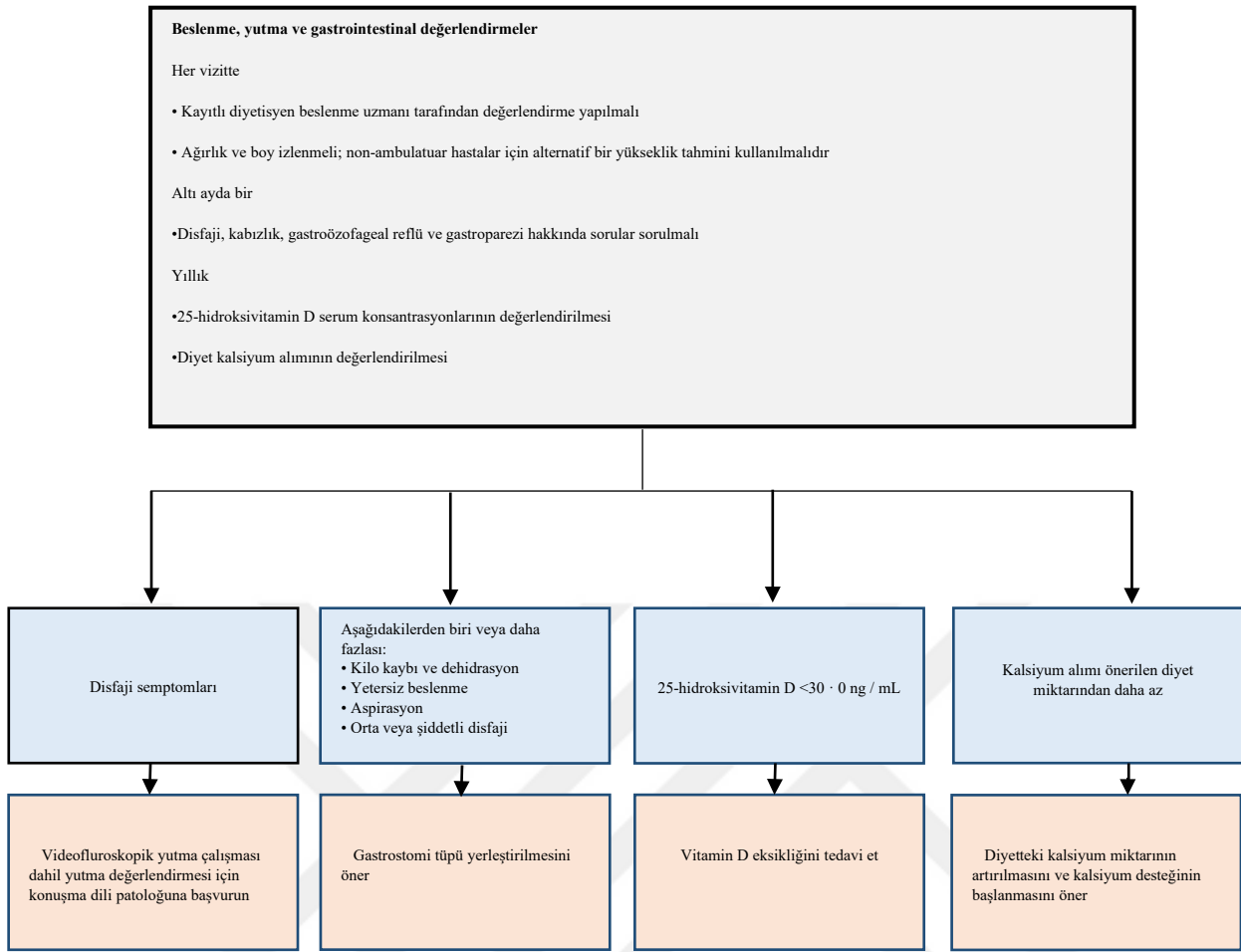
III) Kabızlık ve gastroözofageal reflü ile ilgili yaygın sorunları hem ilaç hem de ilaç dışı tedavilerle tedavi etmek. (18)

Hastanın akut kabızlığı veya fekaloid oluşumu varsa dışkı yumuşatıcılar, müshiller ve uyarıcılar gereklidir ve zaman zaman lavman kullanımı gerekebilir. Semptomlar devam ederse günlük magnezyum, laktuloz veya polietilen glikol gibi laksatiflerin kullanılması gerekir. Sürekli kabızlık durumunda, sıvı alımının yeterliliği belirlenmelidir. Fekal impaksiyon vakalarında sedasyon veya genel anestezi altında manuel / dijital diseksiyonun kesin bir yararı yoktur. Lavmanlar, dulcolax ve senna gibi uyarıcı müshiller ve dışkı yumuşatıcıları manuel ayırmayı düşünmeden önce denenebilir. Kronik veya şiddetli kabızlık için diyet lifi ile takviye, özellikle sıvı alımı artırılmazsa semptomları kötüleştirebilir. Gastroözofageal reflü tipik olarak proton-pompa inhibitörleri veya H2 reseptör antagonistleri ile prokinetik, sükralfat ve yardımcı terapiler olarak nötrleştirici antiasitler ile tedavi edilir. Yaygın uygulama, gastrit gibi komplikasyonları önlemek ve reflü özofajitini önlemek için kortikosteroid tedavisi veya oral bisfosfonat kullanan çocuklarda asit blokerleri reçete etmektir. Reflü düşündüren semptomları olan bir hasta için beslenme önerilerinde bulunulmalıdır. (18)

Diyetin protein içeriği yaşa göre farklılık gösterir: 4-13 yaş arası çocuklar için günlük 0.95 g / kg; 14-18 yaşları için günde 0,85 g / kg ; ve 19 yaş ve üstü erkekler için günde 0.80 g / kg önerilir.

Tavsiye edilen sıvı alımı (su içme dahil toplam içecekler) ağırlık veya yaşa dayalıdır. 1-10 kg arası çocuklar için 100 mL/kg sıvı alımı, 10-20 kg ağırlığındaki çocuklar için 10 kg'ın üzerindeki her kg için 1000 mL'ye ek olarak 50 mL/kg sıvı alımı, 20 kg'dan ağır çocuklar ve yetişkinler için 20 kg'dan fazla her kg için 1500 mL'ye ek olarak 20 mL./kg sıvı alımı önerilir. Yaşa bağlı olarak, sıvılar için günlük diyet referans alımı değerleri 4-8 yaş arası erkek ve kız çocukları için 1,2 L'dir (yaklaşık 5 bardak); 9-13 yaş arası erkekler için 1,8 L (yaklaşık 8 bardak); 14-18 yaş arasındaki erkekler için 2,6 L (yaklaşık 13 bardak); ve 19 yaş ve üstü erkekler için 3,0 L (yaklaşık 15 bardak). 'dir (18)

Hem düz kas disfonksiyonu hem kemik metabolizması bozuklukları ile ilişkili olarak renal taşlar ve CK yüksekliğine sekonder rabdomyoliz ile karşılaşılabilinmektedir. Egzersiz sonrasında idrarın anormal rengi sorgulanmalı, şikayetlerin varlığı durumunda idrar tetkikleri yapılmalı, kalıcı değişiklikler saptanırsa geniş renal değerlendirme testleri yapılmalıdır. (18)



(18) Şekil 5: Beslenme ve gastrointestinal sağlık takipleri algoritması

2.3.8 Psikiyatrik ve bilişsel takipler

Distrofin sadece kas hücrelerinde değil hipokampus, diensefalon gibi öğrenme ve bellek merkezlerindeki nöronlarda da eksprese edilir. (80) Bu olgularda hafif mental retardasyon, otistik spektrum bozukluğu bulguları, öğrenme ve bellek problemleri, dikkat eksikliği ve hiperaktivite, epilepsi normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. (85) Ayrıca ilerleyici, immobilizasyona neden olan kronik bir hastalığa sahip çocuklarda depresyon gibi morbiditelere de sık rastlanılmaktadır. Bu neden olguların tanı anından itibaren nöropsikiyatrik izlem altında olmaları, gerekirse özel ve destek eğitim ve/veya psikiyatrik tedaviler ile desteklenmeleri gereklidir (9,13,18).

Musküler distrofi tanısı olan bir hastanın ve ailesinin tıbbi bakımı, psikososyal iyilik halini desteklemeden tamamlanamamıştır. Birçok ebeveyn için, çocuklarının psikososyal sorunlarının neden olduğu stres, hastalığın fiziksel yönleriyle ilişkili stresi aşmaktadır. (81,82,83) Karşılaşılan psikososyal zorluklar, genel popülasyonda kullanılan etkili, kanıt

dayalı müdahalelerle tedavi edilmeli, önleme ve erken müdahaleye önem verilmelidir, çünkü bu potansiyel sonucu en üst düzeye çıkaracaktır. (84)

Psikososyal Değerlendirmeler

I) Duygusal Uyum/ Başa Çıkma

- Her klinik vizitte veya en az yılda bir kez duygusal durumun kısa bir şekilde taranması şiddetle tavsiye edilir
- Duygusal uyum taraması doğası gereği gayri resmi olabilir ve kapsamlı bir değerlendirme gerektirmez
- Kısa standart derecelendirme ölçeklerinin kullanımı yardımcı olabilir
- Bir sosyal hizmet uzmanı veya bu alanda yeterli eğitimi olan diğer klinik personeli (örneğin, hekim, hemşire) tarafından yapılabilir.

II) Nörokognitif Durum

- Tanısal zamanda veya örgün okula başlamadan önce kapsamlı gelişimsel (≤ 4 yaş arası çocuklar) veya nöropsikolojik (≥ 5 yaş arası çocuklar) değerlendirmesi önerilir
- Standart performans dayalı testler ve ebeveyn / hasta derecelendirme ölçekleri kullanılmalıdır.
- Nöropsikolog veya tıbbi koşullar bağlamında beyin işleyişi ve gelişimi konusunda uzman bir profesyonel tarafından yapılmalıdır.

III) Konuşma ve Dil

Konuşma ve dil terapisi hizmetleri için değerlendirme aşağıdakiler için gereklidir:

- Konuşma ve / veya dil gelişiminde şüpheli gecikme ile başvuran küçük çocuklar
- İşlevsel iletişim yeteneğinin kaybı veya bozulması ile başvuran daha büyük çocuklar

IV) Otizm Spektrum Bozuklukları

- Dil gecikmeleri, kısıtlı veya tekrarlayan davranış örüntüleri veya sosyal işlevsellikte eksiklikler olduğundan şüphelenilen DMD'li çocuklarda tarama yapılması gereklidir.
- Pozitif taramadan sonra veya devam eden endişeler varsa otizm spektrum bozukluğunun kapsamlı değerlendirilmesi ve yönetimi için deneyimli bir uzmana başvurmalıdır.

V)Sosyal İşlev

- Bakıcıların ve ailenin bir sosyal hizmetler uzmanı tarafından değerlendirilmesi gereklidir

Müdahaleler kişiye bağlı olacaktır, ancak geniş bir ihtiyaç yelpazesini karşılamak için mevcut olmalıdır. Hasta / aile psikososyal sağlığı için hayati öneme sahip olan, aileler için bir iletişim noktası olabilecek ve nöromüsküler bozukluklarda ailenin bilgi ihtiyaçlarını karşılayabilecek yeterli bilgi ve altyapıya sahip olan bir bakım koordinatörü atanmalıdır.

Psikoterapi

- I) Ebeveyn yönetimi eğitimi: davranışların dışsallaştırılması için önerilir (örneğin, uygunsuzluk / yıkıcı davranışlar ve ebeveyn-çocuk çatışması)
- II) Bireysel terapi: davranışların içselleştirilmesi için önerilir (örn. Düşük benlik saygısı ve depresyon, anksiyete ve obsesif kompulsif bozukluk, uyum ve başa çıkma zorlukları)
- III) Grup terapisi: sosyal beceri eksiklikleri için önerilir
- IV) Aile terapisi: uyum ve başa çıkma zorlukları ve ebeveyn-çocuk çatışması için önerilir
- V) Uygulamalı davranış analizi: otizmle ilgili belirli davranışlar için önerilir

Farmakolojik Tedaviler

- I) Depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk için seçici serotonin geri alım inhibitörleri
- II) Saldırganlık, öfke / duygusal düzensizlik için duygudurum düzenleyicileri
- III) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu için uyarıcılar

Sosyal Etkileşim Önlemleri

- I) Okul personeli arasında DMD farkındalığının ve bilgisinin artırılması
- II) DMD hakkında akran eğitimi
- III) Sosyal beceri eğitimi (bu alandaki eksikliklerin giderilmesi için gerektiği şekilde)
- IV) Değiştirilmiş / uyarlanmış sporlar, yaz kampları ve gençlik grupları / programları
- V) Sanat grupları, binicilik ve su terapileri, hizmet köpeklerinin kullanımı, doğa programları ve internet / sohbet odaları, diğerleri.

VI) Hastanın bağımsızlığını ve kendini savunmasını teşvik etmek.

(18,84)

2.3.9 Bağışıklama yönetimi

Hastaların steroid kullanımı ve kas gücündeki kayıplar dolayısıyla enfeksiyonlar açısından artmış riski mevcuttur. Özellikle efektif öksürük kaybedildiğinde alt solunum yolu enfeksiyonlarında artış görülür. Çoğu hastanın, viral bir solunum yolu enfeksiyonu uzamış öksürüğe veya pnömoni kliniğine neden olana kadar artık etkili bir öksürüğe sahip olmadığı farkedilmez. (86) Hastaların rutin çocukluk çağı aşılama programının tamamlandığından ve programın 23 valentli pnömokok ve influenza aşılarını içerdiğinden emin olunması gereklidir.

Her durumda, önerilen ulusal bağışıklama programı tamamlanmalı ve steroid başlamadan önce varicella bağışıklığı kazandırılmalıdır. 23 valentli pnömokok aşısı 2 yaş üstü hastalarda, üç valentli inaktif influenza aşısı 6 ay üstündeki hastalarda endikedir. Bu iki aşı da canlı aşı değildir, bu nedenle glukokortikoidlerle tedavi edilen hastalara uygulanabilir, ancak aşılama bağışıklık yanıtı azalabilir. (18,86)

2.3.10 Ağrı yönetimi

Tarihsel olarak, ağrı DMD'nin semptom tezahürünün önemli bir parçası olarak düşünülmemiştir fakat giderek artan sayıda çalışma, kronik ağrının nöromüsküler hastalıkları olan insanlar için ortak bir semptom olduğunu göstermektedir. (87,88,89) Kronik ağrı, hastaların veya doktorların birincil endişesi olmasa da yaygın olabilir. Bazı durumlarda, ağrı, işlev ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz sonuçları olan önde gelen sorun olabilir. Ağrı “gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili olan veya bu tür terimlerle tarif edilen hoş olmayan bir duyuşal ve duygusal deneyim” olarak tanımlanır. NMD'de ağrı nedenleri, kas aşırı kullanımı, şiddetli kontraktürler, vertebral kırıklar (osteoporozun neden olduğu) ve / veya ortopedik prosedürler nedeniyle çok faktörlüdür. (87,88,89,90)

Etkili ağrı yönetimi, nedenin doğru bir şekilde belirlenmesini gerektirir. Ağrıya yönelik müdahaleler fizik tedavi, postural düzeltme, uygun ve bireyselleştirilmiş ortezler, tekerlekli sandalye ve yatak geliştirmeleri ve farmakolojik yaklaşımları (örn. Kas gevşeticiler ve anti-inflamatuar ilaçlar) içerir.

Zaman zaman inatçı ağrı için ortopedik müdahaleler endike olabilir. Sırt ağrısı, özellikle glukokortikoid tedavisi alan hastalarda, vertebral kırıklar için dikkatli bir araştırmanın yapılmasını gerekli kılar; bu tür kırıklar bisfosfonat tedavisine ve / veya kalsitonine iyi yanıt verir. (18,91,92)

2.3.11 Anestezi yönetimi

Anestezi ve sedasyon işlemleri; bu hastalık grubunda özellikle dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Muskuler distrofilere suksinilkolin ve halotan, volatil anesteziklerin kullanımı malign hipertermi (MH) riskini arttırmaktadır, bu durum ölümcül olabilen nadir bir farmakogenetik sendromdur, Sarkoplazmik retikulumdan, miyoplazmik kalsiyumun anormal yüksek salınımı vardır. Asidoz, hiperkarbi, hipertermi, kas rijiditesi, rabdomiyoliz miyoglobüri ile karakterize klinik tablo ile seyreder. (94,95,96). Çoğu vaka volatil anesteziklerin veya depolarize edici kas gevşeticilerin uygulanmasıyla tetiklenir. (93)

Malign hipertermi tedavisinin temeli tetikleyici ajanın hemen kesilmesi, oksijenasyon, asidoz ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, mekanik soğutma ve dantrolen uygulamasıdır. Güncel kılavuzlara göre dantrolen uygulaması MH krizi tedavisinin önemli bir parçasıdır. (97) Hızlı seyreden ve ciddi metabolik ve biyokimyasal bozuklukları olan hastalarda dantrolen uygulaması ile daha sonra bu bozuklukların hızlı bir şekilde tersine dönmesi MH'yi kuvvetle düşündürür. (98,99)

Dantrolen dozu başlangıç dozu 2.5 mg/kg uygulanır ve bu doz gerektiğinde tekrar edilir. Hastada taşikardi ve hiperkarbi düzelinceye kadar maksimum doz 10 mg/kg'a titre edilebilir. (97) Etki mekanizması sarkoplazmik retikulumun içine kalsiyum iyonlarının geri alımını artırmadan, sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımının inhibisyonuna dayanır. (100)

İşlem sırasında malign hipertermi erken farkedilmez ve uygun tedavi protokolü uygulanmaz ise hastanın kaybedilmesine neden olabilir. Ailelerin bu konuda özellikle bilgilendirilmesi, takip edildiği merkezler dışında anestezi ve sedasyon ihtiyacı doğduğu zaman hastalık hakkında yeterli bilginin verilebilmesi gereklidir. (14,93)

2.4 Duchenne Muskuler Distrofi Hastalarında Tedavi Yöntemleri

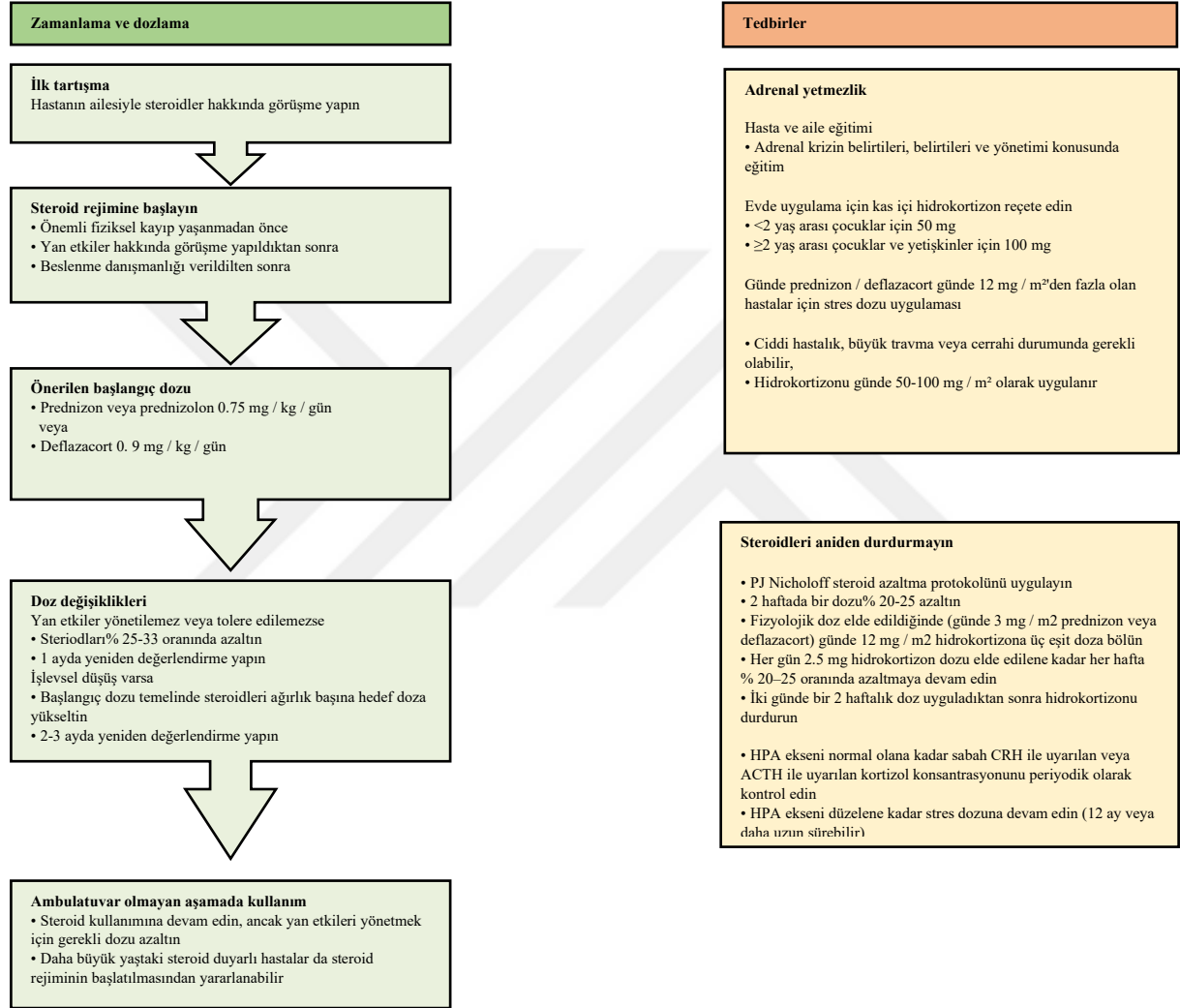
Günümüzde genetik alandaki gelişmeler sayesinde altta yatan mutasyonun tipine göre eteplirsen (ekzon 51 atlatma tedavisi), ataluren (nokta mutasyonlarında) gibi tedaviler mevcut olup, hastaların büyük bir kısmı için temel tedavi fizik tedavi ve rehabilitasyon ile kastaki inflamasyon ve fibrozis ilişkili hasarı azaltmaya yönelik kortikosteroid tedavisidir. (4,5,18)

Fizik tedavilerini düzenli bir şekilde uygulamaları motor fonksiyonların korunması açısından gereklidir. Kortikosteroid tedavisinin de kastaki dejenerasyonu geri döndürmediği ancak bir miktar yavaşlattığı, kardiyak fonksiyonlar ve solunum kasları üzerine olumlu etkisi olduğu, beraberinde skolyoz gelişimini de ikincil olarak bir miktar yavaşlattığı gösterilmiştir (5). Tavsiye edilen iki ana ajan prednizon ve deflazacort'tur;

Prednizon 0.75 mg/kg/gün ya da 10 mg/kg/hafta dozunda kullanılır.

Deflazacort 0.9 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Bir prednisone derivativesidir.

1.3 mg deflazacortun etkisi yaklaşık 0.9 mg prednisone'a eşittir. Tedavi protokolleri birbirinden farklı olup eski protokollerde 10 gün aktif tedavi 10 gün tedavisiz dönem öncelikli tercih edilen yöntemken, günümüzde her gün aktif tedavi uygulanan protokol uygulanmaktadır. PPI kullanımı gerekebilir. (15,32,18)



(18) Şekil 6: Steroid kullanım ve izlem algoritması

3.MATERYAL VE METOD

3.1 Olguların Seçimi

Çocuk nöroloji polikliniğimizde 0-20 yaş arasında iken Duchenne Muskuler Distrofi ve Becker Muskuler Distrofi tanısı alan 78 olgunun bilgilerine erişmek için DEÜTF hastane sisteminde (Probel) ve bölüm dosyalarında bulunan telefon numaraları vasıtasıyla ailelere ulaşıldı. Toplamda 16 olgunun ailesine ulaşılamadı ya da aile bilgi vermeyi kabul etmedi. Ulaşılabilen 62 olgudan 61'inin verileri doğrulandı ve ailesine anket uygulaması yapıldı. Veriler retrospektif olarak incelendi ve değerlendirildi. Bir olgunun anket sonuçlarıyla hastane sistemleri üzerindeki izlemleri arasında uyumsuzluk saptandığından çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma 01.01.2008-01.05.2017 tarihleri arasında takip ve tetkikleri yapılmış olan olguları kapsamaktadır.

3.2 İzlemin Değerlendirilmesi

Olguların izlemi, kendilerine ait dosyaları, DEÜTF hastane sistemi üzerinde görülen kontrollere geliş tarihleri, başvuru yaptıkları birimler ve laboratuvar sonuçları incelenerek doğrulandı. Anket uygulamasından alınan bilgiler mevcut verilerle karşılaştırıldı.

3.3 Anket Oluşturma ve Uygulama

Literatür taraması ve kabul görmüş güncel uygulamaların incelenmesi yapılarak musküler distrofi hastalarının optimal takip kriterleri belirlendi. Olguların takiplerinin uygunluğunun değerlendirilmesi ve aile bilgi düzeyinin saptanması için 60 parametreden oluşan anket formu oluşturuldu. Anket parametreleri aşağıda belirtilmiştir.

-Demografik bilgiler, adres ve iletişim numarası:

(Verilerin eksiksiz ve doğru olması amacıyla görüşülen ebeveynden teyit alındı.)

-Son boy ve kilo:

(Güncel kayıtlardan, hastane sistemleri ve hasta dosyalarından doğrulandı, WHO standartlarına göre percentil eğrilerindeki konumlar saptandı.)

-Semptomların başlangıç yaşı:

-Hastalığın başlangıç bulguları:

-Motor fonksiyon testlerinin uygulanma durumu ve aile bilgisi:

-Kardiyak testler ve medikasyon takipleri ve aile bilgisi:

EKG uygulanma sıklığı:

EKO uygulanma sıklığı:

Kardiyak MRI uygulanma sıklığı:

Kardiyak medikasyon durumu:

-Solunum fonksiyon testlerinin yapılma sıklığı ve aile bilgisi:

Non invaziv mekanik ventilasyon desteği durumu:

Non invaziv mekanik ventilasyon desteği süresi:

-Fizik tedavi uygulanma durumu ve aile bilgisi:

Profesyonel fizik tedavi uygulanma durumu:

Evde fizik tedavi uygulanma durumu:

-Ailelerin endokrinolojik aciller hakkında bilgilendirilme durumu, ailenin elinde hidrokortizon preparatının mevcudiyeti:

-Ortopedik komplikasyon varlığı, ortez kullanım durumu, ortopedik operasyon öyküsü, skolyoz gelişimi, ortopedik komplikasyonlar hakkında aile bilgisi:

-Kemik sağlığı takipleri

Ca, P ALP ve D vitamini takipleri:

Yıllık DEXA testi uygulanma durumu:

Kırık öyküsü:

-Beslenme durumu değerlendirmesi takipleri

Diyetisyenle görüşme:

Vücut ağırlığı ve boy takibi yapılma durumu:

-Gastroenterolojik patolojik bulguların değerlendirilmesi

Gastroparezi, GERD, konstipasyon açısından semptomların takibi ve aile bilgisi durumu:

Medikasyon:

-İmmünizasyon uygunluk durumu ve aile bilgisi

Çocukluk çağı aşıları:

Yıllık influenza aşısı:

Pnömonokok aşısı:

-CK düzeyi takibi:

-EMG uygulanması:

-Kas biyopsisi yapılma durumu:

-Genetik mutasyon analiz durumu:

-Ailenin genetik danışma alma durumu:

Taşıyıcıların taranma durumu:

Varsa mevcut taşıyıcılar:

-Anestezi ve sedasyon açısından aile bireylerinin bilgilendirilmesi yapılma durumu:

-Kortikosteroid Tedavisi:

Başlangıç dozu uygunluk durumu:

Başlangıç yaşı:

Doz uygunluğu ve güncellenme durumu:

Ailenin tedavi protokolü değişikliği hakkında bilgilendirilme durumu:

Steroide bağlı morbidite açısından bilgilendirilme durumu:

Steroidin yan etkilerinden kağınmak açısından gerekli diyet önlemlerinin alınma durumu:

PPI ya da antiasit tedavi kullanım durumu:

-Ağrı kontrolü bilgisi:

Medikasyon:

-Psikiyatrik ve bilişsel değerlendirilme durumu ve aile bilgisi

Medikasyon:

-Eşlik eden diğer hastalıklar:

Bu hastalıklarla ilişkili aldığı tedaviler ve süreleri:

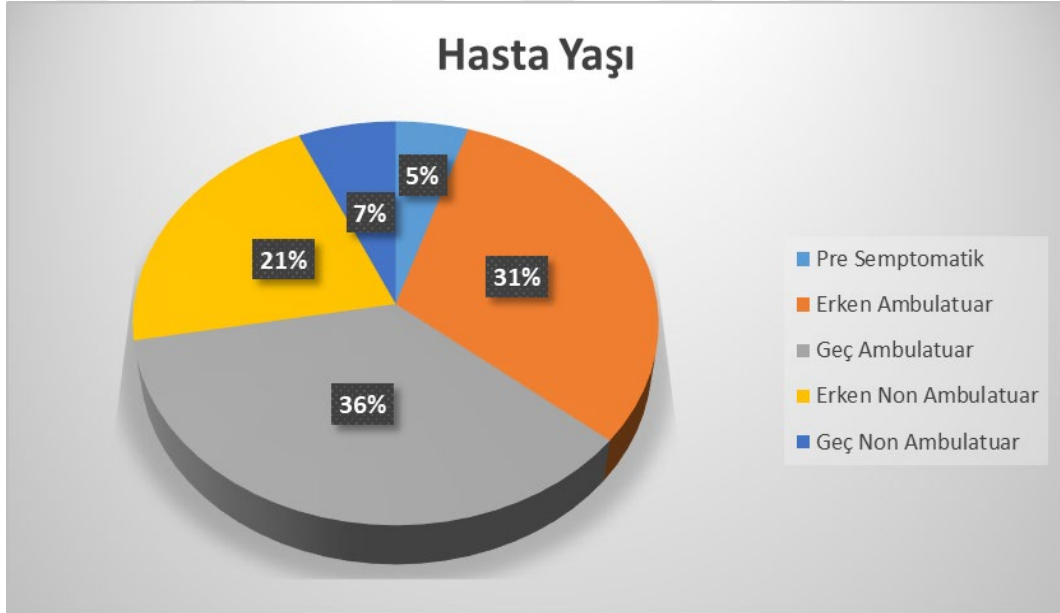
Anketlerden elde edilen verilerin doğrulanması için hastane sistemlerindeki verilere ulaşıldı. Olguların verilerine ulaşmak için DEÜTF Hastanesi Çocuk Nörolojisi Polikliniği hasta dosyaları ve hastanenin hasta bilgi sistemi (Probel) kayıtları, Dokuz Eylül Üniversitesi Etik kurulu ve Başhekimliğinden izin ile Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi sistemlerinden incelendi. Çalışma için “Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul” onayı alındı. (Girişimsel Olmayan Etik Kurul; Karar no:2017/21-56; Tarih:07.09.2020).

Olguların verileri SPSS 24 programı üzerinden analiz edildi, frekans ve yüzdeler olarak bilgiler tablolar haline getirildi. Ayrıca programın karşılaştırma özelliği kullanılarak çapraz tablolar oluşturularak olguların mevcut semptom, bulgu, takip uygunluğu, ailelerin bilgi düzeyi açısından değerlendirildiği kesitsel betimleyici sonuçlar elde edildi.

4.BULGULAR

Çalışmada değerlendirilen 61 olgunun %100'ünün erkek cinsiyette olduğu, ortalama yaşlarının 8,93 yaş (en küçük 8 ay, en büyük 20 yaş) olduğu ve ortalama tanı yaşının 3,27 yaş (en küçük 8 ay, en büyük 10 yaş) olduğu saptanmıştır. En sık tanı alınan evrenin erken ambulator evre olduğu saptanmıştır. Olguların %73,8'i (n:45) DMD, %26,2'si (n:16) BMD tanısı almıştır.

Olguların yaşlarına göre evreleri incelendiğinde, %4,9'unun presemptomatik evrede (n:3), %31,2'sinin erken ambulator evrede (n:19), %36,1'inin geç ambulator evrede (n:22), %21,3'ünün erken non-ambulator evrede (n:13) ve %6,6'sının geç non ambulator evrede (n:4) olduğu saptanmıştır. Analize dahil olan olguların çoğunluğunun geç ambulator ve erken ambulator evrede bulunduğu saptanmıştır. (Şekil 7)



Şekil 7: Evrelere göre dağılım

Başlangıç bulgularına bakıldığında, en sık görülen hastalık başlangıç bulgusunun %26,7 ile KCFT yüksekliği (n:30) olduğu, onu takip eden başlangıç bulgusunun %20,5 ile (n:23) asemptomatik olgulardaki inisidental bulgular olduğu saptanmıştır. En az görülen başlangıç bulgularının ise sırasıyla %0,8 ile parmak ucunda yürüme (n:1), %0,8 ile zihinsel gerilik (n:1), %0,8 ile nöbet geçirme (n:1) ve %0,8 ile (n:1) patolojik kırık olduğu saptanmıştır. (Tablo 1)

<i>Hastalık Başlangıç Bulguları</i>	<i>F</i>	<i>%</i>
KCFT Yüksekliği	30	26,7
Aseptomatik Tanı	23	20,5
Yürümede Gecikme	18	16
Merdiven Çıkamama	13	11,6
Sık Düşmeler	11	9,8
Çabuk Yorulma	5	4,46
Konuşmada Gecikme	3	2,6
Kilo Alamama	3	2,6
CK Yüksekliği	2	1,7
Parmak Ucunda Yürüme	1	0,8
Zihinsel Gerilik	1	0,8
Nöbet Geçirme	1	0,8
Patolojik Kırık	1	0,8
Toplam	112	100,0

Tablo 1: Hastalık başlangıç bulguları

Nutrisyonel Değerlendirme

Olguların kilo percentillerine bakıldığında %18'inin (n:11) yetersiz, %78,6'sının (n:48) normal, %3,3'ünün (n:2) yüksek aralıkta olduğu saptanmıştır. Evrelere göre bakıldığında, presemptomatik evredeki olguların %100'ünün (n:3) kilo percentillerinin normal aralıkta olduğu görülmektedir. Erken ambulator evredeki olguların %21,1'inin (n:4) kilo percentillerinin yetersiz düzeyde olduğu, %5,3'ünün (n:1) yüksek olduğu ve %73,3'ünün (n:14) normal düzeyde olduğu görülmektedir. Geç ambulator evredeki olguların %4,5'inin (n:1) kilo percentilinin yetersiz olduğu, %4,5'inin (n:1) yüksek olduğu, %90,9'unun (n:20) ise normal aralıkta olduğu görülmektedir. Erken non ambulator evredeki olguların %38,5'inin (n:5) kilo percentillerinin yetersiz olduğu görülürken, %61,5'inin (n:8) normal olduğu bulgusuna ulaşılmıştır. Geç non ambulator evredeki toplam dört olgunun %25'inin (n:1) kilo percentili yetersiz iken %75'inin (n:3) normal aralıkta olduğu saptanmıştır..

Olguların boy percentillerine bakıldığında %44,2'sinin (n:27) yetersiz , %49,1'inin (n:30) normal, %6,6'sının (n:4) yüksek aralıkta olduğu saptanmıştır. Evrelere göre bakıldığında presemptomatik evredeki olguların %100'ünün (n:3) boy percentillerinin normal aralıkta olduğu görülmektedir. Erken ambulator evredeki olguların %47,4'ünün (n:9) boy percentillerinin yetersiz olduğu, %10,5'inin (n:2) yüksek olduğu ve %42,1'inin (n:8) normal olduğu saptanmıştır. Geç ambulator evredeki olguların %40,9'unun (n:9) boy percentillerinin yetersiz olduğu görülürken, %59,1'inin (n:13) boy percentillerinin normal olduğu saptanmıştır. Erken non ambulator evredeki olguların %53,5'inin (n:7) boy percentillerinin yetersiz olduğu %30,8'inin (n:4) normal olduğu ve %15,4'ünün (n:2) boy percentillerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Son olarak geç non ambulator evredeki olguların %50'sinin (n:2) boy percentilleri yetersiz iken diğer %50'sinin (n:2) normal olduğu saptanmıştır.

Zamanlı Motor Fonksiyon Testleri

Olguların %55,7'sinin (n:34) MF testleri uygun şekilde yapılmaktadır. Tüm olguların ailelerinin MF testlerinin gerekliliği hakkındaki bilgi mevcudiyeti durumu değerlendirildiğinde ailelerin %60,7'sinin (n:37) yeterli bilgi sahibi olmadığı saptanmıştır. Presemptomatik evredeki olguların %33,3'ünün (n:1) MF testlerini yaptırırken %66,7'sinin (n:2) testleri yaptırmadığı, erken ambulator evredeki olguların %52,6'sının (n:10) MF testlerini yaptırırken, %47,4'ünün (n:9) MF testlerini yaptırmadığı, geç ambulator evredeki olguların %68,2'sinin (n:15) testleri yaptırırken, %31,8'inin (n:7) testleri yaptırmadığı, erken non ambulator evredeki olguların %46,2'sinin (n:6) testleri yaptırırken %53,8'inin (n:7) testleri yaptırmadığı ve son olarak geç non ambulator evredeki olguların sadece %50'sinin (n:2) MF testlerini yaptırırken diğer %50'sinin (n:2) yaptırmadığı saptanmıştır.

Kardiyak Değerlendirme

Kardiyak değerlendirme testlerinin uygulanma durumu, kardiyak medikasyon kullanma durumu ve testlerin gerekliliği hakkındaki aile bilgisi durumu değerlendirildiğinde; testlerin gerekliliği hakkındaki aile bilgisi mevcudiyeti %29,5 (n:18) oranında kalmıştır. Kardiyak destek tedavisi kullanma oranı %5 (n:2) olarak saptanmıştır. Tüm evrelerde EKG takiplerinin ağırlıklı olarak (%64.5) (n:41) yetersiz düzeyde yapıldığı, EKO takiplerinin geç ambulator evreden itibaren %87,2 ile (39 olgu içerisinde n:34) yetersiz düzeyde olduğu, hiçbir olguya kardiyak MR uygulanmadığı, erken non ambulator evredeki bir olgu ve geç non ambulator evredeki bir olgu olmak üzere toplam iki olgu dışında hiçbir olgunun yeterli sıklıkta değerlendirilmediği ve kardiyak destek tedavisi almadığı saptanmıştır. Geç ambulator evre, erken non ambulator evre ve geç non ambulator evredeki toplam 39 olgunun ikisinin kardiyak destek tedavisi aldığı saptanmıştır. (Bu iki olgunun izlem sıklığı yeterlidir.) (Tablo 2)

Kardiyak Testlerin Gerekliliği Hakkında Aile Bilgisi	Mevcudiyet Durumu					
	Var		Yok		Toplam	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
<i>Olgular</i>	18	29,5	43	70,5	61	100,0

Evre	EKG		EKO		Kardiyak MR	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Preseptomatik	Yılda 2	1	33,3	Yılda 2	0	0,0
	Yılda 1	2	66,7	Yılda 1	3	100,0
	Çekilmiyor	0	0,0	Çekilmiyor	0	0,0
	Toplam	3	100,0	Toplam	3	100,0
Erken Ambulator	Yılda 2	6	31,6	Yılda 2	5	26,3
	Yılda 1	12	63,2	Yılda 1	13	68,4
	Çekilmiyor	1	5,3	Çekilmiyor	1	5,3
	Toplam	19	100,0	Toplam	19	100,0
Geç Ambulator	Yılda 2	7	31,8	Yılda 2	3	13,6
	Yılda 1	10	45,5	Yılda 1	13	59,1
	Çekilmiyor	5	22,7	Çekilmiyor	6	27,3
	Toplam	22	100,0	Toplam	22	100,0
Erken Non Ambulator	Yılda 2	4	30,8	Yılda 2	2	15,4
	Yılda 1	6	46,2	Yılda 1	9	69,2
	Çekilmiyor	3	23,1	Çekilmiyor	2	15,4
	Toplam	13	100,0	Toplam	13	100,0
Geç Non Ambulator	Yılda 2	3	75,0	Yılda 2	0	0,0
	Yılda 1	1	25,0	Yılda 1	4	100,0
	Çekilmiyor	0	0,0	Çekilmiyor	0	0,0
	Toplam	4	100,0	Toplam	4	100,0

<i>Evre</i>	Kardiyak Medikasyon	F	%	Toplamlı %
<i>Preemptomatik</i>	Alıyor	0	0,0	
	Almıyor	3	100,0	100,0
	Toplam	3	100,0	
<i>Erken Ambulatuvar</i>	Alıyor	0	0	
	Almıyor	19	100,0	100,0
	Toplam	19	100,0	
<i>Geç Ambulatuvar</i>	Alıyor	0	0	
	Almıyor	22	100,0	100,0
	Toplam	22	100,0	
<i>Erken Non Ambulatuvar</i>	Alıyor	1	7,7	7,7
	Almıyor	12	92,3	100,0
	Toplam	13	100,0	
<i>Geç Non Ambulatuvar</i>	Alıyor	1	25,5	25,5
	Almıyor	3	75,5	100,0
	Toplam	4	100,0	

Tablo 2: Olguların evrelerine göre kardiyak değerlendirme testlerinin uygulanma, kardiyak medikasyon kullanma ve aile bilgisi durumu

Solunum Değerlendirilmesi

SF testlerinin olguların %42,6'sına (n:26) uygun sıklıkta yapıldığı %57,3'üne (n:35) yapılmadığı saptanmıştır. Aile bilgisi değerlendirildiğinde olguların ailelerinin SF testlerinin gerekliliği hakkında bilgi sahibi olma durumunun %54,1 (n:33) oranında olduğu saptanmıştır. Preemptomatik olguların hiçbirinin SF testlerini yaptırmadığı, erken ambulatuvar olguların %94,7'sinin (n:1) SF testlerini yılda bir kez yaptırırken, %5,3'ünün SF testlerini yaptırmadığı, geç ambulatuvar olguların %22,7'sinin (n:5) testleri yılda bir kez yaptırırken, %77,3'ünün (n:17) yaptırmadığı, erken non ambulatuvar olguların %46,2'sinin (n:6) yılda iki kez yaptırırken, %7,7'sinin (n:1) yılda bir kez yaptırdığı ve %46,2'sinin (n:6) SF testlerini yaptırmadığı, son olarak geç non ambulatuvar olguların %50'sinin (n:2) SF testlerini yılda iki kez yaptırırken diğer %50'sinin (n:2) SF testlerini yaptırmadığı bulgusuna ulaşılmıştır. Olguların hiçbirinin non-invaziv mekanik ventilasyon almadığı saptanmıştır. (Tablo 3)

Solunum Testlerin Gerekliği Hakkında Aile Bilgisi	Mevcudiyet Durumu					
	Var		Yok		Toplam	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
<i>Olgular</i>	33	54,1	28	45,9	61	100,0

Evre	Solunum Fonksiyon Testleri			Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon Desteği		
Preseptomatik		<i>f</i>	%		<i>f</i>	%
	Yılda 2	0	0,0	Alıyor	0	0,0
	Yılda 1	0	0,0	Almıyor	3	100,0
	Yapılmıyor	3	100,0	Toplam	100,0	100,0
	Toplam	3	100,0			
Erken Ambulatuvar	Yılda 2	0	0,0	Alıyor	0	0,0
	Yılda 1	1	94,7	Almıyor	18	100,0
	Yapılmıyor	18	5,3	Toplam	100,0	100,0
	Toplam	19	100,0			,
Geç Ambulatuvar	Yılda 2	0	0,0	Alıyor	0	0,0
	Yılda 1	5	22,7	Almıyor	22	100,0
	Yapılmıyor	17	77,3	Toplam	100,0	100,0
	Toplam	22	100,0			
Erken Non Ambulatuvar	Yılda 2	6	46,2	Alıyor	0	0,0
	Yılda 1	1	7,7	Almıyor	13	100,0
	Yapılmıyor	6	46,2	Toplam	100,0	100,0
	Toplam	13	100,0			
Geç Non Ambulatuvar	Yılda 2	2	50,0	Alıyor	0	0,0
	Yılda 1	0	0,0	Almıyor	4	100,0
	Yapılmıyor	2	50,0	Toplam	100,0	100,0
	Toplam	4	100,0			

Tablo 3: Olguların evrelerine göre solunum fonksiyonlarının değerlendirilme, NIV kullanma, SF testleri hakkında aile bilgisi durumu

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Fizik tedavi uygulanması değerlendirildiğinde olguların %63,9'unun (n:39) uygun şekilde tedavi aldığı, %36,1'inin (n:22) almadığı saptanmıştır. Preseptomatik olguların %66,7'sinin (n:2) hem hastanede hem evde fizik tedavi aldığı saptanmıştır. Erken ambulatuvar olguların %63,2'sinin (n:12) de hem hastanede hem evde fizik tedavi aldığı saptanmıştır. Geç ambulatuvar olguların %81,8'inin (n:18) evde fizik tedavi aldığı, bu grubun %9'unun sadece evde (n:2) fizik tedavi aldığı yani hastanede almadığı saptanmıştır. Erken non ambulatuvar olguların %61,5'inin (n:8) de hem hastanede hem evde fizik tedavi aldığı, %38,5'inin (n:5) hiç fizik tedavi almadığı saptanmıştır. Geç non ambulatuvar olguların %50'sinin (n:2) evde fizik tedavi aldığı, %50'sinin (n:2) evde fizik tedavi almadığı; %25'inin (n:1) hastanede fizik tedavi aldığı, %75'inin hastanede fizik tedavi almadığı saptanmıştır. Ailelerin fizik tedavi uygulamalarının gerekliliği hakkındaki bilgi durumu evde uygulamayla paraleldir. (Tablo 4)

Evre	Hastanede Fizik Tedavi			Evde Fizik Tedavi	
Preseptomatik	f		%	F	%
	Alıyor	2	66,7	2	66,7
	Almıyor	1	33,3	1	33,3
	Toplam	3	100,0	3	100,0
Erken Ambulatuvar	Alıyor	12	63,2	12	63,2
	Almıyor	7	36,8	7	36,8
	Toplam	19	100,0	19	100,0
Geç Ambulatuvar	Alıyor	16	72,7	18	81,8
	Almıyor	6	27,3	4	18,2
	Toplam	22	100,0	22	100,0
Erken Non Ambulatuvar	Alıyor	8	61,5	8	61,5
	Almıyor	5	38,5	5	38,5
	Toplam	13	100,0	13	100,0
Geç Non Ambulatuvar	Alıyor	1	25,0	2	50,0
	Almıyor	3	75,0	2	50,0
	Toplam	4	100,0	4	100,0

Tablo 4: Olguların evrelerine göre fizik tedavi alma durumu

Endokrin Aciller

Endokrin aciller hakkında bilgi sahibi olma oranı toplamda %36,1'dir. (n:22) Evrelere göre incelendiğinde, presemptomatik evredeki olguların ailelerinin %66,7'sinin (n:2) endokrin acil bilgisine sahip olmadığı saptanmıştır. Erken ambulator evredeki olguların ailelerinin %68,4'ünün (n:13), geç ambulator evredeki olguların ailelerinin %63,6'sının (n:14) endokrin acil bilgisine sahip olmadığı saptanmıştır. Erken non ambulator evredeki olguların ailelerinin %53,8'inin (n:7), son olarak geç non ambulator evredeki olguların ailelerinin %75'inin (n:3) endokrin acil bilgisine sahip olmadığı saptanmıştır. Dikkat çekici bir diğer bulgu ise hiçbir ailenin elinde acil durumda kullanmak üzere bulundurulması gereken hidrokortizon preparatının bulunmamasıdır.

Ortopedik Komplikasyonlar

Ortopedik komplikasyonların varlığı, ortez kullanımı, ortopedik operasyon öyküsü ve skolyoz gelişimi durumları incelendiğinde; olguların %59,1'inde ortopedik komplikasyon saptanmıştır. Ortez kullanımı %54,1 (n:33) oranındadır. Ailelerin %57,3'ünün (n:35) düzenli ortopedik takiplerin gerekliliği hakkında bilgi sahibi olmadığı saptanmıştır. Ortopedik komplikasyonlar nedeniyle operasyon oranı %8,1'dir. (n:5) Olguların %36'sında (n:22) skolyoz gelişmiş olup, skolyoz cerrahisi geçiren hiçbir olgu saptanmamıştır. Presemptomatik evredeki hiçbir olgunun ortopedik komplikasyonunun mevcut olmadığı, hiçbir olgunun ortez kullanmadığı, ortopedik operasyon öyküsünün olmadığı ya da skolyozunun gelişmediği saptanmıştır. Erken ambulator evredeki olguların %36,8'inde (n:7) ortopedik komplikasyonların geliştiği ve bu olguların ortez kullanımının olduğu saptanmıştır. Hiçbir olgunun ortopedik operasyon öyküsü mevcut olmamakla birlikte, olguların %10,5'unda (n:2) skolyoz gelişimi olduğu saptanmıştır. Geç ambulator evredeki olguların %63,6'sında (n:14) ortopedik komplikasyonlarının geliştiği ve bu olguların ortez kullanımının olduğu saptanmıştır. Hiçbir olgunun ortopedik operasyon öyküsü mevcut olmamakla birlikte olguların %18,1'inde (n:4) skolyoz gelişimi olduğu saptanmıştır. Erken non ambulator evredeki olguların %84,6'sında (n:11) ortopedik komplikasyonların geliştiği ve bu olguların yalnızca bir tanesinin ortez kullanmadığı saptanmıştır. Hiçbir olgunun ortopedik operasyon öyküsü mevcut olmamakla birlikte olguların %69,2'sinde (n:9) skolyoz gelişiminin olduğu saptanmıştır. Geç non ambulator evredeki olguların %75'inde (n:3) ortopedik komplikasyonların geliştiği ve bu olguların iki tanesinin ortez kullandığı saptanmıştır. Olguların %75'inin (n:3) ortopedik operasyon öyküsü mevcut olup, olguların %50'sinde (n:2) skolyoz gelişiminin olduğu saptanmıştır. (Tablo 5)

Ortopedik Takip Gerekliliği Hakkında Aile Bilgisi		Mevcudiyet Durumu					
		Var		Yok		Toplam	
		<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Olgular		26	42,6	35	57,3	61	100,0
Evre	Ortopedik Komplikasyon				Ortez Kullanımı		
Preemptomati	<i>f</i>		%	<i>f</i>		%	
	Var	0	0,0	Kullanıyor	0	0,0	
	Yok	3	100,0	Kullanmıyor	3	100,0	
	Toplam	3	100,0	Toplam	3	100,0	
Erken Ambulatuvar	Var	7	36,8	Kullanıyor	7	36,8	
	Yok	12	63,2	Kullanmıyor	12	63,2	
	Toplam	19	100,0	Toplam	19	100,0	
Geç Ambulatuvar	Var	14	63,6	Kullanıyor	14	63,6	
	Yok	8	36,4	Kullanmıyor	8	36,4	
	Toplam	22	100,0	Toplam	22	100,0	
Erken Non Ambulatuvar	Var	11	84,6	Kullanıyor	10	76,9	
	Yok	2	15,4	Kullanmıyor	3	23,1	
	Toplam	13	100,0	Toplam	13	100,0	
Geç Non Ambulatuvar	Var	3	75,0	Kullanıyor	2	50,0	
	Yok	1	25,0	Kullanmıyor	2	50,0	
	Toplam	4	100,0	Toplam	4	100,0	
Evre	Opere Olma				Skolyoz		
Preemptom.	<i>F</i>		%	<i>f</i>		%	
	Olmuş	0	0,0	Var	0	0,0	
	Olmamış	3	100,0	Yok	3	100,0	
	Toplam	3	100,0	Toplam	3	100,0	
Erken Ambulatuvar	Olmuş	0	0	Var	2	10,5	
	Olmamış	18	100,0	Yok	17	89,5	
	Toplam	19	100,0	Toplam	19	100,0	

Geç Ambulatuvar	Olmuş	2	9,1	Var	9	40,9
	Olmamış	20	90,9	Yok	13	59,1
	Toplam	22	100,0	Toplam	22	100,0
Erken Non Ambulatuvar	Olmuş	0	0,0	Var	9	69,2
	Olmamış	13	100,0	Yok	14	30,8
	Toplam	13	100,0	Toplam	13	100,0
Geç Non Ambulatuvar	Olmuş	3	75,0	Var	2	50,0
	Olmamış	1	25,0	Yok	2	50,0
	Toplam	4	100,0	Toplam	4	100,0

Tablo 5: Olguların evrelerine göre düzenli ortopedik değerlendirme, medikal destek alma ve aile bilgisi durumu

Diyetisyen Değerlendirmesi

Olguların diyetisyen ile görüşme ve boy-kilo takibi yapılmasına ilişkin bilgileri incelendiğinde, diyetisyen takibinin %11,5 (n:7), boy kilo takiplerinin %77,1 (n:47) oranında yapıldığı saptanmıştır. Preseptomatik evre, erken ambulatuvar evre ve geç non ambulatuvar evredeki olguların hiçbirinin diyetisyen ile görüşmediği bulgusu dikkat çekmektedir. Geç ambulatuvar evredeki olguların sadece %22,7'sinin (n:5) diyetisyen ile görüşmüş olduğu ve erken non ambulatuvar evredeki olguların sadece %15,4'ünün (n:2) diyetisyen ile görüşmüş olduğu belirlenmiştir. Boy ve kilo takibine ilişkin tablo incelendiğinde ise, preseptomatik evredeki olguların %33,3'ünün (n:1) takiplerinin yapıldığı saptanmıştır. Erken ambulatuvar evredeki olguların %89,5'inin (n:17), geç ambulatuvar evredeki olguların %86,4'ünün (n:19) takiplerinin yapıldığı belirlenmiştir. Erken non ambulatuvar evredeki olguların %61,5'inin (n:8) takiplerinin yapıldığı saptanmıştır. Son olarak geç non ambulatuvar evredeki olguların %50'sinin (n:2) takipleri yapılırken diğer %50'sinin ise takiplerinin yapılmadığı saptanmıştır.

Gastroenterolojik Değerlendirme

Gastroenterolojik patolojik bulguların varlığı ve tanınması ile ilgili olarak ailelerin bilgi düzeyi ve medikasyon kullanımı değerlendirildiğinde; olguların %42,6'sında (n:26) bu bulguların mevcut olduğu, %44,2'sinin (n:27) ailelerinin patolojik bulguları tanıyabildiği, %24,5'inin (n:15) bu açıdan medikasyon aldığı saptanmıştır. Preseptomatik evredeki olguların %33,3'ünde (n:1) bu bulguların mevcut olduğu, ailelerin %66,7'sinin (n:2) konuyla ilgili bilgi sahibi olduğu ve %33,3'ünün (n:1) gastroenterolojik destek medikasyon aldığı saptanmıştır. Erken ambulatuvar evredeki olguların %31,6'sında (n:6) gastroenterolojik patolojik bulguların mevcut olduğu, ailelerin %31,6'sının (n:6) konuyla ilgili bilgi sahibi olduğu,

gastroenterolojik destek medikasyon oranının %10,5 (n:2) gibi düşük bir düzeyde kaldığı saptanmıştır. Geç ambulator evredeki olguların %36,4'ünde (n:8) gastroenterolojik patolojik bulguların mevcut olduğu, ailelerin %50'sinin (n:11) konuyla ilgili bilgi sahibi olduğu, gastroenterolojik destek medikasyon oranının %36,4 (n:8) olduğu saptanmıştır. Erken non ambulator evredeki olguların %69,3'ünde (n:9) gastroenterolojik patolojik bulguların mevcut olduğu, ailelerin %46,2'sinin (n:6) konuyla ilgili bilgi sahibi olduğu, gastroenterolojik destek medikasyon kullanma oranının %23,1 (n:3) olduğu saptanmıştır. Geç non ambulator evredeki olguların %50'sinde (n:2) gastroenterolojik patolojik bulguların mevcut olduğu, ailelerin %50'sinin (n:2) konuyla ilgili bilgi sahibi olduğu, gastroenterolojik destek medikasyon kullanma oranının %25 (n:1) olduğu saptanmıştır.

Aşılama

Olguların tamamının çocukluk çağı aşılarının eksiksiz olarak yapıldığı saptanmıştır. Yıllık influenza aşısına ilişkin tabloya bakıldığında aşılama oranı %27,8 (n:17), pnömokok aşısına ilişkin aşılama oranı %31,1 (n:19) olarak saptanmıştır. Preseptomatik evre ve geç non ambulator evredeki olguların hiçbirinin yıllık influenza aşısı yaptırmamış olduğu bulgusu dikkat çekmektedir. Erken ambulator evredeki olguların sadece %36,8'inin (n:7) geç ambulator evredeki olguların sadece %36,4'ünün (n:8) ve erken non ambulator evredeki olguların sadece %15,4'ünün (n:2) yıllık influenza aşısını yaptırmış olduğu saptanmıştır. Pnömokok aşısına ilişkin bilgilere bakıldığında, erken ambulator evredeki olguların sadece %47,4'ünün (n:9), geç ambulator evredeki olguların sadece %27,3'ünün (n:6), geç non ambulator evredeki olguların ise %50'sinin (n:2) pnömokok aşısını yaptırmış olduğu bulgularına ulaşılmıştır.

Kreatin Kinaz Takibi, Elektromiyografi ve Kas Biyopsisi

CK düzeyi takipleri değerlendirildiğinde olguların CK düzeylerinin %86,8 (n:53) oranında düzenli olarak ölçüldüğü saptanmıştır. Evrelere göre incelendiğinde, preseptomatik evredeki olguların %66,7'sinin (n:2), erken ambulator evredeki olguların %89,5'inin (n:17), geç ambulator evredeki olguların %95,5'inin (n:21), erken non ambulator evredeki olguların %76,9'unun (n:10) ve geç non ambulator evredeki olguların ise %75'inin (n:3) CK düzeyi takiplerinin düzenli yapıyor olduğu saptanmıştır.

Toplam EMG uygulanma oranı %34,4 (n:21) olarak saptanmıştır. Evrelere göre incelendiğinde, preseptomatik evredeki olguların hiçbirinin EMG testini yaptırmamış olduğu saptanmıştır. Erken ambulator evredeki olguların sadece %21,1'inin (n:4), geç ambulator evredeki olguların %50'sinin (n:11), erken non ambulator evredeki olguların %38,5'inin (n:5)

ve geç non ambulator evredeki olguların ise %25'inin (n:1) EMG testlerini yaptırmış olduğu saptanmıştır.

Kas biyopsisi yapılma durumu incelendiğinde olguların %37,7'sine (n:23) biyopsi uygulandığı saptanmıştır. Preseptomatik evredeki olguların %33,3'ünün (n:1), erken ambulator evredeki olguların %26,3'ünün (n:5), geç ambulator evredeki olguların %40,9'unun (n:9), erken non ambulator evredeki olguların %38,5'inin (n:5) ve son olarak geç non ambulator evredeki olguların ise %75'inin (n:3) kas biyopsisi yaptırmış olduğu saptanmıştır.

Genetik İncelemeler ve Danışma

Olguların %100'ünün (n:61) genetik mutasyon analiz sonuçlarının mevcut olduğu saptanmıştır. Toplamda genetik danışma alma oranı %90,1 (n:55) taşıyıcıların taranma oranı %81,9'dur. (n:50)

Preseptomatik evre ve geç non ambulator evredeki olguların ailelerinin tamamının genetik danışma almış olduğu saptanmıştır. Erken ambulator evredeki olguların ailelerinin %89,5'inin (n:17), geç ambulator evredeki olguların ailelerinin %90,9'unun (n:20) ve erken non ambulator evredeki olguların ailelerinin ise %84,6'sının (n:11) genetik danışma almış olduğu saptanmıştır.

Taşıyıcıların taramasının yapılıp yapılmadığına ilişkin bilgiler incelendiğinde; preseptomatik evredeki olguların ailelerinin tamamı için tarama yapıldığı saptanmıştır. Erken ambulator evredeki olguların ailelerinin %78,9'unun, (n:15) geç ambulator evredeki olguların ailelerinin %86,4'ünün, (n:19) erken non ambulator evredeki olguların ailelerinin %76,9'unun (n:10) ve geç non ambulator evredeki olguların ailelerinin %75'inin (n:3) taşıyıcılık açısından taranmış olduğu saptanmıştır.

Anestezi/Sedasyon Bilgi Düzeyi

Anestezi/sedasyon komplikasyonları hakkında toplam bilgi sahibi olma oranı %80,3'tür. (n:49) Preseptomatik evredeki olguların ailelerinin hiçbirinin anestezi/sedasyon bilgisinin bulunmadığı dikkat çekmektedir. Bunun yanı sıra erken ambulator evredeki olguların ailelerinin %21,1'inin (n:4), geç ambulator evredeki olguların ailelerinin %13,6'sının (n:3), erken non ambulator evredeki olguların ailelerinin %7,7'sinin (n:1) ve geç non ambulator evredeki olguların ailelerinin ise %25'inin (n:1) anestezi/sedasyon bilgisinin bulunmadığı saptanmıştır.

Ağrı Kontrolü

Ailelerin ağrı kontrolü hakkında bilgi sahibi olma oranı %8,1 (n:5) ,olguların ağrı medikasyonu kullanım oranı %4,9 (n:3) olarak saptanmıştır. Preseptomatik evre, erken ambulator evre ve geç non ambulator evredeki olguların ailelerinin hiçbirinin ağrı kontrolü yapılması gerektiğini bilmediği, ağrı kontrolünü sağlamadığı ve bunu takiben hiçbir olgunun da ağrı için medikasyon almıyor olduğu bulgusuna ulaşılmıştır. Bunun dışında, geç ambulator evredeki olguların sadece %18,2'sinin (n:4), erken non ambulator evredeki olguların ise sadece %7,7'sinin (n:1) ağrı kontrollerinin sağlanıyor olduğu saptanmıştır. Geç ambulator evrede ağrı kontrolü sağlanan olguların %13,6'sının (n:3) buna ilişkin medikasyon alıyor olduğu saptanmıştır.

Psikiyatrik ve Bilişsel Değerlendirme

Olguların psikiyatrik ve bilişsel açıdan değerlendirilme oranı toplamda %45,9 (n:28) , değerlendirmelerin gerekliliği hakkındaki aile bilgisi mevcudiyeti %32,7 (n:20), toplam psikiyatrik medikasyon kullanım oranı %4,9'dur. (n:3) Preseptomatik evre olgularının %66,7'sine (n:2), erken ambulator evredeki olguların %31,6'sına (n:6), geç ambulator evredeki olguların %50'sine (n:11), erken non ambulator evredeki olguların %61,5'ine (n:8) ve geç non ambulator evredeki olguların sadece %25'ine (n:1) düzenli psikiyatrik ve bilişsel değerlendirme yapılmış olduğu saptanmıştır. Bu bulgulara ilişkin olarak yapılan değerlendirme sonucunda, erken non ambulator evredeki olguların %15,4'ünün (n:2) ve geç non ambulator evredeki olguların %25'inin (n:1) psikiyatrik medikasyon alıyor olduğu bulgularına ulaşılmıştır.

Eşlik eden Hastalıklar

Hastalığa eşlik eden diğer hastalıklara bakıldığında, toplam 61 olgunun %90,2'sinde (n:55) başka bir hastalık bulunmadığı saptanmıştır. Olguların %3,3'ünde (n:2) eşlik eden hastalık olarak otizm, %1,6'sında (n:1) pankreas kanseri, %1,6'sında (n:1) fenilketonüri (FKU), %1,6'sında (n:1) dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHAB) ve %1,6'sında (n:1) kronik kompartman sendromu saptanmıştır. Preseptomatik evredeki olguların hiçbirinde musküler distrofiye eşlik eden herhangi bir hastalık bulunmadığı bulgusuna ulaşılmıştır. Erken ambulator evredeki olguların birinde otizm tanısı bulunduğu saptanmıştır. Geç ambulator evredeki olguların birinde kompartman sendromu bulunurken bir diğerinde ise pankreas kanseri teşhisinin bulunduğu saptanmıştır. Erken non ambulator evredeki olguların birinde FKU bulunurken diğer bir olguda ise DEHAB bulunduğu saptanmıştır. Son

olarak geç non ambulator evredeki olguların ise yine sadece bir tanesinin otizm tanılı olduğu saptanmıştır.

Kortikosteroid Tedavisi, Başlangıç Yaşı ve Kullanılan Preparatlar ve Doz Uygunluğu

Olguların %47,6'sının (n:29) kortikosteroid tedavisi aldığı, kortikosteroid tedavisi kullanan olguların %48,3'ünün (n:14) deflazacort, %51,7'sinin (n:15) prednizolon kullandığı saptanmıştır. Kortikosteroid dozunun uygun şekilde ayarlanma oranı toplamda %93,1'dir. (29 olgu içerisinde n:21) Tedavi başlanma yaşlarının en sık 4, 5 ve 6. yaşlar olduğu saptanmıştır. Ortalama kortikosteroid başlangıç yaşı 5,45 yaştır. (en erken 8 ay, en geç 9 yaş)

Preseptomatik olguların %33,3'ünün (n:1) kortikosteroid tedavisi alıyor olduğu saptanmıştır. Erken ambulator olguların %42,1'inin (n:8), geç ambulator olguların %68,2'sinin (n:15), erken non ambulator olguların %38,5'inin (n:5) kortikosteroid tedavisi alıyor olduğu, geç non ambulator olguların hiçbirinin kortikosteroid tedavisi almadığı saptanmıştır.

Kortikosteroid tedavisi alan preseptomatik evredeki olgunun kullandığı kortikosteroid tipinin deflazacort olduğu ve bu dozun uygun olduğu bulgusuna ulaşılmıştır. Erken ambulator evredeki kortikosteroid tedavisi alan olguların %25'inin (n:2) deflazacort kullandığı görülürken, %75'inin (n:6) prednizolon kullandığı saptanmıştır. Bu dönemdeki kortikosteroid tedavisi alan olguların sadece bir tanesinin aldığı dozun uygun olmadığı (düşük) saptanmıştır. Geç ambulator evrede kortikosteroid tedavisi alan olguların %46,6'sının (n:7) deflazacort kullanırken, %53,3'ünün (n:8) prednizolon kullandığı saptanmıştır. Bu dönemdeki olguların tamamının almış olduğu dozun uygun olduğu belirlenmiştir. Son olarak erken non ambulator evredeki kortikosteroid tedavisi alan olguların %80'inin (n:4) deflazacort kullandığı görülürken, %20'inin (n:1) prednizolon kullanıyor olduğu saptanmıştır. Bu dönemdeki olguların sadece bir tanesinin almış olduğu dozun uygun olmadığı (yüksek) bulgusuna ulaşılmıştır. Erken ambulator evredeki olguların %12,5'inin (n:1) 3 yaşından beri, %37,5'inin (n:3) 4 yaşından beri ve %50'sinin (n:4) 5 yaşından beri tedavi aldığı bulgusuna ulaşılmıştır. Geç ambulator evredeki olguların %6,6'sının (n:1) 3 yaşından beri, %40'ının (n:6) 5 yaşından beri, %6,6'sının (n:1) 6 yaşından beri, %13,3'ünün (n:2) 7 yaşından beri, %13,3'ünün (n:2) 8 yaşından beri ve %20'sinin (n:3) 9 yaşından beri kortikosteroid tedavisi aldığı saptanmıştır. Son olarak erken non ambulator evredeki olguların %20'si (n:1) 4 yaşından beri tedavi alırken, %20'sinin (n:1) 6 yaşından beri ve %60'ının (n:3) ise 5 yaşından beri kortikosteroid tedavisi aldığı saptanmıştır. (Tablo 6)

Evre		Başlangıç Yaşı	
Preseptom.		f	%
	1	1	100,0
	Toplam	1	100,0
Erken Ambulatuvar	3 yaşından itibaren	1	12,5
	4 yaşından itibaren	3	37,5
	5 yaşından itibaren	4	50,0
	Toplam	8	100,0
Geç Ambulatuvar	4 yaşından itibaren	1	6,6
	5 yaşından itibaren	6	40
	6 yaşından itibaren	1	6,6
	7 yaşından itibaren	2	13,3
	8 yaşından itibaren	2	13,3
	9 yaşından itibaren	3	20
	Toplam	15	100,0
Erken Non Ambulatuvar	4 yaşından itibaren	1	20,0
	5 yaşından itibaren	3	60,0
	6 yaşından itibaren	1	20,0
	Toplam	5	100,0

Tablo 6: Olguların evrelerine göre kortikosteroid tedavisi kullanmaya başlama yaşları

Tedavi ile İlişkili Morbidite Bilgisi ve Diyet Önlemleri

Kortikosteroid tedavisi alan olguların ailelerinin tedavi protokolündeki değişiklikler hakkındaki bilgi mevcudiyeti %96,6 (29 olgu içerisinde n:28) oranındadır. PPI/Antiasit kullanım oranı toplamda %41,4 (29 olgu içerisinde n:12) oranındadır. Kortikosteroid tedavisi alan presemptomatik, geç ambulatuvar ve erken non ambulatuvar evrelerdeki olguların ailelerinin tamamının tedavi protokolü değişikliği hakkında bilgi sahibi olduğu saptanmıştır. Erken ambulatuvar evredeki kortikosteroid tedavisi alan sadece bir olgunun ailesinin tedavi protokolü değişikliği hakkında bilgi sahibi olmadığı bulgusuna ulaşılmıştır. Bunun dışında presemptomatik evredeki kortikosteroid tedavisi alan tek bir olgunun PPI/Antiasit tedavisi de

alıyor olduğu saptanmıştır. Erken ambulatuvar evredeki kortikosteroid tedavisi alan olguların %50'sinin (n:4) PPI/Antiasit tedavisi alıyor olduğu, geç ambulatuvar evredeki kortikosteroid tedavisi alan olguların %33,'ünün (n:5) ve erken non ambulatuvar evredeki kortikosteroid tedavisi alan olguların %40'ının (n:2) PPI/Antiasit tedavisi alıyor olduğu saptanmıştır.

Kortikosteroid tedavisi alan presemptomatik, erken ambulatuvar ve erken non ambulatuvar evrelerdeki olguların ailelerinin tamamının steroide bağlı morbide bilgisinin bulunduğu saptanmıştır. Toplamda bilgi sahibi olma oranı %96,6 (29 olgu içerisinde n:28) Sadece geç ambulatuvar evrede kortikosteroid tedavisi kesilmiş olan tek bir olgunun ailesinin steroide bağlı morbide bilgisinin bulunmadığı bulgusuna ulaşılmıştır.

Kortikosteroid tedavisi alan olguların diyet önlemlerine ilişkin uygulamalar değerlendirildiğinde, önlemlerin %93,1 (29 olgu içerisinde n:27) oranında sağlandığı saptanmıştır. Presemptomatik ve erken ambulatuvar evredeki olguların tamamı için diyet önlemlerinin alınmış olduğu, geç ambulatuvar ve erken non ambulatuvar evrelerdeki kortikosteroid tedavisi alan birer olgunun diyet önlemlerinin alınmamış olduğu bulgusuna ulaşılmıştır.

Kesitsel Betimleyici Sonuçlar

Diyetisyen takibi toplamda %11,5 (n:7) oranındadır. Olguların kilo percentil durumlarına göre diyetisyenle görüşme sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kilo percentil değeri yetersiz olan 11 olgunun hiçbirinin diyetisyenle görüşmemiş olduğu görülmüştür. Ayrıca kilo percentilleri yüksek olan toplam iki olgunun da diyetisyen ile görüşmemiş olduğu görülmektedir. (Tablo 7)

Kilo Percentil	<i>Diyetisyen Görüşmesi</i>					
	Görüşülmüş		Görüşülmemiş		Toplam	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
<i>Yetersiz</i>	0	0,0	11	100,0	11	100,0
<i>Normal</i>	7	14,6	41	85,4	48	100,0
<i>Yüksek</i>	0	0,0	2	100,0	2	100,0
Toplam	7	11,5	54	88,5	61	100,0

Tablo 7: Olguların kilo percentillerine göre diyetisyenle görüşme durumu

Olguların boy percentil durumlarına göre kortikosteroid tedavisinde aldığı dozun uygunluğuna bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; boy percentil değeri yetersiz olan 16 olgunun sadece %12,5'inin (n:2) aldığı dozun uygun olmadığı ve %87,5'inin (n:14) aldığı dozun uygun olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra, boy percentil değeri normal düzeyde olan toplam 13 olgunun da kortikosteroid tedavisinde aldığı dozun uygun olduğu saptanmıştır. Ayrıca boy percentil oranı 90 percentil üstü olan hiçbir olgu kortikosteroid tedavisi almadığı için bu tabloda yer almamıştır. (Tablo 8)

Boy Percentil	<i>Doz Uygunluğu</i>					
	Uygun		Uygun Değil		Toplam	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
<i>Yetersiz</i>	14	87,5	2	12,5	16	100,0
<i>Normal</i>	13	100,0	0	0,0	13	100,0
Toplam	27	93,1	2	6,9	29	100,0

Tablo 8: Olguların boy percentillerine göre kullanılan kortikosteroid dozunun uygunluğunun değerlendirilmesi

Kilo percentil durumlarına göre kortikosteroid tedavisinde dozun uygunluğuna bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kilo percentil değeri yetersiz olan olguların %33,3'ünün (n:1) aldığı dozun uygun olmadığı (yüksek) görülmüştür. Bunun yanı sıra, kilo percentil değeri normal düzeyde olan toplam 25 olgunun sadece %4'ünün (n:1) kortikosteroid tedavisinde aldığı dozun uygun olmadığı saptanmıştır. Son olarak kilo percentil değeri yüksek olan bir olgunun aldığı kortikosteroid dozunun uygun olduğu belirlenmiştir. (Tablo 9)

Kilo Percentil	Doz Uygunluğu					
	<i>Uygun</i>		<i>Uygun Değil</i>		Toplam	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
<i>Yetersiz</i>	2	66,6	1	33,4	3	100,0
<i>Normal</i>	24	96,0	1	4,0	25	100,0
<i>Yüksek</i>	1	100,0	0	0,0	1	100,0
Toplam	27	93,1	2	6,9	29	100,0

Tablo 9: Olguların kilo percentillerine göre kullanılan kortikosteroid dozunun uygunluğunun değerlendirilmesi

Kortikosteroid tedavisi kullanma durumlarına göre olguların boy ve kilo takibine bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kortikosteroid tedavisi alan 29 olgunun %13,8'inin (n:4) boy ve kilo takibinin yapılmıyor olduğu ve %86,2'sinin (n:25) boy ve kilo takibinin yapılıyor olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra toplam 61 olgu içinde boy ve kilo takibi yapılmayan toplam 14 olgudan dördünün kortikosteroid tedavisi alıyor olup, boy ve kilo takibi yapılmayan hastaları oluşturduğu saptanmıştır. (Tablo 10)

Kortikosteroid Tedavisi	Boy Kilo Takibi					
	<i>Yapılıyor</i>		<i>Yapılmıyor</i>		Toplam	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
<i>Alıyor</i>	25	86,2	4	13,8	29	100,0
<i>Almıyor</i>	22	68,8	10	31,2	32	100,0
Toplam	47	77,0	14	23,0	61	100,0

Tablo 10: Kortikosteroid tedavisi altındaki olguların düzenli antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesinin devamlılığı

Kortikosteroid tedavisi kullanılma durumlarına göre olguların ailelerinin endokrin acil bilgisine sahip olup olmaması durumuna bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kortikosteroid tedavisi alan 29 olgunun ailelerinin %34,5'inin (n:10) endokrin acil bilgisine sahip olmadığı ve %65,5'inin (n:19) endokrin acil bilgisine sahip olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra toplam 61 olgu içinde endokrin acil bilgisine sahip olmayan toplam 39 olgunun 10'unun kortikosteroid tedavisi alıyor olup, endokrin acil bilgisine sahip olmayan aileleri oluşturduğu saptanmıştır. (Tablo 11)

Kortikosteroid Tedavisi	Ailenin Endokrin Acil Bilgisi					
	<i>Bilgisi var</i>		<i>Bilgisi yok</i>		Toplam	
	<i>f</i>	<i>%</i>	<i>f</i>	<i>%</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
<i>Alıyor</i>	19	65,5	10	34,5	29	100,0
<i>Almıyor</i>	3	9,4	29	90,6	32	100,0
Toplam	22	36,1	39	63,9	61	100,0

Tablo 11: Kortikosteroid tedavisi altındaki olguların ailelerinin endokrin aciller hakkındaki bilgi mevcudiyeti durumu

Kortikosteroid tedavisi kullanma durumlarına göre olguların ailelerinin gastroparezi, GERD ve konstipasyon hakkında bilgisine bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kortikosteroid tedavisi alan 29 olgunun ailesinin %27,6'sının (n:8) bu bilgiye sahip olmadığı görülürken, %72,4'ünün (n:21) bilgi sahibi olduğu saptanmıştır. (Tablo 12)

Kortikosteroid Tedavisi	Gastroparezi, GERD, Konstipasyon Aile Bilgisi					
	<i>Bilgisi var</i>		<i>Bilgisi yok</i>		Toplam	
	<i>f</i>	<i>%</i>	<i>f</i>	<i>%</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
<i>Alıyor</i>	21	72,4	8	27,6	29	100,0
<i>Almıyor</i>	6	18,8	26	81,2	32	100,0
Toplam	27	44,3	34	55,7	61	100,0

Tablo 12: Kortikosteroid tedavisi altındaki olguların ailelerinin gastroenterolojik patolojik bulgular hakkındaki bilgi mevcudiyeti durumu

Kortikosteroid tedavisi kullanma durumlarına göre gastroenterolojik destek medikasyon kullanma oranına bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kortikosteroid tedavisi alan 29 olgunun %58,6'sının (n:17) koruyucu medikasyon almadığı görülürken, %41,4'ünün (n:12) medikasyon aldığı saptanmıştır. Ayrıca medikasyon almayan bu olguların, toplam 61 hasta içinde gastroenterolojik medikasyon almayan toplam 46 hastanın 17'sini oluşturduğu saptanmıştır. (Tablo 13)

Kortikosteroid Tedavisi	Gastroenterolojik Medikasyon					
	Alıyor		Almıyor		Toplam	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
<i>Alıyor</i>	12	41,4	17	58,6	29	100,0
<i>Almıyor</i>	3	9,4	29	90,6	32	100,0
Toplam	15	24,6	46	75,4	61	100,0

Tablo 13: Kortikosteroid tedavisi altındaki olguların gastroenterolojik destek medikasyon kullanma durumu

Kortikosteroid tedavisi kullanma durumlarına göre çocukluk çağı aşılarının uygulanmış olmasına bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kortikosteroid tedavisi alan ve almayan tüm olguların çocukluk çağı aşılarını eksiksiz olarak yaptırılmış olduğu saptanmıştır. (Tablo 14)

Kortikosteroid Tedavisi	Çocukluk Çağı Aşıları					
	Yapılmış		Yapılmamış		Toplam	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
<i>Alıyor</i>	29	100,0	0	0,0	29	100,0
<i>Almıyor</i>	32	100,0	0	0,0	32	100,0
Toplam	61	100,0	0	0,0	61	100,0

Tablo 14: Kortikosteroid tedavisi altındaki olguların çocukluk çağı aşılarıyla immünizasyonu

Kortikosteroid tedavisi kullanma durumlarına göre influenza aşısı uygulanmış olması durumuna bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kortikosteroid tedavisi alan 29 olgunun %27,6'sının (n:8) influenza aşısını düzenli yaptırıyor olduğu, %72,4'ünün (n:21) yaptırmıyor olduğu dikkat çekmiştir. Ayrıca aşığı yaptırmayan kortikosteroid tedavisi alan bu

olguların, toplam 61 olgu içinde influenza aşısını yaptırmayan toplam 44 olgudan 21'ini oluşturduğu saptanmıştır. (Tablo 15)

Kortikosteroid Tedavisi	<i>İnfluenza Aşısı</i>					
	<i>Yapılmış</i>		<i>Yapılmamış</i>		Toplam	
	<i>f</i>	<i>%</i>	<i>f</i>	<i>%</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
<i>Alıyor</i>	8	27,6	21	72,4	29	100,0
<i>Almıyor</i>	9	28,1	23	71,9	32	100,0
Toplam	17	27,9	44	72,1	61	100,0

Tablo 15: Kortikosteroid tedavisi altındaki olguların influenza aşısıyla immünizasyon durumu

Kortikosteroid tedavisi kullanma durumlarına göre pnömokok aşısı uygulanmış olması durumuna bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kortikosteroid tedavisi alan 29 olgunun %24,1'inin (n:7) aşısı yaptırırken, %75,9'unun (n:22) pnömokok aşısını yaptırmıyor olduğu dikkat çekmiştir. Ayrıca aşısı yaptırmayan ve kortikosteroid tedavisi alan bu olguların, toplam 61 hasta içinde pnömokok aşısını yaptırmayan toplam 42 olgudan 22'sini oluşturduğu saptanmıştır. (Tablo 16)

Kortikosteroid Tedavisi	<i>Pnömokok Aşısı</i>					
	<i>Yapılmış</i>		<i>Yapılmamış</i>		Toplam	
	<i>f</i>	<i>%</i>	<i>f</i>	<i>%</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
<i>Alıyor</i>	7	24,1	22	75,9	29	100,0
<i>Almıyor</i>	12	37,5	20	65,5	32	100,0
Toplam	19	31,1	42	68,9	61	100,0

Tablo 16: Kortikosteroid tedavisi altındaki olguların pnömokok aşısıyla immünizasyon durumu

5. TARTIŞMA

DMD ve BMD, X kromozumuna bağılı resesif geçiş göstermektedir ve özellikle erkek çocukları için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (2). Kas membranında distrofin proteinini kodlayan gen defekti nedeni ile oluşan hastalık, ilerleyici kas dejenerasyonuna neden olmakta ve bu da kliniğe progresif seyirli, yürüme ve kendine bakım yetisini kaybettiren, kardiyak, solunum, iskelet, endokrin, gastroenterolojik, psikolojik birçok sistemi etkileyen ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir durum olarak yansımaktadır, takiplerin uygun devam ettirilebilmesi bir ekip işidir. (18) Progresif seyirli olması ve komorbiditelerin eşlik etmesi nedeni ile olgular erken yaşlarda kaybedilmektedir. (4) Evde olgulara primer bakım hizmetini veren ebeveynlerin hastalık süreci, oluşabilecek ek hastalıklar, korunma hizmetleri ve dikkat etmeleri gereken hususlar hakkında bilinçli ve iyi bilgilendirilmiş olmaları gereklidir. (2,6,18) Bizim çalışmamızdaki temel prensip hastaların ailelerinin takipler hakkındaki bilgi durumunu ve uyumunu değerlendirmek üzerine kurulmuştur. Ailelerin gerekli takipler hakkındaki bilgi durumlarının takiplere uyum üzerindeki etkilerini değerlendirmek, bu olguların takiplerinin iyileştirilmesi konusunda potansiyel fayda sağlayacaktır.

DMD'nin doğumda semptom vermesi nadirdir, ancak bazı erkek bebekler hipotonik olabilirler. Kaba motor gelişim (yuvarlanma, oturma, ayağa kalkma) çoğunlukla normaldir. Baş tutmanın gecikmesi görülebilmektedir. Gower's arazi 3 yaş civarında belirginleşmeye başlayıp 5 - 6 yaş arasında tam olarak görülür. (22) Oyun çocuğu döneminde yürümede gecikme parmak ucunda yürüme, merdiven çıkmada ve koşmada zorlanma olarak bulgu verebilir. Yürüme yetisinin devamlılığı hastadan hastaya büyük değişiklikler göstermekte olup genellikle 7 yaşından sonra kaybolmaya başlar. (7) Aile öyküsü negatif olan olgularda ortalama tanı yaşının 4 yaş 10 ay olarak saptandığı çalışmalar mevcuttur. (33) Çalışmamızda olguların %59'unun 3 yaşına kadar (n:36), %85,2'sinin 5 yaşına kadar (n:52), %95,1'inin 7 yaşına kadar (n:60) tanı aldığı saptanmıştır. Ortalama tanı yaşı 3.27 yıl olarak saptanmıştır. (En küçük tanı yaşı 8 ay, en büyük tanı yaşı 10 yaş.) Yani hastalık semptomları ebeveynler tarafından çoğunlukla küçük yaşlarda fark edilmekte olup hastaneye başvuru yapılması sonucunda erken tanı konulabilmektedir. En sık tanı alınan evrenin erken ambulator evre olduğu görülmüştür. Olguların %85,2'sinin tanısının geç ambulator evreden önce konması literatürle uyumludur. (22) Olguların %73,8'i (n:45) DMD, %26,2'si (n:16) BMD tanısı almıştır.

Hastalığın birincil bulguları arasında en sık görülenler: anormal yürüme, psödohipertrofi, zıplayamama, çabuk yorulma, baş kontrolünün yetersizliği, merdiven çıkmada güçlük, düztabanlık, sakarlık, sık düşmeler, gower's arazi, motor gerilik, hipotononi, akranlarına ayak uyduramama, motor yeteneklerde kayıp gelişmesi, kas ağrıları ve kramplar, parmak ucunda

yürüme, koşmada ve tırmanmada güçlük ,davranış sorunları, kognitif gecikme, gelişememe veya yetersiz kilo alımı, öğrenme ve dikkat bozuklukları, konuşmada gecikme ya da artikülasyon sorunları olarak sıralanır. (7,22,9,10,33,34) Çalışmamızdaki başlangıç bulgularına bakıldığında, en sık görülen hastalık başlangıç bulgusunun %26,7 ile KCFT yüksekliği (n:30) olduğu, onu takip eden başlangıç bulgusunun %20,5 ile (n:23) asemptomatik olgulardaki inisidental laboratuvar bulguları olduğu saptanmıştır. En az görülen başlangıç bulgularının ise sırasıyla %0,8 ile parmak ucunda yürüme (n:1), %0,8 ile zihinsel gerilik (n:1), %0,8 ile nöbet geçirme (n:1) ve %0,8 ile (n:1) patolojik kırık olduğu saptanmıştır. Teorik bir bakış açısı ile bakıldığında, major bulguların lokomotor sistem fonksiyon kayıpları ile ilişkili olduğu bilindiğinden, başlangıç bulgularının yüksek oranda KCFT yüksekliği ve asemptomatik hastaların inisidental laboratuvar bulguları olarak saptanması dikkat çekicidir. Bundan dolayı açıklanamayan KCFT yüksekliği olan çocuklarda daha ileri araştırmalara gidilmeden önce muskuler distrofilerin ekartasyonu açısından serum CK incelemesinin yapılması tanının zamanlaması ve maliyeti açısından faydalıdır. (18)

Kas güçsüzlüğü açısından özetlenecek olursa DMD'deki ilerleyici kas güçsüzlüğü stereotipik bir patern izler ve 5 aşama gözlenir. (18,33,34,35) Bizim çalışmamızda olgular evrelerine göre incelendiğinde, %4,9'unun presemptomatik evrede (n:3), %31,2'sinin erken ambulator evrede (n:19), %36,1'inin geç ambulator evrede (n:22), %21,3'ünün erken non-ambulator evrede (n:13) ve %6,6'sının geç non ambulator evrede (n:4) olduğu saptanmıştır. Analize dahil olan olguların çoğunluğunun geç ambulator ve erken ambulator evrede bulunduğu saptanmıştır.

Motor fonksiyonların takibi muskuler distrofilere önemli bir yer tutmaktadır. Progresif kas güçsüzlüğü ve kas erimesine neden olan bu hastalık grubu; 6 dakika yürüme testi, North Star değerlendirmesi, üst ekstremité için Brooke skalası, alt ekstremité için Vignos skalası gibi ölçekler ile objektif olarak değerlendirilebilmektedir. (9,18,53) Bizim çalışmamızdaki sonuçlara göre olguların %55,7'sinin (n:34) MF testleri uygun şekilde yapılmaktadır. Tüm olguların ailelerinin MF testlerinin gerekliliği hakkındaki bilgi mevcudiyeti durumu değerlendirildiğinde; ailelerin %60,7'sinin (n:37) yeterli bilgi sahibi olmadığı saptanmıştır. Presemptomatik evredeki olguların %33,3'ünün (n:1) MF testlerini yaptırırken %66,7'sinin (n:2) testleri yaptırmadığı, erken ambulator evredeki olguların %52,6'sının (n:10) MF testlerini yaptırırken, %47,4'ünün (n:9) MF testlerini yaptırmadığı, geç ambulator evredeki olguların %68,2'sinin (n:15) MF testlerini yaptırırken, %31,8'inin (n:7) testleri yaptırmadığı, erken non ambulator evredeki olguların %46,2'sinin (n:6) MF testleri yaptırırken %53,8'inin (n:7) testleri yaptırmadığı ve son olarak geç non ambulator evredeki olguların sadece %50'sinin (n:2) MF testlerini yaptırırken diğer %50'sinin (n:2) yaptırmadığı saptanmıştır.

Hastalığın özellikle presemptomatik evresinde ve ileri evlerinde MF testlerinin yapılma oranlarının düşük olduğu saptanmıştır. Motor fonksiyon testlerinin tedavinin takibindeki yerinin aileler tarafından yeterince bilinmediği, yıkıcı lokomotor bulguların henüz ortaya çıkmadığı evrede ve ambulasyonun kaybıyla komplikasyonların belirginleştiği evrede bu uygulamalar için yapılan başvuruların azaldığı düşünülmüştür. Yeni gelişen tedavilerde, kortikosteroid tedavisinin etkinliği MF testler ile değerlendirildiğinden uyumun artırılması için ailelerin bu konuda bilgi düzeyi artırılmalıdır.

Motor fonksiyonların korunmasında ve takibinde büyük önem taşıyan fizik tedavi ve rehabilitasyon takipleri değerlendirildiğinde olguların %63,9'unun (n:39) uygun şekilde tedavi aldığı, %36,1'inin (n:22) almadığı saptanmıştır. Presemptomatik olguların %66,7'sinin (n:2) hem hastanede hem evde fizik tedavi aldığı saptanmıştır. Erken ambulator olguların %63,2'sinin (n:12) de hem hastanede hem evde fizik tedavi aldığı saptanmıştır. Geç ambulator olguların %81,8'inin (n:18) hem evde hem hastanede fizik tedavi aldığı, bu grubun %9'unun (n:2) sadece evde fizik tedavi aldığı, yani profesyonel yardım almadığı saptanmıştır. Erken non ambulator olguların %61,5'inin (n:8) de hem hastanede hem evde fizik tedavi aldığı, %38,5'inin (n:5) hiç fizik tedavi almadığı saptanmıştır. Geç non ambulator olguların %50'sinin (n:2) evde fizik tedavi aldığı, %50'sinin (n:2) evde fizik tedavi almadığı; %25'inin (n:1) hastanede fizik tedavi aldığı, %75'inin hastanede fizik tedavi almadığı saptanmıştır. Ailelerin fizik tedavi uygulamalarının gerekliliği hakkındaki bilgi durumu evde uygulamayla paralel saptanmıştır. İleri evrelerde fizik tedavi uygulamalarının azaldığı dikkat çekmektedir. Bu azalmanın, fizik tedavi uygulamalarının hastanın fiziksel boyutları arttıkça hem daha ağırlı hem de daha zor olması, ayrıca ambulasyonun kaybıyla hastanın ve ailenin uygulamadan görülecek faydanın önemsiz olduğunu düşünmeleriyle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Musküler distrofilere, özellikle DMD hastalarında kardiyomiyopati, önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır. Solunum desteğindeki gelişmeler ortalama yaşamı süresini artırdığından kardiyomiyopatinin önemi belirginleşmiştir. (54) Olguların yarısından çoğunda 18 yaşına geldiğinde kardiyak tutulum bulguları gelişmiş olmaktadır. Elektrokardiyografi (EKG) ile değerlendirmede V1 derivasyonunda artmış R/S amplitüdü, sol derivasyonlarda (V5-6) artmış QT görülebilmektedir, intraatrial - interatrial iletim kusurları ve aritmiler ile karşılaşılmaktadır. Ekokardiyografi (EKO) değerlendirilmelerinde de dinamik kalp kası değerlendirilmeleri yapılabilmekte, kardiyomiyopati varlığı, perikardiyal efüzyon, kardiyak tamponad ve myokardial inflamasyon vb. durumlar tespit edilebilmektedir. (55) Olgularda kas tutulumundaki progresyon kardiyak etkilenme ile paralel seyir göstermeyebilir, motor bulguların olmaması kardiyak tutulumun olmadığı anlamına gelmez. EKO görüntüleme ile ejeksiyon fraksiyonu (EF) %55'in altına inen veya sol ventrikül dilatasyonu saptanan olgulara

diüretik veya dijital başlanmakta, asemptomatik ventriküler dilatasyon progresyonunun yavaşlatılması için beta-bloker veya anjiotensin reseptör blokörleri kullanılmaktadır. Kardiyak ilaçların profilaktik olarak kullanıldığı çalışmalarda tedavinin, sol ventrikül (LV) sistolik fonksiyonunun bozulmasını önlemediği, bunun yerine kardiyomyopatinin başlamasından sonra tipik olarak görülen LV sistolik fonksiyonundaki progresif düşüşün hafiflettiği saptanmıştır. (7) Olguların en az yılda yılda bir kardiyak değerlendirme amaçlı izlenmeleri, kardiyak patoloji saptanır ise 6 ayda bir olacak şekilde takip aralığının arttırılması önerilmektedir. Kardiyak Manyetik Rezonans görüntüleme güncel kılavuzlarda rutin olarak önerilmektedir. (18) Bizim çalışmamızda kardiyak değerlendirme testlerinin uygulanma durumu, kardiyak medikasyon kullanma durumu ve testlerin gerekliliği hakkındaki aile bilgisi durumu değerlendirildiğinde; testlerin gerekliliği hakkındaki aile bilgisi mevcudiyeti %29,5 (n:18) oranında kalmıştır. Kardiyak destek tedavisi kullanma oranı %5 (n:2) olarak saptanmıştır. Tüm evrelerde EKG takiplerinin ağırlıklı olarak (%64.5) (n:41) yetersiz düzeyde yapıldığı, EKO takiplerinin geç ambulator evreden itibaren %87,2 ile (39 olgu içerisinde n:34) yetersiz düzeyde olduğu, hiçbir olguya kardiyak MR uygulanmadığı, erken non ambulator evredeki bir olgu ve geç non ambulator evredeki bir olgu olmak üzere toplam iki olgu dışında hiçbir olgunun yeterli sıklıkta değerlendirilmediği ve kardiyak destek tedavisi almadığı saptanmıştır. Geç ambulator evre, erken non ambulator evre ve geç non ambulator evredeki toplam 39 olgunun ikisinin kardiyak destek tedavisi aldığı saptanmıştır. (Bu iki olgunun izlem sıklığı yeterlidir.) Güncel kılavuzlarda önerilen kardiyak takip sıklığının sağlanamadığı, 7 yaş üstünde rutin kullanıma giren kardiyak MR'ın henüz uygulamaya girmediği, 10 yaş civarında başladığı takdirde sol ventrikül fonksiyonlarının kaybının yavaşlatılması açısından faydası kanıtlanmış kardiyak medikasyonların kullanımının yetersiz olduğu saptanmıştır. (7,18) Hastalığın başlıca etkilerinin lokomotor sistem üzerinde olduğunun bilinmesi fakat diğer sistemlerdeki tutulumlar hakkında yeterli bilgi sahibi olunmaması dolayısıyla kardiyak takiplere uyumunun yetersiz olduğu, kardiyolojik takiplerin aile insiyatifine bırakılmasının takiplerde yetersizliğin ve güncel protokollerin uygulanamamasının önemli bir sebebi olduğu düşünülmüştür. Yine çocuk kardiyologlarının da bu konudaki farkındalıklarının arttırılması gerek izlem gerek medikasyon açısından takibe olumlu katkılar sağlayacaktır.

Progresif kas güçsüzlüğü ve kas erimesi solunum düz kaslarını da etkiler. Steroid ve idebenone tedavileri spirometrik parametreleri düzeltebilir, pulmoner fonksiyonların korunması ve akciğer hacminin sağlanmasına yönelik solunum fizyoterapisi uygulanır, bu tedaviler atelektazilerin gelişimini önleyebilir. Steroid tedavisi ve fizik tedavi ile skolyoz gelişimi ertelenebilir ise restriktif akciğer hastalığı da bir miktar önlenabilir. İleri dönemlerde öksürme destekleyici cihazlar, non invaziv mekanik ventilasyon (NIV) seçenekleri gündeme

gelebilir. (8,18) Solunumsal açıdan olguların her vizitte uykuda solunum yetmezliği gelişimi açısından sabah baş ağrılarının sorgulanması, 1. dekadın sonunda solunum kaslarının etkilenmesi ve solunum desteğinin gerekli görülebilmesi dolayısıyla 9-10 yaşlarında ilk değerlendirme, tekerlekli sandalyeye geçiş yapıldıktan sonra ve/veya zorlu vital kapasite (FVC)'nin %80'in altına düşmesi durumunda ve/veya 12 yaşa ulaşıldıktan sonra yılda 2 kez solunum fonksiyon testleri ile izlem önerilmektedir. (18) Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre SF testlerinin olguların %42,6'sına (n:26) uygun sıklıkta yapıldığı %57,3'üne (n:35) yapılmadığı saptanmıştır. Aile bilgisi durumu değerlendirildiğinde olguların ailelerinin SF testlerinin gerekliliği hakkında bilgi sahibi olma durumunun %54,1 (n:33) oranında olduğu saptanmıştır. Presemptomatik evredeki olguların hiçbirinin SF testlerini yaptırmadığı (Bu evrede gerekli değildir.), erken ambulatuvar olguların %94,7'sinin (n:1) SF testlerini yılda bir kez yaptırırken, %5,3'ünün SF testlerini yaptırmadığı, geç ambulatuvar olguların %22,7'sinin (n:5) testleri yılda bir kez yaptırırken, %77,3'ünün (n:17) yaptırmadığı, erken non ambulatuvar olguların %46,2'sinin (n:6) yılda iki kez yaptırırken, %7,7'sinin (n:1) yılda bir kez yaptırdığı ve %46,2'sinin (n:6) SF testlerini yaptırmadığı saptanmıştır. Son olarak geç non ambulatuvar olguların %50'sinin (n:2) SF testlerini yılda iki kez yaptırırken diğer %50'sinin (n:2) SF testlerini yaptırmadığı bulgusuna ulaşılmıştır. Olguların hiçbirinin non-invaziv mekanik ventilasyon almadığı saptanmıştır. Solunum fonksiyon testlerinin uygulanmasına uyumda dalgalı bir seyir olduğu saptanmış, başlangıçta tetkiklerin yüksek oranda uygun şekilde yapıldığı, hastalık şiddetinin artmasıyla uygulamada azalma olduğu, özellikle geç ambulatuvar evredeki uyumun restriktif bulgular arttıkça azaldığı saptanmıştır. Olguların ambulasyon kaybından sonra solunum şikayetlerinin artmasıyla takiplere uyumun azaldığı, bu konudaki aile bilgisi mevcudiyetinin yetersiz olduğu, solunum komplikasyonları açısından yapılan takiplerin yetersiz olması ve cihazlara erişimin uzun prosedürler sonucunda sağlanması dolayısıyla NIV tedavisinin uygulanamadığı düşünülmüştür. Yine ülkemizde çocuk göğüs hastalıkları uzmanı sayısı yetersiz olup, pediatrik polisomnografi birkaç merkez haricinde uygulanamamaktadır. Solunum fizyoterapistlerinin de sayısı artırılmalı, öksürmeyi destekleyecek cihazların devlet tarafından geri ödeme kapsamına alınması gerekmektedir.

Steroid tedavisi alan hastaların endokrinolojik takiplerinin yapılması gereklidir. Hastalarda cushingoid görünüm ve obezite gelişebilir, ebeveynlerde veya kardeşlerde obezite mevcutsa özellikle dikkatli olunmalıdır, steroid tedavisine başlanmadan önce diyet önerilerinde bulunulmalı ve iştah artışının görülebileceği yönünde bilgi verilmelidir, Bu önerilere rağmen bulguların artışı halinde alternatif steroid (deflazakort) düşünülmeli, sadece hastaya değil tüm aileye diyet konusunda uygun müdahalede bulunulmalıdır. (18,58,59,60) Hirsutizm ve akne bulguları gelişmesi halinde topikal preparatlar kullanılabilir, hastada emosyonel distres yaratmadığı müddetçe steroid tedavisinde değişiklik için acele

edilmemelidir. (58) Steroid kullanımında adrenal supresyon bulguları açısından dikkatli olunmalıdır. Ebeveynlere hastayla ilgilenecek tüm tıbbi personele çocuklarının steroid tedavisi altında olduğunu bildirmeleri ve steroid uyarı kartı taşımaları konusunda bilgilendirme yapılmalıdır. Steroid tedavisinin aniden durdurulmaması gerektiğinin bilindiğinden emin olunmalıdır. (18,57) Kemik yapısında demineralizasyon mevcuttur, artmış kırık riski görülür. Kırık öyküsü açısından dikkatli olunmalıdır ve kemik yoğunluğunu izlemek için yıllık kemik mineral dansitometresi (DEXA) takipleri yapılmalıdır. 25-hidroksi D vitamini düzeyinin yıllık izlenmesi, konsantrasyonu (mevsimsel iklim yapısındaki bölgelerde ideal ölçüm zamanı kış sonudur) $<32 \text{ nmol / L}$ ise D3 vitamini ile takviye edilmesi uygundur. 25-hidroksi D vitamini konsantrasyonu $20-31 \text{ nmol / L}$ için, günde iki kez 1000 uluslararası ünite (IU) oral yoldan, $<20 \text{ nmol / L}$ için, günde iki kez 2000 IU oral yoldan verilir. Ağırlık taşıma aktiviteleri teşvik edilmelidir, D3 vitamini yanısıra multivitamin takviyeleri önerilebilir, pamidronat gibi bisfosfonatlar gerekli durumlarda kullanılabilir. (18,64,66)

Bizim çalışmamızda ailelerin endokrin acil bilgisi mevcudiyetinin durumu incelendiğinde, toplam bilgi sahibi olma oranı %36,1'dir. (n:22) Evrelere göre incelendiğinde, presemptomatik evredeki olguların ailelerinin %66,7'sinin (n:2) endokrin acil bilgisine sahip olmadığı saptanmıştır. Erken ambulator evredeki olguların ailelerinin %68,4'ünün (n:13), geç ambulator evredeki olguların ailelerinin %63,6'sının (n:14) endokrin acil bilgisine sahip olmadığı saptanmıştır. Erken non ambulator evredeki olguların ailelerinin %53,8'inin (n:7), son olarak geç non ambulator evredeki olguların ailelerinin %75'inin (n:3) endokrin acil bilgisine sahip olmadığı saptanmıştır. Dikkat çekici bir diğer bulgu ise hiçbir ailenin elinde acil durumda kullanmak üzere bulundurulması gereken hidrokortizon preparatının bulunmamasıdır. Hastalığın erken döneminde steroid kullanımının henüz yüksek oranlarda olmaması dolayısıyla endokrin patolojilerin ve olası komplikasyonların yeterince bilinmediği, steroid kullanımının başlanması sonrasında bilgi eksikliklerinin giderilmemesi sonucunda endokrinolojik açıdan aile bilgisinin süreç boyunca yetersiz kaldığı düşünülmüştür.

Kemik sağlığı takipleriyle ilgili değerlendirmelerde yılda 2 kez yapılması uygun olan serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfat ve d-vitamini düzeylerinin takiplerinin toplamda %40,9 (n:25) oranında uygun yapıldığı saptanmıştır. Presemptomatik evrede %66,7 (n:2) oranında, erken ambulator evrede %73,7 (n:14) oranında, geç ambulator evrede %72,7 (n:16) oranında, erken non ambulator evrede %53,8 (n:7) oranında, geç non ambulator evrede %50 (n:2) oranında uygun şekilde yapıldığı saptanmıştır. Yine kemik sağlığı takiplerinde özellikle steroid kullanımı sonrasında kritik öneme haiz olan yıllık DEXA testinin toplamda %52,4 (n:32) oranında uygulandığı saptanmıştır. Testin presemptomatik evrede yapılmadığı, erken ambulator evrede %42,1 (n:8), geç ambulator evrede %59,1 (n:13), erken non ambulator evrede %61,5 (n:8), geç non ambulator evrede %75 (n:3) oranında

uygun şekilde yapıldığı saptanmıştır. D-vitamini kullanımının presemptomatik evrede %33,3 (n:1) gibi düşük bir oranda kaldığı, erken ambulatuvar evrede %73,7 (n:17), geç ambulatuvar evrede %81,8 (n:18) , erken non ambulatuvar evrede %46,2 (n:6), geç non ambulatuvar evrede %50,0 (n:2) oranında kaldığı saptanmıştır, özellikle ambulasyonun kaybından sonra D-vitamini kullanımındaki belirgin düşüş geç non ambulatuvar evrede de sebat etmektedir. Kırık öyküsünün mevcudiyeti değerlendirildiğindeyse presemptomatik evrede hiçbir hastada kırık görülmediği, erken ambulatuvar evrede %5,3 (n:1) , geç ambulatuvar evrede %9,1 (n:2), erken non ambulatuvar evrede %23,1 (n:3), geç non ambulatuvar evrede %25,0 (n:1) oranın pozitiflik saptanmıştır. Ambulasyonun kaybıyla kırık öyküsündeki artış dikkat çekicidir. Ailelerin kemik sağlığı takipleri hakkındaki bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu, hastalık sürecinin uzaması dolayısıyla D vitamini gibi uzun süre kullanılan tedavilerine uyumun azaldığı düşünülmüştür. Bunları engellemek amacıyla steroid başlanması ile beraber aynı zamanda Çocuk Endokrin takibine alınmalı ve Çocuk Endokrin uzmanlarının DMD ve BMD konusundaki bilgileri artırılmalıdır.

Muskuler distrofiler progresif kas güçsüzlüğü ile seyreden, yürüme yetisinin ve üst ekstremitte fonksiyonlarının kaybına ve skolyoza neden olan bir hastalık grubudur. Olgularda immobilizasyon gelişmesi ile kontraktürler artmakta, skolyoz gelişmesi de akciğer problemlerine zemin hazırlamaktadır. Olguların temel tedavi prensibi olan fizik tedavilerine devam edip, iskelet sistemi ilişkili morbiditeler açısından takipleri gereklidir. (10) Ortezler, alt ekstremitte kontraktürlerinin ilerlemesini önlemeye yardımcı olabilir. (67) Muskuler distrofi hastalarında skolyoz gelişiminin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Ortak görüş, zayıf hareketliliğin ve artan kas güçsüzlüğünün gövdede değişikliklere ve nihayetinde ilerleyici bir çökme skolyozuna yol açtığı yönündedir. (18,68) DMD hastalarında skolyozun ilerlemesi hızlıdır ve yıllık 16 ° ile 24 ° arasında bir değişiklik görülebilir sıklıkla ergenlik büyümesinde en büyük artış görülür. (69) Ambulasyonu mümkün olduğunca uzun süre sürdürmek skolyoz gelişme riskini ve uzun vadede skolyozun şiddetini azaltabilir. Skolyoz geliştikten sonra cerrahi dışındaki tedavilerin faydası sınırlıdır. (70). Steroidlerle tedavi edilen hastalarda skolyoz gelişiminin ertelendiğini gösteren kanıtlar mevcuttur. (71) Kontraktürler ve immobilizasyon da bu olgularda önemli bir kronik ağrı nedenidir, olguların bu açıdan sorgulanması ve ağrı tedavisinin planlanması gereklidir. (11) Kronik steroid kullanımının yan etkileri ve altta yatan immobilizasyonun da etkisiyle olgularda kemik metabolizması bozulmaktadır. Hastaların D vitamini ve kalsiyum desteği almaları uygundur. (12) DMD'de skolyoz için ne zaman cerrahi olarak müdahale edileceğine karar vermek zordur. Özünde, bir skolyozu en aza indirmek ve dengelemek için ameliyat yapılır. Bu, oturma pozisyonunu ve konforunu iyileştirmek, vertebra kırıklarını ve ilişkili ağrıları azaltmak ve solunum fonksiyonlarını mümkün olduğu kadar korumak için gereklidir. (72) Hastaların çoğunun

skolyoz cerrahisine ihtiyaç duymasına rağmen, buna hepsinin ihtiyaç duymadığını gösteren kaynaklar mevcuttur. (73) Bu hastalarda, bir risk tahmin sisteminin kullanılması, erken cerrahi müdahale veya müdahalenin ertelenmesi konusunda karar vermede yardımcı olabilir. (74) Skolyozlarında hızlı ilerleme olan veya gelecekte solunum ve kalp fonksiyonlarında cerrahinin uygulanmasını engelleyebilecek durumların gelişebileceği öngörülen bazı hastalarda erken cerrahi gereklidir. Hızlı bozulma riski yüksek olanlarda, eğrilik 20 ° 'nin üzerine çıktığında cerrahi yapılması önerilmektedir. (75) Bizim çalışmamızda ortopedik komplikasyonların varlığı, ortez kullanımı, ortopedik operasyon öyküsü ve skolyoz gelişimi durumları incelendiğinde; olguların %59,1'inde ortopedik komplikasyon olduğu saptanmıştır. Ortez kullanımı %54,1 (n:33) oranındadır. Ailelerin %57,3'ünün (n:35) düzenli ortopedik takiplerin gerekliliği hakkında bilgi sahibi olmadığı saptanmıştır. Ortopedik komplikasyonlar nedeniyle operasyon oranı %8,1'dir. (n:5) Olguların %36'sında (n:22) skolyoz gelişmiş olup, skolyoz cerrahisi geçiren hiçbir olgu saptanmamıştır. Preemptomatik evredeki hiçbir olgunun ortopedik komplikasyonunun mevcut olmadığı, hiçbir olgunun ortez kullanmadığı, ortopedik operasyon öyküsünün olmadığı ya da skolyozunun gelişmediği saptanmıştır. Erken ambulatuar evredeki olguların %36,8'inde (n:7) ortopedik komplikasyonların geliştiği ve bu olguların ortez kullanımının olduğu saptanmıştır. Hiçbir olgunun ortopedik operasyon öyküsü mevcut olmamakla birlikte, olguların %10,5'unda (n:2) skolyoz gelişimi olduğu saptanmıştır. Geç ambulatuar evredeki olguların %63,6'sında (n:14) ortopedik komplikasyonlarının geliştiği ve bu olguların ortez kullanımının olduğu saptanmıştır. Hiçbir olgunun ortopedik operasyon öyküsü mevcut olmamakla birlikte olguların %18,1'inde (n:4) skolyoz gelişimi olduğu saptanmıştır. Erken non ambulatuar evredeki olguların %84,6'sında (n:11) ortopedik komplikasyonların geliştiği ve bu olguların yalnızca bir tanesinin ortez kullanmadığı saptanmıştır. Hiçbir olgunun ortopedik operasyon öyküsü mevcut olmamakla birlikte olguların %69,2'sinde (n:9) skolyoz gelişiminin olduğu saptanmıştır. Geç non ambulatuar evredeki olguların %75'inde (n:3) ortopedik komplikasyonların geliştiği ve bu olguların iki tanesinin ortez kullandığı saptanmıştır. Olguların %75'inin (n:3) ortopedik operasyon öyküsü mevcut olup, olguların %50'sinde (n:2) skolyoz gelişiminin olduğu saptanmıştır. Ailelerin konuyla ilgili bilgilerinin yetersiz olması dolayısıyla alınabilecek önlemlerinin alınmadığı, ortez kullanımının ve skolyoz cerrahisi açısından takibin yetersiz olduğu, bu durumlara bağlı olarak ikincil komplikasyonların daha çabuk geliştiği düşünülmüştür. Hastaların ortopedi ve travmatoloji birimlerince takipleri sağlanmalı, erken skolyoz cerrahisi her zaman akılda tutulmalıdır.

Büyüme geriliği açısından ergenliğin tamamlanmasına ya da hedef boya ulaşılmasına kadar 6 aylık aralarla boy ölçümü yapılmalıdır, hasta steroid kullanmıyor olsa bile muskuler distrofi hastalarda boy kısalığı eğilimi mevcuttur. (61,62,63,18) Gecikmiş puberte görülebilir, puberte açısından aile öyküsü sorgulanmalı, Tanner evrelemesi takibi yapılmalı, yaşa göre

gerilik saptanması halinde çocuk endokrin değerlendirmesi yapılmalıdır, bu gibi durumlar açısından sürekli takipte olunmalı, şüphelenildiğinde çocuk endokrin değerlendirmesi düşünülmelidir. Ulusal persentil çizelgelerinde yaş için ağırlık veya yaş için vücut kitle indeksi olarak 10 ila 85. persentiller olarak tanımlanan iyi beslenme durumunu korumak önemlidir. Kötü beslenme potansiyel olarak hemen hemen her organ sistemi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir. (15,32,18) Az beslenme, malnutrisyon, fazla kilodan sakınmak tedavinin ana öğeleri olmalıdır. Ağırlık takibine ek olarak ambulator hastalarda boy ölçümü (her altı ayda) ,ambulator olmayan hastalarda kol açıklığı / segmental uzunluk takipleri yapılmalıdır. Bizim çalışmamızda olguların kilo persentilleri incelendiğinde %18'inin (n:11) yetersiz , %78,6'sının (n:48) normal, %3,3'ünün (n:2) yüksek aralıkta olduğu saptanmıştır. Evrelere göre bakıldığında, presemptomatik evredeki olguların %100'ünün (n:3) kilo persentillerinin normal aralıkta olduğu görülmektedir. Erken ambulator evredeki olguların %21,1'inin (n:4) kilo persentillerinin yetersiz düzeyde olduğu, %5,3'ünün (n:1) yüksek olduğu ve %73,3'ünün (n:14) normal düzeyde olduğu görülmektedir. Geç ambulator evredeki olguların %4,5'inin (n:1) kilo persentilinin yetersiz olduğu, %4,5'inin (n:1) yüksek olduğu, %90,9'unun (n:20) ise normal aralıkta olduğu görülmektedir. Erken non ambulator evredeki olguların %38,5'inin (n:5) kilo persentillerinin yetersiz olduğu görülürken, %61,5'inin (n:8) normal olduğu bulgusuna ulaşılmıştır. Geç non ambulator evredeki toplam dört olgunun %25'inin (n:1) kilo persentili yetersiz iken %75'inin (n:3) normal aralıkta olduğu saptanmıştır. Olguların boy persentilleri incelendiğinde %44,2'sinin (n:27) yetersiz , %49,1'inin (n:30) normal, %6,6'sının (n:4) yüksek aralıkta olduğu saptanmıştır. Evrelere göre bakıldığında presemptomatik evredeki olguların %100'ünün (n:3) boy persentillerinin normal aralıkta olduğu görülmektedir. Erken ambulator evredeki olguların %47,4'ünün (n:9) boy persentillerinin yetersiz olduğu, %10,5'inin (n:2) yüksek olduğu ve %42,1'inin (n:8) normal olduğu saptanmıştır. Geç ambulator evredeki olguların %40,9'unun (n:9) boy persentillerinin yetersiz olduğu görülürken, %59,1'inin (n:13) boy persentillerinin normal olduğu saptanmıştır. Erken non ambulator evredeki olguların %53,5'inin (n:7) boy persentillerinin yetersiz olduğu %30,8'inin (n:4) normal olduğu ve %15,4'ünün (n:2) boy persentillerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Son olarak geç non ambulator evredeki olguların %50'sinin (n:2) boy persentilleri yetersiz iken diğer %50'sinin (n:2) normal olduğu saptanmıştır. Bu bulgular olgulardaki büyüme gelişme geriliğine eğilimin mevcut olduğunu desteklemektedir. (15,18,32) Kilo persentil aralığına göre kortikosteroid tedavisi sürecinde diyet önlemlerinin alınıp alınmadığına bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kilo persentil değeri yetersiz olan 3 olgunun tamamının diyet önlemlerinin alınmış olduğu görülmüştür. Ayrıca, kilo persentil değeri normal düzeyde olan toplam 25 olgunun sadece %8'inin (n:2) diyet önlemlerinin alınmamış olduğu saptanmıştır. Son olarak kilo persentil değeri yüksek olan bir olgunun kortikosteroid

tedavisinde diyet önlemlerinin alınmış olduğu belirlenmiştir. Diyetisyen takibi toplamda %11,5 (n:7) oranındadır. Olguların kilo percentil durumlarına göre diyetisyenle görüşme sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kilo percentil değeri yetersiz olan 11 olgunun hiçbirinin ve percentilleri yüksek olan toplam iki olgunun diyetisyen ile görüşmemiş olduğu saptanmıştır. Bu da kilo percentil değerleri yetersiz ve kötü olmasına rağmen olguların hiçbirinin diyetisyenle görüşme gerçekleştirmediğini göstermektedir. Kilo percentil durumlarına göre kortikosteroid tedavisinde dozun uygunluğuna bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kilo percentil değeri yetersiz olan olguların %33,3'ünün (n:1) aldığı dozun uygun olmadığı (yüksek) görülmüştür. Bunun yanı sıra, kilo percentil değeri normal düzeyde olan toplam 25 olgunun sadece %4'ünün (n:1) kortikosteroid tedavisinde aldığı dozun uygun olmadığı saptanmıştır. Son olarak kilo percentil değeri yüksek olan bir olgunun kortikosteroid tedavisinde aldığı dozun uygun olduğu saptanmıştır. Olguların diyetisyen ile görüşme ve boy-kilo takibi yapılmasına ilişkin bilgileri evrelere göre incelendiğinde, presemptomatik evre, erken ambulator evre ve geç non ambulator evredeki olguların hiçbirinin diyetisyen ile görüşmediği bulgusu dikkat çekmektedir. Geç ambulator evredeki olguların sadece %22,7'sinin (n:5) diyetisyen ile görüşmüş olduğu ve erken non ambulator evredeki olguların sadece %15,4'ünün (n:2) diyetisyen ile görüşmüş olduğu belirlenmiştir. Boy ve kilo takibine ilişkin tablo incelendiğinde ise, presemptomatik evredeki olguların %33,3'ünün (n:1) takiplerinin yapıldığı saptanmıştır. Erken ambulator evredeki olguların %89,5'inin (n:17), geç ambulator evredeki olguların %86,4'ünün (n:19) takiplerinin yapıldığı belirlenmiştir. Erken non ambulator evredeki olguların %61,5'inin (n:8) takiplerinin yapıldığı saptanmıştır. Son olarak geç non ambulator evredeki olguların %50'sinin (n:2) takipleri yapılırken diğer %50'sinin ise takiplerinin yapılmadığı bulgusuna ulaşılmıştır. Ailelerin multisistemik bir hastalığın takiplerinde önemli yer tutan beslenme durumunun yönetilmesinde ve değerlendirilmesinde diyetisyen kontrollerine yeteri kadar uyum sağlayamadığı dikkat çekmiştir. Bu konuda aile bilgisinin artırılması ve diyetisyen takiplerine uyumun artırılması gereklidir.

Kalori, protein, vitamin, mineral ve sıvı alımındaki eksikliklere ek olarak hastalar hem beslenme yetersizliği / yetersiz beslenme hem de farklı yaşlarda ve farklı koşullar altında fazla kilolu / obez olma riski altında olabilir. Kabızlık ve gastroözofageal reflü, klinik uygulamada DMD'li çocuklarda görülen en yaygın iki gastrointestinal durumdur. (77,78) Daha sonraki aşamalarda, faringeal güçsüzlük, zayıf oral alım ile birlikte beslenme sorunlarına ve disfajiye yol açar. Bu durum ciddi kilo kaybına ve feeding ile beslenme ihtiyacına neden olabilir. (79) Kabızlık, tipik olarak daha büyük hastalarda veya post-op dönemlerde görülebilir. Artan sağkalım ile ventilatör kullanımına bağlı hava yutmaya bağlı mide ve bağırsak dilatasyonu veya daha nadiren gecikmiş mide boşalması ve ileus dahil olmak üzere

başka komplikasyonlar bildirilmiştir. (18) Hastanın akut kabızlığı veya fekaloid oluşumu varsa dışkı yumuşatıcılar, müshiller ve uyarıcılar gereklidir ve zaman zaman lavman kullanımı gerekebilir. Semptomlar devam ederse günlük magnezyum, laktuloz veya polietilen glikol gibi laksatiflerin kullanılması gerekir. Sürekli kabızlık durumunda, sıvı alımının yeterliliği belirlenmelidir. Fekal impaksiyon vakalarında sedasyon veya genel anestezi altında manuel / dijital diseksiyonun kesin bir yararı yoktur. Lavmanlar, dulcolax ve senna gibi uyarıcı müshiller ve dışkı yumuşatıcıları manuel ayırmayı düşünmeden önce denenebilir. Kronik veya şiddetli kabızlık için diyet lifi ile takviye, özellikle sıvı alımı artırılmazsa semptomları kötüleştirebilir. Gastroözofageal reflü tipik olarak proton-pompa inhibitörleri veya H2 reseptör antagonistleri ile prokinetik, sükralfat ve yardımcı terapiler olarak nötrleştirici antiasitler ile tedavi edilir. Yaygın uygulama, gastrit gibi komplikasyonları önlemek ve reflü özofajitini önlemek için kortikosteroid tedavisi veya oral bisfosfonat kullanan çocuklarda asit blokerleri reçete etmektir. Reflü düşündüren semptomları olan bir hasta için beslenme önerilerinde bulunulmalıdır. (18) Hem düz kas disfonksiyonu hem kemik metabolizması bozuklukları ile ilişkili olarak renal taşlar ve CK yüksekliğine sekonder rabdomyoliz ile karşılaşılabilir. Egzersiz sonrasında idrarın anormal rengi sorgulanmalı, şikayetlerin varlığı durumunda idrar tetkikleri yapılmalı, kalıcı değişiklikler saptanırsa geniş renal değerlendirme testleri yapılmalıdır. (18). Bizim çalışmamızda gastroenterolojik patolojik bulguların varlığı ve tanınması ile ilgili olarak ailelerin bilgi düzeyinin değerlendirilmesinde; presemptomatik evredeki olguların %33,3'ünde (n:1) bu bulguların saptandığı, ailelerin %66,7'sinin (n:2) konuyla ilgili bilgi sahibi olduğu ve bir olgunun gastroenterolojik destek medikasyon aldığı saptanmıştır. Erken ambulator evredeki olguların %31,6'sında (n:6) gastroenterolojik patolojik bulgular saptandığı, ailelerin %31,6'sının (n:6) konuyla ilgili bilgi sahibi olduğu, gastroenterolojik destek medikasyon oranının %10,5 (n:2) gibi düşük bir düzeyde kaldığı saptanmıştır. Geç ambulator evredeki olguların %36,4'ünde (n:8) gastroenterolojik patolojik bulgular saptandığı, ailelerin %50'sinin (n:11) konuyla ilgili bilgi sahibi olduğu, gastroenterolojik destek medikasyon oranının %36,4 (n:8) olduğu saptanmıştır. Erken non ambulator evredeki olguların %69,3'ünde (n:9) gastroenterolojik patolojik bulgular saptandığı, ailelerin %46,2'sinin (n:6) konuyla ilgili bilgi sahibi olduğu, gastroenterolojik destek medikasyon oranının %23,1 (n:3) olduğu saptanmıştır. Geç non ambulator evredeki olguların %50'sinde (n:2) gastroenterolojik patolojik bulgular saptandığı, ailelerin %50'sinin (n:2) konuyla ilgili bilgi sahibi olduğu, gastroenterolojik destek medikasyon oranının %25 (n:1) olduğu saptanmıştır. Gastroenterolojik patolojik bulguların tanınmasında yetersizlik görülmemesine rağmen beslenme önlemlerinin yetersiz olduğu, bu durumun diyetisyen kontrolünde olunmamasıyla ilişkili olduğu, olgu bazında inceleme yapıldığıdaysa gastroenterolojik patolojik bulguların aile düzeyinde tanınmasının koruyucu ve destek

medikasyon kullanımını arttırdığı düşünülmüştür. Çocuk Gastroenteroloji bölümleri DMD ve BMD hasta takiplerinde aktif olarak rol oynamalıdır.

Distrofin sadece kas hücrelerinde değil hipokampus, diensefalon gibi öğrenme ve bellek merkezlerindeki nöronlarda da eksprese edilir. (80) Bu olgularda hafif mental retardasyon, otistik spektrum bozukluğu bulguları, öğrenme ve bellek problemleri, dikkat eksikliği ve hiperaktivite, epilepsi normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. (85) Ayrıca ilerleyici, immobilizasyona neden olan kronik bir hastalığa sahip çocuklarda depresyon gibi morbiditelere de sık rastlanılmaktadır. Bu neden olguların tanı anından itibaren nöropsikiyatrik izlem altında olmaları, gerekirse özel ve destek eğitim ve/veya psikiyatrik tedaviler ile desteklenmeleri gereklidir. (9,13,18) Musküler distrofi tanısı olan bir hastanın ve ailesinin tıbbi bakımı, psikososyal iyilik halini desteklemeden tamamlanamamıştır. Birçok ebeveyn için, çocuklarının psikososyal sorunlarının neden olduğu stres, hastalığın fiziksel yönleriyle ilişkili stresi aşmaktadır. (81,82,83) Karşılaşılan psikososyal zorluklar, genel popülasyonda kullanılan etkili, kanıta dayalı müdahalelerle tedavi edilmeli, önleme ve erken müdahaleye önem verilmelidir, çünkü bu potansiyel sonucu en üst düzeye çıkaracaktır. (84) Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre olguların psikiyatrik ve bilişsel açıdan değerlendirilme oranı toplamda %45,9 (n:28) , değerlendirmelerin gerekliliği hakkındaki aile bilgisi mevcudiyeti %32,7 (n:20), toplam psikiyatrik medikasyon kullanım oranı %4,9'dur. (n:3) Preseptomatik evre olgularının %66,7'sine (n:2), erken ambulator evredeki olguların %31,6'sına (n:6), geç ambulator evredeki olguların %50'sine (n:11), erken non ambulator evredeki olguların %61,5'ine (n:8) ve geç non ambulator evredeki olguların sadece %25'ine (n:1) düzenli psikiyatrik ve bilişsel değerlendirme yapılmış olduğu saptanmıştır. Bu bulgulara ilişkin olarak yapılan değerlendirme sonucunda, erken non ambulator evredeki olguların %15,4'ünün (n:2) ve geç non ambulator evredeki olguların %25'inin (n:1) psikiyatrik medikasyon alıyor olduğu bulgularına ulaşılmıştır. (n:20) Hastalığın klinik bulguları ağırlaşp yıkıcı etkisi ortaya çıktıkça aslında daha çok psikiyatrik destek ihtiyacı doğmaktayken bu ihtiyacın karşılanmadığı, ailelerin psikiyatrik ve bilişsel takiplerin önemiyle ilgili yeterli düzeyde bilgi sahibi olmadıkları saptanmıştır. Çocuk psikiatri bölümleri bu hastaların takibinde rol üstlenmeli ve çocuk nöroloji takiplerinde de kısa ölçeklerle hastanın bilişsel durumu ve ruh sağlığı değerlendirilmelidir.

Hastaların steroid kullanımı ve kas gücündeki kayıplar dolayısıyla enfeksiyonlar açısından artmış riski mevcuttur. Özellikle efektif öksürük kaybedildiğinde alt solunum yolu enfeksiyonlarında artış görülür. Çoğu olguda, viral bir solunum yolu enfeksiyonu uzamış öksürüğe veya pnömoni kliniğine neden olana kadar artık etkili bir öksürüğe sahip olunmadığı anlaşılmaz. (86) Hastaların rutin çocukluk çağı aşılama programının

tamamlandığından ve programın 23 valentli pnömokok ve influenza aşılarını içerdiğinden emin olunması gereklidir. Her durumda, önerilen ulusal bağışıklama programı tamamlanmalı ve steroid başlamadan önce varicella bağışıklığı kazandırılmalıdır. 23 valentli pnömokok aşısı 2 yaş üstü hastalarda, üç valentli inaktif influenza aşısı 6 ay üstündeki hastalarda endikedir. Bu iki aşı da canlı aşı değildir, bu nedenle glukokortikoidlerle tedavi edilen hastalara uygulanabilir, ancak aşılama bağışıklık yanıtı azalabilir. (18,86) Bizim çalışmamızda olguların tamamının çocukluk aşılarının eksiksiz olarak yapıldığı saptanmıştır. İnfluenza aşısı uygulanma oranı %27,8 (n:17), pnömokok aşısı uygulanma oranı %31,1 (n:19) olarak saptanmıştır. Preseptomatik evre ve geç non ambulator evredeki olguların hiçbirinin yıllık influenza aşısı yaptırmamış olduğu bulgusu dikkat çekmektedir. Erken ambulator evredeki olguların sadece %36,8'inin (n:7) geç ambulator evredeki olguların sadece %36,4'ünün (n:8) ve erken non ambulator evredeki olguların sadece %15,4'ünün (n:2) yıllık influenza aşısını yaptırmış olduğu saptanmıştır. Pnömokok aşısına ilişkin bilgilere bakıldığında, erken ambulator evredeki olguların sadece %47,4'ünün (n:9), geç ambulator evredeki olguların sadece %27,3'ünün (n:6), geç non ambulator evredeki olguların ise %50'sinin (n:2) pnömokok aşısını yaptırmış olduğu bulgularına ulaşılmıştır. Özellikle influenza aşısına karşı olan olumsuz tutumun aşılama oranlarını düşürdüğü, ailelerin bu aşılarda gerekliliği hakkında yeterli bilgi sahibi olmadığı, ücretsiz ulusal immünizasyon programının muskuler distrofi hastalarda immünizasyonun sağlanmasında olumlu etkisinin olduğu düşünülmüştür. Bu konu TC Sağlık Bakanlığı düzeyinde görüşülüp influenza ve pnömokok aşıları ücretsiz olarak temin edilip uygulanmalıdır.

Tarihsel olarak, ağrı DMD'nin semptom tezahürünün önemli bir parçası olarak düşünülmemiştir fakat giderek artan sayıda çalışma, kronik ağrının nöromusküler hastalıkları olan insanlar için ortak bir semptom olduğunu göstermektedir. (87,88,89) Kronik ağrı, hastaların veya doktorların birincil endişesi olmasa da yaygın olabilir. Muskuler distrofilere ağrı nedenleri, kas aşırı kullanımı, şiddetli kontraktürler, vertebral kırıklar (osteoporozun neden olduğu) ve / veya ortopedik prosedürler nedeniyle çok faktörlüdür. (87,88,89,90) Etkili ağrı yönetimi, nedenin doğru bir şekilde belirlenmesini gerektirir. Ağrıya yönelik müdahaleler fizik tedavi, postural düzeltme, uygun ve bireyselleştirilmiş ortezler, tekerlekli sandalye, yatak geliştirmeleri ve farmakolojik yaklaşımları (örn. Kas gevşeticiler ve anti-inflamatuvar ilaçlar) içerir. Zaman zaman inatçı ağrı için ortopedik müdahaleler endike olabilir. Sırt ağrısı, özellikle glukokortikoid tedavisi alan muskuler distrofi olgularda, vertebral kırıklar için dikkatli bir araştırmanın yapılmasını gerekli kılar; bu tür kırıklar bisfosfonat tedavisine ve / veya kalsitonine iyi yanıt verir. (15,32,18,91,92) Bizim çalışmamızda ailelerin ağrı kontrolü hakkında bilgi sahibi olma oranı %8.1 (n:5), olguların ağrı medikasyonu kullanım oranı %4,9 (n:3) olarak saptanmıştır. Preseptomatik evre, erken ambulator evre ve geç non

ambulator evredeki olguların ailelerinin hiçbirinin ağrı kontrolü yapılması gerektiğini bilmediği, ağrı kontrolünü sağlamadığı ve bunu takiben hiçbir olgunun da ağrı için medikasyon almıyor olduğu bulgusuna ulaşılmıştır. Bunun dışında, geç ambulator evredeki olguların sadece %18,2'sinin (n:4), erken non ambulator evredeki olguların ise sadece %7,7'sinin (n:1) ağrı kontrollerinin sağlanıyor olduğu saptanmıştır. Geç ambulator evrede ağrı kontrolü sağlanan olguların %13,6'sının (n:3) buna ilişkin medikasyon alıyor olduğu saptanmıştır. Ailelerin ağrı konusundaki bilgilerinin yetersiz olması, ağrıyı hastalığın bir parçası ve başedilmesi gereken bir durum olarak görmeleri dolayısıyla yeteri kadar sorgulamadıkları bunun sonucunda endokrinolojik destek tedavileri, ortez kullanımı, skolyoz değerlendirme, ağrı medikasyonu gibi konularda belirgin yetersizliklerin ortaya çıktığı düşünülmüştür. Ailelerin ağrı konusundaki bilgilerini arttırmak için farkındalık programlarının geliştirilmesi bu konudaki aksaklıkların giderilmesine katkı sağlayacaktır.

Anestezi ve sedasyon işlemleri; bu hastalık grubunda özellikle dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Musküler distrofilere suksinilkolin ve halotan, volatil anesteziklerin kullanımı malign hipertermi riskini arttırmaktadır, bu durum ölümcül olabilen nadir bir farmakogenetik sendromdur, Sarkoplazmik retikulumdan, miyoplazmik kalsiyumun anormal yüksek salınımı vardır. Asidoz, hiperkarbi, hipertermi, kas rijiditesi, rabdomiyoliz miyoglobüri ile karakterize klinik tablo ile seyreder.(94,95,96), çoğu vaka volatil anesteziklerin veya depolarize edici kas gevşeticilerin uygulanmasıyla tetiklenir. (93)

Malign hipertermi tedavisinin temeli tetikleyici ajanın hemen kesilmesi, oksijenasyon, asidoz ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, mekanik soğutma ve dantrolen uygulamasıdır. Güncel kılavuzlara göre dantrolen uygulaması MH krizi tedavisinin önemli bir parçasıdır.(97) İşlem sırasında malign hipertermi erken farkedilmez ve uygun tedavi protokolü uygulanmaz ise hastanın kaybedilmesine neden olabilir. Ailelerin bu konuda özellikle bilgilendirilmesi, takip edildiği merkezler dışında anestezi ve sedasyon ihtiyacı doğduğu zaman hastalık hakkında yeterli bilginin verilebilmesi gereklidir. (14,93) Bizim çalışmamızda anestezi/sedasyon komplikasyonları hakkında toplam bilgi sahibi olma oranı %80,3'tür. (n:49) Preemptomatik evredeki olguların ailelerinin hiçbirinin anestezi/sedasyon bilgisinin bulunmadığı dikkat çekmektedir. Bunun yanı sıra erken ambulator evredeki olguların ailelerinin %21,1'inin (n:4), geç ambulator evredeki olguların ailelerinin %13,6'sının (n:3), erken non ambulator evredeki olguların ailelerinin %7,7'sinin (n:1) ve geç non ambulator evredeki olguların ailelerinin ise %25'inin (n:1) anestezi/sedasyon bilgisinin bulunmadığı saptanmıştır. Hastalığın ileri evrelerinde aile bilgi düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmakla birlikte, erken evrelerde oluşabilecek komplikasyonların önüne geçilmesi

açısından aile bilgisinin artırılmasının gerektiği düşlmştr. Bunun için hastalara tanı anında anestezi/sedasyon durumları ile ilgili olarak kimlik kartı uygulaması başlatılmalıdır.

Günümüzde genetik alandaki gelişmeler sayesinde altta yatan mutasyonun tipine göre eteplersen (ekzon 51 atlatma tedavisi), ataluren (nokta mutasyonlarında) gibi tedaviler mevcut olup, hastaların büyük bir kısmı için temel tedavi fizik tedavi ve rehabilitasyon ile kastaki inflamasyon ve fibrozis ilişkili hasarı azaltmaya yönelik kortikosteroid tedavisidir. (4) Fizik tedavilerini düzenli bir şekilde uygulamaları motor fonksiyonların korunması açısından gereklidir. Kortikosteroid tedavisinin de kastaki dejenerasyonu geri döndürmediği ancak bir miktar yavaşlattığı, kardiyak fonksiyonlar ve solunum kasları üzerine olumlu etkisi olduğu, beraberinde skolyoz gelişimini de ikincil olarak bir miktar yavaşlattığı gösterilmiştir. (5) Tavsiye edilen iki ana ajan prednisone ve deflazacorttur; Prednisone 0,75 mg/kg/gün ya da 10 mg/kg/hafta dozunda kullanılır. Deflazacort, 9 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Bir prednisone derivativesidir. 1,3 mg deflazacortun etkisi yaklaşık 0,9 mg prednisone'a eşittir. Tedavi protokolleri birbirinden farklı olup eski protokollerde 10 gün aktif tedavi 10 gün tedavisiz dönem öncelikli tercih edilen yöntemken, günümüzde her gün aktif tedavi uygulanan protokol uygulanmaktadır. PPI kullanımı gerekebilir. (18) Bizim alışmamızdaki sonuçlara göre kortikosteroid tedavisi alan olguların ailelerinin tedavi protokolündeki değişiklikler hakkındaki bilgi mevcudiyeti %96,6 (29 olgu içerisinde n:28) oranındadır. Yine PPI/Antiasit kullanım oranı toplamda %41,4 (29 olgu içerisinde n:12) oranındadır. Olguların %47,6'sının (n:29) kortikosteroid tedavisi aldığı, kortikosteroid tedavisi kullanan olguların %48,3'ünün (n:14) deflazacort, %51,7'sinin (n:15) prednizolon kullandığı saptanmıştır. Kortikosteroid dozunun uygun şekilde ayarlanma oranı toplamda %93,1'dir. (29 olgu içerisinde n:27) Tedavi başlanma yaşlarının en sık 4, 5 ve 6. yaşlar olduğu saptanmıştır. Ortalama kortikosteroid başlangıç yaşı 5,45 yaştır. (en erken 8 ay, en geç 9 yaş) Kortikosteroid tedavisi alan presemptomatik, geç ambulator ve erken non ambulator evrelerdeki olguların ailelerinin tamamının tedavi protokolü değişikliği hakkında bilgi sahibi olduğu saptanmıştır. Erken ambulator evredeki kortikosteroid tedavisi alan sadece bir olgunun ailesinin tedavi protokolü değişikliği hakkında bilgi sahibi olmadığı bulgusuna ulaşılmıştır. Kortikosteroid tedavisi alan grupta PPI kullanım oranı toplamda %41,3'tür. (n:12) Presemptomatik evredeki kortikosteroid tedavisi alan tek bir olgunun PPI/Antiasit tedavisi de alıyor olduğu saptanmıştır. Erken ambulator evredeki kortikosteroid tedavisi alan olguların %50'sinin (n:4) PPI/Antiasit tedavisi alıyor olduğu, geç ambulator evredeki kortikosteroid tedavisi alan olguların %33,ünün (n:5) ve erken non ambulator evredeki kortikosteroid tedavisi alan olguların %40'ının (n:2) PPI/Antiasit tedavisi alıyor olduğu saptanmıştır. Tedavide protokol değişikliğinin yüksek oranlarda bilinmesine rağmen mide koruyucu medikasyon kullanımı hakkında yeterli bilgi sahibi olunmadığı düşünülmüştür.

Preseptomatik evredeki olguların %33,3'ünün (n:1) kortikosteroid tedavisi alıyor olduğu saptanmıştır. Erken ambulatuvar evredeki olguların %42,1'inin (n:8), geç ambulatuvar evredeki olguların %68,2'sinin (n:15), erken non ambulatuvar evredeki olguların %38,5'inin (n:5) kortikosteroid tedavisi alıyor olduğu belirlenmiştir. Ayrıca geç non ambulatuvar evredeki olguların hiçbirinin kortikosteroid tedavisi almadığı saptanmıştır. Steroid kullanım oranı %47,5 (n:29) olarak saptanmıştır. Kortikosteroid tedavisi alan preseptomatik evredeki olgunun kullandığı kortikosteroid tipinin deflazacort olduğu ve bu dozun uygun olduğu bulgusuna ulaşılmıştır. Erken ambulatuvar evredeki kortikosteroid tedavisi alan olguların %25'inin (n:2) deflazacort kullandığı görülürken, %75'inin (n:6) prednizolon kullandığı saptanmıştır. Bu dönemdeki kortikosteroid tedavisi alan olguların sadece bir tanesinin aldığı dozun uygun olmadığı (düşük) saptanmıştır. Geç ambulatuvar evrede kortikosteroid tedavisi alan olguların %46,6'sının (n:7) deflazacort kullanırken, %53,3'ünün (n:8) prednizolon kullandığı saptanmıştır. Bu dönemdeki olguların tamamının almış olduğu dozun uygun olduğu belirlenmiştir. Son olarak erken non ambulatuvar evredeki kortikosteroid tedavisi alan olguların %80'inin (n:4) deflazacort kullandığı görülürken, %20'inin (n:1) prednizolon kullanıyor olduğu saptanmıştır. Bu dönemdeki olguların sadece bir tanesinin almış olduğu dozun uygun olmadığı (yüksek) bulgusuna ulaşılmıştır. Kortikosteroid preparatlarını uygun şekilde verme başarısı (%93,1) olarak saptanmıştır. Erken ambulatuvar evredeki olguların %12,5'inin (n:1) 3 yaşından beri, %37,5'inin (n:3) 4 yaşından beri ve %50'sinin (n:4) 5 yaşından beri tedavi aldığı bulgusuna ulaşılmıştır. Toplamda geç ambulatuvar evredeki olguların %6,6'sının (n:1) 3 yaşından beri, %40'ının (n:6) 5 yaşından beri, %6,6'sının (n:1) 6 yaşından beri, %13,3'ünün (n:2) 7 yaşından beri, %13,3'ünün (n:2) 8 yaşından beri ve %20'sinin (n:3) 9 yaşından beri kortikosteroid tedavisi aldığı saptanmıştır. Son olarak erken non ambulatuvar evredeki olguların %20'si (n:1) 4 yaşından beri tedavi alırken, %20'sinin (n:1) 6 yaşından beri ve %60'ının (n:3) ise 5 yaşından beri kortikosteroid tedavisi aldığı bulgusuna ulaşılmıştır. En sık kortikosteroid tedavisi başlanma yaşlarının 4, 5 ve 6. yaşlar olduğu bulgusu saptanmıştır. Ortalama kortikosteroid başlangıç yaşı 5,45 yıldır. Ortalama tedavi başlangıç yaşının güncel kılavuzlarla uyumlu olduğu saptanmıştır. (18) Hastaların ilaçları doğru dozda kullanmaları ilaç hakkında bilgi düzeylerinin iyi olduğunu göstermekte, steroidler geç evrede üst ekstremitte fonksiyonları için önemli olduklarından geç evrede de kullanımı gündemde tutulmalıdır.

Kortikosteroid tedavisi alan preseptomatik, erken ambulatuvar ve erken non ambulatuvar evrelerdeki olguların ailelerinin tamamının steroide bağlı morbide bilgisinin bulunduğu saptanmıştır. Sadece geç ambulatuvar evrede kortikosteroid tedavisi kesilmiş olan tek bir olgunun ailesinin steroide bağlı morbide bilgisinin bulunmadığı bulgusuna ulaşılmıştır. Kortikosteroid tedavisi alan olguların diyet önlemlerine ilişkin bilgilerine bakıldığında,

preseptomatik ve erken ambulatuvar evredeki olguların tamamı için diyet önlemlerinin alınmış olduğu saptanmıştır. Geç ambulatuvar ve erken non ambulatuvar evrelerdeki kortikosteroid tedavisi alan birer olgunun diyet önemlerinin alınmamış olduğu saptanmıştır. Toplamda %11,5 (n:7) oranında olan diyetisyen takiplerini artırmanın kortikosteroid kullanımına bağlı olası morbiditeleri azaltacağı düşünülmüştür. Gastroenterolojik patolojik bulguların varlığı ve tanınması ile ilgili olarak ailelerin bilgi düzeyi ve medikasyon kullanımı değerlendirildiğinde; olguların %42,6'sında (n:26) bu bulguların mevcut olduğu, %44,2'sinin (n:27) ailelerinin patolojik bulguları tanıyabildiği, %24,5'inin (n:15) bu açıdan medikasyon aldığı saptanmıştır. Preseptomatik evredeki olguların %33,3'ünde (n:1) bu bulguların mevcut olduğu, ailelerin %66,7'sinin (n:2) konuyla ilgili bilgi sahibi olduğu ve %33,3'ünün (n:1) gastroenterolojik destek medikasyon aldığı saptanmıştır. Erken ambulatuvar evredeki olguların %31,6'sında (n:6) gastroenterolojik patolojik bulguların mevcut olduğu, ailelerin %31,6'sının (n:6) konuyla ilgili bilgi sahibi olduğu, gastroenterolojik destek medikasyon oranının %10,5 (n:2) gibi düşük bir düzeyde kaldığı saptanmıştır. Geç ambulatuvar evredeki olguların %36,4'ünde (n:8) gastroenterolojik patolojik bulguların mevcut olduğu, ailelerin %50'sinin (n:11) konuyla ilgili bilgi sahibi olduğu, gastroenterolojik destek medikasyon oranının %36,4 (n:8) olduğu saptanmıştır. Erken non ambulatuvar evredeki olguların %69,3'ünde (n:9) gastroenterolojik patolojik bulguların mevcut olduğu, ailelerin %46,2'sinin (n:6) konuyla ilgili bilgi sahibi olduğu, gastroenterolojik destek medikasyon kullanma oranının %23,1 (n:3) olduğu saptanmıştır. Geç non ambulatuvar evredeki olguların %50'sinde (n:2) gastroenterolojik patolojik bulguların mevcut olduğu, ailelerin %50'sinin (n:2) konuyla ilgili bilgi sahibi olduğu, gastroenterolojik destek medikasyon kullanma oranının %25 (n:1) olduğu saptanmıştır. Gastroenterolojik patolojik bulgular hakkındaki bilgi durumunun artması destek medikasyon kullanımını arttırmaktadır.

Kilo percentil aralığına göre kortikosteroid tedavisi sürecinde diyet önlemlerinin alınıp alınmadığına bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kilo percentil değeri yetersiz olan 3 olgunun tamamının diyet önlemlerinin alınmış olduğu görülmüştür. Ayrıca, kilo percentil değeri normal düzeyde olan toplam 25 olgunun sadece %8'inin diyet önlemlerinin alınmamış olduğu saptanmıştır. Son olarak kilo percentil değeri yüksek olan bir olgunun kortikosteroid tedavisinde diyet önlemlerinin alınmış olduğu belirlenmiştir. Kortikosteroid tedavisi kullanma durumlarına göre olguların boy ve kilo takibine bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kortikosteroid tedavisi alan 29 olgunun %13,8'inin (n:4) boy ve kilo takibinin yapılmıyor olduğu ve %86,2'sinin (n:25) boy ve kilo takibinin yapılıyor olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra toplam 61 olgu içinde boy ve kilo takibi yapılmayan toplam 14 olgudan dördünün kortikosteroid tedavisi alıyor olup, boy ve kilo takibi yapılmayan hastaları oluşturduğu saptanmıştır. Kilo percentil durumlarına göre kortikosteroid tedavisinde steroide bağlı

morbide bilgisine ilişkin sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kilo percentil değeri yetersiz olan üç olgunun ailelerinin %100'ünün (n:3) konu hakkında bilgi sahibi olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra, kilo percentil değeri normal düzeyde olan toplam 25 olgunun ailelerinden sadece %4'ünün (n:1) konu hakkında bilgi sahibi olmadığı saptanmıştır. Son olarak kilo percentil değeri yüksek olan bir olgunun ailesinin kortikosteroid tedavisinde steroide bağlı morbide bilgisine sahip olduğu belirlenmiştir. Kortikosteroid tedavisi kullanılma durumlarına göre olguların ailelerinin endokrin acil bilgisine mevcudiyeti durumuna bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kortikosteroid tedavisi alan 29 olgunun ailelerinin %34,5'inin (n:10) endokrin acil bilgisine sahip olmadığı ve %65,5'inin (n:19) endokrin acil bilgisine sahip olduğu görülmüştür.

Bunun yanı sıra toplam 61 olgu içinde endokrin acil bilgisine sahip olmayan toplam 39 olgunun 10'unun kortikosteroid tedavisi alıyor olup, endokrin acil bilgisine sahip olmayan aileleri oluşturduğu, bu konudaki aile bilgi durumunun yetersiz olduğu saptanmıştır. Ayrıca kortikosteroid tedavisi kullanma durumlarına göre hidrokortizon preparatının mevcut olup olmaması durumuna bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kortikosteroid tedavisi alan 29 hastanın hiçbirinde hidrokortizon preparatının bulunmadığı, ailelerin konu ile ilgili bilgi durumunun yetersiz olduğu saptanmıştır. Başka bir deyişle kortikosteroidlerin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri aileler tarafından iyi bilinirken acil durum yaratma potansiyeli olan akut komplikasyonları yeterince bilinmemektedir, adrenal yetmezlik ve şok tablolarının önüne geçilmesi açısından bu konuda aile bilgisinin artırılmasının uygun olacağı düşünülmüştür.

Kortikosteroid tedavisi kullanma durumlarına göre olguların gastroenterolojik patolojik bulgularının mevcut durumuna bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kortikosteroid tedavisi alan 29 hastanın %58,6'sında (n:17) bu bulguların mevcut olmadığı görülürken, %41,4'ünde (n:12) patolojik bulguların mevcut olduğu saptanmıştır. Ayrıca bulguların mevcut olduğu bu olgular, toplam 61 olgu içinde gastroenterolojik patolojik bulguların bulunduğu toplam 19 olgunun 12'sini oluşturduğu saptanmıştır. Kortikosteroid tedavisi kullanma durumlarına göre olguların ailelerinin gastroparezi, GERD ve konstipasyon hakkında bilgisine bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kortikosteroid tedavisi alan 29 olgunun ailesinin %27,6'sının (n:8) bu bilgiye sahip olmadığı görülürken, %72,4'ünün (n:21) bilgi sahibi olduğu saptanmıştır. Kortikosteroid tedavisi kullanma durumlarına göre gastroenterolojik destek medikasyon kullanma oranına bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kortikosteroid tedavisi alan 29 olgunun %58,6'sının (n:17) ek medikasyon almadığı görülürken, %41,4'ünün (n:12) medikasyon aldığı saptanmıştır. Ayrıca medikasyon almayan bu olguların, toplam 61 hasta içinde gastroenterolojik medikasyon almayan toplam 46 hastanın 17'sini oluşturduğu saptanmıştır.

Kortikosteroid tedavisi kullanma durumlarına göre çocukluk çağı aşılarının uygulanmış olmasına bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kortikosteroid tedavisi alan ve almayan tüm olguların çocukluk çağı aşılarını eksiksiz olarak yaptırılmış olduğu bu konudaki aile bilgisinin yeterli olduğu saptanmıştır. Kortikosteroid tedavisi kullanma durumlarına göre influenza aşısı uygulanmış olması durumuna bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kortikosteroid tedavisi alan 29 olgunun %27,6'sının (n:8) aşığı düzenli yaptırıyor olduğu, %72,4'ünün (n:21) yıllık influenza aşısını yaptırmıyor olduğu dikkat çekmiştir. Ayrıca aşığı yaptırmayan kortikosteroid tedavisi alan bu olguların, toplam 61 olgu içinde influenza aşısını yaptırmayan toplam 44 olgudan 21'ini oluşturduğu saptanmıştır. Bu konudaki bilgi durumu ve uygulama yüzdesi yetersizdir. Kortikosteroid tedavisi kullanma durumlarına göre pnömokok aşısı uygulanmış olması durumuna bağlı sıklık ve yüzde tablosuna bakıldığında; kortikosteroid tedavisi alan 29 olgunun %24,1'inin (n:7) aşığı yaptırırken, %75,9'unun (n:29) pnömokok aşısını yaptırmıyor olduğu dikkat çekmiştir. Ayrıca aşığı yaptırmayan ve kortikosteroid tedavisi alan bu olguların, toplam 61 hasta içinde pnömokok aşısını yaptırmayan toplam 42 olgudan 22'sini oluşturduğu saptanmıştır. pnömokok aşısının yaptırılması ve aşı hakkındaki bilgi durumu influenza aşısı ile paralellik göstermektedir, ailelerin bilgi durumu ve immünizasyon oranları yetersizdir.

Hastalığa eşlik eden diğer hastalıklara bakıldığında, toplam 61 olgunun %90,2'sinde (n:55) başka bir hastalık bulunmadığı saptanmıştır. Olguların %3,3'ünde (n:2) eşlik eden hastalık olarak otizm, %1,6'sında (n:1) pankreas kanseri, %1,6'sında (n:1) fenilketonüri (FKU), %1,6'sında (n:1) dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHAB) ve %1,6'sında (n:1) kronik kompartman sendromu saptanmıştır. Preseptomatik evredeki olguların hiçbirinde muskuler distrofiye eşlik eden herhangi bir hastalık bulunmadığı bulgusuna ulaşılmıştır. Erken ambulator evredeki olguların birinde otizm tanısı bulunduğu saptanmıştır. Geç ambulator evredeki olguların birinde kompartman sendromu bulunurken bir diğerinde ise pankreas kanseri teşhisinin bulunduğu saptanmıştır. Erken non ambulator evredeki olguların birinde FKU bulunurken diğer bir olguda ise DEHAB bulunduğu saptanmıştır. Son olarak geç non ambulator evredeki olguların ise yine sadece bir tanesinin otizm tanılı olduğu saptanmıştır. Otizmin sıklığı %3,3 olarak saptanmıştır. Psikiyatrik ve bilişsel taramaların son derece düşük oranlarda uygulanmasına rağmen otizm sıklığının normal popülasyona göre artmış saptanmasının anlamlı olduğu düşünülmüştür. (19)

Tanı ve takip aşamasında diğer uygulamalar değerlendirildiğinde 5 yaş öncesinde serum kreatin kinaz (CK) düzeyleri normal değerlere göre DMD'de 50-100 kat artış görülür, BMD'de DMD'ye göre daha düşük düzeyler izlenir, DMD'de en yüksek CK düzeyleri BMD'ye göre daha erken görülür, BMD'de pik yaşı 10-15 arasındadır.(29) Farklı serilerde CK

değerlerinin DMD'de 50-200 kat arasında, BMD'de 20-200 kat arasında olduğu raporlanmıştır. (31) CK yüksekliğinin mevcut kliniğinin parçası olması dolayısıyla özellikle nefrolojik patolojiler düşünüldüğünde değerlendirilmesi uygundur. (18) Bizim çalışmamızda CK düzeyi takipleri değerlendirildiğinde olguların CK düzeylerinin %86,8 (n:53) oranında düzenli olarak ölçüldüğü saptanmıştır. Evrelere göre incelendiğinde, presemptomatik evredeki olguların %66,7'sinin (n:2), erken ambulator evredeki olguların %89,5'inin (n:17), geç ambulator evredeki olguların %95,5'inin (n:21), erken non ambulator evredeki olguların %76,9'unun (n:10) ve geç non ambulator evredeki olguların ise %75'inin (n:3) CK düzeyi takiplerinin düzenli yapıyor olduğu saptanmıştır. Bu tetkik önerilenden çok daha yoğun kullanılmaktadır. (18)

Elektromyografide kısa süreli, düşük amplitüdlü polifazik motor ünit potansiyelleri görülebilir, EMG tanı amaçlı kullanılmaz daha çok nörojenik süreçlerin ekartasyonu açısından faydalıdır. (31) Bizim çalışmamızda toplam EMG uygulanma oranı %34,4 (n:21) olarak saptanmıştır. Evrelere göre incelendiğinde, presemptomatik evredeki olguların hiçbirinin EMG testini yaptırmamış olduğu saptanmıştır. Erken ambulator evredeki olguların sadece %21,1'inin (n:4), geç ambulator evredeki olguların %50'sinin (n:11), erken non ambulator evredeki olguların %38,5'inin (n:5) ve geç non ambulator evredeki olguların ise %25'inin (n:1) EMG testlerini yaptırmış olduğu saptanmıştır. Genetik yöntemlerdeki gelişmelerle birlikte bu testin kullanımının istenilen şekilde azaldığı düşünülmüştür.

Musküler distrofi tanısında kas biyopsisi tanı için rutin olarak önerilmez, seçilmiş vakalarda faydalı olabilir. (29) Bizim çalışmamızda kas biyopsisi yapılma durumu incelendiğinde olguların %37,7'sine (n:23) biyopsi uygulandığı saptanmıştır. Presemptomatik evredeki olguların %33,3'ünün (n:1), erken ambulator evredeki olguların %26,3'ünün (n:5), geç ambulator evredeki olguların %40,9'unun (n:9), erken non ambulator evredeki olguların %38,5'inin (n:5) ve son olarak geç non ambulator evredeki olguların ise %75'inin (n:3) kas biyopsisi yaptırmış olduğu saptanmıştır. Yine genetik yöntemlerin gelişmesiyle birlikte kas biyopsisi uygulamasından uzaklaşıldığı saptanmıştır. Günümüzde tanıda klinik olarak musküler distrofi kliniği düşünüldüğünde veya CK yüksekliği saptanarak ilk şüphe olduğunda başvurulacak birincil yöntem genetik analizdir. Elektromiyografi (EMG) ve kas biyopsisi rutin tanı yöntemleri değildir. Ancak arada kalınan vakalarda destekleyici tanı yöntemleri olarak kullanılabilir. (29,31) Bizim çalışmamız incelendiğinde olguların %100'ünün (n:61) genetik tanı almış olduğu belirlenmiştir. İnvaziv tetkiklerden kaçınılmasının hastalara fayda sağlamanın yanı sıra biyopsi gibi anestezi eşliğinde yapılması gereken işlemlerin potansiyel komplikasyonlarından sakınılmasında da olumlu etkisi olacaktır.

DMD tanılı olguların 2/3'ü, mutasyona uğramış genin taşıyıcı anneler ile aktarımı sonucu oluşur. 1/3 olguda yeni mutasyonlar saptanır. (48,49) Yeni mutasyonların saptanma oranının çok yüksek olması genin büyüklüğüyle ilişkilendirilmiştir. (49) DMD, erkek çocuklarda fatal seyrettiğinden, erkekler mutasyonları aktaramazlar ve taşıyıcı olmazlar. Hastalık grubu erkekleri daha çok etkilemekle birlikte klinik olarak farkedilebilir kas tutulumu olmasa da kadınlarda da değişik oranlarda tutulum saptanabilir. Özellikle kardiyolojik değerlendirmelerde DMD'de %41, BMD'de %27, dilate kardiyomyopati başta olmak üzere anomaliler saptanabilir. (51) BMD'li erkeklerde klinik daha hafiftir fertilizasyon devam edebilir ve hastalıklı geni kız çocuklarına aktarabilirler. Tanı alan hastaların büyük çoğunluğunu (%90), taşıyıcı anneden erkek çocuğa hastalıklı genin aktarımı ile meydana gelen olgular oluşturlar. Ailede BMD ya da DMD tanısı alan birey varlığında prenatal testlerin yapılması önerilir. (50,51) Bizim çalışmamızda olguların %100'ünün (n:61) genetik mutasyon analiz sonuçlarının mevcut olduğu saptanmıştır. Toplamda genetik danışma alma oranı %90,1 (n:55) taşıyıcıların taranma oranı %81,9'dur. (n:50) Presemptomatik evre ve geç non ambulator evredeki olguların ailelerinin tamamının genetik danışma almış olduğu saptanmıştır. Erken ambulator evredeki olguların ailelerinin %89,5'inin (n:17), geç ambulator evredeki olguların ailelerinin %90,9'unun (n:20) ve erken non ambulator evredeki olguların ailelerinin ise %84,6'sının (n:11) genetik danışma almış olduğu saptanmıştır. Bu oran çok iyi bir oran olmakla birlikte prenatal tanı şansının olması ve taşıyıcılarında özellikle kardiyak takiplerinin yapılması açısından oran %100'e çıkarılmalıdır.

Taşıyıcıların taramasının yapılıp yapılmadığına ilişkin bilgiler incelendiğinde; presemptomatik evredeki olguların ailelerinin tamamı için tarama yapıldığı saptanmıştır. Erken ambulator evredeki olguların ailelerinin %78,9'unun, (n:15) geç ambulator evredeki olguların ailelerinin %86,4'ünün, (n:19) erken non ambulator evredeki olguların ailelerinin %76,9'unun (n:10) ve geç non ambulator evredeki olguların ailelerinin %75'inin (n:3) taşıyıcılık açısından taranmış olduğu saptanmıştır. Genetik araştırma yöntemlerinin gelişmesi ve kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte ailelerin bilgi düzeylerinin arttığı, rölaf olarak yeni tanı alan ailelerin genetik aktarım hakkında bilgi sahibi olma durumunun tanının başlangıç zamanında bile geçmiştekine göre daha fazla olduğu düşünülmüştür. Taşıyıcıların taranmasının gerekliliği konusunda %84,6 ile %90,9 arasında aile bilgilendirilmesinin yapılmış olduğu olduğu uyumun %75,5 ile %86,4 oranları arasında bulunduğu, genetik danışma bilgilendirmeleri sonrasında tarama testlerine uyumun yükseldiği saptanmıştır.

DMD ve BMD X kromozomuna bağlı resesif geçiş göstermektedir, en sık görülen kas hastalığı tipleri olup ve özellikle erkek çocukları için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. (2) Kas membranında distrofin proteinini kodlayan gen defekti nedeni ile oluşan

hastalık, ilerleyici kas dejenerasyonuna neden olmakta ve bu da kliniğe progresif seyirli, yürüme ve kendine bakım yetisini kaybettiren, kardiyak, solunum, iskelet, endokrin, gastroenterolojik, psikolojik birçok sistemi etkileyen ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir durum olarak yansımaktadır. (6) Progresif seyirli olması ve komorbiditelerin eşlik etmesi nedeni ile olgular erken yaşlarda kaybedilmektedir. Evde olgulara primer bakım hizmetini veren ebeveynlerin hastalık süreci, oluşabilecek ek hastalıklar, korunma hizmetleri ve dikkat etmeleri gereken hususlar hakkında bilinçli ve iyi bilgilendirilmiş olmaları gereklidir. Çalışmamızda ailelerin hastalığın takibi ile ilişkili bilgi durumları değerlendirildiğinde büyük eksikliklerin olduğu saptanmıştır. Multidisipliner yaklaşım gerektiren bu hastalık grubunun takibinde ailelere alabileceklerinden fazla sorumluluk verildiği, ailelerin takiplerin uygulanma şekli ve gerekliliğiyle ilgili eksik ve yanlış bilgilerinin olduğu, bu uygunsuzluk dolayısıyla gerekli başvuruların zamanında yapılamadığı, önlem alınabilecek komplikasyonların gözden kaçtığı, tedavi uygulamalarında aksaklıkların olduğu, olguların hayat kalitesinde düşüş olduğu düşünülmüştür.

Progresif seyreden, yaşam beklentisi kısa olan, evre ilerledikçe komplikasyonları nitelik ve nicelik olarak artan, uygulanan tedavilerden alınan faydalanma oranlarında düşüş görülen, dolayısıyla olguların ve ailelerinin tedavi ve takiplere uyumunun zaman içerisinde azaldığı bu yıkıcı hastalık grubunun takiplerinin, ilgili birimlerin toplandığı kurullar ve kas hastalığı takip merkezlerinin gözetimi altında yapılmasının çoklu başvuru gereksinimini azaltacağı, hastaların takiplerinin daha kaliteli ve uygulanabilir hale getireceği ve dolayısıyla tedaviye uyumu kolaylaştıracağı düşünülmüştür. Hastalığın yıkıcı doğası kür ihtimalinin olmaması nedeniyle takip ve tedavilere olan uyumun evreler ilerledikçe giderek azalması beklenen bir sonuçtur, bu hasta grubunun takipte kalmasını sağlamak için kolaylaştırıcı önlemlerin alınmasının gerekli olduğu düşünülmüştür.

Literatürde; tedavi ve takip protokolleri incelenerek hazırlanmış, ailelerin hastalık hakkındaki bilgi düzeyleriyle takip ve tedaviye uyum arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma bulunamamıştır. Konu ile ilgili yapılacak yeni çalışmaların, ailelerin hastalığın tedavi ve takipleri hakkındaki bilgi düzeylerinin artırılmasına yol açarak tedavi başarısını yükselteceği düşünülmüştür.

6.SONUÇLAR

1) Çalışmamızda değerlendirilen 61 olgunun %100'ünün erkek cinsiyette olduğu, ortalama yaşlarının 8,93 yaş (en küçük 8 ay, en büyük 20 yaş) olduğu ve ortalama tanı yaşının 3,27 yaş (en küçük 8 ay, en büyük 10 yaş) olduğu saptanmıştır. Olguların %73,8'i (n:45) DMD, %26,2'si (n:16) BMD tanısı almıştır.

2) Olguların %4,9'unun (n:3) presemptomatik evrede, %31,2'sinin (n:19) erken ambulatuvar evrede, %36,1'inin (n:22) geç ambulatuvar evrede, %21,3'ünün (n:13) erken non ambulatuvar evrede, %6,6'sının ise (n:4) geç non ambulatuvar evrede olduğu saptanmıştır.

3) Başlangıç bulgularına bakıldığında, en sık görülen hastalık başlangıç bulgusunun %26,7 ile KCFT yüksekliği (n:30) olduğu, onu takip eden başlangıç bulgusunun %20,5 ile (n:23) asemptomatik olgulardaki diğer inisidental laboratuvar bulguları olduğu saptanmıştır. En az görülen başlangıç bulgularının ise sırasıyla %0,8 ile parmak ucunda yürüme (n:1), %0,8 ile zihinsel gerilik (n:1), %0,8 ile nöbet geçirme (n:1) ve %0,8 ile (n:1) patolojik kırık olduğu saptanmıştır. Açıklanamayan KCFT yüksekliği olgularında DMD ve BMD akla gelmelidir.

4) Başlangıç aşamasında olguların kilo percentilleri uygun aralıkta seyretmekteyken evreler ilerledikçe kilo percentil değerleri yetersiz (%18, n:11) veya yüksek (%3,3, n:2) olmasına rağmen olguların diyetisyenle görüşme oranlarının %11,5 (n:7) oranında kaldığı ve ambulasyonun kaybıyla antropometrik ölçümlerin devamlılığına uyumun %86,4'ten %50'ye kadar düştüğü saptanmıştır. Nutrisyonel müdahalelerin uygun şekilde yapılabilmesi için konuyla aile bilgisinin artırılması ve diyetisyen kontrollerinin olguların takibinin rutinin bir parçası haline getirilmesi gerekmektedir.

5) Olguların %44,2'sinin (n:27) boy percentil değerinin yetersiz olmasına rağmen hiçbirinin çocuk endokrinolojisti tarafından değerlendirilmediği saptanmıştır. Kortikosteroid kullanımı olmadan bile boy kısalığına eğilimi olan bu hasta grubunun takiplerinde boy ve kilo değerlendirmelerinde daha dikkatli olunmalı, gerekli konsültasyonların sağlanması için çocuk hekimlerinin bilgi düzeyleri artırılmalıdır. Özellikle kortikosteroid başlanmasıyla birlikte çocuk endokrin takipleri başlatılmalıdır.

6) Olguların %55,7'sinin (n:34) MF testleri uygun şekilde yapılmaktadır. Tüm olguların ailelerinin MF testlerinin gerekliliği hakkındaki bilgi mevcudiyeti durumu değerlendirildiğinde; ailelerin %60,7'sinin (n:37) yeterli bilgi sahibi olmadığı saptanmıştır. Hastalığın özellikle presemptomatik evresinde ve ileri evlerinde MF testlerinin yapılma oranlarının düşük olduğu saptanmıştır. Motor fonksiyon testlerinin tedavinin takibindeki yerinin aileler tarafından yeterince bilinmemesi dolayısıyla yıkıcı lokomotor bulguların henüz ortaya çıkmadığı evrede ve ambulasyonun kaybıyla komplikasyonların belirginleştiği evrede bu uygulamalar için

yapılan başvurular azalmaktadır. Yeni gelişen tedaviler ve kortikosteroid tedavilerinin etkinliği MF testler ile değerlendirildiğinden uyumun sağlanması için ailelerin bu konuda bilgi düzeyleri artırılmalıdır.

7) Tüm evrelerde EKG takiplerin (%64,5, n:41) yetersiz düzeyde yapıldığı, EKO takiplerinin geç ambulatuvar evreden itibaren %87,2 ile (39 olgu içerisinde n:34) yetersiz düzeyde olduğu , güncel kılavuzlarda 7 yaş üstünde önerilen kardiyak MR uygulamasının ülkemizde henüz yaygınlaşmadığı, yine güncel kılavuzlarda önerilen koruyucu kardiyak destek tedavisi kullanım oranının %5'te (n:2), kardiyak testlerin gerekliliği hakkındaki aile bilgisi mevcudiyeti oranının %29,5 (n:18) oranında kaldığı saptanmıştır. Kardiyolojik takiplerin aile insiyatifine bırakılmasının takiplerde yetersizliğin ve güncel protokollerin uygulanamamasının önemli bir sebebi olduğu düşünülmüştür. Çocuk kardiyologlarının bu konudaki farkındalıklarının artırılması gerek izlem, gerek medikasyon açısından takibe olumlu katkılar sağlayacaktır.

8) SF testlerinin olguların sadece %42,6'sına (n:26) uygun sıklıkta yapıldığı, olguların ailelerinin SF testlerinin gerekliliği hakkında bilgi sahibi olma durumunun %54,1 (n:33) oranında olduğu saptanmıştır. Solunum fonksiyonları testlerinin ilk evrelerde yüksek oranda uygun şekilde yapıldığı, hastalık şiddetinin artmasıyla uygulamada azalma olduğu saptanmıştır. Bu konudaki aile bilgisi mevcudiyetinin yetersizliği, solunum komplikasyonları açısından yapılan takiplerin yetersiz olmasına neden olmaktadır. Cihazlara erişimin uzun prosedürler sonucunda sağlanması dolayısıyla NIV tedavisinin uygulanamadığı düşünülmüştür. Ülkemizde çocuk göğüs hastalıkları uzmanı sayısı ve pediatrik polisomnografi uygulamaları yetersizdir. Solunum fizyoterapistlerinin sayısının artırılması, öksürmeyi destekleyecek cihazların devlet tarafından geri ödeme kapsamına alınması gerekmektedir.

9) Fizik tedavi ve rehabilitasyon takipleri değerlendirildiğinde olguların %63,9'unun (n:39) uygun şekilde tedavi aldığı, %36,1'inin (n:22) almadığı saptanmıştır. Ailelerin fizik tedavi uygulamalarının gerekliliği hakkındaki bilgi durumu evde uygulamayla paralel saptanmıştır. İleri evrelerde fizik tedavi uygulamalarının azaldığı dikkat çekmektedir. Bu azalmanın, fizik tedavi uygulamalarının hastanın fiziksel boyutları arttıkça hem daha ağırlı hem de daha zor olması, ayrıca ambulasyonun kaybıyla hastanın ve ailenin uygulamadan görülecek faydanın önemsiz olduğunu düşünmeleriyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Muskuler distrofi olguların rehabilitasyonu hakkında uzmanlaşmış merkezlerin yaygınlaşmasının tedaviye olumlu katkısı olacaktır.

10) Ailelerin endokrin aciller hakkında bilgi mevcudiyeti oranı toplamda %36'dır. (n:22) Dikkat çekici bir diğer bulgu ise hiçbir ailenin elinde acil durumda kullanmak üzere bulundurulması gereken hidrokortizon preparatının bulunmamasıdır. Olası adrenal yetmezlik

tablolarının önüne geçilmesi için steroid başlanması ile eş zamanlı çocuk endokrin takibine alınmalı ve çocuk endokrin uzmanlarının DMD ve BMD konusundaki bilgileri arttırılmalıdır.

11) Olguların %59,1'inde (n:36) ortopedik komplikasyon olduğu saptanmıştır. Ortez kullanımı %54,1 (n:33) oranındadır. Ortopedik komplikasyonlar nedeniyle operasyon oranı %8,1'dir. (n:5) Olguların %36'sında (n:22) skolyoz gelişmiş olup, skolyoz cerrahisi geçiren hiçbir olgu saptanmamıştır. Ailelerin %57,3'ünün (n:35) düzenli ortopedik takiplerin gerekliliği hakkında bilgi sahibi olmadığı saptanmıştır, bu eksiklik ortopedik takiplerin yapılamamasına neden olmaktadır. Skolyoz gelişme oranlarının yüksekliğine rağmen skolyoz takibi ve skolyoz cerrahisi oranları düşüktür. Hastaların ortopedi ve travmatoloji birimlerince takipleri, gerek konsültasyonlar gerek ailelerin bilgi düzeylerinin arttırılması yoluyla sağlanmalı, erken skolyoz cerrahisi akılda tutulmalıdır.

12) Gastroenterolojik patolojik bulguların varlığı ve tanınması ile ilgili olarak ailelerin bilgi düzeyinin değerlendirilmesinde, ailelerin %44,2'sinin (n:27) bulguları tanıyabildiği, bulguların aile düzeyinde tanınmasının koruyucu ve destek medikasyon kullanımını arttırdığı saptanmıştır. Çocuk gastroenteroloji bölümleri DMD ve BMD hasta takiplerinde aktif olarak rol oynamalıdır.

13) Olguların tamamının çocukluk çağı aşılarının eksiksiz olarak yapıldığı saptanmıştır, bu başarı ulusal bağışıklık programının aktif uygulanmasıyla ilişkilidir. Kortikosteroid tedavisi alan olguların %72,4'ünün (n:21) influenza aşısıyla, 75,9'unun (n:22) pnömokok aşısıyla bağışıklanmadığı saptanmıştır. Özellikle influenza aşısına karşı olan olumsuz tutumun aşılama oranlarını düşürdüğü, ailelerin bu aşılardan gerekliliği hakkında yeterli bilgi sahibi olmadığı düşünülmüştür. Bu aşılarda TC Sağlık Bakanlığı düzeyinde görüşülüp influenza ve pnömokok aşıları ücretsiz olarak temin edilip uygulanmalıdır.

15) CK düzeyi takiplerinin uygulanması incelendiğinde toplam takip %86,8 oranındadır. (n:53) Bu test önerilenden çok daha yoğun kullanılmaktadır. Böyle bir takibe gerek yoktur, çocuk hekimlerinin rabdomiyoliz hakkındaki bilgileri arttırılmalı, düzenli CK takibi yapılması yerine her muayenede idrar miktarı ve rengi hakkında sorgulama yapılmalıdır.

16) Toplam EMG uygulanma oranı %34,4 (n:21) ; toplam kas biyopsisi uygulanma oranı %37,7 (n:23) olarak saptanmıştır. Genetik yöntemlerin gelişmesiyle birlikte bu invaziv yöntemlerin musküler distrofilerin tanısındaki yeri giderek azalmıştır.

17) Olguların %100'ünün (n:61) genetik mutasyon analiz sonuçlarının mevcut olduğu saptanmıştır. Toplamda genetik danışma alma oranı %90,1 (n:55) taşıyıcıların taranma oranı %81,9'dur. 15'i (% 83,3) anne olmak üzere toplam 18 taşıyıcı birey olduğu saptanmıştır. Genetik danışma alma ve taşıyıcıların taranma oranları çok yüksek olmakla birlikte hastalığın

prenatal tanı şansının olması ve taşıyıcılarda özellikle kardiyak takiplerin gerekli olması dolayısıyla %100'e çıkarılmaları hedeflenmelidir.

18)) Anestezi/sedasyon komplikasyonları hakkında toplam bilgi sahibi olma oranı %80,3'tür. (n:49) Preemptomatik evredeki olguların ailelerinin hiçbirinin anestezi/sedasyon bilgisinin bulunmadığı dikkat çekmektedir. Hastalığın ileri evrelerinde ailelerin bilgi düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmakla birlikte, erken evrelerde oluşabilecek komplikasyonların önüne geçilmesi açısından aile bilgisinin artırılmasının gerektiği düşünülmüştür. Bunun için hastalara tanı anında anestezi/sedasyon durumları ile ilgili olarak kimlik kartı uygulaması başlatılmalıdır.

19) Ağrı kontrolü hakkında bilgi sahibi olma %8.1 (n:5) , ağrı medikasyonu kullanma %4,9 (n:3) oranlarında saptanmıştır. Ailelerin ağrı durumunu, bilgilerinin yetersiz olması ve ağrıyı hastalığın bir parçası, başedilmesi gereken bir durum olarak görmeleri dolayısıyla yeteri kadar sorgulamadıkları bunun sonucunda endokrinolojik destek tedavileri, ortez kullanımı, skolyoz değerlendirme, ağrı medikasyonu gibi konularda belirgin yetersizliklerin ortaya çıktığı düşünülmüştür. Ailelerin ağrı konusundaki bilgilerini arttırmak için farkındalık programlarının geliştirilmesi bu konudaki aksaklıkların giderilmesine katkı sağlayacaktır.

20) Düzenli psikiyatrik ve bilişsel değerlendirme uygulanma oranı %45,9 (n:28) olup, değerlendirmelerin gerekliliği hakkındaki aile bilgisi mevcudiyeti %32,7 (n:20), toplam psikiyatrik medikasyon kullanım oranı %4,9'dur. (n:3) Hastalığın klinik bulguları ağırlaşp yıkıcı etkisi ortaya çıktıkça aslında daha çok psikiyatrik destek ihtiyacı doğmaktayken bu ihtiyacın karşılanmadığı, ailelerin psikiyatrik ve bilişsel takiplerin önemiyle ilgili yeterli düzeyde bilgi sahibi olmadıkları saptanmıştır. Çocuk psikiatri bölümleri bu hastaların takibinde rol üstlenmeli ve çocuk nöroloji takiplerinde de kısa ölçeklerle hastanın bilişsel durumu ve ruh sağlığı değerlendirilmelidir.

21) Steroid kullanma oranı %47,5 (n:29) olarak saptanmıştır. Uygun dozla tedavi %93,1 (toplam 29 hasta içerisinde n:27) oranında sağlanmıştır. Boy percentil değeri yetersiz olan 16 olgunun sadece %12,5'inin (n:2) aldığı dozun uygun olmadığı ve %87,5'inin (n:14) aldığı dozun uygun olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra, boy percentil değeri normal düzeyde olan toplam 13 olgunun da kortikosteroid tedavisinde aldığı dozun uygun olduğu saptanmıştır. Ortalama kortikosteroid başlangıç yaşı 5,45 yıldır. (en erken 8 ay, en geç 9 yaş) Ortalama tedavi yaşı güncel kılavuzlarla uyumludur.

23) Kortikosteroid tedavisi alan olguların ailelerinin %96,6 oranında (n:28) tedavi protokolü değişikliği hakkında bilgi sahibi olduğu, yine 96,6 oranında (n:28) steroide bağlı morbidite bilgisinin bulunduğu, olguların %93,1'inin (n:27) ilacı uygun dozda kullandığı, diyet

önlemlerinin diyetisyen takibinde olunmamasına rağmen %93,1 (n:27) olguda sağlandığı saptanmıştır. Olguların ilaçları doğru yöntemlerle ve doğru dozlarda kullanmaları ailelerin ilaç hakkında bilgi düzeylerinin iyi olduğunu göstermektedir, kortikosteroidler geç evrede üst ekstremitte fonksiyonlarının korunması için önemli olduğundan geç evrede de kullanımı gündemde tutulmalıdır.

24) Gastroenterolojik patolojik bulguların tanınma oranı %44,2 (n:27) gibi düşük bir orandadır. Kortikosteroid tedavisi alan olguların %41,4'ünde (n:12) gastroenterolojik patolojik bulguların mevcut olduğu saptanmıştır. Kortikosteroid tedavisi alan 29 olgunun sadece %41,4'ünün (n:12) medikasyon aldığı saptanmıştır. Koruyucu medikasyon oranları düşüktür. Olası komplikasyonların önlenmesi açısından PPI/Antiasit kullanımı arttırılmalı, her muayenede gastroenterolojik sistem sorgulanması yapılmalıdır.



7.KAYNAKLAR

- 1. Dooley J, Gordon KE, Dodds L. Duchenne muscular dystrophy: a 30-year population-based incidence study. Clin Pediatr (Phila). 2010 ve 49(2):177.**
- 2. 1995, Worton R. Muscular dystrophies: diseases of the dystrophin-glycoprotein complex. Science. ve 270(5237):755.**
- 3. Aartsma-Rus A, Ginjaar BI, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for DMD. J Med Genet 2016 ve 53(3):145-151.**
- 4. 2016, Mah JK. Current and emerging treatment strategies for DMD. Neuropsychiatr Dis Treat ve 12:1795-1807.**
- 5. Miyatake S, Shimizu-Motohashi Y, Takeda S et al. Anti inflammatory drugs for DMD, 2016, focus on skeletal muscle releasing factors. Drug Des devel Ther ve 10:2745-2758.**
- 6. Kwon JM, Abdel-Hamid HZ, Al-Zaidy SA et al. Clinical follow up for DMD newborn screening: a proposal. Muscle & Nerve 2016:1-6. doi:10.1002/mus.25185.**
- 7. El-Aloul, Altamirano-Diaz L, Zapata-Aldana E et al. Pharmacological therapy for the prevention and management of cardiomyopathy in DMD, 2017, a systematic review. Neuromusc Disorder ve 27(1):4-14.**
- 8. La mauro A, D'Angelo MG, Aliverti A. Assesment and management of respiratory function in patients with DMD: current and emerging options. Ther Clin Risk manag 2015 ve 1475-1488.**
- 9. Connolly AM, Florence JM, Cradock MM et al. Motor and cognitive assesment of infants and young boys with DMD, 2013, results from the muscular dystrophy association DMD clinical research network. Neuromusclar Disord ve 23(7):529-539.**
- 10. Archer JE, Gardner AC, Roper HP et al. DMD, 2016, the management of scoliosis. J Spine Surg ve 2(3):185-194.**
- 11. Silva TD, Massetti T, Monteiro CB et al. Pain characterization in DMD. Arq Neuropsiquiatr 2016 ve 74(9):767-774.**

12. Alshaikh N, Brunklaus A, Davis T et al. Vitamin D in corticosteroid-naive and corticosteroid-treated DMD, 2016, what dose achieves optimal 25(OH) vitamin D levels? *Arch Dis Child* ve 101(10):957-961.

13. Rae MG, O'Malley D. Cognitive dysfunction in DMD, 2016, a possible role for neuromodulatory immune molecules. *J neurophysiol* ve 116(3):1304-1315.

14. Bamaga AK, Riazi S, Amburgey K et al. Neuromuscular conditions associated with malignant hyperthermia in paediatric patients, 2016, a 25 year retrospective study. *Neuromuscular Disord* ve 26(3):201-206.

15. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management *Lancet Neurol* 2010; 9: 77–93

16. Meryon E. On granular and fatty degeneration of the voluntary muscles. *Med Chir Trans* 1852; 35: 73-84.

17. Bakker E, Van Ommen B.G.J. Duchenne and Becker Muscular Dystrophy (DMD and BMD) In: Emery A.E.H. *Neuromuscular Disorders: Clinical and Molecular Genetics*, 1th Ed. England ,John Wiley& Sons Ltd, 1998; 59-85.

18. 101. Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Alman, B. A., Apkon, S. D., Blackwell, A., ... Ward, L. M. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *The Lancet Neurology*, 17(4), 347–361. doi:10.1016/s1474-4422(18)30025-5

- Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Brumbaugh, D., ... Weber, D. R. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology*, 17(3), 251–267. doi:10.1016/s1474-4422(18)30024-3

19. *J Child Neurol* .2005 Oct;20(10):790-5. doi: 10.1177/08830738050200100201.
Association of Duchenne Muscular Dystrophy With Autism Spectrum Disorder Joyce Y Wu¹, Karl C K Kuban, Elizabeth Allred, Frederic Shapiro, Basil T Darras

20. Breucking E, Reimnitz P, Schara U, Mortier W. Anesthetic complications. The incidence of severe anesthetic complications in patients and families with progressive muscular dystrophy of the Duchenne and Becker types. *Anaesthesist* 2000; 49:187–195.

21. Pediatrics. 2015 Mar; 135(3): 513–521. Published online 2015 Feb
16. doi: 10.1542/peds.2014-2044 Prevalence of Duchenne and Becker Muscular Dystrophies in the United States
22. Muscular Dystrophy: A Retrospective Evaluation of 15 Cases DOI: 10.14744/SEMB.2017.53496 Med Bull Sisli Etfal Hosp 2018;52(1):47–50
23. The Turkish Journal of Pediatrics 2004; 46: 333-338 Original Deletion analysis and clinical correlations in patients with Xp21 linked muscular dystrophy
24. Lancet doi: 10.1016/s0140-6736(98)10028-4. Signs and Symptoms of Duchenne Muscular Dystrophy and Becker Muscular Dystrophy Among Carriers in The Netherlands: A Cohort Study
25. Use of the Mechanical In-Exsufflator in Pediatric Patients With Neuromuscular Disease and Impaired Cough
Author links open overlay panel Laura J. Miske MSN^a Eileen M. Hickey CRNP^a Susan M. Kolb CRNP^a Daniel J. Weiner MD, FCCP^b Howard B. Panitch MD, FCCP^b
26. Essex C, Roper H. Lesson of the week: late diagnosis of Duchenne's muscular dystrophy presenting as global developmental delay. BMJ. 2001;323(7303):37– 8.
27. Elevated aminotransferase activity as an indication of muscular dystrophy: Case reports and review of the literature S ZAMORA MD, CADAMS MB FRCPC, JD BUTZNER MD FRCPC, HMACHIDA MD FRCPC, RB SCOTT MDCM FRCPC, Clinical Gastroenterology
28. The Muscular Dystrophy Cases with Different Clinical Symptoms and Coincidental Elevated Transaminase Levels
Hurşit Apa¹, Ertan Kayserili¹, Murat Hızarcıoğlu¹, Pamir Gülez¹, Elif Özsu¹, Nedret Uran¹, Ayşe Gül den Diniz¹
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
29. Flanigan, K. M. (2014). *Duchenne and Becker Muscular Dystrophies. Neurologic Clinics*, 32(3), 671–688. doi:10.1016/j.ncl.2014.05.002
30. Zatz M, Rapaport D, Vainzof M, et al. Serum creatine-kinase (CK) and pyruvatekinase (PK) activities in Duchenne (DMD) as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy. J Neurol Sci 1991;102(2):190–6.

31. Suthar, R., & Sankhyar, N. (2017). *Duchenne Muscular Dystrophy: A Practice Update. The Indian Journal of Pediatrics*, 85(4), 276–281. doi:10.1007/s12098-017-2397-y

32. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al. Diagnosis and management of DMD, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010 ve 9(2):177.

33. Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, Fenichel GM, Shumate JB. The natural history of Duchenne muscular dystrophy: a caveat for therapeutic trials. *Trans Am Neurol Assoc.* 1981;106:195–9.

34. Viswanathan V. Current concepts in dystrophinopathies. *Indian J Pediatr.* 2015;82:172–8.

35. Darras BT, Menache-Starobinski CC, Hinton V, Kunkel LM. Dystrophinopathies. In: Darras BT, editor. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence: a clinicians approach*. 2nd ed. London, UK: Elsevier; 2015. p. 551–92.

36. *Eur J Hum Genet* Oct-Nov 1999;7(7):765-70. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200370. Identification of Point Mutations in Turkish DMD/BMD Families Using Multiplex-Single Stranded Conformation Analysis (SSCA)

37. Flanigan, K. M., Dunn, D. M., von Niederhausern, A., Soltanzadeh, P., Gappmaier, E., ... Howard, M. T. (2009). *Mutational spectrum of DMD mutations in dystrophinopathy patients: application of modern diagnostic techniques to a large cohort. Human Mutation*, 30(12), 1657–1666. doi:10.1002/humu.21114

38. Tuffery-Giraud, S., Bérout, C., Leturcq, F., Yaou, R. B., Hamroun, D., Michel-Calemard, L., ... Claustres, M. (2009). *Genotype-phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD-DMD database: a model of nationwide knowledgebase. Human Mutation*, 30(6), 934–945. doi:10.1002/humu.20976

39. Beggs AH, Koenig M, Boyce FM, et al. Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction. *Hum Genet* 1990;86(1):45–8.

40. Chamberlain JS, Gibbs RA, Ranier JE, et al. Multiplex PCR for the diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. In: Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, et al, editors. *PCR protocols: a guide to methods and applications*. San Francisco (CA): Academic Press; 1990. p. 272–81.

41. Janssen B, Hartmann C, Scholz V, et al. MLPA analysis for the detection of deletions, duplications and complex rearrangements in the dystrophin gene: potential and pitfalls. *Neurogenetics* 2005;6:29–35.
42. Schwartz, M., & Dunø, M. (2004). *Improved Molecular Diagnosis of Dystrophin Gene Mutations Using the Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Method. Genetic Testing*, 8(4), 361–367. doi:10.1089/gte.2004.8.361
43. del Gaudio D, Yang Y, Boggs BA, et al. Molecular diagnosis of Duchenne/ Becker muscular dystrophy: enhanced detection of dystrophin gene rearrangements by oligonucleotide array-comparative genomic hybridization. *Hum Mutat* 2008;29(9):1100–7.
44. Saillour Y, Cossee M, Leturcq F, et al. Detection of exonic copy-number changes using a highly efficient oligonucleotide-based comparative genomic hybridization array method. *Hum Mutat* 2008;29(9):1083–90.
45. Matsumura K, Tome FM, Collin H, et al. Deficiency of the 50K dystrophin-associated glycoprotein in severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy. *Nature* 1992;359(6393):320–2.
46. Matsumura K, Campbell KP. Deficiency of dystrophin-associated proteins: a common mechanism leading to muscle cell necrosis in severe childhood muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 1993;3(2):109–18.
47. Schwartz, M., Hertz, J. M., Sveen, M. L., & Vissing, J. (2005). *LGMD2I presenting with a characteristic Duchenne or Becker muscular dystrophy phenotype. Neurology*, 64(9), 1635–1637. doi:10.1212/01.wnl.0000157654.59374.e5
48. Mukherjee, M., Chaturvedi, L. S., Srivastava, S., Mittal, R. D., & Mittal, B. (2003). *De novo mutations in sporadic deletional Duchenne muscular dystrophy*
49. BACHRATI, C. Z., SOMODI, Z., ENDREFFY, E., KALMAR, T., & RASKO, I. (1998). *Carrier detection by microsatellite analysis of Duchenne/Becker muscular dystrophy in Hungarian families. Annals of Human Genetics*, 62(6), 511–520. doi:10.1046/j.1469-1809.1998.6260511.x

50. Acta Myol. 2012 Dec; 31(3): 179–183. Risk assessment and genetic counseling in families with Duchenne muscular dystrophy TIEMO GRIMM, WOLFRAM KRESS, GERHARD MENG, and CLEMENS R. MÜLLER
51. Grain, L., Cortina-Borja, M., Forfar, C., Hilton-Jones, D., Hopkin, J., & Burch, M. (2001). *Cardiac abnormalities and skeletal muscle weakness in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies and controls*. *Neuromuscular Disorders*, 11(2), 186–191. doi:10.1016/s0960-8966(00)00185-1
52. Moxley, R. T., Ashwal, S., Pandya, S., Connolly, A., Florence, J., Mathews, K., ... Wade, C. (2005). *Practice Parameter: Corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society*. *Neurology*, 64(1), 13–20. doi:10.1212/01.wnl.0000148485.00049.b7
53. Mazzone, E., Martinelli, D., Berardinelli, A., Messina, S., D'Amico, A., Vasco, G., ... Mercuri, E. (2010). *North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy*. *Neuromuscular Disorders*, 20(11), 712–716. doi:10.1016/j.nmd.2010.06.014
54. Eagle, M., Baudouin, S. V., Chandler, C., Giddings, D. R., Bullock, R., & Bushby, K. (2002). *Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation*. *Neuromuscular Disorders*, 12(10), 926–929. doi:10.1016/s0960-8966(02)00140-2
55. Goodwin, F. C., & Muntoni, F. (2005). *Cardiac involvement in muscular dystrophies: Molecular mechanisms*. *Muscle & Nerve*, 32(5), 577–588. doi:10.1002/mus.20352
56. Buyse, G. M., Goemans, N., van den Hauwe, M., & Meier, T. (2012). *Effects of glucocorticoids and idebenone on respiratory function in patients with duchenne muscular dystrophy*. *Pediatric Pulmonology*, 48(9), 912–920. doi:10.1002/ppul.22688
57. Craig, M. E., Hattersley, A., & Donaghue, K. C. (2009). *Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents*. *Pediatric Diabetes*, 10, 3–12. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00568.x
58. Manzur, A. Y., Kuntzer, T., Pike, M., & Swan, A. V. (2008). *Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd003725.pub3

59. Bonifati, M. D., Ruzza, G., Bonometto, P., Berardinelli, A., Gorni, K., Orcesi, S., ... Angelini, C. (2000). *A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. Muscle & Nerve*, 23(9), 1344–1347. doi:10.1002/1097-4598(200009)23:9<1344::aid-mus4>3.0.co;2-f
60. American Academy of Pediatrics Committee, Kleinman RE, eds. *Pediatric nutrition handbook* (6th edn). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics Press, 2009
61. Daley-Yates, P. T., & Richards, D. H. (2004). *Relationship between systemic corticosteroid exposure and growth velocity: development and validation of a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. Clinical Therapeutics*, 26(11), 1905–1919. doi:10.1016/j.clinthera.2004.11.017
62. Foster, B. J., Shults, J., Zemel, B. S., & Leonard, M. B. (2004). *Interactions between growth and body composition in children treated with high-dose chronic glucocorticoids. The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(5), 1334–1341. doi:10.1093/ajcn/80.5.1334
63. King, W. M., Ruttencutter, R., Nagaraja, H. N., Matkovic, V., Landoll, J., Hoyle, C., ... Kissel, J. T. (2007). *Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. Neurology*, 68(19), 1607–1613. doi:10.1212/01.wnl.0000260974.41514.83
64. Balaban, B., Matthews, D. J., Clayton, G. H., & Carry, T. (2005). *Corticosteroid Treatment and Functional Improvement in Duchenne Muscular Dystrophy. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 84(11), 843–850. doi:10.1097/01.phm.0000184156.98671.d0
65. Mortimer, K. J. (2006). *Oral and inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: a case-control study. Thorax*, 61(5), 405–408. doi:10.1136/thx.2005.052456
66. Brown, J., & Zacharin, M. (2005). *Proposals for prevention and management of steroid-induced osteoporosis in children and adolescents. Journal of Paediatrics and Child Health*, 41(11), 553–557. doi:10.1111/j.1440-1754.2005.00718.x
67. Hyde, S. A., Fløytrup, I., Glent, S., Kroksmark, A.-K., Salling, B., Steffensen, B. F., ... Erlandsen, M. (2000). *A randomized comparative study of two methods for controlling Tendo Achilles contracture in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscular Disorders*, 10(4-5), 257–263. doi:10.1016/s0960-8966(99)00135-2

68. Hsu JD, Quinlivan R. Scoliosis in Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Neuromuscul Disord* 2013;23:611-7.
69. Moe JH. *Moe's Textbook of Scoliosis and Other Spinal Deformities*. 1995. Available online: <https://books.google.co.uk/books?id=GoZsAAAAMAAJ>
70. Kinali M, Main M, Eliahoo J, et al. Predictive factors for the development of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:160-6.
71. Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, et al. Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:1057-61.
72. Velasco MV, Colin AA, Zurakowski D, et al. Posterior spinal fusion for scoliosis in duchenne muscular dystrophy diminishes the rate of respiratory decline. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32:459-65.
73. Kinali M, Messina S, Mercuri E, et al. Management of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy: a large 10-year retrospective study. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:513-8.
74. Yamashita T, Kanaya K, Kawaguchi S, et al. Prediction of progression of spinal deformity in Duchenne muscular dystrophy: a preliminary report. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26:E223-6.
75. Shapiro F, Zurakowski D, Bui T, et al. Progression of spinal deformity in wheelchair-dependent patients with Duchenne muscular dystrophy who are not treated with steroids: coronal plane (scoliosis) and sagittal plane (kyphosis, lordosis) deformity. *Bone Joint J* 2014;96- B:100-5.
76. Kleinman RE, ed. *Pediatric nutrition handbook* (6th edn). Elk Grove Village, IL: Academy of Pediatrics Press, 2009.
77. Jaffe KM, McDonald CM, Ingman E, Haas J. Symptoms of upper gastrointestinal dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: case-control study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 742-44.

78. Gottrand F, Guillonneau I, Carpentier A. Segmental colonic transit time in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1262.
79. Tilton AH, Miller MD, Khoshoo V. Nutrition and swallowing in pediatric neuromuscular patients. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5: 106–15
80. Anderson JL, Head SI, Rae C, Morley JW. Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain* 2002; 125: 4–13.
81. 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: 853–61.
82. Green JM, Murton FE. Diagnosis of Duchenne muscular dystrophy: parents' experiences and satisfaction. *Child Care Health Dev* 1996; 22: 113–28.
83. Nereo NE, Fee RJ, Hinton VJ. Parental stress in mothers of boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Psychol* 2003; 28: 473–84.
84. Kazdin AE, Weisz JR. Evidence-based psychotherapies for children and adolescents. New York: Guilford Press, 2003.
85. Hendriksen JG, Vles JS. 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: 477–81.
86. Respiratory Care of the Patient with Duchenne Muscular Dystrophy ATS Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 170. pp 456-465, 2004.
87. Lager C, Kroksmark AK. Pain in adolescents with spinal muscular atrophy and Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(5):537-46. doi:10.1016/j.ejpn.2015.04.005
88. Zebracki K, Drotar D. Pain and activity limitations in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(7):546-52. doi:10.1111/j.1469-8749.2008.03005.x

89. Engel JM, Kartin D, Carter GT, Jensen MP, Jaffe KM. Pain in youths with neuromuscular disease. *Am J Hosp Palliat Care*. 2009;26(5):405-12. doi:10.1177/1049909109346165
90. Guy-Coichard C, Nguyen DT, Delorme T, Boureau F. Pain in hereditary neuromuscular disorders and myasthenia gravis: a national survey of frequency, characteristics, and impact. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35(1):40-50. doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.02.041
91. 7 Knopp JA, Diner BM, Blitz M, Lyritis GP, Rowe BH. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1281–90.
92. Armingeat T, Brondino R, Pham T, Legré V, Lafforgue P. Intravenous pamidronate for pain relief in recent osteoporotic vertebral compression fracture: a randomized double-blind controlled study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1659–65.
93. Riazi S, Larach MG, Hu C, et al. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesth Analg*. 2014 Feb; 118(2):381-7.
94. Gronert GA, Antognini JF, Pessah IN: Malignant Hyperthermia in: Miller RD *Anesthesia* 5th edition. New York Churchill Livingstone; pg:1033- 19,2000.
95. Larach Mg, Locallia AR, Allen GC et al: A clinical grading scala to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 80:771-775, 1994.
96. Halliday NJ: Malignant hyperthermia. *J Craniofac Surg* Sep 14:800-802, 2003.
97. Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth* 2010; 105: 417-420
98. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg* 2010; 110: 498-507

99. Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, Joshi GP. Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology* 2009; 110: 89-94.

100. Gerbershagen MU, Fiege M, Krause T, Agarwal K, Wappler F. Dantrolene. Pharmacological and therapeutic aspects. *Anaesthesist* 2003; 52: 238-245.



8.EKLER

8.1 Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Kararı

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/21-56	Tarih:07.09.2017				
	Prof.Dr.Uluç Yiş'in sorumlusu olduğu "Duchenne Muskuler Distrofli ve Becker Muskuler Distrofli Hastalarda Tedavi Takip Kalitesi ve Uyumunun Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☒	H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu