

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

**OCAK 2015- OCAK 2023 TARİHLERİ ARASINDA ÇOCUK NÖROLOJİ
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ (DMD)
TANILI HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Murad Gazi TAMER

TRABZON-2024

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

**OCAK 2015- OCAK 2023 TARİHLERİ ARASINDA ÇOCUK NÖROLOJİ
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ (DMD)
TANILI HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Murad Gazi TAMER

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif ACAR ARSLAN

TRABZON-2024

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları eğitimim boyunca; bilgi birikimi ve deneyimlerini paylaşan, bana bugünkü klinisyenlik ve hekimlik donanımımı kazandıran saygıdeğer tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmaları süresince bana yol gösteren, bilgi, hoşgörü ve engin deneyimleri ile her zaman desteğini hissettiğim tez danışmanım sayın Doç. Dr. Elif ACAR ASLAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, her türlü zorluğu birlikte aşarak çok güzel anılar biriktirdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, beni her zaman destekleyen ve her daim yanımda olan biricik eşime en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Murad Gazi TAMER

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Musküler Distrofiler	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Sınıflama.....	2
2.2 Distrofinopatiler	2
2.3. Duchenne Musküler Distofi	3
2.3.1 Epidemiyoloji.....	3
2.3.2 Tarihçe.....	3
2.3.3 Patogenez ve Genetik.....	4
2.3.4 Klinik Özellikler	6
2.3.5 Prognoz	8
2.3.6 Tanı Yöntemleri	8
2.3.7 Genetik Danışmanlık	10
2.3.8 Takip	10
2.3.9 Tedavi.....	17
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	20
3.1 İstatistik İnceleme.....	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7.KAYNAKLAR.....	53
8. EKLER.....	63
EK 1: Olgu Formu	63

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: DMD’li Hastaların Yaş ve Laboratuvar Özellikleri	22
Tablo 2 : DMD’li Hastaların Klinik Özellikleri.....	23
Tablo 3: GMFCS Seviyesine Göre Yardımcı Cihaz Kullanımı, Fizyoterapi Durumu, Beslenme ve Genotip Özellikleri.....	28
Tablo 4: DMD’li Hastaların Steroid Kullanımı ve Özellikleri.....	30
Tablo 5: EKO, Solunum Sistemi Fonksiyon Testi, Wisc-R Testi, Zamanlı Testler...	32



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Distrofin İlişkili Protein Kompleks.....	5
Şekil 2: Çalışmaya Dahil Edilme Algoritması.....	20
Şekil 3: Genetik Tanı Algoritması.....	25
Şekil 4: Delesyonların Ekson Dağılımı.....	26



KISALTMALAR

AAV:	Adeno-ilişkili virüs
ACE:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AFO:	Ayak bileği-ayak istirahat ortez
ALT:	Alanin aminotransferaz
AON:	Oligonükleotidlerin
AST:	Aspartat aminotransferaz
BMD:	Becker musküler distrofi
BMI:	Vücut kitle indeksi
CK:	Kreatin kinaz
CMD:	Konjenital musküler distrofi
DMD:	Duchenne musküler distrofi
DXA:	Çift enerjili X-ışını absorpsiyometri
EDMD:	Emery Dreifus musküler distrofi
EF:	Ejeksiyon fraksiyonu
EKO:	Ekokardiyografi
EMG:	Elektromiyografi
FSHD:	Fasioskapulohumeral musküler distrofi
GGT:	Gama glutamil transferaz
GMFCS:	Kaba motor fonksiyon sınıflandırma sisteminden
HFMS:	Hammersmith fonksiyonel motor ölçeği
KAFO:	Diz-ayak bileği-ayak ortez
KF:	Kısalma fraksiyonu

LGMD: Limb-Girdle musküler distrofi

MLPA: *Multiplex ligation dependent probe amplification*

Mdx: *Muscular dystrophy X-linked*

MPC: Mezenkimal progenitör hücre

MR: Magnetik rezonans

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PEG: Perkutan endoskopik gastrostomi

PM: Promotor

rAAV: Rekombinant adeno-ilişkili virüs

SFT: Solunum sistemi fonksiyon testi

TİVA: Total intravenöz anestezi

6DYT: 6 dakika yürüme testi

25(OH)D: 25 hidroksi vitamin D

ÖZET
Ocak 2015- Ocak 2023 Tarihleri Arasında Çocuk Nöroloji Polikliniğine
Başvuran Duchenne Musküler Distrofi (DMD) Tanılı Hastaların
Değerlendirilmesi

Amaç: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine başvuran Duchenne musküler distrofi (DMD) tanılı hastaların klinik, demografik, laboratuvar, tedavi özelliklerini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, retrospektif, tanımlayıcı bir çalışma olarak planlandı. Etik kurul onayı alınarak çocuk nöroloji polikliniğine Ocak 2015- Ocak 2023 tarihleri arasında başvuran, 0-18 yaş arasında DMD tanısı almış olgular dahil edildi. Genetik olarak doğrulama tanısı almamış olgular çalışmaya dahil edilmedi. Veriler hastane kayıtları, arşiv dosyaları, uluslararası standartlara uygun kriterlere göre oluşturulmuş olgu formu kayıtlarından elde edildi.

Bulgular: Hastaların tarafımıza ilk başvuru yaşı ortalaması 3,69 ($\pm 3,25$) yıl, tanı yaşı ortalama 3,84 ($\pm 3,54$) yıldır. Hastaların ilk başvuru şikayeti %57,6 (n=34) yüksek serum CK seviyesiydi. Toplamda 14 hastada 18 defa genel anestezi ile operasyon öyküsü olmasına rağmen hiçbir hastada malign hipertermi vb. komplikasyon gelişmedi. Hastaların %62,7'sinde ekson delesyonu, %5,1'inde ekson duplikasyonu, %15,3'inde frameshift, %10,2'inde nonsense, %1,7'sinde insersiyon, %1,7'sinde spliceside, %1,7'sinde splicedonor, %1,7'sinde missence mutasyon tespit edildi. Hastaların 41'inde (%69,5) steroid kullanım öyküsü mevcuttu. Steroid tedavisine başlama yaşı ortalama 5,09 ($\pm 2,43$) yıl idi. Hastalardan altı tanesinde uzun kemik kırığı geliştiği tespit edildi. Altı (%10,2) hastada DMD ile ilişkili kardiyak etkilenim tespit edildi.

Sonuç ve Öneriler: Hastalarımızın genetik mutasyon haritası çizilerek DMD'nin gelecekteki tedavileri açısından temel veri havuzunu oluşturuldu. DMD tanı, tedavi ve takip aşamalarının her birinde multidisipliner yaklaşım ile yönetilmelidir. Hastaların veri kayıtları düzenli ve eksiksiz tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Duchenne musküler distrofi, Becker musküler distrofi, Distrofinopatiler, Musküler distrofi

ABSTRACT

Evaluation of patients diagnosed with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) who applied to the Pediatric Neurology outpatient clinic between January 2015 and January 2023

Objectives: We aimed to reveal the clinical, demographic, laboratory and treatment characteristics of patients diagnosed with Duchenne muscular dystrophy (DMD) who applied to the Child Neurology Polyclinic of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine.

Methods: It was planned as a single-center, retrospective, descriptive study. With ethics committee approval, patients who applied to the pediatric neurology outpatient clinic between January 2015 and January 2023 and were diagnosed with DMD between the ages of 0 and 18 were included. Cases that did not receive a genetically confirmed diagnosis were not included in the study. Data were obtained from hospital records, archive files, and case form records created according to criteria in line with international standards.

Results: The average age of patients when they first applied to us was 3.69 (± 3.25) years, and the average age at diagnosis was 3.84 (± 3.54) years. The first presenting complaint of the patients was high serum CK level in 57.6% (n=34). Although a total of 14 patients had a history of total 18 operations under general anesthesia, none of the patients developed complications like malignant hyperthermia etc. In patients; Exon deletion (62.7%), exon duplication (5.1%), frameshift (15.3%) , nonsense (10.2%), insertion (1.7%), spliceside (1.7%), splicedonor mutation (1.7%) and missense mutation (1.7%) was detected. 41 (69.5%) of the patients had a history of steroid use. The average age of starting steroid treatment was 5.09 (± 2.43) years. It was determined that long bone fractures developed in 6 of the patients. DMD-related cardiac involvement was detected in six (10.2%) patients.

Conclusion: The genetic mutation map of our patients was drawn and the basic data pool was created for future treatments of DMD. DMD should be managed with a multidisciplinary approach at each stage of diagnosis, treatment and follow-up. Patients' data records should be kept orderly and completely.

Key words: Duchenne muscular dystrophy, Becker muscular dystrophy, Dystrophinopathies, Muscular dystrophy

1. GİRİŞ

Duchenne musküler distrofisi (DMD), Xp21'de kodlanan distrofin proteininin yapısının bozulmasıyla karakterize musküler distrofidir. 2014'de yayınlanan meta-analizde DMD prevalansı 100.000 de 1,53-4,78 bulunmuştur. DMD insidansı 1/ 3500 olarak bildirilmiştir. Becker musküler distrofi (BMD) ise hastalığın daha hafif formu olup, daha geç yaşta ve daha hafif klinik ile karakterizedir. (1-3).

Duchenne musküler distrofide olgular genellikle 3–5 yaşlarında motor gelişim basamaklarında gecikme, sık düşme, yürüme güçlüğü (parmak ucu yürüme) ile kliniğe gelmektedirler. Bunun nedeni bu hastalarda görülen progresif simetrik kas güçsüzlüğünden kaynaklanmaktadır. Erkekleri etkilemekle birlikte, bazı kız taşıyıcılar da semptomatik olabilmektedirler. Ancak erkeklere kıyas ile daha hafif fenotipik özellikler beklenmektedir. BMD'de bulguların başlaması, çocukluk dönemi ve adolesan döneminde olmaktadır. Bulgular DMD'de olduğu gibidir. İstemli kaslar, DMD'ye göre daha iyi fonksiyon gösterirler. Kalp kası etkilenir, bazen dilate kardiyomiyopati hastalığın ilk bulgusu olabilir (4).

Duchenne musküler distrofi geni 79 ekson içerir. Oldukça büyük hacimli olduğundan dolayı mutasyonlara yatkındır. Mutasyonların 1/3'ünü de novo mutasyonlar oluşturur. DMD'deki mutasyonlar prematür, stabil olmayan bir distrofin proteini üretimine neden olurlar. DMD/BMD mutasyonları genellikle delesyon (%60) veya duplikasyon (%5)'dan kaynaklanmaktadır. Geriye kalan kısmı (%35) nokta mutasyonları ve küçük delesyon/ insersiyon mutasyonları oluşturmaktadır (5).

Hastalığın önemli bir bulgusu kontraktür gelişimi ve progresif ambulasyon (yürüme ve hareket yeteneği) kaybı gelişmesidir. Hastalara başlanan steroid tedavisi ile ambulasyon süresi ortalama 3–5 yıl uzatılabilir. Ortopedik komplikasyonlar sık görülmektedir. Bu hastalarda inhale anestetik ajanlar veya depolarize edici kas gevşeticilerine ait komplikasyonlar da bildirilmektedir (6).

Bu çalışma ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine Ocak 2015- Ocak 2023 tarihleri arasında başvuran Duchenne musküler distrofi (DMD) tanılı hastaların dosyalarının taranarak klinik, demografik, laboratuvar, tedavi özelliklerini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Musküler Distrofiler

2.1.1 Tanım

Musküler distrofiler kalıtsal, kaslarda dejenerasyon ve güç kaybı ile ilerleyen iskelet kas hastalıklarıdır (7). Musküler distrofiler çocukluk çağında en sık görülen kas hastalıklarıdır (2).

Musküler distrofi sendromları erken başlangıçlı olmasına rağmen son on yılda alel genlerde mutasyona bağlı oluşan birçok form tanımlanmıştır (8).

2.1.2 Sınıflama

Musküler distrofiler;

- Distrofinopatiler,
- Miyotonik Distrofiler,
- Fasioskapulohumeral Musküler Distrofi (FSHD),
- Limb-Girdle Musküler Distrofi (LGMD),
- Emery Dreifus Musküler Distrofi (EDMD),
- Okulofaringeal Distrofiler,
- Konjenital Musküler Distrofiler

şeklinde sınıflandırılır.

2.2 Distrofinopatiler

Distrofinopatiler, bir hastalık yelpazesi grubudur. Hafif formdan ciddi forma ve dilate kardiyomiyopatiye kadar yelpaze genişler. Spektrumun hafif tarafında, serum kreatin kinaz (CK) düzeyinde hafif artış ile beraber kas krampları ve miyoglobininüri bulunmaktadır. Spektrumun ağır kısmında, Duchenne Musküler Distrofisi (DMD) ve kardiyomiyopati birlikteliği bulunmaktadır. Distrofinopatiler Duchenne musküler distrofisi, Becker musküler distrofisi (BMD), ara form, asemptomatik serum CK yüksekliği, DMD ilişkili dilate kardiyomiyopati, kas krampları ile giden miyoglobininüri ve DMD/BMD taşıyıcılığı olmak üzere yedi farklı alt grup içerir. Klinik seyri en ağır olan tipi DMD'dir.

BMD genellikle prognozu daha iyi, kliniği hafif seyirli distrofinopatidir. Kardiyomiyopati erkekte çocukta insidansı 1/18.450 ve genel popülasyonda prevalans 2,4/100.000 tür (3). 3-21 yaşları arasında semptomlar ortaya çıkar ve ortalama başlangıç yaşı 11'dir. Ön görülen yaşam süresi 21-89 yıl arasında, ortalama 45 yıl civarındadır (9).

X'e bağlı familial dilate kardiyomiyopati primer miyokardiyal distrofinopatidir ve iskelet kas tutulumu olmayan erkeklerde konjestif kalp yetmezliği olarak kendini gösterir. Hızlı progresiftir. Bir -iki yıl içinde kalp kaynaklı ölüme yol açar. BMD ile ayırım yapmak zordur çünkü başlangıçta BMD kliniği gibi silik seyredebilir. Genel olarak aynı hastalığın farklı şekillerde klinik göstermesi olarak kabul edildiği söylenebilir (10).

2.3 Duchenne Musküler Distrofi

2.3.1 Epidemiyoloji

Distrofinopatilerden Duchenne musküler distrofisi ve Becker musküler distrofisi en sık görülen kas hastalıklarındandır. İnsidansı 1/ 3500 canlı erkek doğum olarak bildirilmiştir (2). 2014 de yayınlanan meta analizde DMD/BMD prevalansı 100.000 de 1,53-4,78 aralığında bulunmuştur (3).

Tarihte ilk olarak 1868'de Guillaume Benjamin Duchenne hastalığı erkek çocuklarda tanımlamıştır. Çocukluk çağında kas güçsüzlüğü başlayan 13 olgunun, hastalığın farklı dönemlerinde alınan kas biyopsi örneklerinin histolojik incelemeleri neticesinde kas dokusundaki değişimleri bildirmiştir (11).

Distrofinopatilerin %85'ini oluşturur ve kliniği en ağır olan formdur. Görülme oranı bazı kaynaklara göre 1/3600-6000 canlı erkek doğumdur. Olguların % 90' dan fazlası erken çocukluk döneminde, beş yaşından önce bulgu verir (12).

Her ne kadar erkekleri etkileyen bir hastalık olarak tanımlanmasına rağmen bazı semptomatik kadın hastalar da mevcuttur, çoğunlukla daha hafif bir klinik gösterirler (4).

2.3.2 Tarihçe

1852 yılında Meryon tarafından progresif musküler distrofiler tanımlanmıştır. Meryon, hastalığın kadınlardan erkek çocuklara aktarıldığını, genetik geçiş ihtimalinin yüksek olduğunu bildirmiştir (13).

1868'de Guillaume Benjamin Duchenne DMD hastalığını erkek çocuklarda tanımlamıştır (11).

1955'te Becker ve Kiener klinik bulguları DMD ile aynı olan ancak daha hafif gidişli bir formu, Becker- Kiener musküler distrofiyi bildirmişlerdir (14).

1985'te Kunke ve ark. Xp21' deki geniş delesyonu tespit etmişlerdir. Aynı yıl Bakker ve ark. taşıyıcıların tespiti ve prenatal tanının mümkün olduğunu ortaya koymuşlardır. 1986'da Monaco ve ark. insandaki bilinen en büyük gen olan distrofin genini klonlamayı başarmışlardır. Bu gelişmenin ardından tedavide ve gen terapisinde birçok çalışma başlatılmıştır (14).

2.3.3 Patogenez ve Genetik

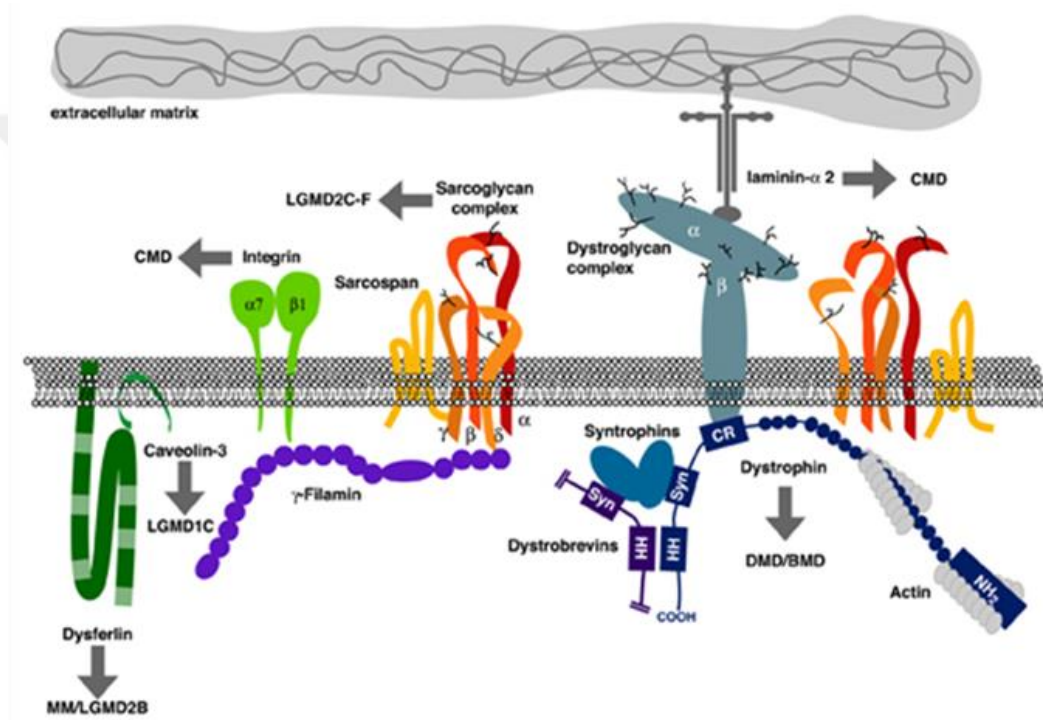
Duchenne musküler distrofi, distrofin geninde X'e bağlı geçiş gösteren mutasyon sonucu distrofin proteininin yokluğu ile karakterize progresif kas hastalığıdır. 1983 yılında DMD ve daha hafif formu olan BMD'ye yol açan genin, X kromozomunun kısa kolunda (Xp21.2) yer aldığı bağlantı analizi çalışmaları ile gösterilmiştir (15).

Distrofin proteinini kodlayan gen insanda tanımlanmış en büyük gendir, 79 ekson, 8 promotor bölgeye sahiptir. Bu gen 2,2 milyon baz çiftinden oluşur, Xp21.3-p21.2 lokasyonunda bulunur ve tüm X kromozomunun yaklaşık %1'ine denk gelen oldukça büyük bir gendir (16).

Duchenne musküler distrofi geninin bu denli büyük boyutta olması onu mutasyonlara daha duyarlı hale getirir. Mutasyonların üçte biri kendiliğinden ortaya çıkmaktadır. Mutasyon sonucu erken sonlanmış, kararsız bir distrofin proteini oluşur ve bu da distrofin proteininin fonksiyon kaybıyla sonuçlanır.

Distrofin gen mutasyonları; Duchenne Musküler Distrofide %50-65, BMD'de ise %65-70 arasında değişen oranlarda delesyon olarak saptanmaktadır. DMD ve BMD de %10 oranında duplikasyon, %5-35 oranında da anlamsız ("nonsense") mutasyon görülmektedir. DMD'de BMD'ye göre daha sık nonsense mutasyon görülmektedir (5). DMD gen delesyonlarının boyutu ile DMD/BMD fenotipinin şiddeti ve ilerlemesi arasında açık bir korelasyon yoktur (17, 18).

Distrofin, diğer kas zarı proteinleri (dystroglikan, sarkoglikan ve sentrofin) ile birlikte kas kasılması ve gevşemesi sırasında sarkolemmal zarı stabilize eden bir distrofin ile ilişkili protein kompleksi oluşturur (19). Distrofin ile ilişkili protein kompleksinin birincil rolü, plazma zarını stabilize etmektir. Distrofinin yokluğunda veya azaldığında, plazma zarı kırılındır ve kas liflerinin kasılması sırasında yırtılmaya ve parçalanmaya yatkındır (20, 21). Membranın yırtılması nedeniyle büyük miktarda kalsiyum akışı meydana gelir ve kalpainler gibi proteolitik enzimleri aktive eder ve böylece zamanla kas liflerinin nekrozuna yol açar (22).



Distrofin, kas liflerinin plazma zarının sitoplazmik yüzünde bulunur. Oklar, çeşitli kas distrofilerinde mutasyona uğrayan protein bileşenlerini gösterir. Distrofin genindeki değişiklikler Becker ve Duchenne musküler distrofilerine neden olur. Sarkoglikan proteinleri, kaveolin-3 ve disferlin'deki mutasyonlar Limb-Girdle musküler distrofilerine yol açar. Laminin a2 zinciri, α7-integrin gibi, yapısal beyin anomalileri olmayan bir konjenital musküler distrofi alt tipinde mutasyona uğramıştır.

CMD: konjenital musküler distrofi; COOH: karboksi terminal alanı; CR: sistein açısından zengin alan; HH: sarmal-sarmal alanının iki sarmalı; LGMD: Limb- Girdle musküler distrofisi; MM: Miyoshi miyopatisi; NH2: amino-terminal alanı; Syn: sentrofin bağlama alanı.

Şekil 1. Distrofin İlişkili Protein Kompleks (23)

Duchenne musküler distrofili erkekler taşıdıkları mutant geni sonraki kuşağa aktaramazlar çünkü hastalık ölümcül seyirli olduğu için üreme çağına erişmeden vefat ederler. BMD'li erkeklerde klinik daha hafif seyrettiği için üreme çağına erişenler hastalıklı geni kız çocuklarına aktarabilirler.

2.3.4 Klinik Özellikler

Duchenne musküler distrofili bebekler yenidoğan dönemde çoğunlukla asemptomatiktir. Nadiren bazı erkek bebekler hipotonik olabilirler. Yaşına uygun dönemlerde dönme, oturma ve ayakta durma gibi erken kaba motor beceriler gelişir ya da hafif bir gecikmeyle ortaya çıkabilir. Bebeklik döneminde zayıf baş kontrolü kas hastalığının ilk işareti olabilir (24).

Yeni yürümeye başlayan çocuklarda yaygın görülen belirtiler arasında yürümede gecikme, düşme, parmak ucunda yürüme, koşma veya merdiven çıkmada zorluk, gelişimsel gecikme ve daha az sıklıkla anestezi sonrası malign hipertermi yer alır (24).

Yürüme becerisi genellikle 12. ayda gelişir. Yeni yürümeye başlayan çocuklar, gluteal kas zayıflığı telafi etmek için ayakta dururken lordotik bir duruş sergileyebilirler. Erken gowers belirtisi genellikle üç yaşında başlar. Trendelenburg yürüyüşü veya ördek vari yürüyüş ortaya çıkar (24).

Hastaların ambulasyon süresi değişkenlik gösterir. Bazı hastalar yedi yaşına geldiklerinde tekerlekli sandalyeye mahkumdur. Çoğu hasta ortopedik müdahale olmaksızın 10 yaşına kadar artan zorlukla yürümeye devam eder. Ortez desteği, fizyoterapi ve bazen küçük bir ameliyat (aşıl tendonunun uzatılması) ile çoğu 12 yaşına kadar yürüyebilmektedir (24).

Solunum kaslarında zayıflık, öksürmede güçlük, sık akciğer enfeksiyonları, solunum kapasitesinin azalması ile ifade edilir. Faringeal kaslardaki zayıflık, aspirasyona yol açabilir (24). DMD'li hastalara yaşam süresinin uzatılması için non-invaziv ventilasyon önerilmektedir. Hastanın solunumuna ventilatör ile destek verilir, ayrıca uyku hipoventilasyonu da düzelir. Bu tip cihazların kullanımı sağ kalımı uzatır (25).

Zamanla eklemlerde kontraktürler gelişir. Çoğunlukla ayak bilekleri, diz, kalça ve dirsekleri içerir. Skolyoz yaygındır. Skolyoz sıklıkla tekerlekli sandalyeye bağımlılık sonrasında hızla ilerleyici hale gelir. Torasik deformite pulmoner kapasiteyi daha da tehlikeye atar. Kalbi sıkıştırır (24).

Baldırların büyümesi (psödohipertrofi) ve uyluk kaslarının incilmesi klasik özelliklerdendir. Kas liflerinin hipertrofisi, yağın kaslara infiltrasyonu ve kolajenin çoğalması neden olur. Baldırlardan sonra kas hipertrofisinin en sık görüldüğü bölge dildir ve onu önkol kasları takip eder. Dilde fasikülasyonlar meydana gelmez (24).

Ayak bileği kontraktürleri şiddetli olmadığı sürece, ayak bileği derin tendon refleksleri son aşamalara kadar iyi korunur. Patellar derin tendon refleksi yaklaşık 6 yaşına kadar mevcut olabilir ancak zamanla zayıflar ve sonunda kaybolur. Üst ekstremitelerde brachioradialis refleksi genellikle biceps veya triceps brachii reflekslerinden daha güçlüdür (24).

Kalıcı taşikardi ve miyokard yetmezliğini içeren kardiyomiyopati bu hastalığa sahip hastaların %50-80'inde görülür. Kardiyak tutulumun ciddiyeti mutlaka iskelet kası zayıflığının derecesi ile ilişkili değildir. Bazı hastalar henüz ambulator aşamadayken şiddetli kardiyomiyopatiden erken ölür. DMD'de kardiyak tutulum mortalitenin %20'sinden sorumludur (24). Bir çalışmada 328 DMD'li hasta ile yapılan çalışmada kardiyomiyopatinin hastaların yarısında 14-18 yaş arası, üçte birinde 14 yaşından önce ortaya çıktığı gösterilmiştir (26, 27).

Hastalarda zihinsel bozukluk meydana gelir, ancak sadece %20-30'unun IQ (Zekâ katsayı) 'su <70'tir. Çoğunluğun, özellikle iyileştirici yardımıyla normal bir sınıfta çalışabilmelerine olanak tanıyan öğrenme engelleri var. Birkaç hastada ileri düzeyde zihinsel bozukluk vardır ancak miyopatinin ciddiyeti ile herhangi bir korelasyon yoktur (24). Süt çocuklarında bilişsel, sosyal ve dil alanlarında gerilik görülme sıklığının yüksek olduğu saptanmıştır (28, 29).

Epilepsi genel pediatrik popülasyona göre biraz daha yaygındır. Otizm benzeri davranışlar gelişebilir. Distrofin beyinde ve retinanın yanı sıra çizgili ve kalp kasında da eksprese edilir, ancak beyindeki seviyesi kastakinden daha düşüktür. Bu dağılım bazı merkezi sinir sistemi belirtilerini açıklayabilir. Kortikal yapıdaki ve

dendritik ağaçlanmadaki anormallikler nöropatolojik olarak tespit edilebilir; Serebral atrofi hastalığın ilerleyen dönemlerinde MR (magnetik rezonans) görüntüleme ile gösterilir (24).

2.3.5 Prognoz

Duchenne musküler distrofi hızla ilerlemektedir ve etkilenen çocuklar 12 yaşına geldiklerinde tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelmektedir (30). Hayatta kalma oranındaki iyileşmeye rağmen, etkilenen bireylerin çok azı üçüncü on yılın ötesinde hayatta kalmaktadır (31). Solunum komplikasyonları ve ilerleyici kardiyomiyopati yaygın ölüm nedenleridir. Moleküler olarak doğrulanmış tanıları olan kişiler üzerinde yapılan bir çalışma, ortalama sağkalım süresinin 24 yıl olduğunu, ventilasyona tabi tutulan hastaların ise ortalama sağkalım süresinin 27 yıla ulaştığını belirlemiştir (32). Hem omurga cerrahisi hem de gece ventilasyonu uygulanan etkilenen bireylerden oluşan bir kohortta ortalama hayatta kalma süresi 30 yıl olarak bildirilmiştir (33). Ölüm sıklıkla hastane ortamı dışında meydana geldiğinden, ölüm nedeninin belirlenmesi genellikle zordur (34). Ölüm genellikle 18-20 yaşlarında meydana gelir. Ölüm nedenleri uykuda solunum yetmezliği, tedavisi mümkün olmayan kalp yetmezliği, pnömoni, aspirasyon ve hava yolu tıkanıklığıdır (24).

2.3.6 Tanı Yöntemleri

Serum Kreatin Kinaz (CK)

Genellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda BMD'de normalin 20-200 katı ve DMD'de 50-200 katıdır. Serum CK seviyeleri doğumda, bebeklik döneminde yükselir. Yaklaşık 2-3 yaşlarında zirve yapar, ardından yılda %20 azalmayla düşmeye başlar. Serum CK düzeyleri DMD ve BMD arasında ayırım yapamaz (35). Ayrıca serum alanin transaminaz ve aspartat transaminaz seviyeleri de bu hastalarda yükselir ve serum CK seviyeleri ile korelasyon gösterme eğilimindedirler (36).

Elektromiyografi (EMG)

Diğer nörojenik nedenleri dışlamak için yapılmalıdır. Kasın miyopatik yapısını ortaya koymaktadır. DMD'de motor ve duysal iletim hızları normal iken miyopatik değişiklikler görülür (37). DMD'de tanı yöntemi olmayıp, özgül bulgu vermez.

Kas Biyopsisi

Genetik testler pozitifse ve klinik fenotip tutarlıysa DMD'nin tanısal çalışmasında kas biyopsisi artık rutin olarak kullanılmamaktadır. Kas biyopsisi sadece klinik fenotipin atipik olduğu veya genetik testin negatif olduğu durumlarda gerçekleştirilir. Distrofik kas incelendiğinde dejenerasyon, rejenerasyon ve hipertrofik kas lifleri izlenir. Kas dokusunun büyük oranda bağ ve yağ dokusu ile yer değiştirdiği görülür. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde endomisyal ve perimisyal fibrozis gelişir. Hastalığın erken döneminde kas lifleri arasında boyut farkı olup, hipertrofik lifler görülür. İlerleyen dönemlerde dejenerasyon arttıkça kas lifleri normalden daha da küçük olarak izlenir (38).

DMD Gen Analizi

Duchenne musküler distrofi geninin kısmi delesyon ve duplikasyonu, DMD ve BMD vakalarının %60 ila 70'inden sorumludur. Multipleks Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemi en sık silinen eksonların birlikte çoğaltılması yoluyla delesyon mutasyonlarının saptanması için hızlı ve etkili bir yöntemdir. En sık kullanılan multipleks PCR protokolleri, delesyon “hot spot” noktalarını da içine alan 18 eksonu kapsar ve tüm delesyonların %90-98'ini tespit eder. Bu eksonlar delesyonların sıklıkla rastlandığı ekson 3, 4, 6, 8, 12, 13, 17, 19, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 60 ve promotor (PM) bölgeleridir (39).

Genetik alanındaki gelişmelerle birlikte 45'e kadar hedef dizinin eş zamanlı amplifikasyonu yoluyla büyük genetik yeniden düzenlemelerin saptanmasına olanak tanıyan yeni bir teknik olan MLPA (*multiplex ligation dependent probe amplification*) tanımlanmıştır. DMD'li hasta gruplarında yapılan çalışmalarda Distrofin genine ait 79 eksonun, MLPA yöntemi ile incelenebileceği bildirilmiştir (40). Ekson delesyon veya duplikasyon tespit edilmeyen DMD'li vakaların varlığı daha ileri tanı yöntemlerine ihtiyaç duymuştur. Doğrudan sekans analizi ile distrofin genindeki nokta mutasyonlar tespit edilebilmiştir. Gen boyutunun büyüklüğünden kaynaklı bu yöntemin uygulaması zor ve pahalıdır (41). DMD tanısı için nokta mutasyon, küçük delesyon/insersiyon tespitinde tüm gen dizi analizi yapılması önerilmektedir (42).

2.3.7 Genetik Danışmanlık

Bilinen DMD aileleri için, risk altındaki kadınlara genetik danışmanlık sunmak, önlemeye yönelik ilk adımdır. Kadınlara taşıyıcı olma riskleri, mevcut testler, tekrarlama riskleri ve üreme seçenekleri hakkında bilgi verilmektedir.

Kadın taşıyıcılar, translokasyon veya X kromozomu inaktivasyonu durumları dışında nadiren DMD belirtileri gösterir; ancak kadın taşıyıcıların %10-15'i yaşamlarının bir noktasında kalp komplikasyonları yaşamaktadır (43).

Taşıyıcı testi için standart yöntem, ister bilinen bir ailesel mutasyon için ister bilinen bir mutasyonun yokluğunda test olsun, multipleks ligasyona bağımlı prob amplifikasyonudur (MLPA) (44, 45).

Hastaların üçte ikisinde DMD anneden geçmektedir, bu da hastanın kız kardeşlerinin taşıyıcı olma riskinin %50 olduğunu göstermektedir. Hastaların üçte birinde de novo mutasyon ortaya çıkmıştır (46). Annede taşıyıcılık olmayan DMD olgularında mutasyon annede gonadal mozaizm olarak mevcut olabilir. Bu durumda kız kardeşlerin taşıyıcı olma riski tahminen %4,3'tür (47).

2002 yılında yapılan bir uzlaşi raporunda, kadın taşıyıcılara tanı anında veya 16 yaşında kardiyolojik muayeneye başlanması ve en az beş yılda bir takip muayenelerinin yapılmasının önerilmesi gerektiği kabul edilmiştir (48).

2.3.8 Takip

Duchenne musküler distrofili hastaların bakımına yönelik multidisipliner yaklaşım bu sürecin temel özelliğidir. Pediatrik nörolog, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı, nöro genetik uzmanı, pediatrik ortopedist, sosyal hizmet uzmanı, ergoterapist, fizyoterapist, çocuk göğüs hastalıkları ve endokrinoloji uzmanı, çocuk kardiyoloji uzmanı ve pediatri uzmanını içeren ekip tarafından hastalık takip edilmelidir (49).

Kas İskelet Sistemi Yönetimi

Hastada eklem hareket açıklığının ve bilateral simetrisinin korunması, ambulasyonu sürdürmek ve ekstremitelerinin gelişmesini önlemek için önemlidir. Eklem kontraktürlerinin yönetimi nöromusküler uzmanların, fizyoterapistlerin, rehabilitasyon doktorlarının ve ortopedi cerrahlarının katkısını gerektirir. Kontraktürleri önlemeye yönelik programlar genellikle bir fizyoterapist

tarafından izlenir ve uygulanır. Bireysel ihtiyaçlara, hastalığın evresine, tedaviye yanıtı göre uyarlanır (44).

Duchenne musküler distrofi hastalarının motor performansının değerlendirilmesinde motor ölçekler kullanılabilir (50). En sık kullanılan fonksiyonel ölçek Hammersmith Fonksiyonel Motor Ölçeğidir (HFMS). HFMS'nin genişletilmiş versiyonu (HFMSSE) 33 öğeden oluşur ve orijinal HFMS'yi, kaba motor fonksiyon sınıflandırma sisteminden (GMFCS) uyarlanan öğelerden oluşan bir eklenti modülüyle birleştirir (51). GMFCS, özellikle serebral palsili çocuklarda kaba motor fonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla klinik uygulamada kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Seviyeler arasındaki ayrımlar, hastaların günlük performansını tanımlayan motor fonksiyondaki farklılıkları temsil etmektedir. Yaş gruplarına göre değerlendirme detaylarında değişiklik olmakla birlikte kabaca sınıflama;

- Seviye 1: Kısıtlama olmaksızın yürür
 - Seviye 2: Kısıtlamalarla yürür
 - Seviye 3: Elle tutulan hareketlilik araçlarını kullanarak yürür
 - Seviye 4: Kendi kendine hareket sınırlanmıştır. Motorlu hareketlilik aracını kullanabilir
 - Seviye 5: Elle itilen bir tekerlekli sandalyede taşınır
- şeklindedir (52).

Kontraktürleri önlemek veya en aza indirmek için aktif, aktif yardımcı ve/veya pasif esneme, herhangi bir eklem veya kas grubu için haftada en az 4-6 gün yapılmalıdır. Hem ambulator hem de nonambulator aşamada ayak bileği, diz ve kalçada düzenli esneme gereklidir. Nonambulator aşamada ise uzun parmak fleksörleri ve bilek, dirsek ve omuz eklemleri de dahil olmak üzere üst ekstremitelerin düzenli olarak gerilmesi de gereklidir (44).

Kontraktürlerin önlenmesi aynı zamanda istirahat ortezlerine, eklem pozisyonlarına ve ayakta durma programlarına da bağlıdır. Geceleri kullanılan ayak bileği-ayak istirahat ortezleri (AFO), ilerleyici eklem kontraktürlerini önlemeye veya en aza indirmeye yardımcı olabilir ve yaşam boyu uygundur. Kontraktür ve

deformitenin önlenmesi için diz-ayak bileği-ayak ortezleri (KAFO), ayakta durmaya ve terapötik amaçlar için sınırlı ambulasyona izin verdiği için geç ambulator ve erken nonambulator aşamalarda değerli olabilir. Tam zamanlı tekerlekli sandalye kullananlar için gündüz AFO kullanımı uygun olabilir. Uzun parmak fleksörleri sıkı olan hastalar için istirahat el splintleri uygundur (44).

Pek çok kişi, eğer kontraktürler konumlandırmayı kısıtlayacak kadar şiddetli değilse ve cihazlar tolere edilebilirse, geç nonambulator aşamaya kadar pasif ayakta durma cihazlarının veya elektrikli ayakta duran tekerlekli sandalyenin kullanımına devam edilmesini savunur (53).

Alt ekstremitte kontraktürü ameliyatının her zaman endike olduğu kesin durumlar yoktur. Bu gibi durumlarda yaklaşım kesinlikle bireyselleştirilmelidir. Cerrahi düzeltmeye ve hatta daha sonra desteklenmeye en uygun eklemler ayak bilekleri ve biraz daha az ölçüde dizlerdir. Kalça, sabit fleksiyon kontraktürleri için yapılan ameliyatlara yetersiz yanıt verir. İliopsoas kasının ve diğer kalça fleksörlerinin cerrahi olarak gevşetilmesi veya uzatılması, bu kasları daha da zayıflatabilir ve kontraktür düzeltilse bile hastanın yürüyememesine neden olabilir. Ambulator hastalarda kalça deformitesi genellikle dizler ve ayak bilekleri düzleştirilirse kendi kendine düzelir. Ameliyat seçenekleri bireysel koşullara bağlı olacaktır ancak ambulator ve nonambulator aşamalarda ameliyatın bir rolü olabilir (44).

Nonambulator erken aşamada, özel oturma ve yaslanma özelliklerine sahip manuel tekerlekli sandalye, elektrikli tekerlekli sandalyeye gerekli bir destek görevi görebilir (54).

Bazı klinisyenler, özellikle hastalık seyrinin erken döneminde, aerobik egzersiz/aktiviteyi tavsiye ederken, diğerleri aşırı efordan kaçınmayı vurgular (55). Kasılmanın neden olduğu kas lifi yaralanmasıyla ilgili endişeler nedeniyle yüksek dirençli kuvvet antrenmanı ve eksantrik egzersiz, yaşam boyu uygun değildir.

Ambulator veya nonambulator erken evredeki tüm erkek çocukların düzenli olarak yüzme havuzu egzersizleri kombinasyonunu içeren aktiviteler ile fonksiyonel güçlendirmeye katılması gerekir. Belirli bir aktiviteden sonraki 24

saatlik dönemde belirgin kas ağrısı veya miyoglobinin, aşırı eforun ve kasılmanın neden olduğu yaralanmanın bir işaretidir ve eğer bu meydana gelirse, aktivite değiştirilmelidir.

Skolyoz açısından klinik gözlemlerde şüphe edildiğinde radyografi ile doğrulama yapılmalıdır. Nonambulator aşamada, her ziyarette skolyoz için klinik değerlendirme esastır. Oturur pozisyonda anteroposterior ve lateral spinal omurga radyografisi, tekerlekli sandalye bağımlılığının başladığı dönemde tüm hastalar için temel değerlendirme olarak endikedir. İskelet olgunluğu gelişene kadar 15-20°'nin altındaki eğrilikler için her yıl, 20°'nin üzerindeki eğrilikler için ise her altı ayda bir ön-arka omurga radyografisi çekilmesi gerekir.

Radyografiler arasında bir yıldan fazla boşluk olması, skolyozun kötüleşmesini gözden kaçırma riskini artırır. İskelet olgunlaştıktan sonra radyografilerle ilgili kararlar yine klinik değerlendirmeyeyle ilgilidir.

Kemik sağlığı DMD'li hastaların yaşam boyu bakımının önemli bir parçasıdır. Daha önce iki uzlaş bildirisi yayınlanmıştı (56, 57). Temel kan testleri; kalsiyum, fosfat, magnezyum, alkalın fosfataz, paratiroid hormonu tetkikleri önerilmektedir. Başlangıçta ve yıllık olarak: kalsiyum ve D vitamini takviyesi, kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için omurga çift enerjili X-ışını absorpsiyometri (DXA) taraması, 25-hidroksivitamin D düzey takibi yapılmalıdır. Potansiyel sorunların farkındalığı ve bu sorunları ve müdahaleleri değerlendirme araçları, tercihen kemik sağlığı ve endokrin değerlendirmesinde yerel uzmanlarla birlikte önemlidir.

Duchenne musküler distrofide kırıklar sık görülür ve glukokortikoid tedavisiyle kırık sıklığında artış gözlenmiştir (58).

Solunum Sistemi Yönetimi

Duchenne musküler distrofili hastalar, solunum kas kuvvetinin ilerleyici kaybı nedeniyle durumları kötüleştiğinden solunum komplikasyonları riski altındadır. Bu komplikasyonlar arasında etkisiz öksürük, gece hipoventilasyonu, uykuda solunum bozukluğu ve nihayetinde gündüz solunum yetmezliği yer alır. Yardımlı öksürük ve gece ventilasyon cihazı kullanımı hayatta kalma süresini uzattığı gösterilmiştir (25).

Duchenne musküler distrofide solunum yönetimine ilişkin kılavuzlar yayınlanmıştır (59). Bakım ekibinde, invaziv olmayan ventilasyon, manuel ve mekanik destekli öksürük başlatılması ve yönetilmesi konusunda beceriye sahip bir doktor ve terapist bulunmalıdır (60). Ambulatuvar aşamada, solunum fonksiyonunun en az yılda bir kez zorlu vital kapasitenin ölçülmesi ile ulaşılan maksimum solunum fonksiyonunu değerlendirilmelidir. Solunum sistemi bakımına asıl ihtiyaç, bağımsız yürüme yeteneğinin kaybından sonraki dönemdedir. İki yaş ve üzeri hastalar için 23 valanlı pnömokok polisakkarit aşısı ile aşılama endikedir. Altı aylık ve daha büyük hastalar için inaktif influenza aşısı ile yıllık aşılama endikedir. Ne pnömokok aşısı ne de grip aşısı canlı aşılardan değildir, dolayısıyla glukokortikoidlerle tedavi edilen hastalara uygulanabilir, ancak aşılama karşı bağışıklık tepkisi azalabilir.

Manuel ve mekanik yardımcı öksürüğün yanı sıra, kültürde pozitif bir enfeksiyon kanıtı saptanırsa oksijen saturasyonuna bakılmaksızın ve oda havasında nabız oksimetresi %95'in altında kalırsa kültür sonuçlarına bakılmaksızın antibiyotikler gereklidir. Ek oksijen tedavisi dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü oksijen tedavisi hipoksemiye iyileştirirken atelektazi veya hipoventilasyon gibi altta yatan nedeni maskeler. Oksijen tedavisi merkezi solunum hareketini bozabilir. Hiperkapniyi şiddetlendirebilir (60). Hastada hipoventilasyon, kalan solunum sekresyonları ve/veya atelektazi nedeniyle hipoksemi varsa, o zaman manuel ve mekanik yardımcı öksürük ve invazif olmayan solunum desteği gereklidir. Bu yöntemlerin oksijen tedavisiyle değiştirilmesi tehlikelidir (61).

Kardiyak Yönetim

Duchenne musküler distrofide kalp hastalığı sıklıkla kardiyomiyopati ve/veya kardiyak aritmi olarak kendini gösterir (62). Özellikle kas hastalığının ve akciğer fonksiyonunun tedavisinde ilerlemeler kaydedildiğinden beri progresif kardiyomiyopati şu anda DMD ve Becker hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (59).

Kalp yetmezliğinin belirtileri (yorgunluk, kilo kaybı, kusma, karın ağrısı, uyku bozukluğu ve günlük aktiviteleri tolere edememe) genellikle kas-iskelet sistemi kısıtlılıkları nedeniyle çok geç fark edilir. DMD'li hastaların kardiyak bakımına ilişkin birbiriyle örtüşen yayınlanmış iki kılavuz seti mevcuttur (48, 62).

Kardiyak fonksiyonun temel değerlendirmesi tanı konulduğunda veya özellikle sedasyon gerekmeden yapılabiliyorsa altı yaşına kadar yapılmalıdır. 8-10 yaş altı çocuklarda ekokardiyografik (EKO) anormallik insidansı düşük olmasına rağmen, tanı anında veya altı yaşından itibaren ekokardiyografik taramanın başlatılması önerilmektedir.

Kalp fonksiyonunun değerlendirilmesi 10 yaşına kadar en az iki yılda bir yapılmalıdır. 10 yaşında veya daha erken kardiyak belirtiler tespit edilmişse yıllık izlem önerilmektedir. Non-invaziv kardiyak görüntüleme çalışmalarındaki ventriküler fonksiyon anormallikleri tespit edilirse yaştan bağımsız olarak farmakolojik tedaviye hemen başlanmalıdır (48, 62).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin birinci basamak tedavi olarak kullanılması önerilir. Beta blokerler ve diüretikler de kalp yetmezliğinin tedavisi için yayınlanmış kılavuzlara göre uyulmalıdır (48, 62).

Kalp ritmi anormalliklerinin belirti ve semptomları holter veya monitör kaydıyla derhal araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Sinüs taşikardisi DMD'de yaygındır.

Glukokortikoid kullanan bireylerin, özellikle glukokortikoid dozunda ayarlama gerektirebilecek hipertansiyon açısından, kardiyovasküler açıdan ek izlemeye ihtiyaçları vardır. Sistemik arteriyel hipertansiyon var ise tedavi edilmelidir (49).

Beslenme ve Yutma Yönetimi

Kalori, protein, vitamin, mineral ve sıvı alımındaki eksikliklerin yanı sıra, hastalar farklı yaşlarda ve farklı koşullar altında hem yetersiz beslenme/malnütrisyon hem de fazla kilolu/obez olma riskiyle karşı karşıya kalabilmektedir. Hastalık ilerledikçe faringeal kaslardaki zayıflık disfajiye neden olur, beslenme sorunları daha da belirginleşir. Solunum kas gücünde kademeli kayıp, zayıf oral alımla birleşir. Nihayetinde ciddi kilo kaybına ve tüple beslenme ihtiyacına neden olabilir. DMD hastalarında ihtiyaca göre diyetisyene veya beslenme uzmanına, bir yutma/konuşma ve dil terapistine ve bir gastroenteroloğa erişim gereklidir (49).

Her hastanın günlük olarak D vitamini ve minerallerden oluşan multivitamin takviyesi almasını önerilmektedir.

Uzamış yemek süreleri (>30 dakika) veya yemek süresince aşırı yorgunluk, salya akması, yemeğin ağızdan dökülmesi veya yemek yeme/içme sırasında sürekli öksürme, boğulma, öğürme, hırıltılı solunum gibi disfajinin diğer klinik göstergelerinin eşlik ettiği durumlarda klinik değerlendirme gerekir. Bir aspirasyon pnömonisi atağı, akciğer fonksiyonunda açıklanamayan bir azalma veya nedeni bilinmeyen ateş yutma fonksiyon bozukluğunun belirtileri olabilir. Değerlendirmeyi gerektirir.

Kiloyu ve sıvı alımını oral yolla korumak artık mümkün olmadığında gastrik tüp yerleştirilmesi aileye önerilmelidir.

Gastrointestinal Yönetim

Kabızlık ve gastro-özofageal reflü, klinik pratikte DMD'li çocuklarda görülen en yaygın iki gastrointestinal durumdur. Hastada akut kabızlık veya dışkı impaksiyonu varsa dışkı yumuşatıcılar, laksatifler ve uyarıcılar gereklidir ve ara sıra lavman kullanılması gerekebilir.

Gastro-özofageal reflü tipik olarak proton pompası inhibitörleri veya H2 reseptör antagonistleri ile prokinetikler, sukralfat ve yardımcı tedaviler olarak nötralize edici antasitler ile tedavi edilir.

Ağrı Yönetimi

Duchenne musküler distrofide değişen yoğunlukta ağrı oluşur. Etkili ağrı yönetimi, nedeninin doğru belirlenmesini gerektirir. Ağrıya yönelik müdahaleler arasında fizik tedavi, duruş düzeltilmesi, uygun ve kişiye özel ortezler, tekerlekli sandalye ve yatak iyileştirmeleri ve farmakolojik yaklaşımlar yer alır. Özellikle glukokortikoid tedavisi bağlamında sırt ağrısı, vertebral kırıkların dikkatli bir şekilde araştırılması gerektiğinin bir göstergesidir; bu tür kırıklar bifosfonat tedavisine ve/veya kalsitonin tedavisine iyi yanıt verir (63).

Cerrahi Hususlar

Duchenne musküler distrofili bir hastada cerrahi, DMD hastaları konusunda deneyimi olan, tam hizmet veren bir hastanede yapılmalıdır. Ayrıca hastalar kronik

kortikosteroid tedavisi alıyorsa ameliyat süresi boyunca steroid tedavisine dikkat edilmesi gerekir.

Halotan ve izofluran gibi inhalasyon anestezi ajanlara maruz kalındığında malign hipertermi benzeri reaksiyonlar ve rabdomyoliz riski nedeniyle, intravenöz anestezi ilaçların kullanılması tavsiye edilir (6). Ölümcül reaksiyon riski nedeniyle süksametonyum klorür gibi depolarizan kas gevşeticiler kesinlikle kontrendikedir (6).

2.3.9 Tedavi

Kortikosteroid

İlk kez 1974 yılında Drachman ve ark. tarafından DMD’de steroid kullanılmış ve tedavinin olumlu sonuçları bildirilmiştir (64).

Duchenne musküler distrofi tedavisinde esas olarak kullanılan iki kortikosteroid türü vardır. Prednizon/prednizolon ve prednizolonun bir oksazolin türevi olan deflazacort’tur. Günlük ve aralıklı olmak üzere iki yaygın rejimle uygulanır. En yaygın kullanım şekli 0,75 mg/kg/gün prednizon, 0,9 mg/kg/gün deflazacort veya 10 gün kullanım ve 10 gün ara ile 0,75 mg/kg/gün prednizondur (65).

Prednizon veya deflazacort ile iki yıldan uzun süreli tedavilerden sonra ambulasyon ve kalp fonksiyonu üzerinde önemli yararlı etkiler bildirilmiştir. Hem skolyoz hem de solunum fonksiyon bozukluğunun başlamasında gecikme ve yaşam kalitesinde genel bir iyileşme gözlenmiştir (66).

Duchenne musküler distrofili tipik bir erkek çocuk, akranlarına göre daha yavaş bir hızda da olsa, yaklaşık 4-6 yaşına kadar motor becerilerde ilerleme kaydetmeye devam eder (67). Motor becerileri halen gelişmekte olan bir çocukta, özellikle iki yaşın altındayken, glukokortikoid tedavisine başlanması önerilmemektedir.

Stop Kodon Okuması

Duchenne musküler distrofi hastalarının yaklaşık %15’inde, protein translasyonunun erken sonlanmasına ve bunun sonucunda kesik ve işlevsel olmayan proteinlere yol açan stop kodonları bulunur. Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlar için kullanılan bir antibakteriyel ilaç sınıfı olan aminoglikozidler hem prokaryotların

hem de ökaryotların ribozomal RNA'sının kod çözme bölgesine bağlanır, aminoasit transfer RNA alıcı bölgesine bir nükleotid sekansı yerleştirilerek stop kodonlarına müdahale eder ve tam uzunlukta fonksiyonel bir distrofin proteini ekspresyona izin verir (68).

Aminoglikozitler yüksek dozaj ve kronik tedavide ototoksisite ve böbrek toksisitesine neden olur. Aynı aktiviteye ve yüksek güvenlik profiline sahip diğer molekülleri tanımlamak için aminoglikozitlerden farklı yapıya sahip başka bileşikler geliştirilmiştir. Ataluren (Translarna™) tanımlanan ajanlardan biridir; antibiyotik özelliği olmayan, okuma aktivitesine sahip, oral aminoglikozit olmayan bir ilaçtır. Ataluren'in aktivitesi, distrofinopati gibi birçok farklı organ sistemini ilgilendiren çoklu hastalık modellerinde gösterilmiştir (69).

Ekson Atlama Terapisi

Ekson atlama, 20-30 bp uzunluğunda antisens oligonükleotidlerin (AON) uygulanmasıyla sağlanır. AON'lar, mRNA öncesi işleme için gerekli olan ekleme motiflerini spesifik olarak hibridize eder. RNA üzerindeki birleştirme sinyallerini maskeleyerek hem intronun hem de bitişik eksonun dışlanmasına yol açar. Böylece, hedeflenen eksonu olmayan bir çerçeve içi mRNA üretilir. Kesik ama yine de kısmen işlevsel bir distrofin üretilir (70). AON aracılı ekson atlayan tedavi mutasyona özgüdür. Geniş bir hasta grubunu kapsamak için birden fazla ilaca ihtiyaç vardır. Bu nedenle ekson 51'i (eteplirsen, drisapersen vb.), Ekson 53'ü (golodirsen, viltolarsen) ve ekson 45'i (casimersen) hedef alan ilaçlar klinik çalışmalarda test edilmektedir. Bunların arasında eteplirsen, golodirsen ve viltolarsen artık DMD hastaları için kullanılmaktadır (71).

Vektör Aracılı Gen Terapisi

Birçok DMD hastası için potansiyel bir tedavi, distrofin proteinini eski haline getirmek amacıyla terapötik bir genin iskelet ve kalp kasına iletilmesi için gen terapisi. Adeno-ilişkili virüs (AAV) aracılı mini-/mikrodistrofin transferi ve yapay kromozom aracılı distrofin iletimi, vektör aracılı gen terapisinde ana yaklaşımlardır. DMD gen, aktarımı için seçilen vektör olan rekombinant adeno-ilişkili virüse (rAAV) sığmayacak kadar büyüktür. Bu nedenle, BMD hastalarında kesik bir distrofinin hafif bir fenotipe yol açtığı gözlemine dayanan farklı bir küçültülmüş boyutlu distrofin versiyonu (mini veya mikrodistrofin) geliştirilmiştir (72). AAV aracılı gen

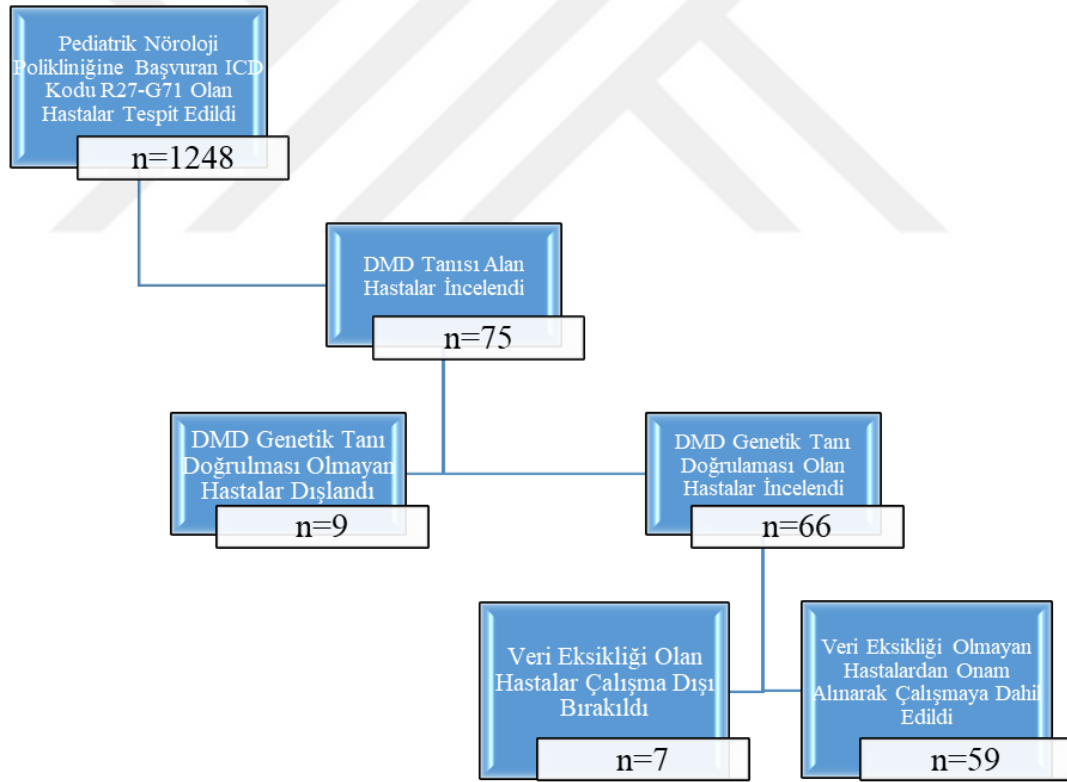
aktarımla ortaya çıkan doza bağımlı bağışıklık yanıtları, özellikle yüksek doz aktarım gerektiren klinik kullanımında ortaya çıkmıştır. Martino ve ark. AAV2 ve AAV8 kapsidlerinin intravasküler verilmesinden sonra proinflamatuvar sitokinlerin geçici indüksiyonunu bildirmiş ve daha yüksek dağıtım dozajının daha güçlü doğal immün yanıtlara yol açacağını göstermiştir (73).

Utrophin, uteroda sarkolemmada her yerde bulunur ve kas olgunlaştığında giderek yerini distrofin alır. Distrofin ve utrofin arasındaki bazı farklı fonksiyonel özelliklere rağmen, DMD'de utrofin ekspresyonunun yaşla birlikte arttığı, tekerlekli sandalye yaşını geciktirdiği ve utrofinin mdx (muscular dystrophy X-linked) kaslarında distrofin için etkili bir ikame görevi görebileceği gösterilmiştir (74, 75).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine Ocak 2015- Ocak 2023 tarihleri arasında başvuran, 0-18 yaş arasında DMD tanısı almış olgular dahil edildi. Geçmişe dönük dosya veri taraması şeklinde yapıldı. Genetik olarak doğrulama tanısı almamış olgular çalışmaya dahil edilmedi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (onay no: 24237859-665).

Bu tarihler arasında çocuk nöroloji polikliniğine ICD-10 Kodu R26 Yürüyüş ve hareket anormallikleri ve G71 Birincil miyopatiler olan 1248 hasta tarandı. DMD tanısı almış 75 hastadan 66'sının genetik tanı doğrulaması olduğu görüldü. 59 hasta çalışmaya dahil edildi. Yedi olgu verileri yeterli olmadığı için çalışma dışı bırakıldı (Şekil 2).



Şekil 2. Çalışmaya Dahil Edilme Algoritması

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri hastane kayıtları, arşiv dosyalarından kayıt edildi. Ayrıca hastaların takibinde uluslararası standartlara uygun kriterlere (www.treat-nmd.org) göre oluşturulmuş olgu formundaki veriler kullanıldı (Bkz. EK 1). Veriler başvuru yaşı, başvuru şikâyetleri, cinsiyet, laboratuvar tetkikleri, aile öyküsü, genetik analiz sonuçları, aldığı tedavi yöntemleri, kısıtlılık hali, kardiyak etkilenme düzeyleri, kırık öyküsü varlığı, zamanlı test sonuçları, cerrahi öykü varlığı olgu formuna kayıt edildi.

Hastaların çocuk nöroloji polikliniğine ilk başvurularına göre başvuru yaşı hesaplandı. DMD tanı yaşı genetik tanı aldıkları tarihe göre hesaplandı. DMD tanı sürecinin başlamasına sebep olan şikâyet hastalığın ilk bulgusu olarak kayıt edildi. Kısıtlılık halinin daha detaylı değerlendirilmesi için GMFCS seviyelendirmesi uygulandı. Genetik tanı sonuçları Clinvar veri tabanından sorgulanarak gruplandırıldı. Hastaların kullandığı tedavilerin yanı sıra nutrisyonel destek durumları da sorgulandı.

Hastalara telefon ile ulaşılarak en son yürüme ve hareket yeteneğine ait motor fonksiyon bilgileri alındı, demografik bilgileri ve kaba motor fonksiyon sınıflandırma sistemi (GMFCS) güncellenmesi yapıldı.

3.1 İstatistik İnceleme

Araştırma verileri SPSS 26.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenlerin ortalama değerleri, minimum-maksimum ve standart sapma değerleri ile nominal değerler ise frekans değerleri ile ifade edildi. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin analizinde Ki-Kare testi kullanıldı. İnterval değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygun olanlar ANOVA ile, olmayanlar ise Kruskal Wallis Varyans testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılıma uymayanlarda ikili gruplar Mann-Whitney U testi ile analiz edildi ve Bonferroni düzeltmesi uygulandı. P değeri 0,05'in altında olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 59 hastanın tamamı erkek cinsiyettedir. Hastaların tarafımıza ilk başvuru yaşı ortalaması 3,69 ($\pm 3,25$) yıl ve iki ay ile 12 yaş arasında değişmektedir. Teşhis konulma yaşı ortalama 3,84 ($\pm 3,54$) yıl olup; iki ay ile 15,5 yaş arasında değişmektedir. DMD genotipinde ortalama başvuru yaşı 2,92 ($\pm 2,62$) yıl, BMD genotipinde başvuru yaşı 5,43 ($\pm 3,91$) yıl olarak hesaplandı (Tablo 1).

Hastaların hepsinin genetik tanısı mevcuttur. Üç (n=3) olgu genetik analizden önce kas biyopsisi ile tanı aldı. Bunlardan bir tanesinin genetik tanısı yaklaşık 10 yıl sonra tespit edilebildi. Hastaların pediatrik nöroloji polikliniğine son başvuru ortalama yaşı 8,03 ($\pm 4,45$) yıl idi. 58 hasta yaşamakta ve yaşları ortalaması 10,22 ($\pm 4,93$) yıl idi (Tablo 1). 1 hasta takibimizde iken 19 yaşında solunum yetmezliği nedeni ile exitus oldu.

Tablo 1. DMD'li Hastaların Yaş ve Laboratuvar Özellikleri

	<i>n</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maksimum</i>	<i>Ortalama</i>	<i>Std Deviasyon</i>
Yaş					
İlk Başvuru Yaşı	59	0,17	12,33	3,69	3,25
Tanı Yaşı	57	0,15	15,48	3,84	3,54
Son Başvuru Yaşı	59	1,19	20,58	8,03	4,45
Şimdiki Yaşı	58	2,36	26,19	10,22	4,93
DMD Genotip Başvuru Yaşı	41	0,17	10,53	2,92	2,62
BMD Genotip Başvuru Yaşı	18	0,74	12,33	5,43	3,91
Laboratuvar Özellikleri					
Bun (mg/dl)	58	3	29	10,81	4,49
Kreatin (mg/dl)	58	0,07	0,85	0,22	0,14
Total Bilirubin (mg/dl)	56	0,10	0,72	0,30	0,13
AST (U/L)	58	19	516	228,95	134,64
ALT (U/L)	58	50	837	282,98	172,80
GGT (U/L)	57	5	71	14,63	9,70
Kalsiyum (mg/dl)	52	8,8	10,9	9,78	0,4
25(OH)D (μ g/L)	42	8,3	42	18,88	7,88
B12 (ng/L)	52	97	730	230,27	120,73
Homosistein (μ mol/L)	15	6,8	14	10,39	1,98
	<i>DMD Genotip Ortalama (SD)</i>		<i>BMD Genotip Ortalama (SD)</i>		<i>p</i>
AST (U/L)	252 ($\pm 143,6$)		313 ($\pm 187,5$)		0,058
ALT (U/L)	174 ($\pm 91,9$)		211 ($\pm 103,7$)		0,065
Mann Whitney U Testine göre $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir					

Tablo 2. DMD'li Hastaların Klinik Özellikleri

	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%
Başvuruda Başlıca Yakınma			Kısıtlılık Hali		
Yüksek Serum CK	34	57,6	Kısıtlılığı Var	43	72,9
Geç Yürüme	7	11,9	Kısıtlılığı Yok	16	27,1
Yerden Kalkmada Zorluk	5	8,5	Toplam	59	100,0
Ayak Parmaklarında Yürüme	3	5,1			
Merdiven Çıkarken Zorluk	2	3,4	Aile Öyküsü		
Motor Gerilik	1	1,7			
Pseudohipertrofi	1	1,7	DMD Akrabası Var	23	39,0
Sık Düşme	1	1,7	DMD Akrabası Yok	36	61,0
Zayıflık	1	1,7	DMD Kardeşi Var	18	30,5
Diğer	4	6,8	DMD Kardeşi Yok	41	69,5
Toplam	59	100,0			
Yardımcı Cihaz Kullanımı			Beslenme Öyküsü		
			Kendi Kendine		
Tekerlekli Sandalye Yarı Zamanlı	3	5,1	Beslenir	45	76,3
Tekerlekli Sandalye Tam Zamanlı	13	22,0	Destekle Beslenir	9	15,3
Oturamadığı İçin Kullanamayan	4	6,8	PEG İle Beslenir	1	1,7
Cihaz Kullanmayan	39	66,1	YDUD*	4	6,8
Toplam	59	100,0	Toplam	59	100,0
Cerrahi Öyküsü			Vitamin D Alımı		
Cerrahi Geçirmiş	17	28,8	Alıyor	37	62,7
Cerrahi Geçirmemiş	42	71,2	Almıyor	22	37,3
Toplam	59	100,0	Toplam	59	100,0

* YDUD: bağımsız beslenebilecek yaşta olmadığı için değerlendirmeye uygun değil

Hastaların laboratuvar analizlerinde AST ortalaması 228,95 U/L ($\pm 134,6$), ALT ortalaması 282,98 U/L ($\pm 172,80$) olarak bulundu. Normal değer aralığı üst sınırının ortalama 5-8 katı artmış olduğu tespit edildi. DMD genotipinde ortalama AST 252 U/L ($\pm 143,6$), ALT 174 U/L ($\pm 91,9$) iken BMD genotipinde ortalama AST 313 U/L ($\pm 187,5$), ALT 211 U/L ($\pm 103,7$) olarak ölçülmüştür. AST ve ALT

ölçümlerinde DMD/BMD genotip grupları arasında istatistiki anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Başlıca yakınma bulguları arasında geç yürüme, motor gerilik, yerden kalkmada zorluk, merdiven çıkarken zorluk, pseudohipertrofi, sık düşme, hipotoni, zayıflık, ayak parmaklarında yürüme gelmektedir. 34 (%57,6) hastanın aktif şikâyeti olmayıp dış merkezde ameliyat, üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında, rutin kontrol amaçlı tetkik edilirken bakılan rastlantısal serum kreatin kinaz yükseklikleri neden ile kas hastalığı şüphesi ile tarafımıza yönlendirildiği tespit edildi. İki hastanın kardeş öyküsünden ötürü tetkik amaçlı tarafımıza başvurduğu, bir hastanın erken yorulma şikâyeti ile bir hastanın da hipoglisemi şikâyeti ile adrenal yetmezlik tanısı araştırılırken DMD genetik tanısıyla tarafımıza yönlendirildiği tespit edildi (Tablo 2).

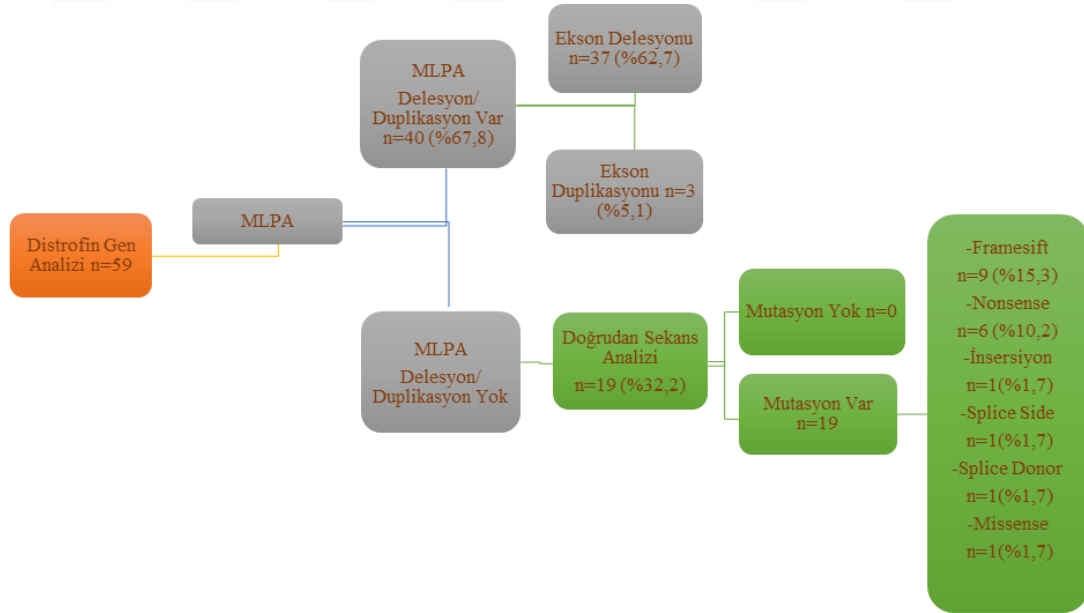
Motor fonksiyonlarda kısıtlılığı olan 43 (%72,9) hasta tespit edildi. 45 (%76,3) hasta kendi kendine beslenmekte iken, dokuz (%15,3) hasta destek ile beslenebilmekte, bir hasta PEG ile beslenmektedir. Dört hasta henüz bağımsız kendi kendini besleme becerisini sağlayacak yaşta olmamasından dolayı değerlendirmeye alınamadı. Vitamin D desteği kullanan 37 (%62,7) hasta vardı (Tablo 2).

Duchenne musküler distrofi tanılı/şüpheli akrabası olan 23 (%39) hasta vardı. 21 hastanın soyağacında X'e bağlı geçiş gösteren kas hastalığı öyküsü vardı. Kardeş olan iki hastanın babasının erkek kardeşinde kas hastalığı mevcuttu. 18 (%30,5) hastanın erkek kardeşinde DMD tanısı mevcuttu. 41 (%69,5) hastanın DMD'li kardeş öyküsü yoktu (Tablo 2). Hastalar arasında iki adet ikiz kardeş, ayrıca iki adet üç kardeş, üç adet iki kardeş vardı. İki hastanın kardeşi DMD tanısı vardı fakat çalışma grubunda değildi. Semptomatik olan anne öyküsü yoktu. Semptomatik kız DMD hastası yoktu.

Toplam 17 (%28,8) hastanın cerrahi operasyon öyküsü vardı (Tablo 2). Bunlardan 14 hastanın toplamda 18 kez genel anestezi altında opere edildiği tespit edildi. Ameliyatların beşi gastrointestinal yol/abdominal cerrahi, yedisi genitoüriner sistem, üçü baş ve boyun cerrahisi, ikisi ortopedi, biri kardiyovasküler cerrahi alanında idi. Gastrointestinal yol/abdominal cerrahiler ağırlıklı olarak apendektomi idi. Genitoüriner sistem cerrahisi biri hariç sünnet operasyonuydu. Baş ve boyun

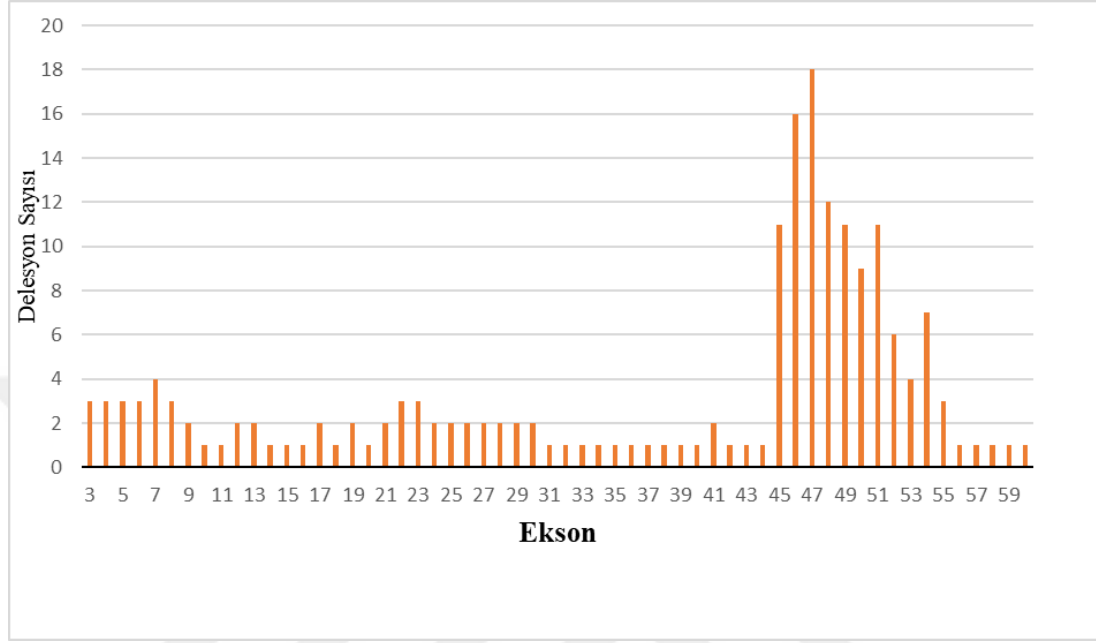
cerrahisi türleri tonsillektomi/adenoidektomi/miringotomiydi. Geri kalan üç hasta lokal anestezi ile sünnet operasyonu geçirdi. Altı olgunun DMD tanısı almadan önce genel anestezi aldığı kayıtlardan öğrenildi. Hastalarda peroperatif ve postoperatif komplikasyon olmadığı tespit edildi.

Genetik tanı için öncelikle MLPA yöntemi ile ekson analizi yapıldı. MLPA ile 40 (%67,8) hasta genetik olarak DMD tanısı aldı. Hastaların 37 (%62,7) sinde ekson delesyonu, üç (%5,1) ünde ekson duplikasyonu tespit edildi. MLPA yöntemi ile ekson analizinde delesyon/duplikasyon tespit edilmeyen 19 (%32,2) hastaya doğrudan sekans analizi yapıldı ve nokta mutasyon varlığı tespit edildi (Şekil 3). Nokta mutasyonları arasında Clinvar literatür sorgulaması yapıldığında 10 adet kayıtlı olmayan mutasyon tespit edildi. Nokta mutasyon olan olguların spesifik mutasyon grubunda dokuz frameshift, altı adet nonsense, bir insersiyon, bir splice donör, bir splice site, bir missense mutasyon tespit edildi. DMD'li kardeşlerin genetik analiz sonuçları birbiri ile aynı idi. 30 olguda iki veya daha fazla ekson delesyonu, yedi olguda tek ekson delesyonu, üç olguda iki ya da daha fazla ekson duplikasyonu tespit edildi.



Şekil 3. Genetik Tanı Algoritması

Multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA) yöntemi ile saptanan mutasyonların sıklıkla 45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55 eksonlarda delesyon olduğu tespit edildi (Şekil 4).



Şekil 4. Delesyonların Ekson Dağılımı

Delesyon ve duplikasyonların bulunduğu ekson bölgesine göre okuma çerçevesini nasıl etkiledikleri incelendiğinde 23 hastada okuma çerçevesinin korunmadığı (“out of frame”) 17 hastada okuma çerçevesinin korunduğu (“in frame”) görüldü. Nokta mutasyon sonuçları ile birlikte 41 (%69,5) hasta DMD genotipi, 18 (%30,5) hasta BMD genotipine sahip olduğu tespit edildi.

Hastaların motor kapasite durumunu öğrenmek için kısıtlılığı olup olmadığını tek soru ile değerlendirmenin yetersiz kalacağını düşünerek motor performans ölçeği olan kaba motor fonksiyon sınıflandırma sistemi (GMFCS) uyguladık. Seviye 1 düzeyinde 16 (%27,1) hasta vardı. Olgular bağımsız hiçbir yere tutunmadan merdiven çıkabilir durumda idi. Seviye 2 düzeyinde 21 (%35,6) hastanın merdiven çıkarken destek alma ihtiyacı vardı. Seviye 3 düzeyinde altı (%10,2) hasta destek ile yürüyebilir durumda idi. Seviye 4 düzeyindeki 11 (%18,6) hastanın evde dahi

tekerlekli sandalye kullanması gerekmekte idi. Seviye 5 düzeyindeki beş (%8,5) hastada başını dahi tutamayacak derecede motor fonksiyon kaybı mevcuttu (Tablo 3).

Hastalardan 13'ünün (%22) tam zamanlı, üçünün (%5,1) yarı zamanlı tekerlekli sandalye kullanmakta olduğu görüldü (Tablo 3). Tekerlekli sandalye kullanımının ağırlıklı olarak GMFCS seviye 3-4 olan hastalarda olduğu hesaplandı. Dört hasta ağır engellilik nedeni ile destekli oturamadığı için yardımcı cihaz kullanabilecek durumda değildi. Yardımcı cihaz kullanımı olamayan hastaların GMFCS seviyelerinin 1-2 düzeyinde olduğu görüldü (Tablo 3). GMFCS seviyeleri arasında yardımcı cihaz kullanımı bakımından istatistiki anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$).

Kısa ayak bileği ortezi (AFO) kullanan beş hastanın ağırlıklı GMFCS seviyesi 4 idi. 12 (%20,3) hasta gece split kullanmakta idi, ağırlıklı GMFCS seviyesi 4 idi (Tablo 3). GMFCS seviyeleri arasında gece split kullanımı bakımından istatistiki anlamlı farklılık yoktu ($p=0,182$).

Tablo 3. GMFCS Seviyesine Göre Yardımcı Cihaz Kullanımı, Fizyoterapi Durumu, Beslenme ve Genotip Özellikleri

	<i>GMFCS1</i> <i>n=16</i> <i>%27,1</i>	<i>GMFCS 2</i> <i>n=21</i> <i>%35,6</i>	<i>GMFCS 3</i> <i>n=6</i> <i>%10,2</i>	<i>GMFCS 4</i> <i>n=11</i> <i>%18,6</i>	<i>GMFCS 5</i> <i>n=5</i> <i>%8,5</i>	<i>Toplam</i> <i>n=59</i> <i>%100</i>	<i>p</i>
Tekerlekli Sandalye Yarı Zamanlı	0	0	2(%33,3)	1(%9,1)	0	3	
% toplam	%0	%0	%3,4	%1,7	%0	%5,1	
Tekerlekli Sandalye Tam Zamanlı	0	0	2(%33,3)	10 (%90,9)	1(%20)	13	
% toplam	%0	%0	%3,4	%16,9	%1,7	%22	0,000
Cihaz Kullanmayan	16(%100)	21(%100)	2(%33,3)	0	0	39	
% toplam	%27,1	%35,6	%3,4	%0	%0	%66,1	
Destekle Oturamadığı İçin Kullanamayan	0	0	0	0	4(%80)	4	
% toplam	%0	%0	%0	%0	%6,8	%6,8	
Gece Split Kullanımı Var	2(%12,5)	4(%19)	1(%16,7)	5(%45,5)	0	12	
% toplam	%3,4	%6,8	%1,7	%8,5	%0	%20,3	
Gece Split Kullanımı Yok	14(%87,5)	17(%81)	5(%83,3)	6(%54,5)	5(%100)	47	0,182
% toplam	%23,7	%28,8	%8,5	%10,2	%8,5	%79,7	
Fizyoterapi Alan	7(%43,8)	11(%52,4)	3(%50)	7(%63,6)	0	28	
% toplam	%11,9	%18,6	%5,1	%11,9	%0	%47,5	0,201
Fizyoterapi Almayan	9(%56,3)	10(%47,6)	3(%50)	4(%36,4)	5(%100)	31	
% toplam	%15,3	%16,9	%5,1	%6,8	%8,5	%52,5	
Kendi Kendine Beslenir	14(%87,5)	18(%85,7)	4(%66,7)	9(%81,8)	0	45	
% toplam	%23,7	%30,5	%6,8	%15,3	%0	%76,3	
Destekle Beslenir	0	1(%4,8)	2(%33,3)	2(%18,2)	4(%80)	9	0,000
% toplam	%0	%1,7	%3,4	%3,4	%6,8	%15,3	
PEG İle Beslenir	0	0	0	0	1(%20)	1	
% toplam	%0	%0	%0	%0	%1,7	%1,7	
YDUD*	2(%12,5)	2(%9,5)	0	0	0	4	
% toplam	%3,4	%3,4	%0	%0	%0	%6,8	
DMD Genotip	10(%62,5)	14(%66,7)	3(%50)	10(%90,9)	4(%80)	41	
% toplam	%16,9	%23,7	%5,1	%16,9	%6,8	%69,5	
BMD Genotip	6(%37,5)	7(%33,3)	3(%50)	1(%9,1)	1(%20)	18	0,384
% toplam	%10,2	%11,9	%5,1	%1,7	%1,7	%30,5	

* Parantez içindeki % değerler dahil olunan GMFCS seviyesi içindeki oranı belirtmektedir.

* YDUD: bağımsız beslenebilecek yaşta olmadığı için değerlendirmeye uygun değil

Düzenli fizyoterapi alan 28 (%47,5) hasta varken, 31(%52,5) hasta fizyoterapi almamaktaydı. GMFCS 5 olan hastaların tamamının fizyoterapiyi bıraktığı, GMFCS seviye 4 olan hastaların %63,6'sının, GMFCS seviye 3 olan hastaların % 50'sinin, GMFCS seviye 2 olan hastaların %52,4, GMFCS seviye 1 olan hastaların %43,8' inin fizyoterapi almakta olduğu görüldü (Tablo 3). GMFCS seviyeleri arasında fizyoterapi alma durumu incelendiğinde istatistiki anlamlı farklılık yoktu ($p=0,201$). Fizyoterapiye devam eden tüm hastaların devletin SGK geri ödemesi kapsamında olan haftada iki gün birer saatlik süre kadar seans almakta olduğu görüldü.

Kendi kendine beslenebilen hastaların ağırlıklı GMFCS seviyesi 1-2, destekle beslenebilen hastaların ağırlıklı GMFCS seviyesi 3-4-5 idi. GMFCS seviyeleri ile beslenme durumu arasındaki incelemede istatistiki anlamlı farklılık vardı ($p=0,000$) (Tablo 3).

Genotipe göre yapılan değerlendirmede GMFCS seviyesi 4-5 olan hastaların ağırlıklı genotipi DMD idi. GMFCS seviyeleri arasında genotip açısından yapılan incelemede istatistiki anlamlı farklılık yoktu ($p=0,384$) (Tablo 3).

Hastaların 41'inde (%69,5) steroid kullanım öyküsü mevcuttu. Steroid tedavisine başlama yaşı ortalama 5,09 ($\pm 2,43$) yıl idi. Altı hasta kilo alımı, ailenin isteği gibi nedenlerle steroid kullanımı bırakmıştı. 34 (%57,6) hasta prednisolon, beş (%8,5) hasta deflazacort, bir hasta hidrokortizon, bir hasta metilprednisolon kullanmaktaydı. Dokuz hasta steroidi günde bir şekilde kullanırken, 32 tanesi her gün almakta idi. Üç hasta steroide ek ataluren kullanmakta idi. Ataluren başlama yaşları dört, beş ve altıydı. 47 (%79,7) hasta steroidin dışında çeşitli tedaviler almakta idi (Tablo 4). Yedi hasta tamoksifen, dört hasta idebenon, 12 hasta kalsiyum, 37 hasta D vitamini kullanmakta idi. Üç hasta antiepileptik kullanmakta idi. Ayrıca bir olgu Hindistan'da üç kez kök hücre nakli yapılmıştı.

Steroid tedavisi almakta olan hastaların %73,2'sinin vitamin D takviyesi aldığı gözlemlendi. Steroid tedavisi alan ve almayan hastaların vitamin D desteği kullanımı arasında istatistiki anlamlı değişiklik mevcuttu ($p=0,012$) (Tablo 4).

DMD genotipine sahip hastaların %87,8'i (n=36) steroid tedavisi almakta iken BMD genotipindeki hastalarda bu oran % 12,2 (n=5) olarak ölçüldü. Steroid tedavisi alan ve almayan hastalar arasında genotipe göre istatistiki anlamlı farklılık vardı (p=0,000) (Tablo 4).

Hastalardan altı tanesinde uzun kemik kırığı geliştiği tespit edildi. Beş hastanın DMD tanısı sonrası kemik kırığı geliştiği, bir hastanın ise femur kırığı sonrasında serum CK yüksekliği tespit edilerek DMD tanısı aldığı tespit edildi. Bir hastanın steroid başladıktan sonraki beşinci, yedinci ve dokuzuncu senelerde, bir hastanın steroid başladığı yıl ve başladıktan altı sene sonra, bir hastanın steroid başladıktan üç yıl sonra, bir hastanın steroid başladıktan bir sene sonra, bir hastanın ise steroid almazken uzun kemik kırığı olduğu görüldü. Kırık öyküsü ambulator dönemde meydana geldi.

Tablo 4. DMD'li Hastaların Steroid Kullanımı ve Özellikleri

	<i>n</i>	<i>Maximum</i>	<i>Minimum</i>	<i>Ortalama</i>	<i>Std. Deviasyon</i>
Steroid Başlama Yaşı	41	12,75	0,01	5,09	2,43
Steroid Özellikleri	<i>N</i>	<i>%</i>			
Prednisolon	34	57,6			
Deflazakort	5	8,5			
Steroid, diğer	2	3,4			
Steroid Almayan	18	30,5			
Toplam	59	100,0			
Steroid/Ataluren Dışı Tedavi Alımı Var	47	79,7			
Steroid/Ataluren Dışı Tedavi Alımı Yok	12	20,3			
Toplam	59	100,0			

* Parantez içindeki % değerler dahil olunan steroid tedavi grubu içindeki oranı belirtmektedir.

Tablo 4. DMD’li Hastaların Steroid Kullanımı ve Özellikleri (Devamı)

	<i>Steroid Tedavisi Alıyor</i>	<i>Steroid Tedavisi Almıyor</i>	<i>Toplam</i>	<i>p</i>
Vitamin D Alıyor	30(%73,2)	7(%38,9)	37	
% toplam	%50,8	%11,9	%62,7	
Vitamin D Almıyor	11(%26,8)	11(%61,1)	22	0,012
% toplam	%18,6	%18,6	%37,3	
DMD Genotip	36(%87,8)	5(%27,8)	41	
% toplam	%61	%8,5	%69,5	0,000
BMD Genotip	5(%12,2)	13(%72,2)	18	
% toplam	%8,5	%22	%30,5	
Toplam	41(%100)	18(%100)	59(%100)	
	%69,5	%30,5	%100,0	

Hastaların tamamına ekokardiyografi inceleme düzenli aralıklarla yapıldı. Altı (%10,2) hastada yapılan ekokardiyografi sonucunda azalmış sol ventrikül sistolik fonksiyonu bulgusu olması nedeni ile ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörü ve digoksin tedavisi başlandı. EKO değerlendirmesinde %EF (ejeksiyon fraksiyonu) ve %KF (kısalma fraksiyonu) değerleri kayıt altına alındı. Azalmış sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile azalmış %EF ve %KF değerleri istatistik olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 5).

Duchenne musküler distrofi genotipinde EKO’ da anormallik tespit oranı %8,5 iken BMD de %1,7 idi. EKO’da anormallik durumunun genotipe göre istatistiki olarak anlamlı farklılıkta olmadığı tespit edildi ($p=0,656$) (Tablo 5).

Hastaların dokuzuna (%15,3) solunum fonksiyon testi (SFT) uygulandı. 12 olgu <5 yaş olduğundan, genç yaşları nedeni ile koopere olamadığından, SFT yapılamadı (yaşı itibari ile teste uygun değil). Yedi hasta bilişsel bozukluk nedeniyle teste uyum sağlayamadı (değerlendirmeye uygun değil). Hastaların hiçbirisi solunum cihazı kullanmıyordu, trakeostomisi olan hasta yoktu (Tablo 5).

The Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R) testi 25 (%42,4) hastaya yapıldı. İki olgu normal zekâ (93-98, (zekâ bölümü: 90-109)), dört olgu donuk normal zekâ (88-87-86-80, (zekâ bölümü: 80-89)), dört olgu sınırdaki bilişsel gerilik (73-77-78-79, (zekâ bölümü: 70-79)), yedi olgu hafif derecede bilişsel gerilik (min 61-max 69- medyan 69, (zekâ bölümü: 50-69)), dört olgu orta derecede bilişsel gerilik (42-46-48-48, (zekâ bölümü: 35-49)), dört olgu ağır derecede bilişsel gerilik (30-34-34-34, (zekâ bölümü: 0-34)) olarak raporlandı. Hastaların toplam zekâ bölüm değeri ortalaması 64,64 ($\pm 20,16$) hesaplandı. Altı yaşından küçük olan 8sekiz hastaya Denver testi uygulandı. Ağırlıklı olarak kaba motor gelişim geriliği tespit edildi.

Toplam sekiz hastaya zamanlı testler yapıldığı görüldü. Altı dakika yürüme testi ortalaması 352,43 m (± 37) idi (Tablo 5).

Tablo 5. EKO, Solunum Sistemi Fonksiyon Testi, Wisc-R Testi, Zamanlı Testler

EKO	EKO Normal	EKO Anormal	Toplam	p
	n (%)	n (%)	n	
DMD Genotip	36 (%61)	5 (%8,5)	41	
BMD Genotip	17 (%28,8)	1 (%1,7)	18	0,656
	Eko Normal n=53 (%89,8)	Eko Anormal n=6 (%10,2)		p
	Ortalama (SD)	Ortalama (SD)		
% EF	70,69 (0,694)	66,67 (1,506)		<0,001
% KF	37,77 (0,706)	35,17 (1,472)		<0,001
Mann Whitney U Testine göre p < 0,05 anlamlı kabul edilmiştir				
Solunum Sistemi Fonksiyon Testi	n	%		
Yapılan	9	15,3		
Yapılmayan	31	52,5		
Değerlendirmeye uygun değil	7	11,9		
Yaşı itibari ile teste uygun değil	12	20,3		
Toplam	59	100,0		

Tablo 5. EKO, Solunum Sistemi Fonksiyon Testi, Wisc-R Testi, Zamanlı Testler (Devamı)

Wisc-R Testi	n	%
Normal Zekâ	2	3,4
Donuk Normal Zekâ	4	6,8
Sınırdaki Bilişsel Gerilik	4	6,8
Hafif Derece Bilişsel Gerilik	7	11,8
Orta Derece Bilişsel Gerilik	4	6,8
Ağır Derece Bilişsel Gerilik	4	6,8
Toplam	25	42,4

	n	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. Deviasyon
Toplam Zekâ Bölüm Değeri	25	30	98	64,64	20,16

Zamanlı Testler	n	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. Deviasyon
Yaş (yıl)	7	3,94	7,92	6,07	1,51
Boy (cm)	7	91	133	110,86	13,18
Vücut Ağırlığı (kg)	7	18	27	21,57	2,82
BMI	7	13,89	26,57	18,02	4,28
Altı Dakika Yürüme Testi (m)	7	315	420	352,43	37,00
Sırt Üstü Yatar Pozisyondan Ayağa Kalkma (sn)	7	1	17	7,57	5,94
On Metre Yürüme/Koşma (sn)	7	6	16	10,00	3,11
Dört Basamak Çıkma (sn)	8	1	16	7,50	5,32
Dört Basamak İnme (sn)	8	1	9	5,13	2,59

5. TARTIŞMA

Duchenne musküler distrofi X'e bağılı kalıtımı olan genetik bir hastalıktır. Erkek cinsiyette klinik olarak hastalık kendini göstermekte iken kadın cinsiyette genetik taşıyıcılık söz konusudur. Çalışmamızdaki DMD/BMD klinik bulguları olan tüm hastalar erkek cinsiyettedir. DMD klinik bulguları erken çocukluk döneminde kendini göstermeye başlamaktadır. Literatürde beş yaş öncesi bulgu verdiği tespit edilmiştir (12). DMD ilk başvuru yaşı ortalaması 3,6 ($\pm 1,7$) yıl, ortalama tanı yaşı 4,9 ($\pm 1,7$) yıldır (76). Çalışmamızda da başvuru yaşları ortalaması 3,69 ($\pm 3,25$) yıl olarak hesaplandı ve literatür ile uyumludur. Tanı yaşı ortalaması 3,84 ($\pm 3,54$) yıl olarak hesaplandı. Günümüzde gelişen teknoloji ile birlikte DMD genetik mutasyonları daha kolay tanımlanabilmektedir. Hastaların başvuru yaşı ile tanı yaşının birbirine yakın olması, tanı sürecinin hızlı ilerlediği göstermektedir.

Becker musküler distrofi klinik seyri daha ılımlı olduğu için, DMD'ye göre daha geç tanı alır (77). Genotip ayırımına göre yapılan incelemelerde DMD genotipinde başvuru yaşı ortalaması 2,92 ($\pm 2,62$) yıl, BMD genotipinde başvuru yaşı ortalaması 5,43 ($\pm 3,91$) yıl olduğu hesaplandı. BMD hastalarının geç başvurusu tanı yaşında gecikmenin ana sebebidir.

Geçmişte DMD tanı metodu olarak kas biyopsisi altın standart kabul edilmekteydi (78). Günümüzde ileri genetik analiz yöntemlerinin gelişmesi ile kas biyopsisi tanı yöntemi olarak nadir kullanılmaktadır (49). Çalışmamızda üç hasta ilk olarak kas biyopsisi ile tanı almış sonrasında genetik analiz yapıldı. Bir hasta da üç yaşında genetik tanısı olmasına rağmen dış merkezde kas biyopsisi yapılmış, DMD ile uyumlu olarak raporlandı.

Hastaların polikliniğe son başvuru yaş ortalaması 8,03 ($\pm 4,45$) yıl, çalışma tamamlandığı zamanki yaş ortalaması 10,22 ($\pm 4,93$) yıldır. Bu farkın nedeni klinik tablosu ağırlaşan bir grup hastanın poliklinik kontrollerini bırakmaları ve 18 yaşını dolduran hastaların yetişkin nöroloji takibine devam etmeleridir. Üç hasta 18 yaşını doldurduğu için artık pediatrik nöroloji birimi tarafından takip edilmemektedir. Bir hasta 19 yaşında exitus olmuştur.

Duchenne musküler distrofi progresif seyirli bir hastalıktır. Yaş ilerledikçe motor kaslardaki zayıflığa ek olarak kardiyak ve solunumsal problemler de ortaya çıkmaktadır. En sık ölüm nedenleri arasında solunum yetmezliği ve kalp yetmezliği vardır (49). Çalışmamızda bir hasta 19 yaşında solunum yetmezliği nedeni ile exitus olmuştur. Veri eksikliği olduğu için çalışmaya dahil edilmeyen hastalardan ikisinin kalp yetmezliği (15 ve 9 yaş), birinin solunum yetmezliği (13 yaş) nedeni ile exitus olduğu tespit edilmiştir.

Konjenital musküler distrofilerin erken evrelerinde kronik olarak CK gibi intrinsik kas enzimlerinin yanı sıra transaminazların da yükselmesine neden olduğu iyi bilinmektedir (79). Karaciğerdeki konsantrasyonları nedeniyle ALT ve daha az oranda AST "karaciğer spesifik" enzimler olarak kabul edilirken, CK'nin daha çok kas spesifik olduğu kabul edilir (80). Kasta birim doku başına AST miktarı ALT'den çok daha yüksektir, bu sebepten teoride kas yıkımına bağlı durumlarda AST'nin daha yüksek ölçülmesi beklenir. Yapılan çalışmalar, musküler distrofisi olan hastaların serum AST ve ALT konsantrasyonlarının eşit derecede yükseldiğini, ancak ortak algıya göre beklenen AST göreceli artışının olmadığını göstermiştir (79, 81).

Çalışmamızda AST normal değer üst sınırından ortalama 5,09 kat, ALT normal değer üst sınırından ortalama 8,08 kat artış göstermiştir. AST/ALT oranı ortalaması 0,89 dur. Sonuçlarımız literatürle uyumludur. Genotip grubuna göre yapılan incelemede DMD'de AST ortalaması 252 U/L ($\pm 143,6$), ALT 174 U/L ($\pm 91,9$) iken BMD genotipinde AST ortalaması 313 U/L ($\pm 187,5$), ALT 211 U/L ($\pm 103,7$) olarak daha düşük ölçülmüştür ama istatistik olarak anlamlı değişiklik yoktur ($p > 0,005$).

Duchenne musküler distrofi genetik mutasyonu ile doğan çocuklar çoğunlukla asemptomatiktir. Normal fizyolojik gelişim basamaklarında bir yaş civarı yürümeye başlama döneminde hastalık ilk bulgusunu yürümede gecikme ile gösterebilir. Nadiren zayıf baş kontrolü, hipotoni gibi bulgular bir yaş öncesinde gelişebilir (24). Çalışmamızda 34 (%57,6) hastada başka şikayetler ile sağlık kuruluşuna başvuru yaptıklarında (solunum yolu enfeksiyonu, operasyon hazırlığı, akut gastroenterit, rutin kontrol vb) yapılan biyokimyasal analizde tesadüfen serum CK seviyelerinde yükseklik tespit edilmiştir. Bu hastalar değerlendirildiğinde DMD

hastalığının asemptomatik döneminde oldukları görülmüştür. Yüksek serum CK seviyesi nedeniyle başvurup DMD tanısı alan hastaların ortalama tanı yaşı 2,54 ($\pm 2,73$) idi. Araştırmalar tesadüfen serum CK yüksekliği ile daha erken yaşta tanı alındığını desteklemektedir. İtalya’da yapılan bir çalışmada yüksek serum CK seviyeleri nedeniyle tanı alan hasta oranı %44,3 bulunmuştur (82, 83). Klinisyen hekimlerin kolay tetkik isteyebilmesine olanak sağlayan sağlık sistemimiz DMD erken tanısı için bir avantaj oluşturdu.

Olgularımızdan 1 tanesi ilk hastane başvurusu hipoglisemi olup öncelikle adrenal yetmezlik tanısı aldı. Bu tanı ile ilişkili gönderilen genetik analizde CYP11B1 ve CYP21A2 geninde yapılan araştırmada mutasyon tespit edilmedi. Takibinde DMD kuşkusunu nedeni ile gönderilen distrofin geni MLPA analizinde 3-60 no’lu eksonlarda hemizigot delesyon tespit edildi. Bunun yanı sıra cinsiyet gelişim anomalisi de olan hastadan daha detaylı genetik tarama gönderildiğinde Xp21.2-p21.1 kromozom bölgesinde DMD dahil birçok geni içeren bölgede kayıp olduğu tespit edilmiştir (84). Literatürde Xp21 bitişik gen delesyonu sendromunda DMD kliniğinin eşlik ettiği birçok vaka bulunmaktadır (85-87).

Duchenne kas distrofi tanılı olguların 2/3’ü, mutasyona uğramış genin taşıyıcı anneler ile aktarımı sonucu oluşur, 1/3 olguda yeni mutasyonlar saptanır (88, 89). Gowda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DMD’li hastaların %21’inde aile öyküsü olduğu tespit edilmiştir (90). Çalışmamızda hastaların %40,7’sinin (n=24) akrabalarında kas hastalığı öyküsü vardır. Çalışma grubunda yedi farklı aileden 16 kardeş olgu mevcuttur. 41 olgunun DMD’li kardeş öyküsü yoktur (%69,5). DMD ile ilişkili semptomu olan anne tespit edilmedi. DMD genindeki yüksek orandaki de novo mutasyonlar önceden hastalık öyküsü olmayan ailelerdeki hastalık insidansını açıklayabilir. Yeni mutasyonların saptanma oranının çok yüksek olması genin büyüklüğüyle ilişkilendirilmiştir (89). DMD’li çocukların annelerine taşıyıcılık açısından genetik test yapılmalıdır. Anne taşıyıcı olmasa bile germlinal mozaizm nedeniyle kız çocuğunda taşıyıcılık olabileceği unutulmamalıdır (47). Kadın taşıyıcıların %10-15’i yaşamlarının bir noktasında kardiyak komplikasyonları yaşamaktadır (43). DMD öyküsü olan ailelerde genetik danışmanlık büyük önem arz etmektedir. Taşıyıcıların tespit edilmesi ile hem hastalığın genetik aktarımının önüne

geçilmesi hem de taşıyıcı olan kadınların kardiyak yönden takip edilmeye başlanması sağlanabilir.

Musküler distrofi hastalardaki cerrahi prosedürler için anestezi indüksiyonu rabdomiyoliz, hiperkalemik kardiyak arrest ve intra/postoperatif hipertermi gibi çeşitli perioperatif komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (91). BMD veya DMD'li çocuklarda genel anestezi düşünülürken volatil anestezi ve kas gevşeticilerin kullanımından genel olarak kaçınılması önerilmektedir. Hastalar operasyon öncesinde solunum, kardiyak açıdan değerlendirilmeli, steroid kullanımı olanlar için endokrin görüşü istenmelidir. Rejyonal anestezi yöntemi uygun olmayan DMD'li olgularda da kas gevşetici ve volatil anesteziiklerden kaçınılarak total intravenöz anestezi (TİVA) uygulaması önerilmektedir (92). Duchenne musküler distrofi gibi malign hipertermi gelişme riski artmış hasta grubunda amid tipi lokal anesteziiklerin öncelikli olarak tercih edilmesi gerektiğini belirten yayınlar mevcuttur (93).

Çalışmamızda 14 hasta toplamda 18 defa genel anestezi altında opere edilmişlerdir. Üç hasta lokal anestezi ile sünnet operasyonu yapıldı. Altı hastanın DMD tanısından önce opere edildiği görülmüştür. Ameliyatların beşi gastrointestinal yol/abdominal cerrahi, yedisi genitoüriner sistem, ikisi ortopedi, üçü baş ve boyun cerrahisi, biri kardiyovasküler cerrahi alanında idi. Hastalarda anestezi ilişkili komplikasyonla karşılaşmadı. Erken çocukluk çağında erkek hastaların genel anestezi prosedürü gerektiren cerrahi girişim öncesi musküler distrofi ihtimali akılda bulundurulmalıdır. Bu sayede olası komplikasyonlar daha erken fark edilebilir.

Günümüzde, tanıda klinik olarak musküler distrofi düşünüldüğünde veya serum CK yüksekliği saptanmış olguda ilk şüphelenildiğinde başvurulacak birincil yöntem genetik analizdir (49). DMD vakalarının %65'inde meydana gelen bir veya daha fazla eksonun delesyonudur; duplikasyon vakaların %6-10'unu oluşturur. Geriye kalan vakalar (yaklaşık %25) nokta mutasyonlardan (missense, nonsense, splice site) kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, daha düşük bir vaka oranı (yaklaşık %2'den az), karmaşık yeniden düzenlemelerden ve derin intronik değişikliklerden kaynaklanmaktadır (94).

Distrofin genindeki mutasyonları tespit etmek için sıklıkla MLPA yöntemi kullanılmaktadır (95). Eğer bu yöntem ile DMD lehine sonuç elde edilemez ise doğrudan sekans analizi için Sanger sekanslama yöntemi uygulanmaktadır (96). Bu yöntemlerle de tespit edilemeyen vaka durumlarında mikro dizi bazlı genomik analiz gibi ileri genetik testler yapılmaktadır (97).

Delesyonlar sıklıkla ekson 45-53'ü kapsayan 'hot spot' bölgesinde meydana gelir ve en yaygın delesyonlar ekson 45 ve ekson 45-47'dir (94). Çalışmamızın genetik analiz sonuçlarında MLPA yöntemi ile 37 (%62,7) delesyon, üç (%5,1) duplikasyon, doğrudan sekans analizi ile 19 (%32,2) nokta mutasyon tespit edilmiştir. Literatür ile uyumlu şekilde ekson delesyonu en sık hot spot bölgesindeki 45-55 eksonları arasında tespit edildi.

Duchenne ve Becker kas distrofisinin moleküler temeli, en azından kısmen, amino asit translasyonel okuma çerçevesinin delesyon nedeniyle bozulup bozulmadığı veya korunup korunmadığı ile ilgilidir (98-100). Protein bağlama alanlarındaki çok büyük delesyonlar veya silinmeler, çerçeve içinde (in frame) olsa bile ciddi bir fenotiple sonuçlanabilir (101, 102). DMD gen delesyonlarının boyutu ile DMD/BMD fenotipinin şiddeti ve ilerlemesi arasında açık bir korelasyon yoktur (103, 104). Distrofin proteininin bazı bölgelerinin çalışması diğerlerinden daha kritiktir. Distrofinin amino-terminal veya karboksi-terminal alanlarını kodlayan bölgelerdeki delesyonlar sıklıkla, rod domaini etkileyen patojenik varyantlardan daha ciddi fenotiplerle sonuçlanır (31, 104).

Delesyon ve duplikasyonların bulunduğu ekson bölgesine göre okuma çerçevesini nasıl etkiledikleri incelendiğinde 23 hastada okuma çerçevesinin korunmadığı (out of frame) 17 hastada okuma çerçevesinin korunduğu (in frame) görüldü. Nokta mutasyon sonuçları ile birlikte 41 (%69,5) hasta DMD genotipi, 18 (%30,5) hasta BMD genotipine sahip olduğu tespit edildi. 2022 yılında yayınlanan meta-analizde DMD prevalansı 4,8/100.000 iken BMD 1,6/100.000 bulunmuştur (105). Çalışma grubumuzun genotip dağılımı literatürle uyumludur.

Hastaların kontraktürlerinin önlenmesi için hareketliliklerinin devam ettirilmesi önemlidir. Yürüme fonksiyonunun desteklenmesi ile motor fonksiyonların korunması artabilir. Yardımcı cihazların tolere edilebildiği döneme kadar

kullanılması önerilmektedir (53). AFO'ların ambulasyon sırasında kullanılması endike değildir çünkü ambulasyon için gerekli telafi edici hareketleri sınırlandırır, yerden kalkmayı zorlaştırır. Motor fonksiyon kaybı arttıkça yardımcı cihaz, ayak ortezi ve gece split kullanımı artması beklenmektedir. Geç ambulatuvar aşamada, sağlam oturma yeri ve sırtlığı olan, omurga simetrisini ve nötr alt ekstremiteler hizalamasını destekleyen oturma yeri ve sallanan ayak dayama yerleri olan ultra hafif bir manuel tekerlekli sandalye gereklidir. Yürüyemeyen erken aşamada, özel oturma ve yaslanma özelliklerine sahip manuel tekerlekli sandalye yardımcı olabilir (44).

Ortezler, özellikle de gece ateli olarak kullanılan AFO'lar, nöromusküler bozukluklarda, gastrocnemius-soleus kompleksine uzun süreli pasif bir germe uygulayarak ayak bileği ekleminde azalan hareket aralığının gelişimini kontrol etmek için kullanılır (1).

Literatürde ortezlerin kontraktür gelişimi üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılmış iki çalışmada pasif esneme egzersizi ve gece splintlerinin kullanımının hem kontraktür gelişimini geciktirmede hem de bağımsız yürümeyi uzatmada tek başına pasif esneme egzersizine göre daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (106, 107).

Çalışma grubumuzda, GMFCS seviye 3 olan hastalarda gece split kullanma oranı %16,7 iken GMFCS seviye 4 olan hastalarda %45,5'e yükseldiği görülmüştür. Tekerlekli sandalye kullanımı da aynı şekilde GMFCS seviye 3 grubunda %66,6 iken GMFCS seviye 4 grubunda %100'e çıkmaktadır. Hastaların klinik durumu ağırlaştıkça yardımcı cihaza bağımlılıkları artmaktadır. Artık destekli oturamaz duruma geldikleri dönemde yardımcı cihaz kullanımını bırakmaktadırlar. GMFCS seviye 5 grubundaki beş hastanın dördü tekerlekli sandalye dahi kullanamamaktadır. GMFCS seviyeleri arasında yardımcı cihaz kullanımı bakımından istatistiki anlamlı farklılık varken ($p<0,05$) gece split kullanımı bakımından farklılık yoktu ($p=0,182$).

Duchenne musküler distrofide optimum egzersiz türü, sıklığı ve yoğunluğu üzerine sınırlı araştırma yapılmıştır. Bazı klinisyenler, özellikle hastalık seyrinin erken döneminde, rezidüel kuvvetin daha yüksek olduğu maksimumun altındaki

aerobik egzersiz/aktiviteyi tavsiye ederken, diğerleri aşırı efordan ve aşırı hareketlilikten kaçınılmasını vurgulamaktadır (55).Yüksek dirençli kuvvet antrenmanı ve eksantrik egzersizler kas lifi hasarı endişesi nedeniyle yaşam boyu uygun değildir. Belirli bir aktiviteden sonraki 24 saatlik dönemde belirgin kas ağrısı veya miyoglobinüri, aşırı eforun ve kas hasarının bir işaretidir, böyle bir durumda aktivite değiştirilmelidir (108). Ambulatuvar aşamadaki hastalara gastrocnemius-soleus kas kompleksine, kalça fleksör kaslarına ve iliotibial kas bandına günlük esneme hareketleri, yüzme/hidroterapi, bisiklete binme, postür simetrisini koruyucu egzersiz ve aktiviteler önerilmektedir. Nonambulatuvar aşamada olan hastalar için simetriyi koruma amaçlı pasif veya aktif destekli egzersizler önerilmektedir (1).

Çalışma grubundaki hastaların %47,5 fizyoterapi almakta idi. Hastalığın her aşamasında egzersiz önerilmesine rağmen GMFCS dikkate alınarak yapılan değerlendirmede seviye 1-4 arası fizyoterapi alma oranı %43,8 ile %63,6 arasında değişmekte iken seviye 5 grubundaki hastalar fizyoterapi almamaktaydı. GMFCS seviyeleri arasında fizyoterapi alma durumu incelendiğinde istatistiki anlamlı farklılık yoktu ($p=0,201$). Hastalığın yıkıcı etkilerinin en ağır şekliyle gözlemlendiği bu dönemde ailelerde artık fizyoterapiden herhangi bir yarar görmeyecekleri düşüncesi hakimdi. Distrofinopatilerde egzersiz yaşam kalitesini artırmaktadır. İskelet sistemi, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkileri vardır. Hastaların ambulatuvar süreçlerini korumalarına yardımcı olmaktadır (109, 110).

Becker musküler distrofinin klinik seyri DMD'ye göre daha ılımlıdır. Klinik bulgular ilerleyen yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Genotip olarak BMD ile uyumlu bulunan hastaların fenotip olarak daha ağır seyirli olabileceği gösterilmiştir (101). Çalışma grubundaki hastaların DMD-BMD genotipleri ile GMFCS seviyeleri karşılaştırıldığında seviye 4-5 arasında DMD genotip oranı fazla iken, seviye 1-2 de DMD/BMD genotip oranı benzerdir. Bu durum DMD'nin kliniğinin BMD'den daha ağır olduğunun göstergesidir. Çalışmamızda GMFCS seviyeleri arasında genotip açısından yapılan incelemede istatistiki anlamlı farklılık yoktu ($p=0,384$). 11 yaşında BMD genotipindeki hastanın GMFCS seviyesi 5 olması genotip/fenotip uyumsuzluğunun örneğidir. Ancak, burada, genetik bölümünde de ifade edildiği gibi,

mutasyonun yerinin, bölgesinin ve protein aşamasındaki durumların etkili olduğu öne sürülebilir.

Glukokortikoidler DMD'de kas gücü ve fonksiyonundaki azalmayı yavaşlatan şu anda mevcut olan tek ilaçtır (111, 112). Ambulatuvar dönemde glukokortikoid kullanımının amacı, ambulasyonun korunması ve daha sonraki solunum, kardiyak ve ortopedik komplikasyonların en aza indirilmesidir (49).

Duchenne musküler distrofilili çocuğun ambulatuvar dönemde glukokortikoid tedavisini başlatmak için en iyi zaman hakkında literatürde genel kabul görmüş bir kılavuz bulunmamaktadır. Öneriler glukokortikoid tedavisine başlama zamanlamasının, fonksiyonel duruma dayalı olarak ve aynı zamanda yaş ve olumsuz yan etkiler açısından önceden var olan risk faktörleri de dikkate alınarak bireysel bir karar olması gerektiği yönündedir (49).

Ambulatuvar dönemde glukokortikoid kullanmış olan hastalarda pek çok uzman nonambulatuvar dönemde de ilaç tedavisine devam etmektedir (66, 112, 113). Nonambulatuvar hastalarda glukokortikoidlerin başlatılmasına ilişkin endikasyonlar mutlak olmaktan ziyade görecelidir. Anormal ekokardiyografinin veya kalp yetmezliği semptomlarının varlığı, glukokortikoid tedavisine kontrendikasyon değildir, ancak ilerlemiş kardiyomiyopati mevcutsa glukokortikoid kullanımı, daha yüksek yan etki riski taşıyabilir (49).

Ülkemizde, steroid tedavisi açısından, seçeneklerden ilk ikisi prednizolon ve deflazakort oluşturmaktadır. Prednizon (prednizolon) ve deflazakortun benzer şekilde çalıştığına inanılmaktadır. Her ikisinin de DMD'de motor, solunum veya kalp fonksiyonundaki azalmaya yönelik, birbirinden üstün sayılabilecek bir etkisi yoktur. Ambulatuvar dönemde prednizon için önerilen başlangıç dozu günlük 0,75 mg/kg, deflazakort için ise sabahları verilen günlük 0,9 mg/kg'dır (111, 112). 0,75 mg/kg'lık prednizon dozunun uzun süreli kullanımının kümülatif etki ile geri dönüşü zor sağlık problemlerine yol açacağı eleştirisinde bulunan görüşler mevcuttur (114). Prednizon için bir miktar fayda sağlayan minimum etkili dozun günlük 0,25- 0,3 mg/kg olduğuna inanılmaktadır (111, 112). Bu dozlarda yan etki pek beklenmemektedir.

Kronik glukokortikoid tedavisi gören nonambulator hastaların genellikle vücut ağırlığı 40 kg'ın üzerindedir. Prednizon veya deflazakort için kilogram başına daha düşük dozlara düşmesine izin verilmesi mantıklı olabilir (66, 113). Alternatif bir yaklaşım ise çocuk büyüdükçe glukokortikoid dozunu artırmamak ve başlangıç dozunu korumaktır. Bunun etkinlik veya yan etki profili açısından, büyümeyle birlikte dozun artırılması yönündeki çoğunluğun görüşüyle nasıl karşılaştırılacağı bilinmemektedir (49).

Çalışmamızda 59 olgunun 41 (%69,5)'i steroid tedavisi almaktadır. Steroid alanların 34 (%57,6)'ü prednisolon, beşi deflazakort almaktadır. Bir olgu adrenal yetmezlik tanısı nedeniyle hidrokortizon kullanmaktadır. Bir olgu metilprednisolon almaktadır. Steroid tedavisine başlama yaşları ortalaması 5,09 ($\pm 2,43$) dir. DMD genotipindeki hastaların %87,8 steroid tedavisi alırken BMD genotipinde %12,2'i steroid almaktaydı. Steroid tedavisi alan ve almayan hastalar arasında genotipe göre istatistiki anlamlı farklılık vardı ($p=0,000$). Steroid kullanmayan hastaların sebepleri arasında tedavinin yan etkilerinden korkma, tedavinin fayda etmediği yönünde inanış, medikal tedavilere genel olarak inanmama yer almaktadır.

Literatüre bakıldığında 1978'de kalıtsal resesif miyopatiler için mezenkimal progenitör hücre (MPC) intramüsküler implantasyonu bir tedavi yöntemi olarak önerilmiştir (115). MPC'lerin intramüsküler transplantasyonundan sonra distrofin eksikliği olan mdx farelerin miyo-liflerinde distrofin ekspresyonu sağlandığı gözlenmiştir (116).

Duchenne musküler distrofi tedavisinde kök hücre nakli allojenik veya otolog hücrelerin yeniden transplantasyonu şeklinde uygulanmaktadır. Ek olarak, satellit hücreler (miyoblastlar), kemik hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli kök hücre türleri transplantasyon için kullanılabilir. Kardiyosferden türetilen hücrelerin kullanıldığı bir çalışmada tedavi her 3 ayda bir tekrarlanmış, Faz I/II klinik çalışmasının ön sonuçları üst ekstremit ve kalp fonksiyonu üzerinde olumlu etkiler gözlemlenmiş (117). Kök hücre naklinde kullanılan hücre türüne göre lokal ve sistemik dağılım optimal değildir. Sistemik denemeler distrofin restorasyonunu tetiklemede başarısız olmuşlardır. Lokal yüksek yoğunluklu miyoblast enjeksiyonlarının kullanıldığı bazı çalışmalarda iğne izleri çevresinde bir miktar distrofin restorasyonu bulunmuştur

ancak bu tedavi yalnızca küçük, yüzeysel kaslar için mümkündür (118, 119). Çalışma grubundaki bir hasta Hindistan'da üç defa kök hücre nakli yapılmıştı. Hastaya 9-10-11 yaşında GMFC seviyesi 4 iken bu tedavi uygulanmıştı. Şu an 14 yaşında GMFCS seviyesi 4 dür.

Kısa zincirli benzokinon olan idebenon, mitokondriyal elektron akışını ve hücrel enerji üretimini uyarabilen güçlü bir antioksidandır. Bir lipid peroksidasyon inhibitörüdür (120, 121). Mdx farelerde yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada idebenonun önemli kardiyoprotektif ve egzersiz performansında artış etkileri olduğu gösterilmiştir (122). Faz 2 randomize plasebo kontrollü bir çalışmanın (DELPHI) bulguları, idebenonun kalp fonksiyonu ve solunum belirteçleri üzerinde faydalı etkilerini göstermiştir (123). DELPHI çalışmasında idebenonun solunum fonksiyonu sonuçları üzerindeki etkisinin, eşzamanlı glukokortikoid almayan hastalarda daha fazla olduğunu gösterdi (124). Faz 3 DELOS çalışması idebenonun, eş zamanlı glukokortikoid kullanmayan Duchenne kas distrofisi olan 10-18 yaşındaki hastalarda solunum fonksiyonu kaybını azalttığını gösterdi (125). SYROS çalışması dahil idebenon tedavisinin henüz yeterli veri sayısı ile yapılmış klinik çalışması yoktur. Devam etmekte olan çalışmaların sonucunda DMD tedavisinde idebenonun öneminin artacağı düşünülmektedir (126). Çalışmamızda da dört hasta steroide ek olarak idebenon tedavisi almaktadır.

Tamoksifen'in radikal temizleyici ve sitozolik kalsiyum modülatörü olarak çalıştığı, kas fibrozisini inhibe ettiği kanıtlanmıştır (127). Mdx farelerde tamoksifenin (10 mg/kg/gün) 15 aylık oral uygulamasının, distrofik kas yapısını ve fonksiyonunu önemli ölçüde iyileştirdiğini, tüm vücut kuvvetini arttırdığını ve bacak kaslarının kuvvetini normal farelerinkinden daha fazla arttırdığını bulmuşlardır (128). Çalışmamızda da yedi hasta steroide ek olarak tamoksifen tedavisi almaktadır. 2 hasta steroid, idebenon ve tamoksifen tedavisi almaktadır. Hastaların dördü 14-16 yaş aralığında ve GMFCS seviyeleri 4'tür. Diğer üç hasta 8-9 yaş aralığında ve GMFCS seviyeleri 2'dir. Tamoksifen kullanmayan hastalar ile kıyaslandığında GMFCS seviyelerinde bir farklılık gözlenmedi.

Sınıfının ilk ilacı olan Ataluren (Translarna®), anlamsız mutasyonları hedef alan küçük moleküllü bir bileşiktir. Hücrel mekanizmada mRNA'daki prematüre

durdurma kodonlarını daha az duyarlı hale getirmektedir. Böylece çeviri sürecinin tam uzunlukta, işlevsel proteinler üretmesini sağlamaktadır. Erken stop kodon mutasyonunu içeren DMD'li insan ve fare primer kas hücrelerinde tam uzunlukta distrofin proteininin ekspresyonunu arttırdığını ve çizgili kas fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (129). Çalışmamızda üç olgu steroide ek olarak ataluren tedavisi almaktadır. Hastalardan biri şuan dokuz yaşındadır, üç yıldır ataluren kullanmaktadır ve şuan GMFCS seviyesi 2 dir. Diğer iki hasta beş ve yedi yaşında, GMFCS seviyeleri 1 dir.

Duchenne musküler distrofisi hareketliliğin azalmasına neden olur. Bu kırık riskinin artması ve kemik mineral yoğunluğunun azalmasıyla ilişkilendirilir. Özellikle omurgadaki kemik mineral yoğunluğu uzun süreli steroid tedavisiyle daha da azalır. Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA), yaygın olarak bulunabilmesi, nispeten ucuz olması ve düşük radyasyona maruz kalması nedeniyle kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için tercih edilen bir yöntemdir. Uzun süreli steroid kullanımı osteoporoz gibi önemli yan etkiyle ilişkilendirilebilir. Steroid tedavisi almayan DMD'li bireylerde vertebra kırıkları çok nadir görülür (56). DMD'de hem deflazakort hem de prednizolon ile uzun süreli steroid tedavisinin bir yan etkisi olarak vertebra kırıkları rapor edilmiştir (130). Normal popülasyonla karşılaştırıldığında, DMD'li erkek çocuklarda uzun kemik kırığı insidansı nispeten yüksek olup, bildirilen insidansın erkek çocuklarda %21-40 arasında olduğu bildirilmektedir (58, 131).

Kemik mineral yoğunluğunun artırılması için egzersiz yapılması önerilmektedir. Kronik steroid kullanımının yan etkisi olarak ve altta yatan immobilizasyonun da etkisiyle olgularda kemik metabolizması bozulmaktadır. Başlangıçta ve yıllık olarak 25-hidroksivitamin D düzey takibi, kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için DXA taraması yapılmalıdır. D vitamini ve kalsiyum desteği almaları gerekmektedir (132).

Çalışmamızda kırık gelişen beş hasta incelendiğinde; bir olgunun steroid başladıktan bir sene sonra, bir olgunun steroid başladıktan sonraki beşinci, yedinci ve dokuzuncu senelerde, bir olgunun steroid başladığı yıl ve başladıktan altı sene sonra, bir olgunun steroid başladıktan üç yıl sonra, bir olguda ise steroid almazken uzun kemik kırığı gerçekleştiği görülmüştür. Bir hasta 10 yaşında femur kırığı

sonrası yürüyememe şikâyeti ile DMD tanısı aldı. Hastaların ambulator dönemde kemik kırıkları gelişti. Vertebra kırığı olan olgu yoktur. Bir hasta kırık nedeniyle pamidronat tedavisi aldı. Steroid tedavisi alan hastaların %73,2 (n=30) si vitamin D desteği almaktadır. Steroid tedavisi alan ve almayan hastaların vitamin D desteği kullanımı arasında istatistiki anlamlı değişiklik mevcuttu ($p=0,012$).

Musküler distrofilere, özellikle DMD hastalarında kardiyomiyopati, önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır. Kas tutulumundaki progresyon ile kardiyak etkilenme arasında her zaman korelasyon bulunmamaktadır. BMD'li olgularda kardiyomiyopati tanı yaşı ortalama 14,6 yıl olup DMD'dekine (14,4 yıl) benzerdir (133). DMD hastalarında kardiyomiyopati yaklaşık 10 yılda ortaya çıkar ve 20'li yaşlardaki çoğu olguda kardiyomiyopati gözlemlenir (77).

Sinüs taşikardisi DMD'de sık görülür ancak sistolik fonksiyon bozukluğunun ilk bulgusu olabilir. Nedeni bilinmeyen, yeni başlayan sinüs taşikardisi durumunda sol ventrikül fonksiyonu da dahil olmak üzere değerlendirmeye tabi tutulmalıdır (44).

Duchenne musküler distrofi hastalarında sol ventrikül fonksiyonunun en doğru, tekrarlanabilir objektif ekokardiyografik ölçümleri kısalmış fraksiyon (KF) ve ejeksiyon fraksiyonudur (EF). Bu tekniklerin hiçbirini ölçülemediğinde veya daha hafif kardiyovasküler değişiklikleri tespit etmek gerektiğinde kardiyak magnetik rezonans görüntülemesi düşünülmelidir (134).

Duchenne musküler distrofili genç hastalarda KF ve EF gibi standart ekokardiyografik ölçümler kullanılarak erken dönemde sistolik fonksiyon bozukluğu genellikle tespit edilemez (135). KF veya EF'de anlamlı düşüş, kardiyomiyopati oluşumunda geç dönemde gelişir. Bu hastalarda kalp fonksiyonundaki subklinik değişiklikleri tespit etmek için yenilikçi ve daha hassas bir aracın önemini gösterir (136). Kardiyak MR erken dönemde sistolik fonksiyon değişikliğini tespit edebilmektedir (134). Ancak DMD'li hasta popülasyonunda noninvaziv ekokardiyografik tekniklerin uygulanması daha elverişlidir. Hastalığın seyrinde gelişen skolyoz ve kontraktür gibi iskelet komplikasyonları, solunum yetmezliği, miyopatik hastalıklarda bazı anestezi ajanlarının bilinen riski, zor intravenöz erişim ve kooperasyonu kısıtlayan kognitif anormallikler nedeniyle invaziv tanı/tetkik yöntemlerinin hastalık seyrince uygulanması zor görünmektedir (137).

Hastalarımızın tamamına EKO değerlendirmesi yapıldı. Altı hastanın EKO değerlendirme sonucu azalmış sol ventrikül sistolik fonksiyonu tespit edilmiştir. EKO sonucu normal ve anormal olan hastaların ölçülen %EF ve %KF değerlerinin korelasyonunda istatistiki anlamlı değişiklik tespit edildi ($p < 0,05$). Hastalara anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve digoksin başlandı.

Genotip-fenotip korelasyonunu inceleyen bir çalışma, distrofin proteininin benzer ekspresyon düzeyine rağmen, bazı çerçeve içi delesyonların kardiyomiyopatinin diğerlerinden daha erken başlamasıyla sonuçlandığını gösterdi (138). Her ne kadar kas tutulumu DMD'ye göre daha az şiddetli olsa da BMD'de kardiyak tutulum sıklıkla prezantasyonun baskın bir özelliğidir (139). Bir raporda ekokardiyografi, subklinik veya iyi huylu BMD'si olan hastaların (ortalama yaş 18) yüzde 60 ila 70'inde kalp tutulumuna dair kanıtlar ortaya çıkardı (140). Hafıf BMD'si olan hastalar hala yorucu egzersiz yapabildiklerinden, kalpteki buna bağlı mekanik stresin anormal distrofinli miyokard hücreleri için zararlı olabileceği öne sürüldü.

Çalışmamızda DMD genotipine sahip hastaların %8,5'inde EKO'da anormallik tespit edilmişken, BMD genotipine sahip hastalarda bu oran %1,7'dir. EKO'da anormallik durumunun genotipe göre istatistiki olarak anlamlı farklılıkta olmadığı tespit edildi ($p=0,656$).

Duchenne musküler distrofili hastalar için solunum bakımındaki iyileştirmeler, yaşam beklentisini önemli ölçüde artırdı. Solunum bakımına yönelik kılavuzlar, tanıdan itibaren yıllık olarak ve ambulasyon kaybından sonra her 6 ayda bir solunum fonksiyonunun değerlendirilmesini önermektedir. Bu sayede erken dönemde solunum yetmezliğini tespit edilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca kılavuzlarda öksürmeye yardımcı manevra/cihaz kullanımı, hipoventilasyon gelişen hastalarda yardımcı solunum cihazları ile solunum desteği verilmesi vb detaylara yer verilmektedir (59).

Duchenne musküler distrofideki solunum yolu hastalığı, morbidite ve mortalitenin ana nedeni olmasına rağmen, bunun tedavi edilebilirliği konusunda yeterli farkındalık yoktur. DMD'li hastaların çoğu, solunum yolu kas gücünü artık etkili bir öksürüğe sahip olamayacak kadar kaybettiklerini fark etmezler. Bir çalışmada, FVC 1 L'nin altına düştüğünde ortalama sağkalım 3,1 yıl ve beş yıllık

sağkalım yalnızca %8 olarak rapor edildi (141). Nonambulator dönemde, FVC %80'nin altına düşen ve/veya 12 yaşını dolduran hastalara yılda iki kez pediatrik solunum bakımı konusunda uzmanlaşmış bir hekime başvurması önerilmektedir. Hastalığın erken döneminde (dört ila altı yaş arası) ve ambulator dönemde, temel solunum fonksiyon testlerini yaptırmak için pediatrik solunum bakımı konusunda uzmanlaşmış bir hekimin ziyaret edilmesi önerilmektedir (141). Solunum bakımı açısından yapılan klinik değerlendirmeler nabız oksimetresi ile oksihemoglobin saturasyon ölçümü, FVC, FEV1'in spirometrik ölçümleri ve maksimum orta ekspiratuar akış hızı, maksimum inspiratuar ve ekspiratuar basınçlar ve tepe öksürük akış ölçümlerini içermelidir (142). Tüm DMD hastalarına pnömokok aşısı ve yıllık grip aşısı yapılmalıdır. Boğulma veya disfaji öyküsü varsa disfonksiyonel yutma değerlendirmesi yapılmalıdır. Solunum yolu güvenliği için yutmanın değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Klinisyenin daha güvenli yutma teknikleri belirlemesine yardımcı olmak, aspirasyonun varlığını doğrulamak için video-floroskopi kullanılması önerilmektedir. Yeterli beslenmenin ağızdan güvenli bir şekilde sağlanamadığı durumlarda, gastrostomi tüpü yerleştirilmesi ve bir beslenme uzmanı rehberliğinde enteral beslenme yapılması şiddetle tavsiye edilir (59). DMD'li hastaların yaklaşık 1/3'ü yemek yerken boğulmaktan şikayetçidir ve hastalık ilerledikçe aspirasyon riskinde artış gelişebilmektedir (143).

Çalışmamızda dokuz hastaya solunum fonksiyon testi yapıldı. Bunlardan altı hastanın FVC ve FEV1 ölçümleri %80 üzerinde, normal değerlerdedir. Üç hastada FVC ve FEV1 değerleri %80 altında, SFT grafiğinde restriktif solunum yolu hastalığı ile uyumlu patern mevcuttur. Bu hastaların destekleyici solunum cihazı ihtiyacı yoktur. SFT test tarihindeki yaşları yedi,sekiz ve dokuz dur.12 hastaya beş yaşından küçük olduğu, yedi hastaya orta/ağır bilişsel geriliği olduğu için SFT yapılamadı. 31 hastaya SFT yapılmadı.

Duchenne musküler distrofideki mutasyona uğramış genin, kas ve beyin de dahil olmak üzere ayrı doku tiplerinde lokalize olan birden fazla protein ürününü kodladığının keşfi, DMD fenotipinin bilişsel durumu açıklar (144). Bir meta-analizde DMD'li çocuklarda ortalama zekâ katsayılarının (IQ) normal popülasyona göre önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermektedir (29). DMD'li bir çocuğun ortalama IQ'su 85'tir ve DMD'li erkek çocukların %30'unun IQ'su <70'tir (24).

Çalışmamızda zekâ bölüm değeri <70 olanların oranı %25,4 dır ve literatür ile uyumludur. Çalışmamızda hastaların toplam zekâ bölüm değeri ortalaması 64,64 ($\pm 20,16$) hesaplandı (hafif bilişsel gerilik).

Duchenne musküler distrofili erkek çocukların genel bilişsel işlev düzeylerine bakılmaksızın belirli bir bilişsel profili vardır. Spesifik olarak, DMD'li erkek çocuklar, karmaşık sözel bilgilere dikkat gerektiren testlerde, diğer sözel veya hafıza ölçümlerine göre daha kötü performans göstermektedir (145).

Pane ve arkadaşlarının dört yaş altı DMD'li çocuklarda yaptıkları nörogelişimsel değerlendirme sonucunda yaş ile lokomotor beceri arasında ters korelasyon bulunmuştur (28).

Bununla uyumlu olarak çalışmamızda <6 yaşa yapılan Denver Testi neticesinde ağırlıklı olarak kaba motor gelişim geriliği tespit edildi.

Hastaların klinik bulguları ile ifade ettikleri fonksiyonel kısıtlılıklar her zaman iyi bir korelasyon göstermeyebilir. Hastalar; hedefleri, öncelikleri ve beklentileri nedeniyle aynı kas kuvveti seviyesine sahip olmalarına rağmen farklı fonksiyonel performans sahip olabilirler (146). Altı dakika yürüme testi (6DYT) fonksiyonel performans ölçen uygulaması kolay, tolere edilebilir, tekrarlanabilir bir yöntemdir (147). Zamanlı fonksiyon testleri 6DYT'yi tamamlayıcı, fonksiyonel performansın ölçümünü sağlayan yöntemdir ölçüsünü sağlar. Bu testler tekrarlanabilir, uygulanması basit ve steroid tedavisinin yanıtını takip etmede belgelenmiş yanıtlara sahiptir (148, 149). Hastalık heterojenliği, DMD'deki fonksiyonel performans verilerinin yorumlanması açısından zorluk teşkil etmektedir.

Yapılan bir kohort çalışmada fonksiyon kaybını en iyi öngören kesme değeri Zamanlı fonksiyon testlerinin her biri için 6 ile ~7,5 sn arasında, 6DYT için 319 m bulunmuştur. 6DYT sonucu ≤ 300 m olan hastaların 12 ay boyunca tüm fonksiyonel performans testlerinde klinik olarak önemli düşüşler yaşama ihtimalinin çok yüksek olduğunu ve 6DYT ≥ 376 m olan hastaların ise stabil kalma olasılığının yüksek olduğunu gösterdi. Zamanlı fonksiyon testlerinin fonksiyon kaybını 6DYT'ye göre biraz daha güçlü belirleyicisi olduğu gözlemlendi (150). Bu çalışmanın verileri

incelendiğinde 5-6,9 yaş grubunun demografik özellikleri çalışmamızdaki veri grubu ile uyumludur.

.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza 59 DMD tanılı hasta dahil ettik.
2. Duchenne musküler distrofili hastaların başvuru yaşları ortalaması 3,69 ($\pm 3,25$) yıl, tanı yaşı ortalaması 3,84 ($\pm 3,54$) yıl idi.
3. Duchenne musküler distrofi genotipinde başvuru yaşı ortalaması 2,92 ($\pm 2,62$) yıl, BMD genotipinde başvuru yaşı ortalaması 5,43 ($\pm 3,91$) yıl idi.
4. Duchenne musküler distrofi tanılı hastaların Çocuk Nöroloji Polikliniğine ilk başvuru şikayetleri arasında en sık tesadüfen ölçülmüş yüksek serum CK vardı (n=34, %57,6).
5. Yüksek serum CK seviyesi nedeniyle başvurup DMD tanısı alan hastaların ortalama tanı yaşı 2,54 ($\pm 2,73$) hesaplandı.
6. Duchenne musküler distrofi tanılı hastaların %72,9'unda (n=43) motor fonksiyon kısıtlılığı vardı.
7. Hastaların %67,8'i (n=40) MLPA yöntemi ile, %32,2'si (n=19) doğrudan sekans analizi ile genetik tanı aldı.
8. Hastaların %62,7'sinde (n=37) ekson delesyonu, %5,1'inde (n=3) ekson duplikasyonu tespit edildi. Bu 40 hastanın %57,5'sinde (n=23) okuma çerçevesinin korunmadığı ("out of frame"), %42,5 (n=17) okuma çerçevesinin korunduğu ("in frame) görüldü.
9. Nokta mutasyonu olanlarda %15,3'inde (n=9) frameshift, %10,2'inde (n=6) nonsense, %1,7'sinde (n=1) insersiyon, %1,7'sinde (n=1) spliceside, %1,7'sinde (n=1) splicedonor, %1,7'sinde (n=1) missence tespit edildi.
10. Ekson delesyonu en sık 45-55 eksonları arasındaydı.
11. Hastaların genetik analizi neticesinde %69,5 (n=41) DMD genotipi, %30,5 (n=18) BMD genotipinde oldukları tespit edildi.
12. Hastaların %47,5'i (n=28) düzenli fizyoterapi almaktaydı.
13. Duchenne musküler distrofi genotipinde %87,7 (n=36), BMD genotipinde %12,2 (n=5), toplamda %69,5 (n=41) hasta steroid tedavisi aldığı görüldü. Steroid tedavisi alan ve almayan hastalar arasında genotipe göre istatistikî anlamlı farklılık vardı (p=0,000).

14. Elektrokardiyografi ile takipte altı hastada (%10,2) anormallik tespit edildi ve EF, KF değerlerinde istatistiki anlamlı değişiklik mevcuttu ($p<0,05$).
15. Hastaların ortalama zekâ bölüm değeri 64,64 ($\pm 20,16$) hesaplandı. Hafif derecede bilişsel gerilik olduğu tespit edildi.
16. Sekiz hastaya uygulanan altı dakika yürüme testi ortalaması 352,43 m (± 37) hesaplandı.

Çalışmamızın Güçlü Yönleri

- Duchenne musküler distrofiyi çok yönlü ele alarak geniş veri analizi sunuldu
- Duchenne musküler distrofi hastalarının takip parametreleri ile ilgili çıkarımlarda bulunuldu
- Hastalarımızın genetik mutasyon haritası çizilerek DMD'nin gelecekteki tedavileri açısından temel veri havuzunu oluşturuldu
- Hasta verileri literatür ile ilişkilendirildi

Çalışmamızın Kısıtlılıkları

- Çalışmamızın retrospektif dizaynı ve tek merkezli olması
- Çalışmaya alınan hasta sayısının düşük olması
- Hastaların takiplerine düzenli devam etmemeleri
- Hasta kayıtlarında her vizit için motor kapasite, kullanılan ilaç ve dozu gibi değişkenlik gösteren verilerin yetersizliği
- Birden fazla kurumda takip edilen hastaların verilerinin tümüne ulaşamaması
- Çocuk cerrahi, ortopedi, fizyoterapi gibi pediatri dışındaki branş takip verilerinin eksikliği
- Solunum sistemi fonksiyon testi uygulanan hasta sayısının kısıtlılığı
- Zamanlı testleri uygulamadaki kısıtlılıklar

Öneriler

- Duchenne musküler distrofi tanı, tedavi ve takip aşamalarının her birinde multidisipliner yaklaşım ile yönetilmelidir.

- Duchenne musküler distrofi hastalarına zamanlı testler detaylı olarak yapılmalı ve takibinde tekrarlanmalıdır.
- Hastalarda nutrisyonel desteğe özen gösterilmeli, kemik sağlığı yakın takip edilmelidir.
- Solunum sistemi fonksiyon testi uygulamasında hasta daha iyi kooperasyon için teşvik edilmelidir.
- Hastaların veri kayıtları düzenli ve eksiksiz tutulmalıdır.



7.KAYNAKLAR

1. Eagle M. Report on the muscular dystrophy campaign workshop: exercise in neuromuscular diseases Newcastle, January 2002. *Neuromuscul Disord.* 2002;12(10):975-83.
2. Dooley J, Gordon KE, Dodds L, MacSween J. Duchenne muscular dystrophy: a 30-year population-based incidence study. *Clin Pediatr (Phila).* 2010;49(2):177-9.
3. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders.* 2014;24(6):482-91.
4. Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, Westwood M, de Kock S, Butt T, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):79.
5. Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *Journal of medical genetics.* 2016;53(3):145-51.
6. Hayes J, Veyckemans F, Bissonnette B. Duchenne muscular dystrophy: an old anesthesia problem revisited. *Pediatric Anesthesia.* 2008;18(2):100-6.
7. Sarnat HB. Muscular dystrophies. *Nelson textbook of pediatrics.* 2011:2119-29. e2.
8. Dey S, Senapati AK, Pandit A, Biswas A, Guin DS, Joardar A, et al. Genetic and Clinical Profile of Patients of Duchenne Muscular Dystrophy: Experience from a Tertiary Care Center in Eastern India. *Indian Pediatr.* 2015;52(6):481-4.
9. van den Bergen JC, Wokke BH, Janson AA, van Duinen SG, Hulsker MA, Ginjaar HB, et al. Dystrophin levels and clinical severity in Becker muscular dystrophy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(7):747-53.
10. Cho KW, Lee J, Kim Y. Genetic Variations Leading to Familial Dilated Cardiomyopathy. *Mol Cells.* 2016;39(10):722-7.
11. Parent A. Duchenne de Boulogne (1806–1875). *Parkinsonism & Related Disorders.* 2005;11(7):411-2.
12. Finsterer J, Stöllberger C. The heart in human dystrophinopathies. *Cardiology.* 2003;99(1):1-19.
13. Meryon E. On Granular and Fatty Degeneration of the Voluntary Muscles. *Med Chir Trans.* 1852;35:73-84 1.
14. Emery AE. *Neuromuscular disorders: clinical and molecular genetics.* (No Title). 1998.
15. Davies K, Speer A, Herrmann F, Spiegler A, McGlade S, Hofker M, et al. Human X chromosome markers and Duchenne muscular dystrophy. *Nucleic acids research.* 1985;13(10):3419-26.
16. Karasoy H, Uran N, Dizdärer G, Ttncoğlu S, Dirik E. Deletion analysis and clinical correlations in patients with Xp21 linked muscular dystrophy. *The Turkish journal of pediatrics.* 2004;46:333-8.
17. Baumbach L, Chamberlain J, Ward P, Farwell N, Caskey C. Molecular and clinical correlations of deletions leading to Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurology.* 1989;39(4):465-.

18. 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.
19. Zubrzycka-Gaarn EE, Bulman DE, Karpatis 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):466-9.
20. Matsumura K, Campbell KP. Dystrophin-glycoprotein complex: its role in the molecular pathogenesis of muscular dystrophies. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 1994;17(1):2-15.
21. Menke A, Jockusch H. Decreased osmotic stability of dystrophin-less muscle cells from the mdx mouse. *Nature*. 1991;349(6304):69-71.
22. Cohn RD, Campbell KP. Molecular basis of muscular dystrophies. *Muscle & nerve*. 2000;23(10):1456-71.
23. The dystrophin associated protein complex Courtesy of Dr. K. O'Brien and Dr. L. Kunkel, Children's Hospital, Boston, MA.: UpToDate; 2024 [updated 2024. Available from: https://www.uptodate.com/contents/search?search=dmd%20bmd&sp=4&searchType=GRAP HICS&source=USER_PREF&searchControl=TOP_PULLDOWN&autoComplete=false.
24. Sarnat HB. Muscular Dystrophies. *NELSON textbook of Pediatrics*. 2016;2:2976
25. Khirani S, Ramirez A, Aubertin G, Boulé M, Chemouny C, Forin V, et al. Respiratory muscle decline in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatric pulmonology*. 2014;49(5):473-81.
26. Spurney CF. Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy: current understanding and future directions. *Muscle & nerve*. 2011;44(1):8-19.
27. Takami Y, Takeshima Y, Awano H, Okizuka Y, Yagi M, Matsuo M. High incidence of electrocardiogram abnormalities in young patients with duchenne muscular dystrophy. *Pediatric neurology*. 2008;39(6):399-403.
28. Pane M, Scalise R, Berardinelli A, D'Angelo G, Ricotti V, Alfieri P, et al. Early neurodevelopmental assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2013;23(6):451-5.
29. 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.
30. Darras BT, Menache-Starobinski CC, Hinton V, Kunkel LM. Dystrophinopathies. *Neuromuscular disorders of Infancy, childhood, and adolescence*. 2015:551-92.
31. Passamano L, Taglia A, Palladino A, Viggiano E, D'AMBROSIO P, Scutifero M, et al. Improvement of survival in Duchenne Muscular Dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myologica*. 2012;31(2):121.
32. Rall S, Grimm T. Survival in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol*. 2012;31(2):117-20.

33. Eagle M, Bourke J, Bullock R, Gibson M, Mehta J, Giddings D, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy—the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscular disorders*. 2007;17(6):470-5.
34. Parker A, Robb S, Chambers J, Davidson A, Evans K, o'dowd J, et al. Analysis of an adult Duchenne muscular dystrophy population. *Qjm*. 2005;98(10):729-36.
35. Suthar R, Sankhyan N. Duchenne muscular dystrophy: a practice update. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2018;85:276-81.
36. Tay S, Ong H, Low P. Transaminitis in Duchenne's muscular dystrophy. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2000;29(6):719-22.
37. Emery AE. The muscular dystrophies. *The Lancet*. 2002;359(9307):687-95.
38. Kaido M, Arahata K, Hoffman EP, Nonaka I, Sugita H. Muscle histology in Becker muscular dystrophy. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 1991;14(11):1067-73.
39. Chamberlain JS, Gibbs RA, Rainer JE, Nguyen PN, Thomas C. Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification. *Nucleic acids research*. 1988;16(23):11141-56.
40. Lai KK, Lo IF, Tong TM, Cheng LY, Lam ST. Detecting exon deletions and duplications of the DMD gene using Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). *Clinical biochemistry*. 2006;39(4):367-72.
41. Bennett RR, Den Dunnen J, O'Brien KF, Darras BT, Kunkel LM. Detection of mutations in the dystrophin gene via automated DHPLC screening and direct sequencing. *BMC genetics*. 2001;2:1-12.
42. Flanigan KM, Von Niederhausern A, Dunn DM, Alder J, Mendell JR, Weiss RB. Rapid direct sequence analysis of the dystrophin gene. *The American Journal of Human Genetics*. 2003;72(4):931-9.
43. Hoogerwaard E, Van Der Wouw P, Wilde A, Bakker E, Ippel P, Oosterwijk J, et al. Cardiac involvement in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 1999;9(5):347-51.
44. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):177-89.
45. Verma PK, Dalal A, Mittal B, Phadke SR. Utility of MLPA in mutation analysis and carrier detection for Duchenne muscular dystrophy. *Indian J Hum Genet*. 2012;18(1):91-4.
46. Haldane JB. The rate of spontaneous mutation of a human gene. *Journal of genetics*. 2004;83:235-44.
47. Helderma-van Den Enden A, De Jong R, Den Dunnen J, Houwing-Duistermaat J, Kneppers A, Ginjaar H, et al. Recurrence risk due to germ line mosaicism: Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Clinical genetics*. 2009;75(5):465-72.
48. Bushby K, Muntoni F, Bourke J. 107th ENMC International Workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th–9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscular Disorders*. 2003;13(2):166-72.

49. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):77-93.
50. Silva ECd, Machado DL, Resende MB, Silva RF, Zanoteli E, Reed UC. Motor function measure scale, steroid therapy and patients with Duchenne muscular dystrophy. *Arquivos de neuro-psiquiatria.* 2012;70:191-5.
51. O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscular Disorders.* 2007;17(9-10):693-7.
52. Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2008;50(10):744-50.
53. Miller G, Dunn N. An outline of the management and prognosis of Duchenne muscular dystrophy in Western Australia. *Journal of Paediatrics and Child Health.* 1982;18(4):277-82.
54. Pellegrini N, Guillon B, Prigent H, Pellegrini M, Orlikovski D, Raphael J-C, et al. Optimization of power wheelchair control for patients with severe Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders.* 2004;14(5):297-300.
55. Fowler Jr WM. Consensus conference summary: Role of physical activity and exercise training in neuromuscular diseases. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation.* 2002;81(11):S187-S95.
56. Quinlivan R, Roper H, Davie M, Shaw N, McDonagh J, Bushby K. Report of a Muscular Dystrophy Campaign funded workshop Birmingham, UK, January 16th 2004. Osteoporosis in Duchenne muscular dystrophy; its prevalence, treatment and prevention. *Neuromuscular Disorders.* 2005;15(1):72-9.
57. Biggar W, Bachrach L, Henderson R, Kalkwarf H, Plotkin H, Wong B. Bone health in Duchenne muscular dystrophy: a workshop report from the meeting in Cincinnati, Ohio, July 8, 2004. *Neuromuscular Disorders.* 2005;15(1):80-5.
58. McDonald DG, Kinali M, Gallagher AC, Mercuri E, Muntoni F, Roper H, et al. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Developmental medicine and child neurology.* 2002;44(10):695-8.
59. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2004;170(4):456-65.
60. Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest.* 2000;118(5):1390-6.
61. Gomez-Merino E, Bach JR. Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. *American journal of physical medicine & rehabilitation.* 2002;81(6):411-5.
62. Cardiology So, Surgery C. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics.* 2005;116(6):1569-73.
63. Knopp JA, Diner BM, Blitz M, Lyritis GP, Rowe BH. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials. *Osteoporosis international.* 2005;16:1281-90.

64. Drachman DB, Toyka KV, Myer E. Prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Lancet*. 1974;2(7894):1409-12.
65. Griggs RC, Herr BE, Reha A, Elfring G, Atkinson L, Cwik V, et al. Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: major variations in practice. *Muscle Nerve*. 2013;48(1):27-31.
66. Biggar W, Harris V, Eliasoph L, Alman B. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscular Disorders*. 2006;16(4):249-55.
67. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley R, Miller JP, et al. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2. Determination of the "power" of therapeutic trials based on the natural history. *Muscle Nerve*. 1983;6(2):91-103.
68. Scully MA, Pandya S, Moxley RT. Review of Phase II and Phase III clinical trials for Duchenne muscular dystrophy. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2013;1(1):33-46.
69. Lee H-LR, Dougherty JP. Pharmaceutical therapies to recode nonsense mutations in inherited diseases. *Pharmacology & therapeutics*. 2012;136(2):227-66.
70. Aartsma-Rus A, Straub V, Hemmings R, Haas M, Schlosser-Weber G, Stoyanova-Beninska V, et al. Development of exon skipping therapies for Duchenne muscular dystrophy: a critical review and a perspective on the outstanding issues. *Nucleic acid therapeutics*. 2017;27(5):251-9.
71. Asher DR, Thapa K, Dharia SD, Khan N, Potter RA, Rodino-Klapac LR, et al. Clinical development on the frontier: gene therapy for duchenne muscular dystrophy. *Expert opinion on biological therapy*. 2020;20(3):263-74.
72. Guiraud S, Aartsma-Rus A, Vieira NM, Davies KE, van Ommen G-JB, Kunkel LM. The pathogenesis and therapy of muscular dystrophies. *Annual review of genomics and human genetics*. 2015;16:281-308.
73. Martino AT, Suzuki M, Markusic DM, Zolotukhin I, Ryals RC, Moghimi B, et al. The genome of self-complementary adeno-associated viral vectors increases Toll-like receptor 9-dependent innate immune responses in the liver. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117(24):6459-68.
74. Kleopa KA, Drousiotou A, Mavrikiou E, Ormiston A, Kyriakides T. Naturally occurring utrophin correlates with disease severity in Duchenne muscular dystrophy. *Human molecular genetics*. 2006;15(10):1623-8.
75. Guiraud S, Squire SE, Edwards B, Chen H, Burns DT, Shah N, et al. Second-generation compound for the modulation of utrophin in the therapy of DMD. *Human molecular genetics*. 2015;24(15):4212-24.
76. Cialfaloni E, Fox DJ, Pandya S, Westfield CP, Puzhankara S, Romitti PA, et al. Delayed diagnosis in duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *The Journal of pediatrics*. 2009;155(3):380-5.
77. Van Westering TL, Betts CA, Wood MJ. Current understanding of molecular pathology and treatment of cardiomyopathy in duchenne muscular dystrophy. *Molecules*. 2015;20(5):8823-55.
78. Muntoni F. Is a muscle biopsy in Duchenne dystrophy really necessary? : *AAN Enterprises*; 2001. p. 574-5.

79. Shaw RF, Pearson CM, Chowdhury SR, Dreifuss F. Serum enzymes in sex-linked (Duchenne) muscular dystrophy. *Archives of Neurology*. 1967;16(2):115-22.
80. Wróblewski F. The clinical significance of transaminase activities of serum. *The American journal of medicine*. 1959;27(6):911-23.
81. Pearson CM. Serum Enzymes in Muscular Dystrophy and Certain Other Muscular and Neuromuscular Diseases: Serum Glutamic Oxalacetic Transaminase. *New England Journal of Medicine*. 1957;256(23):1069-75.
82. Schiava M, Amos R, VanRuiten H, McDermott MP, Martens WB, Gregory S, et al. Clinical and genetic characteristics in young, glucocorticoid-naïve boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2022;98(4):e390-e401.
83. D'Amico A, Catteruccia M, Baranello G, Politano L, Govoni A, Previtali SC, et al. Diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Italy in the last decade: critical issues and areas for improvements. *Neuromuscular Disorders*. 2017;27(5):447-51.
84. 55th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), Paris, France, September 10-12, 2016: Abstracts. *Hormone Research in Paediatrics*. 2016;86(Suppl. 1):1-556.
85. Sevim U, Fatma D, Ihsan E, Gulay C, Nevin B. A neonate with contiguous deletion syndrome in XP21. 2011.
86. Pantoja-Martínez J, Martínez-Castellano F, Tarazona-Casany I, Buesa-Ibáñez E, Ardid-Encinar M, Esparza-Sánchez M, et al. Síndrome de delección de genes contiguos en Xp21: asociación de deficiencia de glicerolcínasa, hipoplasia suprarrenal congénita y distrofia muscular de Duchenne. *Rev neurol(Ed impr)*. 2007;606-9.
87. Wikiera B, Jakubiak A, Janusz Z, Noczyńska A, Śmigiel R. Complex glycerol kinase deficiency-X-linked contiguous gene syndrome involving congenital adrenal hypoplasia, glycerol kinase deficiency, muscular Duchenne dystrophy and intellectual disability (IL1RAPL gene deletion). *Pediatric Endocrinology, Diabetes & Metabolism*. 2012;18(4).
88. Mukherjee M, Chaturvedi LS, Srivastava S, Mittal RD, Mittal B. De novo mutations in sporadic deletional Duchenne muscular dystrophy (DMD) cases. *Exp Mol Med*. 2003;35(2):113-7.
89. Bachrati CZ, Somodi Z, Endreffy E, Kalmar T, Rasko I. Carrier detection by microsatellite analysis of Duchenne/Becker muscular dystrophy in Hungarian families. *Ann Hum Genet*. 1998;62(Pt 6):511-20.
90. Gowda VL, Fernandez M, Prasad M, Childs AM, Hughes I, Tirupathi S, et al. Prediagnosis pathway benchmarking audit in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child*. 2022;107(2):160-5.
91. Breucking E, Reimnitz P, Schara U, Mortier W. Anesthetic complications. The incidence of severe anesthetic complications in patients and families with progressive muscular dystrophy of the Duchenne and Becker types. *Der Anaesthesist*. 2000;49(3):187-95.
92. Zhou J, Allen P, Pessah I, Naguib M. *Neuromuscular disorders and malignant hyperthermia*. Churchill Livingstone Elsevier Philadelphia; 2010.
93. Rosenbaum HK, Miller JD. Malignant hyperthermia and myotonic disorders. *Anesthesiology Clinics of North America*. 2002;20(3):623-64.

94. Aartsma-Rus A, Van Deutekom JC, Fokkema IF, Van Ommen GJ, 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*. 2006;34(2):135-44.
95. Schwartz M, Duno M. Improved molecular diagnosis of dystrophin gene mutations using the multiplex ligation-dependent probe amplification method. *Genet Test*. 2004;8(4):361-7.
96. Hamed SA, Hoffman EP. Automated sequence screening of the entire dystrophin cDNA in Duchenne dystrophy: point mutation detection. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141B(1):44-50.
97. Hegde MR, Chin EL, Mulle JG, Okou DT, Warren ST, Zwick ME. Microarray-based mutation detection in the dystrophin gene. *Hum Mutat*. 2008;29(9):1091-9.
98. GARDNER-MEDWIN D. Clinical features and classification of the muscular dystrophies. *British medical bulletin*. 1980;36(2):109-16.
99. Pane M, Lombardo ME, Alfieri P, D'Amico A, Bianco F, Vasco G, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and cognitive function in Duchenne muscular dystrophy: phenotype-genotype correlation. *The Journal of pediatrics*. 2012;161(4):705-9. e1.
100. Wood CL, Straub V, Guglieri M, Bushby K, Cheetham T. Short stature and pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy. *Archives of disease in childhood*. 2015;archdischild-2015-308654.
101. Bradley W, Jones M, Mussini JM, Fawcett P. Becker-type muscular dystrophy. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 1978;1(2):111-32.
102. Young HK, Barton BA, Waisbren S, Portales Dale L, Ryan MM, Webster RI, et al. Cognitive and psychological profile of males with Becker muscular dystrophy. *Journal of child neurology*. 2008;23(2):155-62.
103. Sarrazin E, von der Hagen M, Schara U, von Au K, Kaindl AM. Growth and psychomotor development of patients with Duchenne muscular dystrophy. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2014;18(1):38-44.
104. Wu JY, Kuban KC, Allred E, Shapiro F, Darras BT. Association of Duchenne muscular dystrophy with autism spectrum disorder. *Journal of child neurology*. 2005;20(10):790-5.
105. Salari N, Fatahi B, Valipour E, Kazeminia M, Fatahian R, Kiaei A, 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.
106. Scott OM, Hyde SA, Goddard C, Dubowitz V. Prevention of deformity in Duchenne muscular dystrophy. A prospective study of passive stretching and splintage. *Physiotherapy*. 1981;67(6):177-80.
107. Hyde SA, FLYtrup I, Glent S, Kroksmark AK, Salling B, Steffensen BF, et al. A randomized comparative study of two methods for controlling Tendo Achilles contracture in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2000;10(4-5):257-63.
108. Garrood P, Eagle M, Jardine PE, Bushby K, Straub V. Myoglobinuria in boys with Duchenne muscular dystrophy on corticosteroid therapy. *Neuromuscul Disord*. 2008;18(1):71-3.

109. Bar-Or O. Role of exercise in the assessment and management of neuromuscular disease in children. *Medicine and science in sports and exercise*. 1996;28(4):421-7.
110. Grange RW, Call JA. Recommendations to define exercise prescription for Duchenne muscular dystrophy. *Exercise and sport sciences reviews*. 2007;35(1):12-7.
111. Moxley III R, Ashwal S, Pandya S, Connolly A, Florence J, Mathews K, et al. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2005;64(1):13-20.
112. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan AV. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane database of systematic reviews*. 2008(1).
113. King W, Ruttencutter R, Nagaraja HN, Matkovic V, Landoll J, Hoyle C, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2007;68(19):1607-13.
114. Topaloglu H. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;87(2):238-.
115. Partridge T, Grounds M, Sloper J. Evidence of fusion between host and donor myoblasts in skeletal muscle grafts. *Nature*. 1978;273(5660):306-8.
116. Partridge TA, Morgan J, Coulton G, Hoffman E, Kunkel L. Conversion of mdx myofibres from dystrophin-negative to-positive by injection of normal myoblasts. *Nature*. 1989;337(6203):176-9.
117. Taylor M, Jefferies J, Byrne B, Lima J, Ambale-Venkatesh B, Ostovaneh MR, et al. Cardiac and skeletal muscle effects in the randomized HOPE-Duchenne trial. *Neurology*. 2019;92(8):e866-e78.
118. Skuk D, Goulet M, Roy B, Chapdelaine P, Bouchard J-P, Roy R, et al. Dystrophin expression in muscles of duchenne muscular dystrophy patients after high-density injections of normal myogenic cells. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2006;65(4):371-86.
119. Skuk D, Goulet M, Roy B, Piette V, Côté CH, Chapdelaine P, et al. First test of a “high-density injection” protocol for myogenic cell transplantation throughout large volumes of muscles in a Duchenne muscular dystrophy patient: eighteen months follow-up. *Neuromuscular Disorders*. 2007;17(1):38-46.
120. Haefeli RH, Erb M, Gemperli AC, Robay D, Courdier Fruh I, Anklin C, et al. NQO1-dependent redox cycling of idebenone: effects on cellular redox potential and energy levels. *PloS one*. 2011;6(3):e17963.
121. Jaber S, Polster BM. Idebenone and neuroprotection: antioxidant, pro-oxidant, or electron carrier? *Journal of bioenergetics and biomembranes*. 2015;47:111-8.
122. Buyse GM, Van der Mieren G, Erb M, D'hooge J, Herijgers P, Verbeken E, et al. Long-term blinded placebo-controlled study of SNT-MC17/idebenone in the dystrophin deficient mdx mouse: cardiac protection and improved exercise performance. *European heart journal*. 2009;30(1):116-24.
123. Buyse GM, Goemans N, Van den Hauwe M, Thijs D, de Groot IJ, Schara U, et al. Idebenone as a novel, therapeutic approach for Duchenne muscular dystrophy: results from a

- 12 month, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Neuromuscular Disorders*. 2011;21(6):396-405.
124. Buyse GM, Goemans N, Van Den Hauwe M, Meier T. Effects of glucocorticoids and idebenone on respiratory function in patients with duchenne muscular dystrophy. *Pediatric pulmonology*. 2013;48(9):912-20.
125. Buyse GM, Voit T, Schara U, Straathof CS, D'Angelo MG, Bernert G, et al. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2015;385(9979):1748-57.
126. Servais L, Straathof CS, Schara U, Klein A, Leinonen M, Hasham S, et al. Long-term data with idebenone on respiratory function outcomes in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular disorders*. 2020;30(1):5-16.
127. Vitiello L, Tibaud L, Pegoraro E, Bello L, Canton M. Teaching an old molecule new tricks: Drug repositioning for Duchenne muscular dystrophy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(23):6053.
128. Dorchies OM, Reutenauer-Patte J, Dahmane E, Ismail HM, Petermann O, Patthey-Vuadens O, et al. The anticancer drug tamoxifen counteracts the pathology in a mouse model of duchenne muscular dystrophy. *The American journal of pathology*. 2013;182(2):485-504.
129. Finkel RS, Flanigan KM, Wong B, Bönnemann C, Sampson J, Sweeney HL, et al. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *PloS one*. 2013;8(12):e81302.
130. Talim B, Malaguti C, Gnudi S, Politano L, Merlini L. Vertebral compression in Duchenne muscular dystrophy following deflazacort. *Neuromuscular Disorders*. 2002;12(3):294-5.
131. Larson CM, Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2000;20(1):71.
132. Alshaikh N, Brunklaus A, Davis T, Robb S, Quinlivan R, Munot P. Dubowitz Neuromuscular Team. Vitamin D in corticosteroid-naïve and corticosteroid-treated Duchenne muscular dystrophy: what dose achieves optimal 25 (OH) vitamin D levels. *Arch Dis Child*. 2016;101(10):957-61.
133. Connuck DM, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, Towbin JA, Lowe AM, et al. Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J*. 2008;155(6):998-1005.
134. Soslow JH, Xu M, Slaughter JC, Stanley M, Crum K, Markham LW, 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(10):983-91.
135. Hor KN, Wansapura J, Markham LW, Mazur W, Cripe LH, Fleck R, et al. Circumferential strain analysis identifies strata of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a cardiac magnetic resonance tagging study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(14):1204-10.

136. Ashford MW, Jr., Liu W, Lin SJ, Abraszewski P, Caruthers SD, Connolly AM, et al. Occult cardiac contractile dysfunction in dystrophin-deficient children revealed by cardiac magnetic resonance strain imaging. *Circulation*. 2005;112(16):2462-7.
137. Hor KN, Kissoon N, Mazur W, Gupta R, Ittenbach RF, Al-Khalidi HR, et al. Regional circumferential strain is a biomarker for disease severity in duchenne muscular dystrophy heart disease: a cross-sectional study. *Pediatric cardiology*. 2015;36:111-9.
138. Kaspar RW, Allen HD, Ray WC, Alvarez CE, Kissel JT, Pestronk A, et al. Analysis of dystrophin deletion mutations predicts age of cardiomyopathy onset in becker muscular dystrophy. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2009;2(6):544-51.
139. Yazawa M, Ikeda S-i, Owa M, Haruta S-i, Yanagisawa N, Tanaka E, et al. A family of Becker's progressive muscular dystrophy with severe cardiomyopathy. *European neurology*. 1987;27(1):13-9.
140. Melacini P, Fanin M, Danieli G, Villanova C, Martinello F, Miorin M, et al. Myocardial involvement is very frequent among patients affected with subclinical Becker's muscular dystrophy. *Circulation*. 1996;94(12):3168-75.
141. Phillips MF, Quinlivan RC, Edwards RH, Calverley PM. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(12):2191-4.
142. Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest*. 1997;112(4):1024-8.
143. Willig TN, Paulus J, Lacau Saint Guily J, Beon C, Navarro J. Swallowing problems in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75(11):1175-81.
144. Anderson JL, Head SI, Rae C, Morley JW. Brain function in Duchenne muscular dystrophy. *Brain*. 2002;125(1):4-13.
145. Hinton VJ, De Vivo D, Nereo N, Goldstein E, Stern Y. Poor verbal working memory across intellectual level in boys with Duchenne dystrophy. *Neurology*. 2000;54(11):2127-32.
146. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J, Group MCS. A motor function measure scale for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscular disorders*. 2005;15(7):463-70.
147. Laboratories ACoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-7.
148. Mendell JR, Moxley R, Griggs R, Brooke M, Fenichel G, Miller J, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(24):1592-7.
149. RC G. Prednisone in Duchenne dystrophy: A randomized, controlled trial defining the time course and dose response. *Arch Neurol*. 1991;48:383-8.
150. Arora H, Willcocks RJ, Lott DJ, Harrington AT, Senesac CR, Zilke KL, et al. Longitudinal timed function tests in Duchenne muscular dystrophy: ImagingDMD cohort natural history. *Muscle & nerve*. 2018;58(5):631-8.

8. EKLER

EK 1: Olgu Formu

OLGU FORMU

Hasta ad-soyadı

Hasta anne adı

.....

Hasta baba adı

.....

Demografik Bilgiler

Doğum tarihi:

gün

ay

yıl

Muayene Tarihindeki Yaş: yıl ay

Cinsiyet: ☐ Erkek ☐ Kadın

Boy: _____

Vücut Ağırlığı: _____

Kan Basıncı: (Sakin İken) _____ mm/Hg

Kalp Kızı (Sakin iken): _____ /dk

Hastanın Son Durumu:

☐ Yaşıyor ☐ Kaybedildi ☐ Takipten Çıktı ☐ Ailesi Onam Vermedi

☐ Diğer _____

Kaybedildi ise kaybedilme nedeni:

☐ Solunum Yetmezliği ☐ Kalp Yetmezliği ☐ Diğer

Hastalığın Adı:

☐ DMD ☐ BMD ☐ Spesifiye Edilemeyen Distrofinopati

Hastalık Öyküsü

Genetik Teşhisi var mı?

Evet ☐ Hayır ☐

Tanı Konulma Tarihi: / /

Olgu Ataluren Kullanmakta mıdır?

Evet ☐ Hayır ☐

Atalureni ilk kullanım yaşı

yıl aylık iken

İlk Steroide Başlama Yaşı

yıl aylık iken

Bilinmiyor ☐

Kas Biyopsisi Var mı?

Evet ☐ Hayır ☐

Nonsense Mutasyonu Var mı?

Evet ☐ Hayır ☐

Evet ise;

Konfirme nonsense genetik mutasyonu kaç yaşında iken yapıldı?

Hastalık Öyküsü- Devam

Hastalığın ilk bulgusu ne idi?

- ☐ Bilişsel gerilik
- ☐ Geç yürüme
- ☐ Motor gerilik
- ☐ Tırmanmada zorluk
- ☐ Yerden kalkarken zorluk
- ☐ Merdiven çıkarken zorluk
- ☐ Yüksek kreatin kinaz (CK ya da CPK)
- ☐ Yüksek Karaciğer Enzimleri (AST, ALT)
- ☐ Pseudohipertrofi
- ☐ Sık düşme
- ☐ Hipotoni
- ☐ Kas krampları
- ☐ Miyoglobininüri
- ☐ Doğum öncesi tanı / Yenidoğan taraması
- ☐ Ayak parmaklarında yürüme
- ☐ Zayıflık
- ☐ Diğer _____

Kısıtlılık Hali

Katılımcı şu anda herhangi bir yardımcı cihaz (örn: yürüteç, baston, tekerlekli sandalye) kullanıyor mu veya geçmişte kullandı mı?

Kısıtlılık Hali

Var ☐ Yok ☐

Hasta şu anda yardımcı cihaz kullanıyor mu?

Evet ☐ Hayır ☐

Yardımcı Cihaz

Yürüteç ☐

Kullanmaya başladığı tarih: / /

Kullanmayı bıraktığı tarih: / /

Hala kullanıyor ☐

Baston ☐

Kullanmaya başladığı tarih: / /

Kullanmayı bıraktığı tarih: / /

Hala kullanıyor ☐

Tekerlekli sandalye, yarı zamanlı ☐

Kullanmaya başladığı tarih: / /

Kullanmayı bıraktığı tarih: / /

Hala kullanıyor ☐

Tekerlekli sandalye, tam zamanlı ☐

Kullanmaya başladığı tarih: / /

Kullanmayı bıraktığı tarih: / /

Hala kullanıyor ☐

Yatalak ☐

Ne zamandan bu yana: / /

Ayak Ortezi

KAFO, uzun ☐

Başlama tarihi: / /

Bitiş tarihi: / /

Hala kullanıyor ☐

HKFO, kalça bacak ☐

Başlama tarihi: / /

Bitiş tarihi: / /

Hala kullanıyor ☐

AFO, kısa ☐

Başlama tarihi: / /

Bitiş tarihi: / /

Hala kullanıyor ☐

TLFO, vücut ☐

Başlama tarihi: / /

Bitiş tarihi: / /

Hala kullanıyor ☐

FO, ayak ortezleri ☐

Başlama tarihi: / /

Bitiş tarihi: / /

Hala kullanıyor ☐

☐ Diğer _____

DMD Genetik Testi

Distrofin için DNA testi uygulandı mı?

- ☐ Evet, sonuçlar doğrudan orjinal laboratuvar raporundan çekildi
- ☐ Evet, sonuçlara hasta dosyasından erişilebiliyor
- ☐ Evet, Sonuçlar bilinmiyor
- ☐ Hayır

Eğer genetik test sonuçları elinizde ise, aşağıdaki soruları cevaplayınız

Distrofin genetik testinin tarihi: / /

DNA testinin metodu hangisidir?

- ☐ Doğrudan sekanslama analizi
- ☐ PCR (herhangi bir tip Beggs ve Chamberlain, vs.)
- ☐ Southern blot
- ☐ MLPA
- ☐ Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH) / dizi CGH Bilinmiyor
- ☐ Diğer ise tanımlayınız _____

Olguda nokta mutasyonu bulundu mu? (örneğin: E1182X)?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır

Eğer yanıtınız evet ise, hangi nukleotid lokasyonunda? (DNA değişikliği, örneğin c.85C>T gibi) (isimlendirme bilgisi için: http://www.hgmd.cf.ac.uk/docs/mut_nom.html)

Nasıl bir kopya değişikliğine neden oldu? (protein değişikliği; örneğin P.K76X) gibi (isimlendirme bilgisi için: http://www.hgmd.cf.ac.uk/docs/mut_nom.html)

Veya literatürde bulunmayan bir değişiklik ise belirtiniz

Olgunun DNA analizinde tanımlanmış bir ‘VUS’ (önemi bilinmeyen varyant) bulunmakta mıdır?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır
- ☐ Bilinmiyor

Solunum Durumu

Hasta solunum terapisi alıyor mu?

☐ Evet

☐ Hayır

Solunum cihazı kullanıyor mu?

☐ Evet

☐ Hayır

Yanıtınız evet ise;

Hangi tip solunum cihazını, ne kadar süre ile kullanıyor?

Non-invaziv (Bipap / Maske)

☐ Bazen veya hastalıkta ☐ Geceleri ☐ Tam zamanlı ☐ Bilinmiyor

Kullanmaya başladığı tarih: / /

Kullanmayı bıraktığı tarih: / /

☐ Hala kullanıyor

Non-invaziv (Bipap / Nazal yastıklar) Non-invaziv (CPAP)

☐ Bazen veya hastalıkta ☐ Geceleri ☐ Tam zamanlı ☐ Bilinmiyor

Kullanmaya başladığı tarih: / /

Kullanmayı bıraktığı tarih: / /

☐ Hala kullanıyor

Non-invaziv (Ağızlık, IPPB/IPPV) Non-invaziv (Cuirass)

☐ Bazen veya hastalıkta ☐ Geceleri ☐ Tam zamanlı ☐ Bilinmiyor

Kullanmaya başladığı tarih: / /

Kullanmayı bıraktığı tarih: / /

☐ Hala kullanıyor

Non-invaziv (Negatif Basıncı)

☐ Bazen veya hastalıkta ☐ Geceleri ☐ Tam zamanlı ☐ Bilinmiyor

Kullanmaya başladığı tarih: / /

Kullanmayı bıraktığı tarih: / /

☐ Hala kullanıyor

İnvaziv (trakeostomi)

☐ Bazen veya hastalıkta ☐ Geceleri ☐ Tam zamanlı ☐ Bilinmiyor

Kullanmaya başladığı tarih: / /

Kullanmayı bıraktığı tarih: / /

Destekleyici Oksijen Kullanımı

☐ Bazen veya hastalıkta ☐ Geceleri ☐ Tam zamanlı ☐ Bilinmiyor

Kullanmaya başladığı tarih: / /

Kullanmayı bıraktığı tarih: / /

☐ Hala kullanıyor

Aspirasyon ihtiyacı

☐ Bazen veya hastalıkta ☐ Geceleri ☐ Tam zamanlı ☐ Bilinmiyor

Kullanmaya başladığı tarih: / /

Kullanmayı bıraktığı tarih: / /

☐ Hala kullanıyor

Öksürük Yardımcısı

☐ Bazen veya hastalıkta ☐ Geceleri ☐ Tam zamanlı ☐ Bilinmiyor

Solunum Sistemi Fonksiyonları

Solunum sistemi ile ilgili bilgi var mı?

☐ Evet ☐ Hayır

Solunum sistemi fonksiyon testinin elde edildiği tarih: / /

Pulmoner fonksiyon testini kim tamamladı?

☐ Klinisyen

☐ Pulmoner laboratuvardaki teknisyen

☐ Diğer/belirtiniz _____

FVC, FEV1 ve PEFR Testleri yapıldı mı?

☐ Evet ☐ Hayır

Yanıtınız evet ise,

FVC, FEV1, and PEFR ile ilgili alanları doldurunuz

FVC: (L) _____	% : _____
FEV1: (L) _____	% : _____
PEFR: (L) _____	% : _____

Tepe öksürük testi yapıldı mı?

☐ Evet ☐ Hayır

☐ Katılımcı, hastalığın ilerlemesi nedeniyle test yapamıyor diğer, açıklayınız

Eğer cevabınız evet ise; Tepe öksürük.../L

MIP yapıldı mı?

☐ Evet ☐ Hayır

Eğer cevabınız evet ise; MIP:.....(cmH2O)

MIP yapıldıysa sorusuna Hayır dendiye, Test yapılamıyorsa, sebebi

☐ Katılımcı, hastalığın ilerlemesi nedeniyle test yapamıyor

☐ Diğer, belirtiniz_____

MEP yapıldı mı?

☐ Evet ☐ Hayır

Eğer cevabınız evet ise; MEP:.....(cmH2O)

MEP yapıldıysa sorusuna Hayır dendiye, Test yapılamıyorsa, sebebi_____

Kardiyak Fonksiyonlar

Kardiyak bilgi (örn. elektrokardiogram, EKO) var mı?

☐ Evet ☐ Hayır

EKG çekilmiş mi? ☐ Evet ☐ Hayır

Kalp hızı: ☐ _____ (bpm) ☐ Elimizde mevcut değil

Kalp ritmi?

- ☐ Normal
- ☐ Atrial Fibrilasyon
- ☐ Atrial Flutter
- ☐ Kalp Blokları
- ☐ Sürekli Olmayan Ventriküler Taşikardi (≥ 3 atım)
- ☐ Paroksizmal Supraventriküler Taşikardi (PSVT)
- ☐ Erken Atrial Kasılmalar
- ☐ Erken Ventriküler Kasılmalar
- ☐ Sinüs Bradikardisi
- ☐ Sinüs Taşikardisi
- ☐ Ventriküler Taşikardi
- ☐ Wolff-Parkinson-White Sendromu Mevcut Değil

EKG sonucu?

- ☐ Normal
- ☐ Anormal (DMD ile uyumlu)- klinik önemi yok
- ☐ Anormal-klinik önemi var

Eğer, anormal ve klinik önemi var ise aşağıdakilerden seçiniz.....

- ☐ Anormal Q dalgası (>5 mm, herhangi bir derivasyonda)
- ☐ Atrial hipertrofi (P dalgası >3 küçük kare)
- ☐ İletim bozuklukları (sağ dal bloğu veya inkomplet sağ dal bloğu- Artmış R/S oranı (oranın VI veya V2'de, >1))
- ☐ Spesifik olmayan ST değişiklikleri (Uzun QTC >450 ms)
- ☐ İstirahat taşikardisi (6-8 yaş ≥ 130 /dk, 8-16 yaş ≥ 110 /dk, 16 yaş üstü ≥ 100 /dk)
- ☐ Ventriküler hipertrofi (V5 ve V6'da R dalgası >25 mm)

Ekokardiyografi yapıldı mı?

☐ Evet ☐ Hayır

Evet ise aşağıdaki soruları yanıtlayınız:

En son ekokardiyogram ne zaman yapıldı?: / /

Ekokardiyogram sonuçları

☐ Kısalmış fraksiyonlar ve/veya ejeksiyon fraksiyonları mevcut

Terapi Durumu

Diğer destekleyici solunum cihazı kullanımı var mı?

- ☐ Evet
☐ Hayır

Evet ise türü: _____

Olgunuz iş ve uğraşı terapisi alıyor mu?

- ☐ Evet
☐ Hayır

Evet ise tanımlayınız: _____

Başlama tarihi:

--	--	--

 /

--	--	--

 /

--	--	--	--	--	--

Bitiş tarihi:

--	--	--

 /

--	--	--

 /

--	--	--	--	--	--

☐ Devam ediyor.

Olgunuz fizyoterapi alıyor mu?

- ☐ Evet
☐ Hayır

Evet ise tanımlayınız: _____

Sıklığı:

- ☐ Haftalık
☐ Aylık
☐ Yıllık
☐ Farklı ise belirtiniz: _____

Başlama tarihi:

--	--	--

 /

--	--	--

 /

--	--	--	--	--	--

Laboratuvar Bulguları

Test tarihi: / /

TEST	SONUÇ	BİRİM
BUN		mg/dl
Kreatinin Klirensi		ml
Total Bilirubin		mg/dl
AST (SGOT)		IU/L
ALT (SGPT)		IU/L
Gama GT		IU/L
Sistein C		mg/dl
Total Kolesterol		mg/dl Mmol/L
LDL		mg/dl Mmol/L
HDL		mg/dl Mmol/L
Trigliserid		mg/dl Mmol/L

Kırık Öyküsü

Kırık Öyküsü var mı?

☐Evet ☐Hayır

Eğer evet ise, belirtiniz

Kırık yaşı:

- | | |
|--|----------------------------------|
| ☐ Omurga | ☐ Dirsek |
| ☐ Femur | ☐ Fibula |
| ☐ Ayak | ☐ El |
| ☐ Kalça/ Pelvis | ☐ Humerus |
| ☐ Radius | ☐ Tibia |

Steroid Öyküsü

Olgunuz şu anda veya daha önceden hiç kortikosteroid aldı mı?

☐ Evet ☐ Hayır Eğer evet ise

Kortikosteroid ilaç	Doz (mg)	Sıklık	Steroid başlama tarihi	Steroid sonlanma tarihi	Halen almaktadır	Sonlanım sebebi
Prednisone		☐ Günlük ☐ 20 gün/ ayda 10 gün kullanım/ 10 gün ara ☐ Sadece haftasonları Sadece haftaiçleri ☐ Gün aşırı ☐ 2 gün/ haftada ☐ Diğer,belirtiniz:			☐	☐ Uyum ☐ Aile kararı ☐ Yanıtsızlık ☐ Hekim kararı ☐ yan Etki ☐ Steroid temin edilemiyor ☐ Kilo ayarlaması
Prednisolone		☐ Günlük ☐ 20 gün/ ayda 10 gün kullanım/ 10 gün ara ☐ Sadece haftasonları Sadece haftaiçleri ☐ Gün aşırı ☐ 2 gün/ haftada ☐ Diğer,belirtiniz:			☐	☐ Uyum ☐ Aile kararı ☐ Yanıtsızlık ☐ Hekim kararı ☐ yan Etki ☐ Steroid temin edilemiyor ☐ Kilo ayarlaması
Deflazacort		☐ Günlük ☐ 20 gün/ ayda 10 gün kullanım/ 10 gün ara ☐ Sadece haftasonları Sadece haftaiçleri ☐ Gün aşırı ☐ 2 gün/ haftada ☐ Diğer,belirtiniz:			☐	☐ Uyum ☐ Aile kararı ☐ Yanıtsızlık ☐ Hekim kararı ☐ yan Etki ☐ Steroid temin edilemiyor ☐ Kilo ayarlaması

Steroid Öyküsü- Devam

Translarna protokolü süresince kortikosteroid aldı mı? ☐ Evet ☐ Hayır

Yanıtınız Evet ise, Başlama tarihi:

--	--

 /

--	--	--

 /

--	--	--	--

Translarna alır iken kortikosteroid:

Kortikosteroid ilaç	Doz (mg)	Sıklık	Steroid başlama tarihi	Steroid sonlanma tarihi	Halen almaktadır	Sonlanım sebebi
Prednisone		☐ Günlük ☐ 20 gün/ ayda 10 gün kullanım/ 10 gün ara ☐ Sadece haftasonları Sadece hafta içleri ☐ Gün aşırı ☐ 2 gün/ haftada ☐ Diğer,belirtiniz:			☐	☐ Uyum ☐ Aile kararı ☐ Yanıtsızlık ☐ Hekim kararı ☐ yan Etki ☐ Steroid temin edilemiyor ☐ Kilo ayarlaması
Prednisolone		☐ Günlük ☐ 20 gün/ ayda 10 gün kullanım/ 10 gün ara ☐ Sadece haftasonları Sadece hafta içleri ☐ Gün aşırı ☐ 2 gün/ haftada ☐ Diğer,belirtiniz:			☐	☐ Uyum ☐ Aile kararı ☐ Yanıtsızlık ☐ Hekim kararı ☐ yan Etki ☐ Steroid temin edilemiyor ☐ Kilo ayarlaması
Deflazacort		☐ Günlük ☐ 20 gün/ ayda 10 gün kullanım/ 10 gün ara ☐ Sadece haftasonları Sadece hafta içleri ☐ Gün aşırı ☐ 2 gün/ haftada ☐ Diğer,belirtiniz:			☐	☐ Uyum ☐ Aile kararı ☐ Yanıtsızlık ☐ Hekim kararı ☐ yan Etki ☐ Steroid temin edilemiyor ☐ Kilo ayarlaması

Tedavi Öyküsü

Olgunuz steroid ve/veya translara harici başka bir tedavi almakta mıdır?

☐ Evet ☐ Hayır

Eğer evet ise

İlaç / Destek Tedavi İsmi	Doz	Birim	Rejim	Uygulama Yolu	Başlama tarihi	Sonlanma tarihi	Devam Ediyor mu?	Endikasyon
		☐ mg ☐ mcg ☐ ml ☐ mEq ☐ puff	☐ Günde bir kez ☐ Günde iki kez ☐ Günde üç kez ☐ Gerekliğinde ☐ Diğer	☐ Oral ☐ IM ☐ IV ☐ Topikal ☐ İnhalasyon ☐ Rektal ☐ Subkutan ☐ Diğer			☐ Evet ☐ Hayır	☐ Bilinmiyor ☐ Kardiyovasküler ☐ Solunum ☐ Gastrointestinal ☐ Kemik Sağlığı ☐ Güçlendirici ☐ Psikiyatrik ☐ Ağrı Kesici ☐ Genel Sağlık ☐ Diğer

Skolyoz ve Cerrahi Öyküsü

Olgunuz cerrahi geçirdi mi? ☐ Evet ☐ Hayır

Hangi sistem cerrahisi ile ilgili olduğunu belirtiniz.....

Kardiyovasküler cerrahi	yaş (yıl)
Dental cerrahi	yaş (yıl)
Baş boyun cerrahisi	yaş (yıl)
Gastrointestinal yol/abdominal cerrahisi	yaş (yıl)
Genitoürineri sistem cerrahisi	yaş (yıl)
Kulak burun boğaz cerrahisi	yaş (yıl)
Göz cerrahisi	yaş (yıl)
Diğer, belirtiniz	yaş (yıl)

Olgunuz cerrahi geçirmiş olsun veya olmasın aşağıdaki soruları yanıtlayınız

Olgunuzun cerrahi öncesi maksimum skolyoz Cobb açısı kaç idi?

Cerrahi Öykü- Devam

Olgunuzun skolyoz cerrahisi öyküsü var mı?

- ☐ Önerilmedi veya gerek duyulmadı
- ☐ Spinal füzyon cerrahisi önerildi (olgumuzun ailesi veya kendisi reddetti)
- ☐ Spinal füzyon cerrahisi önerildi, planımız dahilinde
- ☐ Spinal füzyon cerrahisi düşünüldü fakat yapılamadı (medikal anlamda çok riskli)
- ☐ Spinal füzyon cerrahisi geçirdi
- ☐ Rod'ları çıkartıldı

Alt ekstremitelerine yönelik ortopedik cerrahi geçirdi mi?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır

Cevabınız evet ise, hangi prosedür geçirdiğini seçiniz.....

- ☐ Kalça fleksörlerinin gevşetilmesi
- ☐ ITBS-İliotibial band gevşetilmesi, Achill tendon uzatılması
- ☐ Posterior tibialis tendon transferi, diz kontraktür açılması
- ☐ Diğer ise belirtiniz.....

6 Dakika Yürüme Testi

6 dakika yürüme testi sonucu var mıdır?

- ☐ Evet
☐ Hayır

6 dakikalık yürüme testi sonucu nedir?

.....m/ 6 dakika

Test tarihi

--	--	--

 /

--	--	--

 /

--	--	--	--	--

Olgunuz test esnasında hiç düştü mü?

- ☐ Evet
☐ Hayır

Olgunuz test sırasında düştüyse detaylarını açıklayınız _____

Test geçerli değil ise, nedenini seçiniz _____

- ☐ Katılımcı talimatları izlemekte başarısız
☐ Katılımcı, test süresince yürüyüş yolunda kalmadı
☐ Katılımcı birkaç adımdan fazla ters yönde hareket etti
☐ Katılımcı, düşmenin neden olduğu yaralanma nedeniyle testi durdurdu
☐ Katılımcı yorgunluk dışındadır sebeple oturdu
☐ Katılımcının testten önce alt ekstremitte yaralanması vardı
☐ Diğer, belirtiniz

Zamanlı Testler

Zamanlanmış fonksiyon testlerinden herhangi biri yapıldı mı (örn. Sırtüstü) yatar pozisyondan ayağa kalkma, 10 metre koşma/yürüme testi, 4 merdiven çıkma/inme süresi)?	☐ Evet ☐ Hayır	Hayır ise form tamamlanmıştır
--	---	-------------------------------

✱ Eğer yanıtınız evet ise, Testin yapıldığı tarih

--	--	--

 /

--	--	--

 /

--	--	--	--	--

Sırtüstü yatar pozisyonundan ayağa kalkın		
 saniye	Test yapılamıyorsa, aşağıdakilerden dolayı:	☐ Hastalık ilerlemesi nedeniyle ☐ Diğer, belirtiniz
Sırtüstü yatar pozisyonundan ayağa kalkma	1. Destek ile beraber bile sırtüstü pozisyonundan, ayakta durma pozisyonuna gelememe 2. YARDIMLI GOWERS: Sırtüstü pozisyonundan “ayakta” tam dik pozisyona geçmede yardım için mobilya veya harici destek gerektirir 3. Yuvarlanır, sonra, ancak İKİ ELLE birlikte, ve bacaklarının üzerinden “tırmanarak” dik pozisyona gelebilir 4. Yuvarlanır, sonra yalnızca TEK EL ile bacak desteği ile ayağa kalkar 5. Yan döner ve yükselmeye başlamak için bir veya iki EL ile YERDE, ellerinin üzerine kalkar ve dik duruş pozisyonuna gelir. Ancak bacaklarına dokunmaz 6. Yuvarlanmadan veya ellerini bacaklarının üzerine koymadan ayağa kalkar.	
10 metre koşu/yürüyüş		
 (saniye)	Test yapılamıyorsa, aşağıdakilerden dolayı:	☐ Hastalık ilerlemesi nedeniyle ☐ Diğer, belirtiniz
10 metre koşu/yürüme derecelendirmesi:	1. Bağımsız yürüyemez 2. Bağımsız yürüyemez ancak diz-ayak bileği ortezi (KAFO) veya bir kişiden DESTEKLE yürüyebilir 3. YÜRÜME HIZINI ARTIRAMAZ, iyi düzeyde adapte olmuş, geniş tabanlı lordotik yürüyüş paterni ile yürür. 4. Hız alabilir ancak koşamaz, orta derecede adapte olmuş, lordotik YÜRÜME paterni ile yürür. 5. HIZI ALABİLİR ancak çift duruş fazıyla, yani, iki ayağını yerden kaldıramadan koşar 6. Koşar ve koşarken iki ayağını yerden kaldırabilir	
<u>Ambulasyonda destek ihtiyacı</u>	☐ Yok ☐ Düz Baston ☐ Geniş Tabanlı Baston ☐ Bir Koltuk Değneği (kol veya Koltuk Altı) ☐ İki Koltuk Değnei (ön kol veya koltuk altı) ☐ Standart Yürüteç ☐ Yürüteç ☐ Diğer: _____	

Zamanlı Testler – Devam

Ambulasyon için Ortez Seçimi (geçerli olan tüm seçenekleri işaretleyin):

☐ Yok ☐ Ortopedik ayakkabı ☐ AFO ☐ KAFO ☐ Diğer, belirtiniz**Dört Merdiven Çıkma** saniyeTest yapılamıyorsa,
aşağıdakilerden dolayı:☐ Hastalık ilerlemesi nedeniyle
☐ Diğer, belirtinizDört merdiven
çıkmanın
derecelendirmesi:‘İşaretleme zamanı’ Bir
sonraki adıma
geçmeden önce iki
ayağı bir basamakta
olacak şekilde her
seferinde bir ayağın
tırmanmasına bakılır’’

1. 4 tane standart merdiven çıkamaz
2. Bir veya her iki korkuluğu veya her iki TRABZANI kullanarak 4 tane standart merdiveni çıkar
3. Tek TRABZANI, TEK KOL kullanarak 4 standart merdiveni çıkar
4. TRABZANA ihtiyaç duymadan 4 standart merdiveni çıkar
5. ALTERNATİF olarak (bir basamakta tek ayak olacak şekilde) AYAKLARLA, 4 standart merdivene tırmanır, destek için TRABZANA ihtiyaç duyar
6. Tırmanma desteğine ihtiyaç duymadan AYRI AYRI AYAKLAR (alternatif olarak) ile 4 standart merdiveni çıkar

Dört Basamak İnme: (saniye)Test yapılamıyorsa,
aşağıdakilerden dolayı:☐ Hastalık ilerlemesi nedeniyle
☐ Diğer, belirtinizDört basamak inerek
derecelendirme:‘İşaretleme zamanı’
bir sonraki adıma
geçmeden önce her iki
ayağı bir adım
üzerinde olacak
şekilde her seferinde
bir ayak iner

1. Dört standart merdivenden inemez
2. Her iki kollarını kullanarak, bir veya her iki TRABZANI kullanarak 4 standart basamağı iner
3. TEK KOL ile bir trabzanı kullanarak 4 standart basamağı iner
4. Trabzan desteğine ihtiyaç olmadan, 4 standart basamağı iner
5. FARKLI AYAKLARINI kullanarak (alternatif olarak) 4 standart merdivenden iner, ancak destek için trabzana ihtiyaç duyar
6. Trabzan desteğine ihtiyaç duymadan FARKLI AYAKLARIYLA (alternatif olarak) 4 standart merdiven iner

Translarna Kullanımı

Olgunuz, için Translarna alıyor mu?

☐ Evet

☐ Hayır

☐ Daha önceden kullandı ve kesildi (Bu şıkkı işaretledi iseniz, en son soruya geçiniz)

Yanıtınız Evet ise; aşağıdaki soruları cevaplayınız....

Hastanın görüldüğü tarih : / /

Doz hesaplaması için kullanılan ağırlık:

✱ Sabah dozumg

✱ Öğlen dozu.....mg

✱ Akşam dozu.....mg

Olgunuz ilacını düzenli kullanıyor mu (ilaca uyumu?)

☐ Çok iyi

☐ Orta

☐ Zayıf

☐ Yanıt verilemedi

İlaç kesilme tarihi / /

İlaç kesilme nedeni?

☐ Yan etki

☐ Aile veya hastamızın kararı

☐ Tedaviye yanıtı idi

☐ Hekiminin kararı

☐ Diğer, belirtiniz _____