



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK DİSTROFİNOPATİ HASTALARINDA KARDİYAK
DOĞAL SEYRİN İNCELENMESİ**

Dr. Betül Seda GÜZELHAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2024



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PEDİATRİK DİSTROFİNOPATİ HASTALARINDA KARDİYAK
DOĞAL SEYRİN İNCELENMESİ

Dr. Betül Seda GÜZELHAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ebru AYPAR

ANKARA
2024

TEŞEKKÜR

Nitelikli bir çocuk hekimi olmam yolunda katkısı olan tüm Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi hocalarıma,

Bir sene boyunca gururla yürüttüğüm başasistanlık görevi boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Hayriye Uğur Özçelik'e ve asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi ve deneyimleri ile eğitim hayatıma yön veren saygıdeğer tez danışmanlarım Prof. Dr. Ebru Aypar ve Doç. Dr. Ülkühan Öztoprak'a;

Bilimsel yönüyle ufkumu açan, beni yeni şeyler öğrenmeye teşvik eden, her koşulda sorularıma yanıt veren, bilgisiyle ve güler yüzüyle yolumu aydınlatan fahri tez danışmanım Prof. Dr. Göknur Haliloğlu'na;

Özverisi, disiplini, öğretme sevgisi ve insani yönüyle bana hekimliği sevdiren kıymetli abilerim Doç. Dr. Selman Kesici, Doç. Dr. İlker Ertuğrul ve Doç. Dr. H. Hakan Aykan'a;

Bugüne gelmemde en büyük emeğe sahip olan, her anımda varlıklarını hissettiğim en kıymetlilerim canım annem ve babam, Emine ve Atila Güzelhan'a;

Bu süreçte her zaman yanımda olan, bana her konuda destek veren, koruyup kollayan canım ablam Merve Eyili ve kardeşim Şeyda Nur Güzelhan'a;

Bana ailemin uzaklığını hissettirmeyen, ikinci bir aile olarak hep yanımda olan dostlarım Dr. Çiğdem Akdemir, Dr. Ş. Handan Doğan ve Dr. M. Şeyma Ak'a;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Güzelhan BS, Pediatrik Distrofinopati Hastalarında Kardiyak Doğal Seyrin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara-2024. Distrofinle ilişkili kas distrofileri, distrofin genindeki mutasyonlardan kaynaklanan ve resesif olarak kalıtılan bir dizi X bağlantılı kas hastalığını içerir. Bu çalışma, özellikle Duchenne (DMD) ve Becker kas distrofisi (BMD) olmak üzere pediatrik distrofinopati hastalarında kardiyak klinik özellikleri ve yaş gruplarına göre kardiyak bulguları araştırmaktadır. Çalışmamız ayrıca farklı organ sistemleri arasındaki klinik bulgular arasındaki ilişkileri belirlemeyi amaçlamaktadır. Üçüncü basamak bir merkezde izlenen 86 DMD ve 17 BMD hastası üzerinde retrospektif kesitsel bir çalışma yürütülmüştür. Ambulasyon durumu, genetik mutasyon sonuçları, ekokardiyografi, elektrokardiyografi (EKG), holter monitörizasyon, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pulmoner fonksiyon testleri ve polisomnografi dahil klinik veriler analiz edilmiştir. DMD hastalarının ortalama yaşı 12,2 yıl (aralığı: 3-18 yıl) ve BMD hastalarında 15,2 yıl (aralığı: 8-18 yıl) idi. Sol ventrikül disfonksiyonu BMD hastalarının %47,1'inde gözlemlendi ve bu oran DMD hastalarında gözlenen %23,5'ten önemli ölçüde daha yüksekti ($p=0,072$). DMD hastalarında özellikle ileri yaş gruplarında Kardiyak MRG'de yüksek geç dönem kontrastlanma skorları belirlendi ve azalmış kalp hızı değişkenliği ve artmış sinüs taşikardisi ile ilişkilendirilmiştir. Pulmoner restriksiyon ve nokturnal hipoventilasyon, 10 yaşın üzerindeki DMD hastalarında daha yaygın saptanmıştır. Bu pulmoner komplikasyonlar, EKG'de sağ dal bloğu ve sağ ventrikül hipertrofisi ile korelasyon göstermektedir. DMD hastalarında hareket kaybının medyan yaşı 13 yıldır ve bu, kardiyak disfonksiyon ve pulmoner komplikasyonların artan yaygınlığıyla ilişkiliydi. BMD hastaları, semptomların daha geç başlamasına rağmen ergenliklerinin ortalarında daha belirgin kardiyak anormallikler sergilemişlerdir. Bulgular DMD ve BMD hastalarında yaşa özgü izlemenin önemini vurgulamaktadır. Özellikle presemptomatik aşamalarda kardiyak ve pulmoner komplikasyonların erken tespiti, zamanında müdahaleyi kolaylaştırabilir. DMD hastalarında, pulmoner komplikasyonlar ve kardiyak disfonksiyon arasındaki etkileşim, multidisipliner bakımın önemini vurgulamaktadır. HRV, subklinik kardiyak disfonksiyonu belirlemek ve erken müdahaleleri yönlendirmek için değerlidir. Genellikle daha hafif hastalık seyrine rağmen, BMD hastalarında sol ventrikül disfonksiyonunun DMD hastalarına kıyasla daha yüksek yaygınlığı rutin izlemin önemini vurgulamaktadır. Distrofinopatilerin kardiyak komplikasyonlarını yönetmek için güncel tedavi ve izlem protokollerine uyum önemlidir. Kardiyak ve pulmoner sağlığı hedef alan düzenli değerlendirme ve erken müdahaleler, etkilenen bireylerin yaşam kalitesini ve uzunluğunu önemli ölçüde artırabilir.

Anahtar sözcükler: Duchenne Musküler Distrofisi, Becker Musküler Distrofisi, Sol Ventrikül İşlev Bozukluğu, Ekokardiyografi, Elektrokardiyografi, Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

ABSTRACT

Guzelhan BS, Investigation of Cardiac Natural Course in Pediatric Dystrophinopathy Patients, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Specialization Thesis, Ankara-2024. Dystrophin-related muscular dystrophies include a spectrum of X-linked muscle diseases resulting from mutations in the dystrophin gene and inherited recessively,. This study investigates the cardiac clinical characteristics and age-grouped cardiac findings in pediatric dystrophinopathy patients, particularly Duchenne (DMD) and Becker muscular dystrophy (BMD). The study also aims to identify the relationships between clinical findings across different organ systems. A retrospective cross-sectional study was conducted on 86 DMD and 17 BMD patients followed at a single tertiary center. Clinical data, including ambulation status, genetic mutation results, echocardiography, electrocardiography (ECG), Holter monitoring, cardiac magnetic resonance imaging (CMR), pulmonary function tests, and polysomnography were analyzed. The mean age of DMD patients was 12.2 years (range: 3–18 years) and 15.2 years (range: 8–18 years) in BMD patients. Left ventricular dysfunction was observed in 47.1% of BMD patients, significantly higher than the 23.5% observed in DMD patients ($p=0.072$). In DMD patients, elevated late gadolinium enhancement scores on CMR were associated with reduced heart rate variability and increased sinus tachycardia, particularly in older age groups. Restrictive pulmonary patterns and nocturnal hypoventilation were more prevalent in DMD patients over the age of 10 years. These pulmonary complications correlated with right bundle branch block and right ventricular hypertrophy on ECG. The median age of ambulation loss in DMD patients was 13 years, coinciding with an increased prevalence of cardiac dysfunction and pulmonary complications. BMD patients, despite a later onset of symptoms, exhibited more pronounced cardiac abnormalities by their mid-teens. The findings underscore the importance of age-specific monitoring in DMD and BMD patients. Early detection of cardiac and pulmonary complications, particularly in the pre-symptomatic stages, can facilitate timely intervention. In DMD patients, the interplay between pulmonary complications and cardiac dysfunction highlights the importance of integrated care. HRV is valuable for identifying subclinical cardiac dysfunction and guiding early interventions. This study emphasizes adherence to updated treatment and monitoring protocols for managing dystrophinopathies' cardiac complications. The higher prevalence of left ventricular dysfunction in BMD patients compared to DMD patients, despite their typically milder disease course, challenges prevailing assumptions. Identifying gaps in beta-blocker and MRA use for these patients is significant, as it calls attention to potential areas for improving adherence to guidelines and optimizing therapeutic approaches. Regular assessment and early interventions targeting cardiac and pulmonary health can significantly enhance affected individuals' quality and longevity of life.

Key words: Duchenne Muscular Dystrophy, Becker Muscular Dystrophy, Left Ventricular Dysfunction, Echocardiography, Electrocardiography, Cardiac Magnetic Resonance Imaging

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLOLAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Musküler Distrofiler.....	3
2.2. Distrofinopatiler	3
2.2.1. Distrofin Geni ve Proteini.....	4
2.2.2. Mutasyonlar	4
2.2.3. Patofizyoloji.....	6
2.2.4. Klinik Bulgular	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Çalışma Grubunun Özellikleri	34
3.2. Kullanılan Görüntüleme ve Laboratuvar Teknikleri.....	34
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR	74
7. KISITLILIKLAR.....	77
8. KAYNAKLAR	79
9. EKLER.....	91
EK-1. DMD Grubu Hastalarının Kardiyak Görüntüleme Parametrelerinin Sonuçları.....	91
EK-2. BMD Grubu Hastalarının Kardiyak Görüntüleme Parametrelerinin Sonuçları.....	92

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACEİ	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü (<i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>)
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
BDNF	Beyinden Türetilmiş Nörotrofik Faktör (<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>)
BMD	Becker Musküler Distrofisi
BNP	Beyin Natriüretik Peptidi
CGH	Karşılaştırmalı Genom Hibridizasyonu (<i>Comparative Genomic Hybridization</i>)
CK	Kreatin Kinaz
cTnI	Kardiyak Troponin I
DAPC	Distrofinle İlişkili Protein Kompleksi (<i>Dystrophin Associated Protein Complex</i>)
DKMP	Dilate Kardiyomiyopati
DMD	Duchenne Musküler Distrofisi
EF (%)	Ejeksiyon Fraksiyonu (<i>Ejection Fraction</i>)
EKG	Elektrokardiyogram
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLS	<i>Global Longitudinal Strain</i>
HKM	Hipertrofik Kardiyomiyopati
HOLTER	24 saatlik EKG Monitörizasyonu
HRV	Kalp Hızı Değişkenliği (<i>Heart Rate Variability</i>)
ICC	Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (<i>Intraclass Correlation Coefficient</i>)
IQ	Zeka Katsayısı (<i>Intelligence Quotient</i>)
iRBBB	İnkomplet Sağ Dal Bloku (<i>Incomplete Right Bundle Branch Block</i>)
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
LAD	Sol Aks Değişikliği (<i>Left Axis Deviation</i>)
LGE	Geç Gadolinium Tutulumu (<i>Late Gadolinium Enhancement</i>)
LV	Sol Ventrikül (<i>Left Ventricle</i>)

LVEDD	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı (<i>Left Ventricular End-Diastolic Diameter</i>)
LVEDS	Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı (<i>Left Ventricular End-Systolic Diameter</i>)
LVEDV	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Hacmi (<i>Left Ventricular End-Diastolic Volume</i>)
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (<i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
LVESV	Sol Ventrikül Sistol Sonu Hacmi (<i>Left Ventricular End-Systolic Volume</i>)
LVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi (<i>Left Ventricular Hypertrophy</i>)
LVSF	Sol Ventrikül Kısalma Fraksiyonu (<i>Left Ventricular Shortening Fraction</i>)
Max HR	Maksimum Kalp Hızı
MD	Musküler Distrofi
Mean RR	QRS dalgaları arasındaki mesafenin ortalaması (<i>RR Interval Mean</i>)
Min HR	Minimum Kalp Hızı
MLPA	Multipleks Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu
MRA	Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti
NT-proBNP	N-terminal proBeyin Natriüretik Peptidi
PMD	Psikomotor Değerlendirme
pNN50	%50'den Fazla Süreyi Kapsayan NN Aralıkları
PR	Elektrokardiyografide PR Aralığı
QTc	Düzeltilmiş QT Aralığı (<i>Corrected QT Interval</i>)
RAD	Sağ Aks Değişikliği (<i>Right Axis Deviation</i>)
RBBB	Sağ Dal Bloğu (<i>Right Bundle Branch Block</i>)
RMS SD	Ardışık Farkların Ortalamalarının Karesinin Karekökü (<i>Root Mean Square Of The Successive Differences</i>)
RNS	Reaktif Nitrojen Türleri (<i>Reactive Nitrogen Species</i>)
ROS	Reaktif Oksijen Türleri (<i>Reactive Oxygen Species</i>)
RR Sayısı	QRS Aralık Sayısı

RVH	Sağ Ventrikül Hipertrofisi (<i>Right Ventricular Hypertrophy</i>)
SDNN	NN Aralıklarının Standart Sapması (<i>Standard Deviation of NN intervals</i>)
SDNNi	İnterval Standart Sapması (<i>Standard Deviation of Interval</i>)
SF (%)	Kısalma Fraksiyonu (<i>Shortening Fraction</i>)
SFT	Solunum Fonksiyon Testleri
SVES	Supraventriküler Ekstrasistol
TDI	Doku Doppler Görüntüleme (<i>Tissue Doppler Imaging</i>)
V1-V2	EKG'nin V1 ve V2 Derivasyonları
VES	Ventriküler Ekstrasistol
VT	Ventriküler Taşikardi
XLDKMP	X'e Bağlı Dilate Kardiyomiyopati (<i>X-Linked Dilated Cardiomyopathy</i>)
Z Skoru	Standart sapma ölçüsü, yaşa ve cinsiyete göre değerlendirme

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Distrofin proteininin subsarkolemmal alanda yerleşimi şematik olarak gösterilmektedir. Distrofin, distrofinle ilişkili protein kompleksinde kritik bir köprü görevi görür ve integrin/talin/vinculin kompleksi ile daha büyük alt membran birimi olan kostamerin ana bölümünü oluşturur. Kostamerler, sarkolemma boyunca farklı noktalarda sarkomerleri sarkolemmaya birleştirir. 36 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek uyarlanmıştır. 8
- Şekil 2.** Distrofinopatilerde kas bulgularının ilerleyişi resmedilmiştir. 50 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek uyarlanmıştır..... 11
- Şekil 3.** Klinik bulgular ile distrofinopatiden şüphelenilen erkek çocuklarda tanıyı doğrulamak için moleküler genetik incelemeler uygulanmalıdır. Başlangıç olarak MLPA veya dizi CGH kullanılır; ancak hastaların ~%25'inde neden saptanamaz ve küçük mutasyon analizi kullanılması gerekir. Küçük mutasyon analizi ile mutasyon gösterilemeyen erkek çocuklarda kas biyopsisi ile protein/mRNA analizi kullanılabilir, bu aşamada ayırıcı tanıları yeniden değerlendirilmelidir. 39 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek uyarlanmıştır. 12
- Şekil 4.** 92 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek uyarlanmıştır. DMD'de kalp tutulumunun ilk belirtileri altı yaş civarında başlayabilir ve çoğunlukla DKMP şeklinde gelişerek, ilerleyen yaşlarda supraventriküler ve ventriküler aritmiler, son dönem kalp yetmezliği görülür. DKMP: dilate kardiyomiopati, EKG: elektrokardiyogram, HKM: hipertrofik kardiyomiopati..... 23
- Şekil 5.** Çalışmaya dahil edilen distrofinopatili hastaların dağılımı (DMD: Duchenne musküler ditrofi, BMD: Becker musküler distrofi)..... 37
- Şekil 6.** DMD ve BMD hastalarının görüntüleme yöntemlerine göre sayı dağılımı sunulmuştur. 38
- Şekil 7.** DMD Hastalarının SFT ve PSG Tetkikleri Uygulanma Sayıları ve Sonuç Dağılımı Şekilde Sunulmuştur..... 41
- Şekil 8.** Hastaların ambulasyonu kaybettiği ve EF düşüklüğünün belirlendiği yaşlar grafik üzerinde işaretlenmiştir. 56
- Şekil 9.** Hastaların ekzonik delesyon/duplikasyon tipindeki mutasyonları şekilde gösterilmiştir..... 57
- Şekil 10.** İki farklı hastamıza ait EKG görüntüleri sunulmuştur. İlk kayıta inkomplet RBBB bulgusu ve ikinci örnekte LVH düşündürücü yüksek voltaj bulguları mevcuttur. 57
- Şekil 11.** Hastamıza ait EKO görüntülerinde A) aort ve mitral kapakta Doppler EKO ile kapak yetmezlikleri ve aynı hastanın ikinci görüntüsünde (B) sol ventrikül dilatasyonu dikkat çekmektedir. 58

- Şekil 12.** Solda (A) hastamıza ait kardiyak MRG görüntüleri ve sağda (B) 134 numaralı kaynaktan elde edilmiş görüntüler sunulmuştur. Hastamızda benzer şekilde sol ventrikül posterolateral bölgede LGE gözlenmiştir. 58
- Şekil 13.** İki farklı hastamıza ait Holter incelemelerinden kalp hızı değişkenliği verisi sunulmuştur. A'daki görüntüde kalp hızı değişkenliğinin azaldığı görülmektedir. B'deki hastanın normal düzeyde kalp hızı değişkenliği saptanmıştır. 59



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. DMD ve BMD hasta gruplarının karşılaştırılması	39
Tablo 2. DMD hastalarının yaşa göre EKO’da sol ventrikül işlev bozukluğu durumu	39
Tablo 3. DMD hastalarının yaşa göre EKG bulguları	39
Tablo 4. DMD hastalarının yaşa göre ambulasyon durumları	40
Tablo 5. DMD grubu hastalarının ambulasyon durumuna göre EKG’de PR, QRS süreleri ve QTc değerleri karşılaştırma sonuçları	40
Tablo 6. DMD grubu hastalarının LV işlevlerinde bozulma durumuna göre EKG’de PR, QRS süresi ve QTc değerlerinin karşılaştırma sonuçları.....	41
Tablo 7. DMD grubu hastalarının SFT’de restriksiyon durumuna göre EKG’de PR, QRS süresi ve QTc değerleri karşılaştırma sonuçları	42
Tablo 8. DMD Grubu hastalarının PSG-Noktürnal hipoventilasyon Sendromu durumuna göre EKG’de PR, QRS süresi ve QTc değerleri karşılaştırma sonuçları	42
Tablo 9. DMD grubu hastalarının sol ventrikül işlevleri bozulma durumuna göre EKG bulgularının dağılımı	42
Tablo 10. DMD grubu hastalarının SFT’de restriksiyon durumuna göre EKG bulgularının dağılımı	44
Tablo 11. DMD grubu hastalarının PSG-Noktürnal hipoventilasyon durumuna EKG bulgularının dağılımı	44
Tablo 12. DMD grubu hastalarının SFT’de restriksiyon durumuna göre LVEDD, LVEDS, Z skorları, EF ve SF değerleri karşılaştırma sonuçları.....	45
Tablo 13. DMD grubu hastalarının PSG-Noktürnal hipoventilasyon durumuna göre LVEDD, LVEDS, Z skorları, EF ve SF değerleri karşılaştırma sonuçları.....	45
Tablo 14. DMD grubu hastalarının kortikosteroid başlama yaşına göre yaş, ambulasyonun bozulduğu yaş, EKO’da EF düşüklüğü belirlenme yaşı, LVEDD, LVEDS, Z skorları, EF % ve SF% değerleri karşılaştırma sonuçları.....	46
Tablo 15. DMD grubu hastalarının kortikosteroid başlama yaşına göre LV işlevlerinde bozulma durumunun karşılaştırılması	46
Tablo 16. DMD Grubu genotiplerine göre yaş, ambulasyonun bozulduğu yaş, EKO’da EF düşüklüğü belirlenme yaşı, LVEDD, LVEDS, Z skorları, EF % ve SF% değerleri karşılaştırma sonuçları	49

Tablo 17. DMD grubu hastalarının genotip subgruplara göre yaş, ambulasyonun bozulduğu yaş, EKO'da EF düşüklüğü belirlenme yaşı, LVEDD, LVEDS, Z skorları, EF ve SF değerleri karşılaştırma sonuçları.....	50
Tablo 18. DMD grubunda PMD gruplarına göre yaş, ambulasyonun bozulduğu yaş, EKO'da EF düşüklüğü belirlenme yaşı, LVEDD, LVEDS, Z skorları, EF ve SF değerleri karşılaştırma sonuçları.....	51
Tablo 19. DMD grubunda EF gruplarına göre kardiyak MRG'deki yaş, kardiyak MRG-LVEF, LVEDV, LVEDV ve LGE grup açısından karşılaştırma sonuçları.....	51
Tablo 20. DMD grubunda ambulasyon durumuna göre Holter yaşı ve EKG değerleri karşılaştırma sonuçları.....	52
Tablo 21. DMD grubunda LV işlevi bozulma durumuna göre Holter yaşı ve EKG değerleri karşılaştırma sonuçları	53
Tablo 22. DMD grubunda SFT'de restriksiyon durumuna göre Holter yaşı ve EKG değerleri karşılaştırma sonuçları	54
Tablo 23. DMD grubunda PSG-Noktürnal hipoventilasyon sendromu durumuna göre Holter yaşı ve EKG değerleri karşılaştırma sonuçları.....	55
Tablo 24. DMD grubunda kardiyak MRG'de LGE'ye göre Holter yaşı ve EKG değerleri karşılaştırma sonuçları.....	55

1. GİRİŞ

Distrofinle ilişkili kas distrofileri, distrofin genindeki mutasyonlardan kaynaklanan ve resesif kalıtılan, X'e bağlı kas hastalıklarının bir spektrumunu içerir (1). Duchenne musküler distrofi (DMD) bu spektrumun en ağır kliniğine sahiptir (1, 2). Diğer distrofinopatiler; Becker musküler distrofisi (BMD), DMD ilişkili dilate KMP, asemptomatik serum kreatinin kinaz (CK) yüksekliği, miyoglobüri ile seyreden kas krampları ve DMD/BMD taşıyıcılığıdır (1-3).

Duchenne musküler distrofili hastalarda yenidoğan döneminden itibaren miyopati bulguları histolojik ve laboratuvar olarak gösterilebilir ancak klinik bulguların erken bebeklik döneminde görülmesi beklenmez. Yaşamın ilk iki yılı boyunca kaba motor fonksiyonların kazanılmasında hafif gecikme beklenir; bu durum öncelikle oturma, ayakta durma ve bağımsız yürümede gecikme olarak kendini gösterir (1).

Distrofinopatilerde genel akademik performansı ve genel yaşam kalitesini etkileyen bilişsel bir fenotip vardır. (4). Distrofinopatilerde hastalığın başlangıcından itibaren solunum sistemi etkilenmesi kaçınılmazdır. Günümüzde pulmoner komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisindeki gelişmelerin bir sonucu olarak hastaların yaşam beklentisi önemli ölçüde artmış olup, ortalama yaşam süresi 30'lu yaşların başına kadar uzamıştır. Bunun sonucu olarak ağır kardiyomiyopati (KMP) ile ilişkili komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin ana nedeni haline gelmiştir ve distrofinopatiler ile ilişkili KMP'nin yönetiminin hasta izlemindeki yeri önem kazanmıştır (5). DMD ve BMD hastalarının yaklaşık %90'ında kardiyak tutulum mevcuttur ancak DMD hastalarının yaklaşık %20'sinde ve BMD hastalarının %50'sinde KMP ölüm nedenidir (6). Yapılan çalışmalar BMD'de olduğu gibi distrofinopatilerin iskelet kası tutulumu daha hafif olan formlarında da dilate kardiyomiyopatinin (DKMP) yüksek prevalansını (yaklaşık %90) göstermektedir. Bu hastalarda sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun ve dilatasyonunun ilerlemesi DMD'li hastalara göre daha hızlı olabilmektedir (6).

DMD/BMD hastalarının kardiyak ve pulmoner sağlık durumlarının dñzenli takibi ve erken mñdahale, yaşam kalitesini ve sñresini olumlu yñnde etkileyebilir. Çalışmamızda hastanemizde izlenmekte olan pediatrik distrofinopati hastalarının kardiyak doğal seyrini inceledik. Hastaların ambulasyon kaybı, solunum bulguları, psikometrik değerlendirme sonuçlarını inceleyerek kardiyak fonksiyonlarda bozulmayla ilişkilerini ortaya koymayı amaçladık. Aynı zamanda hastaların genetik sonuçlarını değerlendirerek kardiyak genotip-fenotip ilişkisini inceledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Musküler Distrofiler

Musküler distrofinin (MD) üzerinde anlaşılmaya varılmış bir tanımı mevcut değildir. Moleküler yöntemlerin yaygınlaşmasıyla ve hastalıkların patofizyolojileri aydınlatıldıkça klinik olarak benzeyen hastalıklar yeni sınıflandırmalara girmektedir. Bu terimin günümüzde kasın yapısal proteinindeki bir bozukluğun neden olduğu tüm genetik miyopatileri kapsayacak şekilde kullanılması tercih edilmektedir (7). Tarihsel olarak musküler distrofiler, ilerleyici kas zayıflığının klinik özelliklerini ve kas biyopsisinde distrofik bulguların varlığını paylaşan genetik olarak heterojen bir grup kalıtsal dejeneratif nöromusküler hastalık olarak tanımlanmaktadır (8). Kas dejenerasyonu yaşam boyu devam ettiğinden bu hastalıklarda kas güçsüzlüğü doğası gereği ilerleyicidir (8).

Musküler distrofilerde genetik varyasyonlar sonucu ilgili proteinin sentezlenememesi veya hatalı sentezlenmesi, sarkomerin normalde kaldırabileceği fizyolojik düzeyde bir yük ile zedelenmesi ve nekroza gitmesi, rejenerasyonunun sağlanamaması ve kas dokusunun fibröz-yaglı doku ile kasın infiltrasyonu ile sonuçlanır (9).

2.2. Distrofinopatiler

Distrofinle ilişkili kas distrofileri, distrofin genindeki mutasyonlardan kaynaklanan ve resesif kalıtılan, X'e bağlı kas hastalıklarının bir spektrumunu içerir (1). Duchenne musküler distrofi (DMD) bu spektrumun en ağır kliniğine sahiptir (1, 2). Diğer distrofinopatiler; Becker musküler distrofisi (BMD), DMD ile ilişkili DKMP, asemptomatik serum kreatin kinaz yüksekliği, miyoglobinüri ile seyreden kas krampları ve DMD/BMD taşıyıcılığıdır (1-3). Duchenne musküler distrofisi çocukluk çağında en sık görülen musküler distrofidir (8) ve her 100.000 erkek canlı doğumdan 4,8'ini etkilendiği bilinmektedir, bunu 1,6/100.000 sıklıkta görülen BMD izler (10).

2.2.1. Distrofin Geni ve Proteini

X kromozomunun kısa kolunda (Xp21.3-p21.2) yer alan DMD geni insan genomundaki en büyük genlerden biridir, 79 ekzonlu 14 kb'lik bir transkripte sahiptir ve tüm X kromozomunun yaklaşık %1'ini oluşturur (11-13).

DMD gen lokusu, her biri farklı bir *promoter* tarafından başlatılan, hücre tipine özgü ve farklı moleküler ağırlığa sahip çeşitli distrofin izoformlarını kodlar (14-16).

Tam uzunluktaki distrofin 427 kDa molekül ağırlığındadır. Distrofin proteini, 71, 74, 78 ve 79 numaralı ekzonların alternatif uçbirleşmesinden (*alternative splicing*) dolayı kas, beyin ve kalp dokusunda farklı formlarda ifade edilir. Kas distrofini iskelet, düz kas ve kalp kaslarında ifade olur. Beyin distrofini en fazla neokorteks ve hipokampüste ifade olur; serebellumda ifade olan distrofinin neredeyse tamamı Purkinje hücre distrofinidir (17, 18). Dp71, glial hücrelerde, iç organlarda ve matür kalp ve fetal iskelet kasında eksprese edilir, ancak matür iskelet kasında eksprese edilmez (14, 15, 19). DMD'de rol alan en önemli izoformlar, iskelet ve düz kaslarda (kas tipi, Dp427), serebral kortekste ve hipokampüste (beyin tipi, Dp427) ve purkinje hücrelerinde (purkinje tipi, Dp427) bulunan tam uzunluktaki üç büyük molekül ağırlıklı distrofindir (20, 21).

2.2.2. Mutasyonlar

İnsan genomunun en büyük genlerinden biri olan DMD geni bu büyük boyutundan dolayı yüksek mutasyon oranına sahiptir; mutasyonların yaklaşık 1/3'ü *de novo* olarak meydana gelir, geri kalan 2/3'ü ise taşıyıcı anneden kalıtılabilir veya germ hücrelerdeki mutasyonlar nedeniyle '*germline*' mozaizizmden kaynaklanır (22). Mutasyonlar büyük intragenik delesyonlar, duplikasyonlar, tek baz değişikliğinden kaynaklanan nonsense mutasyonlar ve daha nadir olarak intronik mutasyonlar ve kompleks yeniden düzenlemeler (*rearrangements*) şeklinde olabilir. DMD geni, alternatif transkripsiyon başlangıç bölgelerine yakın büyük intronlara sahiptir. Bu geniş intronik alanların genin belirli bölgelerinde yüksek mutasyon oranlarına neden

olduğu ve bu intronların gen düzenlemesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Distrofin gen intronları arasında intron 7 ve 44'ün mutasyonel '*hot-spot*' bölgeler olduğu ve ilgili düzenleyici motifleri içerdiği bilinmektedir (23-26). Günümüzde binlerce farklı mutasyonun DMD ve BMD kliniğine yol açabildiği bilinmektedir (27). DMD hastalarındaki mutasyonların yaklaşık %60-70'i delesyonlar, %5-15'i duplikasyonlar ve %20'si nokta mutasyonları, küçük delesyonlar veya insersiyonlardır. Bunun aksine, BMD'li hastalarda mutasyonların %60-70'i delesyon, %20'si duplikasyon ve %5-10'u nokta mutasyon, küçük delesyon veya insersiyonlardır (27, 28). DMD geninde mutasyonlara yatkın iki '*hot spot*' bölge olan 45-55 ve 3-9 ekzonlar DMD'li hastaların yaklaşık sırasıyla %47'sinde ve %7'sinde mutasyonların kaynağıdır (23).

Yapılan çalışmalarda delesyon büyüklüğü ile hasta kliniği arasında ilişki gösterilmemiştir (22). DMD ve BMD'nin aynı gendeki farklı mutasyonlardan kaynaklandığının anlaşılmasından sonra genotip-fenotip ilişkisi üzerine çok sayıda çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmalarda distrofi kliniğinin şiddeti delesyona uğrayan gen bölgesinin büyüklüğünden çok (29) amino asit okuma çerçevesinin (*reading frame*) korunup korunmaması ile ilişkili bulunmuştur (30).

Okuma çerçevesini bozan, çerçeve kayması (*out of frame*) ile sonuçlanan mutasyonlar dengesiz bir matür mRNA'ya ve yapısı ağır derecede bozulmuş, erken sonlanmış bir distrofin proteinine yol açar ve bu protein hücre içinde hızlıca yıkılır; sonuçta ağır bir DMD kliniği oluşur (31). Duplikasyonlar, tek baz değişiklikleri ve '*splicing*' mutasyonlar da çerçeveyi bozarak ağır DMD kliniğine yol açabilir. Bunun aksine çerçevenin korunduğu '*in frame*' mutasyonlar etkilenen ekzonun eksik olduğu fakat belli ölçüde fonksiyonel, amino ve karboksi terminallerin korunduğu bir distrofin proteini ile sonuçlanarak daha hafif bir BMD kliniği oluşturacaktır (31-34).

Çerçeve kayması teorisine dayanarak ekzon atlama tedavileri araştırılmıştır, bu tedavilerin amacı kaymayı düzelterek fonksiyonel bir protein oluşturmak ve BMD'ye benzer hafif bir kliniğe (tedavi kısmında detaylandırılmıştır) çevirmektir (35). DMD için FDA (*Food and Drug Administration*) onayı alan ilk ilaç bir ekzon atlama tedavisi

olan eteplirsen'dir ve 2016 yılında onay almıştır. Bir kortikosteroid olan deflazokort ancak bundan 1 yıl sonra 2017'de FDA onayı almıştır.

Zaman içinde vakaların %8'inin çerçeve kayması hipotezine uymadığı gözlenmiştir. Bu duruma proteinin diğer proteinler ile bağlantı oluşturan amino ve karboksi terminal bölgelerini kodlayan ekzonların kaybı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (30, 31, 33). Benzer mutasyonlara (örn. ekzon 45'in silinmesi) sahip hastalar arasında fenotipin ciddiyetindeki farklılıklar da bildirilmiştir; bu durum, bu mutasyonların fenotipik ifadesine etkili olan ek faktörlerin varlığını desteklemektedir. Protein bağlama alanlarındaki (örn., sistein açısından zengin alan) delesyonlar ve diğer çok büyük delesyonların çerçeve içinde olsa bile ciddi bir fenotiple sonuçlanabileceği gösterilmiştir (32, 34).

2.2.3. Patofizyoloji

Distrofin subsarkolemmal alanda konumlanır ve hücre iskeletinin elemanlarını yüzey zarına sabitleyerek sarkolemmayı güçlendirir (36). Distrofin dört fonksiyonel alana sahiptir, bunlar; üç yüksek afiniteli aktin bağlama bölgesine sahip amino terminal (ekzon 1-8), 24 homolog "spektrin benzeri" tekrar ve sistein açısından zengin dayanak bölgeleri "hinge"leri içeren rod alanı (ekzon 9-63), distroglikan'a bağlanan alan (ekzon 64-69) ve hücre iskeletini membran ve hücre dışı matris proteinlerine bağlayan karboksi terminal alanıdır (ekzon 70-79) (1, 37). (Şekil 1)

Distrofinin bu 4 farklı bölge ile farklı proteinlere bağlanmasıyla hücre iskeleti ile hücre dışı elemanlar arasında köprü görevi gören distrofin-ile ilişkili protein kompleksi (*dystrophin associated protein complex*, DAPC) meydana gelir (11). DAP kompleksinin kasılma ve gevşeme sırasında sarkolemmayı stabilize ettiği düşünülmektedir (38).

Distrofin eksikliği, DAPC'nin dağılmasına ve F-aktin ile ekstraselüler matris arasındaki etkileşimin kaybına neden olur. DAPC'nin kas hücresi yapısal bütünlüğünü ve kasılma aktivitesini korumada önemli mekanik ve sinyal iletim rolleri olduğundan,

DAPC'nin dağılması sonucunda kas dejenerasyonuna yol açan bir dizi hücre fonksiyon bozukluğunun tetiklendiği geniş kapsamlı olaylar meydana gelir (39). Dejenere olmuş, hasarlanmış kas hücreleri inflamasyonu uyarır, kas inflamatuvar hücreler ile infiltre olur (40).

Sarkolemmadaki yırtıklar elektron mikroskopu altında izlenebileceği gibi, hücre içi enzimlerin sızıntısı sızıntısı, serum kreatin kinaz (CK) düzeyinin yükselmesi gibi, indirekt olarak sarkolemma hasarını göstermektedir. Kas hasarı aktivite ile doğru orantılıdır, daha fazla stres altındaki kasların daha erken dönemde ve daha ağır etkilendiği bilinmektedir (39, 41, 42).

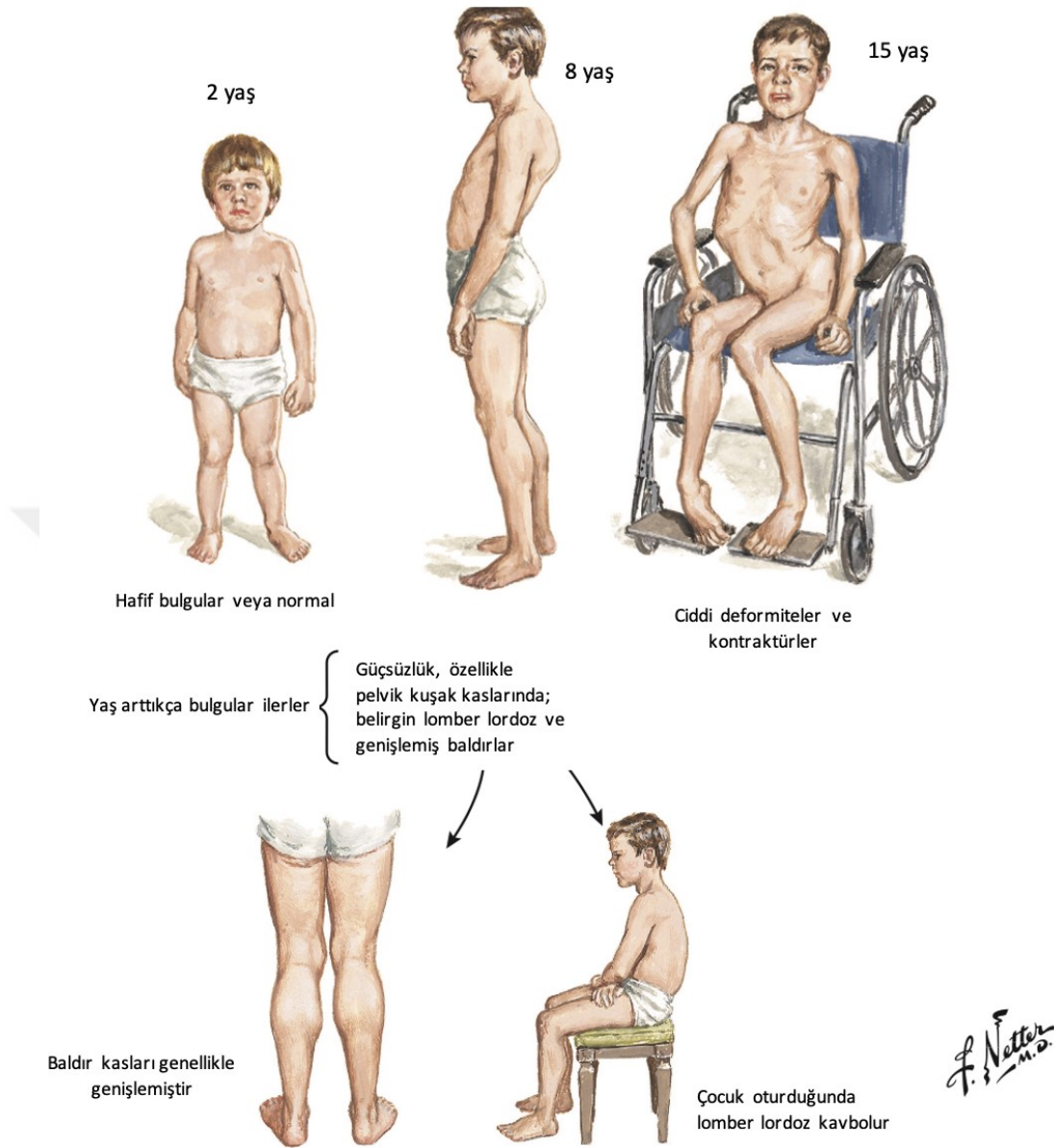
Duchenne musküler distrofi (DMD)'li bir hastanın kasında, mekanik gerilimin artmasına bağlı olarak normal kasa oranla daha fazla reaktif oksijen (ROS: reactive oxygen species) ve reaktif nitrojen türleri (RNS: reactive nitrogen species) üretilir. Sağlıklı bir kasta nNOS sarkolemmaya distrofin yoluyla bağlanır ve egzersiz sırasında nitrik oksit üreterek vazodilatasyon yoluyla kaslara kan akışını artırır. İmmünohistokimyasal çalışmalarda distrofin yokluğunda nNOS'un sitoplazmaya lokalize olduğu ve ikincil olarak azaldığı gösterilmiştir; bu durum kasta fonksiyonel iskemiye ve iskemik hasara yol açar (43, 44). Yer değiştirerek sitoplazmaya yerleşen nNOS'un aktivasyonu ile üretilen reaktif nitrojen türleri, DMD kasındaki bir diğer önemli serbest radikal kaynağıdır. Kası infiltre eden inflamatuvar hücreler ve işlevsiz mitokondriler de serbest radikal üretimine katkıda bulunur. Distrofik kas oksidatif strese karşı daha savunmasızdır ve azalan glutatyon seviyeleri bununla baş etmeyi zorlaştırır. Tüm bu artmış serbest radikal üretimi ve azalmış antioksidan mekanizmalar DMD kasında protein, lipid ve DNA oksidasyon belirteçlerinin artmasına yol açar ve sürekli bir oksidatif zedelenme hasar ile sonuçlanır. DMD patogenezinde oksidatif stresi işaret eden güçlü kanıtlara rağmen jenerik antioksidan tedavisi umut edilen klinik faydayı sağlamamıştır (44-47).

pozisyonundan dört ayak üzerine kalkma ve kısa mesafe (750 cm) yürüme yeteneği kas gücünün azalmasına kıyasla daha hızlı kaybedilir (53).

Hastalığın ilerlemesiyle derin tendon refleksleri zayıflar ve zamanla alınamaz hale gelir. Eklem kontraktürleri ilerlemiş hastalığın diğer bir değişmez bir klinik özelliğidir. Hastaların %70'inde 10 yaşına gelmeden önce ayak bileğinde, dizlerde ve kalçada kontraktür gelişmiştir. Hastalar 10 yaş civarında destek gereçlerine ve 11-13 yaşlarında tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir. Tekerlekli sandalyeye bağımlı hale geldikten sonra hastaların üst ekstremit ve gövde kaslarındaki zayıflık giderek artar ve paraspinal kasların da atrofiyle etkilenen bireyler skolyoza yatkın hale gelirler (1, 7, 42, 54).

Duchenne musküler distrofi (DMD)'li hastalar motor fonksiyonlar açısından yakın izlenmeli ve desteklenmelidir, yüksek geçerlilik ve güvenilirliğe sahip olan altı dakika yürüme testi (6 DYT) ve süreli performans testleri ambulator hastalarda değerlendirmenin temel basamaklarından ve 6 ayda bir yapılması önerilmektedir. Bu fonksiyonel ve zamana bağlı değerlendirmeler, aynı zamanda klinik değişimlerin izlenmesini sağlayarak klinisyenin ve ailenin bir sonraki aşamada neler beklemesi gerektiğini öngörebilmektedirler (54).

İskelet kaslarındaki zayıflama tipik bir ilerleme düzeni izlediğinden, klinisyenler ve bakım veren ekip kas bulgularına dayanarak ailelerin beklentilerinin belirlmesine ve işlevsellik düzeyindeki değişimi planlamalarına yardımcı olabilir. Yürüme kaybı genel hastalık şiddetinin bir göstergesidir; ventilatör desteği ihtiyacı ve hayatta kalma gibi diğer önemli klinik dönüm noktalarının zamanlamasına dair fikir verir (55).



Şekil 2. Distrofinopatilerde kas bulgularının ilerleyişi resmedilmiştir. 50 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek uyarlanmıştır

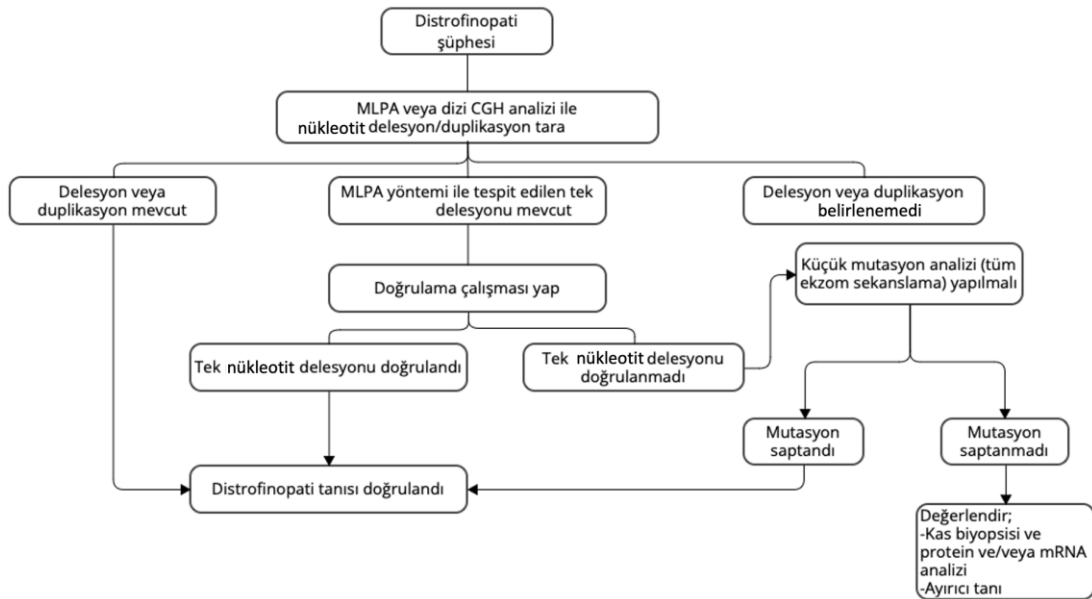
Tanı:

Moleküler tanı yöntemleri

Mutasyonun belirlenmesi, multidisipliner bakımı başlatmak, annenin ve diğer kardeşlerin taşıyıcı/mutasyon analizini yapmak, genetik danışmanlık sağlamak ve hastanın mutasyona özgü tedavilere uygunluğunu belirlemek için gereklidir (42).

Her ne kadar ekzom dizilimi veya gen dizilimi gelecekte kalıtsal hastalıklardan şüphelenilen tüm hastalar için muhtemelen rutin hale gelecek olsa da, şu anda distrofinopatiler için aşamalı bir yaklaşım kullanarak genetik tanı koymak maliyet açısından daha uygundur (42, 54). (Şekil 3)

İlk adım olarak, 79 DMD ekzonunun eksiksiz şekilde var olduğunu göstermek amacıyla multipleks ligasyona bağlı prob amplifikasyonu (MLPA: multiplex ligation-dependent probe amplification) veya dizi karşılaştırmalı genom hibridizasyonu (*array* CGH: array comparative genome hybridization) yöntemlerinden biri uygulanır. Hastaların ~%75'inde mutasyon olarak delesyon veya duplikasyon bulunduğundan, yüksek ihtimalle ilk aşamada bunlardan biri hastalığa neden olan mutasyonu belirleyecektir. MLPA veya dizi CGH bir mutasyonu tanımlayamazsa, 79 ekzonun ve yan (*flanking*) intronik bölgelerin her birinin dizilendiği Sanger dizilimi kullanılarak bir mutasyon analizi yapılması gerekir (54, 56).



Şekil 3. Klinik bulgular ile distrofinopatiden şüphelenilen erkek çocuklarda tanıyı doğrulamak için moleküler genetik incelemeler uygulanmalıdır. Başlangıç olarak MLPA veya dizi CGH kullanılır; ancak hastaların ~%25'inde neden saptanamaz ve küçük mutasyon analizi kullanılması gerekir. Küçük mutasyon analizi ile mutasyon gösterilemeyen erkek çocuklarda kas biyopsisi ile protein/mRNA analizi kullanılabilir, bu aşamada ayırıcı tanıları yeniden değerlendirilmelidir. 39 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek uyarlanmıştır.

Mutasyon analizi sonucu yorumlanırken klinik bulgular dikkate alınmalıdır. Genetik mutasyon sonucu ile klinik arasında uyumsuzluk olması durumunda, kas biyopsisi ve protein analizi düşünülebilir. DMD tanısı için günümüzde kas biyopsisi gerekli değildir, ancak MLPA, dizi CGH veya Sanger dizilimi kullanılarak hiçbir mutasyon belirlenemediğinde planlanabilir. Bu vakalarda kas biyopsisinin amacı, distrofinin uygun şekilde lokalize olup olmadığını (immünfloresan analiz kullanılarak) veya yok/azaltılmış olup olmadığını (Western blot-WB ve immünfloresan kullanılarak) veya boyutunda anormallik olup olmadığını (WB kullanılarak) değerlendirmektir. Bu vakalarda, derin intronik mutasyonlar olabileceğinden daha ileri analiz için kas dokusundan mRNA izole edilebilir (57).

Zihinsel etkilenme

Distrofinopatilerde, genel akademik performansı ve genel yaşam kalitesini etkileyen bilişsel bir fenotip vardır. DMD hastalarında ortalama zeka katsayısı (intelligence quotient, IQ) puanı 85'tir, yani genel popülasyonda normal kabul edilen 90 ile 120 arasında değişen IQ'nun altındadır. Bir grup olarak, IQ puanları normatif popülasyondan yaklaşık bir standart sapma kadar aşağıdadır, ancak frekans dağılımı önemli ölçüde farklılık göstermez; bu demektir ki ortalama daha düşük bir puan olacak şekilde hastaların IQ puanları normal bir dağılım izlemektedir ve etkilenen erkeklerin çoğu normal aralıkta puan almaktadır (1, 4, 7, 9, 58).

Genellikle sözel (*verbal*) IQ, yürütücü (*executive*) IQ'ya kıyasla daha ağır etkilenir. Zihinsel yetersizliğin (ID: intellectual disability) ciddiyeti, kas güçsüzlüğü veya hastalığın ciddiyeti ile ilişkili bulunmamıştır. Distrofinopati ile ilişkili bilişsel sorunlar ve zihinsel yetersizlik ilerleyici değildir. Bu nedenle erken dönemde tanınması ve rehabilitasyona başlanması hastaların gelişimini önemli ölçüde olumlu etkilemektedir (59, 60).

Solunum Sistemi Etkilenmesinin Değerlendirilmesi

Distrofinopatilerde hastalığın başlangıcından itibaren solunum sistemi etkilenmesi kaçınılmazdır, ancak bulguların klinik olarak belirgin hale gelmesi genellikle ambulasyonun kaybı ve üst ekstremitte kaslarının fonksiyonlarının zayıflamasını izler (61).

Bulgular yavaş ilerleyici olduğundan ve aile tarafından gözden kaçabileceğinden hastaların düzenli olarak değerlendirilmesi önemlidir. Solunum fonksiyonunun izlenmesi tanı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede başlamalı ve 6 yaşına kadar rutin izleme başlanmış olmalıdır. İzlem ambulatuvar hastalarda her 6-12 ayda bir, ambulatuvar olmayan hastalarda ise daha yüksek risk nedeniyle her 6 ayda bir yapılmalıdır. DMD'de solunum fonksiyonunun değerlendirilmesi akciğer fonksiyonunun ölçümüne (solunum fonksiyon testleri, SFT) ek olarak uykuda solunum bozukluğu bulgularını, akciğer enfeksiyonlarının sıklığını, sekresyonları temizleme yeteneğini, yutkunma ve ambulatuvar durumu değerlendirmek için dikkatli bir öyküyü ve polisomnografi (PSG) incelemesini içerir (62).

Skolyoz hastalığın doğal seyrinde görülür. Hastalık ilerledikçe artan skolyoz ve solunum kaslarındaki zayıflık nedeniyle pulmoner fonksiyonlar kötüleşir. Bu durum solunum fonksiyon testlerine restriktif bulguların artması olarak yansır (7, 63).

Solunum normal bireylerde de uykuda uyanıklığa göre daha yüzeyseldir ve düzensiz hale gelebilir. DMD'li bireylerde azalmış kas gücü, öksürük gibi adaptif reflekslerin zayıflamış olması, hipoksiye azalmış cevap gibi birçok faktör uykuda hipoventilasyona neden olabilir. Vital kapasitenin normalin %50'den daha azına kadar bozulması, solunum yetmezliği ve noktürn timer hipoventilasyon açısından artmış risk ile ilişkilidir. Ancak noktürn timer hipoventilasyonun vital kapasitenin normal olduğu hastalarda da görülebileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca bu risk steroid kullanımı nedeniyle gelişen obezite ve *cushingoid* görünümü olan hastalarda daha yüksektir. Hastalarda kronik uyku ile ilişkili hipoksemi ve hipoventilasyon sonucu oluşan pulmoner hipertansiyona bağlı sağ kalp yetmezliği bulguları görülebilir. Hastalar uykuda solunum bozukluğu açısından rutin olarak sorgulanmalı ve uzman merkezlere PSG için yönlendirilmelidir (62).

Uluslararası kılavuzlara göre hastalığın ilerlemesi sırasında DMD'nin solunum yönetim basamakları şöyle özetlenebilir: 1) solunum komplikasyonlarıyla zamanında başa çıkmak için solunum fonksiyonunun izlenmesi; 2) akciğeri açmak ve atelektaziye azaltmak için akciğer hacmi kazanımı teknikleri; 3) hava yolu temizliğini iyileştirmek ve akciğer enfeksiyonu riskini azaltmak için öksürmeye yardımcı bir cihazın kullanılması; ve 4) noktürnal hipoventilasyon, uykuda solunum bozuklukları ve sonuçta solunum yetmezliği ile başa çıkmak için invazif veya noninvazif ventilasyonun kullanılması (64).

Solunum yetmezliği ve kardiyak nedenler DMD'li bireylerdeki en sık ölüm nedenleridir. Mekanik ventilasyon yöntemlerindeki gelişmeler, omurga stabilizasyon cerrahisindeki iyileşmeler, anti-inflamatuar ve mutasyona özgü tedaviler ile daha önce 20'li yaşlarda olan yaşam beklentisi günümüzde 30'lu yaşlara kadar ulaşmış ve mortalitenin birincil nedeni solunum yetmezliğinden kardiyak nedenlere kaymıştır (1, 42, 65, 66).

Kardiyak Etkilenmenin Değerlendirilmesi ve Kullanılan Tedaviler

Günümüzde, pulmoner komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisindeki gelişmelerin bir sonucu olarak DMD'li hastaların yaşam beklentisi önemli ölçüde artmış olup, ortalama yaşam süresi 30'lu yaşların başına kadar uzamıştır. Bunun sonucu olarak ağır KMP ile ilişkili komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin ana nedeni haline gelmiştir ve DMD ile ilişkili KMP'nin yönetiminin hasta izlemindeki yeri önem kazanmıştır (5).

Yapılan çalışmalar BMD'de olduğu gibi distrofinopatilerin iskelet kası tutulumu daha hafif olan formlarında da dilate KMP'nin (DKMP) yüksek prevalansını (yaklaşık %90) göstermektedir. Bu hastalarda sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun ve dilatasyonunun ilerlemesi DMD'li hastalara göre daha hızlı olabilmektedir (6).

Miyokardda distrofin proteininin yokluğu veya bozulmuş ekspresyonu, miyosit zedelenmesi ve bununla tetiklenen inflamasyon, miyokardit, fibro-adipoz doku

replasmanı, kardiyomiyosit ölümü ve fonksiyon kaybı ile ilişkilidir. Kardiyak etkilenme sonucunda, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve aritmiler; DKMP ve kalp yetmezliği (KY) görülmektedir (67). DMD-DKMP fenotipleri başlangıç yaşı, ilerleme hızı ve şiddeti dahil olmak üzere klinik olarak farklılık göstermektedir. Çok sayıda çalışma, farklı genotip-fenotip korelasyonlarını veya bu heterojen kardiyak fenotipleri açıklayacak altta yatan bir mekanizmayı aydınlatmada başarısız olmuştur (68, 69). Ekzon 48-49'daki distrofin gen mutasyonlarının KMP'nin erken başlangıcıyla ilişkili olduğu, 51-52 ekzonlarındaki mutasyonların ise kardiyoprotektif olabileceği öne sürülmüştür (70).

Duchenne ve BMD'de en sık görülen kalp tutulumu DKMP'dir ve başlangıç yaşı ve şiddeti değişkenlik gösterebilir. Dilate KMP'nin diğer nedenleri ile karşılaştırıldığında, DMD ve BMD'de hastalığın erken döneminde daha az ventriküler dilatasyon vardır, kardiyak etkilenme dilatasyon olmadan disfonksiyonla başlar. Son çalışmalar anormal sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF: left ventricular ejection fraction) gelişmesi için ortalama yaşın 14,3 yıl olduğunu göstermektedir (71).

Bu hastalarda kalp yetmezliğinin klinik olarak değerlendirmesinde bazı güçlükler bulunur; mevcut kas güçsüzlüğü nedeniyle egzersiz intoleransının değerlendirilememesi, hemodinamik kompanzasyon halinde iken dahi normalden düşük kan basıncı ve ekstremitelerinin soğuk olması nedeniyle dolaşımın değerlendirilmesindeki güçlük bunlardan bazılarıdır. Bu nedenle rutin görüntüleme ve multiparametrik değerlendirme, kalp yetmezliğinin başlangıcını ve ilerlemesini doğru bir şekilde tanımak için önemlidir (66).

Yapılan bir gözlemsel çalışmada DMD ve BMD hastalarında KMP'nin başlangıç yaşının benzer ($14,4 \pm 2,3$ 'e karşı $14,6 \pm 2,0$ yıl) olmasına ve tanı sırasında hastaların benzer (%30'a karşı %33) oranda KMP'ye sahip olmasına rağmen, DMD grubunun anlamlı düzeyde daha fazla mortalite hızına sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonucunda yaşam süresindeki bu farklılık BMD'li hastalarda daha yüksek olan fiziksel aktivite düzeyine ve daha iyi olan solunum kas fonksiyonuna bağlanmıştır (6).

DMD için, sol ventrikül disfonksiyon riski yaşla birlikte önemli ölçüde artar; çeşitli gözlemsel çalışmalarda verilen oranlar değişmekle birlikte AHA'ya (American Heart Association) göre 10 yaş altı erkeklerde <%5 olan kardiyak tutulum, 20 yaş üstü erkeklerde >%75'e kadar yükselmektedir. BMD için hastaların yalnızca küçük bir yüzdesinde 16 yaşından önce klinik bulgular görülür, 40 yaşına gelindiğinde ise bu oran %70'e çıkmaktadır. Semptomların başlamasından önce yapılan terapötik müdahalenin büyük bir etkiye sahip olduğu göz önüne alındığında, rutin değerlendirme ile tutulumun asemptomatik aşamada saptanması erken tedavi başlama harekete geçme fırsatını sağlamaktadır (6) (70).

Günümüzde DMD ve BMD izlem rehberleri, ilk kardiyak değerlendirmenin DMD tanısı konulduğu anda yapılmasını önermektedir, sonrasında 10 yaşına kadar 2 yılda bir ve 10 yaşından sonra yılda bir kez kardiyak değerlendirme önerilmektedir. Ek olarak; sol ventrikül dilatasyonu veya disfonksiyonu veya aritmisi (örn. supraventriküler taşikardi, ventriküler ektopi) olan asemptomatik DMD/BMD hastaları en az yılda bir kez yeniden değerlendirilmelidir. Semptomatik DMD/BMD hastaları, klinik durumlarına göre daha sık değerlendirilmelidir (71).

Kardiyak Etkilenmeyi Değerlendirmede Kullanılan Tetkikler:

Elektrokardiyografi ve 24 saatlik EKG Monitörizasyonu:

Aritmiler musküler distrofi hastalarda sık görülen bir bulgudur. DMD'li hastaların çoğunda erken yaşlarda dahi elektrokardiyografik anormallikler görülmektedir. Karakteristik elektrokardiyografik değişiklikler arasında; kısa PR aralığı, sağ ventriküler hipertrofi bulguları olan V1 derivasyonunda yüksek R dalgaları ve artmış R/S amplitüdü, sol prekordiyal derivasyonlarda Q dalgaları, sağ eksen sapması veya tam sağ dal bloğu, uzamış QTc (düzeltilmiş QT aralığı) bulunur. Bu elektrokardiyografik (EKG) bulgular, musküler distrofisi olan hastalarda kalbin bazal arka duvarında fibrozis eğilimi olmasıyla gösteren patolojik çalışmalarla ilişkilidir ve inferobazal ventriküler duvardaki elektriksel aktivitedeki azalmayı yansıttığı düşünülmektedir. EKG bulgularının ekokardiyografideki KMP bulgularından önce

başladığına inanılmaktadır; ancak günümüzde EKG bulguları ile KMP varlığı arasında ilişki gösterilememiştir (70, 72, 73).

BMD'li hastalarında da elektrokardiyografik anormallikler sıklıkla görülür ancak genellikle özgül değildir. Ritim anormallikleri sıklıkla ventriküler fonksiyon bozukluğunun ciddiyeti ile orantılıdır; ancak literatürde anlamlı sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olmadan hayatı tehdit eden ventriküler taşikardinin ortaya çıktığı olgular bildirilmiştir (73-75).

Distrofinopati hastalarının yaklaşık %50'sinde EKG'de PR aralığında kısalma gösterilmiştir. Bu DMD'de en sık görülen EKG bulgusunu temsil etmektedir (76). DMD'li hastaların 24 saatlik EKG monitörizasyonu (Holter) kayıtlarında istirahatte sinüs taşikardisi, kalbin sirkadiyen ritminde kayıp ve artan sempatik aktivitenin bir sonucu olarak azalmış kalp hızı değişkenliği görülebilmektedir (77). Distrofinopatili hastaların kalpleri histopatolojik olarak değerlendirildiğinde, miyokardın yanı sıra iletim sisteminde de fibrozis gösterilmiştir, bu da kısmen DMD popülasyonundaki otonomik fonksiyon bozukluğunu açıklayabilir (78).

Sinüs taşikardisi DMD hastalarında sık görülen bir bulgudur. Distrofinopatili hastaların kalp hızları, diğer kas distrofisi olan hastalarla veya kondisyonsuz, immobil veya sarkopenik hastalarla karşılaştırıldığında bile yüksek seyretmektedir. Aynı zamanda sinüs taşikardisi DMD'li hastalarda kalp fonksiyon bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur (79). Yapılan bir gözlemsel çalışmada DMD'li hastalarda 10 yaş civarında alınan idrar örneklerinde katekolamin atılımının arttığı, bunun zaman olarak kalp hızı artışı ve kalp tutulumunun başladığı yaş grubuna karşılık geldiği gösterilmiştir (80). Hastalarda ventriküler taşikardi, prematüre ventriküler kompleksler ve diğer iletim anormallikleri görülebilir ve sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) < %35 olan DMD hastalarında ventriküler taşikardi riski önemli ölçüde daha yüksektir. Düşük LVEF'ye ek olarak artmış QT dispersiyonunun DMD'deki ventriküler aritmiler için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (81).

Kardiyomiyopatisi olan DMD'li hastaların EKG'leri subklinik evredeki DMD'li hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı fark gösterilemediğinden EKG değişikliklerinin erken başladığı ve DMD'de KMP tanısında ve izleminde tetkik olarak kullanılamayacağı kabul edilmektedir (82).

AHA tarafından; DMD ve BMD'li hastalarda aritminin taranması, takibi ve semptom odaklı değerlendirilmesi için periyodik aralıklarla Holter ile ayaktan elektrokardiyografik izlem önerilmektedir. Ambulatuvar elektrokardiyografik izlem, azalmış kalp hızı değişkenliğini ve ventriküler aritmilere karşı artan duyarlılığı belirlemek için faydalıdır (71).

Transtoraksik Ekokardiyografi:

Ekokardiyografi, çocuklarda yaş ve cinsiyete göre beklenen ortalama değeri iki standart sapma aşan LV diyastol sonu çapıyla tanımlanan LV dilatasyonunu ve LV ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) $<55\%$ veya fraksiyonel kısalma (FS) $<28\%$ ile temsil edilen LV sistolik fonksiyon bozukluğunu tanımlamaya olanak tanır (83). DMD hastalarında standart 2D ekokardiyografi ile dilate LV yaş ve vücut kitle indeksiindeki geniş değişkenlik nedeniyle Z skorları ile değerlendirilir. LV diyastol sonu (LVEDV) ve sistol sonu hacimler (LVESV) açısından için 2D ve 3D EKO teknikleri anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalar ile bakılan değerler arasında sol ventrikül kısalma fraksiyonunun (LVSF: left ventricular shortening fraction), LV sistolik fonksiyonlarını LVEF'den daha doğru biçimde yansıttığı ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de gösterilen LVEF ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (84, 85). Ayrıca diyastolik disfonksiyonun rutin olarak taranması önemlidir, çünkü KMP'nin tüm aşamalarında yaygındır ve kasılma bozukluğundan önce oluşabilir (86).

DMD hastalarının fiçi şeklindeki göğüs yapısı, akciğerlerinin hiperinflasyonu, göğüs duvarında artan yağlanma, skolyoz ve oturma pozisyonu dahil olmak üzere birçok fiziksel özelliği akustik pencereyi bozmakta ve ekokardiyografik değerlendirmeyi zor hale getirmektedir. Azalan görüntü çözünürlüğü, endokardiyal sınırın belirlenmesini zorlaştırır ve ölçüm hatasına yatkınlığa yol açabilir. Yaygın

olarak bulunabilmesine ve ucuz olmasına rağmen ekokardiyografi büyük ölçüde akustik pencereye ve değerlendirmeyi yapan kişinin deneyimine bağlıdır. Özellikle KMP riskinin arttığı daha büyük yaştaki DMD'li hastalarda, bahsettiğimiz olumsuzluklar nedeniyle akustik pencere kötüdür (87). Buna rağmen, günümüzde ekokardiyografi halen DMD'li hastalarda ventriküler fonksiyonun değerlendirilmesinde en sık kullanılan tanı aracıdır (88).

Genetik olarak doğrulanmış DMD, BMD veya limb girdle musküler distrofisi olan 8-18 yaş arası 48 hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, kaydedilen ölçümler aynı gözlemci tarafından iki hafta arayla ve 2 farklı uzman tarafından incelenerek farklı parametrelerin 'gözlemciler arası' ve 'gözlemci içi' korelasyonu değerlendirilmiştir. Kısılma fraksiyonu (SF)'nin [intraclass correlation coefficient, ICC] = 0,63), ejeksiyon fraksiyonuna (ICC = 0,49) kıyasla daha büyük bir gözlemciler arası korelasyona sahip olduğu ve bir okuyucu katılımcıların yalnızca %53'ünde ejeksiyon fraksiyonunu ölçebildikleri ifade edilmiştir (85). Sol ventrikül kısılma fraksiyonunun kişiler arası ve aynı kişi tarafından tekrarlandığında benzer sonuçlar veren bir parametre olması, 2D ekokardiyografi ile ölçümde daha standart olarak kullanılmasını sağlar.

Günümüzde ekokardiyografi halen izlemde kullanılan ilk basamak yöntemidir. Araştırmalar standart 2 boyutlu, M-mod ve Doppler değerlendirmelerine ek olarak, subklinik sol ventrikül işlev bozukluğunu konvansiyonel ekokardiyografik indeksler tarafından belirlenmesinden önce saptayabilmeleri nedeniyle; *speckle tracking*, *TDI*, *strain* ve *strain rate* ekokardiyografik görüntülemenin kullanılmasını önermektedir (71).

DMD hastalarında sağ ventrikül (RV) fonksiyonları LV disfonksiyonu varlığında dahi sıklıkla korunmuştur. Mehmood ve ark., tarafından yapılan çalışmada ağır sol ventrikül işlev bozukluğu olan hastalarda sağ ventrikül değerlerini normal olarak bildirilmiş ve yalnızca birkaç vakada ileri düzeyde sağ ventrikül işlev bozukluğu olduğu gösterilmiştir (89).

DMD'li pediatrik hastaları içeren bir kohortta, hasta yaşının artmasıyla birlikte ekokardiyografik görüntü kalitesinde klinik ve istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve toplam endokardiyal sınır belirleme skorunun yaştaki her 1 yıllık artış için %2,5 azalma olduğunu gösterilmiştir (90). Farklı çalışmalarda, görüntü kalitesi kötü olan hastalarda ekokardiyografi ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonunun KARDİYAK MRG ile zayıf korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (91). Aynı kohortta, 13 yaşına gelindiğinde ekokardiyogramların %50'sinin optimalin altında görüntü kalitesine sahip olduğu ve 15 yaşına gelindiğinde bu oranın %78'e yükseldiği gösterilmiştir. Bu bulgularla çocukluk çağındaki DMD'li hastaların ekokardiyografik taramasının yeterli olabileceği; ancak ergenliğin ortalarına gelindiğinde, zayıf görüntü kalitesinin kalp fonksiyonunun doğru değerlendirilmesini sınırlayabileceği ve sonuç olarak hastalığın ilerlemesinin izlenmesinde ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde aksaklıklara yol açabileceği öne sürülmüştür (90).

Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme:

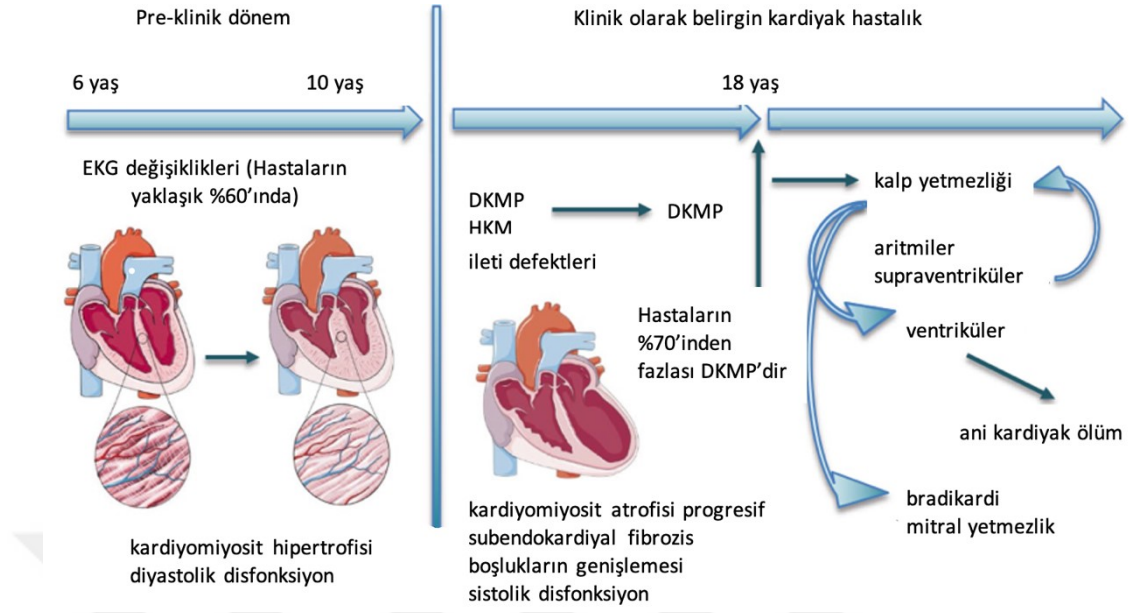
DMD ve BMD hastalarının izleminde standart transtorasik EKO uygulanmasında önemli bir sınırlama olan ilerleyen yaşla bozulan akustik pencere nedeniyle, kardiyak hastalığın şiddetini daha iyi belirleyebilmek için kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi diğer görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır. Bu hastaların değerlendirilmesinde MRG'nin rolü gün geçtikçe artmaktadır. Kardiyak MRG, *cine* sekansları ile kontrast madde enjeksiyonu yapmadan ventrikül hacimleri, ejeksiyon fraksiyonu ve segmental veya global hipokinezinin değerlendirilmesi de dahil olmak üzere objektif 3 boyutlu anatomik analiz sağlama kapasitesine sahiptir (92).

Kardiyak MRG fibrotik dokuyu belirlemek ve ölçmek için en güvenilir görüntüleme tekniğidir. Miyokarddaki fibrotik alan paramanyetik kontrast madde gadolinyumu tutar ve kontrast maddenin diğer bölgelerden temizlenirken fibrotik alanda kalması nedeniyle geç dönem kontrastlanma (*late gadolinium enhancement*, LGE) olarak görülür (93). Fibrozis görüntüleme için tercih edilen süre, fibrotik doku, normal miyokart ve kan havuzu arasındaki farkların maksimum olduğu kontrast

madde enjeksiyonundan sonraki 15-20. dakikadır. Bu yöntem miyokart fibrotik dokusunun in vivo değerlendirmesi için altın standarttır. Kardiyak MRG, 1 cm³ kadar küçük bir dokuda fibrozisi belirleyebilir; bu, diğer in vivo tekniklerden önemli ölçüde daha yüksek hassasiyet anlamına gelir ve histoloji ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Hem varlığı hem de LGE miktarı hastaların prognozunda önemli bir rol oynar. Son alışmalarda, LGE prevalansının yaş arttıkça arttığı (<10 yaş DMD hastalarında %17 iken, 15 yaş üstü hastalarda %59) ve LVEF'nin azalmasıyla birlikte arttığı gösterilmiştir (94).

Pek çok çalışma hem DMD hem de taşıyıcılarda miyokard fibrozisinin varlığını kanıtlamış, bunun kalp hastalığının erken ve güçlü bir tanısıl indeksi ve kardiyovasküler tedaviye erken başlanması için güvenilir bir gösterge olarak rolünü vurgulamıştır (95, 96). LGE, distrofinopatik KMP'li hastalarda tipik bir görünüme sahiptir. Hor ve ark., LGE'nin serbest duvar segmentlerinde septal segmentlere göre daha yaygın (%42,7'ye karşılık %5,3) olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, LGE'nin bazalde ve midventriküler olarak, anterolateral, inferolateral ve alt segmentlerde daha yaygın görüldüğü gösterilmiştir (94). Florian ve ark., DMD'de subepikardiyal ve intramural LGE'nin en sık görülen miyokardiyal tutulum şekli olduğunu göstermiştir [3]. LGE'nin transmural tutulumu ve bozulmuş LV sistolik fonksiyon (LVEF <%45) ilişkili bulunmuş ve advers kardiyak olaylar için bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (97). LGE'nin bu tipik paterninin mekanik stresin yoğunluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir (5, 94, 98).

Kardiyak MRG'nin klinik kullanımını kısıtlayan faktörler mevcuttur. Hareket kısıtlılığı ve kontraktürler nedeniyle rahat pozisyon alamayan hastalar için bu görüntüleme yöntemi uygun olmayabilir. Görüntü kalitesi hareketten etkilendiğinden taşikardi, aritmi, yüksek solunum hızı veya hareketsiz kalamayan hastalarda kullanımı sınırlı olabilir. Her ne kadar bu kısıtlamaların bir kısmı sedasyon veya anestezi ile aşılabilecek olsa da solunum ve kalp fonksiyonlarında bozulmalar olan bu hastalarda sedasyon kararı hasta özelinde fayda zarar dengesi gözetilerek verilmelidir. Ek olarak, bazı DMD hastalarında skolyoz tedavisinde kullanılan çubukların görüntüde bozulmaya yol açma potansiyeli dikkate alınmalıdır (71).



Şekil 4. 92 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek uyarlanmıştır. DMD'de kalp tutulumunun ilk belirtileri altı yaş civarında başlayabilir ve çoğunlukla DKMP şeklinde gelişerek, ilerleyen yaşlarda supraventriküler ve ventriküler aritmiler, son dönem kalp yetmezliği görülür. DKMP: dilate kardiyomiyopati, EKG: elektrokardiyogram, HKM: hipertrofik kardiyomiyopati

Serum Biyobelirteçleri:

Beyin natriüretik peptid (*brain natriuretic peptide*, BNP) ilk kez 1988 yılında natriüretik-diüretik, hipotansif ve düz kas gevşetici özelliklere sahip bir peptid olarak domuz beyin dokusunda tanımlandıktan(99) kısa süre sonra insanda BNP'nin kalp hormonu olarak üretilip kalpten salgılandığını bildirilmiştir (100). BNP, normal insanlarda ve sol ventriküler fonksiyon bozukluğu olan hastalarda esas olarak sol ventrikülden salgılanır; BNP salgılanması, sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun ciddiyeti ile orantılı olarak artar; bu, BNP'nin salgılanmasının esas olarak sol ventrikülün duvar gerilimi tarafından düzenlendiğini düşündürmektedir (101).

Kardiyak troponin, BNP ve NT-proBNP serum biyobelirteçler olarak DMD taraması için kullanımı açısından araştırılmış ancak rolleri tam olarak belirlenememiştir ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (102).

Kardiyak Etkilenmede Kullanılan Tedaviler:

Mevcut literatürde distrofinopatili hastalar için özgül farmakolojik tedavi kılavuzları üzerinde bir fikir birliği mevcut değildir; ancak kalp yetmezliği yönetimine ilişkin güncel rehberlere dayanarak önerilerde bulunmaktadır. Araştırmalarla yanıtlanmaya çalışılan ve kardiyologlar için en önemli sorular hangi ilaç veya ilaçların seçileceği ve ne zaman başlanacağıdır.

Distrofinopatili hastaların yaşam beklentisinin artmasıyla, başta dilate KMP olmak üzere geç dönem komplikasyonları daha yaygın hale gelmiştir. LVEF'deki düşüşe rağmen hastalar genellikle ergenlik yaşlarının ortalarına kadar asemptomatik kalır. Hastalar genellikle bulguların başlamasından sonraki 2-3 yıl içinde kalp yetmezliğinden kaybedildiğinden, tedavi ideal olarak bulgular başlamadan önce başlamalıdır (103).

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEİ) ve Anjiyotensin Reseptör Blokörleri (ARB)

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), yüksek tansiyon ve kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılan bir ilaç sınıfıdır, venöz ve arteriyel vazodilatördür, kan basıncının düşmesini sağlar ve kardiyak ön ve arka yükün azalması üzerinden etki gösterir; bu da ve kalbin oksijen ihtiyacının azalmasını sağlar (104). ACE inhibitörleri, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştüren ve bradikininini hidrolize eden, renin-anjiyotensin sisteminin bileşeni olan anjiyotensin dönüştürücü enzimin aktivitesini inhibe eder. Bu yolla, ACE inhibitörleri bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II oluşumunu azaltır ve bir peptid vazodilatör olan bradikinin düzeyini artırır. Bu kombinasyon kan basıncını düşürmede sinerjiktir (104).

Anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) AT1 reseptörüne bağlanan güçlü vazokonstriktör anjiyotensin II'yi seçici olarak bloke eder. ARB'ler, anjiyotensin II'nin reseptörüne bağlanmasını engelleyerek vazokonstriksiyonu ve aldosteron sekresyonunu azaltır, bu da sistemik kan basıncını düşürür. Ayrıca bradikinine (güçlü

bir vazodilatör) karşı vasküler yanıtı etkilemediklerinden ACE inhibitörlerinden farklı olarak öksürük veya anjiyoödeme neden olmazlar (104).

DMD'li hastalarda profilaktik ve terapötik müdahale, sırasıyla sistolik disfonksiyonun yokluğu veya varlığına göre isimlendirilir (105). 2018 DMD bakım rehberine göre, ACEI'ler veya ARB'ler DMD'li hastalarda DKMP'nin birinci basamak tedavisini oluşturur (5).

AHA 2017 rehberi ile yaşı ≥ 10 olan DMD'li erkek çocuklarda LVEF'nin azalması beklenmeden ACEI veya ARB başlanmasının düşünülmesini önermektedir (71). Korunmuş LVEF'li ($EF > 55\%$) DMD'li hastalarda profilaktik ACEI kullanımının temeli Duboc ve ark., tarafından yapılan perindopril ile erken tedavinin, 9,5-13 yaş arası çocuklarda belirgin sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun başlangıcını ve ilerlemesini geciktirdiğini gösterdikleri çalışmaya dayanmaktadır (106). Aynı çalışmanın izlem süresi uzatıldığı ve tüm hatsalara açık etiket olarak perindopril başlandığı devam çalışması ile perindopril'e erken başlanmasının bu hastalarda daha düşük mortalite ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (107).

2017 yılında Silva ve ark., LVEF'si korunmuş DMD'li hastalarda miyokardiyal fibrozun (MF) ilerlemesini yavaşlatmak için enalapril'in profilaktik kullanımını plasebo kontrolü ile karşılaştırmışlardır. Enalapril ve kontrol gruplarının her biri ortalama yaşları sırasıyla 11.1 ve 13.1 olan 21 hastada MF'yi değerlendirmek için 2 yıllık bir süre içinde iki kez kardiyak MRG yapılmış, enalapril grubunda MF'de (LV kütle yüzdesi olarak) 32,8'den 35,9'a hafif bir artış görülürken ($p=0,07$), plasebo grubunda 23,8'den 33,8'e anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0,001$). Tedavi edilmeyen hastalarda fibrotik dokuda %10'luk bir artış görülürken, enalapril ile tedavi edilenlerde bu oran %3,1 ($p=0,001$) olarak bulunmuştur. Çalışma ayrıca MF'li hastaların kardiyovasküler olay riskinin daha yüksek olduğunu belirlemiş ve bu bulgu da enalaprilin fibrozisi önleyici faydasını vurgulamıştır (98).

Renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu, LV'nin yeniden yapılanmasını sağlayabilir veya tersine çevirebilir; çok sayıda çalışma, ACEI'lerin kalp yetmezliği

semptomlarını iyileştirdiğini, hastaneye yatışları azalttığını, LV fonksiyonunu iyileştirdiğini ve semptomatik kalp yetmezliği olan yetişkinlerde sağkalımı arttırdığını göstermektedir (71).

ACE inhibitörleri ve ARB'lerin her ikisi de DMD ile ilişkili KMP'nin tedavisinde etkilidir. ARB'ler, zayıf ACEI toleransı durumunda alternatif bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Allen ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada hem lisinopril hem de losartanın LVEF'nin iyileştirilmesinde benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (108).

Beta Blokörler:

β -blokörler, kronik konjestif kalp yetmezliği olan yetişkinler için farmakolojik tedavinin önemli bir bileşenidir. Birçok randomize kontrollü çalışmada morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Etiyolojideki farklılıklara rağmen kalp yetmezliği gelişen bebeklerin ve çocukların nörohormonal eksenlerinde yetişkinlere benzer değişiklikler olduğu bilinmektedir (104). Günümüzde β -blokörlerin kalp yetmezliğinde fayda sağladığı mekanizma tam olarak anlaşılmamış olsa da önerilen birkaç mekanizma vardır:

(a) *β -adrenerjik reseptörlerin düzenlenmesi:* İlerlemiş kalp yetmezliğinde β -adrenerjik reseptörlerde downregülasyon meydana gelir ve bunun sonucunda kontraktilitede azalma, ventriküler dilatasyon ve apoptoz meydana gelir (109).

(b) *Katekolamin ile ilişkili miyosit toksisitesinden korunma:* Şiddetli kalp yetmezliğinde dolaşımdaki yüksek seviyedeki katekolaminler miyokard için toksiktir (110).

(c) *Antiaritmik etkiler:* β -blokörler ventriküler ektopik aktiviteyi baskılar (111).

(d) *Bradikardi*: Koroner kan akımı diyastolde sağlanır, taşikardi diyastol süresini kısalttığından kalp hızının yavaşlaması koroner kan akışını iyileştirebilir ve kalbin iş yükünü azaltarak miyokardın oksijen ihtiyacını azaltabilir (112).

(e) *Renin anjiyotensin inhibisyonu*: Mevcut ACEI tedavisine eklendiğinde, metoprolol tarafından β -blokajının dolaşımdaki renin ve anjiyotensin-II düzeylerini azalttığı, böylece renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonunu arttırdığı gösterilmiştir (112).

Kajimoto ve ark., tarafından yapılan ve düşük LVEF'li nöromusküler hastalıklarda tek başına ACEI'yi ACEI ve β -adrenerjik blokajla karşılaştıran çalışmada, kombinasyon tedavisinin LV fonksiyonunda tek başına ACEI'ye göre daha fazla iyileşme sağladığı bulunmuştur (113).

Ogata ve ark., tarafından yapılan bir çalışma ise DMD tedavi yanıtı, asemptomatik ve semptomatik azalmış LVEF'li hastaları karşılaştırılmış ve tedavinin semptomatik kalp yetmezliği öncesinde uygulandığı grupta 10 yıllık sağkalım oranı %72 iken, semptomatik kalp yetmezliği başlangıcından sonra tedavi edilenlerde bu oran %0 olarak sonuçlanmıştır (114).

Matsumura ve ark., β -adrenerjik blokajın hayatta kalmayı, kalp yetmezliğindeki kötüleşmeyi ve ciddi aritmi riskini azalttığını saptamışlardır. Hastaların çalışmaya dahil edildiğindeki ortalama kalp hızı ve ortalama kalp hızındaki azalma, LVEF'deki olumlu değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (115).

Bourke ve ark., tarafından kalp fonksiyonu korunmuş 85 DMD hastasında perindopril ve bisoprolol kullanılarak yapılan bir çalışmada, hastalar 3 yıl boyunca izlenmiş ve sonuç olarak aktif tedavi veya plasebo altında LVEF düşüşünde fark bulunmamıştır. Yazarlar tarafından, dahil edilen hastaların küçük yaşta olması (5-13) ve yoğun agresif steroid tedavisi rejimi uygulanmış olmasının bu sonuca katkıda bulunduğu düşünülmüştür (116).

Dittrich ve ark., tarafından DMD hastalarında (10-14 yaş arası) yapılan başka bir araştırmada, 21 hastaya metoprolol ve enalapril, 17 hastaya ise plasebo uygulanmıştır. İki yıl sonra, aktif tedavi alan 6 hastada ve plasebo kullanan 7 hastada LVSF'nin <28 olduğu saptanmıştır. Sonuçlar KMP'nin ilerlemesinin yavaşladığını göstermiş ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır, bu durum yazarlar tarafından örneklemin küçük olmasına bağlanmıştır (117).

Thomas ve ark., LV fonksiyonu normal ancak kalp hızı yüksek olan DMD'li erkek çocukların, kalp hızı açısından normalin alt çeyreğinde yer alan çocuklara göre KMP'ye ilerleme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Kalp yetmezliği başlangıcından önceki otonom fonksiyon bozukluğunun miyokardiyal fibrozisten önce olduğu düşünülmüştür; bu da tedaviye erken dönemde başlamanın önemini vurgulamıştır (79).

AHA'nın beta blokör kullanımı için güncel önerisi; LVEF azalması saptandığında β -adrenerjik blokajın kullanılması yönündedir. LVEF normal olan hastalarda başka bir endikasyon (örn. aritmi) olmadan, DKMP'nin başlamasını geciktirmek veya önlemek için tedavi olarak β -adrenerjik blokajın kullanılması şu aşamada önerilmemektedir (71).

Potasyum Tutucu Diüretikler (epleronon, spironolakton):

Potasyum tutucu diüretikler, distal nefron ve toplayıcı tübüldeki aldosterona duyarlı Na^+ kanallarını inhibe ederek distal nefron ve toplayıcı tübülde sodyumun yeniden emilimini engeller. Sodyum, klorür ve suyun atılımını arttıırırlar ve potasyum ve hidrojenin atılımını engellerler. Aldosteronun arteriyollerdeki düz kas üzerindeki etkisini bloke edebilirler. Spironolakton, böbreklerin distal tübüllerindeki reseptör bölgelerine bağlanmak için aldosteronla rekabet eden, potasyum tutucu bir diüretiktir (104). Aldosteron blokajının DMD'li hastalara fayda sağlayabileceğini gösteren kanıtlar birikmektedir. Mdx fareleri üzerinde yapılan bir araştırma, lisinopril ve spironolakton tedavisinin iskelet kası ve miyokart fonksiyonunu koruduğunu göstermiştir (118). ACEI/ARB tedavisi almakta olan DMD'li erkek çocuklar üzerinde

yapılan bir çalışmada, tedaviye eklenen eplerenon ile kalp fonksiyonlarının daha iyi korunduğu gösterilmiştir. Hiperkalemi, aldosteron blokajının bilinen bir yan etkisi olmasına rağmen bu çalışmada hiperkalemi vakası bildirilmemiştir (119). DMD'li erkek ve genç erkeklerde farklı aldosteron blokörlerini karşılaştırmak için güncel çalışmalar devam etmektedir. Bu sonuçlar umut verici olsa da uzun vadeli faydalarını doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

AHA'nın güncel önerisi; semptomatik LV sistolik disfonksiyonu olan erişkinlerde fayda sağladığına dair kanıtlar göz önüne alındığında, sistolik disfonksiyonu olan DMD/BMD'de bir aldosteron antagonistinin kullanılmasının değerlendirilmesinin mantıklı olacağı, LVEF korunmuş DMD-DKMP hastalarında miyokardiyal fibrozis kanıtı varlığında (örn. Kardiyak MRG'de LGE varlığı) bir aldosteron antagonistinin kullanılması düşünülebileceği yönündedir (71).

Diüretikler:

Diüretik ilaçlar, pediatrik kardiyoloji hastalarının bakımında en sık kullanılan ilaç sınıflarından birini oluşturur. Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon ve postoperatif sıvı yüklenmesini de içeren çok çeşitli endikasyonları vardır. Bu ilaç sınıfının ana işlevi idrar çıkışını artırarak plazma hacmini azaltmaktır. Hepsinin benzer bir işlevi olmasına rağmen, diüretikler böbreğin hangi bölgesine etki ettiklerine göre gruplandırılır. Pediatrik hastalar arasında en yaygın kullanılan diüretik, Henle kulpu üzerine etki eden furosemiddir. Furosemid tek bir ajan olarak veya kombinasyon halinde diğer diüretikler ile birlikte kullanılabilir (104).

Aritmi tedavisi:

Antiaritmik ilaçlar temelde miyositlerdeki aksiyon potansiyelini yaratan akımların üretilmesinden sorumlu olan iyon kanallarını etkiler. Bu iyon kanallarının aktivitesini değiştirerek, aksiyon potansiyeli üzerindeki etkiler aracılığıyla persistan aritmi riski azalır (104).

DMD hastaları atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ve ventriküler taşikardi gibi aritmiler açısından risk altındadır ve KMP ilerledikçe bu risk artar. DMD-dilate KMP'de aritmilerin ilaç ve cihazlarla yönetimi, DMD için özel bir öneri olmadığından uluslararası ritim kılavuzlarına dayanmaktadır. İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD: implantable cardioverter-defibrillator) seçilmiş hastalarda kabul görmüştür. Bu hastalarda kardiyak resenkronizasyon tedavisinin (CRT: cardiac resynchronization therapy) etkinliği, muhtemelen yaygın posterolateral fibrozisin varlığı nedeniyle zayıf görünmektedir (102).

Sınıf I, II veya IV antiaritmik ajanların periferik kas zayıflığını artırabileceği bilinmekle birlikte nöromusküler hastalıklarda antiaritmik ilaçların kullanımı NMD'si olmayan hastalarla aynıdır. Medikal veya cihazla tedavi kararı, eşlik eden iletim anormallikleri veya miyokardiyal fonksiyon bozukluğu dikkate alınarak, hastaya özgü klinik koşullara göre uyarlanmalıdır (120, 121).

Mekanik Sirkülatuar Destek ve Kalp Transplantasyonu:

Kalp transplantasyonu son dönem kalp yetmezliği için tek iyileştirici küratif tedavi seçeneğidir (70). İlerlemiş nöromusküler hastalıkları olan NMD'li bireyler, tipik olarak çoklu komorbiditelerinin (örn., solunum yetmezliği, disfaji, hareketsizlik) transplantasyonun yararlarını kabul edilemez şekilde sınırlaması, ameliyat risklerini artırması ve organ nakil olanaklarının sınırlı olması nedenleriyle genellikle kalp nakli için aday olarak değerlendirilmemektedir (122).

Kalp nakli için organ azlığı göz önünde bulundurulduğunda, musküler distrofiler de dahil olmak üzere son dönem kalp yetmezliği olan hastaların etkili bir şekilde tedavi edilmesi için sol ventriküler destek cihazları (LVAD: left ventricular assist device) gündeme gelmiştir (123, 124). Distrofinopatili hastalarda son tedavi olarak LVAD'lerin başarılı implantasyonu bildirilmiştir (125).

Kortikosteroid tedavisi:

Kortikosteroid tedavisi, DMD hastaları için mevcut standart tedavi olup, güncel kılavuzlar DMD'li erkek çocukların motor gelişimleri durduğunda veya azalmaya başladığında glukokortikosteroid prednizon veya deflazakortun kullanılmasını ve tedaviye yaşam boyunca devam edilmesini önermektedir (42). Steroide başlama yaşı hastalar arasında farklılık gösterir ancak 2 yaşından önce başlanmamalıdır, genellikle 4-5 yaş civarında başlanır (54).

Distrofinopatilerde kortikosteroidlerin kas ve kalp fonksiyonlarını iyileştirebileceğine dair kanıtlar mevcuttur (70). Bu konudaki en eski çalışmalardan birinde üç yıldan uzun bir süre boyunca deflazacort ile tedavi edilen DMD'li 21 hastada tedavi almayan DMD'li hastalarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük KMP insidansı (%5'e karşı %58) görülmüştür (126).

Markham ve ark., tarafından yapılan 2 farklı çalışmada, deflazakort veya prednizon ile tedavi edilen DMD'li hasta grubunda fraksiyonel kısalma, tedavi edilmemiş hastalara göre daha yüksek bulunmuş ve 4,5 yıllık izlem boyunca steroidlerle tedavi edilen 14 hastanın, steroid almayanlara göre daha az ventriküler dilatasyon ve sistolik fonksiyon bozukluğuna sahip olduğunu gösterilmiştir (127, 128).

Schram ve ark., tarafından yapılan ve DMD'li 86 hastayı içeren bir retrospektif çalışma, steroid alan DMD'li hastalarda, kardiyovasküler mortalitenin ve yeni KMP insidansının önemli ölçüde daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır; ancak bu çalışmada steroidlerle tedavi edilen DMD'li hastaların aynı zamanda ACEI'leri de steroid almayan hastalardan üç yıl önce almaya başlamaları nedeniyle sonuçların etkilenmiş olabileceği belirtilmiştir (129).

Kortikosteroidlerin DMD'de hastalık ilerlemesini hangi mekanizma ile geciktirdiği kesin olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte, kortikosteroidlerin DMD'li hastalarda insülin benzeri büyüme faktörlerini uyararak, sitokin üretimini azaltarak, lenfosit reaksiyonunu azaltarak, miyoblast proliferasyonunu arttırarak ve sinerjistik moleküllerin upregülasyonunu uyararak inflamasyonu azalttığı ve toplam kas kütlelerini ve gücünü arttırdığı öne sürülmüştür (54).

Diğer tedaviler:

Gen hedefli tedavilerin çoğu halen araştırılmaktadır ve etkinliklerinin değerlendirilmesi temel olarak iskelet miyositlerinde artan distrofin ekspresyonuna ve miyopati ilerlemesinin yavaşlamasına dayanmaktadır. Bu tedavilerin, iskelet kası hücrelerinde ve kardiyomiyositlerde distrofin ekspresyonunu eşit şekilde artırıp artıramayacağı, kalbe rutin olarak biyopsi yapılamadığından hala belirsizdir (102).

Kas fonksiyonundaki izole iyileşmenin zayıf kalp üzerindeki iş yükünün artmasına yol açarak KMP'nin ilerlemesini hızlandırabileceği önemli bir endişe kaynağıdır. Mikro-distrofin genlerini kullanan gen terapilerinin kalp fonksiyonuna faydası olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Preklinik çalışmalarda, kardiyomiyositlerde güçlü bir mikro-distrofin ekspresyonu kanıtlanmıştır, ancak gereken yüksek doz, önemli yan etkilere neden olabilir ve *wild* tip distrofin yerine mikro-distrofinin varlığı, BMD'de olduğu gibi KMP gelişmesine yol açabilir. Bu tedavilerin kalp üzerindeki uzun vadeli etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (102).

Ekzon atlama (*exon skipping*), haberci RNA (*messenger*, mRNA) seviyesinde çerçeve kayması mutasyonları atlamayı hedefleyen özgül sentetik antisens oligonükleotid vektörünün kullanılmasını içerir. Bu ajanlar ile doğru okuma çerçevesinin oluşturulması ve fonksiyonel mikro veya mini distrofinlerin üretilmesi hedeflenmektedir (130). Önemli bir nokta bu distrofinlerin hala anormal proteinler olduğunun ve tedavi edilen hastalarda fonksiyonel distrofin ekspresyonunun normal seviyelerin yaklaşık %0,3'ü olduğunun hatırlanmasıdır. Bu tedaviler küratif değildir. DMD geninde mutasyonların meydana geldiği en yaygın bölgeler ekzon 45-55 arasındadır ve ekzon 50'nin delesyonu en sık görülendir. Klinik olarak kullanımı onaylanmış 4 ekzon atlama terapisi bulunmaktadır: eteplirsen (ekzon 51), casimersen (ekzon 45), golodirsen (ekzon 53) ve viltolarsen (ekzon 53). DMD hastalarının yaklaşık %30'unda bu ilaçlardan biriyle tedaviye uygun mutasyonlar vardır. Her ne kadar iskelet kası fonksiyonuna ilişkin ilk veriler bu tedaviler için cesaret verici olsa da kardiyak faydaları henüz açık değildir (131).

Nonsense mutasyon baskılanması, DMD hastalarının %15 kadarında etkili olabilir. Prematür stop kodonlarıyla sonuçlanan DMD mutasyonları varlığında, translasyonel okumayı indükleyen ilaçlar olarak da bilinen nonsense baskılayıcılar kullanılarak bu stop kodonun bypass edilmesi ve fonksiyonel distrofin üretilmesi hedeflenmektedir (130). Bu amaçla üretilen iki ilaç ataluren (şu anda ülkemizde DMD hastalarında kullanılabilmektedir) ve aminoglikozit G418'dir. Ataluren, release faktör aktivitesini inhibe ederek ve dolayısıyla bir durdurma kodonuyla karşılaşıldığında translasyonun sonlanmasını önleyerek etki eder. Buna karşılık, G418, ribozoma sıkı bir şekilde bağlanır ve prematür stop kodon ile fonksiyonel near-cognate tRNA'nın yanlış eşleşmesini artırır, bu durum stop kodonundan sonra da translasyonun devam etmesiyle sonuçlanır (132). Bu ilaçların uzun vadeli kardiyovasküler etkileri henüz keşfedilmemiştir. Ancak kullanımları yaygınlaştıkça daha fazla veri elde edilebilecektir (132).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Özellikleri

1 Ocak 2017 ile 1 Haziran 2024 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalına başvuran ve Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı tarafından izlenen, 18 yaşın altındaki Duchenne ve Becker musküler distrofili hastaların verileri Nucleus veri sistemindeki bilgiler kullanılarak toplanmıştır. Bilgiler toplandığı sırada 18 yaşını doldurmuş olan bireyler, izlemiden çıkmış olanlar ve bilim dallarından yalnızca birinde izlenmiş olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmada hastaların seri görüntülemeleri incelenerek kardiyak işlev kaybının zamanlamasının belirlenmesi ve doğal seyrin ortaya konması hedeflenmiştir, ancak kayıtlar incelendiğinde veri kaybı oranının yüksek olduğu görülmüş ve bu hedefe ulaşılamayacağından kesitsel bir inceleme ile veri kaybının en aza indirgenmesi uygun bulunmuştur.

3.2. Kullanılan Görüntüleme ve Laboratuvar Teknikleri

Ekokardiyografik ölçümler Philips Healthcare EPIQ CVx (Philips Medical Systems, Andover, MA) cihazı ile Philips S9-2 (PureWave sector array transducer) prob kullanılarak yapılmıştır. Kardiyak MRG Philips Achieva 1,5 Tesla cihazı ile yapılmıştır. Hastaların tekrarlayan ölçümleri incelenerek sol ventrikül fonksiyonlarının bozulduğu yaş belirlenmiştir. Hastaların sistemde bulunan son EKO ve EKG incelemelerinin verileri değerlendirilerek istatistiksel analiz yapılmıştır.

Elektrokardiyografik değerlendirme CardiMax FX8322 (Fukuda Denshi, Tokyo, Japan) cihazı ile 25 mm/s hızında ve 10 mm/mV amplitütte elde edilen 12 derivasyonlu kayıt ile yapılmıştır. Kalp hızı, ritim, aks, PR mesafesi, QRS kompleksi, ST segmenti ve T dalgası 176 nolu kaynakta yer alan yaşa göre değerler referans alınarak değerlendirilmiştir (133).

Holter EKG monitörizasyonu kayıtlarından elde edilen kalp hızı değişkenliğine ait veriler (SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50) kaydedilmiştir.

Polisomnografi (PSG) kayıtları Respironics Alice 6 polisomnografi cihazı ile elektroensefalogram (EEG) (parietal oksipital), elektromiyogram (EMG) (tibialis anterior ve submandibular), (açık hali)), EOG (sağ-sol göz), EKG, solunum eforu (toraks ve abdomen), hava akımı, oksijen satürasyonu, EtCO₂, horlama ve yatış pozisyonu 451.0 dakikalık PSG kaydı video-monitör ve teknisyen eşliğinde yapılmış ve kayıtlar 2018 AASM çocuk ölçütlerine göre değerlendirilmiştir.

Bilişsel değerlendirmeler WISC-R ile Pediatrik Nöroloji Bilim Dalında, uzman psikolog tarafından yapılmıştır.

Fonksiyonel kas değerlendirmeleri Hacettepe Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesinde, uzman fizyoterapistler tarafından yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Hazırlanan veri formundan elde edilen veriler “IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla oluşturulan veritabanına kaydedilmiş ve analiz edilmiştir.

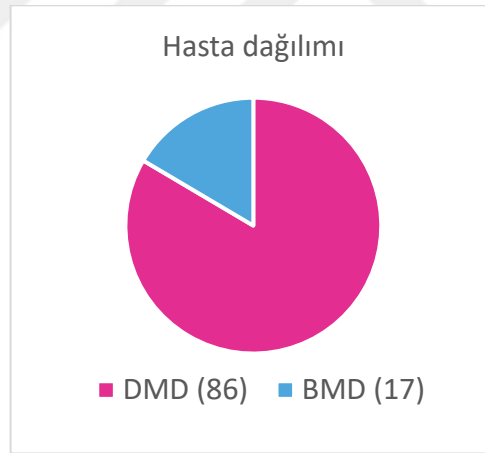
Verilerin değerlendirilmesinde nitel veriler için frekansları ve yüzdeleri verilirken nicel veriler için normal dağılım gösterenlerde tanımlayıcı istatistiksel methodlardan aritmetik ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyenlerde medyan ve birinci çeyreklik ve üçüncü çeyreklik değerler sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluk durumunun incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerinden yararlanılmıştır. Sayısal değişkenler arası ilişkinin (korelasyon) yönü ve büyüklüğünün belirlenmesi amacıyla parametrik olmayan yöntemlerden Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Kategorik verilerin karşılaştırmasında, Ki kare testi veya Fisher exact test kullanılırken, nicel verilerin karşılaştırılmasında iki gruptan oluşuyorsa normal dağılım gösterenlerde student t test, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Üç gruptan oluşuyorsa normal dağılım gösterenlerde one-way Anova testi uygulanmıştır. Tüm istatistiksel hesaplamalar, %95 güven aralığında, $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

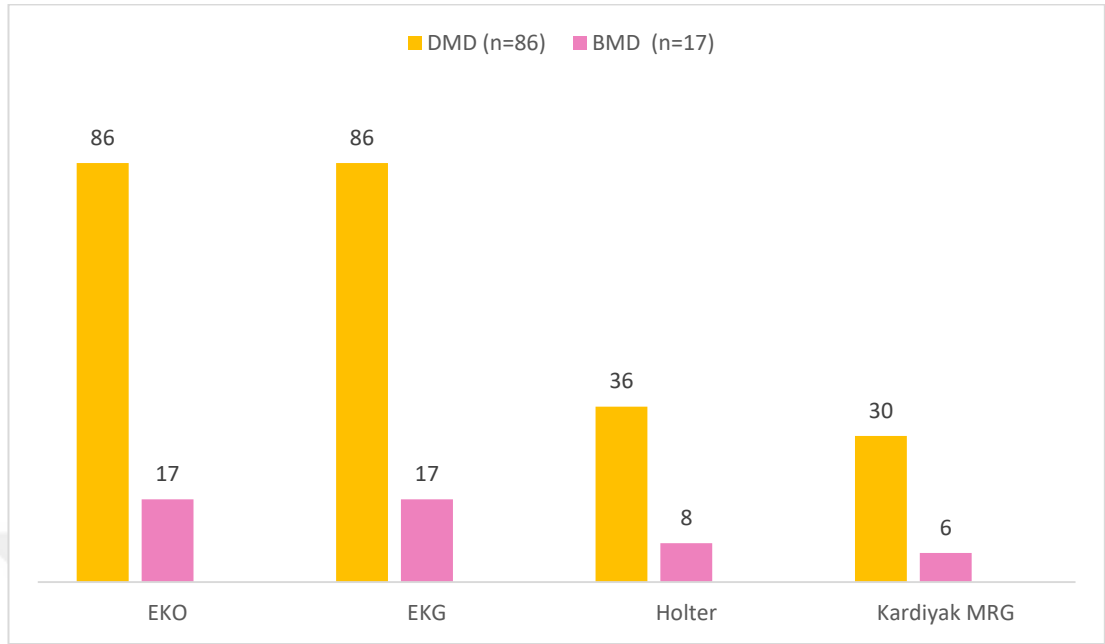


4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Kardiyoloji ve Pediatrik Nöroloji Bilim Dallarında ‘Duchenne musküler distrofi ve Becker musküler distrofi’ tanıları ile, halen izlenmekte olan 122 hasta ile ilgili veriler değerlendirildi. On üç, 22, 25, 34, 35, 51, 55, 66, 72, 91, 102 numaralı hastalar (11 hasta) veri toplama tarihlerimizden önce pediatrik yaş grubundan çıkmaları nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Yirmi dört, 48, 56, 70, 73, 106, 108, 121 (8 hasta) rutin izlemlerine devam etmemeleri nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya 86 DMD ve 17 BMD’li erkek çocuk dahil edildi (Şekil 5). Taşıyıcılar ve semptomatik kız taşıyıcılar çalışmada temsil edilmedi. Gruplar arasındaki yaş, ambulasyon, LV işlevinde bozulma durumu, EKO’da EF düşüklüğü belirlenme yaşı, ataluren kullanma durumu, ACEI/ARB kullanımı ve enapril başlangıç yaşı açısından karşılaştırma sonuçları **Tablo 1’de** sunulmuştur.



Şekil 5. Çalışmaya dahil edilen distrofinopatili hastaların dağılımı (DMD: Duchenne musküler distrofi, BMD: Becker musküler distrofi)



Şekil 6. DMD ve BMD hastalarının görüntüleme yöntemlerine göre sayı dağılımı sunulmuştur.

Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p=0,011$). Beklendiği üzere, BMD hastalarının yaşları DMD hastalarına oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti.

Çalışmaya alınan 86 DMD hastasının ortalama yaşı 12,2 yıl ortanca yaşı 13 yıl (3-18 yıl), 17 BMD hastasının ortalama yaşı 15,2 yıl ortanca yaşı 17 yıl (8-18 yıl) idi. **(Tablo 1).**

Gruplar arasında ambulasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p=0,001$). BMD hastalarının ambulasyon oranı DMD hastalarına oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti.

DMD grubunda 37 hasta non-ambulator (yaş ortalaması: 16 yıl, ortanca:17 yıl), 49'u ambulator (yaş ortalaması:10 yıl, ortanca:10 yıl) dönemdedi. Non-ambulator dönemdeki hastalar değerlendirildiğinde; ambulasyonun kaybedilme yaşı ortalama:10,45 yıl ve ortancası:10 yıl (7-14 yıl) idi. Hastalardan 1'inin ambulasyonu kaybettiği yaşa dair veriye sistemden ulaşamadı. Bir hastanın hiç yürüyemediği görüldü. BMD hastalarının tamamında ambulasyon korunmuştu.

Diğer özellikler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 1. DMD ve BMD hasta gruplarının karşılaştırılması.

		DMD (n=86)		BMD (n=17)		P değeri
		n	%	n	%	
Yaş, Q ₂ (Q ₁ -Q ₃)		13,0(9,0-16,0)		17,0(12,0-18,0)		0,011
Ambulasyon	Yok	37	43	-		0,001
	Var	49	57	17	100	
LV işlevi bozulma	Yok	65	76,5	9	52,9	0,072
	Var	20	23,5	8	47,1	
EKO'da EF düşüklüğü belirlenme yaşı, Q ₂ (Q ₁ -Q ₃)		14,0(12,0-16,0)		16,0(16,0-18,0)		0,072
Ataluren durumu	Yok	55	82,1	-		-
	Var	12	17,9	-		
ACEİ/ARB	Yok	37	43	11	68,8	0,058
	Var	49	57	5	31,3	
Enapril başlangıç yaşı, Q ₂ (Q ₁ -Q ₃)		12,0(10,0-14,0)		13,0(13,0-17,0)		0,092

DMD hastaları yaşa göre 4 gruba ayrıldı. Bu 4 yaş grubuna ait EKO'da sol ventrikül işlev bozukluğu durumu verileri **Tablo 2'de** sunulmuştur.

Tablo 2. DMD hastalarının yaşa göre EKO'da sol ventrikül işlev bozukluğu durumu.

DMD Grubu		Yaş grubu							
		0-6 yaş		6-10 yaş		10-14 yaş		14-18 yaş	
		n=17	%	n=17	%	n=25	%	n=27	%
Sol ventrikül disfonksiyonu	Var	0	-	2	11,8	4	16	14	51,8
	Yok	17	100	15	88,2	21	84	13	48,1

DMD hastalarının yaş gruplarına göre EKG bulguları verileri **Tablo 3'te** sunulmuştur.

Tablo 3. DMD hastalarının yaşa göre EKG bulguları.

DMD Grubu		Yaş grubu							
		0-6 yıl		6-10 yıl		10-14 yıl		14-18 yıl	
		n=13	%	n=17	%	n=25	%	n=27	%
EKG bulgusu	Sağ derivasyonlarda artmış voltaj bulgusu	0	-	1	0,6	2	8	5	18,5
	Sağ derivasyonlarda artmış iletim süresi	0	-	2	0,12	2	8	9	0,33
	Sol derivasyonlarda artmış voltaj bulgusu	0	-	5	0,3	4	16	2	0,7
	Sol derivasyonlarda artmış iletim süresi	0	-	0	-	0	-	1	0,4
	ST segmentte anormallik	0	-	0	-	1	4	2	0,7

26 hastanın BNP düzeyleri mevcuttu, bunlardan yalnızca eksitus olan 1 hastada BNP düzeyinin yüksek (1.474-9.900 pg/mL) (Normal:0-100 pg/mL) olduğu görüldü, diğerleri normal aralıktaydı. Sol ventrikül fonksiyonları bozuk olan hastalarda dahi BNP düzeyinin normal sınırlarda olduğu gözlemlendi. Orta-ağır düzeyde noktürnal hipoventilasyonu olan ve MV önerilen hastalar BiPAP kullanan ve kullanmayanlar olarak gruplandığında, MV kullanmayan hastaların (n=3) BNP düzeylerinin ortalaması 33 pg/mL (Normal:0-100 pg/mL), MV kullanan hastaların (n=5) BNP düzeylerinin ortalaması 7 pg/mL (Normal:0-100 pg/mL) olduğu görüldü. Gruplardaki hasta sayılarının düşük olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamadı.

DMD hastalarının yaş gruplarına göre ambulasyon durumları **Tablo 4'te** sunulmuştur.

Tablo 4. DMD hastalarının yaşa göre ambulasyon durumları.

DMD Grubu		Yaş grubu							
		0-6 yaş		6-10 yaş		10-14 yaş		14-18 yaş	
		n=17	%	n=17	%	n=25	%	n=27	%
Ambulasyon durumu	Var	17	100	15	88,2	12	48	5	18,6
	Yok	0	-	2	11,8	13	52	22	81,4

DMD grubu hastalarının ambulasyon durumuna göre EKG'de PR, QRS süreleri ve QTc değerleri açısından karşılaştırma sonuçları **Tablo 5'te** sunulmuştur. Gruplar arasında QRS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,004$). Ambulasyon devam eden hastalarda QRS ambulasyon olmayanlara-oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü. Diğer sonuçlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

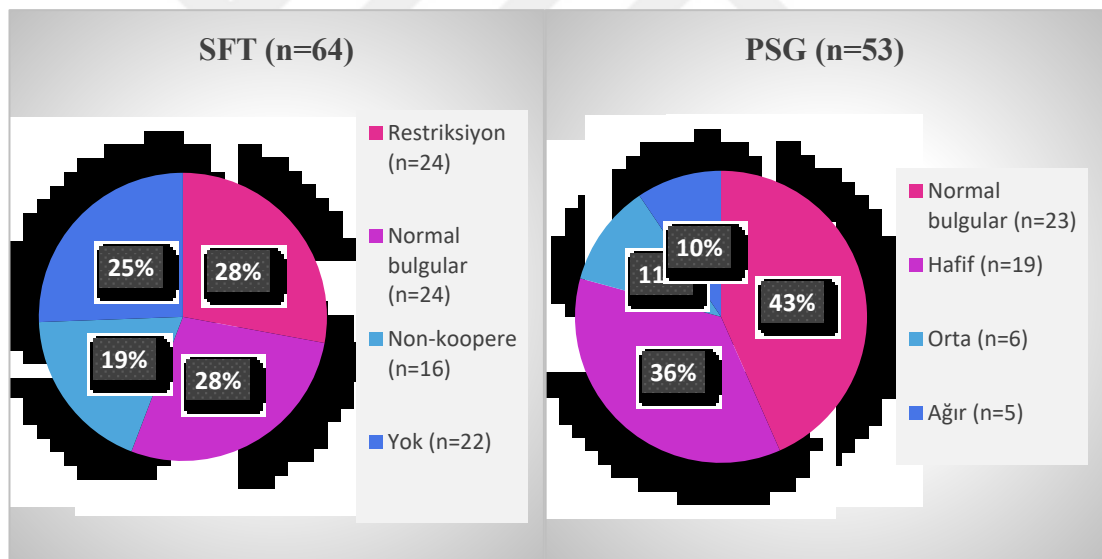
Tablo 5. DMD grubu hastalarının ambulasyon durumuna göre EKG'de PR, QRS süreleri ve QTc değerleri karşılaştırma sonuçları.

DMD Grubu	Ambulasyon Durumu		p
	Yok(n:37)	Var(n:49)	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
PR süresi (msn)	112,66±12,05	114,14±11,20	0,574
QRS süresi (msn)	83,74±8,59	77,77±8,90	0,004
QTc süresi (msn)	417,54±19,49	418,84±16,47	0,751

DMD grubu hastalarının LV işlevlerinde bozulma durumuna göre EKG’de PR, QRS süresi ve QTc değerleri açısından karşılaştırma sonuçları **Tablo 6**’da sunulmuştur. Gruplar arasında QRS süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı-($p=0,004$). LV işlevleri bozulan hastalarda QRS süresi, bozulmayan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Diğer sonuçlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 6. DMD grubu hastalarının LV işlevlerinde bozulma durumuna göre EKG’de PR, QRS süresi ve QTc değerlerinin karşılaştırma sonuçları

DMD Grubu	LV işlevi Bozulma Durumu		p
	Yok (n:65)	Var (n:20)	
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
PR süresi (msn)	113,14 $\pm$ 10,75	114,40 $\pm$ 14,07	0,678
QRS süresi (msn)	78,60 $\pm$ 8,26	85,20 $\pm$ 10,21	0,005
QTc süresi (msn)	418,04 $\pm$ 16,34	418,80 $\pm$ 22,22	0,871



Şekil 7. DMD hastalarının SFT ve PSG tetkikleri uygulanma sayıları ve sonuç dağılımı şekilde sunulmuştur.

DMD grubu hastalarının SFT’de restriksiyon durumuna göre EKG’de PR, QRS süresi ve QTc değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 7**).

Tablo 7. DMD grubu hastalarının SFT’de restriksiyon durumuna göre EKG’de PR, QRS süresi ve QTc değerleri karşılaştırma sonuçları.

DMD Grubu	SFTde restriksiyon		p
	Var(n:24)	Yok(n:24)	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
PR süresi (msn)	112,67±9,76	113,74±10,95	0,7244
QRS süresi (msn)	83,92±8,76	83,87±7,66	0,984
QTc süresi (msn)	416,00±17,93	417,17±20,61	0,836

DMD grubu hastaları, PSG-noktürnal hipoventilasyon sendromu durumuna göre EKG’de PR, QRS süresi ve QTc değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 8**).

Tablo 8. DMD grubu hastalarının PSG-Noktürnal hipoventilasyon sendromu durumuna göre EKG’de PR, QRS süresi ve QTc değerleri karşılaştırma sonuçları.

DMD Grubu	PSG-Noktürnal Hipoventilasyon Sendromu		p
	Var	Normal	
	Ortalama±SS	Ortalama ±SS	
PR süresi (msn)	114,24±10,32	113,50±15,24	0,854
QRS süresi (msn)	80,61±8,34	85,40±9,62	0,120
QTc süresi (msn)	414,66±15,54	418,50±18,72	0,504

DMD Grubu Hastalarının Sol Ventrikül İşlevleri Bozulma Durumuna Göre EKG bulgularının dağılımı **Tablo 9’da** sunulmuştur.

Tablo 9. DMD grubu hastalarının sol ventrikül işlevleri bozulma durumuna göre EKG bulgularının dağılımı.

DMD Grubu		Sol Ventrikül İşlevi Bozulma Durumu			
		Yok(n=66)		Var(n=20)	
		n	%	n	%
EKG bulgusu	Sağ derivasyonlarda artmış voltaj bulgusu	2	3	4	20
	Sağ derivasyonlarda artmış iletim süresi	5	8	9	45
	Sol derivasyonlarda artmış voltaj bulgusu	10	15	2	10
	Sol derivasyonlarda artmış iletim süresi	0	-	1	5
	ST segmentte anormallik	10	15,2	1	2

DMD tanısıyla izlenmekte olan 86 hastanın 64'ünün SFT'si sistemde mevcuttu, 22 hastaya SFT yapılmamıştı. DMD tanısıyla izlenmekte olan 86 hastanın 53'ünün polisomnografi sonucu sistemde mevcuttu. SFT yapılmayan hastalardan 14'ü 6 yaşın altındaydı. Polisomnografi yapılmayan hastalardan 22'si 10 yaşın altındaydı ve 25'i ambulator dönemdeydi. SFT yapılan hastalardan 16'sı teste uyum sağlayamadığı için test sonuçları değerlendirmeye katılmadı. Yirmi dört hastanın SFT sonucu normal aralıktaydı, bu hastaların yaş ortalaması 13'tü. SFT bulguları normal aralıkta saptanan 24 hastadan 2'sinde polisomnografi incelemesinde orta-ağır noktürnal hipoventilasyon bulguları saptanmıştı ve bu hastalar mekanik ventilatör desteği almaktaydı. Yirmi dört hastanın SFT sonucu restriksiyon ile uyumluydu, 4 hastada aynı zamanda obstrüktif bulgular mevcuttu, SFT'de anormal bulgu saptanan hastaların yaş ortalaması 16'ydı. SFT'de anormal bulgu saptanan hastaların polisomnografi incelemelerinde 5 hastada orta-ağır düzeyde noktürnal hipoventilasyon saptanmış ve 3 hastaya BiPAP desteğine başlanmıştı. SFT'ye uyum sağlayamayan hastaların yaş ortalaması 12,5 olup bu hastalardan 3'ünde orta-ağır noktürnal hipoventilasyon bulguları saptanmıştı ve bu hastalar mekanik ventilatör desteği almaktaydı. Teste uyum sağlayamayan hastaların psikometrik değerlendirme sonuçları irdelendiğinde (n=9) 1 hastanın normal zeka puanına ve 2 hastanın sınırda zeka puanına sahip olduğu, 2 hastanın donuk zeka aralığında olduğu, 2 hastanın hafif, 1 hastanın orta ve 1 hastanın ağır zihinsel yetersizliğe sahip olduğu görüldü. Normal zeka puanına sahip olan hastanın test yapıldığında 5 yaşında olduğu görüldü.

DMD grubu hastalarının SFT'de Restriksiyon durumuna göre EKG bulgularının dağılımı **Tablo 10'da** sunulmuştur.

Tablo 10. DMD grubu hastalarının SFT’de restriksiyon durumuna göre EKG bulgularının dağılımı.

DMD Grubu		SFT’de Restriksiyon			
		Yok(n=24)		Var(n=24)	
		n	%	n	%
EKG bulgusu	Sağ derivasyonlarda artmış voltaj bulgusu	3	12,5	3	12,5
	Sağ derivasyonlarda artmış iletim süresi	3	12,5	7	30
	Sol derivasyonlarda artmış voltaj bulgusu	1	4	2	8
	Sol derivasyonlarda artmış iletim süresi	0	-	0	-
	ST segmentte anormallik	1		1	

DMD grubu hastalarının PSG-noktürnal hipoventilasyon durumuna göre EKG bulgularının dağılımı **Tablo 11’de** sunulmuştur.

Tablo 11. DMD grubu hastalarının PSG-Noktürnal hipoventilasyon durumuna EKG bulgularının dağılımı.

DMD Grubu		Noktürnal Hipoventilasyon Durumu			
		Yok(n=42)		Var(n=11)	
		n	%	n	%
EKG bulgusu	Sağ derivasyonlarda artmış voltaj bulgusu	4	9,5	2	18
	Sağ derivasyonlarda artmış iletim süresi	9	21	3	27
	Sol derivasyonlarda artmış voltaj bulgusu	6	14	1	9
	Sol derivasyonlarda artmış iletim süresi	0	-	0	-
	ST segmentte anormallik	1	2,5	1	9

DMD grubu hastaları, SFT’de restriksiyon durumuna göre LVEDD, LVEDS, Z skorları, EF ve SF değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 12**).

Tablo 12. DMD grubu hastalarının SFT’de restriksiyon durumuna göre LVEDD, LVEDS, Z skorları, EF ve SF değerleri karşılaştırma sonuçları.

DMD Grubu	SFT’de restriksiyon durumu		p
	Var(n=24)	Normal(n=24)	p
LVEDD (mm)	40,92±6,99	40,12±6,55	0,688
Z Skoru(EDV)	-0,74±1,89	-0,56±1,91	0,748
LVEDS (mm)	26,95(21,70-31,55)	24,40(22,10-27,40)	0,448
Z Skoru(ESV)	-0,19(-1,53- 1,11)	-0,46(-1,46- 0,40)	0,629
EF (%)	61,83±9,96	65,13±7,89	0,216
SF (%)	33±7	35±6	0,303

DMD grubu hastaları, PSG-noktürnal hipovekilasyon durumuna göre LVEDD, LVEDS, Z skorları, EF ve SF değeri açıısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 13**).

Tablo 13. DMD grubu hastalarının PSG-noktürnal hipovekilasyon durumuna göre LVEDD, LVEDS, Z skorları, EF ve SF değeri karşılaştırma sonuçları.

DMD grubu	Noktürnal Hipovekilasyon Durumu		p
	Yok(n=42)	Var(n=11)	
LVEDD (mm):	39,00±6,13	39,20±8,95	0,933
Z Skoru(EDV)	-0,62±1,64	-1,49±2,46	0,186
LVEDS (mm):	25,32±6,06	27,35±8,29	0,388
Z Skoru(ESV)	-0,35±1,76	-0,20±2,49	0,824
EF (%)	65,87±8,79	59,10±9,57	0,038
SF (%)	34(32-39)	28(26-36)	0,062

DMD grubu hastaları, deltakortril başlama yaşına göre, yaş, ambulasyon bozulduğu yaş, EKO’da EF düşüklüğü belirlenme yaş, LVEDD, LVEDS, Z skorları, EF ve SF değeri açıısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 14**).

Tablo 14. DMD grubu hastalarının kortikosteroid başlama yaşına göre yaş, ambulasyonun bozulduğu yaş, EKO'da EF düşüklüğü belirlenme yaşı, LVEDD, LVEDS, Z skorları, EF % ve SF% değerleri karşılaştırma sonuçları

DMD grubu	Kortikosteroid Başlama Yaşı		p
	≤6 yaş (n=62)	>6 yaş(n=13)	
Yaş (yıl)	12,68±3,94	14,23±2,86	0,183
Ambulasyonun bozulduğu yaş (yıl)	10,76±1,83	9,57±1,27	0,116
EKO'da EF düşüklüğü belirlenme yaşı (yıl)	13,80±2,57	14,25±2,36	0,756
LVEDD (mm)	39,21±7,01	38,80±5,51	0,851
Z Skoru (EDV)	-0,58±1,82	-0,93±1,76	0,547
LVEDS (mm)	23,70(20,85-28,55)	24,10(21,40-28,15)	0,822
Z Skoru (ESV)	-0,43(-1,53 - 0,65)	-0,56(-1,75 - 0,37)	0,629
EF (%)	65,44±9,48	65,00±7,66	0,880
SF (%)	36±7	35±6	0,919

DMD hastaları, kortikosteroid başlama yaşına göre LV işlevlerinde bozulma durumu açısından değerlendirildiğinde, kortikosteroid başlama yaşı 6 yaş ve altı olanlarda LV işlevlerinde bozulma oranının %22,2 ve EKO'da bozulmanın belirlenme yaşı ortalamasının 13,8 (10-17) yıl; 6 yaş üzerindeki hastalarda bu oranın %30,7 olduğu ve bozulmanın belirlenme yaşı ortalamasının 14,2 (11-16) yıl olduğu saptandı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (**Tablo 15**).

Tablo 15. DMD grubu hastalarının kortikosteroid başlama yaşına göre LV işlevlerinde bozulma durumunun karşılaştırılması

DMD Grubu		Kortikosteroid Başlama Yaşı				p
		≤6 yaş (n=63)		>6 yaş (n=13)		
		n	%	n	%	
Sol Ventrikül işlevlerinde bozulma	Yok	48	77,8%	9	69,3%	0,57
	Var	14	22,2%	4	30,7%	

Distrofin gen analizi sonucu 81 hastada mevcuttu. Dört hastada mevcut genetik incelemelerde patolojik bulgu rastlanmamış ancak kas biyopsisi ile tanı konulmuştu. Bir hastanın genetik ve kas biyopsisi sonuçlarına ulaşamadı. Hasta uzun süre izlemsiz kalmış ve tekrar izleme girdikten kısa süre sonra kaybedilmişti (İndex=74 numaralı hasta). Hastalardan 54'ünün delesyon tipinde, 18 hastanın non-sense, 6 hastanın duplikasyon tipinde mutasyonu mevcuttu. Bir hastanın ekzon 58'de yer alan Alu insersiyonuna sahip olduğu gözlemlendi. Bu hastanın ambulasyonu 8 yaşında kaybettiği, şu anda 10.5 yaşında olan hastanın ekokardiyografi incelemesinin normal olduğu,

ambulasyonu kaybettiği dönemdeki EKG’de biventriküler hipertrofi ve inkomplet sağ dal bloğu paterni olduğu ve PQ/QT oranının korunduğu ancak bu bulguların ilerleyen EKG’lerde kaybolduğu, Holter EKG incelemesi yapılmadığı, SFT’ye uyum sağlayamadığı, PSG’de nokturnal hipovekilasyona sahip olmadığı, kardiyak MRG incelemesi yapılmadığı görüldü. Bir hastanın ise DMD *promoter* bölgesinde mutasyonu olduğu, bu hastanın ağır zihinsel yetersizliğe sahip olduğu ve eşlik eden otizm spektrum bozukluğu tanısıyla izlendiği, 18 yaşında olan hastanın kardiyak incelemelerinde; EKO bulgularının normal saptandığı, holter EKG incelemesinde anormal bulgu saptanmadığı, EKG’sinde PR mesafesi kısa, PQ/QT oranı azalmış ve Q dalgasının bulunduğu, kardiyak MRG incelemesi yapılmadığı, SFT ve PSG incelemelerinin hasta uyumsuzluğu nedeniyle yapılamadığı görüldü.

Hastalar genetik mutasyonlarına göre 4 gruba ayrıldı: Grup 0: nonsense mutasyonlar (n=18), grup 1: ekzon 1-10 arasında mutasyon (n=6), grup 2: ekzon 40-55 arasında mutasyon (n=43); geniş mutasyonlar (>10 ekzon delesyonu/duplikasyonu) ve gruplamaya uymayan hastalar (ekzona göre gruplandırıldığında her grupta tek hasta olması nedeniyle) ayrı bir grup olarak (grup 4) ele alındı (diğerleri, n=14).

Non-sense mutasyon belirlenen 18 hastadan 12’si ataluren kullanmaktaydı. Ataluren kullanmayan 2 hastaya yaşları nedeniyle başlanmamıştı (<6 yaş). Hastaların 4’ü nonambulator (yaş ortalaması 15 yıl, ortanca:13 yıl), 14’ü ambulator (yaş ortalaması 11 yıl, ortanca:13 yıl) olduğu belirlendi. Bu genotipte ve 3’ü ataluren kullanmakta olan 4 hastanın sol ventrikül fonksiyonları bozulmuştu; fonksiyonlardaki bozukluk ortalama yaş 14,5 yıl (12-18 yıl)’da belirlenmişti. Sol ventrikül fonksiyonlarının bozulma yaşı ortalaması 13,8 yıl, ortancası 14 yıl idi (CI:11-18). Hastanın bu dönemde sol ventrikül işlevleri bozulmuş ancak sonrasında düzelmişti. 10 yaşın üzerinde olan 11 hastadan 9’u ACE/ARB kullanıyordu. MRA, BB, diüretik kullanan yoktu. Sol ventrikül işlev bozukluğu olanların durumu hafif bozukluk kategorisindeydi (Kardiyak MRG’de EF>%40) ve EKO’da normal bulgular saptanmıştı. İki hasta (yaşları 17 ve 18 yıl) orta-ağır düzeyde nokturnal hipovekilasyon bulguları nedeniyle MV kullanıyordu. İkisinin de sol ventrikül işlevleri bozuktu. Holter EKG takibi yapılan 6 hastada aritmi saptanmadığı görüldü.

Hastalardan 9'una psikometrik değerlendirme yapılmıştı: 4'ü normal aralıkta, 1'i sınır zeka puanına sahip, 1'i hafif ve 2'si orta düzeyde zihinsel yetersizlik grubundaydı.

Hastaların büyük çoğunluğu (n=43) ekzon 45-55 arasında delesyon tipinde mutasyona sahipti. Bu hasta grubu mutasyon yoğunluğu olan bölgeye göre alt gruplara ayrılarak tekrar incelendi. On altı hastanın mutasyonu ekzon 45'ten başlıyordu (genotip 1). Yaşları 10'un altında olan 3 hasta inceleme dışında bırakıldı. On yaş ve üzerindeki (n=13), yaş ortalamaları 14 yıl, ortancaları 13 yıl idi, hastaların 7'si ambulatuvar ve 6'sı non-ambulatuvar dönemdeydi. Ambulasyonun kaybedilme yaşı ortalama 11,2'ydi. Hastalardan 2'sinin ekokardiyografide EF'si sınırdan azalmıştı, hastaların tamamının SF'si ≥ 28 'di. Altı hastanın kardiyak MRG'si mevcuttu, hepsinde LGE izlendiği görüldü, bunlardan birinin EF'si hafif azalmış (%49) ve bazal-inferolateral duvarda lokal hipokinetik segment mevcuttu. Ekzon 46'dan delesyonu başlayan 5 hastadan 3'ünün, ekzon 48'den delesyonu başlayan 3 hastadan 1'inin, ekzon 49'dan delesyon başlayan 4 hastadan 1'inin ve ekzon 53-55 delesyonu olan 2 hastadan 1'inin kardiyak işlevlerinin bozuk olduğu görüldü. On bir hastanın SFT'si yapılmıştı, yapılan 2 SFT'de hastaların uyum sağlayamadığı, 4'ünde restriktif bulguların izlendiği ve 5'inin normal olduğu görüldü. Dört hastanın PSG'de orta-ağır hipoventilasyon bulguları olduğu ve 3'ünün mekanik ventilasyon desteği kullandığı görüldü (hasta, aileye önerildiği halde BiPAP kullanmıyordu). Psikometrik değerlendirmesi yapılan 7 hastadan 1'i normal, 5'i sınır zeka puanına sahip, 1'i donuk normal zekaya sahipti. Aynı bölgede (ekzon 40-55 arası) mutasyonu olup ekzon 45 dışında başlangıcı olanlar 2. Grup (n=27) olarak ele alındı. Yaşları 10'un altında olan 10 hasta inceleme dışında bırakıldı. On yaş ve üzerindeki (n=17), hastaların yaş ortalamaları 16 yıl, ortancaları 16 yıl idi, bu hastaların 3'ü ambulatuvar ve 14'ü non-ambulatuvarı. Ambulasyonun kaybedilme yaşı ortalama 10,1 yıl idi. Yedi hastanın kardiyak bulgularında bozulma olduğu görüldü. Sol ventrikül işlevlerinde bozukluk saptanma yaşı ortalama 13,8 yıl ve ortanca 14 yıl idi. Dokuz hastanın Holter EKG kaydı mevcuttu, 4 hastada nadir VES saptanması dışında bulgu izlenmemişti. On altı hastanın SFT'si yapılmıştı, yapılan 2 SFT'de hastaların uyum sağlayamadığı, 4'ünde normal bulguların izlendiği ve 10 hastada restriktif bulgular olduğu görüldü. Bir hastanın PSG'de orta-ağır hipoventilasyon bulguları olduğu ve mekanik ventilasyon

desteği kullanan hasta olmadığı görüldü. Psikometrik değerlendirmesi yapılan 10 hastadan (tüm yaşlar dahil edildiğinde) 2'si normal, 6'sı sınır zeka puanı/donuk normal zekaya sahip ve 3'  hafif zihinsel yetersizliğe sahipti.

DMD grubu hastaları, genotiplerine göre yaş, ambulasyon bozulduğu yaş, EKO'da EF düşüklüğü belirlenme yaşı, LVEDD, LVEDS, Z skorları, EF ve SF değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 16**).

Tablo 16. DMD grubu genotiplerine göre yaş, ambulasyonun bozulduğu yaş, EKO'da EF düşüklüğü belirlenme yaşı, LVEDD, LVEDS, Z skorları, EF % ve SF% değerleri karşılaştırma sonuçları.

DMD grubu	Genotip				p
	Grup 0 (n=18)	Grup 1 (n=6)	Grup 2 (n=43)	Diğerleri (n=14)	
	ortalama�SS	ortalama�SS	ortalama�SS	ortalama�SS	
Yaş (yıl)	11,89�4,16	13,17�3,13	12,05�4,82	11,29�4,10	0,805
Ambulasyon bozulduğu yaş (yıl)	11,50�2,38	11,00�1,41	10,45�1,63	10,00�2,16	0,605
EKOda EF d�ş�kl�ğ� belirlenme yaşı (yıl)	13,75�3,10	14,00�2,83	13,40�2,22	13,50�3,54	0,989
LVEDD (mm)	36,23�4,87	39,42�6,28	38,15�7,69	40,49�6,00	0,379
Z SKORU (EDV)	-1,05�1,43	-0,75�0,68	-0,58�2,04	-0,02 � 1,72	0,498
LVEDS (mm)	22,92�3,75	24,72�7,97	24,79�6,94	26,60�6,79	0,503
Z SKORU(ESV)	-0,83�1,31	-0,85�1,39	-0,30�1,99	0,39�2,08	0,309
EF (%)	67,13�7,97	68,00�14,41	66,03�8,03	64,36�10,51	0,806
SF (%)	37�6	38�0,11	36�0,06	35�0,08	0,790

DMD grubu hastaları, genotip subgruplarına göre yaş, ambulasyonun bozulduğu yaş, EKO'da EF düşüklüğü belirlenme yaşı, LVEDD, LVEDS, Z skorları, EF ve SF değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 17**).

Tablo 17. DMD grubu hastalarının genotip subgruplara göre yaş, ambulasyonun bozulduğu Yaş, EKO'da EF düşüklüğü belirlenme yaşı, LVEDD, LVEDS, Z skorları, EF ve SF değerleri karşılaştırma sonuçları.

DMD grubu	Genotip Subgrup		P
	Grup 1 (n=13)	Grup 2(n=17)	
Yaş (yıl)	13,50(11,00-17,00)	16,00(15,00-17,00)	0,128
Ambulasyonun bozulduğu yaş (yıl)	11,17±1,60	10,14±1,60	0,206
Sol ventrikül işlev bozukluğu yüzdeleri (%)	15,38	41,18	0,261
EKO'da EF düşüklüğü belirlenme yaşı (yıl)	11,50±0,71	13,88±2,23	0,191
LVEDD (mm)	39,27±6,10	41,23±8,93	0,523
Z SKORU(EDV)	-0,73±2,34	-0,52±2,23	0,810
LVEDS (mm)	24,75(22,75-28,15)	25,30(22,40-29,00)	0,683
Z SKORU(ESV)	-0,40±1,69	0,15±2,44	0,509
EF (%)	65,00±6,21	62,33±8,21	0,361
SF (%)	34,64±4,74	33,33±5,45	0,531

BMD hastalarının genotip sonuçları değerlendirildiğinde: On hastada delesyon tipinde, 6 hastada non-sense tipte mutasyon saptandı. Bir hasta kas biyopsisi ile tanı almıştı ve genotipi bilinmiyordu. Duplikasyon tipinde mutasyonu olan hasta yoktu. Hastalardan üçü ve farklı 2 hasta kardeşlerdi. Kardeş olan tüm hastaların mutasyonu non-sense tipteydi. Bu grupta hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamadı.

DMD grubu hastalarının PMD Gruplarına göre yaş, ambulasyon bozulduğu yaş, EKO'da EF düşüklüğü belirlenme yaşı, LVEDD, LVEDS, Z skorları, EF ve SF değerleri açısından karşılaştırma sonuçları **Tablo 18'de** sunulmuştur. PMD grupları arasında yaş ve EF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. PMD Hafif-Orta-Ağır zihinsel yetersizlik grubundaki hastaların yaşları normal ve sınır/donuk zeka grubundaki hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı. PMD Hafif-Orta-Ağır zihinsel yetersizlik grubundaki hastaların EF değerleri normal ve sınır/ donuk zeka grubundaki hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptandı. Diğer özellikler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 18. DMD grubunda PMD gruplarına göre yaş, ambulasyonun bozulduğu yaş, EKO'da EF düşüklüğü belirlenme yaşı, LVEDD, LVEDS, Z skorları, EF ve SF değerleri karşılaştırma sonuçları.

DMD grubu	PMD			p
	Normal Zeka (n=11)	Sınır/Donuk Zeka (n=17)	Hafif-Orta-Ağır Zihinsel Yetersizlik (n=11)	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Yaş (yıl)	11,36±3,53	12,24±3,23	15,55±2,66	0,008
Ambulasyonun bozulduğu yaş (yıl)	11,50±0,71	10,50±1,77	10,88±2,36	0,811
EKO'da EF düşüklüğü belirlenme yaşı (yıl)	14,00±2,83	13,25±2,22	13,83±2,71	0,922
LVEDD (mm)	39,16±5,50	38,77±6,46	40,72±10,38	0,815
Z Skoru(EDV)	-0,63±0,92	-0,62±1,62	-1,17±2,89	0,773
LVEDS (mm)	24,80±5,61	24,87±6,49	28,91±10,46	0,407
Z Skoru(ESV)	-0,65±1,12	-0,42±1,87	0,24±3,26	0,670
EF (%)	67,10±8,84	67,47±8,39	56,80±11,12	0,019
SF (%)	37±7	37±7	29±8	0,058

DMD grubu hastaları, EF Gruplarına göre kardiyak MRG'deki Yaş, Kardiyak MRG-EF, LVEDV, LVEDV ve LGE Grup açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında Kardiyak MRG-EF değerleri ($p<0,001$) ve LVESV değerleri ($p=0,014$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü (**Tablo 19**). EF<%55 olan hastaların Kardiyak MRG-EF değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük idi. EF<%55 olan hastaların LVESV değeri $\geq$ %55 olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek idi. Diğer özellikler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 19. DMD grubunda EF gruplarına göre kardiyak MRG'deki yaş, kardiyak MRG-LVEF, LVEDV, LVEDV ve LGE grup açısından karşılaştırma sonuçları.

DMD Grubu	EKO-EF		p
	≥ 5 (n=14)	$5 <$ (n=11)	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Kardiyak MRG sırasındaki yaş (yıl)	13,50±3,30	13,45±2,58	0,970
Kardiyak MRG-EF	59,25±3,79	46,55±6,74	<0,001
LVEDV(mL)	81,17±14,52	103,00±38,89	0,121
LVESV(mL)	33,17±7,46	57,15±24,85	0,014
LGE Grup	6 kişi g1 4 kişi g2 2 kişi g3	3 kişi g1 3 kişi g2 4 kişi g3	0,734

LGE Grup 1(g1): epikardiyal/subepikardiyal LGE tutulumu, Grup 2(g2): midmyokardiyal LGE tutulumu, Grup 3(g3): transmural LGE tutulumu

DMD hastalarından 37'sinin Holter EKG incelemesi mevcuttu. Hastaların Holter EKG incelemesi yapıldığındaki yaş ortalaması 12,9 yıldır. On hastada nadir supraventriküler ekstrasistol (SVES), 2 hastada atriyal taşikardi saptanmıştı. Atriyal taşikardisi olan 2 hastanın da DMD ekzon 45 delesyonu mevcuttu, hastalar arasında akrabalık yoktu, yaşları 11 yıl ve 15 yıldır. Hastalardan biri beta blokör kullanıyordu. On iki hastada (yaş ortalaması 14,75) nadir-%3 ventriküler ekstra sistol (VES) saptanmıştı. Bunlardan 3'ü polimorfikti, bir hastada non-sustained VT saptanmıştı. VES saptanan hastalardan 2'si (biri atriyal taşikardi belirlenen hasta) beta blokör alıyordu. BMD'li 8 hastanın Holter EKG incelemesi mevcuttu, 3 hastada %1-2 SVES ve 4 hastada nadir VES saptanmıştı.

DMD grubu hastaları, ambulasyon durumuna göre Holter parametreleri ve kalp hızı değişkenliği verileri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında tetkikin uygulanma yaşı açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Ambulasyon olan hastaların Holter uygulanma yaşları olmayanlara oranla anlamlı düzeyde daha küçük idi (**Tablo 20**). Gruplar arasında maksimum kalp hızı (maksimum HR) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Ambulasyon olan hastaların maksimum kalp hızı değerleri, olmayanlara oranla anlamlı düzeyde daha yüksek idi. Diğer özellikler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 20. DMD grubunda ambulasyon durumuna göre holter yaşı ve EKG değerleri karşılaştırma sonuçları.

DMD Grubu	Ambulasyon Durumu		p
	Yok (n=37)	Var (n=49)	
Holter sırasındaki yaş (yıl)	14,20±2,63	10,17±3,43	<0,001
sNN50	5192,0(2712,0-7212,50)	7890,0(3754,0-11311,00)	0,211
pNN50(%)	4,37(2,09-6,65)	6,42(3,16-8,67)	0,334
SDNN	88,25±23,85	101,36±23,05	0,137
SDNNi	47,79±17,30	49,36±13,52	0,792
RMS SD	27,71±11,73	30,91±9,53	0,434
Triangular index	22,83±6,79	27,09±7,13	0,099
Ortalama RR	0,62±0,06	0,61±0,06	0,611
Ortalama HR	98,46±9,23	100,91±11,97	0,511
Minimum HR	72,0(66,50-80,0)	68,00(66,0-80,0)	0,494
Maksimum HR	136,96±14,29	149,64±15,95	0,025

DMD grubu hastaları, LV işlevleri bozulma durumuna göre, Holter monitörizasyon parametreleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında tetkikin uygulanma yaşı açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$), LV işlevleri bozulan hastaların Holter yaşları bozulmayanlara oranla anlamlı düzeyde daha yüksekti. Diğer özellikler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 21**).

Tablo 21. DMD Grubunda LV işlevi bozulma durumuna göre Holter yaşı ve EKG değerleri karşılaştırma sonuçları.

DMD Grubu	LV işlevi Bozulma Durumu		p
	Yok(n:65)	Var(n:20)	
Holter sırasındaki yaş (yıl)	11,88±3,36	15,00±2,66	0,008
sNN50	5870,00(2937,00-9838,00)	5115,50(2712,00-7554,50)	0,440
pNN50(%)	5,59±4,23	5,55±5,87	0,985
SDNN	91,30±22,91	94,42±27,09	0,722
SDNNi	47,91±13,63	49,00±20,53	0,852
RMS SD	29,22±9,24	27,75±14,32	0,715
Triangular index	22,00(19,00-27,00)	26,00(20,50-29,50)	0,263
Ortalama RR	0,61±0,06	0,63±0,07	0,277
Ortalama HR	100,30±9,64	97,17±10,94	0,389
Minimum HR	73,26±9,06	72,92±13,91	0,930
Maksimum HR	141,74±15,20	139,42±17,39	0,685

DMD grubunda SFT’de restriksiyon durumuna göre Holter monitörizasyon parametreleri ve kalp hızı değişkenliği verilerinin karşılaştırma sonuçları **Tablo 22’te** sunulmuştur. SFT’de restriksiyon olan hastaların Holter yaşları normal olanlara göre anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p=0,036$). Gruplar arasında sNN50 değeri ($p=0,027$), pNN50 (%) değeri ($p=0,041$), SDNN değeri ($p=0,001$), SDNNi değeri ($p=0,029$), RMSSD değeri ($p=0,026$) açısından anlamlı farklılıklar saptandı. SFT’de restriksiyon olan hastaların triangular index değerleri normal olanlara göre anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p=0,025$). SFT’de restriksiyon olan hastaların olmayanlara göre minimum HR değeri ($p=0,006$) ve maksimum HR değeri ($p=0,004$) açısından anlamlı farklar bulunmaktaydı. Diğer sonuçlar açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 22. DMD grubunda SFT’de restriksiyon durumuna göre Holter yaşı ve EKG değerleri karşılaştırma sonuçları.

DMD Grubu	SFT’de restriksiyon		p
	Var(n:24)	Normal(n:24)	
Holter Yaş (yıl)	14,38±2,96	12,15±2,08	0,036
sNN50	3814,92±2778,85	9775,25±7857,41	0,027
pNN50(%)	3,33±2,56	7,79±6,40	0,041
SDNN	76,83±19,65	107,33±19,69	0,001
SDNNi	41,08±11,14	55,92±18,96	0,029
RMS SD	23,42±6,71	33,75±13,44	0,026
Triangular index	20,00±4,51	26,58±8,13	0,025
Kayıt süresi(sa)	22,00(21,30-23,08)	21,05(20,16-23,45)	0,410
Ortalama RR	0,61±0,07	0,62±0,05	0,551
Ortalama HR	99,50±9,34	97,42±7,65	0,556
Minimum HR	77,42±8,88	68,58±4,83	0,006
Maksimum HR	129,58±10,18	145,25±13,48	0,004

DMD grubunda PSG-Noktürn timer Hipoventilasyon durumuna göre Holter monitörizasyon parametreleri ve kalp hızı değışkenliğı verilerinin karşılaştırma sonuçları **Tablo 23’te** sunulmuştur. PSG-Noktürn timer Hipoventilasyon olan hastaların Holter yaşları olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0,003).

Gruplar arasında sNN50 değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,037). PSG’de noktürn timer hipoventilasyon durumu saptanan olan hastalarda sNN50 değeri olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşüktü. Diğer sonuçlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı (p>0,05).

Tablo 23. DMD grubunda PSG-Noktürnal hipoventilasyon sendromu durumuna göre Holter yaşı ve EKG değerleri karşılaştırma sonuçları.

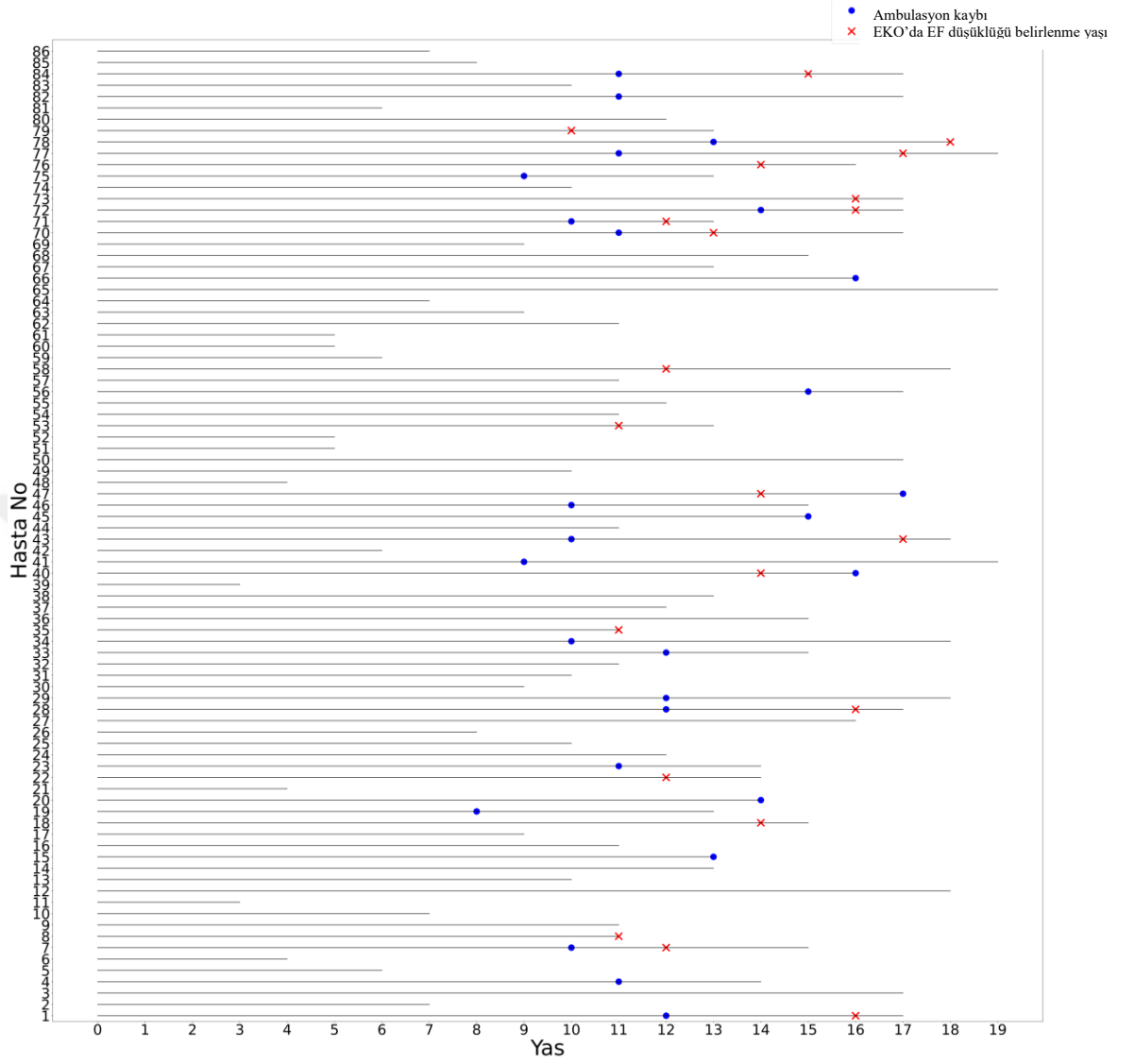
DMD Grubu	Noktürnal Hipoventilasyon Durumu		p
	Yok(n:42)	Var(n:11)	
Holter Yaş	11,67±3,14	15,56±2,07	0,003
sNN50	8695,50±7318,81	4098,89±2912,19	0,037
pNN50(%)	6,84±5,97	3,78±2,90	0,165
SDNN	91,50±24,38	91,00±24,93	0,961
SDNNi	52,81±17,34	42,33±13,27	0,131
RMS SD	32,25±12,44	23,78±7,93	0,079
Triangular index	24,63±7,21	22,00±5,96	0,364
Kayıt süresi(sa)	22,00(21,30-23,08)	21,05(20,16-23,45)	0,329
Ortalama RR	0,62±0,05	0,62±0,08	0,918
Ortalama HR	98,00±7,53	99,11±10,98	0,762
Minimum HR	71,94±7,63	73,44±12,33	0,708
Maksimum HR	141,25±13,25	136,67±20,42	0,502

DMD grubu hastalarının kardiyak MRG’de LGE grubuna göre Holter monitörizasyon parametreleri **Tablo 24’te** sunulmuştur. Gruplardaki hasta sayılarının düşük olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır.

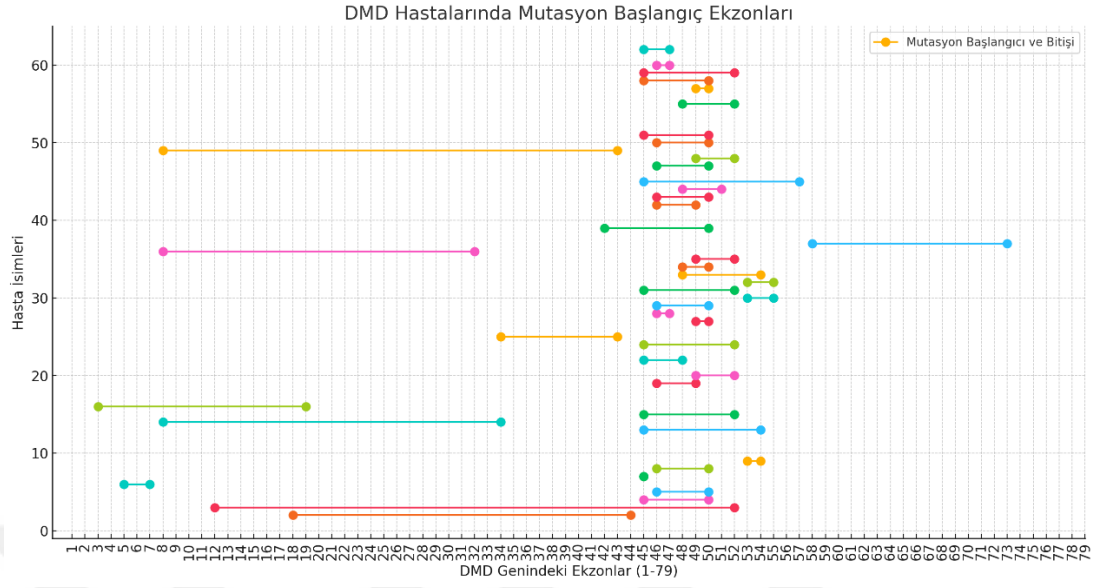
Tablo 24. DMD grubunda kardiyak MRG’de LGE’ye göre Holter yaşı ve EKG değerleri karşılaştırma sonuçları.

DMD Grubu	Kardiyak MRG’de LGE Grubu			
	0	1(n:5)	2(n:5)	3(n:3)
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS
Holter Yaş	10,00	12,20±2,59	15,00±2,12	13,25±4,92
sNN50	3754,00	7728,40±7104,67	7234,00±4416,34	2571,00±1708,75
pNN50(%)	3,16	5,41±4,98	6,29±3,80	1,87±1,22
SDNN	93,00	94,60±24,98	95,80±18,21	75,67±38,79
SDNNi	55,00	48,40±15,03	52,00±11,14	36,00±7,21
RMS SD	25,00	29,20±11,26	30,60±9,24	19,67±4,93
Triangular index	28,00	23,20±6,61	23,40±3,65	20,00±9,64
Ortalama RR	0,64	0,58±0,03	0,66±0,08	0,57±0,01
Ortalama HR	92,00	103,60±6,35	92,00±11,47	105,00±1,00
Minimum HR	68,00	73,20±7,56	68,00±8,28	79,33±8,14
Maksimum HR	145,00	151,80±16,59	125,60±11,10	138,33±21,46

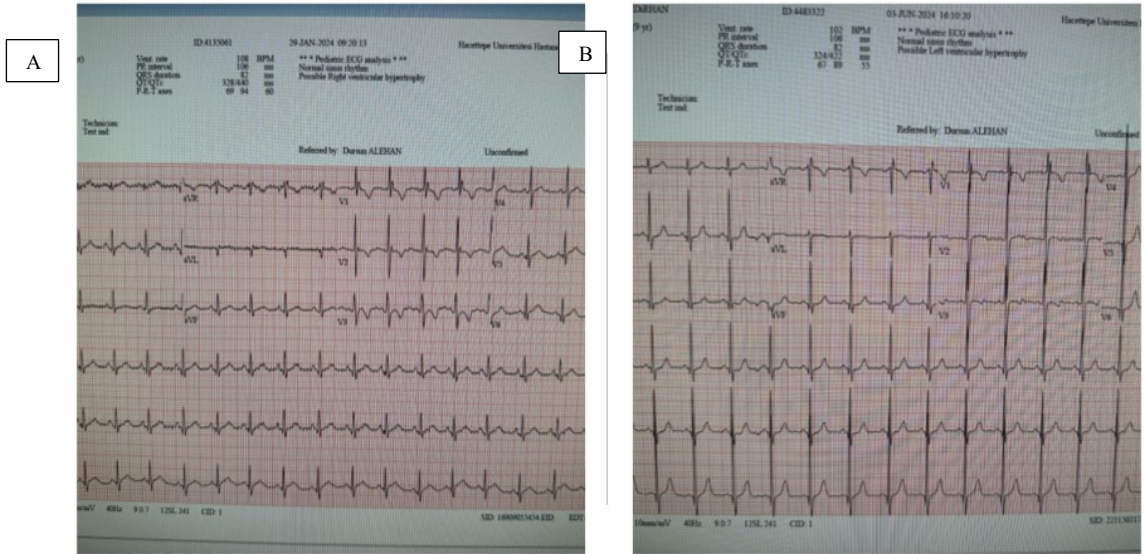
DMD ve BMD grubu hastaların kardiyak görüntüleme parametrelerinin ortalama, standart sapma, ortanca, birinci çeyreklik ve üçüncü çeyreklik değerleri tamamlayıcı materyal olarak ek tablolar kısmında sunulmuştur.



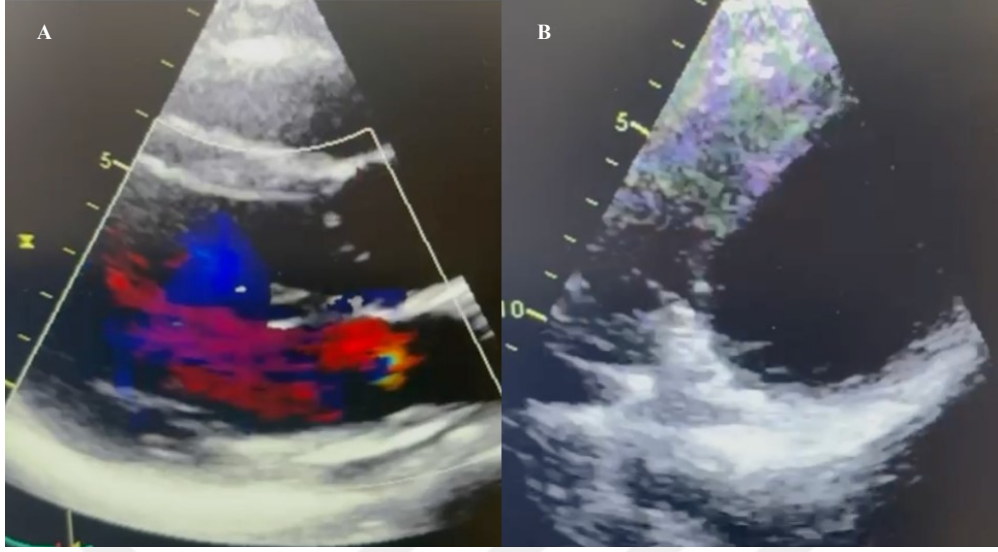
Şekil 8. Hastaların ambulasyonu kaybettiği ve EF düşüklüğünün belirlendiği yaşlar grafik üzerinde işaretlenmiştir.



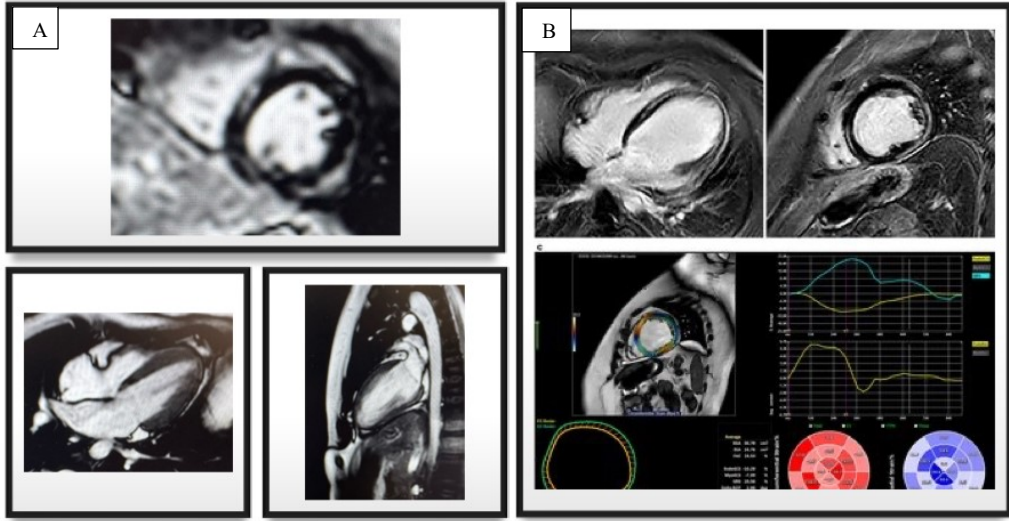
Şekil 9. Hastaların ekzonik delesyon/duplikasyon tipindeki mutasyonları şekilde gösterilmiştir.



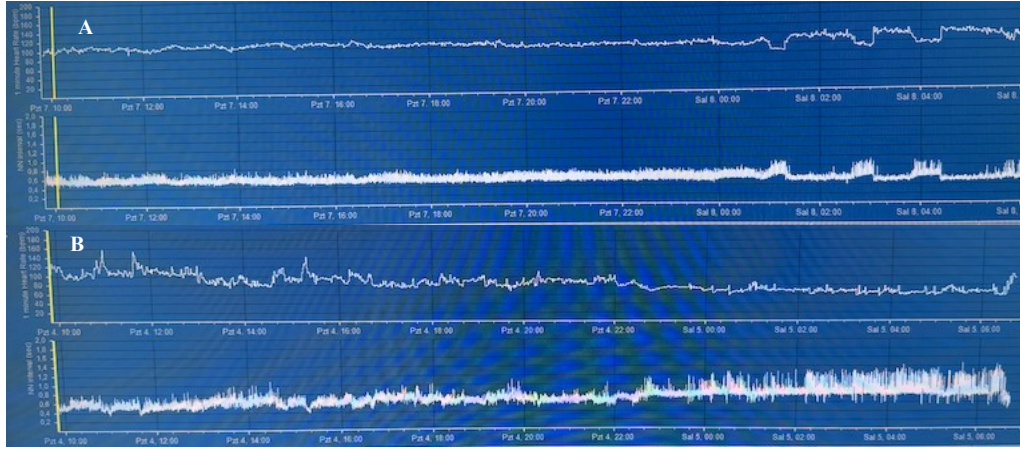
Şekil 10. İki farklı hastamıza ait EKG görüntüleri sunulmuştur. İlk kayıтта inkomplet RBBB bulgusu ve ikinci örnekte LVH düşündüren yüksek voltaj bulguları mevcuttur.



Şekil 11. Hastamıza ait EKO görüntülerinde A) aort ve mitral kapakta Doppler EKO ile kapak yetmezlikleri ve aynı hastanın ikinci görüntüsünde (B) sol ventrikül dilatasyonu dikkat çekmektedir.



Şekil 12. Solda (A) hastamıza ait kardiyak MRG görüntüleri ve sağda (B) 134 numaralı kaynaktan elde edilmiş görüntüler sunulmuştur. Hastamızda benzer şekilde sol ventrikül posterolateral bölgede LGE gözlenmiştir.



Şekil 13. İki farklı hastamıza ait Holter incelemelerinden kalp hızı değişkenliği verisi sunulmuştur. A'daki görüntüde kalp hızı değişkenliğinin azaldığı görülmektedir. B'deki hastanın normal düzeyde kalp hızı değişkenliği saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Günümüzde pulmoner komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisindeki gelişmelerin bir sonucu olarak DMD'li hastaların yaşam beklentisi önemli ölçüde artmış olup, ortalama yaşam süresi 30'lu yaşların başına kadar uzamıştır. Bunun sonucu olarak ağır KMP ile ilişkili komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin ana nedeni haline gelmiştir ve DMD ile ilişkili KMP'nin yönetiminin hasta izlemindeki yeri önem kazanmıştır (5).

Çalışmamızda hastanemizde izlenmekte olan pediatrik distrofinopati hastalarının kardiyak doğal seyrini inceledik. Hastaların ambulasyon kaybı, solunum bulguları, psikometrik değerlendirme sonuçlarını inceleyerek kardiyak fonksiyonlarda bozulmayla ilişkilerini ortaya koymayı amaçladık. Aynı zamanda hastaların genetik sonuçlarını değerlendirerek kardiyak genotip-fenotip ilişkisini inceledik.

Tartışmamıza önce hastalarımızın klinik bulguları ile başladıktan sonra, kardiyak etkilenme ile diğer sistem değerlendirmelerinin sonuçlarını ilişkilendirmeyi ve hastalarımızın kullanmakta oldukları tedavilerin literatüre uyumunu ele almayı planladık.

Hastaların demografik özelliklerinden yalnızca yaş çalışmaya dahil edildi. BMD grubunun yaş ortancası 17 yıl iken, DMD grubunda bu değer 13 yıl olarak belirlendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,011$). Bu beklenen bir durum olup, BMD hastalarında iskelet kası bulgularının silik olması nedeniyle (42, 134) hastaların daha geç yaşlarda tanı almasından kaynaklanmaktadır. DMD hastalarının %23,5'inde LV disfonksiyonu saptanırken BMD hastalarında bu oran %47,1 olarak saptandı ($p=0,072$) ve p değeri sınırda anlamlılık düzeyindeydi ($p=0,072$). Bu sonucun literatürdeki genel eğilimlerle farklılık göstermesi çalışmamızın örneklem özellikleri ve küçük ölçekli yapısı sonucu açıklanabilir.

DMD hastalarımız yaşlara göre gruplara ayrıldığında en yüksek KMP prevalansının %51,8 olarak 14-18 yaş aralığındaki hastalarda bulunduğu belirlendi.

Ambulasyon kaybının en yaygın olduğu (%81,4) grupta KMP prevalansının da en yüksek bulunması KMP'nin kas güçsüzlüğü bulgularını izlediği bilgisiyle uyumludur (70, 86).

DMD grubu içindeki hastalar yaş grubuna göre 4'e ayrıldığında, KMP bulgularının 14-18 yaş aralığında yoğunlaştığı belirlenmiştir. EKG bulguları ilk 6 yaşta neredeyse yokken 14-18 yaş arasında sağ ileti bozukluğu belirginleşmektedir. Bu bulgular hastaların pulmoner komorbiditesini öngören SFT ve PSG sonuçlarıyla ilişkili görünmektedir. Hastalarımızın EKO bulgularında sağ ventrikül işlev bozukluğu saptanmamasına rağmen EKG anormalliği belirlenmesi belirgin işlev bozukluğu olmasa da patolojik değişiklikler olabileceğini düşündürmektedir. İleri görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ve hastaların boylamsal olarak izlenmesi kesin sonuçlar sağlayabilir. Ev tipi MV kullanımının yaygınlaşmasından önceki doğal seyir çalışmaları hastaların 2. dekattan başlayarak ağır kalp yetmezliği bulguları taşıdığını göstermektedir (135). Bu açıdan bulgularımız literatürle uyumludur.

DMD hastalarının %90'ında 20'li yaşların başlarında belirgin bir KMP mevcuttur ve genellikle dilate KMP şeklinde ortaya çıkar. BMD hastalarında ise LV disfonksiyonu gelişim oranlarının daha değişken olduğu belirtilmiştir ve bazı çalışmalarda BMD hastalarının yaklaşık %60'ında erişkin dönemde KMP gelişebileceği bildirilmiştir. Aynı zamanda BMD hastalarında KMP'nin erken yaşta başladığında daha hızlı ilerlediğine dair veriler literatürde de mevcuttur (136). Çalışmamızda BMD hastalarında LV disfonksiyon oranının yüksek bulunması, örneklemdeki yaş dağılımıyla ilişkili olabilir. BMD grubundaki hastaların yaş ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek bulunması KMP prevalansının daha yüksek çıkmasını açıklayabilir. BMD hasta grubunda 17 hasta varken, DMD grubunda 86 hasta yer almaktadır. BMD grubundaki örneklem büyüklüğü daha az olduğundan, KMP oranları küçük örneklemden kaynaklanabilecek varyasyonlar nedeniyle yüksek çıkmış olabilir. Literatürdeki büyük ölçekli çalışmalar, DMD hastalarında KMP oranlarının BMD'ye kıyasla genel olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir (6, 42, 67, 75, 82, 87, 136, 137)

Kardiyomiopatinin ortaya çıkış yaşı ve ilerleyiş hızı hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir. Yapılan çalışmalar BMD'de olduğu gibi distrofinopatilerin iskelet kası tutulumu daha hafif olan formlarında da DKMP'nin yüksek prevalansını (yaklaşık %90) göstermektedir. Bu hastalarda sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun ve dilatasyonunun ilerlemesi DMD'li hastalara göre daha hızlı olabilmektedir (6). Bu değişkenliğe yol açan etkenlerin belirlenmesi tedavinin yönetimini de değiştirecektir.

Amerikan Kalp Akademisi (American Heart Association, AHA) musküler hastalıkların kardiyak yönetim rehberinde de yer aldığı üzere BMD KMP'si DMD ile benzer şekilde yönetilmelidir (71). Rehberde göre hastalar 10 yaşını geçtiğinde KMP gelişimini yavaşlattığı gösterilen profilaktik ACEİ/ARB başlanması, KMP saptandığında tedaviye BB ve/veya MRA eklenmesi önerilmektedir (71). Diüretik kullanımı dekompanse kalp yetmezliğindeki hastalarda düşünülmelidir. DMD hastalarında kardiyak ilaçların etkinliklerine yönelik çok sayıda randomize kontrollü çalışmalar yapılmış ve kanıt değeri yüksek bilgiler elde edilmiştir. Duboc ve ark., 2005 yılında perindopril ile yaptıkları öncü çalışma ile gösterdi ki hastalara erken dönemde başlanan ACEİ tedavisinin KMP riskini ve kardiyak mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (106, 107). Yapılan sonraki çalışmalar destekleyici niteliktedir (98), ve ACEİ'leri ile ARB'lerin benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (108). Güncel rehber önerisi >10 yaşındaki hastalara profilaktik olarak ACEİ/ARB başlanması yönündedir (71). Hastalarımızın kardiyak tedavilerini incelediğimizde, DMD grubunda ACEİ/ARB kullanım oranı %57,0 iken, BMD grubunda bu oran %31,3 olarak belirlendi. DMD hastalarında ACEİ/ARB başlama yaşı ortancası ise 12 yıl, BMD grubunda 13 yıldır ($p=0,092$). Bu sonuçlar literatür önerisine uygun bulunmuştur. Dittrich ve ark., tarafından yapılan çalışmada ACEİ ile birlikte beta blokör de başlanmış ve olumlu sonuçlar gösterilmiştir (117). Ancak Viollet ve ark., ACEİ+BB tedavisinin yalnızca ACEİ tedavisi ile benzer sonuçları olduğunu göstermiştir (138). Raman ve ark., ise ile MRA'ların sol ventrikül fonksiyonlarındaki düşüşü yavaşlattığı gösterilmiştir (119). Günümüzde sol ventrikül fonksiyonları korunmuş hastalarda BB ve MRA başlanmasına yönelik yeterli kanıt yoktur. Rehber önerisi KMP saptanan hastalarda MRA ve BB başlanmasının değerlendirilmesi yönündedir (71). Sol ventrikül

fonksiyonları bozulan DMD hastalarımızın çok azı beta blokör ve/veya MRA almaktaydı. BMD KMP'si saptanan hastalarımızdan ise hiçbirisi BB, MRA veya diüretik almıyordu. Bu sonuçlar ile güncel önerilere yönelik farkındalığımızın artırılmasının gerekli olduğu görülmüştür, BMD hastalarımızın izleminde iskelet kası bulgularının daha hafif olması bizi yanıltmamalı ve BMD hastaları da KMP açısından rehberlere uygun sıklıkta ve yakın izlenmelidir.

DMD'ye kıyasla BMD KMP'sini inceleyen daha az yayın mevcuttur. Hastaların yaklaşık olarak %70'i KMP geliştirmekte ve KMP genellikle 3. dekatta ortaya çıkmaktadır. Ancak KMP çocukluk çağında ortaya çıktığında daha ağır ve hızlı ilerleyici bir klinik görülmektedir (98, 136, 137). Kardiyak nedenli mortalite oranı BMD'de daha yüksektir, ancak bu duruma DMD hastalarının pulmoner komorbiditeleri yol açıyor olabilir. DMD'nin aksine BMD'de iskelet kası bulguları ile kardiyak bulgular arasında korelasyon bildirilmemiştir (54, 139). Diğer DKMP etiyolojileri ile karşılaştırıldığında, DMD ve BMD ile ilişkili DKMP'lerde KMP'nin erken döneminde dilatasyona daha az rastlanmakta, ilk olarak fonksiyon bozukluğu ve daha ileri döneminde dilatasyon ortaya çıkmaktadır (71). Amerika ulusal sağlık merkezi verilerinin sunulduğu bir çalışmada tanı anında sol ventrikül en diyastolik çapları ve z skorlarının BMD hastalarında DMD hastalarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (6). Hastalarımızın LVEDD (EKO) ve LVEDV (Kardiyak MRG) parametrelerini değerlendirdiğimizde BMD hastalarının ortalama LVEDD ve LVEDV değerleri, DMD hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p=0,047$ ve $p=0,006$). Ancak bu grupta sol ventrikül disfonksiyonu olan hasta sayısı daha yüksek olduğundan analiz yalnızca sol ventrikül bozukluğu saptanan hastalarla sınırlandırılarak tekrarlandığında; iki grup arasında EKO ve kardiyak MRG'de belirlenen end-diyastolik çaplarda anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,298$ ve $p=0,787$).

Towbin ve ark., 'kullanma fenomenini' (*use phenomenon*) ileri sürmüştür, bu düşünceye göre kasın fazla kullanılması hasarlanma sürecini hızlandırmaktadır. Miyokardiyal hasarın egzersizle arttığı düşünülmüştür. (140). Nakamura ve ark., bu düşünceden yola çıkarak distrofin *deficient mdx* fare modeli üzerinde egzersiz deneyleriyle miyokardiyal hasarın egzersizle artışını göstermişlerdir. Bu bulgular

XLDCM ve iskelet kası tutulumu silik olan BMD hastalarında KMP bulgularının diğer DMD'ye kıyasla hızlı ilerleyişini açıklayabilir (141).

DMD hastalarının ortalama kalp hızı, BMD hastalarına göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Bu sonuçlar, BMD hastalarında kalp hızı değişkenliğinin daha iyi olduğunu ve otonom sinir sistemi fonksiyonlarının daha sağlıklı olabileceğini gösterebilir. Bu analiz de aynı şekilde yalnızca sol ventrikül bozukluğu saptanan hastalarla sınırlandırılarak tekrarlandığında; istatistiksel anlamlılığın devam ettiği görüldü (Ortalama kalp hızı p:0,036 ve SDNN p: 0,036). Pulmoner fonksiyonlar ve ambulasyon durumu gibi komorbid durumlar da DMD hastalarındaki otonom sinir sistemi disfonksiyonunu açıklayabilir. Çalışmamızda da pulmoner fonksiyonlar ve ambulasyon durumunun kalp hızı değişkenliği üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

Faysoil ve ark., ev tipi mekanik ventilatördeki DMD hastalarının kardiyak doğal seyrini inceledikleri çalışmada, 18-26 yaş aralığında, %46'sı trakeostomi ile İMV'de olan hasta değerlendirilmiş, MV kullanımının sol atrium boyutlarını azalttığı ve pulmoner arter sistolik basıncını düşürdüğü saptanmıştır (142). Sağ ventrikül fonksiyonları DMD hastalarında genellikle korunmuş durumdadır, sol ventrikül fonksiyonları ileri derecede bozuk olan hastalarda dahi sağ ventrikül fonksiyonları nadir olarak bozulmaktadır (143). Hastalarımızın pulmoner arter basınçları rutin olarak kaydedilmemişti, ancak sağ ventrikül fonksiyonları normal olarak kaydedilmişti. Kardiyak MRG incelemesi yapılan 24 DMD ve 6 BMD hastasında da sağ ventrikül patolojisi saptanmamıştı. Literatürle uyumlu olarak sağ ventrikül fonksiyonlarının korunmuş olması hastalarımızın erken yaştan itibaren öykü, fizik muayene ve polisomnografi ile nokturnal hipoventilasyon açısından taranması, hipoventilasyon bulguları saptanan hastalarda mekanik ventilasyona başlanması ile ilişkili olabilir. Biliyoruz ki intratorasik basıncın pozitif basınçlı mekanik ventilasyon ile artırılması art yükün azalması ile ilişkili olarak özellikle dekompanse durumlarda sol ventrikül fonksiyonları üzerinde de pozitif inotropik etkiye sahiptir. Hastalarımızın mekanik ventilasyon ihtiyacının kardiyak durumları dekompanse hale gelmeden önce karşılanması bu etkiyi kanıtlamayı güçleştirse de, etik açıdan randomize kontrollü çalışma yapılamamaktadır. Hastalarımızın erişkin yaştaki izlemine devam edilmesi ve

kardiyak seyrin boylamsal olarak incelenmesi bu konuda destekleyici bilgiler sağlayabilir.

DMD geninde mutasyonların yoğunlaştığı 2 *hotspot* bölge tanımlanmıştır. Bunlar ekzon 3-7 arası aktin bağlayıcı domaini kodlayan bölge ve ekzon 45-55 arasındaki rod domain kodlayan bölgelerdir (23). XLDCM hastalarında mutasyonların ekzon 45-55 arasında yoğunlaşması, literatürde bu bölgenin KMP ile olan ilişkisini desteklemektedir (141). Buna ek olarak ekzon 42-44 arasında rod domaindeki nNOS bağlayıcı bölgeyi kodlayan gen alanının KMP ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmamızda ekzon 42’de delesyonu olan bir hastamızın KMP bulgusu saptanmamıştır, ancak hastanın yaşı 12 olduğundan izleminin devamı gerekmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın genotipleri ile iskelet kası ve kardiyak bulguları arasındaki ilişkiyi incelediğimizde mutasyon alanlarında yoğunlaşan bir KMP profili gösterilememiştir; EKO’da EF düşüklüğü belirlenme yaşı, LVEDD, LVEDS, Z skorları, EF ve SF değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Ekzon 45-55 arasında yoğunlaşan DMD mutasyonlarına göre hastaları alt gruplara böldüğümüzde ekzon 46-47 delesyonu olan hastalarda KMP sıklığının daha yüksek olması dikkat çekmekteydi. Bu hastaları ekzon 45’ten başlayanlar (genotip 1) ve diğerleri (genotip 2) olarak ayırdığımızda benzer yaş ortalamaları olmasına karşın 2. grubun KMP prevalansının daha yüksek olduğunu (genotip 1: %15,38 vs genotip 2: %41,18) ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gördük. İki grupta gözlemlenen yüzdesel fark klinik olarak anlamlı olabilir, ancak mevcut örneklem büyüklüğü nedeniyle istatistiksel anlamlılık testinde anlamlı bir fark olarak belirlenememiş olabilir. Daha büyük örneklem gruplarıyla çalışmalar kesin sonuçlar verebilir.

EKO parametrelerini karşılaştırdığımızda iki genotip alt grubu arasında EF düşüklüğü yaşları, LVEDD, Z skorları, EF ve SF gibi parametrelerde anlamlı bir farklılık olmadığını gördük.

Monozigot BMD üçüzlerin sunulduğu bir olgu sunumunda, hastaların mutasyonları gösterilememiş olmakla birlikte kas biyopsisi ile tanı aldıkları, iskelet kası ve kardiyak fenotiplerinin birbirinden farklı olduğu vurgulanmıştır (144). İskelet kası bulguları en ağır olan hastanın kardiyak fonksiyonları en iyi durumda, ve kas bulguları en hafif olan hastanın kardiyak fonksiyonlarının en ağır etkilendiği gösterilmiştir. Yazarlar tarafından sonuçlar ‘kullanma fenomenini’ destekleyici nitelikte değerlendirilmiştir. Monozigot DMD üçüzlerin sunulduğu başka bir olgu sunumunda ise kardeşlerin iskelet kası bulguları ve kardiyak fonksiyonları boylamsal olarak incelenmiş ve çok benzer ilerleyiş gösterdikleri gözlemlenmişti (145). DMD hastalarında kardiyak fonksiyonlar iskelet kası bulgularının ağırlığı ve yaş ile korele iken günümüzde BMD hastalarında böyle bir ilişki gösterilememiştir (71). BMD hastalarının kardiyak fonksiyonlarındaki değişkenliği açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır. BMD hastalarımız sayıca az olduğundan genotip gruplandırması ve istatistiksel analiz yapılamadı. Kardeş olan hastalarımız mevcuttu. Kardeşlerin musküler, bilişsel ve kardiyak fenotipini irdeleyen çalışmaların genotip-fenotip ilişkisi açısından önemli olduğu aşikardır. Bizim hastalarımızın da boylamsal olarak gözlemlenmesi önemli bilgiler verecektir.

EKG bulguları ve kalp hızı değişkenliğinde azalma DMD hastalarında sık görülmekle birlikte segmental veya global sol ventrikül fonksiyonları ile korelasyon gösterilememiştir (82). Distrofin eksikliğinin kardiyak ileti üzerindeki birçok çalışmada etkileri araştırılmıştır; karakteristik elektrokardiyografik değişiklikler arasında; kısa PR aralığı, sağ ventriküler hipertrofi bulguları olan V1 derivasyonunda yüksek R dalgaları ve artmış R/S amplitüdü, sol prekordiyal derivasyonlarda Q dalgaları, sağ eksen sapması veya tam sağ dal bloğu, uzamış QTc bulunur (70, 73). Bu elektrokardiyografik (EKG) bulgular, musküler distrofisi olan hastalarda kalbin bazal arka duvarında fibrozis eğilimi olmasıyla gösteren patolojik çalışmalarla koreledir ve inferobazal ventriküler duvardaki elektriksel aktivitedeki azalmayı yansıttığı düşünülmektedir (5). EKG bulgularının ekokardiyografideki KMP bulgularından önce başladığına inanılmaktadır; ancak günümüzde EKG bulguları ile KMP varlığı arasında ilişki gösterilememiştir. Bu bulguların izlemde değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (146). Bizim çalışmamızda da DMD grubu hastalarının sol ventrikül işlevlerindeki

bozulma ile EKG bulguları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hastaların LV işlevi bozulma durumuna göre 12 kanallı EKG'deki PR, QRS süresi ve QTc değerlerini karşılaştırdığımızda, LV işlevi bozulan hastalarda QRS süresinin, LV işlevi bozulmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür.

Distrofinopati hastalarında mortalitenin esas kaynağı olan kardiyak ve respiratuar fonksiyonların kaybı arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak bu çalışmalarda EKG bulgularının değerlendirildiği bir veri yoktur. Yapılan çalışmalarda sol ventrikül işlevlerindeki bozulma ile pulmoner fonksiyon testlerindeki düşüşün korele olduğu gösterilmiştir (142, 147). Çalışmamızda hastaların pulmoner kapasitelerinin ve noktürnal hipovekilasyon durumunun kardiyak ileti üzerine etkisini incelemek amacıyla SFT ve PSG sonuçlarına göre EKG bulguları değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. EKO parametreleri ile SFT'deki restriksiyon varlığı ve noktürnal hipovekilasyon arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kortikosteroid tedavisi ve skolyoz cerrahisindeki gelişmeler ile DMD hastalarının pulmoner fonksiyonlarında iyileşme sağlanmıştır (63, 66, 142, 148). Hastaların noktürnal hipovekilasyon açısından taranması ve noktürnal hipovekilasyon saptandığında mekanik ventilatör ile noninvaziv veya invaziv olarak solunum desteği başlanması klinik rehberler tarafından önerilmektedir (139, 148). Hastalarımız solunum fonksiyon testleri ile rehberlere uygun olarak izlenmekte ve polisomnografi taranmaktadır. Pulmoner fonksiyonlarda bozulmaların erken saptanarak tedavi başlanması dolayısıyla gruplar arasında fark saptanmamış olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması, verilerin retrospektif olarak değerlendirilmiş olması nedenleriyle olası bir ilişki ortaya konulamamış olabilir.

DMD'li çocuklarda yapılan çalışmalar kalp hızı değişkenliğinin sağlıklı çocuklara kıyasla daha düşük olduğunu ve otonom sinir sistemi disfonksiyonu bulguları yansıttığını göstermiştir (78, 149, 150). Bu nedenle çalışmamızda SDNNi, Triangular Index, RMSSD ve pNN50% gibi HRV parametreleri; etkileyen faktörleri belirlemek için ambulasyon durumu, sol ventrikül fonksiyonları ve pulmoner kapasitenin durumu ile incelenmiştir. Sağlıklı çocuklarda HRV parametreleri

genellikle yüksektir ve yaş ilerledikçe bu değerler yetişkin seviyelerine yaklaşır (149). Yüksek HRV değerleri, güçlü bir vagal tonus ve sağlıklı bir otonom sinir sistemi işlevini yansıtır. Sağlıklı çocuklarda pNN50% %20'nin üzerinde, RMSSD 40-60 ms (küçük çocuklarda 50 ms üzerinde), SDNNi 50-80 ms aralığında ve Triangular Index ise 20'nin üzerinde olabilir. Düşük kalp hızı değişkenliği seviyeleri, otonom sinir sistemi dengesizliği ve kardiyak komplikasyon riskinde artış ile ilişkilidir. Bu çocuklarda pNN50% %3'ün altına düşebilir, bu durum düşük vagal tonus ve artan kardiyak risk ile bağlantılıdır. RMSSD'nin 15 ms'nin altına inmesi de ANS disfonksiyonu ve artmış kardiyak risk göstergesi olarak kabul edilmektedir. SDNNi genellikle düşük bulunur; eşik değerler başlıca erişkin verilerinden elde edilmiş olmakla birlikte ve 50 ms'nin altına düşmesi artan kardiyak risk ve 30 ms'nin altına düşmesi yüksek kardiyak risk işareti olarak değerlendirilir. *Triangular Index*'in de 15'in altında olması artan risk ile ilişkilendirilir (78, 150, 151). Hastalarımızın ambulasyon durumu ile parametreler incelendiğinde; Holter yapıldığı sıradaki yaş ortalaması non ambulator grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Bu farklılık, hareket kabiliyeti sınırlı olan çocukların yaşça daha büyük olması ve HRV parametreleri üzerindeki diğer değişkenleri etkileyebileceği için önemlidir. Ambulator olan grupta sNN50 ve pNN50%'leri daha yüksek bulundu; bu durum, hareket kabiliyeti olan çocuklarda otonom sinir sisteminin vagal aktivitesinin daha güçlü olabileceğini gösterebilir ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. SDNN değeri, ambulasyon durumu olan grupta biraz daha yüksek bulundu ancak fark anlamlı değildi ($p=0,137$). Ambulasyon durumu olan çocuklarda vagal tonus ve kalp hızı değişkenliği parametreleri genellikle daha yüksek bulundu, ancak diğer parametreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, yalnızca yaş ve maksimum kalp hızı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ambulasyon durumu, kalp hızındaki maksimum değerleri artırmış ve yaşa bağlı olarak vagal aktiviteyi artırarak HRV üzerinde olumlu bir etki göstermiş olabilir. Bu veriler, DMD'li çocuklarda hareket kabiliyetinin korunmasının ANS sağlığı ve kalp işlevleri üzerinde olumlu etkiler yapabileceğini düşündürmektedir. Daha büyük örneklem grupları ile istatistiksel anlamlılık artarak daha kesin sonuçlar elde edilebilir.

DMD'li hastalarda kalp hızı değişkenliği (Heart rate variability, HRV) ve pulmoner fonksiyonlar arasındaki ilişki, literatürde sıkça vurgulanan bir durumdur (139, 148). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, SFT'de restriksiyon görülen hastalarda sNN50, pNN50(%), SDNN, SDNNi, RMS SD ve triangular index gibi HRV parametrelerinin anlamlı derecede daha düşük olduğunu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, pulmoner disfonksiyonun kalp hızının değişkenliğini de etkilediği yönündeki literatürü desteklemektedir. Literatürde pulmoner disfonksiyonun azaldığı durumlarda kalp hızının daha sınırlı bir aralıkta çalıştığı, minimum kalp hızının arttığı, maksimum kalp hızının ise düştüğü belirtilmektedir (148). Çalışmamızda benzer şekilde SFT'de restriksiyon olan hastalarda minimum kalp hızının daha yüksek, maksimum kalp hızının daha düşük olması, kalp hızının uyum kapasitesinin kısıtlandığını göstermektedir. Bu bulgular, DMD'li çocuklarda pulmoner ve kardiyak disfonksiyonların birbirine bağımlı bir süreçte ilerlediğini işaret etmektedir.

Noktürnal hypoventilasyon durumu ve kalp hızı değişkenliğine baktığımızda, noktürnal hypoventilasyon görülen çocukların ortalama yaşı daha yüksek bulunmuştur ($p=0,003$). Literatürde de belirtildiği gibi, DMD hastalarında artan yaşla birlikte solunum kasları zayıflar, bu da yaş ilerledikçe hypoventilasyon riskini artırır (148). Noktürnal hypoventilasyon olan çocuklarda kalp hızında vagal tonusu yansıtan bir HRV parametresi olan sNN50 değerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu ($p=0,037$) gözlemlenmiştir. DMD'de pulmoner disfonksiyon ilerledikçe vagal tonus ve kalp hızında değişkenlik azalır (82, 152). RMSSD ve SDNNi değerleri, hypoventilasyon olan grupta daha düşük ortalamalar göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu sonuçlar, DMD'li hastalarda artan solunum yetersizliği ile birlikte otonom sinir sistemi kontrolünün genel olarak azaldığına işaret edebilir. Çalışmamızda hypoventilasyon grubundaki bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmaması, küçük örneklem boyutuna veya değişkenlerin bireysel varyansına bağlı olabilir. Ancak genel eğilim, hypoventilasyonun DMD'li hastalarda kalp hızı değişkenliğini sınırlayıcı etkiler yaratabileceği yönündedir. Daha geniş örneklem grubu ile yapılacak boylamsal çalışmalar daha kesin sonuçlar verebilir.

DMD/BMD hastalarında taşiaritmi riski genellikle sol ventrikül fonksiyonlarındaki azalma ile korele olarak artmaktadır, ancak aritmi normal EF'li hastalarda da görülebilmektedir (73, 153). Hastalarımızın holter EKG verileri incelendiğinde SVES ve VES'ler saptanmıştı, 2 hastada ise atrial taşikardi mevcuttu. Ventriküler taşikardisi olan hasta yoktu. Üç yaşında, DMD tanısı ile izlenen bir hastamızın SVT atakları olmuştu, ancak SVT'nin toplumdaki insidansı da yüksek olduğundan ve erken bebeklik döneminde başlayan SVT'ler ilerleyen yaşlarda gerileyebildiğinden hastalıkla ilişkisi kurulamadı, hastanın ilerleyen yıllardaki izlemi fikir verecektir.

Hastaların LGE tutulum düzeyinin kalp hızı değişkenliğine olan etkisi değerlendirildiğinde LGE tutulum düzeyi arttıkça ortalama hasta yaşının arttığı gözlenmiştir; LGE 3 olan grupta ortalama yaş 13,3 yıl iken LGE 0 olan grupta bu değer 10 yıldır. Literatürde de DMD'de yaş ilerledikçe kardiyak fibrozisin arttığı ve LGE tutulumunun daha sık gözleendiği belirtilmektedir (92, 97, 154). Hastalarımızı LGE düzeyine göre gruplandırdığımızda istatistiksel analiz yapabilecek sayıya ulaşamadığından verilerin anlamlılığı değerlendirilememiştir. Ancak kaba veriler literatürle uyumlu sonuçlara işaret etmektedir. Hastalarımızda sNN50 ve pNN50(%) gibi HRV parametreleri, LGE seviyesi arttıkça azalma eğilimi göstermektedir. Özellikle, LGE 3 grubunda sNN50 ve pNN50(%) değerleri diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur. DMD grubunda kardiyak MRG görüntülemesinde geç dönemde kontrastlanma (LGE) grubuna göre kalp hızı değişkenliği parametreleri farklılıklar göstermektedir. LGE skoru 1 ve 2 olan gruplarda sNN50 ve pNN50 (%) değerleri diğer gruplara göre daha yüksek çıkmıştır. LGE skoru 3 olan grupta pNN50 ve SDNN değerlerinde düşüş görülmektedir. LGE skoru 3 olan grupta ortalama kalp hızı 105 olup, bu değer LGE skoru daha düşük olan gruplara kıyasla daha yüksektir. Bu bulgu, LGE skoru yüksek olan hastalarda kalp hızının daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir ve DMD hastalarında sinüs taşikardisini vurgulayan literatür ile uyumludur (148). Minimum kalp hızı, LGE skoru 3 olan grupta diğer gruplara göre daha yüksekken, maksimum kalp hızı diğer gruplara göre daha düşüktür. Bu sonuçlar LGE artışının kalp hızı değişkenliğinde azalma ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir.

Bu, yüksek LGE seviyelerinin vagal tonusu azalttığını ve kalp hızındaki değişkenliği sınırladığını gösterir. SDNN, SDNNi ve RMSSD gibi diğer HRV parametreleri de LGE seviyesi arttıkça azalma eğilimi göstermektedir. Özellikle RMSSD, LGE seviyesi 3 olan hastalarda daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu, yüksek LGE tutulumunun kalp hızını daha durağan hale getirdiğini doğrulamaktadır. Çeşitli çalışmalarda LGE tutulumu ile HRV parametrelerinin düşük olması arasındaki ilişki fibrotik dokunun vagal aktiviteyi ve sonucunda kalp hızının çevresel uyaranlara karşı yanıt verme esnekliğini kısıtlayıcı etkisiyle açıklanmıştır (78, 98, 155). Ortalama kalp hızı, minimum kalp hızı ve maksimum kalp hızı gibi kalp hızı parametreleri, LGE seviyesi arttıkça dalgalanmalar göstermektedir. LGE 3 grubunda ortalama kalp hızı daha yüksek bulunurken, maksimum kalp hızı değeri düşmektedir. Literatür, fibrozis ilerledikçe kalp hızının stresli durumlara uyum sağlama kapasitesinin azaldığını ve kalbin daha sınırlı bir hız aralığında çalıştığını bildirmektedir (152). LGE seviyelerinin artmasıyla birlikte gözlenen bu eğilim, kalbin değişkenlik gösterme yetisinin azaldığını ve uyum kapasitesinin sınırlandığını gösterir.

PMD Hafif-Orta-Ağır zihinsel yetersizlik grubundaki hastaların yaşları normal ve sınır/donuk zeka grubundaki hastalara oranla anlamlı düzeyde daha yüksekti. PMD Hafif-Orta-Ağır zihinsel yetersizlik grubundaki hastaların EF değeri normal ve sınır/donuk zeka grubundaki hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü. Zihinsel yetersizlik saptanan hasta grubunun inceleme sırasında yaş ortalamasının daha yüksek olması, EF değerlerinin daha düşük bulunmasına yol açmış olabilir. Zihinsel yetersizlik fenotipi ile kardiyak fenotipin ilişkilendirilebilmesi için boylamsal izleme ihtiyaç vardır. Desguerre ve ark., retrospektif gözlemsel bir çalışmada DMD hastalarını fenotip olarak 4 gruba ayırmış; zihinsel etkilenmenin, iskelet kası bulguları şiddetinin ve KMP bulgularının aynı grupta toplandığı göstermiştir. Bu çalışmada genotip-fenotip ilişkisinin yalnızca zihinsel etkilenme ile distal mutasyonlar arasında kurulabildiği (156), çalışmaya dahil edilen hastaların steroid-naiv olup özgül kardiyak tedavi durumu belirtilmemiştir. Fenotip-genotip çalışmaları içerisinde en tutarlı sonuçlar distal mutasyonların zihinsel yetersizlik ile ilişkili olduğu yönündedir (22, 28, 156, 157). Günümüzde kardiyak ve zihinsel etkilenme fenotipleri arasındaki ilişki aydınlatılabilmemiş değildir.

Çalışmamızda EKO'da EF ve kardiyak MRG'deki EF ölçümleri korele bulunmuştur. Gruplar arasında LVESV açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,014$), EKO'da $EF<55$ olan hastaların kardiyak MRG'de LVESV değeri, $EF\geq 55$ olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. EF düşüklüğü saptanan hastalarda sol ventrikül dilatasyonu eşlik ettiği görülmüştür. Distrofinopati ilişkili KMP'lerde idiyopatik KMP'lere kıyasla dilatasyonun daha geç evrede görüldüğü ve sol ventrikül işlev bozukluğunun dilatasyondan önce geliştiği bilinmektedir (71). Çalışmamız kesitsel nitelikte olduğundan değerlendirmeye elverişli değildir.

Kardiyak MRG'de transmural LGE tutulumu genellikle inferolateral duvarda lokalize olup LVEF korunmuş hastalarda dahi advers kardiyak olaylar için bağımsız risk faktörüdür (102). Aynı zamanda, subepikardiyal tutulumdan transmural tutulumu kadar uzanan LGE paterni ve dağılımı sol ventrikül disfonksiyonunun şiddet derecesini belirler (86). Hastalarımızın sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulma LGE tutulumunun derecesi ile uyumlu görülmekteydi, ancak kardiyak MRG incelemesi yapılan hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel anlamlılığa ulaşamadığı düşünüldü. Kardiyak MRG incelemesi yapılan hastaların boylamsal olarak gözlenmesi neticesinde kardiyak olay risk değerlendirmesi yapılabilecektir.

Kortikosteroid tedavisinin ambulator dönemi uzattığı ve pulmoner fonksiyonları koruduğu (54, 64, 127, 129) KMP seyrini yavaşlattığı birçok çalışma ile gösterildikten sonra rehber önerilerine girmiştir (71, 127, 129, 158). Kullanılan steroid (deflazakort, prednizolon) ve doz rejimleri arasında etkinlik açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (42, 159). Hastalarımıza rehber önerilerine uygun olarak; ileri yaşta tanı alan hastalara tanı aldığı tarihten itibaren, erken tanı alanlara ise 6 yaşından önce olmak koşuluyla iskelet kası bulgularının ilerleyişine göre 4-6 yaş arasında kortikosteroid tedavisi (deflazakort, prednizolon; günlük veya günde bir tedavi rejimi) başlanmıştır. İlaç dozu ve rejim hastanın kliniğine ve yaşanan endokrinolojik yan etkilere göre düzenlenmiştir. Hastaları steroid tedavisi başlangıcına göre kardiyak bulgularını değerlendirdiğimizde DC başlama yaşı 6 yaş ve altı olanlarda LV işlevi bozulma oranı %22,6 iken 6 yaş üzerindeki hastalarda LV işlevi bozulma oranı %33,3

saptanmış, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. LV işlevi bozulma durumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$). Ancak kortikosteroid tedavisinin ileri yaşta başlandığı grupta az sayıda hasta bulunması, hastaların iskelet kası bulgularının da silik olması nedeniyle geç tanı almış olabilecekleri gibi etkenler sonuçları literatürle uyumsuz bulmamıza neden olabilir.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, DMD/BMD tanılarıyla hastanemizde izlenmekte olan pediatrik hastaların kardiyak görüntüleme bulguları retrospektif ve kesitsel olarak incelenmiş, hastalar yaş gruplarına ayrılarak KMP bulgularının prevalansları incelenmiş ve KMP bulguları ile diğer sistem bulguları arasındaki ilişkilerin ortaya koyulması hedeflenmiştir.

1. Çalışmaya 86 DMD ve 17 BMD'li erkek çocuk dahil edildi, DMD hastalarının ortalama yaşı 12,2 yıl, ortanca yaşı 13 yıl (3-18 yıl), BMD hastalarının ortalama yaşı 15,2 yıl ortanca yaşı 17 yıl (8-18 yıl) idi.

2. DMD grubu içindeki hastalar yaş grubuna göre 4'e ayrıldığında, KMP bulgularının 14-18 yaş aralığında yoğunlaştığı belirlenmiştir. Aynı hasta grubunda beklendiği üzere ambulasyon kaybı hastaların tamamına yakındır. EKG bulguları ilk 6 yaşta neredeyse yokken 14-18 yaş arasında sağ ileti bozukluğu belirginleşmektedir. Bu bulgular hastaların pulmoner komorbiditesini öngören SFT ve PSG sonuçlarıyla ilintili görünmektedir.

3. BMD grubunda sol ventrikül işlev bozukluğu saptananların oranı %47,1 iken, DMD grubunda %23,5'tir. Bu fark anlamlılık sınırında olmasa da literatürün aksine bir sonuçtur ve dikkate değerdir ($p=0,072$). Pediatrik BMD hastalarında literatüre oranla yüksek KMP prevalansı göstermemiz örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabilir. BMD hastalarında ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşüklüğü belirlenme yaşı medyan olarak 16 iken, DMD hastalarında bu yaş 14'tür ($p=0,072$). Bu fark da anlamlılık sınırındadır, ancak DMD hastalarında KMP'nin daha erken yaşta gelişmesi literatürle uyumludur.

4. Amerikan Kalp Akademisinin önerileri doğrultusunda DMD ve BMD hastalarında 10 yaşından itibaren KMP gelişimini yavaşlatmak amacıyla profilaktik ACEI/ARB başlanması önem taşımaktadır. DMD hastalarında ACEI/ARB kullanım oranı %57 iken, KMP prevalansını daha yüksek saptadığımız BMD grubunda bu oran %31,3'tür ($p=0,058$). Sol ventrikül fonksiyonları bozulan DMD hastalarımızın çok azı

beta blokör ve/veya MRA almaktaydı. BMD KMP'si saptanan hastalarımızdan ise hiçbirisi BB, MRA veya diüretik almıyordu. Bu sonuçlar ile güncel önerilere yönelik farkındalığımızın artırılmasının gerekli olduğu görülmüştür, BMD hastalarımızın izleminde iskelet kası bulgularının daha hafif olması bizi yanıltmamalı ve BMD hastaları KMP açısından rehberlere uygun sıklıkta ve yakın izlenmelidir.

5. Literatürde DMD/BMD hastalarında bazı genotiplerin KMP gelişimine yatkınlık gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda genotip ve KMP gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Kesin sonuçlar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. DMD hastalarında kardiyak MRG ile gözlemlenen LGE düzeyinin ortalama yaş ile uyumlu olarak yükseldiği belirlenmiştir. LGE skoru yüksek olan gruplarda, özellikle sNN50 ve pNN50(%) gibi kalp hızı değişkenliği parametrelerinde azalma ve ortalama kalp hızında artış gözlenmiştir. Bu, LGE düzeyi arttıkça sinüs taşikardisinin daha belirgin hale geldiğini ve kalp hızı değişkenliğinin azaldığını göstermektedir. Veriler, yaşla birlikte artan kardiyak fibrozis oranı ve sinüs taşikardisini literatürle uyumlu şekilde desteklemektedir.

7. Çalışmamızda DMD hastalarında, sol ventrikül işlev bozukluğu ve düşük kalp hızı değişkenliği gibi otonom sinir sistemi işlevlerinde azalma ile karakterize komplikasyonlar daha belirgin bulunmuştur. Pulmoner komplikasyonların kalp hızı değişkenliğine olan etkisi ve pulmoner fonksiyonlarda bozulma ile kalp hızı değişkenliğinin azalması da literatürle uyumlu olarak gözlemlenmiştir. DMD grubu içinde, noktürnal hipoventilasyon varlığı ve yokluğu durumunda EKG bulguları arasında farklılıklar gözlemlenmiştir: Özellikle Sağ dal bloğu (RBBB) ve sağ ventriküler hipertrofi (RVH) gibi bulgular hipoventilasyonu olan hastalarda daha yüksek bir oranda (%18,2) görülmüştür. Solunum fonksiyonlarında restriksiyon olan DMD hastalarında EKG'de belirli kardiyak anormalliklere daha sık rastlanmıştır. Özellikle sağ dal bloğu ve sağ ventrikül hipertrofisi gibi bulgular, restriksiyon olan grupta daha belirgin görülmektedir. DMD hastalarında EKG' anormal bulgular erken yaşlardan itibaren saptanmaktadır ancak EKG bulguları ile KMP varlığı arasında ilişki gösterilememiştir (70, 160). Kalp hızı değişkenliği ve 12 kanallı yüzey EKG

verilerimiz bu değerlendirmelerdeki anormal bulgular ile pulmoner komorbidite arasında bir ilişki varlığını ortaya koymaktadır.

8. Bu alışma, kardiyak komplikasyonların yönetiminde güncel rehberlere uygun tedavi ve izlem protokollerinin uygulanmasının önemini vurgulamaktadır. DMD/BMD hastalarının kardiyak ve pulmoner sağlık durumlarının düzenli takibi ve erken müdahale, yaşam kalitesini ve süresini olumlu yönde etkileyebilir.



7. KISITLILIKLAR

Çalışmada hastaların seri görüntülemeleri incelenerek kardiyak işlev kaybının zamanlamasının belirlenmesi ve doğal seyrin ortaya konması hedeflenmiştir, ancak kayıtlar incelendiğinde veri kaybı oranının yüksek olduğu görülmüş ve bu hedefe ulaşamayacağından kesitsel bir inceleme ile veri kaybının en aza indirgenmesi uygun bulunmuştur. Başlangıçtaki hedefe yönelik koyulan isim bu nedenle çalışmanın gerçeğini yeterince yansıtamamaktadır.

BMD hasta sayısının az olması, DMD ve BMD gruplarındaki verilerin karşılaştırılmasında sınırlamalara yol açmıştır. Özellikle KMP gibi varyasyonu yüksek komplikasyonların oranları, küçük örneklem grubunda yanıltıcı sonuçlar verebilir.

Çalışmanın retrospektif ve kesitsel bir tasarıma sahip olması, hastaların uzun vadeli izlemine dair veriler sağlamadığı için kardiyak veya pulmoner değişimlerin zaman içindeki seyrini tam olarak yansıtamamaktadır. Boylamsal çalışmalarla daha kesin bilgiler elde edilebilir.

Genetik analizlerde belirli mutasyon alanlarına odaklanmış, tüm genetik varyasyonların incelenmesi mümkün olmamıştır. Bu durum, farklı genotiplerin KMP'ye olan etkilerini ayrıntılı olarak belirlemeyi zorlaştırmıştır.

Hastalar arasında ACEI, ARB, BB ve MRA kullanımı gibi kardiyak tedavi uygulamaları değişiklik göstermiştir. Bu durum tedavi etkinliğini değerlendirmede kısıtlılık yaratabilir ve tedavi protokollerindeki farklılıklar sonuçları etkileyebilir.

Pulmoner arter basıncı gibi bazı kardiyopulmoner parametrelerin sistematik olarak kaydedilmemesi, bu parametrelerin kalp fonksiyonları üzerindeki etkilerini net bir şekilde değerlendirmeyi sınırlamıştır.

Hastaların kalp hızı değişkenliği parametrelerini etkileyebilecek tüm faktörler detaylı olarak kontrol edilememiştir. Holter EKG verilerinin sınırlı olması kalp ritmi

bozukluklarının kapsamlı analizine engel olmuştur. Aynı şekilde tüm hastaların kardiyak MRG verilerinin olmaması, kapsamlı analize ve istatistiksel değerlendirmeye engel olmuştur.

Bu kısıtlamalar, çalışmanın bulgularının dikkatli değerlendirilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır. Gelecekte daha büyük örneklemlemlerle boylamsal ve çok merkezli çalışmalar bu kısıtlılıkları aşarak daha güçlü sonuçlar sağlayabilir.



8. KAYNAKLAR

1. Darras BT., Menache-Starobinski CC, Hinton V, Kunkel LM. *Dystrophinopathies*. Neuromuscular disorders of Infancy, childhood, and adolescence, 2015:551-592.
2. Thangarajh M., *The dystrophinopathies*. Continuum (Minneapolis Minn), 2019;25(6):1619-1639.
3. Beggs AH., *Dystrophinopathy, the expanding phenotype: dystrophin abnormalities in X-linked dilated cardiomyopathy*. Circulation, 1997;95(10):2344-2347.
4. Nardes F., Araújo AP., Ribeiro MG., *Mental retardation in Duchenne muscular dystrophy*. Jornal de pediatria, 2012;88:6-16.
5. Buddhé S., et al., *Cardiac management of the patient with Duchenne muscular dystrophy*. Pediatrics, 2018;142:72-81.
6. Connuck DM., et al., *Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry*. American heart journal, 2008;155(6):998-1005.
7. Piña-Garza JE, James KC. Fenichel's Clinical Pediatric Neurology E-Book: A Signs and Symptoms Approach: Elsevier Health Sciences; 2019.
8. Mercuri E., Bönnemann CG., Muntoni F., *Muscular dystrophies*. The Lancet, 2019;394(10213):2025-2038.
9. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM. Nelson textbook of pediatrics e-book: Elsevier Health Sciences; 2007.
10. Salari N, et al., *Global prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis*. Journal of orthopaedic surgery and research, 2022;17(1):96
11. Ferlini A., Neri M., Gualandi F., *The medical genetics of dystrophinopathies: molecular genetic diagnosis and its impact on clinical practice*. Neuromuscular Disorders, 2013;23(1):4-14
12. Monaco AP., Neve RL., Colletti-Feener C., Bertelson CJ., Kurnit DM., Kunkel LM., *Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene*. Nature, 1986;323(6089):646-650
13. Koenig M., Monaco A., Kunkel L., *The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein*. Cell, 1988;53(2):219-228
14. Lederfein D, et al., *A 71-kilodalton protein is a major product of the Duchenne muscular dystrophy gene in brain and other nonmuscle tissues*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1992;89(12):5346-5350.
15. Rapaport D., Fuchs O., Nudel U., Yaffe D., *Expression of the Duchenne muscular dystrophy gene products in embryonic stem cells and their*

- differentiated derivatives.* Journal of Biological Chemistry, 1992;267(30):21289-21292.
16. Ahn AH, Kunkel LM., *The structural and functional diversity of dystrophin.* Nature genetics, 1993;3(4):283-291.
 17. Lidov HG., Byers TJ., Watkins SC., Kunkel LM., *Localization of dystrophin to postsynaptic regions of central nervous system cortical neurons.* Nature. 1990;348(6303):725-728.
 18. Lidov H., Byers T., Kunkel L., *The distribution of dystrophin in the murine central nervous system: an immunocytochemical study.* Neuroscience, 1993;54(1):167-187.
 19. Bar S., Barnea E., Levy Z., Neuman S., Yaffe D., Nudel U., *A novel product of the Duchenne muscular dystrophy gene which greatly differs from the known isoforms in its structure and tissue distribution.* Biochemical journal, 1990;272(2):557-60.
 20. Doorenweerd N., et al., *Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of Duchenne muscular dystrophy.* Scientific reports, 2017;7(1):12575.
 21. Holder E., Maeda M., Bies RD., *Expression and regulation of the dystrophin Purkinje promoter in human skeletal muscle, heart, and brain.* Human genetics, 1996;97:232-9.
 22. Fortunato F., Tonelli L., Farnè M., Selvatici R., Ferlini A., *DMD deletions underlining mild dystrophinopathies: Literature review highlights phenotype-related mutation clusters and provides insights about genetic mechanisms and prognosis.* Frontiers in Neurology, 2024;14:1288721.
 23. Nachman MW., Crowell SL., *Contrasting evolutionary histories of two introns of the Duchenne muscular dystrophy gene, Dmd, in humans.* Genetics, 2000;155(4):1855-64.
 24. McNaughton JC., Hughes G., Jones WA., Stockwell PA., Klamut HJ, Petersen GB., *The evolution of an intron: analysis of a long, deletion-prone intron in the human dystrophin gene.* Genomics, 1997;40(2):294-304.
 25. Nobile C., Galvagni F., Marchi J., Roberts R., Vitiello L., *Genomic organization of the human dystrophin gene across the major deletion hot spot and the 3' region.* Genomics, 1995;28(1):97-100.
 26. Mioni F., et al., *A report on 528 intragenic deletions detected in DMD and BMD patients by an Italian collaborative study.* Gene Geography: a Computerized Bulletin on Human Gene Frequencies, 1994;8(1):35-44.
 27. Aartsma-Rus A., Van Deutekom JC., Fokkema IF., Van Ommen GJB., Den Dunnen JT., *Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule.* Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 2006;34(2):135-144.

28. Magri F., et al., *Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up*. Journal of neurology, 2011;258:1610-1623.
29. Darras BT., Blattner P., Harper J., Spiro A., Alter S., Francke U., *Intragenic deletions in 21 Duchenne muscular dystrophy (DMD)/Becker muscular dystrophy (BMD) families studied with the dystrophin cDNA: location of breakpoints on HindIII and BglII exon-containing fragment maps, meiotic and mitotic origin of the mutations*. American journal of human genetics, 1988;43(5):620.
30. Monaco AP., Bertelson CJ., Liechti-Gallati S., Moser H., Kunkel LM., *An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus*. Genomics, 1988;2(1):90-95.
31. Malhotra S., et al., *Frame-shift deletions in patients with Duchenne and Becker muscular dystrophy*. Science, 1988;242(4879):755-759.
32. Hoffman EP., Garcia CA., Chamberlain JS., Angelini C., Lupski JR., Fenwick R., *Is the carboxyl-terminus of dystrophin required for membrane association? A novel, severe case of Duchenne muscular dystrophy*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1991;30(4):605-610.
33. Beggs A., et al., *Exploring the molecular basis for variability among patients with Becker muscular dystrophy: dystrophin gene and protein studies*. American journal of human genetics, 1991;49(1):54.
34. Bies R., Caskey C., Fenwick R., *An intact cysteine-rich domain is required for dystrophin function*. The Journal of clinical investigation, 1992;90(2):666-72.
35. Kole R., Krieg AM., *Exon skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy*. Advanced drug delivery reviews, 2015;87:104-107.
36. Zubrzycka-Gaarn EE, Bulman DE, Karpati G, Burghes AH, Belfall B, Klamut HJ, et al. *The Duchenne muscular dystrophy gene product is localized in sarcolemma of human skeletal muscle*. Nature, 1988;333(6172):466-469.
37. Florczyk-Soluch U., Polak K., Dulak J., *The multifaceted view of heart problem in Duchenne muscular dystrophy*. Cellular and Molecular Life Sciences, 2021;78(14):5447-5468.
38. Campbell KP., Kahl SD., *Association of dystrophin and an integral membrane glycoprotein*. Nature, 1989;338(6212):259-262.
39. Gao Q., McNally EM., *The Dystrophin Complex: structure, function and implications for therapy*. Comprehensive Physiology, 2015;5(3):1223.
40. Rosenberg AS., et al., *Immune-mediated pathology in Duchenne muscular dystrophy*. Science translational medicine, 2015;7(299):299rv4-rv4.
41. Mokri B., Engel AG., *Duchenne dystrophy: electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fiber*. Neurology, 1998;51(1):1--a.

42. Dongsheng D., Nathalie G., Eugenio M., Annemieke A-R., *Duchenne muscular dystrophy (Primer)*. Nature Reviews: Disease Primers, 2021;7(1).
43. Lai Y., et al., *Dystrophins carrying spectrin-like repeats 16 and 17 anchor nNOS to the sarcolemma and enhance exercise performance in a mouse model of muscular dystrophy*. The Journal of clinical investigation, 2009;119(3):624-635.
44. Brenman JE., Chao DS., Xia H., Aldape K., Bredt DS., *Nitric oxide synthase complexed with dystrophin and absent from skeletal muscle sarcolemma in Duchenne muscular dystrophy*. Cell, 1995;82(5):743-752.
45. Dudley RW., Khairallah M., Mohammed S., Lands L., Des Rosiers C., Petrof BJ., *Dynamic responses of the glutathione system to acute oxidative stress in dystrophic mouse (mdx) muscles*. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2006;291(3):R704-R10.
46. Grounds MD., Terrill JR., Al-Mshhdani BA., Duong MN., Radley-Crabb HG., Arthur PG., *Biomarkers for Duchenne muscular dystrophy: myonecrosis, inflammation and oxidative stress*. Disease models & mechanisms. 2020;13(2):dmm043638.
47. Kim JH., Kwak HB., Thompson LV., Lawler JM., *Contribution of oxidative stress to pathology in diaphragm and limb muscles with Duchenne muscular dystrophy*. Journal of muscle research and cell motility, 2013;34:1-13.
48. Guglieri M., Bushby K., *Clinical management of dystrophinopathies: A systematic approach*. Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence, 2015:593-619.
49. Li QX., Yang H., Zhang N., Xiao B., Bi F-F., Li J., *Clinical and pathological features of 50 children with Duchenne's muscular dystrophy*. Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2012;14(10):746-50.
50. Iannotti JP, Parker R. The Netter Collection of Medical Illustrations: Musculoskeletal System, Volume 6, Part III - Biology and Systemic Diseases, 3rd Edition, 2013.
51. Zalaudek I., Bonelli RM., Kötringer P., Reisecker F., Wagner K., *Early diagnosis in Duchenne muscular dystrophy*. The Lancet, 1999;353(9168):1975.
52. Griggs RG., Mendell JR., Miller RG., *Evaluation and treatment of myopathies*. Taylor & Francis; 1995.
53. Allsop KG., Ziter FA., *Loss of strength and functional decline in Duchenne's dystrophy*. Archives of neurology, 1981;38(7):406-11.
54. Birnkrant DJ., 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):251-267.

55. Jimenez C., Eagle M., Mayhew A., James M., Straub V., Bushby K., *Impact of three decades of improvement in standards of care for Duchenne muscular dystrophy*. Neuromuscular Disorders, 2015;25:S201-S2.
56. Aartsma-Rus A., Ginjaar IB., Bushby K., *The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy*. Journal of medical genetics, 2016;53(3):145-151.
57. Aartsma-Rus A., et al., *Report of a TREAT-NMD/world duchenne organisation meeting on dystrophin quantification methodology*. Journal of neuromuscular diseases, 2019;6(1):147-159.
58. Perumal AR., Rajeswaran J., Nalini A., *Neuropsychological profile of duchenne muscular dystrophy*. Applied Neuropsychology: Child, 2015;4(1):49-57.
59. Prosser EJ., Murphy E., Thompson MW., *Intelligence and the gene for Duchenne muscular dystrophy*. Archives of disease in childhood, 1969;44(234):221.
60. Cotton S., Voudouris NJ., Greenwood KM., *Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: full-scale, verbal, and performance intelligence quotients*. Developmental medicine and child neurology, 2001;43(7):497-501.
61. Broomfield J., Hill M., Guglieri M., Crowther M., Abrams K., *Life expectancy in Duchenne muscular dystrophy: reproduced individual patient data meta-analysis*. Neurology, 2021;97(23):e2304-e14.
62. Childs AM., et al., *Development of respiratory care guidelines for Duchenne muscular dystrophy in the UK: key recommendations for clinical practice*. thorax, 2024;79(5):476-85.
63. Levine H., et al., *Pulmonary function tests for evaluating the severity of Duchenne muscular dystrophy disease*. Acta Paediatrica, 2023;112(4):854-60.
64. LoMauro A., D'Angelo MG., Aliverti A., *Assessment and management of respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy: current and emerging options*. Therapeutics and clinical risk management, 2015:1475-88.
65. Ishikawa Y., et al., *Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio-respiratory interventions*. Neuromuscular Disorders, 2011;21(1):47-51.
66. Birnkrant DJ., et al., *The respiratory management of patients with Duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article*. Pediatric pulmonology. 2010;45(8):739-48.
67. D'Amario D., et al., *A current approach to heart failure in Duchenne muscular dystrophy*. Heart, 2017;103(22):1770-1779.
68. Finsterer J., Cripe L., *Treatment of dystrophin cardiomyopathies*. Nature Reviews Cardiology, 2014;11(3):168-179.
69. D'Amario D., et al., *Dystrophin cardiomyopathies: clinical management, molecular pathogenesis and evolution towards precision medicine*. Journal of clinical medicine, 2018;7(9):291.

70. Kamdar F., Garry DJ., *Dystrophin-deficient cardiomyopathy*. Journal of the American College of Cardiology, 2016;67(21):2533-2546.
71. Feingold B., et al., *Management of cardiac involvement associated with neuromuscular diseases: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2017;136(13):e200-e231.
72. Markham LW., et al., *Abnormalities of diastolic function precede dilated cardiomyopathy associated with Duchenne muscular dystrophy*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2006;19(7):865-871.
73. Groh WJ., *Arrhythmias in the muscular dystrophies*. Heart rhythm, 2012;9(11):1890-1895.
74. Hoogerwaard E., et al., *Evolution of cardiac abnormalities in Becker muscular dystrophy over a 13-year period*. Journal of neurology, 1997;244:657-663.
75. Nigro G, Comi LI, Politano L, Limongelli FM, Nigro V, De Rimini ML, et al. *Evaluation of the cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy*. Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 1995;18(3):283-291.
76. 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):262-265.
77. Santos M., et al., *Duchenne muscular dystrophy: electrocardiographic analysis of 131 patients*. Cardiol, 2010;94(5):583-586.
78. da Silva TD., et al., *Heart rate variability and cardiopulmonary dysfunction in patients with duchenne muscular dystrophy: a systematic review*. Pediatric cardiology, 2018;39:869-883.
79. Thomas TO., Morgan TM., Burnette WB., Markham LW., *Correlation of heart rate and cardiac dysfunction in Duchenne muscular dystrophy*. Pediatric cardiology, 2012;33:1175-1179.
80. Dalmaz Y., Peyrin L., Mamelie J., Tuil D., Gilly R., Cier J., *The pattern of urinary catecholamines and their metabolites in Duchenne myopathy, in relation to disease evolution*. Journal of neural transmission, 1979;46:17-34.
81. Villa CR., et al., *Ambulatory monitoring and arrhythmic outcomes in pediatric and adolescent patients with Duchenne muscular dystrophy*. Journal of the American Heart Association, 2015;5(1):e002620.
82. Mavrogeni SI., Markousis-Mavrogenis G., Papavasiliou A., Papadopoulos G., Kolovou G., *Cardiac involvement in Duchenne muscular dystrophy and related dystrophinopathies*. Duchenne muscular dystrophy: Methods and protocols, 2018:31-42.
83. Soslow JH., et al., *Evaluation of echocardiographic measures of left ventricular function in patients with Duchenne muscular dystrophy: assessment of*

- reproducibility and comparison to cardiac magnetic resonance imaging*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2016;29(10):983-91.
84. Cirino RHD., et al., *Evaluation of left-sided heart chambers with novel echocardiographic techniques in men with Duchenne or Becker muscular dystrophy*. The American Journal of Cardiology, 2019;123(6):972-978.
 85. Spurney CF., et al., *Feasibility and reproducibility of echocardiographic measures in children with muscular dystrophies*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2015;28(8):999-1008.
 86. Adorisio R., et al., *Duchenne dilated cardiomyopathy: cardiac management from prevention to advanced cardiovascular therapies*. Journal of clinical medicine, 2020;9(10):3186.
 87. Spurney CF., *Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy: current understanding and future directions*. Muscle & nerve, 2011;44(1):8-19.
 88. Allen HD., Thrush PT., Hoffman TM., Flanigan KM., Mendell JR., *Cardiac management in neuromuscular diseases*. Physical medicine and rehabilitation clinics of North America, 2012;23(4):855-868.
 89. Mehmood M., et al., *Comparison of right and left ventricular function and size in Duchenne muscular dystrophy*. European journal of radiology, 2015;84(10):1938-42.
 90. Power A., et al., *Echocardiographic image quality deteriorates with age in children and young adults with Duchenne muscular dystrophy*. Frontiers in cardiovascular medicine, 2017;4:82.
 91. Buddhé S., Lewin M., Olson A., Ferguson M., Soriano BD., *Comparison of left ventricular function assessment between echocardiography and MRI in Duchenne muscular dystrophy*. Pediatric radiology, 2016;46:1399-1408.
 92. Mavrogeni S., et al., *Cardiac and sternocleidomastoid muscle involvement in Duchenne muscular dystrophy: an MRI study*. Chest, 2005;127(1):143-148.
 93. Prakash N., Suthar R., Sihag BK., Debi U., Kumar RM., Sankhyan N., *Cardiac MRI and echocardiography for early diagnosis of cardiomyopathy among boys with Duchenne muscular dystrophy: a cross-sectional study*. Frontiers in Pediatrics, 2022;10:818608.
 94. Hor KN., et al., *Prevalence and distribution of late gadolinium enhancement in a large population of patients with Duchenne muscular dystrophy: effect of age and left ventricular systolic function*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2013;15(1):107.
 95. Schalla S., 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):95-99.
 96. Mavrogeni S., et al., *CMR detects subclinical cardiomyopathy in mother-carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2013;6(4):526-528.

97. Florian A., *Left ventricular systolic function and the pattern of late-gadolinium-enhancement independently and additively predict adverse cardiac events in muscular dystrophy patients*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2014;16(1):81.
98. Silva MC., et al., *Myocardial fibrosis progression in Duchenne and Becker muscular dystrophy: a randomized clinical trial*. JAMA cardiology, 2017;2(2):190-199.
99. Mukoyama M., et al., *Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide*. The Journal of clinical investigation, 1991;87(4):1402-1412.
100. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. *Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides*. Journal of cardiology, 2011;57(2):131-140.
101. Yasue H., et al., *Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure*. Circulation, 1994;90(1):195-203.
102. Adorisio R., Mencarelli E., Cantarutti N., Grandinetti M., *Cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: Clinical insights and therapeutic implications*. Cardiomyopathy-Disease of the Heart Muscle: IntechOpen; 12.07.2024
103. Haddad CN., Ali S., Stephanou D., Assakura MS., Sahagian L., Trogkanis E., *Pharmacological management of dilated cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review*. Hellenic Journal of Cardiology, 2023;74: 58-64.
104. Munoz R., Da Cruz EM., Vetterly CG., Cooper DS., Berry D., Handbook of pediatric cardiovascular drugs: Springer; 2014.
105. Lal A., et al., *The Role of Prophylactic Heart Failure Therapy in Duchenne Muscular Dystrophy*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2019;38(4):S466-S467.
106. Duboc D., Meune C., Lerebours G., Devaux JY., Vaksman G., Bécane HM., *Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy*. Journal of the American College of Cardiology, 2005;45(6):855-857.
107. Duboc D., et al., *Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up*. American heart journal, 2007;154(3):596-602.
108. Allen HD., et al., *A randomized, double-blind trial of lisinopril and losartan for the treatment of cardiomyopathy in duchenne muscular dystrophy*. PLoS currents, 2013;5.
109. Stroe AF., Gheorghide M., *Carvedilol: beta-blockade and beyond*. Reviews in Cardiovascular Medicine, 2004;5:S18-27.

110. Bristow MR., *β -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure.* Circulation, 2000;101(5):558-569.
111. Bruns LA., et al., *Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: an initial multicenter experience.* The Journal of pediatrics, 2001;138(4):505-511.
112. Investigators R., *Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy.* Circulation, 2000;101(4):378-384.
113. Kajimoto H., et al., *Beta-blocker therapy for cardiac dysfunction in patients with muscular dystrophy.* Circulation Journal, 2006;70(8):991-994.
114. Ogata H., Ishikawa Y., Ishikawa Y., Minami R., *Beneficial effects of beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors in Duchenne muscular dystrophy.* Journal of cardiology, 2009;53(1):72-78.
115. Matsumura T., Tamura T., Kuru S., Kikuchi Y., Kawai M., *Carvedilol can prevent cardiac events in Duchenne muscular dystrophy.* Internal Medicine, 2010;49(14):1357-1363.
116. Bourke JP., et al., *Preventing cardiomyopathy in DMD: a randomized placebo-controlled drug trial.* Neurology: Clinical Practice, 2021;11(5):e661-e668.
117. Dittrich S., et al., *Effect and safety of treatment with ACE-inhibitor Enalapril and β -blocker metoprolol on the onset of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy-a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Orphanet journal of rare diseases. 2019;14:1-13.
118. Rafael-Fortney JA., et al., *Early treatment with lisinopril and spironolactone preserves cardiac and skeletal muscle in Duchenne muscular dystrophy mice.* Circulation, 2011;124(5):582-588.
119. Raman SV., et al., *Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* The Lancet Neurology, 2015;14(2):153-161.
120. Page RL., et al., *2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society.* Circulation, 2016;133(14):e506-e574.
121. Priori SG., et al., *2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac Death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology.* Giornale italiano di cardiologia, 2016;17(2):108-170.
122. Wu RS., et al., *Clinical outcomes after cardiac transplantation in muscular dystrophy patients.* The Journal of heart and lung transplantation, 2010;29(4):432-438.
123. Rose EA., et al., *Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure.* New England Journal of Medicine, 2001;345(20):1435-1443.

124. Slaughter MS., et al., *Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device*. New England Journal of Medicine, 2009;361(23):2241-2251.
125. Amodeo A., Adorisio R., *Left ventricular assist device in Duchenne cardiomyopathy: can we change the natural history of cardiac disease?* International journal of cardiology. 2012;161(3):e43.
126. Silversides CK., Webb GD., Harris VA., Biggar DW., *Effects of deflazacort on left ventricular function in patients with Duchenne muscular dystrophy*. American Journal of Cardiology, 2003;91(6):769-772.
127. Markham L., Spicer R., Khoury P., Wong B., Mathews K., Cripe LH., *Steroid therapy and cardiac function in Duchenne muscular dystrophy*. Pediatric cardiology. 2005;26:768-771.
128. 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):365-370.
129. Schram G., et al., *All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy*. Journal of the American College of Cardiology, 2013;61(9):948-954.
130. Schultz T., Raucci Jr F., Salloum F., *Cardiovascular disease in Duchenne muscular dystrophy: overview and insight into novel therapeutic targets*. JACC Basic Transl Sci 2022; 7: 608-625.
131. Malerba A., Boldrin L., Dickson G., *Long-term systemic administration of unconjugated morpholino oligomers for therapeutic expression of dystrophin by exon skipping in skeletal muscle: implications for cardiac muscle integrity*. Nucleic acid therapeutics, 2011;21(4):293-298.
132. Ng MY., Li H., Ghelfi MD., Goldman YE., Cooperman BS., *Ataluren and aminoglycosides stimulate read-through of nonsense codons by orthogonal mechanisms*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2021;118(2):e2020599118.
133. Ponikowski P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Kardiologia Polska (Polish Heart Journal), 2016;74(10):1037-1147.
134. Andrews JG., Galindo MK., Thomas S., Mathews KD., Whitehead N., *DMD gene and dystrophinopathy phenotypes associated with mutations: a systematic review for clinicians*. Journal of clinical neuromuscular disease, 2023;24(4):171-187.
135. Lee S., Lee H., Eun LY., Gang SW., *Cardiac function associated with home ventilator care in Duchenne muscular dystrophy*. Korean journal of pediatrics, 2018;61(2):59.
136. Finsterer J., Stöllberger C., *Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy*. Canadian Journal of Cardiology, 2008;24(10):786-792.

137. Ho R., Nguyen ML., Mather P., *Cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy: overview*. World journal of cardiology, 2016;8(6):356.
138. Viollet L., Thrush PT., Flanigan KM., Mendell JR., Allen HD., *Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta blockers on the cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy*. The American journal of cardiology, 2012;110(1):98-102.
139. Bushby K., et al., *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care*. The Lancet Neurology, 2010;9(2):177-189.
140. JA T. *The role of cytoskeletal proteins in cardiomyopathies*. Curr Opin Cell Biol. 1998;10:131-139.
141. Nakamura A. *X-linked dilated cardiomyopathy: a cardiospecific phenotype of dystrophinopathy*. Pharmaceuticals, 2015;8(2):303-320.
142. Fayssol A., et al., *Natural history of cardiac function in Duchenne and Becker muscular dystrophies on home mechanical ventilation*. Medicine, 2018;97(27):e11381.
143. Politano L., et al., *Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies*. Jama, 1996;275(17):1335-1338.
144. Chrzanowski L., et al., *Different expressions of X-linked cardiomyopathy in monozygotic triplets with Becker's dystrophy*. The International journal of cardiovascular imaging, 2003;19:377-380.
145. Wang L., et al., *A rare case of monozygotic triplets with Duchenne muscular dystrophy*. Neuromuscular Disorders, 2021;31(5):456-461.
146. Tang L., Shao S., Wang C., *Electrocardiographic features of children with Duchenne muscular dystrophy*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2022;17(1):320.
147. Khokhar A., et al., *Association between pulmonary function and left ventricular volume and function in Duchenne muscular dystrophy*. Muscle & Nerve, 2019;60(3):286-291.
148. Birnkrant DJ., et al., *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management*. The Lancet Neurology, 2018;17(4):347-361.
149. Massin M, Von Bernuth G. *Normal ranges of heart rate variability during infancy and childhood*. Pediatric cardiology, 1997;18:297-302.
150. Nakamura A., et al., *The Association Between Physical Activity/Heart Rate Variability Data Obtained Using a Wearable Device and Timed Motor Functional Tests in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy: A Pilot Study*. Journal of Neuromuscular Diseases, 2024(Preprint):1-10.
151. *Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use*. Task Force of the European Society of Cardiology and the

- North American Society of Pacing and Electrophysiology*, *Circulation*, 1996;93(5), 1043–1065.
152. Mazzone ES., et al., *24 month longitudinal data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy*. *PloS one*, 2013;8(1):e52512.
 153. Chiang DY., et al., *Relation of cardiac dysfunction to rhythm abnormalities in patients with Duchenne or Becker muscular dystrophies*. *The American Journal of Cardiology*, 2016;117(8):1349-1354.
 154. Florian A., Ludwig A., Rösch S., Yildiz H., Sechtem U., Yilmaz A., *Myocardial fibrosis imaging based on T1-mapping and extracellular volume fraction (ECV) measurement in muscular dystrophy patients: diagnostic value compared with conventional late gadolinium enhancement (LGE) imaging*. *European Heart Journal–Cardiovascular Imaging*, 2014;15(9):1004-1012.
 155. Verhaert D., Richards K., Rafael-Fortney JA., Raman SV., *Cardiac involvement in patients with muscular dystrophies: magnetic resonance imaging phenotype and genotypic considerations*. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2011;4(1):67-76.
 156. Desguerre I., et al., *Clinical heterogeneity of duchenne muscular dystrophy (DMD): definition of sub-phenotypes and predictive criteria by long-term follow-up*. *PloS one*, 2009;4(2):e4347.
 157. Wang LB., et al., *Relationship between gene mutations and intelligence in children with Duchenne muscular dystrophy*. *Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2011;13(10):804-807.
 158. Dec GW. *Steroid therapy effectively delays Duchenne's cardiomyopathy*. *American College of Cardiology Foundation Washington, DC*, 2013. p. 955-956.
 159. Biggar WD., Skalsky A., McDonald CM., *Comparing deflazacort and prednisone in Duchenne muscular dystrophy*. *Journal of neuromuscular diseases*, 2022;9(4):463-476.
 160. McNally EM., et al., *Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy*. *Circulation*, 2015;131(18):1590-1598.

9. EKLER

EK-1. DMD Grubu Hastalarının Kardiyak Görüntüleme Parametrelerinin Sonuçları

	Ortalama	SS	Median (Q ₂)	Q ₁	Q ₃
LVEDD (mm)	38,89	7,74	38,10	33,40	42,00
Z SKORU(EDV)	-,46	2,00	-0,40	-1,65	0,39
LVEDD (mm)	25,43	7,71	23,40	20,60	28,55
Z SKORU(ESV)	-0,14	2,23	-0,41	-1,53	0,71
EF (%)	65,27	9,95	66,00	60,00	71,00
SF (%)	0,36	0,07	0,36	0,32	0,40
EKG-PR	113,48	11,53	114,00	105,0	120,0
QRS	80,42	9,21	80,00	74,0	86,0
QTc	418,26	17,78	420,00	410,0	430,0
sNN50	6822,57	5756,39	5605,0	2824,0	9139,0
pNN50(%)	5,57	4,77	4,58	2,23	7,78
SDNN	92,37	24,07	96,0	71,0	114,0
SDNNi	48,29	16,02	50,0	38,0	55,0
RMS SD	28,71	11,05	29,0	22,0	34,0
triangular index	24,17	7,09	24,0	19,0	27,0
Kayıt süresi(sa)	21,34	3,11	21,92	21,05	23,05
Mean RR	0,61	0,06	0,61	0,58	0,66
Mean HR	99,23	10,06	100,0	92,0	104,0
Min HR	73,14	10,75	71,0	66,0	80,0
Max HR	140,94	15,76	138,00	129,0	148,0
RR sayısı	126235,5	22906,0	130466,0	118699,0	138795,0
Kardiyak MRG-EF	53,17	8,36	55,00	49,00	59,00
LVEDV(mL)	91,09	29,70	80,00	72,00	105,00
LVESV(mL)	44,07	21,05	39,50	32,50	44,00
<i>$\bar{X}$:Aritmetik Ortalama, SS:Standart Sapma, Q₁: Birinci Çeyreklik, Q₃: Üçüncü Çeyreklik</i>					

EK-2. BMD Grubu Hastalarının Kardiyak Görüntüleme Parametrelerinin Sonuçları

	Ortalama	SS	Median (Q ₂)	Q ₁	Q ₃
LVEDD (mm)	43,28	7,95	40,90	38,50	50,80
Z SKORU(EDV)	-0,34	1,33	-0,53	-1,43	0,54
LVEDS (mm)	28,04	6,98	26,10	21,90	36,20
Z SKORU(ESV)	-0,13	1,59	-0,64	-1,54	1,38
EF (%)	65,60	7,62	64,00	61,00	71,00
EKG-PR	120,44	12,41	119,00	110,00	129,00
QRS	84,07	13,43	80,00	75,00	90,00
QTc	377,81	84,16	390,00	372,50	415,00
sNN50	15476,12	7362,10	17662,50	11409,00	20139,00
pNN50(%)	16,47	8,77	18,62	10,97	22,75
SDNN	157,50	58,62	144,50	114,00	204,50
SDNNi	77,63	24,24	79,00	57,50	97,00
RMS SD	48,75	16,46	51,50	37,50	61,50
triangular index	41,88	16,43	41,00	28,50	54,50
Kayıt süresi(sa)	21,02	1,14	20,88	20,56	21,75
Mean RR	0,76	0,10	0,79	0,70	0,81
Mean HR	81,00	11,69	77,50	74,50	85,50
Min HR	57,88	10,02	55,00	51,00	63,00
Max HR	144,38	21,57	146,50	134,00	158,50
RR sayısı	102037,5	19762,8	93328,0	92024,0	109096,0
Kardiyak MRG-EF	48,67	7,89	47,50	44,00	55,00
LVEDV(mL)	106,50	16,39	107,00	99,00	119,00
LVESV(mL)	54,17	9,24	49,50	48,00	59,00
X̄:Aritmetik Ortalama, SS:Standart Sapma, Q ₁ : Birinci Çeyreklik, Q ₃ : Üçüncü Çeyreklik					