



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

**T.C.
İZMİR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**DUCHENNE MÜSKÜLER DİSTROFİ TANILI OLGULARDA GENOTİP
FARKLILIĞININ KALP TUTULUMUNA ETKİSİ**

Dr. Gizem DOĞAN

(UZMANLIK TEZİ)

İZMİR / 2021



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

**T.C.
İZMİR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**DUCHENNE MÜSKÜLER DİSTROFİ TANILI OLGULARDA GENOTİP
FARKLILIĞININ KALP TUTULUMUNA ETKİSİ**

Dr. Gizem DOĞAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Rahmi BAKİLER

(UZMANLIK TEZİ)

İZMİR / 2021

TEŞEKKÜR

Saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Ali Rahmi BAKİLER'e,

Yardımcı araştırmacılarım Doç. Dr. Figen BAYDAN, Doç. Dr. Kayı ELİAÇIK, Doç. Dr. Barış GÜVEN ve Dr. Bakiye TUNCAY'a,

Asistanlık eğitimim süresince kendilerinden çok şey öğrendiğim, desteklerini asla esirgemeyen tüm hocalarıma,

En zor ama en güzel günleri beraber geçirdiğim tüm çalışma arkadaşlarıma,

Eğitim hayatımın ilk gününden son gününe hep arkamda hissettiğim annem ve babama, sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gizem DOĞAN

İZMİR 2021

ÖZET

Duchenne Müsküler Distrofi Tanılı Olgularda Genotip Farklılığının Kalp Tutulumuna Etkisi, Dr. Gizem Doğan, İzmir, 2021

Amaç: Bu çalışmanın amacı Duchenne Müsküler Distrofi (DMD) tanılı hastalarda genotip farklılığının kalp tutulumuna etkisinin incelenmesidir.

Metod: Bu araştırma tek merkezli kesitsel tipte bir epidemiyolojik çalışma olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi (EAH) Kas Hastalıkları Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Bu tarihler arasında takipli 120 DMD tanılı olgunun genotipik, klinik ve kardiyolojik özellikleri incelenmiştir.

Bulgular: Olguların tamamı erkekti. Anne baba arasında akrabalık sıklığı %20'di. Sıklık sırasına göre saptanan mutasyonların; %65,8'si 44-54 ekzon arasında, %17,5'si 1-18 arası, %9,2'si 19-43 arası, %5,8'i non-sense mutasyon, %1,7'si ekzon >54 mutasyondur. Kardiyak tutulum olarak sistolik disfonksiyon kabul edildi. Buna göre, olguların %12,5'inde kardiyak tutulum vardı. Yaş ortalaması $9,66 \pm 5,10$, kardiyak tutulumun başlama yaş ortalaması $11,87 \pm 3,11$ 'di. Değerlendirilen 99 EKG'nin 54,5'i normal, %24,2'sinde sinüs taşikardisi, %15,2'sinde kısa PR, %8,1'inde sağ ve sol ventrikül hipertrofisi olduğu belirlendi. Hem kardiyak etkilenim olan hem de olmayan hastalarda saptanan mutasyonlar en fazla sıklıkta ekzon 44-54 arasındaydı (sırasıyla %73,3, %64,8). 1-18 arası ve >54 ekzonlarda mutasyon saptanan DMD olgularının hiçbirinde kardiyak etkilenim yoktu. Saptanan mutasyon ekzon 44-54 arasında olan grup ile diğer grup arasında yaş, kardiyak tutulumun başladığı yaş, anne baba arasında akrabalık, kardiyak etkilenim, EKG bulguları ve ek bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Ekzon 44-54 grubunun IVSed ve LV arka duvar kalınlığı ortalaması diğer olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (sırasıyla, $p = 0,013$, $p = 0,038$). Gruplar arasında diğer EKO bulguları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Sonuç: Ekzon 44-54 arasında mutasyon saptanan olguların IVSed ve LV arka duvar kalınlığı ortalaması daha fazlaydı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ekzon 44-54 arasında mutasyon saptanan olgularda kardiyak etkilenim daha fazla, anne baba arasında akrabalık sıklığı daha azdı.

Anahtar Kelimeler: Duchenne müsküler distrofi, genotip farklılığı, kalp tutulumu

ABSTRACT

The Effect of Genotype Differences on Cardiac Involvement in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy, Gizem Dogan, MD., Dissertation, İzmir, 2021.

Aim. The aim of this study was to examine the effect of genotype difference on cardiac involvement in patients with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD).

Method. This study is a single-center, cross-sectional epidemiological study, and it was carried out in the Muscular Diseases Center of Health Sciences University (SBU) Tepecik Training and Research Hospital (EAH). The genotypic, clinical and cardiological characteristics of 120 DMD cases followed up between these dates were examined.

Results. All of the cases were male. The frequency of parental consanguinity was 20%. The detected mutations, in order of frequency, 65.8% were between 44-54 exons, 17.5% between 1-18, 9.2% between 19-43, 5.8% non-sense mutation, 1.7% exons > 54 mutations. Systolic dysfunction was accepted as cardiac involvement. Accordingly, 12.5% of the cases had cardiac involvement. The mean age was 9.66 ± 5.10 , and the mean age at which cardiac involvement began was 11.87 ± 3.11 . It was determined that 54.5 of 99 ECGs were normal, 24.2% had sinus tachycardia, 15.2% had short PR, 8.1% had right and left ventricular hypertrophy. Mutations detected in patients with and without cardiac involvement were most frequently between exons 44-54 (73.3% and 64.8%, respectively). There was no cardiac involvement in any of the DMD cases with mutations in exons 1-18 and > 54. There was no statistically significant difference between the group with the detected mutation exon 44-54 and the other group in terms of age, age of onset of cardiac involvement, consanguinity, cardiac involvement, ECG findings, and additional findings ($p > 0.05$). The mean IVSed and LV posterior wall thickness of the exon 44-54 group was statistically significantly higher than the other cases ($p = 0.013$, $p = 0.038$, respectively). There was no statistically significant difference between the groups in terms of other ECHO findings ($p > 0.05$).

Conclusion: The mean of IVSed and LV posterior wall thickness was higher in cases with mutations between exons 44 and 54. Although statistically insignificant, cardiac involvement and parental consanguinity were more frequent in cases with mutations between exon 44 and 54.

Keywords. Duchenne muscular dystrophy, genotype difference, cardiac involvement

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar	vi
ŞEKİLLER.....	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	10
2. GENEL BİLGİLER	12
2.1 Müsküler distrofi.....	12
2.1.1 Tanım.....	12
2.2 Duchenne Müsküler Distrofi	13
2.2.1 Duchenne Musküler Distrofi’de Klinik Özellikler.....	14
2.2.1.1 Progresif Kas Zayıflığı.....	14
2.2.1.2 Yürüyüş Bozuklukları	15
2.2.1.3 Solunum Problemleri	16
2.2.1.4 Entelektüel Problemler.....	17
2.2.1.5 Kardiyak Tutulum	17
2.2.2 Distrofinopatilerde Kardiyovasküler Yönetim.....	18
2.2.2.1 DMD’de Kalbin Noninvaziv Tanısal Değerlendirmesi	19
2.2.2.1.1 Elektrokardiyografi (EKG)	19
2.2.2.1.2 Ekokardiyografi (EKO)	20
2.2.2.1.3 Kardiyovasküler magnetik rezonans (KMR)	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1 Araştırma Tipi, Yeri, Zamanı	22
3.2 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	22

3.3	Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı	22
3.4	Etik Kurul ve Kurum İzinleri	23
3.5	İstatistiksel Analiz	23
4.	BULGULAR	24
5.	TARTIŞMA	39
6.	SONUÇLAR	46
7.	KAYNAKLAR.....	48
	ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
	EKLER.....	55

TABLÖLAR

Tablo 1. Çalışma grubunda yaş, anne baba akrabalığı, genetik sonucu ve ekzon bölgesinin dağılımı.....	24
Tablo 2. Çalışma grubunun yaş ve kardiyak tutulum özelliklerinin dağılımı	25
Tablo 3. Çalışma grubunun yaş grubuna göre kardiyak etkilenim saptanma durumu	25
Tablo 4. Çalışma grubunun kardiyak etkilenim durumu, EKG bulguları ve ek bulgularının dağılımı.....	26
Tablo 5. Çalışma grubunun EKO bulgularının dağılımı	27
Tablo 6. Çalışma grubunda saptanan ekzon mutasyonuna göre kardiyak etkilenimin dağılımı	28
Tablo 7. Çalışma grubunda saptanan ekzon mutasyonuna göre olguların yaş ve kardiyak tutulumun saptandığı yaşı dağılımı	31
Tablo 8. Çalışma grubunda saptanan ekzon mutasyonuna göre anne baba akrabalık durumu, kardiyak etkilenim, EKG bulgusu ve ek bulguların dağılımı	32
Tablo 9. Çalışma grubunda saptanan ekzon mutasyonuna göre EKO bulgularının dağılımı	35

ŞEKİLLER

Şekil 1. Çalışma grubunda saptanan mutasyonun tipine göre kardiyak etkilenimin yüzdesel dağılımı	29
Şekil 2. Çalışma grubunda saptanan ekzon mutasyonuna göre kardiyak etkilenimin yüzdesel dağılımı	30
Şekil 3. Çalışma grubunda saptanan ekzon mutasyonuna göre anne baba akrabalık durumunun dağılımı	33
Şekil 4. Çalışma grubunda saptanan ekzon mutasyonuna göre kardiyak etkilenim durumunun dağılımı	34
Şekil 5. Çalışma grubunda saptanan ekzon mutasyonuna göre LV arka duvar kalınlığı değerinin dağılımı	37
Şekil 6. Çalışma grubunda saptanan ekzon mutasyonuna göre IVSed değerinin dağılımı	38

KISALTMALAR ve SİMGELER

A velosite	: Geç diyastolik velosite
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACEİ	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
ACERB	: Anjiotensin dönüştürücü enzim reseptör blokörleri
AD	: Anabilim Dalı
BB	: Beta blokör
BMD	: Becker musküler distrofi
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
DMD	: Duchenne Müsküler Distrofi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E velosite	: Erken diyastolik velosite
EAH	: Eğitim Araştırma Hastanesi
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
FS	: fraksiyonel kısalma
FVC	: Zorlayıcı vital kapasite
IVSed	: İnterventriküler septum diyastol sonu kalınlığı
KMP	: Kardiyomiyopati
KMR	: Kardiyovasküler magnetik rezonans
LVed	: Sol ventrikül enddiyastolik çap
LVes	: Sol ventrikül endsistolik çap
MR	: Magnetik rezonans

MVP	: Mitral valv prolapsusu
MY	: Mitral yetersizlik
RVed	: Sağ ventrikül enddiyastolik ap
SBÜ	: Sağlık Bilimleri Üniversitesi



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Duchenne Musküler Distrofi (DMD), distrofin genindeki bir mutasyon (Xp21) sonucu yapısal bir protein olan distrofin proteinin yokluğu veya anormalliğinden kaynaklı, kas liflerinin yağ ve fibrotik dokuyla yer değiştirerek dejenerasyonu ve nekrozu ile karakterize nöromusküler bir hastalıktır. DMD, erkekleri etkileyen, X'e bağımlı resesif özellik gösteren en yaygın kalıtsal hastalıktır (1, 2). Hastalığın klinik tablosu proksimal kaslardan başlayan ve distal kaslara doğru ilerleyen, ilerleyici kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. Tipik olarak, alt ekstremité kasları, üst ekstremité kaslarına göre daha erken evrede klinik açıdan zayıflık gösterir (2). DMD tanılı çocukların çoğu, en geç 12-14 yaşında kadar tekerlekli sandalye kullanmaya başlarlar (3). Çocuklar tekerlekli sandalye kullanmaya başladıktan kısa bir süre sonra üst ekstremité fonksiyonları azalmaya başlayarak (2) ilerleyen dönemlerde hastanın beslenme ve bakım becerilerinde azalma meydana gelmektedir (4).

DMD olgularında morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni iskelet kasına ek olarak solunum kasları ve kalp kasının da tutulmasıdır. Kardiyak tutulum subklinik seyredebileceği gibi kardiyomiyopati (KMP) ve kalp yetmezliği şeklinde de olabilmektedir. Konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında non selektif beta blokörler, Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve reseptör blokörleri (ACERB), loop diüretikler, spironolakton bulunmaktadır (5, 6). Kalp tutulumunda miyokardiyal fonksiyonun belirlenmesi tanı, sağaltım ve prognoz açısından kritik öneme sahiptir. Yıllardır yapılan çalışmalara rağmen en uygun metod için arayışlar halen devam etmektedir. Sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesinde en sık başvuru görünümleri eko-kardiyografi ve en sık kullanılan parametre ise ejeksiyon fraksiyonudur (EF). Ejeksiyon fraksiyonu ölçümü öznel ve kalbi global olarak değerlendirmesi nedeni ile değeri kısıtlıdır. DMD'li hastalarda tedaviye yanıtın daha iyi olduğu erken evrelerde korunmuş EF değerlerine karşın, gizli sistolik disfonksiyon olabileceği bildirilmektedir (6, 7).

DMD tanılı hastalarda kalbin otonomik fonksiyonlarının bozulduğu ve bunun aritmi insidansını arttırdığı saptanmıştır. Kalıcı taşikardi ve miyokardiyal yetmezlik dahil olmak üzere kardiyomiyopati, bu hastalığa sahip hastaların yaşamları boyunca

%50-80'inde görülebilmektedir (3). DMD olgularında önde gelen mortalite nedeni kardiyovasküler hastalık olarak kabul edilse de, kardiyak disfonksiyon sinsi bir şekilde ilerlediği ve hastalığın son döneminde akut prezentasyona sahip olduğu için tanısı oldukça zordur. Aynı zamanda, DMD kardiyomiyopatisinin erken teşhisi kritiktir; çünkü kardiyoprotektif medikal tedavilere başlanması, istenmeyen kardiyak remodellingi yavaşlatabilir ve kalp yetmezliği semptomlarını hafifletebilir (8, 9). Bu nedenle kardiyomiyopati meydana gelebilecek olguların erken dönemde tahmin edilebilmesi oldukça önemlidir.

DMD olgularında kalp tutulumunun prognozu belirleyen en önemli faktör olması nedeniyle tüm hastalar kardiyak tutulum açısından takip edilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda genotip farklılığının kardiyak tutulum üzerine etkisi olabileceği gösterilmiştir. DMD olgularında genel olarak en sık bildirilen mutasyon tipi delesyonlardır (10-12). Literatüre bakıldığında DMD olgularında saptanan mutasyonun sıklık sırasına göre delesyon, nokta mutasyon ve duplikasyon olduğu görülmektedir (13, 14). DMD olgularında çeşitli ekzonlarda meydana gelen mutasyonların kardiyoprotektif (15) olduğunu ya da kardiyak tutulumu arttırdığını gösteren farklı çalışmalar bulunmaktadır (15-21). Bu sonuçlara rağmen halen saptanan mutasyonların kardiyak etkileri net olarak ortaya konamamıştır. Bu gerekçelerle bu çalışmada genetik analizi hali hazırda yapılmış olan DMD tanılı hastalarda genotip farklılığının kalp tutulumuna etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Müsküler distrofi

2.1.1 Tanım

Distrofiler arasında Ducchenne müsküler distrofi (DMD), Becker müsküler distrofi (BMD), X-bağılantılı Familial Dilate Kardiyomiyopati, Fasioskapulohumeral müsküler distrofi hastalıkları yer almaktadır. DMD ve BMD X kromozomuna bağlı resesif bozukluklardır. DMD’de neredeyse distrofinin tamamen yok olduğu, BMD’de ise distrofin miktarının azaldığı bu hastalıklar anormal distrofin geni kaynaklıdır (22). DMD yaklaşık her yeni doğan 3500 erkeğin 1’inde görülmekte olup, prevalansı erkek çocuklar için 100.000’de 6’dır (11, 23, 24). Bu hastalık erken çocukluk döneminde başlayan bacak, pelvis ve omuz kaslarında zayıflık ile karakterizedir. DMD ve BMD bütün müsküler distrofilerin %80’inden sorumludur (25).

Distrofin, kas hücresi zarındaki distrofin-glikoprotein kompleksi adı verilen büyük glikoprotein kompleksi ile sarkomer kontraksiyonunun ürettiği kuvvetleri hücre dışı matrise ileten hücre içi aktin filamentleri arasında bir bağlantı görevi görür (23, 26). Distrofinin yokluğu, düşük seviyeleri veya anormal yapısı membran kırılabilirliğine neden olur ve kasılma sırasında kas liflerini yaralanmaya eğilimli hale getirir (27). Kas hastalığının ilerlemesiyle, kas onarımı hücre hasarı telafi edemez, iskelet ve kardiyak miyositlerin nekrozuna ve fibröz yağlı (fibrofatty) doku ile progresif replasmana yol açar (28).

BMD, genellikle daha iyi bir prognoz taşıyan hafif bir distrofinopatidir. KMP insidansı 18.450 erkekte 1 ve genel popülasyonda prevalans 100.000’de 2.4’tür (29). Başlangıç semptomları 3-21 yaşları arasında ortaya çıkar ve ortalama başlangıç yaşı 11’dir. Ölüm yaşı 21 ile 89 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 45 civarındadır (30).

X-bağılantılı Familial Dilate Kardiyomiyopati, neredeyse hiçbir iskelet kası hastalığı olmayan ergen erkeklerde ilk olarak konjestif kalp yetmezliği olarak ortaya çıkan primer miyokardiyal distrofinopatidir. Genellikle hızlı bir ilerleme gösterir ve 1-2 yıl içinde kardiyak ölüme yol açar. Hafif iskelet kası tutulumu ile X-bağılantılı

Famlyal Dilate Kardiyomiyopati ve BMD arasında ayırım yapmak zordur. Bu nedenle bu durumların varlığının aynı hastalığın farklı şekillerde klinik göstermesinin genel olarak kabul edildiği söylenebilir (31).

Fasioskapulohumeral musküler distrofi yetişkin Avrupa popülasyonunda tahmini prevalansı 20.000'de 1 olan üçüncü en yaygın kas distrofisidir (DMD ve miyotonik distrofiden sonra) (32).

2.2 Duchenne Musküler Distrofi

Duchenne Musküler Distrofi, distrofin genindeki mutasyon sonucu oluşan X'e bağı resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. DMD, hücre iskeletinin yapısında bulunan ve kas liflerinin gücünü, stabilitesini ve fonksiyonelliğini sağlayan distrofin proteinin yokluğu veya eksikliği ile karakterizedir (33). DMD'li hastalarda, kas biyopsisi karakteristik olarak kümeleşmiş nekrotik veya dejenere olmuş kas liflerini gösterir. Bu nekrotik lifler makrofajlar ve lenfositler ile çevrilidir. Hastalığın erken evresinde nekrotik ve rejeneratif süreçler arasında bir denge vardır. Hastalığın ilerleyen evrelerinde kasların rejeneratif kapasitesi bitmektedir ve kas lifleri yavaş yavaş bağ ve yağ dokusu ile yer değiştirmektedir. Bu nedenle, DMD'de kas zayıflığının kas lifi nekrozu ve miyoblast rejenerasyonu arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir, hayvan deneylerinden elde edilen kanıtlar rejeneratif kapasitenin yaşla birlikte azaldığını gösterse de birincil patolojik özellik nekrozdur (34). Distrofinin diğer proteinlerle yakın lokalizasyonu, distrofin-protein kompleksinin oluşumuna yol açar (35). Distrofin-protein kompleksi yapısal stabilizasyonu sağlar. Diğer distrofin-protein kompleks bileşenlerinin mutasyonları ayrıca kompleksi parçalayarak ve liflerin hücre dışı matriksi ile hücre iskeleti arasındaki bağlantıyı bozarak kas distrofisine neden olur. Bununla birlikte, bu kas distrofileri arasındaki belirgin farklılıklar, distrofin-protein kompleksinde meydana gelen bozulmanın spesifik sonuçları ile ilişkilidir (36).

DMD'nin tahmini insidansı yaklaşık olarak 1/3500-5000 canlı erkek doğumdur (24). Genellikle erkekleri etkileyen bir hastalık olmasına rağmen, bazı kadın taşıyıcılar hastalık için semptomatiktir ancak çoğunlukla daha hafif bir fenotip gösterirler (3). Gecikmiş yürüme, sık düşme, koşma ve merdiven çıkma zorluğu gibi semptomlar ile

birlikte baldır, pelvis ve uyluk çevresindeki kasların normalden daha büyük görünümü ilk belirtiler arasındadır ve genellikle 1-3 yaşları arasında fark edilir (3). İlerleyen yaşla özellikle proksimal kas kuvvetinin azalmasıyla çocuklarda lordotik postürde ve parmak ucunda ördekvari bir yürüyüş görülür ve çocuklar bacakları abduksüyonda, dik pozisyonu almak için ellerini uyluklarından destekleyerek kendi üzerlerine tırmanır bir şekilde yerden kalkarlar (Gower's manevrası). Yaklaşık 6-8 yaşlarında çocukların fonksiyonel seviyesi düşer ve çocuklar artık kompensasyonla da olsa yerden kalkamaz ve merdiven çıkamazlar (24).

DMD'li çocuklar tipik olarak 8 ila 14 yaş arasında kas zayıflığının ambulasyon kaybına neden olması sonucu tekerlekli sandalye kullanımına ihtiyaç duyarlar. Hastanın tekerlekli sandalye kullanma sürecinde, skolyoz ve kas kontraktürleri dahil olmak üzere bazı komorbid komplikasyonlar daha hızlı ilerler. Skolyozun ilerlemesiyle bir omuzun veya kalçanın diğerinden daha yüksek hale gelmesiyle ortopedik problemler artmaktadır ve göğüs boşluğunun azalması solunum problemlerine yol açmaktadır. DMD hastalarında kardiyomiyopati semptomları geliştirebilir. Kardiyomiyopati, kalbin odalarının genişlemesine ve duvarların incelmesine neden olur veya 20'li yaşların başlarında solunum problemleriyle ilişkili problemler görülür ve kalp ve solunum kaslarının zarar görmesi yaşamı tehdit eder (3).

Günümüzde kesin tedavisi olmayan DMD'de, mevcut tedavi seçenekleri semptomların hafifletilmesine ve komplikasyonların yönetimine odaklanmakta olup DMD'nin temel seyrini değiştirebilecek bir tedaviye acil olarak ihtiyaç duyulmaktadır (3).

2.2.1 Duchenne Musküler Distrofi'de Klinik Özellikler

2.2.1.1 Progresif Kas Zayıflığı

Hastalığın erken evrelerinde DMD'li çocukların iskelet kasında ciddi histolojik değişiklikler olmasına rağmen kasın işlevlerini yerine getirmesinde problem yoktur. Ancak, normal kasla karşılaştırıldığında daha hassastır ve fizyolojik işlevini yaparken hasar görmektedir. Kas zayıflığı, iskelet kasının önemli bir kısmı dejenere olduğunda ve yerine fibro-adipoz doku geldiğinde ortaya çıkmaya başlar. Hastalığın erken

evrelerinde en belirgin özelliği, 'sert' veya 'odunsu' hissedilen ve genişleyen baldır kaslarıdır. Bu genişleme masseter, deltoid, serratus anterior ve kuadriseps kaslarını da içerebilir. Kasın bu şekilde büyüyerek genişlemesi, adipoz ve bağ dokunun fazlalığına bağlıdır ve bu durum için “psödohipertrofi” terimi kullanılmaktadır. Dilin büyüyerek genişlemesi de, hastalıkta geç dönemde ve sıkça görülen bir özelliktir (37).

Kas tutulumu her zaman iki taraflı ve simetriktir. Genel olarak, hastalığın erken evrelerinde, alt ekstremité üst ekstremiteden daha fazla etkilenir ve proksimal kaslar distal kaslardan daha fazla etkilenir. Bu aşamada latissimus dorsi, pektoralis major'un sternokostal başı, brakioradialis, triseps, iliopsoas, gluteal kaslar ve kuadriseps kasları daha fazla etkilenir. Etkilenim oldukça seçicidir. Örneğin, kuadriseps kası hamstring kaslarından, triseps kası bisepten kasından, bilek ekstansör kasları bilek fleksör kaslarından, boyun fleksör kasları boyun ekstensör kaslarından, ayak bileği dorsifleksör kası ayak bileği plantar fleksör kaslarından daha fazla etkilenir. Tek bir kas içinde bile, farklı tutulum vardır. Örneğin, pektoralis majör kasının sternokostal parçası klaviküler parçasından daha fazla etkilenir, fakat bunun aksine, sternomastoid kasının klaviküler parçası sternum parçasından daha fazla etkilenir (38).

DMD de dahil olmak üzere birçok kas hastalığında farklı kas tutulumu görülebilir. DMD'deki farklı kas tutulumu hastalık ilerledikçe tüm kasların etkilenmesiyle daha az belirgin hale gelir. Daha sonra, yüz kaslarında hafif derecede güçsüzlük gelişir ve interkostal kaslar da etkilenir ve ardından çiğneme ve yutma kaslarının tutulumu izlenir. Sfinkter kontrolü asla kaybolmaz (37).

2.2.1.2 Yürüyüş Bozuklukları

Kas zayıflığı ile ilgili klinik belirti ve semptomların başlangıcı sinsidir. En sık rastlanan belirti yürümedeki gecikmedir. Yürümeyi öğrenmenin ortalama yaşı yaklaşık 13 aydır, normal çocuklarla kıyaslandığında yürüme 18 aya kadar gecikebilir. Çocukların neredeyse hiçbiri koşamaz veya zıplayamaz. Kas tutulumu paterninden kaynaklanan gluteus medius ve minimus kaslarının zayıflığı nedeniyle DMD'li bir çocuk bacağını yerden kaldırdığında pelvis diğer tarafa doğru eğilir (pozitif Trendelenburg işareti). Yürüme sırasında bu hareket sürekli tekrarlanır ve DMD'nin karakteristik özelliği olan geniş destek yüzeyli yürüyüşe neden olur (39, 40).

Gluteus maksimus kasının zayıflamasıyla ise, pelvis öne doğru eğilir ve bu durum lumbal lordoz artışıyla kompanse edilir. Dorsifleksör kası ve plantar fleksör kasları arasındaki kuvvet dengesizliği nedeniyle denge problemi oluşur ve hastalar ayak parmakları üzerinde yürümeye meyillidir. Diz ve kalça ekstansör kaslarının zayıflığı klasik Gowers manevrasına yol açmaktadır (hasta ayağa kalkmak için uyluklarına tırmanır). Duyusal açıdan etkilenim yoktur ve kaslar zayıfladıkça tendon rekleksleri de azalmaya başlar. Hastalığın erken evrelerinde, yoğun hareket (egzersiz) sonrası çocukların baldırlarında zaman zaman hissettiği hassasiyet ve sertlik oluşumu dışında şikayetleri yoktur (40, 41).

Sık rastlanan bir başka şikayet ise, çocuklar koşmaya çalışırken ya da yorulduğunda daha belirgin hale gelen ve aşıl tendonunun kısalmasından kaynaklanan parmak ucu yürüyüş paternidir. DMD'li çocukların çoğunda ambulatuvar evrede aşıl tendonu ve daha nadiren kalça fleksör kasları, iliotibial bant ve/veya hamstring kaslarının tendonları kısalmaktadır. Hastalık ilerledikçe, lumbal lordoz daha da artar ve bel ağrısına neden olabilir. Parmak ucu yürüme daha belirgin hale gelir ve aşıl tendonunun giderek kısalır. Tekerlekli sandalye kullanmaya başlanması ile ayaklarda ekinovarus deformitesi gelişir (40).

2.2.1.3 Solunum Problemleri

DMD'de restriktif akciğer hastalığına bağlı olarak gelişen kronik solunum yetmezliği görülür. Ambule çocuklarda, hastalığın hiç bir evresinde zorlayıcı vital kapasite (FVC) önemli ölçüde zayıf değildir. Genel anlamda, çocuk ne kadar erken tekerlekli sandalye kullanmaya başlarsa prognozu o kadar kötü seyirlidir ve solunumu o kadar erken etkilenir (26). FVC yılda ortalama %5-10 arasında düşer ve öksürme kuvveti yetersizdir (4). DMD'de solunum kaslarının zayıflamasıyla solunum kapasitesi azalır ve çocuklarda uyku sırasında hipoventilasyon gelişir. Bu durum çocuklarda sabah uyuşukluğu, iştahsızlık, baş ağrısı, bulantı, yorgunluk, okulda zayıf konsantrasyon, gelişim geriliği, düşük öksürme kuvveti, artmış solunum yolu enfeksiyonu ve solunum yetmezliği semptomlarına neden olur. Bu semptomların önlenmesi ve yaşam süresinin uzatılması için DMD'li hastalara non-invaziv ventilasyon önerilmektedir. Hastanın nefes alması bu ventilatör ile artırılır ve uyku hipoventilasyonu düzelir. Bu tip cihazların kullanımı sağ kalımı uzatır. FVC% 60'ın

altına düştüğünde uyku hipoventilasyonu, FVC ve gece uykusu semptomlarının düzenli olarak izlenmesi non-invaziv ventilasyonun zamanında başlatılmasını sağlayacaktır (42). Ayrıca çalışmalarda, kortikosteroid uygulamasının hastalık seyrini olumlu yönde etkilediği gösterilmektedir (41, 42).

2.2.1.4 Entelektüel Problemler

DMD'de öğrenme yetersizliği hastalığın bir özelliği olarak kabul edilmiştir. Sözel zeka ve sözel beceriler çoğunlukla DMD'den olumsuz olarak etkilenmektedir (26). DMD'li çocukların % 50-70'inde konuşma gecikebilir, vakaların yaklaşık üçte birinde mental retardasyon görülmektedir (43).

2.2.1.5 Kardiyak Tutulum

Kardiyovasküler komplikasyonlar, DMD'li bireylerde hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin önde gelen bir nedenidir (44). DMD'de erken yaşta kalp tutulumunun olduğu bildirilmiştir, ancak genellikle kardiyomiyopatinin insidansı yaşla birlikte artmaktadır (16). Kalpteki distrofin eksikliği, kardiyomiyopatiye neden olmaktadır. Hastalık ilerledikçe, miyokard fizyolojik gereklilikleri yerine getirememeye başlar ve bu durum klinik kalp yetmezliği gelişimine ve yaşamı tehdit eden ritim anormalliklerine neden olur (45). DMD'de görülen kalp yetmezliği iskelet ve kalp kasının hastalığından kaynaklanan bir özellik olan egzersiz toleransının azalmasına neden olmaktadır. Non-ambulator bir çocukta kalp yetmezliğinin belirtilerini fark etmek zordur, bu yüzden göz ardı edilebilir. Yaşama süresini ve kalitesini en üst düzeye çıkarmak için proaktif bir erken tanı ve tedavi stratejisi esastır (46).

DMD'de hastaların prognozu esas olarak ventilasyon yardımına bağlıdır (solunum kası disfonksiyonu en yaygın ölüm nedenidir ve bu nedenle sağkalım ventilasyon desteğine bağlıdır). Bunun aksine, BMD'de prognoz esas olarak kardiyomiyopatinin varlığına bağlıdır (44). Bununla birlikte, nispeten daha az fiziksel aktivite yapanlarda kalp yetmezliği klinik bulgu vermeyebilir. Kardiyomiyopati, DMD'de temel ölüm nedenidir. Sol ventrikülde sistolik fonksiyon bozukluğu öncesinde miyokardiyal doku lezyonları oluşmaktadır. Yapılan araştırmalarda kardiyomiyopatinin şiddeti ve gelişiminin, distrofin mutasyonunun tipi ile ilişkili

olmadığı ileri sürülmüştür (47). Korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu DMD olgularında, eplerenonun anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerine (ACEİ) veya anjiyotensin reseptör blokörlerine (ARB) eklenmesi, sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki progresif düşüşü hafifletir (48).

Kardiyomiyopati, subklinik veya hafif BMD'den etkilenen hastalarda ana klinik komplikasyondur. Klinik prezentasyon, daha sonra sol ventrikül yetmezliği ile ilişkilendirilen erken sağ ventriküler disfonksiyonu ile karakterizedir. Olası bir kalp hastalığının farkında olmayan hastalar ağır kas egzersizi yapabildikleri için hafif BMD'de miyokardiyal doku lezyonları gelişebilir. Yüksek basınç veya aşırı hacim yükü sonucunda, mekanik stres indüklenebilir ve bu da distrofin eksikliği olan miyokardiyal hücrelerin yıkımını daha da artırır (49).

2.2.2 Distrofinopatilerde Kardiyovasküler Yönetim

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin, ventriküler aritmilere ve ani kardiyak ölüme yol açan sol ventrikül hipertrofisi ve fibrozunu azaltarak iskemik kardiyomiyopatide sol ventrikül yeniden şekillenmesinin (remodeling) önlenmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (50). Buna ek olarak ACEi musküler distrofler açısından değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada perindopril ile erken dönemde tedaviye başlanması, çalışmanın başlangıcında normal sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu olan DMD olgularında daha düşük mortalite ile ilişkili bulunmuştur (9). Diğer çalışmalar, ACEi'ye ek olarak bir beta blokörün (BB), MD'de sol ventrikül sistolik fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermiştir. Bu umut verici sonuçların yayınlandığı çalışmalarda, özellikle DMD olgularında müsküler distrofi teşhisi konduktan sonra erken dönemde ACEi ve / veya BB'nin başlanması önerilmektedir (9, 51).

Aritmilerin taranması ve tedavisi DMD'de yeterince değerlendirilmemiş bir alandır. DMD'de ani kardiyak ölüme bir artış olduğu bilinmektedir, ancak bu durum yapılan çalışmalarda net olarak gösterilememiştir (25). İleri DMD kardiyomiyopatisinde kardiyak aritmiler diğer kardiyomiyopatilerde görülenlere benzer olarak atriyal fibrilasyon / çarpıntı, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon şeklindedir. Kardiyak magnetik rezonans (MR)'da geç gadolinyum kontrastlanması varlığı, DMD'de artmış aritmi riski ile ilişkili bulunmuştur [33].

Primer aritminin önlenmesi için DMD hastalarının kalp yetmezliği kılavuzlarına uymaktan fayda görebilir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun $<35\%$ olduğu distrofilere implante edilebilir kardiyoverter defibrillatör için risk / fayda oranı dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, ileri düzey DMD hastalarında yaygın olan şiddetli kifoskolyoz ve solunum kası zayıflığı implante edilebilir kardiyoverter defibrillatör implantasyonu ile ilişkili riskleri artırabilir (52, 53).

2.2.2.1 DMD’de Kalbin Noninvaziv Tanısal Değerlendirmesi

2.2.2.1.1 Elektrokardiyografi (EKG)

Tüm DMD’li erkek çocukların 10 yaşından sonra EKG ve ekokardiyografi ile en az yılda bir defa taranması önerilmektedir (54). DMD, sağ prekordiyal derivasyonlarda artmış R / S oranı, lateral derivasyonlarda derin Q dalgaları, iletim anormallikleri ve aritmiler (esas olarak supraventriküler ama aynı zamanda ventriküler) ile ilişkilidir. I, aVL, V5 ve V6’da veya II, III, aVF, V5 ve V6’da (55) belirgin bir Q dalgası, V1’de uzun R dalgaları ve I’den (56) büyük R / S oranı tipiktir. Hastaların yaklaşık 50% ’inde kısalmış PR aralığı olduğu gösterilmiştir ve DMD’deki en yaygın EKG bulgusu budur (55). Yüksek dereceli ventriküler ektopi, yaşlı kişilerde daha sıktır (57). İstirahat halinde sinüs taşikardisi, kalp sirkadiyen ritminin kaybı ve artmış sempatik aktivitenin bir sonucu olarak kalp hızı değişkenliği DMD’nin 24 saatlik Holter kaydında saptanabilmektedir (58).

131 DMD olgusunun incelendiği bir çalışmada değerlendirilen EKG’lerin $78,6\%$ ’ının anormal olduğu bildirilmiştir. Olguların hepsinin sinüs ritminde olduğu ve incelenen ana değişkenler için şu yüzdelere raporlanmıştır: kısa PR aralığı $18,3\%$; V1’de anormal R dalgaları $29,7\%$; V6’da anormal Q dalgaları $21,3\%$; anormal ventriküler repolarizasyon $54,9\%$; inferior ve / veya superior yan duvarda anormal QS dalgaları $37,4\%$; sağ dal iletim bozuklukları $55,7\%$; uzamış QTC $35,8\%$ ve geniş QRS $23,6\%$ (57).

Eksik sağ dal bloğu prevalansı FSHD’de (33% ; $95\text{ CI } 22,6-44$) normal popülasyona göre ($1,2-3,4$) anlamlı olarak daha yüksekti (59). Ek olarak, FSHD’de tam sağ dal bloğu prevalansı ($3,8\%$; $95\text{ CI } -0,4-8,4$) normal popülasyona göre ($0,16-0,8$) daha yüksek olma eğilimindeydi (60). Dilate kardiyomyopati DMD’nin

EKG'sinde subklinik aşamadaki olgular ile karşılaştırıldığında bir fark olmadığı için, EKG değişikliklerinin erken başladığı ve DMD'de kardiyomiyopati ilerlemesinin tanısıl / izleme aracı olarak EKG'nin kullanılamayacağı açıktır (55).

2.2.2.1.2 Ekokardiyografi (EKO)

Ekokardiyografi, MD'nin değerlendirilmesinde kullanılan rutin tanı aracıdır ve 10 yaşından sonra yıllık olarak önerilir. Bununla birlikte, ekokardiyografi, yaygın olarak bulunmasına ve ucuz olmasına rağmen, büyük ölçüde operatörün deneyimine bağlıdır ve her zaman doğru kardiyak ölçümlere izin vermeyen skolyoz nedeniyle, DMD'de kardiyak patofizyolojinin yalnızca kaba bir değerlendirmesini sağlar. Ek olarak, subklinik DMD / BMD kardiyomiyopatisinde doku karakterizasyonu yapamaz ve erken miyokardiyal fibrozu tespit edemez. Ancak doku Doppleri, kardiyomiyopatinin erken gelişiminde meydana gelen değişiklikleri tanımlamak için kullanılabilir ve ayrıca DMD'de progresif kardiyak hasarı saptayabilir (61). Yapılan çalışmalarda asemptomatik DMD'de gerilme hızı ve doku velositesinin önemli ölçüde daha düşük olduğu, ancak konvansiyonel ekokardiyografinin normal olduğu gösterilmiştir (62).

2.2.2.1.3 Kardiyovasküler magnetik rezonans (KMR)

KMR, kardiyak hacimlerin, kütlenin, ejeksiyon fraksiyonunun, inflamasyonun ve fibrozisin değerlendirmesini yapabilen, invazif olmayan, radyasyon içermeyen bir tekniktir ve bu nedenle DMD'de meydana gelen erken doku değişikliklerinin saptanması için idealdir (63). Aynı zamanda klinisyenin tecrübesinden bağımsız olması ve mükemmel tekrarlanabilirliğe sahip olması seri değerlendirme için çok değerli özellikleridir (64-66). Gerinim analizi (strain analysis) gibi erken endeksler, herhangi bir kardiyak anormallik teşhis edilmeden önce MD'de etkilenebilir. KMR ile değerlendirilen DMD hastalarının, benzer sol ventrikül hacimlerine ve ejeksiyon fraksiyonuna sahip olmasına rağmen yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollerle karşılaştırıldığında anormal global ve segmental çevresel gerime sahip oldukları gösterilmiştir (67). Benzer bulgular, anormal miyokardiyal gerilmenin, DMD'de hem yaşa bağlı sol ventrikül fonksiyon bozukluğundan hem de miyokardiyal fibrozdan önce oluştuğunu göstermiştir (67). Son olarak, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile

karşılaştırıldığında, gerilim analizinin sol ventrikül fonksiyonundaki seri değışiklikleri saptamak için daha duyarlı olduğu ve bu nedenle, tedavi etkinliğini değlendirmek için mükemmel bir araç olduğu ilerii sürölmüşür (68). Bununla birlikte, bu indeksler ümit verici olsa da, yaygın olarak kabul edilebilir değildir ve musküler distrofilerde kardiyak tutulumun saptanması için kabul edilebilir bir araç değildir (25).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Tipi, Yeri, Zamanı

Bu araştırma tek merkezli kesitsel tipte bir epidemiyolojik çalışma olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi (EAH) Kas Hastalıkları Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir.

3.2 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini, belirtilen tarihlerde SBÜ Tepecik EAH Kas Hastalıkları Merkezi'nde takipli DMD tanılı 120 olgu oluşturmaktadır. Bu kişilerin tamamına ulaşılması planlanmıştır.

Dahil etme ve dışlama kriterleri: SBÜ İzmir Tepecik EAH'de takipli 0-25 yaş arasında DMD tanılı ve genetik analizi hali hazırda yapılmış olan olgular çalışmaya dahil edildi.

Hastaların sistemdeki kayıtlarında eksiklik olması durumunda (genetik analiz, EKO kayıtları, hasta bilgilerinde eksiklik) ve 0-25 yaş arasında olmayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

3.3 Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı

Araştırmada kullanılan veri toplama formu, araştırmacı ve tez danışmanı tarafından literatür doğrultusunda oluşturulmuştur. Toplam 14 değişken incelenmiştir.

Veri toplama formunda;

- ✓ Olguların yaşı
- ✓ Cinsiyet
- ✓ Anne-baba arasında akrabalık
- ✓ Genetik analiz sonucu
- ✓ EKO'da: EF, FS, LVed, LVes, LV arka duvar kalınlığı (sol ventrikül arka duvar kalınlığı) RVed, IVSed, Ao anulusu, E velosite, A velosite, E/A.
- ✓ EKG'de aritmi varlığı (varsa tipi)
- ✓ Ek bulgular

DMD tanılı olgular yaş gruplarına ve genetik analiz sonuçlarına göre gruplanmıştır. Hastaların kayıt altında tutulan EKO ve hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu olguların sistemde yer alan EKO kayıtlarından şu parametreler çalışmada incelenmek amacıyla kaydedildi:

EF, FS, LVed, LVes, LV arka duvar kalınlığı, RVed, IVSed, Ao anulusu, E velosite, A velosite, E/A.

Bu bulgular incelenerek sistolik ve diastolik fonksiyonlar değerlendirildi. EF<%56 veya FS<%28 olması kardiyak etkilenme, sistolik disfonksiyon olarak kabul edildi.

Olguların EKG'si incelenerek aritmi varlığı değerlendirildi. Aritmi saptanan olgularda aritminin tipi kaydedildi.

Kardiyak tutulum ve genetik analiz karşılaştırması yapıldı.

Hastaların daha önce yapılan tüm EKO kayıtları değerlendirilerek, kardiyak tutulumun başlangıç zamanı tespit edildi. Genotipik farklılığın kardiyak tutulum ve tutulumun başlangıç yaşına etkisinin olup olmadığı incelendi.

3.4 Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Çalışmanın yapılabilmesi için SBÜ İzmir Tepecik Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan yazılı izin alınmıştır.

3.5 İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri için SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler frekans, yüzde değerleri ile, sürekli sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca, en büyük değer ve en küçük değerleri ile gösterilmiştir. Sürekli sayısal değişkenlerin ikili karşılaştırmaları için, normal dağılıma uygunluk analizi yapılarak, parametrik veya non-parametrik testlerden hangisinin kullanılacağına karar verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile belirlenmiştir. Normal dağılıma uyan sürekli sayısal değişkenlerin ikili gruplar arasında karşılaştırmasında independent samples t test, normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırmasında Pearson's Ki-kare testi kullanılmıştır. Bütün analizler için $p<0.05$ anlamlı değer olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

İzmirde SBÜ Tepecik EAH’de takipli 120 DMD olgusunun incelendiği bu çalışmada olguların tamamı erkek cinsiyetteydi. Hastaların %31,7’si 6-10 yaş arasındaydı, %20’sinin anne babası arasında akrabalık vardı. Hastalarımızın %10’unda kardeşinde de aynı hastalık mevcuttu. Genetik sonuca göre %76,7 delesyon, %15,8 mutasyon, %7,5 duplikasyon saptandı. Saptanan mutasyonların %65,8’si 44-54 ekzon arasında, %17,5’si 1-18 arası, %9,2’si 19-43 arası, %5,8’i non-sense mutasyon, %1,7’si ekzon >54 mutasyondur. Olgulardan 1’inin ex olduğu saptandı.

Tablo 1. Çalışma grubunda yaş, anne baba akrabalığı, genetik sonucu ve ekzon bölgesinin dağılımı

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Yaş (yıl)		
0-5	31	25,8
6-10	38	31,7
11-15	34	28,3
16-20	17	14,2
Anne-baba akrabalığı		
Var	24	20,0
Yok	96	80,0
Genetik sonuç		
Delesyon	92	76,7
Nokta mutasyon	19	15,8
Duplikasyon	9	7,5
Ekzon bölgesi		
Ekzon 1-18 arası	21	17,50
Ekzon 19-43 arası	11	9,17
Ekzon 44-54 arası	79	65,83
Ekzon >54	2	1,67
Non-sense mutasyon	7	5,83

Tablo 2. Çalışma grubunun yaş ve kardiyak tutulum özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	9,66 $\pm$ 5,10	9	1	20
Kardiyak tutulum başlama yaşı (yıl)	11,87 $\pm$ 3,11	10	7	17

SS: Standart sapma

Olguların yaş ortalaması 9,66 $\pm$ 5,10, kardiyak tutulum olduğu saptanan olgularda kardiyak tutulumun başlama yaş ortalaması 11,87 $\pm$ 3,11’ydi

Tablo 3. Çalışma grubunun yaş grubuna göre kardiyak etkilenim saptanma durumu

	Kardiyak etkilenimi				
	Var (n=15)		Yok (n=105)		
Yaş grubu	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p
0-5	0	0,0	31	29,5	<0,001
6-10	2	13,3	36	34,3	
11-15	6	40,0	28	26,7	
16-20	7	46,7	10	9,5	

Kardiyak etkilenim saptanmayan olguların %36,2’si 10 yaşından büyükken, kardiyak etkilenim saptananların %86,7’si 10 yaşından büyüktü. Kardiyak etkilenim saptanan olguların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta yüksek yaş grubunda yer aldığı görüldü (p <0,001).

Tablo 4. Çalışma grubunun kardiyak etkilenim durumu, EKG bulguları ve ek bulgularının dağılımı

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Kardiyak etkilenim		
Var	15	12,50
Yok	105	87,50
EKG bulguları*		
Normal	54	54,50
Sinüs taşikardisi	24	24,20
Kısa PR	15	15,20
Sağ ventriküler HT	8	8,08
Sol ventriküler HT	8	8,08
Kısa QTC	5	5,05
ST depresyonu	4	4,04
Ek bulgu		
Düşük EF/FS	15	12,50
MVP/MY	8	6,67
Global hipokinezi	3	2,50
Dilate KMP	3	2,50

*21 kişinin EKG'si yoktu. Bulguların yüzdesi EKG'si olan olgular üzerinden verildi. EF: ejeksiyon fraksiyonu, EKG: Elektrokardiyografi, FS: fraksiyonel kısalma, HT: hipertrofi, KMP: Kardiyomyopati, MVP: Mitral valv prolapsusu, MY: Mitral yetersizlik

EF<%56 veya FS<%28 olması kardiyak etkilenme, sistolik disfonksiyon olarak kabul edildiğinde olguların %12,5'inde kardiyak tutulum olduğu saptandı. 21 hastanın EKG'si yoktu. Değerlendirilen 99 EKG'nin 54,5'i normal, %24,2'sinde sinüs taşikardisi, %15,2'sinde kısa PR, %8,1'inde sağ ve sol ventrikül hipertrofisi olduğu

belirlendi. Ek olarak olguların %12,5'inde düşük EF/FS, %6,7'sinde MVP/MY saptandı.

Tablo 5. Çalışma grubunun EKO bulgularının dağılımı

EKO bulguları	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	Minimum	Maksimum
EF (%)	63,99 $\pm$ 8,85	66	25	79
FS (%)	33,53 $\pm$ 5,56	34	12	47
LVed (cm)	3,79 $\pm$ 0,74	3,7	2,1	6,1
LVes (cm)	2,65 $\pm$ 0,7	2,4	1,6	5,5
LV arka duvar kalınlığı (cm)	0,66 $\pm$ 0,15	0,6	0,4	1,1
RVed (cm)	2,16 $\pm$ 0,54	2,1	0,4	3,8
IVSed (cm)	0,67 $\pm$ 0,15	0,7	0,4	1,1
Aort Anulusu (cm)	1,66 $\pm$ 0,27	1,6	1	2,4
E velosite (cm/sn)	100,33 $\pm$ 13,95	100	70	141
A velosite (cm/sn)	68,53 $\pm$ 12,33	70	21	98
E/A oranı (cm/sn)	1,5 $\pm$ 0,31	1,47	1,04	3,8

A velosite: Geç diyastolik velosite, E velosite: Erken diyastolik velosite, EF: ejeksiyon fraksiyonu, EKO: Ekokardiyografi, FS: fraksiyonel kısalma, IVSed: İnterventriküler septum diyastol sonu kalınlığı, LVed: Sol ventrikül enddiyastolik çap, LVes: Sol ventrikül endsistolik çap, RVed: Sağ ventrikül enddiyastolik çap

Bütün olguların EKO sonuçları değerlendirildi. EF ortalaması 63,99 $\pm$ 8,85, FS ortalaması 33,53 $\pm$ 5,56'ydı.

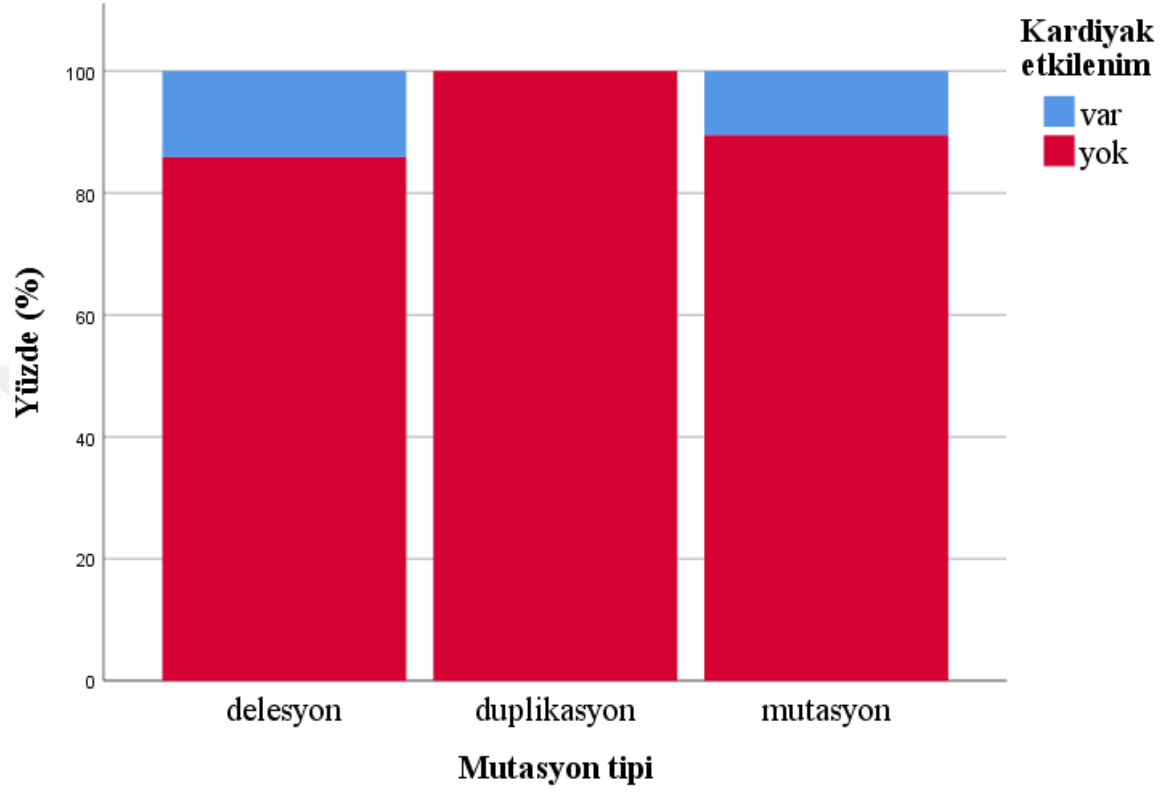
Tablo 6. Çalışma grubunda saptanan ekzon mutasyonuna göre kardiyak etkilenimin dağılımı

	Kardiyak etkilenimi				
	Var (n=15)		Yok (n=105)		
Değişkenler	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p
Mutasyon tipi					
Delesyon	13	86,7	79	75,2	0,455
Nokta mutasyon	2	13,3	17	16,2	
Duplikasyon	-	-	9	8,6	
İlk mutasyon yeri					
Ekzon 1-18 arası	-	-	21	20,00	0,248
Ekzon 19-43 arası	2	13,33	9	8,57	
Ekzon 44-54 arası	11	73,34	68	64,76	
Ekzon >54	-	-	2	1,90	
Non-sense mutasyon	2	13,33	5	4,76	

Kardiyak etkilenim saptanan olguların hiç birinde duplikasyon yokken, kardiyak etkilenim saptanmayanların %8,6'sında duplikasyon saptandı. Kardiyak etkilenim saptanan olgularda hiç duplikasyon olgusunun olmaması göze çarpsa da, farklı mutasyon tipleri arasında kardiyak etkilenim açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0.455$).

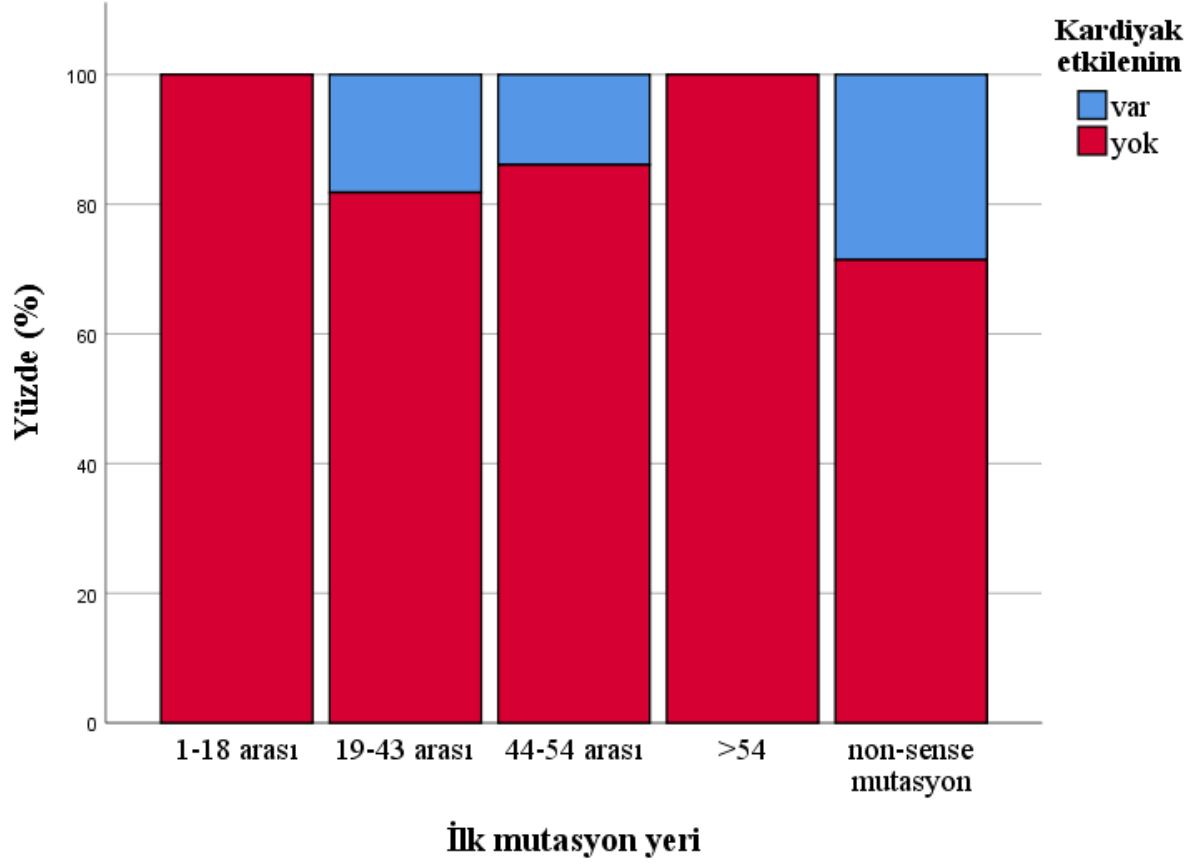
Kardiyak etkilenim olduğu saptanan 15 olgunun hiçbirinde ekzon 1-18 arasında mutasyon yokken, kardiyak etkilenim saptanmayan olguların %20'sinde mutason ekzon 1-18 arasındaydı. Hem kardiyak etkilenim olan hem de olmayan hastalarda saptanan mutasyonlar en fazla sıklıkta ekzon 44-54 arasındaydı (sırasıyla

%73,3, %64,8). Farklı mutasyon yerleri arasında kardiyak etkilenim olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0,248$).



Şekil 1. Çalışma grubunda saptanan mutasyonun tipine göre kardiyak etkilenimin yüzdesel dağılımı

Mutasyon tipleri arasında kardiyak etkilenim olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da, duplikasyon saptanan DMD olgularının hiçbirinde kardiyak etkilenim yoktu.



Şekil 2. Çalışma grubunda saptanan ekzon mutasyonuna göre kardiyak etkilenimin yüzdesel dağılımı

Farklı mutasyon yerleri arasında kardiyak etkilenim olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da, 1-18 arası ve >54 ekzonlarda mutasyon saptanan DMD olgularının hiçbirinde kardiyak etkilenim olmadığı saptandı.

Tablo 7. Çalışma grubunda saptanan ekzon mutasyonuna göre olguların yaş ve kardiyak tutulumun saptandığı yaşın dağılımı

	İlk mutasyon yeri		
	Ekzon 44-54 arası	Diğerleri	
Değişkenler	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	p
Yaş (yıl)	10,04 $\pm$ 5,14	8,93 $\pm$ 5,02	0,261
Kardiyak tutulum başlama yaşı (yıl)	12,18 $\pm$ 3,46	11,00 $\pm$ 2,00	0,544

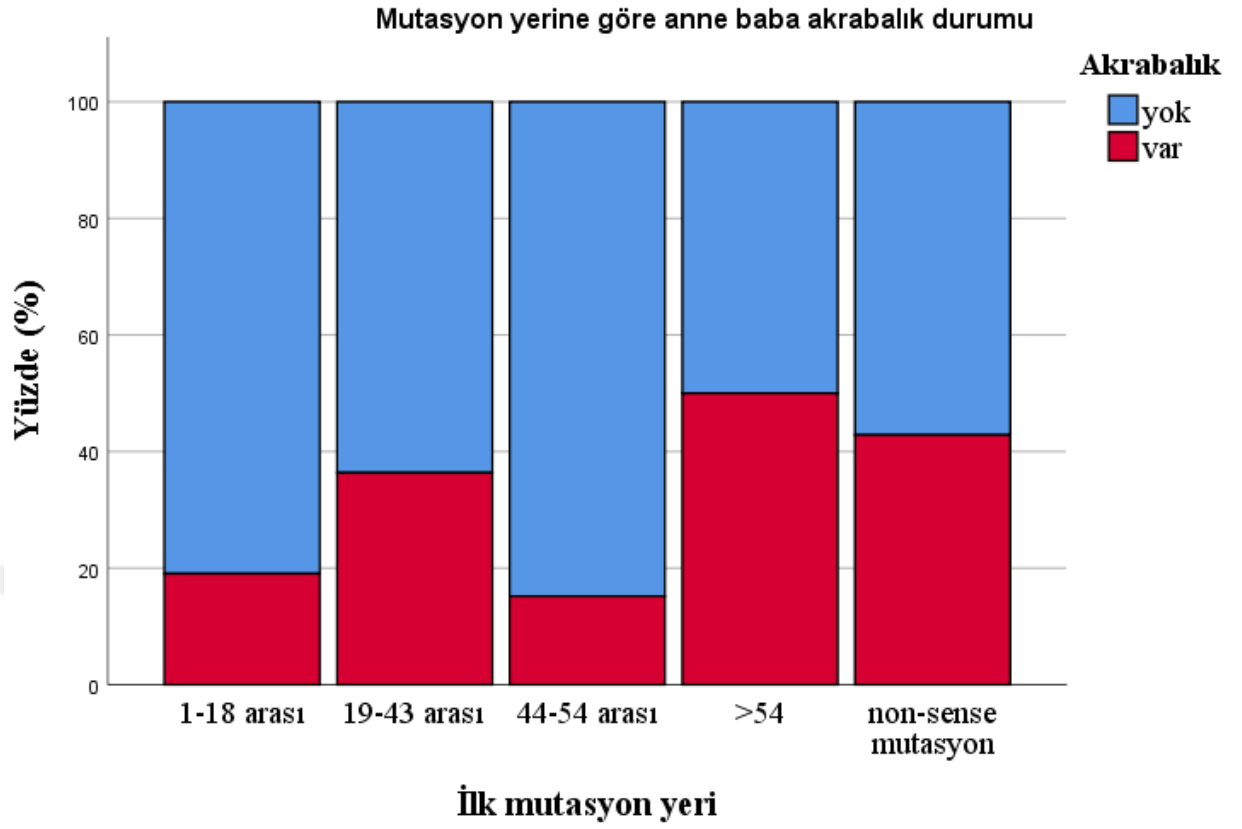
DMD olgularında saptanan mutasyonun ekzon 44-54 arasında olması ya da olmaması arasında yaş ve kardiyak tutulumun başladığı yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 8. Çalışma grubunda saptanan ekzon mutasyonuna göre anne baba akrabalık durumu, kardiyak etkilenim, EKG bulgusu ve ek bulguların dağılımı

	İlk mutasyon yeri				
	Ekzon 44-54 arası		Diğerleri		
Değişkenler	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p
Akrabalık					
Var	12	15,19	12	29,27	0,067
Yok	67	84,81	29	70,73	
Kardiyak etkilenim					
Var	11	13,92	4	9,76	0,513
Yok	68	86,08	37	90,24	
EKG bulgusu					
Normal	38	60,32	16	44,44	0,127
Sinüs taşikardisi	12	19,05	12	33,33	0,111
ST depresyonu	2	3,17	2	5,56	0,563
Kısa QTC	3	4,76	2	5,56	0,862
Sağ ventriküler HT	5	7,94	3	8,33	0,944
Sol ventriküler HT	4	6,35	4	11,11	0,403
Kısa PR	7	11,11	8	22,22	0,138
Ek bulgu					
MVP/ MY	3	3,8	5	12,2	0,080
Düşük EF/ FS	11	13,92	4	9,76	0,513

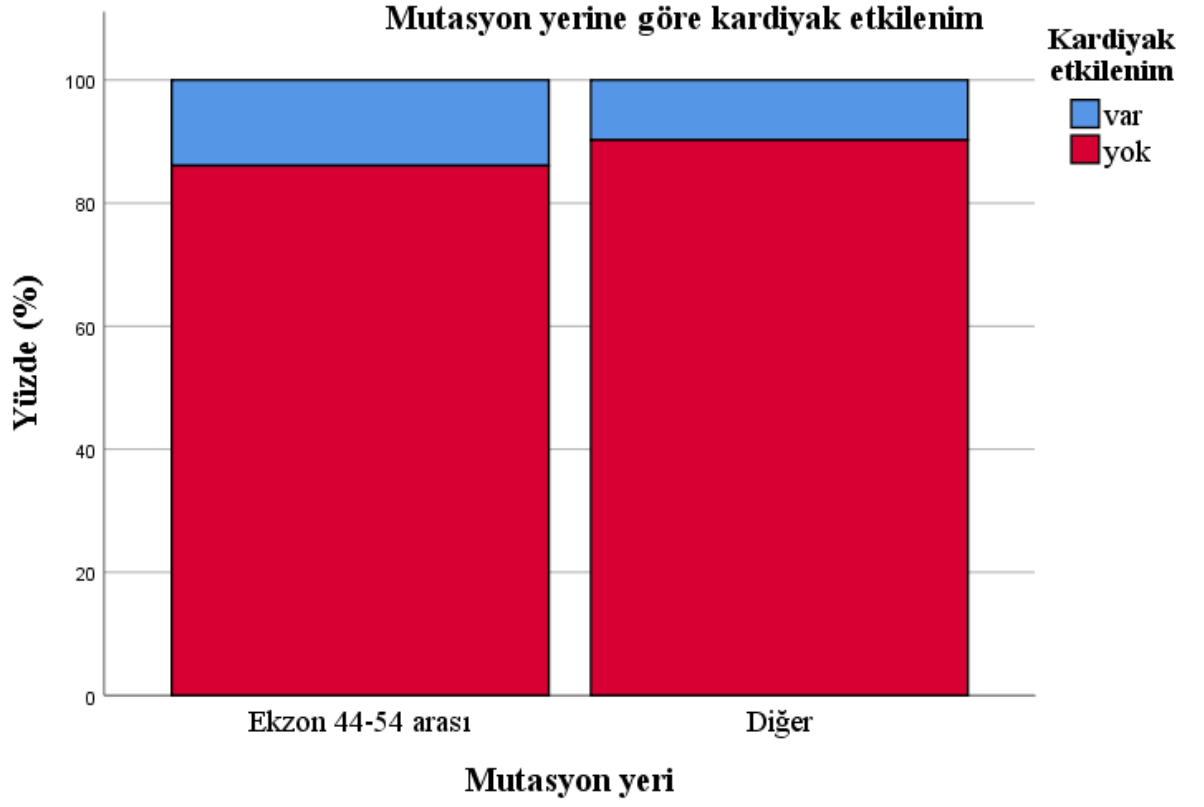
EF: ejeksiyon fraksiyonu, EKG: Elektrokardiyografi, FS: fraksiyonel kısalma, HT: hipertrofi, KMP: Kardiyomyopati, MVP: Mitral valv prolapsusu, MY: Mitral yetersizlik

Ekzon 44-54 arasında mutasyon saptanan olgular ile karşılaştırıldığında diğer olguların anne baba akrabalık durumu, kardiyak etkilenimi, EKG bulguları ve ek bulguları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).



Şekil 3. Çalışma grubunda saptanan ekzon mutasyonuna göre anne baba akrabalık durumunun dağılımı

Ekzon 44-54 arasında mutasyon saptanan olguların %15,2'sinin, diğer olguların %29,3'ünün anne babası akrabaydı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, ekzon 44-54 arasında mutasyon olan olgular arasında anne baba akrabalık sıklığı daha azdı.



Şekil 4. Çalışma grubunda saptanan ekzon mutasyonuna göre kardiyak etkilenim durumunun dağılımı

Ekzon 44-54 arasında mutasyon saptanan DMD olgularının %13,9’unda, diğer olguların %9,8’inde kardiyak etkilenim saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, ekzon 44-54 arasında mutasyon olan olgularda kardiyak etkilenim daha fazlaydı.

Tablo 9. Çalışma grubunda saptanan ekzon mutasyonuna göre EKO bulgularının dağılımı

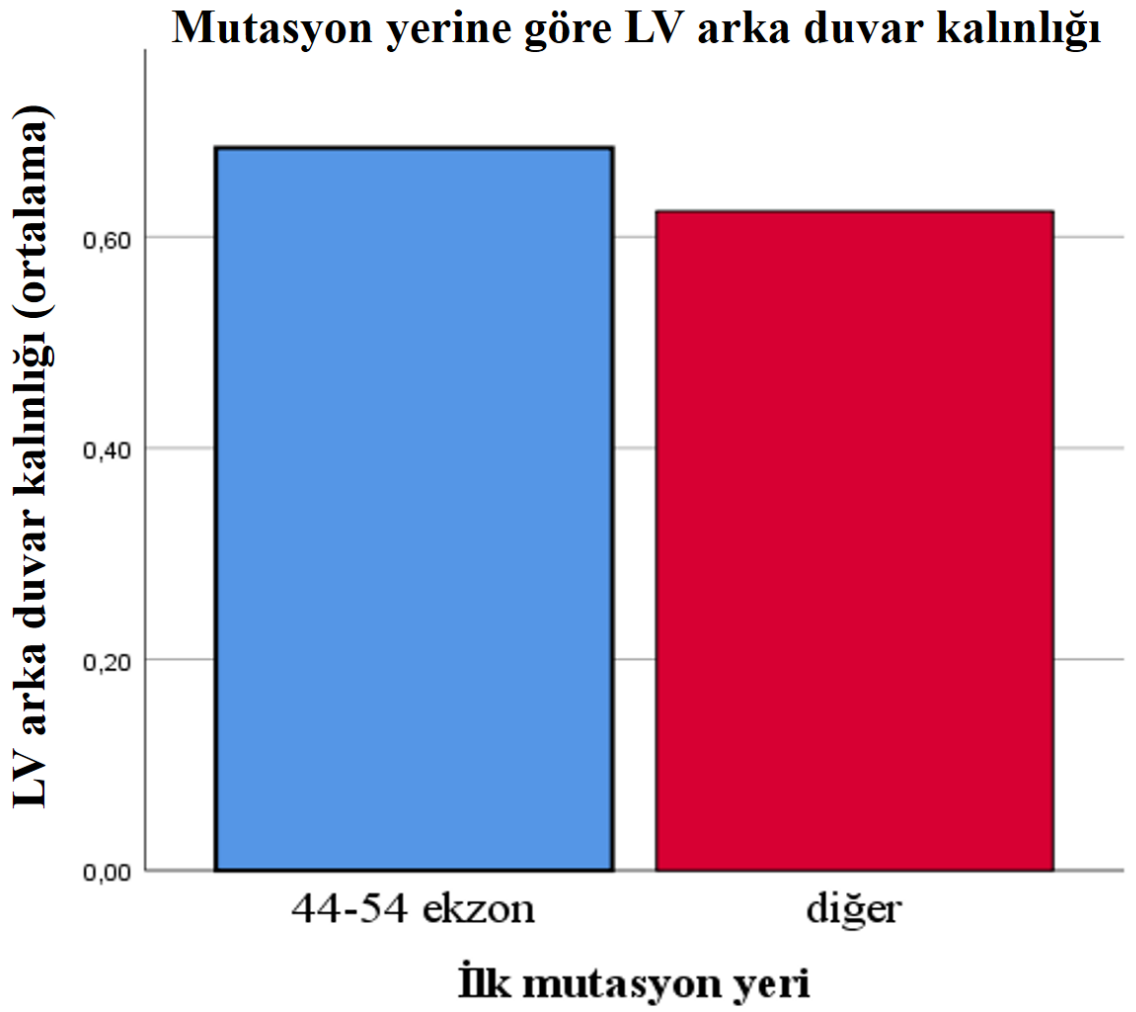
	İlk mutasyon yeri		
	Ekzon 44-54 arası	Diğerleri	
EKO bulguları	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	p
EF (%)	63,89 $\pm$ 8,65	64,20 $\pm$ 9,33	0,857
FS (%)	33,44 $\pm$ 5,52	33,68 $\pm$ 5,70	0,824
LVed (cm)	3,88 $\pm$ 0,76	3,60 $\pm$ 0,65	0,051
LVes (cm)	2,69 $\pm$ 0,70	2,55 $\pm$ 0,70	0,310
LV arka duvar kalınlığı (cm)	0,68 $\pm$ 0,16	0,62 $\pm$ 0,13	0,038
RVed (cm)	2,22 $\pm$ 0,53	2,04 $\pm$ 0,56	0,101
IVSed (cm)	0,69 $\pm$ 0,16	0,62 $\pm$ 0,12	0,013
Aort Anulusu (cm)	1,67 $\pm$ 0,28	1,64 $\pm$ 0,24	0,584
E velosite (cm/sn)	98,90 $\pm$ 14,99	103,69 $\pm$ 10,65	0,122
A velosite (cm/sn)	67,65 $\pm$ 12,98	70,59 $\pm$ 10,58	0,285
E/A oranı (cm/sn)	1,50 $\pm$ 0,36	1,48 $\pm$ 0,15	0,763

A velosite: Geç diyastolik velosite, E velosite: Erken diyastolik velosite, EF: ejeksiyon fraksiyonu, EKO: Ekokardiyografi, FS: fraksiyonel kısalma, IVSed: İnterventriküler septum diyastol sonu kalınlığı, LVed: Sol ventrikül enddiyastolik çap, LVes: Sol ventrikül endsistolik çap, RVed: Sağ ventrikül enddiyastolik çap

Ekzon 44-54 arasında mutasyon saptanan olgularının IVSed ortalaması 0,69 $\pm$ 0,16, LV arka duvar kalınlığı ortalaması 0,68 $\pm$ 0,16, diğer olguların IVSed ortalaması 0,62 $\pm$ 0,12, LV arka duvar kalınlığı ortalaması 0,62 $\pm$ 0,13'tü. Ekzon 44-54 grubunun

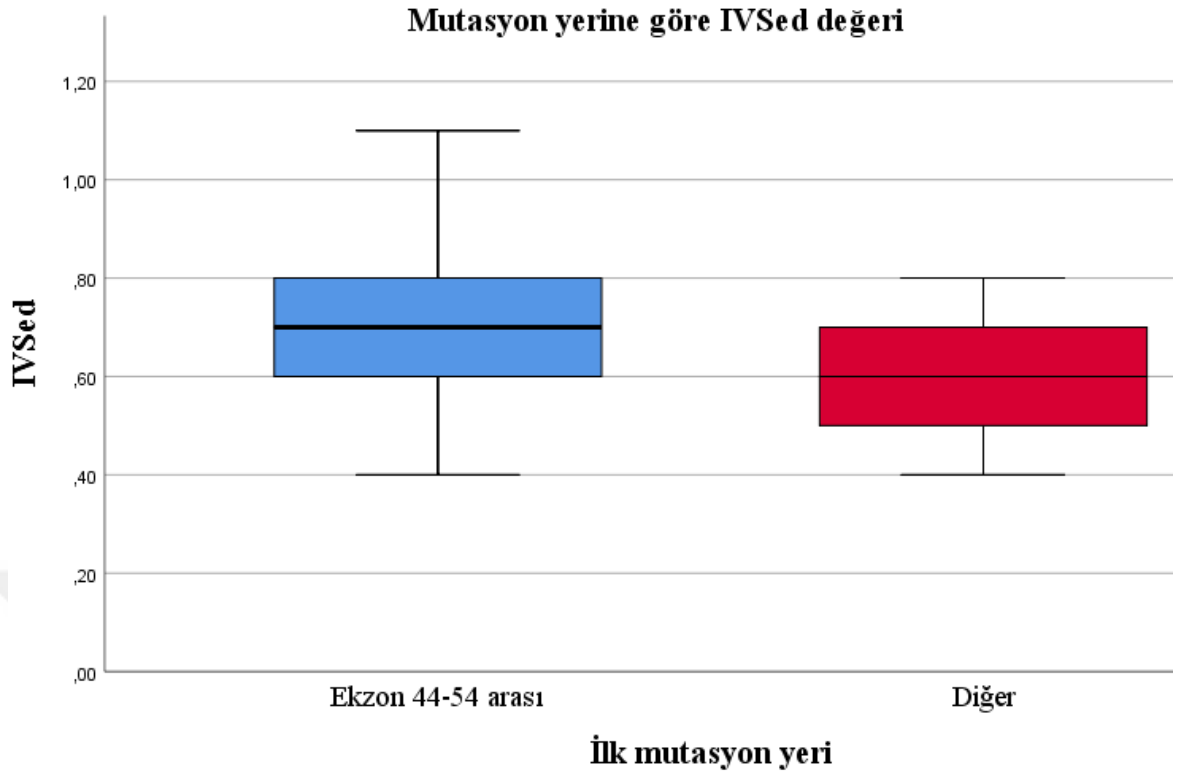
IVSed ve LV arka duvar kalınlığı ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (sırasıyla, $p = 0,013$, $p = 0,038$). Diğer EKO bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).





Şekil 5. Çalışma grubunda saptanan ekzon mutasyonuna göre LV arka duvar kalınlığı değerinin dağılımı

Ekzon 44-54 grubunda saptanan LV arka duvar kalınlığı değeri, diğer mutasyonlara sahip DMD olgularından daha yüksekti.



Şekil 6. Çalışma grubunda saptanan ekzon mutasyonuna göre IVSed değerinin dağılımı

Ekzon 44-54 grubunda saptanan IVSed değeri, diğer mutasyonlara sahip DMD olgularından daha yüksekti.

5. TARTIŞMA

Distrofin, aktini kas membranına bağlayarak miyosit ve kardiyomiyosit sarkolemmal membranı için yapısal destek sağlamaktadır (69). Duchenne musküler distrofi, distrofinin yokluğu ile karakterize iskelet kaslarını ve kalp yetmezliği, iletim hastalığı ve kalp bloğu, atriyal ve ventriküler aritmiler ve ani ölüm dahil olmak üzere çeşitli derecelerde, kardiyak kasları etkileyen bir grup kalıtsal bozukluktur. DMD tanılı hastalarda kalbin otonomik fonksiyonlarının bozulduğu ve bunun aritmi insidansını arttırdığı saptanmıştır. Kalıcı taşikardi ve miyokardiyal yetmezlik dahil olmak üzere kardiyomiyopati, bu hastalığa sahip hastaların yaşamları boyunca %50-80'inde görülebilmektedir (3). Çalışmamızda da DMD olgularının sağkalımı ve kliniği açısından oldukça önemli olan kardiyomiyopatiyi etkileyebilecek gen mutasyonlarının saptanması ve bu sayede erken dönemde kardiyomiyopati gelişimi açısından gerekli önlemlerin alınmasının kolaylaştırılması hedeflenmiştir.

DMD olgularında önde gelen mortalite nedeni kardiyovasküler hastalık olarak kabul edilse de, kardiyak disfonksiyon sinsi bir şekilde ilerlediği ve hastalığın son döneminde akut prezentasyona sahip olduğu için tanısı oldukça zordur. Aynı zamanda, DMD kardiyomiyopatisinin erken teşhisi kritiktir; çünkü kardiyoprotektif medikal tedavilere başlanması, istenmeyen kardiyak remodellingi yavaşlatabilir ve kalp yetmezliği semptomlarını hafifletebilir (8, 9). 2010'da yayınlanan klinik kılavuzlar, tanı anında veya 6 yaşında EKO takiplerine başlanmasını ve 10 yaşına kadar her 1-2 yılda bir tekrar olarak EKO takibi yapılmasını önermektedir. Daha yaşlı olgulara ise sol ventrikül işlevini değerlendirmek için yıllık EKO önerilmektedir (70). Kliniğimizde de bu öneriler doğrultusunda takip edilen olguların genetik ve EKO sonuçları değerlendirilmiştir. Bu şartları sağlamayan ve genetik sonuçları olmayan olgular ise çalışma dışında bırakılmıştır.

Duchenne musküler distrofi olgularında genel olarak en sık bildirilen mutasyon tipi delesyonlardır (10-12). Literatüre bakıldığında DMD olgularında saptanan mutasyonun sıklık sırasına göre delesyon, nokta mutasyon ve duplikasyon olduğu görülmektedir (13, 14). Mutasyonlar okuma çerçevesini değiştirirse (çerçeve dışı mutasyon) protein oluşumu tamamlanamazken, çerçeve içi mutasyonda ise küçük fakat fonksiyonel olabilen protein sentezlenir (6).. Bazı çalışmalarda DMD

olgularında delesyon sıklığı %22 ile %86 arasında değişen sıklıklarda saptanmış ve bu fark çalışma grubundaki hasta sayısına ve kullanılan yöntemin daha az ekzon taramasına bağlanmıştır (71). Dey ve ark.'nın 2015 yılında yaptığı çalışmada 100 hastanın genetik profili incelenmiş, 73 hastada genetik mutasyon saptanmış ve bu hastaların %72,6'sında distal ekzonlarda delesyon olduğu görülmüştür (72). Koenig ve ark.'nın çalışmasında ise %60-65 hastada delesyon, %5-6 hastada duplikasyon ve diğer hastalarda da nokta mutasyon tespit edilmiştir (73). Muntoni ve ark.'nın çalışmasında %60-65 delesyon, %5-15 duplikasyon ve %20-25 nokta mutasyon olduğu belirtilmiştir (74). Pichavant ve ark.'nın çalışmasında %60-80 delesyon, %7-11 duplikasyon, %10-30 nokta mutasyon tespit edilmiştir (14). Vengalil ve ark.'nın çalışmasında da %91 delesyon, %9 duplikasyon saptanmıştır (75). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak incelenen 120 DMD olgusunun genetik sonuçlarında saptanan en sık mutasyon tipi delesyondur. Sıklık sırasına göre de daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak %76,7 delesyon, %15,8 nokta mutasyon, %7,5 duplikasyon olduğu belirlendi.

Çalışmamızda $EF < \%56$ veya $FS < \%28$ olması kardiyak etkilenme, sistolik disfonksiyon olarak kabul edildi ve DMD olgularının %12,5'inde kardiyak tutulum olduğu saptandı. Daha önce yapılan çalışmalarda da farklı kardiyak tutulum kriterleri belirlenerek, birbirinden farklı tutulum sıklıkları bildirilmiştir. Çok merkezli Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) DMD Natural History çalışmasının 2014 kesitsel analizi, DMD'li hasta grubunda ekokardiyografi ile saptanan kardiyomiyopati prevalansının %27 olduğunu ve kardiyak etkilenimin yaş ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada kardiyomiyopati $SF < \%28$, sol ventrikül $EF \leq \%55$ olarak tanımlanmıştır. Kardiyak tutulum saptanan olguların yarısının EKO takiplerinin düzenli yapılmadığını ve kardiyak tutulumun saptanamayarak herhangi kardiyak ilaç kullanmadıklarını saptamışlardır. Ek olarak çalışmalar arasında yaptıkları karşılaştırmalarda farklı sıklıkların olduğunu ve bunun nedeninin çalışmaların kalp tutulumu açısından farklı kriterleri kullanmasından kaynaklandığını bildirmişlerdir (76).

Çalışmamızın ana amaçlarından biri DMD olgularında saptanan mutasyon ile kardiyak etkilenim arasında pozitif ya da negatif bir ilişkinin olup olmadığının belirlenmesidir. Bazı çalışmalar, DMD genindeki gen mutasyonlarının, kardiyomiyopati başlangıcı, progresyonunun şiddeti ve derecesi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Dahası, önceki birkaç rapor, bazı DMD mutasyonlarının daha şiddetli kardiyak tutulumun habercisi olabileceğini (77) ve bazı mutasyonların kardiyoprotektif olabileceğini (15) ileri sürmektedir. Çalışmamızda ise genetik olarak saptanan herhangi mutasyonun kardiyak etkilenimi göstermediği ya da kardiyoprotektif özelliklerinin olmadığı gözlenmiştir. Bununla birlikte çalışmamızda hem kardiyak etkilenim olan hem de olmayan hastalarda saptanan mutasyonlar en fazla sıklıkta ekzon 44-54 arasındaydı (sırasıyla %73,3, %64,8). Kardiyak etkilenim saptanan olguların hiçbirinde ekzon 1-18 arasında mutasyon yokken, kardiyak etkilenim saptanmayan olguların %20'sinde ekzon 1-18 arasında mutasyon vardı. Farklı mutasyon yerleri arasında kardiyak etkilenim olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da ($p = 0,248$). 1-18 arası ve >54 ekzonlarda mutasyon saptanan DMD olgularının hiçbirinde kardiyak etkilenim yoktu. Ayrıca ekzon 44-54 arasında mutasyon saptanan DMD olgularının %13,9'unda, diğer olguların %9,8'inde kardiyak etkilenim saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ($p = 0,513$), ekzon 44-54 arasında mutasyon saptanan olgularda kardiyak etkilenim daha fazlaydı. Bu sonuçlardan yola çıkarak 1-18 ekzon arasında ya da >54 ekzonlarda mutasyon olmasının kardiyoprotektif olabileceği, 44-54 arası mutasyonların ise kardiyak etkilenim açısından öngörücü özelliklerinin olabileceği ve bu genetik özelliklerin daha geniş hasta gruplarında, daha uzun takip sürelerinde incelenmesi ile bu durumun daha açık bir şekilde ortaya konabileceği düşünülmüştür.

Distrofin eksikliği olan kardiyomiyopatide genotip-fenotip korelasyonları uzun süredir DMD çalışmalarının konusu olmuştur. Ekzon 12, 14 - 17, 31 - 42, 45 ve 48 - 49'u içeren mutasyonların kardiyak tutulumu artırdığı bildirilmiştir (15-21). Bunun aksine, 51 - 52 eksonlarındaki mutasyonların kardiyak tutulumu karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (15). Bununla birlikte, farklı çalışmalarda mutasyonlar ve sol ventrikül disfonksiyonu arasında herhangi bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (47). Ashwath ve ark. çalışmamızla uyumlu olarak saptanan mutasyon ile kardiyak etkilenimin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olmadığını göstermişlerdir. DMD olgularında

sol ventrikü disfonksiyonunun genotipik farklılıklarını inceledikleri çalışmalarında olguları ventrikül disfonksiyon derecesine göre 4 gruba ayırmışlar ve bütün olguların genetik sonuçlarını bu gruplar açısından karşılaştırmışlardır. Olguların çoğunda 1-20 ve 41-55 ekzonları arasında mutasyon olduğunu saptamışlardır. Bu iki ekzon grubu arasında kardiyak disfonksiyon seviyesi açısından anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Mutasyonları $5>$ ve $5\leq$ olmak üzere iki gruba ayırmışlar ve bu iki grup arasında da kardiyak disfonksiyon şiddeti açısından anlamlı fark olmadığını saptamışlardır. Sol ventrikül disfonksiyonunun steroid tedavisi ile de önlenebileceğine dair bir kanıta ulaşamadıklarını ileri sürmüşlerdir. Buna ek olarak 51 ve 52 ekzon delesyonu olan hastalar da oldukça az sıklıkta kardiyomyopati saptadıklarını bildirmişlerdir (47).

Çalışmamızın aksine birçok çalışmada belirli mutasyonların kardiyoprotektif olabileceği ya da kardiyomyopatiyi öngörebileceği ileri sürülmüştür. Yamamoto ve ark. çalışmamızın aksine belirli mutasyonların kardiyoprotektif olabileceğini rapor etmişlerdir. DMD geninde doğrulanmış mutasyonlara sahip 181 DMD hastasının EKO sonuçlarını retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında, sol ventrikül EF değerinin yaşa bağlı bir düşüş gösterdiğini bildirmişlerdir. Çalışmalarında olguları distrofin izoform eksikliği paternlerine göre 5 gruba ayırarak yaptıkları karşılaştırmalarda, kardiyak disfonksiyon olmadan sağkalımın Dp116 kodlama bölgesinde mutasyonların olduğu grupta diğerlerine göre anlamlı olarak daha uzun olduğunu, yani Dp116 eksikliği olan hastalarda kardiyak disfonksiyonun diğer DMD hastalarına göre daha az sıklıkta görüldüğünü saptamışlardır. Sonuç olarak Dp116'nın DMD'de kalp tutulumu ile ilişkili olabileceğini ve kardiyoprotektif olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu önemli farkın olguların farklı ilaçları kullanmasından kaynaklanmadığını göstermişlerdir. Buna ek olarak da Dp427 eksikliğine Dp116 eksikliğinin eklenmesinin kardiyak disfonksiyona karşı koruma sağlayabileceğini rapor etmişlerdir (78). Çalışmamızın aksine, kardiyak etkilenim tahmini açısından belirli mutasyonların kullanılabileceğini destekleyen diğer bir çalışmada, Lim ve ark. Kanada'da 350 DMD olgusunun genetik sonuçlarını incelemişler, olguların %69'unda delesyon %19'unda nokta mutasyon, %10'unda duplikasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. İncelenen mutasyonlardan sadece Dp140 izoformunun kardiyomyopatiyi tahmin etmede kullanılabileceğini (OR:0.36, %95GA: 0,14-0,92), sol ventrikül EF'sini tahmin edebilmek için ise

herhangi bir ilişkili mutasyon olmadığını ileri sürmüşlerdir. Ek olarak yaşı da kardiyomyopati tahmini açısından önemli olduğunu göstermişlerdir (79). Bu çalışmalara ek olarak Zhou ve ark. güncel bir meta-analizde distrofilerde genotip ve kardiyak tutulum ilişkisini araştıran 18 araştırmayı incelemiştir. Çalışma sonucunda en sık rastlanan mutasyon tipinin bir veya birden fazla ekzon delesyonu olduğunu (%60-65), kardiyak tutulum olduğu saptanan olgularda %90 delesyon olduğunu, kardiyak tutulumun en fazla sıklıkta 45 ve 46. ekzonlarda mutasyon saptanan olgularda geliştiğini ve bu mutasyonların kardiyak tutulumun tahmini açısından kullanılabileceğini bildirmişlerdir (80).

Çalışmamızın sonuçları daha önce ki bazı çalışmalarda gösterildiği gibi bazı ekzon mutasyonlarının kardiyomyopatiyi kolaylaştırdığı (48-49 ekzonlar) ya da kardiyoprotektif olduğu (51-52 ekzon mutasyonları) savını destekler nitelikte değildir (77). Çalışmamızda farklı yaşlarda olan olgular belirli bir dönemlerinde incelenmiştir. Çalışmanın yapıldığı dönem sonrasında ortaya çıkabilecek kardiyomyopati olguları çalışmamızda değerlendirilememiştir. Çalışmamızın yapıldığı dönemde kardiyomyopati olmadığı saptanan olgularda daha sonraki dönemde kardiyomyopati gelişmiş olabilir. Belirtilen bu kısıtlılık yapılan diğer birçok çalışma için de geçerlidir. Bu açıdan yapılacak geniş kapsamlı ve kesintisiz kohort çalışmaları bu sorunu minimize etmek için değerli olacaktır.

Daha önce yapılan çalışmalarda farklı genotipik özellikler ile kardiyak çıktılar arasındaki ilişki de incelenmiştir. DMD'li hastalarda dilate kardiyomyopatinin genetik yatkınlığının incelemek amacıyla yapılan araştırmalar, osteopontin geninin baskın G allelinin ve latent TGF- β 'nin (transforming büyüme faktörü- β) resesif T allelinin bağlayıcı protein 4 geninin kardiyoprotektif etkilere sahip olma eğiliminde olduğunu göstermiştir (81). Ek olarak genel olarak bakıldığında distal/C-terminal mutasyonlar ile karşılaştırıldığında, proksimal/N-terminal mutasyonun daha kötü kardiyak semptomlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15, 17, 18, 21). Diğer taraftan bazı çalışmalarda ise bu ilişki gösterilememiştir (47, 82).

Duchenne Muskuler Distrofisi hastalarının çoğunda, sol ventrikülün inferobazal ve lateral bölgelerinin tutulumu sonucu kardiyomyopati gelişir. Erken dönemde miyokarddaki fibrozis sonucunda psödohipertrofi görülürken, sonrasında

sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyon ile dilate kardiyomyopati gelişir. DMD'de en önemli ölüm nedenini solunum yetersizliği ve kardiyak nedenler oluşturmaktadır. Son yıllarda sağkalım, glukokortikoidlerle uzun süreli tedavi ile kalp ve solunum bakımındaki ilerlemeler ve yardımcı non-invaziv ventilasyonun kullanımının artması nedeniyle iyileşmektedir. Üçüncü on yıla kadar yaşam süresinde uzama bizi kardiyak sorunlarla daha sık karşı karşıya bırakmaktadır. EKG ve noninvaziv görüntüleme dahil olmak üzere kardiyak değerlendirmelerin asemptomatik bireyler için en az yılda bir kez tekrar edilmesi önerilmektedir (83). DMD hastalarında kardiyak komplikasyonlar sıklıkla kardiyomyopati ve kardiyak aritmilerdir (70, 84). Kortikosteroidlerin kardiyak fonksiyonları iyileştirdiği ile ilgili sınırlı veri vardır. Markham ve ark.'nın yaptığı çalışmada 37 hasta 12 yaşına kadar izlenmiş, prednizolon tedavisi kullanan hastaların %93'ünde ventriküler disfonksiyon görülmezken prednizolon kullanmayan hastaların %53'ünde ventriküler disfonksiyon görülmemiştir (85). Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı da olguların tedavi durumlarının incelenmemesidir. Tedavi süresi, tipi gibi çeşitli durumlar kardiyak etkilenimi arttırabilir.

Çalışmamızda kardiyak etkilenim olduğu saptanan olguların geriye dönük olarak incelenen EKO sonuçları değerlendirilerek, ilk kardiyak tutulumun başladığı yaş saptanmıştır ve kardiyak tutulumun başlama yaş ortalaması $11,87 \pm 3,11$ 'dir. Kardiyak etkilenimin başlama yaşı olguların fiziksel aktivite düzeyi, etkilenen ekzon bölgesi gibi çeşitli değişkenlerden etkilenebilmektedir. Magri ve ark.'nın çalışmasında da çalışmamıza benzer olarak incelenen kardiyak etkilenim başlangıç yaş ortalamasının ortalama 15 yaş civarında olduğu görülmüştür. Buna ek olarak erken kardiyak disfonksiyon gelişen hastalarda proksimal ekzon delesyonu saptanmıştır (18). Nigro ve ark.'nın çalışmasında ise daha erken dönemde kardiyak disfonksiyon gelişen hastalarda 48 ve 49. ekzonlarda delesyon olduğu saptanmıştır (77).

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın retrospektif dizaynı ve tek merkezli olması önemli bir kısıtlılıktır. Prospektif ve çok merkezli çalışmalar daha kapsamlı sonuçlar açısından faydalı olabilir. Çalışmamızda bütün olgular erkekti. Kadınlarda hastalığın genetik ve klinik özellikleri farklı olabilir. İncelenen olgular yaşları açısından çeşitlilik göstermektedir ve sadece çalışmamızın yapıldığı döneme kadar olan kardiyak

etkilenim incelenebilmiştir. Çalışmamızın yapıldığı dönemde herhangi kardiyak etkilenim saptanmayan olgularda sonraki dönemde kardiyomiyopati gelişecek olabilir. Daha ileri takiplerin yapılabilmesi olası olmamıştır. Çalışmamızda kalp etkilenimine olumlu ya da olumsuz katkı sağlayabilecek ilaç kullanımı, fiziksel aktivite gibi çeşitli değişkenler sorgulanmadı. Ekzonlara spesifik analiz yapılırken, gruplara düşen olgu sayısı sınırlı olduğu için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamış olabilir. Daha fazla olgu ile yapılacak çalışmalarda çok değişkenli ve daha kompleks analizler yapılabilir.



6. SONUÇLAR

İzmirde SBÜ Tepecik EAH'de takipli 120 DMD olgusunun genotipik farklılığının kalp tutulumuna etkisinin incelendiği bu çalışmanın sonuçları şu şekildedir:

- Olguların tamamı erkek, %20'sinin anne babası akrabaydı.
- Genetik sonuca göre %76,7 delesyon, %15,8 mutasyon, %7,5 duplikasyon saptandı.
- Sıklık sırasına göre saptanan mutasyonların; %65,8'si 44-54 ekzon arasında, %17,5'si 1-18 arası, %9,2'si 19-43 arası, %5,8'i non-sense mutasyon, %1,7'si ekzon >54 mutasyondur.
- Olguların %12,5'inde kardiyak tutulum vardı.
- Yaş ortalaması $9,66 \pm 5,10$, kardiyak tutulumun başlama yaş ortalaması $11,87 \pm 3,11$ 'di.
- Değerlendirilen 99 EKG'nin 54,5'i normal, %24,2'sinde sinüs taşikardisi, %15,2'sinde kısa PR, %8,1'inde sağ ve sol ventrikül hipertrofisi olduğu belirlendi. Ek olarak olguların %15,8'inde düşük EF/FS, %6,7'sinde MVP/MY saptandı.
- EKO bulgularına göre EF ortalaması $63,99 \pm 8,85$, FS ortalaması $33,53 \pm 5,56$ 'ydı.
- Hem kardiyak etkilenim olan hem de olmayan hastalarda saptanan mutasyonlar en fazla sıklıkta ekzon 44-54 arasındaydı (sırasıyla %73,3, %64,8). Kardiyak etkilenim olan olguların hiçbirinde ekzon 1-18 arasında mutasyon yokken, kardiyak etkilenim saptanmayan olguların %20'sinde vardı. Farklı mutasyon yerleri arasında kardiyak etkilenim olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da ($p = 0,248$). 1-18 arası ve >54 ekzonlarda mutasyon saptanan DMD olgularının hiçbirinde kardiyak etkilenim yoktu.
- Saptanan mutasyon ekzon 44-54 arasında olan grup ile diğer grup arasında yaş, kardiyak tutulumun başladığı yaş, EKG bulguları ve ek bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

- Ekzon 44-54 arasında mutasyon saptanan olguların %15,2'sinin, diğer olguların %29,3'ünün anne babası akrabaydı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p = 0,067$), ekzon 44-54 arasında mutasyon olan olgular arasında anne baba arasında akrabalık daha az sıklıktaydı.
- Ekzon 44-54 arasında mutasyon saptanan DMD olgularının %13,9'unda, diğer olguların %9,8'inde kardiyak etkilenim saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ($p = 0,513$), ekzon 44-54 arasında mutasyon saptanan olgularda kardiyak etkilenim daha fazlaydı.
- Ekzon 44-54 arasında mutasyon saptanan olgularının IVSed ortalaması $0,69 \pm 0,16$, LV arka duvar kalınlığı ortalaması $0,68 \pm 0,16$, diğer olguların IVSed ortalaması $0,62 \pm 0,12$, LV arka duvar kalınlığı ortalaması $0,62 \pm 0,13$ 'tü. Ekzon 44-54 grubunun IVSed ve LV arka duvar kalınlığı ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (sırasıyla, $p = 0,013$, $p = 0,038$). Diğer EKO bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Ekzon 44-54 arasında mutasyon saptanan olguların IVSed ve LV arka duvar kalınlığı ortalaması daha fazlaydı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ekzon 44-54 arasında mutasyon saptanan olgularda kardiyak etkilenim daha fazla, anne baba arasında akrabalık daha az sıklıktaydı. Bu nedenle ekzon 44-54 arasında mutasyonu olan hastaların kardiyak etkilenim açısından daha göz önünde tutulması önerilmektedir. DMD'de sol ventrikül arka duvar ve interventriküler septum bölgelerinin kalbin diğer bölgelerine oranla daha fazla fibrotik değişime uğradığı söz konusu olabilir. Çalışmamızın sonuçları göz önünde bulundurularak yapılacak gelecek çalışmalarda daha fazla olgunun incelenmesi ile kardiyak etkilenim ile genotip farklılığının ilişkisi daha detaylı ortaya konabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Weichbrodt J, Eriksson B-M, Kroksmark A-K. Evaluation of hand orthoses in Duchenne muscular dystrophy. *Disability and Rehabilitation*. 2018;40(23):2824-32.
2. Heutinck L, Kampen Nv, Jansen M, Groot IJd. Physical activity in boys with duchenne muscular dystrophy is lower and less demanding compared to healthy boys. *Journal of child neurology*. 2017;32(5):450-7.
3. Ryder S, Leadley R, Armstrong N, Westwood M, De Kock S, Butt T, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017;12(1):79.
4. Alemdaroğlu I. Duchenne Musküler Distrofi'li Hastalarda Dinamik Kol Egzersizinin Üst Ekstremité Fonksiyonlarına ve Genel Performansa Etkisi. 2013.
5. Eagle M. Duchenne muscular dystrophy. *Physiotherapy for Children*. 2007;242.
6. Manzur AY, Kinali M, Muntoni F. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. *Archives of disease in childhood*. 2008;93(11):986-90.
7. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM. *Nelson textbook of pediatrics e-book*: Elsevier Health Sciences; 2007.
8. Matsumura T, Tamura T, Kuru S, Kikuchi Y, Kawai M. Carvedilol can prevent cardiac events in Duchenne muscular dystrophy. *Internal Medicine*. 2010;49(14):1357-63.
9. Duboc D, Meune C, Pierre B, Wahbi K, Eymard B, Toutain A, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *American heart journal*. 2007;154(3):596-602.
10. Gaudio Dd, Yang Y, Boggs BA, Schmitt ES, Lee JA, Sahoo T, et al. Molecular diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy: enhanced detection of dystrophin gene rearrangements by oligonucleotide array-comparative genomic hybridization. *Human mutation*. 2008;29(9):1100-7.
11. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *Journal of paediatrics and child health*. 2015;51(8):759-64.
12. Escolar D, Leshner R. Muscular dystrophies. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM *Pediatric Neurology* 4th ed Philadelphia: Mosby. 2006:1967-86.
13. BEYTÍA MDLA, Vry J, Kirschner J. Drug treatment of Duchenne muscular dystrophy: available evidence and perspectives. *Acta Myologica*. 2012;31(1):4.
14. Pichavant C, Aartsma-Rus A, Clemens PR, Davies KE, Dickson G, Takeda Si, et al. Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD. *Molecular Therapy*. 2011;19(5):830-40.
15. Jefferies JL, Eidem BW, Belmont JW, Craigen WJ, Ware SM, Fernbach SD, et al. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Circulation*. 2005;112(18):2799-804.

16. Nigro G, Comi L, Politano L, Bain R. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *International journal of cardiology*. 1990;26(3):271-7.
17. Kaspar RW, Allen HD, Ray WC, Alvarez CE, Kissel JT, Pestronk A, et al. Analysis of dystrophin deletion mutations predicts age of cardiomyopathy onset in becker muscular dystrophy. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2009;2(6):544-51.
18. Magri F, Govoni A, D'Angelo MG, Del Bo R, Ghezzi S, Sandra G, et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up. *Journal of neurology*. 2011;258(9):1610-23.
19. Deburgrave N, Daoud F, Llense S, Barbot JC, Récan D, Peccate C, et al. Protein-and mRNA-based phenotype–genotype correlations in DMD/BMD with point mutations and molecular basis for BMD with nonsense and frameshift mutations in the DMD gene. *Human mutation*. 2007;28(2):183-95.
20. Diegoli M, Grasso M, Favalli V, Serio A, Gambarin FI, Klersy C, et al. Diagnostic work-up and risk stratification in X-linked dilated cardiomyopathies caused by dystrophin defects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(9):925-34.
21. Tandon A, Jefferies JL, Villa CR, Hor KN, Wong BL, Ware SM, et al. Dystrophin Genotype–Cardiac Phenotype Correlations in Duchenne and Becker Muscular Dystrophies Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *The American journal of cardiology*. 2015;115(7):967-71.
22. Thornton CA, Wang E, Carrell EM. Myotonic dystrophy: approach to therapy. *Current opinion in genetics & development*. 2017;44:135-40.
23. Flanigan KM. Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurologic clinics*. 2014;32(3):671-88.
24. Guiraud S, Chen H, Burns DT, Davies KE. Advances in genetic therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy. *Experimental physiology*. 2015;100(12):1458-67.
25. Mavrogeni SI, Markousis-Mavrogenis G, Papavasiliou A, Papadopoulos G, Kolovou G. Cardiac involvement in Duchenne muscular dystrophy and related dystrophinopathies. *Duchenne Muscular Dystrophy: Springer*; 2018. p. 31-42.
26. Ishikawa Y, Miura T, Ishikawa Y, Aoyagi T, Ogata H, Hamada S, et al. Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio-respiratory interventions. *Neuromuscular Disorders*. 2011;21(1):47-51.
27. Amoasii L, Hildyard JC, Li H, Sanchez-Ortiz E, Mireault A, Caballero D, et al. Gene editing restores dystrophin expression in a canine model of Duchenne muscular dystrophy. *Science*. 2018;362(6410):86-91.
28. Wallace GQ, McNally EM. Mechanisms of muscle degeneration, regeneration, and repair in the muscular dystrophies. *Annual review of physiology*. 2009;71:37-57.
29. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2014;24(6):482-91.

30. Van Den Bergen J, Wokke B, Janson A, van Duinen S, Hulsker M, Ginjaar H, et al. Dystrophin levels and clinical severity in Becker muscular dystrophy patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2014;85(7):747-53.
31. Cho KW, Lee J, Kim Y. Genetic variations leading to familial dilated cardiomyopathy. *Molecules and cells*. 2016;39(10):722.
32. van Dijk GP, van der Kooi E, Behin A, Smeets J, Timmermans J, van der Maarel S, et al. High prevalence of incomplete right bundle branch block in facioscapulohumeral muscular dystrophy without cardiac symptoms. *Functional neurology*. 2014;29(3):159.
33. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology*. 2018;17(3):251-67.
34. Verhaart IE, Aartsma-Rus A. Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy. *Nature Reviews Neurology*. 2019;15(7):373-86.
35. van Putten M, Lloyd EM, de Greef JC, Raz V, Willmann R, Grounds MD. Mouse models for muscular dystrophies: an overview. *Disease models & mechanisms*. 2020;13(2).
36. Deconinck N, Dan B. Pathophysiology of duchenne muscular dystrophy: current hypotheses. *Pediatric neurology*. 2007;36(1):1-7.
37. Vandekerckhove I, De Beukelaer N, Van den Hauwe M, Shuman BR, Steele KM, Van Campenhout A, et al. Muscle weakness has a limited effect on motor control of gait in Duchenne muscular dystrophy. *PloS one*. 2020;15(9):e0238445.
38. Apkon SD, Alman B, Birnkrant DJ, Fitch R, Lark R, Mackenzie W, et al. Orthopedic and surgical management of the patient with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2018;142(Supplement 2):S82-S9.
39. Lott DJ, Taivassalo T, Senesac CR, Willcocks RJ, Harrington AM, Zilke K, et al. Walking Activity in a Large Cohort of Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *Muscle & Nerve*. 2020.
40. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *The Lancet Neurology*. 2018;17(4):347-61.
41. Passamano L, Taglia A, Palladino A, Viggiano E, D'AMBROSIO P, Scutifero M, et al. Improvement of survival in Duchenne Muscular Dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myologica*. 2012;31(2):121.
42. Khirani S, Ramirez A, Aubertin G, Boulé M, Chemouny C, Forin V, et al. Respiratory muscle decline in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatric pulmonology*. 2014;49(5):473-81.
43. Emery AE, Muntoni F, Quinlivan RC. *Duchenne muscular dystrophy*: OUP Oxford; 2015.

44. McNally EM. New approaches in the therapy of cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Annu Rev Med.* 2007;58:75-88.
45. Chenard A, Becane H, Tertrain F, De Kermadec J, Weiss Y. Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, significance and prognosis. *Neuromuscular Disorders.* 1993;3(3):201-6.
46. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, Canter CE, Cripe LH, Duan D, et al. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. *Circulation.* 2015;131(18):1590-8.
47. Ashwath ML, Jacobs IB, Crowe CA, Ashwath RC, Super DM, Bahler RC. Left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy and genotype. *The American journal of cardiology.* 2014;114(2):284-9.
48. Raman SV, Hor KN, Mazur W, Halnon NJ, Kissel JT, He X, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology.* 2015;14(2):153-61.
49. Melacini P, Fanin M, Danieli G, Villanova C, Martinello F, Miorin M, et al. Myocardial involvement is very frequent among patients affected with subclinical Becker's muscular dystrophy. *Circulation.* 1996;94(12):3168-75.
50. McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *The Lancet.* 2003;362(9386):767-71.
51. Kajimoto H, Ishigaki K, Okumura K, Tomimatsu H, Nakazawa M, Saito K, et al. Beta-blocker therapy for cardiac dysfunction in patients with muscular dystrophy. *Circulation Journal.* 2006;70(8):991-4.
52. Menon SC, Etheridge SP, Liesemer KN, Williams RV, Bardsley T, Heywood MC, et al. Predictive value of myocardial delayed enhancement in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatric cardiology.* 2014;35(7):1279-85.
53. Blekker G, Kaandorp T, Lamb H, Boersma E, Steendijk P, de Roos A, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and electrocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2006;113:969-76.
54. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett Jr JC, Francis GS, et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congestive Heart Failure.* 2004;10:1-30.
55. Thrush PT, Allen HD, Viollet L, Mendell JR. Re-examination of the electrocardiogram in boys with Duchenne muscular dystrophy and correlation with its dilated cardiomyopathy. *The American journal of cardiology.* 2009;103(2):262-5.
56. Muntoni F. Cardiomyopathy in muscular dystrophies. *Current opinion in neurology.* 2003;16(5):577-83.
57. D'Orsogna L, O'Shea JP, Miller G. Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy. *Pediatric cardiology.* 1988;9(4):205-13.

58. Santos M, Costa Fde A, Travessa AF, Bombig M, Fonseca FH, Luna Filho B, et al. Duchenne muscular dystrophy: electrocardiographic analysis of 131 patients. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(5):620-4.
59. Kirchmann C, Kececioglu D, Korinthenberg R, Dittrich S. Echocardiographic and electrocardiographic findings of cardiomyopathy in Duchenne and Becker–Kiener muscular dystrophies. *Pediatric cardiology*. 2005;26(1):66-72.
60. Eriksson P, Hansson P-O, Eriksson H, Dellborg M. Bundle-branch block in a general male population: the study of men born 1913. *Circulation*. 1998;98(22):2494-500.
61. Mori K, Hayabuchi Y, Inoue M, Suzuki M, Sakata M, Nakagawa R, et al. Myocardial strain imaging for early detection of cardiac involvement in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Echocardiography*. 2007;24(6):598-608.
62. Giatrakos N, Kinali M, Stephens D, Dawson D, Muntoni F, Nihoyannopoulos P. Cardiac tissue velocities and strain rate in the early detection of myocardial dysfunction of asymptomatic boys with Duchenne's muscular dystrophy: relationship to clinical outcome. *Heart*. 2006;92(6):840-2.
63. Mavrogeni S, Tzelepis GE, Athanasopoulos G, Maounis T, Douskou M, Papavasiliou A, et al. Cardiac and sternocleidomastoid muscle involvement in Duchenne muscular dystrophy: an MRI study. *Chest*. 2005;127(1):143-8.
64. Schalla S, Nagel E, Lehmkuhl H, Klein C, Bornstedt A, Schnackenburg B, et al. Comparison of magnetic resonance real-time imaging of left ventricular function with conventional magnetic resonance imaging and echocardiography. *The American journal of cardiology*. 2001;87(1):95-9.
65. Ashford Jr M, Liu W, Lin S, Abraszewski P, Caruthers S, Connolly A, et al. Occult cardiac contractile dysfunction in dystrophin-deficient children revealed by cardiac magnetic resonance strain imaging. *Circulation*. 2005;112(16):2462-7.
66. Mavrogeni S, Markousis-Mavrogenis G, Papavasiliou A, Kolovou G. Cardiac involvement in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *World journal of cardiology*. 2015;7(7):410.
67. Hor KN, Wansapura J, Markham LW, Mazur W, Cripe LH, Fleck R, et al. Circumferential strain analysis identifies strata of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a cardiac magnetic resonance tagging study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(14):1204-10.
68. Hagenbuch SC, Gottliebson WM, Wansapura J, Mazur W, Fleck R, Benson DW, et al. Detection of progressive cardiac dysfunction by serial evaluation of circumferential strain in patients with Duchenne muscular dystrophy. *The American journal of cardiology*. 2010;105(10):1451-5.
69. Hoffman EP, Brown Jr RH, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*. 1987;51(6):919-28.
70. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *The Lancet Neurology*. 2010;9(1):77-93.

71. Mallikarjuna Rao G, Hussain T, Geetha Devi N, Jain S, Chandak G, Ananda Raj M. Dystrophin gene deletions in South Indian Duchenne muscular dystrophy patients. *Indian journal of medical sciences*. 2003;57(1):1-6.
72. Dey S, Senapati AK, Pandit A, Biswas A, Guin DS, Joardar A, et al. Genetic and clinical profile of patients of Duchenne muscular dystrophy: experience from a tertiary care center in Eastern India. *Indian pediatrics*. 2015;52(6):481-4.
73. Koenig M, Beggs A, Moyer M, Scherpf S, Heindrich K, Bettecken T, et al. The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *American journal of human genetics*. 1989;45(4):498.
74. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *The Lancet Neurology*. 2003;2(12):731-40.
75. Vengalil S, Preethish-Kumar V, Polavarapu K, Mahadevappa M, Sekar D, Purushottam M, et al. Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy confirmed by multiplex ligation-dependent probe amplification: genotype-phenotype correlation in a large cohort. *Journal of Clinical Neurology*. 2017;13(1):91-7.
76. Spurney C, Shimizu R, Morgenroth LP, Kolski H, Gordish-Dressman H, Clemens PR, et al. Cooperative International Neuromuscular Research Group Duchenne Natural History Study demonstrates insufficient diagnosis and treatment of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle & nerve*. 2014;50(2):250-6.
77. Nigro G, Politano L, Nigro V, Petretta VR, Comi LI. Mutation of dystrophin gene and cardiomyopathy. *Neuromuscular Disorders*. 1994;4(4):371-9.
78. Yamamoto T, Awano H, Zhang Z, Sakuma M, Kitaaki S, Matsumoto M, et al. Cardiac dysfunction in Duchenne muscular dystrophy is less frequent in patients with mutations in the dystrophin Dp116 coding region than in other regions. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2018;11(1):e001782.
79. Lim KRQ, Nguyen Q, Yokota T. Genotype–Phenotype Correlations in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Patients from the Canadian Neuromuscular Disease Registry. *Journal of Personalized Medicine*. 2020;10(4):241.
80. Zhou H, Fu M, Mao B, Yuan L. Cardiac Phenotype–Genotype Associations in DMD/BMD: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Pediatric Cardiology*. 2020;1-10.
81. Barp A, Bello L, Politano L, Melacini P, Calore C, Polo A, et al. Genetic modifiers of Duchenne muscular dystrophy and dilated cardiomyopathy. *PloS one*. 2015;10(10):e0141240.
82. Nguyen Q, Yokota T. Antisense oligonucleotides for the treatment of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *American journal of translational research*. 2019;11(3):1202.
83. Brembilla-Perrot B, Luporsi JD, Louis S, Kaminsky P. Long-term follow-up of patients with myotonic dystrophy: an electrocardiogram every year is not necessary. *Europace*. 2011;13(2):251-7.
84. Pediatrics AAo. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2005;116:1569-73.

85. Markham LW, Kinnett K, Wong BL, Benson DW, Cripe LH. Corticosteroid treatment retards development of ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular disorders*. 2008;18(5):365-70.



EKLER

Ek 1: Veri Toplama Formu

OLGU ÇALIŞMA FORMU

Ad- Soyad:

Protokol No:

Yaş:

Cinsiyet:

Telefon:

DMD tanısı aldığı yaş:

Anne- Baba akrabalık durumu:

Mutasyon Analizi:

EKO:

EF:

FS:

Lved:

Lves:

RVed:

IVSed:

Ao anulusu:

E velosite:

A velosite:

E/A:

Ek Bulgu:

EKG:

Aritmi var:

☐

Aritmi varsa tipi:

Aritmi yok:

☐