



YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

T.C.

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ TANISI ALMIŞ
ÇOCUK HASTALARIN GASTROİNTESTİNAL
SİSTEM BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. GÖKÇE ESER

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MELTEM UĞRAŞ

TEZ EŞ DANIŞMANI

PROF. DR. HALUK TOPALOĞLU

İSTANBUL-2022



T.C.

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ TANISI ALMIŞ
ÇOCUK HASTALARIN GASTROİNTESTİNAL
SİSTEM BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. GÖKÇE ESER

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MELTEM UĞRAŞ

TEZ EŞ DANIŞMANI

PROF. DR. HALUK TOPALOĞLU

İSTANBUL-2022

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Gökçe Eser

TEŞEKKÜR

Hayatıma yeni ufuklar açan uzun, zorlu ama bir o kadar da keyifli pediatri asistanlığı eğitimimin sonuna gelmiş bulunmaktayım. İyi bir pediatrist olmak tamamen klinik bilgi ve görgünün alanında çok değerli hocalardan alınmasına bağlı ve ben de Yeditepe Üniversitesi'nde asistanlığıma başladığım ilk günden itibaren kendimi bu konuda çok şanslı hissettim.

Asistanlığım süresince iyi ve kötü günlerimde her daim yanımda olan ve tüm asistanlarına her zaman bir anne şevkati ile yaklaşan çok değerli Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Meltem Uğraş ile Prof. Dr. Filiz Bakar ve Prof. Dr. Hülya Ercan Sarıçoban'a

En büyük hayali Çocuk Nöroloji alanında ilerlemek olan benim gibi bir pediatri asistanına, nöroloji nosyonunu kazandırmaya çalışan; sadece bilimsel değil insani değerler adına kendisinden çok şey öğrendiğim tecrübeleri ile yoluma ışık tutan Sayın Prof. Dr. Haluk Topaloğlu'na

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkı sağlayan Prof.Dr. Ruhan Düşünsel, Prof.Dr. Buket Erer Del Castello, Prof.Dr. Nevin Yalman, Doç.Dr. Belma Haliloğlu, Doç.Dr. M.Asım Yörük, Dr.Öğr.Üyesi Mustafa Berber, Dr.Öğr.Üyesi Çetin Timur, Dr.Öğr.Üyesi Elif Sağsak, Uzm.Dr.Endi Romano, Uzm.Dr.F.Tuba Coşkun, Uzm.Dr.Çiğdem Yanar Ayanoglu, Uzm.Dr.Tuba Giray, Uzm.Dr.Perihan Saf, Uzm.Dr. Derun Torlak, Uzm.Dr.F.Tülin Şimşek, Uzm.Dr.Coşkun Saf, Uzm.Dr. Bilge Atlı ve Uzm.Dr.Erdem Toprak'a

Kendisini tanımaktan mutluluk duyduğum sevgili eşkıdemim Uzm.Dr. Selami Bayrakdar ve her koşulda büyük bir özveriyle yardıma koşan Dr. Ali Zeki Bedir başta olmak üzere asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarım, klinik hemşireleri ve personellerine,

Hayatım boyunca her kararında bana sonuna kadar destek olan koşulsuz sevgileri ile her zaman yanımda hissettiğim başta annem Kamuran Eser, babam Ahmet Aytekin Eser, abim Gökhan Eser ve yeğenim Eylül Eser olmak üzere tüm aileme;

Sonsuz teşekkürlerimle.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar	vii
ŞEKİLLER.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kas Distrofisi.....	3
2.2. Duchenne Musküler Distrofi (DMD).....	5
2.2.1. Tarihçe	6
2.2.2. Distrofin Geni ve Proteini.....	6
2.2.3. Distrofin Geni Mutasyonları.....	9
2.2.4. Klinik Bulgular	11
2.2.5. Laboratuvar Bulguları.....	14
2.2.5.1. Kreatin Kinaz (CK):.....	14
2.2.5.2. Elektromiyografi (EMG)	15
2.2.5.3. Kas Biyopsisi	15
2.2.5.4. Genetik İncelemeler	16
2.2.6. Tanı.....	18
2.2.7. Tedavi seçenekleri ve Hastalığın yönetimi.....	20
2.2.7.1. Solunum Sistemi yönetimi	21
2.2.7.2. Kardiyak Yönetim.....	23
2.2.7.3. Ortopedik Yönetim	24
2.2.7.4. Endokrin Yönetimi.....	25
2.2.7.5. Gastrointestinal Sistem ve Beslenme Yönetimi.....	26
2.2.7.6. Glukokortikoid Tedavisi	28
2.2.7.7. DMD’de Yenilikçi Tedaviler	29
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	32

3.1. İstatiksel Analiz.....	33
4.BULGULAR.....	34
4.1.Frekans Analizleri	34
4.2. Ki-Kare Analizleri.....	39
5.TARTIŞMA	51
6.SONUÇ	59
7. KAYNAKLAR	61
8. ÇALIŞMA ANKETİ.....	70



SİMGELER VE KISALTMALAR

DMD	Duchenne Musküler Distrofi
DAGC	Distrofin ile ilişkili glikoprotein kompleksi
ANO5	Anoktamin 5 proteini
BMD	Becker Musküler Distrofi
IQ	Intelligence Quotient (zeka puanı)
CK	Kreatin Kinaz
EMG	Elektromiyografi
MLPA	Multipleks ligasyona bağımlı prob amplifikasyonu
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu/Polymerase Chain Reaction
cDNA	Tamamlayıcı DNA
WES/WGS	Yeni nesil ekzon veya genom dizi analizleri
AST	Aspartat transaminaz
ALT	Alanin transaminaz
aCGH	Array karşılaştırmalı genomik hibridizasyon
NGS	Yeni nesil dizileme
SpO2	Kanın oksijen doygunluğu
MIE	Mekanik insuflatör-eksuflatör
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
MRG	Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme
ACEi	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ARB'ler	Anjiyotensin II-reseptör blokerleri
GÖR	Gastroözofageal reflü
GÖRH	Gastroözofageal reflü hastalığı
AON	Antisens oligonükleotit
2OMePS	2'-O-metil fosforotioat
PMO'lar	Fosfordiamidat morfolino oligomerleri

CRISPR-Cas9	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats- CRISPR associated protein 9
BGOF	Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu
KAEK	Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
PEG	Perkütan Endoskopik Gastrostomi



TABLÖLAR

Tablo 1: Genetik geçişlerine göre kas distrofileri	4
Tablo 2: Distrofinopati tiplerine göre CK yükseklikleri	15
Tablo 3: Duchenne musküler distrofisinde kullanılan moleküler genetik testler	17
Tablo 4: Çocukların Yaş Gruplarına Göre Dağılımları	34
Tablo 5: Çocukların Antropometik Ölçümlerine Ait Bulgular	35
Tablo 6: Çocukların Anket Sorularındaki Değişkenlere Göre Dağılımları 1	36
Tablo 7: Çocukların Anket Sorularındaki Değişkenlere Göre Dağılımları 2	38
Tablo 8: Vücut Kitle İndeksi İle Yaş Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu	40
Tablo 9: Boy İle Yaş Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu.....	40
Tablo 10: Aktiviteyle İlgili Doğru Olan Durumlar İle Steroid-Kortizon Kullanımı Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu	41
Tablo 11: Yemek Yeme Süresi İle Steroid-Kortizon Kullanımı Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu.....	42
Tablo 12: Dışkı Yapma Sıklığı İle Steroid-Kortizon Kullanımı Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu.....	43
Tablo 13: Dışkının Benzediği Resim İle Steroid-Kortizon Kullanımı Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu.....	44
Tablo 14: Dışkının Benzediği Resim İle Aktiviteyle İlgili Doğru Durumlar Olanlar Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu	45
Tablo 15: Tuvaleti Tıkayacak Kadar Büyük Dışkı Yapılması İle Aktiviteyle İlgili Doğru Durumlar Olanlar Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu	46
Tablo 16: Yemek Yeme Süresi İle Aktiviteyle İlgili Doğru Durumlar Olanlar Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu	47
Tablo 17: Kusma Sıklığı İle Aktiviteyle İlgili Doğru Durumlar Olanlar Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu.....	48
Tablo 18: Düzenli Diş Fırçalama Durumu İle Yaş Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu.....	49
Tablo 19: Diş Hekimine Gitme Sıklığı İle Yaş Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu.....	49
Tablo 20: Günlük Sıvı Tüketimi Miktarı İle Yaş Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu.....	50

ŞEKİLLER

Şekil 1: Kas distrofilerinde yer alan başlıca protein sınıflarının şematik bir temsili. ...5	5
Şekil 2: Distrofin proteinin şematik temsili.....7	7
Şekil 3: Distrofin ilişkili protein kompleks9	9
Şekil 4: Baldır kasında psödohipertrofi12	12
Şekil 5: Gowers manevrası13	13
Şekil 6: DMD’de tanısal yaklaşım19	19
Şekil 7: DMD’de Gastrointestinal sistem, yutma ve beslenme değerlendirmesi27	27



ÖZET

Giriş ve Amaç: Duchenne musküler distrofi (DMD); X kromozomunda bulunan *distrofin* genindeki mutasyonlardan kaynaklanan, ciddi ve progresif bir kas yıkımı ile giden nöromusküler bir hastalıktır. Halen kesin bir tedavisi olmayan DMD'deki bu yüksek mortalite yüküne karşılık hastaların multidisipliner takibi ve geliştirilen tedavi stratejileri ile birlikte hastaların sağkalımı artmaktadır. Bu nedenle; DMD'li çocukların takibinde yaşam kalitesine odaklanılması ve hastalığın multisistemik açıdan değerlendirilmesi çok önemlidir. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte hastaların hayat kalitesini etkileyen en önemli komplikasyonlar arasında yutma güçlüğü, gastroözofageal reflü ve konstipasyon gibi gastrointestinal bulgular bulunmaktadır. İngilizce literatür incelendiğinde DMD'li çocukların gastrointestinal bulguları ve takibinin ele alındığı az sayıda yayın mevcuttur. Yapılan bu çalışma ile Türkiye'de DMD tanısı almış çocuk popülasyonunda en sık görülen gastrointestinal sistem bulgularının değerlendirilmesi ve bu bulguları etkileyen faktörlerin ortaya konulması hedeflenmiştir. Bu sayede hastaların beslenmesini ve yaşam tarzını en çok etkileyen gastrointestinal bulgular belirlenip klinik takiplerinde gözden kaçırılmaması, erken dönemde doğru müdahalelerde bulunularak hastaların hayat kalitesi ve sağkalımının artırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırma kapsamında DMD hastalarının kliniğinde en çok gözlemlenen gastrointestinal sistem bulgular ve literatür taraması harmanlanarak, hastaların ek sık yaşadığı bulguların 4 ana başlık (Genel Bilgiler, Yutma, Reflü, Konstipasyon) altında incelendiği 44 soruluk bir anket oluşturuldu. Bu anket; Yeditepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nöroloji polikliniğine gelen DMD tanılı hastaların ailelerine elden verilip, ülkemizin diğer bölgelerindeki hasta ailelerine de elektronik ortamda ulaştırılıp anketi tamamlamaları sağlandı. Anket sonuçları değerlendirilip hastaların demografik verileri, steroid kullanımı, düzenli fizik tedavi almaları ile anketin yutma, reflü ve konstipasyon alanına verdikleri cevaplar karşılaştırıldı. Veriler; ortalama, standart sapma ve yüzde olarak değerlendirildi ve tüm istatistiksel analizler IBM SPSS sürüm 24.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD)

kullanılarak gerçekleştirildi. Araştırma kapsamında demografik özelliklerine göre dağılımlarının verilmesinde frekans ve yüzde analizi kullanıldı.

Bulgular: Anket; çalışmaya gönüllü olarak katılan 380 hastanın ailesine elden ve elektronik ortamda ulaştırıldı ve anket sorularının tamamlanmaması, onam formunun imzalanmaması gibi sebeplerle 20 anket çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirilen 360 anketin sonuçlarına göre çalışmaya katılan DMD'li çocukların yaş ortalaması $9,99 \pm 5,11$ yıl (1,02-17,99) idi. Hastalar yaş gruplarına göre 0-5 yaş, 6-10 yaş ve 10-18 yaş olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Yaş grupları incelendiğinde hastaların %21,4'ü 0-5 yaş aralığında, %29,2'si 6-10 yaş aralığında, %49,4'ü 11-18 yaş aralığında olduğu saptandı. Yaşa göre ağırlık Z-skoru; $-0,50 \pm 1,32$ (-4,82 – 2,44), yaşıya göre boy Z-skoru; $-1,28 \pm 1,62$ (-7,27 – 7,01), yaşıya göre VKİ Z-skoru; $0,18 \pm 1,72$ (-11,35 – 4,78) olarak belirlenmiştir. Çocukların yaş grupları ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişkinin incelenmesi sonucunda; yaşı 0-5 yaş aralığında olanların %61,00'inin normal kilolu, %6,5'unun zayıf, %13'ünün obez; 5-10 yaş aralığında olanların %56,20'sinin normal kilolu, %3,8'inin zayıf, %19'unun obez ve 11-18 yaş aralığındaki çocukların %67,40'ının normal kilolu, %12,4'ünün zayıf, %2,2'sinin obez olduğu saptanmıştır. Çocukların aktivite durumları ile steroid-kortizon kullanımları arasındaki bağlantının incelenmesi sonucunda; hiç steroid kullanmayanların %62,70'inin yardımsız yürüyüp ve merdiven çıkabilir olduğu, geçmişte steroid kullanıp şu an kullanmayanların %93,00 oranında yürüyemez olduğu ve şu an steroid kullananların %38,30'inin yürüyebilir ve merdiven çıkabilir olduğu belirlenmiştir ($X^2=110.030$; $p=0.000<0.05$). Çocukların steroid kullanımı ile dışkı yapma sıklığı arasındaki ilişki incelendiğinde steroid kullanmayanların %39,10 oranında dışkı yapma sıklığının günde 2-3 kez, geçmişte kullanıp şu an kullanmayanların %57,90 ve kullananların %53,40 oranında büyük çoğunluğunun dışkı yapma sıklığının günde 1 kez olduğu belirlenmiştir ($X^2=25.928$; $p=0.000<0.05$). Ailelere gösterilen Bristol Dışkı Ölçeği'ne göre verdikleri yanıtlar incelendiğinde hastaların steroid kullanmayanlarının %27,30 ve kullananların %33,70 oranında dışkısının benzediği resim 3. seçenek, geçmişte kullanıp şu an kullanmayanların %38,60 oranında büyük çoğunluğunun dışkısının benzediği resim 5. seçenek olduğu belirlenmiştir ($X^2=43.458$; $p=0.000<0.05$). Yürüyemeyen ve ayakta duramayanların %24,80, yardımsız yürüyen ve merdiven çıkabilenlerin %35,20

oranında büyük çoğunluğunun dışkısının benzediği resmin 3. seçenek olduğu ve ayrıca yardımsız yürümeyen ve merdiven çıkamayanların %26,90 oranında büyük çoğunluğunun dışkısının benzediği resmin 2. seçenek olduğu belirlenmiştir ($X^2=31.673$; $p=0.000<0.05$).

Sonuç: DMD'li çocukların takibinde hastalığın bir bütün olarak tüm sistemleri etkilediği göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaların uzun dönem steroid kullanımı ve yürüme kaybı sonucunda yaşadıkları gastrointestinal sistem bulgularının şiddetlenebileceği unutulmayarak doğru zamanda uygun müdahalelerde bulunmak hastaların yaşam kalitesini yükseltmek adına büyük bir önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Duchenne, Gastrointestinal, Anket, Komplikasyon

ABSTRACT

Aim: Despite the high burden of comorbidity and mortality in DMD, the survival of patients is increasing with increasing treatment strategies. At this point, it is very important to focus on the quality of life of children with DMD and to address their follow-up in a multidisciplinary approach. With the progression of the disease, gastrointestinal symptoms such as dysphagia, gastroesophageal reflux and constipation are among the most important complications that affect the quality of life of patients. When we review the literature, there are very few publications that deal with children with DMD in terms of gastrointestinal symptoms and follow-up. The aim of this study is to evaluate the most common gastrointestinal system symptoms in the pediatric population diagnosed with DMD in Turkey. In this way, it is aimed to reveal the most common symptoms, to question the patients in the clinic, and to increase the quality of life of the patients by intervening in the early period.

Materials and Methods: Within the scope of this research, the most common gastrointestinal system findings in the clinic of DMD patients were evaluated together with the literature review, and a 44-question questionnaire was created in which the symptoms were examined under 4 main headings (General Information, Ingestion, Reflux, Constipation). The survey was handed over to the families of the patients with DMD who came to the Yeditepe University Pediatrics and Diseases Pediatric Neurology outpatient clinic and was sent by e-mail to the families in other regions of Türkiye.

Findings: The questionnaires were given the families of 380 patients who voluntarily participated in our study by hand or delivered electronically and 20 questionnaires were excluded for various reasons. According to the results of the 360 questionnaires evaluated, the mean age of the patients was 9.99 ± 5.11 years (1.02-17.99). Our patients were divided into 3 groups according to age groups: 0-5 years, 6-10 years and 10-18 years. When the age groups were examined, it was determined that 21.4% of our patients were between the ages of 0-5, 29.2% were between the ages of 6-10, and 49.4% were between the ages of 11-18. Weight for age Z-score; -0.50 ± 1.32 (-4.82 – 2.44)

height for age Z-score; -1.28 ± 1.62 ($-7.27 - 7.01$), BMI Z-score for age; It was found to be 0.18 ± 1.72 ($-11.35 - 4.78$). As a result of examining the relationship between children's age groups and body mass index; 61.00% of those aged 0-5 years were normal weight, 6.5% were underweight, 13% were obese; of the 5-10 year olds, 56.20% were normal weight, 3.8% were underweight, 19% were obese, and 67.40% of the 11-18-year-olds were normal weight, 12.4% were found to be underweight and 2.2% were obese. As a result of examining the relationship between children's activity status and steroid-cortisone use; It has been determined that 62.70% of those who have never used steroids can walk and climb stairs without assistance, 93.00% of those who have used steroids in the past but do not currently use steroids, and 38.30% of those who currently use steroids can walk and climb stairs ($X^2=110.030$; $p=0.000<0.05$). When the relationship between steroid use of children and the frequency of pooping is examined, the frequency of pooping by 39.10% of those who do not use steroids is 2-3 times a day, 57.90% of those who use it in the past and do not currently use it and 53.40% of those who use it, the frequency of pooping is once a day. ($X^2=25.928$; $p=0.000<0.05$). When the answers given to the families according to the Bristol Stool Scale are analyzed, the picture 3, in which 27.30% of our patients do not use steroids and 33.70% of those who use steroids, is the 3rd option, and the picture that 38.60% of those who used it in the past and currently do not use it resembles the 5th option. ($X^2=43.458$; $p=0.000<0.05$). It was determined that 24.80% of those who could not walk and stand, 35.20% of those who could walk and climb stairs without assistance was the 3rd option, and the picture that looked like the poop of 26.90% of those who could not walk and climb stairs without assistance was the 2nd option. ($X^2=31.673$; $p=0.000<0.05$).

Conclusion: In the follow-up of children with DMD, it should be considered that the disease affects all systems as a whole It should be kept in mind that the DMD patients' gastrointestinal symptoms as a result of long-term steroid use and loss of ambulation may become worse. Furthermore, it is of great importance to make appropriate interventions at the right time in order to improve the quality of life of the patients.

Keywords: Duchenne, Gastrointestinal, Questionnaire, Complication

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Duchenne musküler distrofi (DMD); X kromozomunda bulunan *distrofin* genindeki mutasyonlardan kaynaklanan, ciddi ve progresif bir kas yıkımı ile giden nöromusküler bir hastalıktır. Prevalansı, her 100.000 canlı erkek doğumunda 19,8 olmakla birlikte çocuklarda görülen en yaygın görülen kalıtsal hastalıklardan biridir ¹.

Distrofin genindeki mutasyonun sonucu olarak kasların dayanıklılığını sağlayan distrofin proteini üretilemez veya hatalı üretilir. Kas liflerinin sitoplazmik yüzeyinde bulunan distrofin proteini glikoprotein kompleksine sıkı bir şekilde tutunarak sarkolemmayı stabilize eder. Bu sayede glikoprotein kompleksinin proteazlar tarafından yıkılması engellenmiş olur. Eğer kas liflerindeki bu proteinler yıkılırsa kas liflerinin dejenerasyonu ile birlikte kas yıkım süreci başlar. Bu nedenle hastalık; artan kas zayıflığı, motor fonksiyonlarda bozulma, kardiyovasküler problemler ve solunum yetmezliği ile karakterize edilen dört tanımlanmış klinik aşamada ilerler ².

Yaşamın ilk birkaç yılında büyüme tipik olarak normaldir ancak gelişim basamaklarına biraz gecikmeli olarak ulaşılır. Yürümede zorlanma yaşamın ikinci yılı civarında fark edilir. Hastalarda parmak ucunda yürüme ve merdiven çıkmada zorlanma olur.

Fizik muayenede gastrokinemius kasında ve bazen kuadriseps kasında psödohipertrofi görülür. Aşıl tendonu kısalabilir. Hastada derin tendon refleksinde hiporefleksi veya arefleksi bulunabilir. Hastalar kendilerini yerde oturur pozisyondan kaldırmak için kollarını kullanırlar ve bu fizik muayene bulgusu Gowers işareti olarak bilinir. Alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, kreatin kinaz ve laktat dehidrojenaz gibi enzimlerin kandaki konsantrasyonu artar ³.

Fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonucunda şüpheli vakalara genetik test yapılarak tanı konulur. Artan kas yıkımının sonucu olarak birçok hasta 10-12 yaşlarında tekerlekli sandalyeye kullanmaya başlar. Hastalığın ilerleyici seyrinden dolayı DMD hastaları 20 ile 40 yaşları arasında kardiyak ve/veya solunumsal nedenlerden dolayı hayatını kaybedebilir ⁴.

DMD'de yüksek komorbidite ve mortalite ihtimali olmasına karşın artan tedavi stratejileri ile birlikte hastaların sağ kalımı artmaktadır. Bu noktada DMD'li çocukların takiplerinin multidisipliner bir yaklaşımda ele alması hayati öneme sahiptir. Bu nedenle DMD popülasyonlarının ayrıntılı olarak incelenmesini önemlidir.

Dünyada kabul gören bütüncül tedavi ve takip yaklaşımı ile uluslararası DMD Bakım Değerlendirmeleri Çalışma Grubu gibi komiteler oluşturulmuş ve hastaları sadece nöromusküler açıdan değil kardiyak, solunumsal, endokrin, gastrointestinal ve psikososyal yönetimine yönelik takip ve tedavi önerilerini içeren kılavuzlar oluşturulmuştur. Sıklıkla bu hasta grubunun en önemli mortalite sebeplerine odaklanılmış ve kardiyovasküler sistem ile solunum sistemi üzerine sayısız araştırma yapılmıştır³. Ancak DMD Bakım Değerlendirmeleri Çalışma Grubu'nun 2018 yılında yayınladığı DMD teşhis ve yönetim klavuzu gibi DMD'nin gastrointestinal sistem (GİS) tutulumunu ele alan az sayıda yayın mevcuttur. Oysa ki DMD'li bireyler yutma bozukluğu, mandibular kontraktür ve konstipasyon gibi gastrointestinal veya beslenme komplikasyonları yaşamaktadırlar ve bu bulgular hastaların beslenmesini ve yaşam kalitesini etkilemektedir.

Bu araştırma kapsamında DMD hastalarının kliniğinde en çok gözlemlenen gastrointestinal sistem bulguları literatür taraması ile birlikte değerlendirilerek, bulguların 4 ana başlık altında incelendiği 44 soruluk bir anket oluşturuldu. Bu anket; Yeditepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nöroloji polikliniğine gelen DMD tanılı hastaların ailelerine elden verilip, ülkemizin diğer bölgelerindeki takipli hasta ailelerine de elektronik ortamda ulaştırılıp anketi tamamlamaları sağlandı.

Toplanan veriler neticesinde Türkiye'de DMD tanısı almış çocuk popülasyonunda en çok görülen gastrointestinal sistem bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu sayede en çok görülen bulgular ortaya konularak klinikte hastaların takibinde sorgulanması ve erken dönemde müdahale edilerek hastaların hayat kalitesinin arttırılabilmesi hedeflenmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kas Distrofisi

"Kas distrofisi" terimi; kas hücrelerinin plazma zarındaki, yetersiz veya eksik glikoproteinlerin neden olduğu ve ilerleyici kas hastalığına yol açan bir dizi kalıtsal bozukluğu tanımlamaktadır. Her bir musküler distrofinin kendi kalıtım modeli, başlangıç periyodu ve ilerleme hızı vardır ve şu ana kadar farklı genetik mutasyonların sebep olduğu 30'dan fazla musküler distrofi tanımlanmıştır⁵. Bulguların ortaya çıkış zamanı erken bebeklik döneminden 4. dekata kadar geniş bir dağılım gösterir.

Hastaların şikâyetleri arasında yürümeye başlamada gecikme, yürümede zorluk, parmak ucunda yürüme ve koşma esnasında akranlarından geri kalma sayılabilir. Fizik muayenede proksimal kas güçsüzlüğü ve baldır kaslarında hipertrofi görülür.

Subklinik musküler distrofisi olan bazı hastalarda başlangıçta aile öyküsü veya karaciğer enzimlerinin asemptomatik yüksekliğinin ortaya çıkmasıyla musküler distrofi tanısından şüphelenilir⁶.

Musküler distrofiye çok sayıda gendeki, genetik mutasyonlar neden olabilir. Moleküler genetik alanındaki ilerleme ve gelişmeler ile birlikte çok nadir olan musküler distrofi varyantları dahi tanımlanıp hastalığa neden olan mutasyonlar ortaya konulabilmiştir.

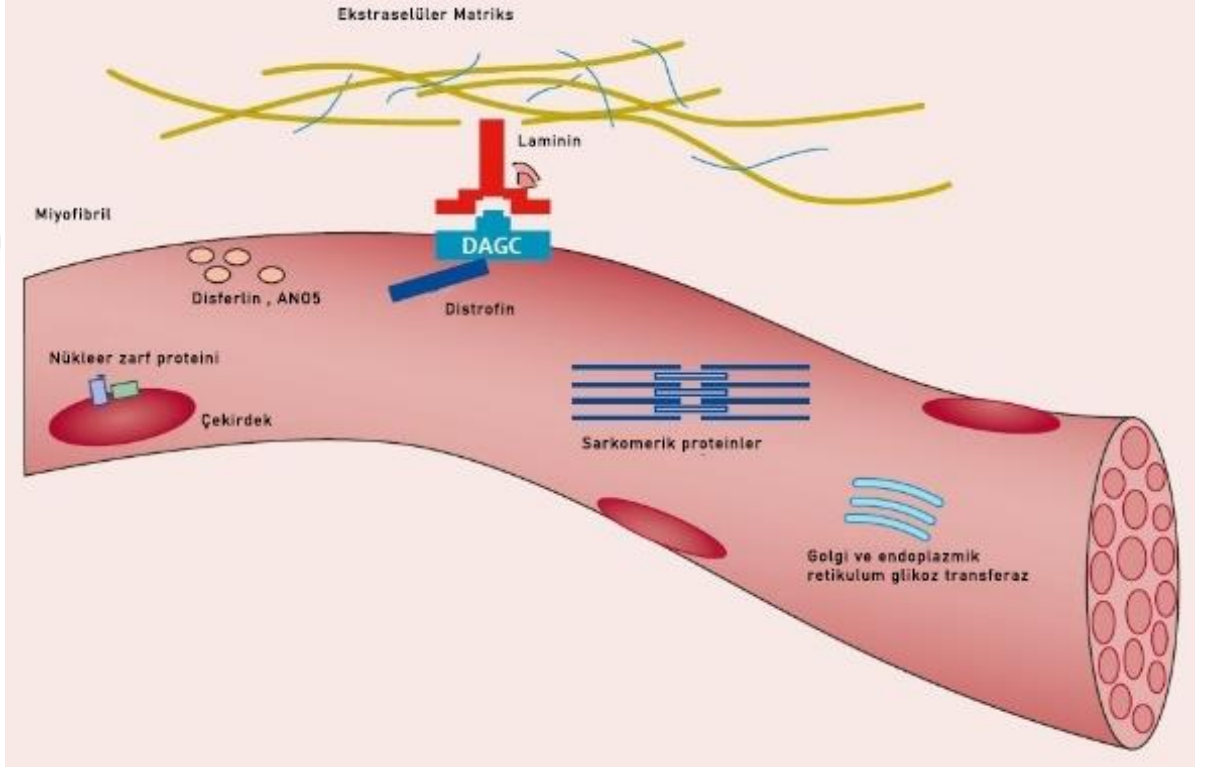
Sınıflandırmada temel olarak başlangıç zamanına göre; hayatın ilk yıllarında bulgu veren konjenital musküler distrofiler gibi erken başlangıçlı ve Limb Girdle Musküler Distrofi gibi geç başlangıçlı musküler distrofiler şeklinde ayırım yapılmaktadır⁴.

Musküler Distrofiler; otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı bir şekilde aktarılabilir. Hastalığın kalıtım modeli ele alınarak üç major grup belirlenmiştir⁷.

Tablo 1: Genetik geçişlerine göre kas distrofileri

<i>Otozomal Baskın</i>	<i>Otozomal Çekinik</i>	<i>X'e Bağlı</i>
Fasioskapulohumeral Musküler Distrofi,	Konjenital Musküler Distrofi,	Duchenne Musküler Distrofi
Geç Başlangıçlı Distal Musküler Distrofi,	Erken Başlangıçlı Distal Musküler Distrofi	Becker Musküler Distrofi
Miyotonik Musküler Distrofi,	Emery-Dreifuss Musküler Distrofi	Emery-Dreifuss Musküler Distrofi
Okülofaringeal Musküler Distrofi,	Limb-Girdle Musküler Distrofi	
Skapuloperoneal Musküler Distrofi	Pelvifemoral Musküler Distrofi	
Emery-Dreifuss Musküler Distrofi	Skapulohumeral Musküler Distrofi	
Limb-Girdle Musküler Distrofi,		
Pelvifemoral Musküler Distrofi,		
Skapulohumeral Musküler Distrofi		

Hastalığa sebep olan genlerdeki mutasyon sonucunda kasların yapısını ve işlevini etkileyen proteinlerde moleküler defekt oluşur. Musküler distrofi tablosuna neden olan bu mutasyonlar; kasın ekstraselüler matrisi ve bazal membran proteinleri, sarkolemma ilişkili proteinleri, nükleer membran proteinleri, sarkomerik proteinler, endoplazmik retikulum proteinleri gibi yapılarında oluşabilir ve etkilenen proteinin tipine göre farklı klinik tablolar oluşur (Şekil 1) ⁴.



Şekil 1: Kas distrofilerinde yer alan başlıca protein sınıflarının şematik bir temsili.

Klinikte en sık görülen musküler distrofi varyantı; Duchenne Musküler Distrofi'dir.

2.2. Duchenne Musküler Distrofi (DMD)

DMD; distrofin genindeki mutasyonun sebep olduğu en yaygın görülen kalıtsal nöromusküler hastalıktır. DMD, dünya çapında yaklaşık 3500-5000 canlı erkek doğumdan 1'ini etkiler ^{8,9}. *Distrofin* genindeki mutasyonlar ilerleyici kas lifi yıkımına neden olur ve kaslardaki bu zayıflama sonucunda yürümede güçlük meydana gelir.

Hastalığın ilerlemesiyle birlikte hastalar tekerlekli sandalye kullanmak zorunda kalır ve hastalarda kardiyak, solunumsal ve ortopedik komplikasyonlar yaygındır ¹⁰.

2.2.1. Tarihçe

Musküler distrofiler ilk olarak 1830 yılında İskoç cerrah Sir Charles Bell tarafından yazılan ve progresif kas güçsüzlüğü olan bir hastayı sunduğu makalede tanımlanmıştır. Sonrasında 1851 yılında Sir Edward Meryon; 3 aileden 8 vakayı ele aldığı makalesinde; erkek bireylerde görülen progresif kas güçsüzlüğü ile ilerleyen bu kas hastalığını sunmuştur. 1891 yılında ise ilk defa Erb tarafından bir grup kas hastasının incelenmesi sonucu ‘musküler distrofi’ tanımlanmıştır ¹¹.

Duchenne tipi Musküler Distrofi ise 1868 yılında hastalardan aldığı kas biyopsisi örneklerini inceleyen Fransız nörolog Guillaume-Benjamin Duchenne tarafından, kasta bağ doku ve yağ doku birikimi ile karakterize olan, kas hipertrofisi ve paralizi ile giden bir sendrom olarak tanımlanmıştır ¹².

1955’de; Becker ve Keiner tarafından, Duchenne tipi Musküler Distrofi’den daha hafif seyirli olan Becker-Keiner Musküler Distrofi tanımlanmıştır.

Kingston ve arkadaşları 1983 yılında hastalığa yol açan genin X kromozomunda Xp21 bölgesinde yer aldığını göstermiştir.

1986 yılında Monaco ve arkadaşları insandaki en büyük genlerden biri olan distrofin genini klonlamışlardır. Hemen ardından 1987 yılında Hoffman ve arkadaşları ise Distrofin proteinini tanımlamıştır ¹³.

Bütün bu gelişmeler ile birlikte DMD tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalar hız kazanmıştır.

2.2.2. Distrofin Geni ve Proteini

Distrofin geni, X kromozomunun kısa kolundaki Xp21.2 bölgesinde bulunan yaklaşık 2,3 megabaz uzunluğunda olan insanlarda tanımlanmış en büyük gendir. Bu gen; insan genomunun yaklaşık olarak %0-1 ine ve X kromozomunun % 1-5’ine karşılık gelmektedir ¹⁴. Distrofin geninin %99’unu intronlar oluşturur ve kodlama dizisi 86

ekzondur. Ancak 7 promoter ilk ekzona bağlandığı için işlevsel olan 79 ekzon elde edilir.

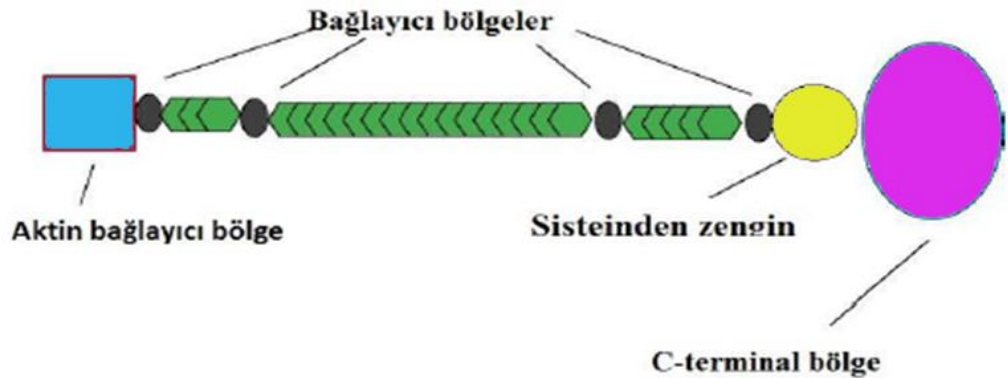
Aynı sayıda ekzona sahip olan ancak beyin, kas ve serebellar Purkinje Nöronlarında birbirinden bağımsız promoter bölgelerden üretilen üç ayrı distrofin izoformu vardır ¹⁵. Son yıllarda aynı uzunlukta lenfosit izoformu da tanımlanmakla birlikte işlevsel rolü halen belirsizdir ¹⁶. Bu izoformlara ek olarak, *distrofin* geni, alternatif ekleme yolu ile birçok izoform üretir. Genellikle dokuya özgü bir şekilde meydana gelen bu olaylar, daha fazla protein çeşitliliği yaratır ve distrofinin karmaşık ekspresyonunun düzenlemesine yardımcı olur ¹⁷.

Distrofin mutasyonlarının yaklaşık %60'ı geniş bir çerçeve kaymasına yol açan insersiyon ve delesyonlar; yaklaşık %40'ı nokta mutasyonları veya küçük çerçeve kayması şeklinde yeniden düzenlemelerdir ¹⁸.

Üretilen distrofin proteini son derece büyük olup 4 427 kD ağırlığındadır ¹⁹. Ağırlıklı olarak kalp, düz ve iskelet kasında bulunmaktadır.

İlginç bir şekilde, distrofinin ek varyantları da beyinde (serebral kortikal, hipokampal ve Purkinje hücre nöronlarının yanı sıra glial hücreler), retinada ve Schwann hücrelerinde eksprese edilir ²⁰.

Distrofin proteini 4 domainden oluşur (Şekil 2).



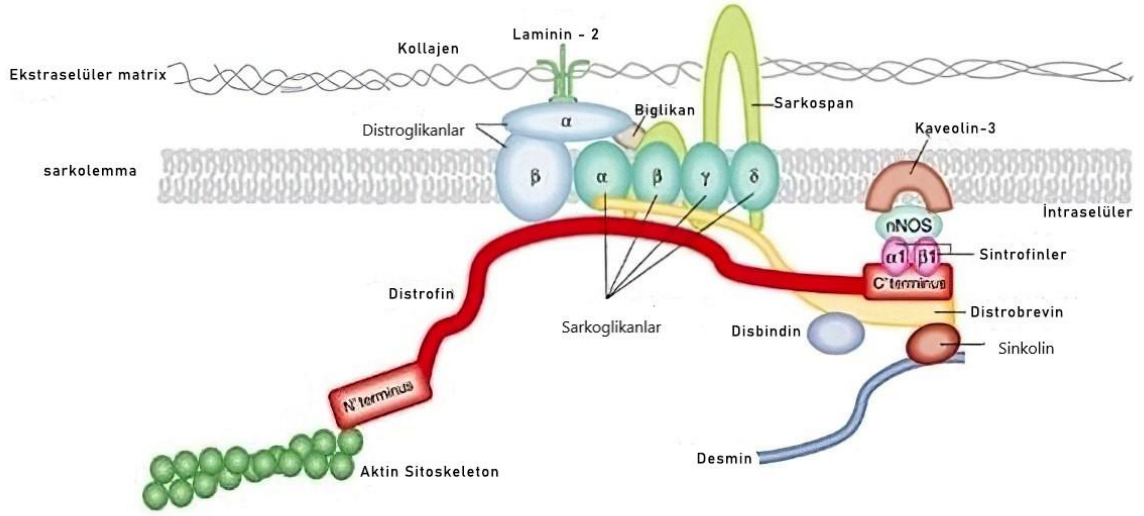
Şekil 2: Distrofin proteininin şematik temsili

Amino-terminal domain, a-aktinin ile homolojiye sahiptir ve meydana geldiği izoforma bağlı olarak 232 ile 240 arasında amino asit kalıntısı içerir. Merkezi domain, spektrine benzer şekilde birbirini izleyen 25 üçlü sarmal tekrardan oluşur ve yaklaşık 3000 amino asit kalıntısı içerir. 280 amino asitten oluşan bir sistein açısından zengin bir domain de vardır. Karboksi-terminal domain ise 420 protein kalıntısı içerir ¹⁷.

Distrofin proteini kas liflerinin hücre zarının sitoplazmik yüzeyinde bulunur. Sarkolemmaya mekanik destek sağlar ve görevi integral membran proteinleri (sarkoglikan, distroglikanlar, sintrofin ve distrobrevin) ile etkileşime girmektir. Proteinin amino terminali sarkolemmada F-aktine ve karboksil terminali “Distrofin ilişkili protein kompleksi”ne (DAPC) bağlanır. Distrofin glikoprotein kompleksine sıkı bir şekilde tutunarak sarkolemmayı stabilize eder. Bu sayede glikoprotein kompleksinin proteazlar tarafından yıkılması engellenmiş olur. Eğer kas liflerindeki bu proteinler yıkılırsa kas liflerinin dejenerasyonu ile birlikte kas yıkım süreci başlar ²¹.

DAPC; ilk olarak Campbell ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır²². Bu protein kompleksi; kasılma ve gevşeme sırasında mekanik destek sağlamanın yanında sinyal iletiminde de rol alır. DAPC; temel olarak distrofin, hücre iskeleti proteinleri ve üç ayrı kompleks oluşturan proteinlerden (distroglikan subkompleks, sarkoglikan subkompleks ve sitoplazmik subkompleks) oluşur²³. Bu komplekslerdeki proteinler arasında; α - ve β -distroglikan, sarkoglikanlar, sarkospan, sintrofinler ve distrobrevin yer alır (Şekil 2) ²⁴. Bu proteinlerdeki anormallikler, zar bütünlüğünün kaybı, hücre hasarı ve miyonekroz ile sonuçlanır ²⁵.

Distrofin ayrıca proline yönelik, serin-treonin ve kalmodulin bağımlı kinazın hedefidir ve hem in vivo olarak hem de in vitro ortamda fosforile edilir. Distrofin fosforilasyonunun F-aktin ve sintrofin e karşı afinitesininin etkilediği gösterilmiştir ve fosforilasyon durumunun sinyal iletiminde bir rolü olabileceği düşünülmektedir ²⁶.



Şekil 3: Distrofin ilişkili protein kompleks

Distrofin geni aktin bağlama terminalinden yoksun, ancak distroglikan, distrobrevin ve sintrofin için bağlanma bölgelerini içeren karboksi terminal ve sistein açısından zengin domaine sahip daha kısa distrofin proteinlerine yol açan domainlere sahiptir. Bu dahili promotörlerin her biri, 260 kDa (Dp260), 140 kDa (Dp140), 116 kDa (Dp116) ve 71 kDa (Dp71) protein ürünleri üretir. Dp116 sadece erişkin periferel sinir hücrelerinde, Dp 140 beyin, retina ve böbrek hücrelerinde üretilir ^{27,28}. Dp260, tam uzunluktaki beyin ve kas izoformları ile birlikte bulunduğu retinada yüksek konsantrasyonlarda üretilir ²⁹. Dp71 ise beyin, retina, böbrek, karaciğer ve akciğer gibi iskelet kası haricindeki dokularda tespit edilir ³⁰.

2.2.3. Distrofin Geni Mutasyonları

Intragenik delesyonlar %65 oranla distrofin geninde en sık meydana gelen mutasyonlardandır. Delesyonlar ve daha nadir olarak duplikasyonlar; distrofin geninin her bölgesinde meydana gelebilir ancak 2 bölgede bu mutasyonların daha sık olarak meydana geldiği bilinmektedir. Bunlardan ilki genin santral bölgesi ve ikincisi ise 5' ucudur.

Genin santral bölgesi en sık mutasyona uğrayan bölgesidir ve 45-55 ekzonlarını içerirken; 5' uç bölge ise genetik kırılma noktalarına sahip 2-19 ekzonlarını içerir. Genin intronları ise ekzon 2 ve 7 dedir ³¹.

Delesyonlar dışında kalan vakaların ise küçük mutasyonlar (en yaygın olarak anlamsız veya çerçeve kayması mutasyonlarıyla sonuçlanan nokta mutasyonları), saf intronik delesyonlar veya tekrarlayan dizilerin ekzonik insersiyonlarının bir kombinasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir ³².

Delesyonun boyutu ile ortaya çıkan hastalığın kliniği arasında basit bir ilişki yoktur. Fenotip üzerindeki etkiler bir delesyonun büyüklüğüne değil okuma çerçevesini bozup bozmadığına bağlıdır. DMD'li hastalarda, delesyonlar ve duplikasyonlar çoğunlukla okuma çerçevesini bozup (çerçeve kayması) sonuçta kararsız RNA üretimi ile sonuçlanır. Bu sebeple distrofin protein konsantrasyonları neredeyse saptanamayacak kadar azalır ³³.

DMD' ye neden olan birkaç translokasyon vakası bildirilmiştir. Bu translokasyonlar hem erkeklerde hem de kadınlarda DMD'ye neden olmakla birlikte sebebi etkilenmemiş X kromozomunun rastgele olmayan inaktivasyonudur. Bu durumlarda, mutasyona uğramış X kromozomunun inaktivasyonu olan hücreler teoride distrofin üretebilen hücreler olmasına rağmen, kromozomal translokasyonun otozom üzerindeki inaktivasyon etkisi nedeniyle uygun distrofin üretemezler ³⁴.

DMD'de de-novo mutasyonlar yaygındır ve hastaların üçte birinde de-novo germline mutasyonlar bulunmaktadır. Özellikle, DMD mutasyonlarının somatik taşıyıcıları olmayan, ancak DMD veya daha hafif formu olan Becker Musküler Distrofi (BMD) tanılı çocukları olan kadınlar, germline mozaizm nedeniyle oositlerinin yüzde kaçının mutasyonu taşıdığına bağlı olarak DMD veya BMD olan başka bir çocuğa sahip olma riski altındadır. Yumurtalarda veya spermelerde germline mozaizm bulunma sıklığı bireyler arasında değişim göstermekle birlikte % 14'e kadar çıkabilir ³⁵.

2.2.4. Klinik Bulgular

Distrofinopatiler klinik bulguları hafiften ciddi semptomlara kadar değişkenlik gösteren X'e bağlı bir grup kas hastalığını temsil etmektedir. Spektrumun bir ucunda öncelikle iskelet kasının etkilendiği Duchenne / Becker kas distrofisi; diğer ucunda ise öncelikle kalbin etkilendiği ise DMD ile ilişkili dilate kardiyomiyopati olarak sınıflandırılan ilerleyici kas hastalıkları bulunur.

Duchenne musküler distrofisindeki klinik bulgular erken çocukluk döneminde ortaya çıkmaktadır. Bazı bulgular birden fazla vücut sistemini etkileyebilir. Kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, kas-iskelet sistemi, sinir sistemi, sindirim sistemi, endokrin sistem, bağışıklık sistemi, genitoüriner sistem DMD'de etkilenmektedir ³⁶.

Hastalık, bağımsız olarak yürüme ve oturur pozisyondan kalkma gibi motor kilometre taşlarındaki gecikmeler ile karakterizedir. Sağlıklı çocukların ortalama yürüme yaşı 12-13 ay iken DMD'li çocuklarda bu süre yaklaşık 18 ay civarındır. DMD progresif seyirlidir ve etkilenen çocukların ilerleyen yaş ve kas yıkımı ile birlikte tekerlekli sandalyeye bağımlı kalması olasıdır ³⁷. Hastalıktaki hızlı ilerlemenin belirgin hale geldiği yaklaşık 7 yaşa kadar bulgular nispeten stabil kalır ve çoğunlukla 12 yaşına kadar bağımsız yürümede kayıp meydana gelir. Ardından skolyoz, üst ekstremitte fonksiyon kaybı, solunum yetmezliği ve kardiyomiyopati oluşur ³⁸.

Erken dönem şikayetleri sık düşme, koşarken akranlarından geri kalma, merdiven çıkamama ve yerden kalkmada zorluktur. Baldır kaslarında psödohipertrofi (**Şekil:4**) ve uyluk kaslarında zayıflık hastalığın klasik bulgularındandır. Bu hipertrofinin nedeni kas dokusunun yerini yağ dokusunun almasıdır. Dil ve ön kol kaslarında da psödohipertrofi görülebilmektedir ³⁹. Etkilenme kasa özğü olarak gerçekleşmektedir. Kuadriseps, triseps, bilek ekstansörleri ayak bileği dorsifleksör ve boyun fleksör kasları daha çok tutulmaktadır. Hatta aynı kas içinde dahi tutulum farklılıkları olabilir. Pektoralis majör kasının klavikular kısmı diğer kısımlarına göre daha az etkilenmektedir ancak sternomastoidin klavikuler parçası daha çok etkilenir ⁴⁰.

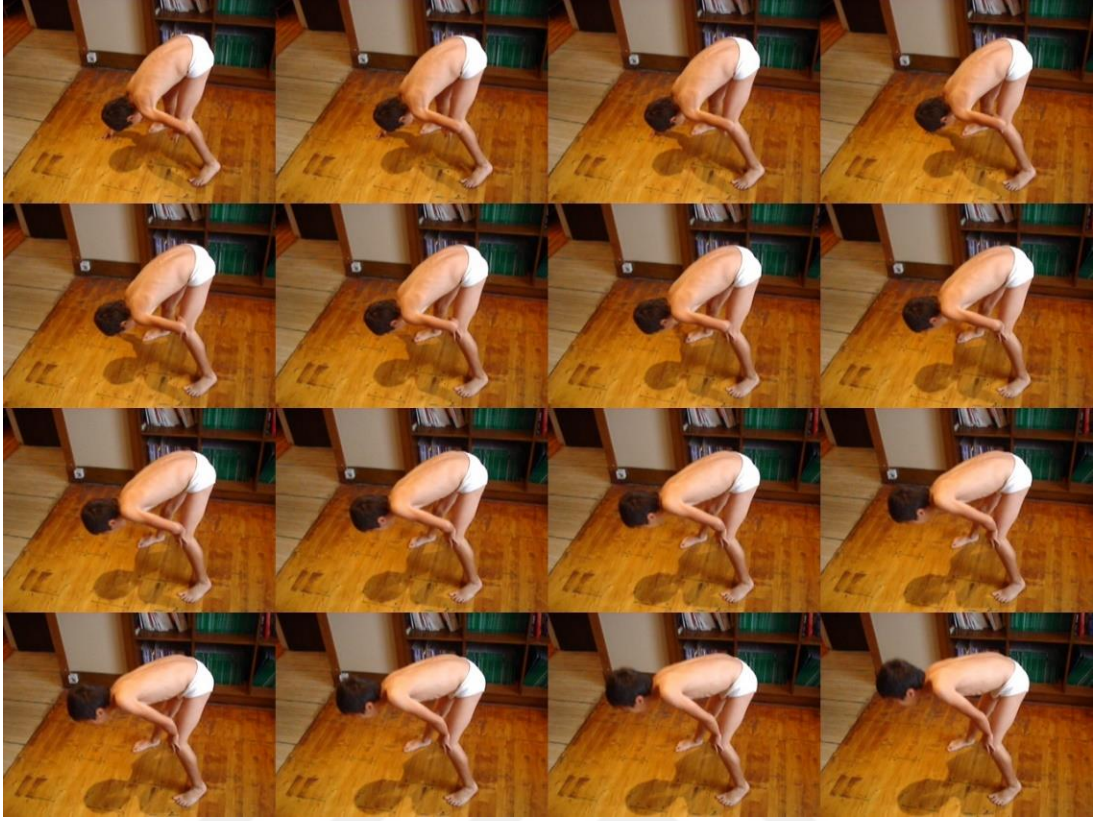


Şekil 4: Baldır kasında psödohipertrofi
(Prof. Dr. Haluk Topaloğlu'nun arşivinden)

Ayağa kalkarken yeterli momentum sağlamak için yardım gerekir ve eller ile dizler itilir (Gowers manevrası) (**Resim.2**). Merdivenlerden çıkmada, koşma, zıplama ve çömelme pozisyonundan kalkmakta zorlanmalar proksimal kas güçsüzlüğünün belirtileridir.

Proksimal güçsüzlük ilk olarak alt ekstremitede başlar ve simetriktir. Daha sonra üst ekstremitede proksimal güçsüzlüğü oluşur ve ardından distal kas güçsüzlüğü oluşur.

Gluteus medius ve minimus kaslarının tutulumuna bağlı olarak pelvis, yerden kaldırılan ayağın karşı yönüne eğilir. Buna pozitif Trendelenburg işareti denmektedir. Bu, geniş kaideli yürümenin ana sebebidir. Ayrıca kalça kuşağı kaslarındaki güçsüzlüğe bağlı olarak hastalarda lomber lordoz gelişmektedir ⁴¹.



Şekil 5: Gowers manevrası

(Prof. Dr. Haluk Topaloğlu'nun arşivinden)

İlerleyen dönemde yüz kasları hafif derecede etkilenebilir. İstemli sfinkterlerin kontrolü kaybolmaz ancak interkostal kasların tutulumu ile çiğneme ve yutma fonksiyonu da etkilenir³⁹.

18 yaşından sonra, DMD'li hemen herkesin kardiyomiyopati geliştirme riski yüksektir. Solunum problemleri ve kötüleşen kardiyomiyopati, üçüncü dekattaki mortalitenin en önemli nedenlerindedir.

Solunum sisteminin tutulumu ile akciğer kapasitesi azalır ve sık akciğer enfeksiyonları meydana gelir. On iki yaşından sonra akciğerin vital kapasitesi her sene %4-8 oranında azalır. Düzensiz solunum uykuda belirginleşir ve obstrüktif uyku apnesi oluşur⁴².

Hastaların %50 sinde konuşmada gecikme görülür. Ek olarak hastaların %30'unda entellektüel gelişim geriliği, otizm spektrum bozukluğu ve dikkat eksikliği

bozukluğu gibi komorbiditeler bulunur ⁴³. Hem BMD hem DMD hastalarında entelektüel becerilerin etkilenmesi ile hastaların yaklaşık olarak %30'unun zeka puanı (IQ) 70'den düşük saptanır ⁴⁴.

Progresif iskelet ve kalp kası dejenerasyonundan farklı olarak, DMD'de beyin tutulumu ilerleyici değildir. İskelet kası sadece bir distrofin izoformu üretmesine rağmen, beyinde birden çok distrofin izoformları vardır. DMD genindeki mutasyonunun yeri, kaç beyin distrofin izoformunun etkilendiğini belirler ve gözlemlenen beyin tutulumundaki değişkenlik için bir açıklama sağlar ⁴⁵.

Doğal seyir çalışmaları, DMD'deki ilerlemenin lineer olmadığını ortaya koymaktadır ve hastalar arasında bir senede meydana gelen progresyonda büyük bir değişkenlik olduğu gösterilmiştir ⁴⁶. Hastaların yönetiminde multidisipliner yaklaşım uygulanması, solunum ve kardiyak yönetim standartları ve kortikosteroidlerin kullanımı ile birlikte yürüme artık ortalama 13-14 yaşına kadar sürdürülmekte ve ortalama sağlıklı yaşam yaşı yirmili yaşların sonlarına yükselmiştir ⁴⁷.

2.2.5. Laboratuvar Bulguları

2.2.5.1. Kreatin Kinaz (CK):

DMD'li hastalarda en önemli tarama testi serum CK ölçümüdür. Serum CK, klinik bulguların gelişmesinden önce yükselir. Serum CK seviyeleri 2 yaşına kadar, normalin üst sınırının en az 10-20 katı (tipik olarak 50-200 kat) kadar yükselmiştir ve genellikle 10.000-30.000 IU/L'dir. Yenidoğan döneminde bile hastaların serum CK değerleri dikkate değerdir ⁴⁸. Distrofik kas liflerinin ilerleyici yıkımı ile artan serum CK konsantrasyonundaki yükseklik ilerleyen yaşla birlikte giderek azalır ⁴⁹.

Asemptomatik taşıyıcıların % 80'inde de yüksek CK seviyeleri olabilir ve en yüksek seviyeler 8 ila 12 yaşları arasında görülür ¹⁰.

Yaşamın ilk üç yılında DMD'den şüphelenilen bir çocukta normalin 10 katı veya daha az serum CK saptanırsa DMD'den farklı bir tanı düşünülmelidir. DMD de görülen kas yıkımına bağlı olarak alanin transaminaz, aspartat transaminaz ve laktat dehidrojenaz gibi kas enzimleri seviyeleri de benzer şekilde yükselir ⁵⁰.

Tablo 2: Distrofinopati tiplerine göre CK yükseklikleri

Fenotip	Serum Kreatin Kinaz
DMD	>10x normal
BMD	>5x normal
DMD ilişkili Dilate Kardiyomiyopati	Artmış

2.2.5.2. Elektromiyografi (EMG)

Elektromiyografi, hem DMD hem de BMD'de esas olarak küçük polifazik potansiyellerden oluşan miyopatik değişiklikleri gösterir. Ancak elektromiyografi günümüzde, DMD ve BMD tanısında neredeyse hiç kullanılmamaktadır ⁵¹.

2.2.5.3. Kas Biyopsisi

Genetik testler kullanılmadan önce, kas biyopsisi ve distrofin analizi DMD ve ilişkili kas hastalıklarının tanısının konulması için çok önemli idi. Nadir de olsa mutasyonu saptanamayan hastalarda; kas biyopsisi distrofin analizi yapılması DMD ve BMD'nin klinik tanısını doğrulamada hala etkilidir. Ayrıca genetik test sonucunda muhtemel patojenik veya klinik önemi belirsiz bir mutasyon saptandığında varyantı doğrulamak için kas biyopsisi yapılabilir ⁵².

Kas biyopsisi örneği üzerinde Western Blot inceleme yapılarak hastalığın ciddiyeti ortaya konulabilir. Distrofin molekülünün kantitatif analizi ile DMD'de hastalık şiddetini belirlenebilirken, distrofinin kalitatif değişiklikleri BMD'nin klinik ekspresyonunda rol oynar. Eğer Western Blot' da görülen distrofin miktarı normal miktarın % 5'inden az ise DMD, protein boyutundan bağımsız olarak distrofin miktarı normalin % 5-20 aralığında ise ara grup (hafif DMD veya şiddetli BMD) olarak değerlendirilir. % 20'den fazla ancak büyüklüğü ve dağılımı azalmış ise BMD tanısına

yaklaştırır. Miktar olarak % 20 ile 50 aralığında ancak distrofinin moleküler ağırlığı normal olanlar veya miktarı yüzde 20 ila 100 aralığında ancak anormal moleküler ağırlıkta distrofin gözlemlenenler hafif ila orta derecede BMD olarak değerlendirilebilir⁵³. DMD'li hastalarda genetik mutasyon sonucu okuma çerçevesi bozulduğundan tam veya tama yakın oranda distrofin yokluğu görülür⁵⁴. Mutasyon negatif hastalarda kas biyopsisinde eğer distrofin proteinlerinin miktarı ve boyutu normal ise DMD veya BMD tanısı dışlanabilir.

Kas histolojisinde ise tanı için özgül olmamakla birlikte dejenerasyon, rejenerasyon, izole edilmiş "opak" hipertrofik lifler ve kas dokusunun yağ ve bağ dokusu ile önemli ölçüde yer değiştirmiş olması izlenir⁵⁵.

2.2.5.4. Genetik İncelemeler

Serum CK düzeyi yüksek saptanan ve kliniği DMD veya BMD'yi düşündüren hastalarda moleküler genetik testlerin yapılma endikasyonu vardır. Bu sayede DMD geninde hastalığa neden olan varyant tespit edilir ve tanı konulur.

DMD'ye neden olan mutasyonların içinde delesyon ve duplikasyonların yüksek sıklığı (%70-80) göz önüne alındığında, öncelikle 'büyük' delesyon ve duplikasyon için genetik testlerin istenmesi ve eğer sonuç negatifse, nokta mutasyon ve mikro delesyonları ve duplikasyonları tespit edebilecek yeni nesil ekzon veya genom dizi analizleri (WES/WGS) ile devam edilmesi önerilir.

Multipleks ligasyona bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA), DMD geninin delesyonlarının ve duplikasyonlarının tespiti için ana tekniklerden biridir. Diğer yöntemler arasında DMD geni ekzon delesyon ve duplikasyonlarını tespit etmek için tasarlanmış olan kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu/Polymerase Chain Reaction (PCR) ve kromozomal mikroarray bulunur. Ancak mikroarray duyarlılığı tüm ekzon düzeyinde DMD delesyonlarını ve duplikasyonlarını tespit etmek için yeterli değildir ve distrofinopatiler için birincil test olarak önerilmemektedir⁵⁶.

DMD ve BMD mutasyonlarının yaklaşık yüzde 20 ila yüzde 30'u küçük delesyonlar veya duplikasyonlar, tek bazlı değişiklikler ve ekleme bölgesi mutasyonlarıdır. Bu varyantlar yeni nesil dizileme ile tespit edilebilir. Ayrıca kas biyopsisine dayalı bir yaklaşımla, mutasyon tespit sıklığı; tamamlayıcı DNA (cDNA) dizilimi ile birlikte uygulanan protein ve RNA bazlı analizler ile yaklaşık % 100'e çıkarılmıştır⁵⁷. Kas RNA'sının transkriptom dizilimi analizi ile birlikte standart tanısal genetik testler tarafından kaçırılan varyantların tespiti ve yorumlanması geliştirilmektedir⁵².

Tablo 3: Duchenne musküler distrofisinde kullanılan moleküler genetik testler

<u>Testin metodu</u>	<u>Tespit edilen mutasyon</u>	<u>Test yöntemine göre mutasyon tespit oranı</u>	
		Erkek Hasta	Taşıyıcılar
Delesyon/Duplikasyon analizi	Tüm DMD geninde bir veya daha fazla ekzonda delesyon	~%50-65	~%50-65
	Bir veya daha fazla ekzonda duplikasyon	~%5-10	~%5-10
Sekans analizleri	Nokta mutasyonlar	~%20-35	~%25-35

Ailede X'e bağlı distrofinopati öyküsü olan tipik DMD veya BMD vakalarında, ailesel mutasyon zaten tanımlanmışsa, moleküler tanı basittir. Çünkü ailesel mutasyon için hedeflenen genetik testler klinik tanıyı doğrulamak için önerilebilmektedir. Ayrıca index vakadaki klinik seyir genellikle diğer aile üyeleri için hastalığın şiddetini öngörülmesini sağlamaktadır.

2.2.6. Tanı

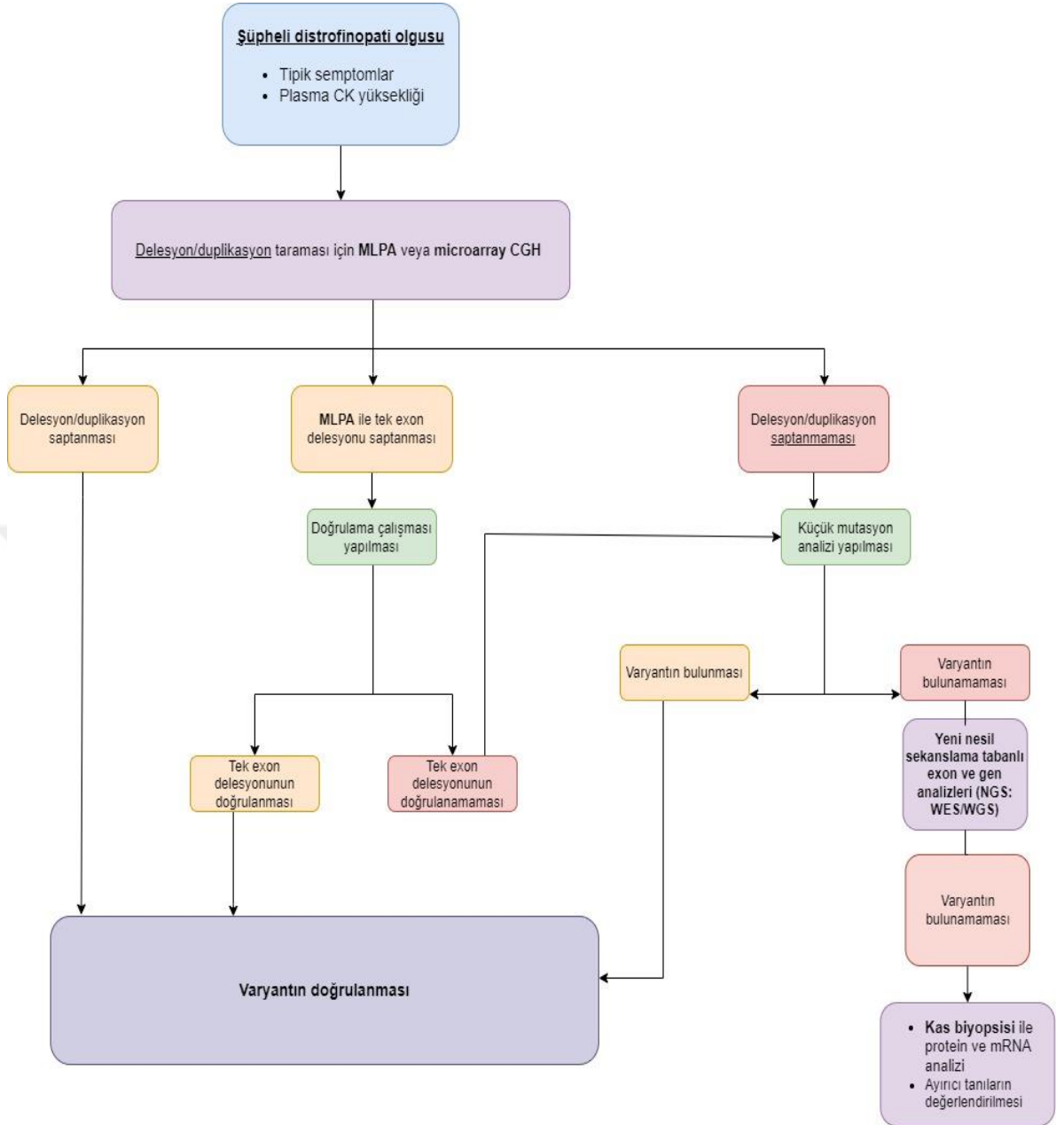
Motor beceri kilometre taşlarında gecikme, kas güçsüzlüğü olan ve fizik muayenesinde baldırda hipertrofi ile Gowers işareti olan erkek çocuklarda DMD'den şüphelenilmelidir. Ayrıca vakaların %30 unda konuşmada gecikme olduğu için konuşamama şikayeti ile başvuran hastalarda da DMD taraması planlanmalıdır ⁴³.

Hastadaki artan kas yıkımının bir sonucu olarak CK, AST ve ALT değerlerinde yükselme görülmektedir. AST ve ALT düzeyleri, DMD şüphesi olan hastaların standart tanısız çalışmasının bir parçası olarak değerlendirilmemektedir. Çünkü CK seviyeleri kas hasarının daha özgül bir belirteçidir ⁵⁸. Ayrıca genetik doğrulama, kılavuzlarda belirtildiği gibi DMD tanısı için çok önemlidir.

Moleküler genetik test yaklaşımları; tek gen testi, çok genli bir panelin kullanımı gibi basitten karmaşığa doğru ilerleyebilir. DMD hastalarının %70'inde distrofin geninde tek veya multi ekzon duplikasyonları veya delesyonları mevcuttur. Bu sebeple Multipleks ligasyona bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) veya array karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (aCGH) yöntemleri ile *distrofin* geninde delesyon veya duplikasyon araması yapılmalıdır ^{56,59}.

MLPA veya aCGH ile bir delesyon veya duplikasyon saptanarak mutasyonunun tanımlanması, mutasyonun okuma çerçevesini bozup bozmayacağını gösterebilir.

DMD'ye neden olan mutasyonların %25-30'unu nokta mutasyonları, küçük delesyon duplikasyon ve insersiyonlar oluşturmaktadır. Eğer delesyon ve duplikasyon testleri negatif ise yeni nesil dizileme(NGS) yapılmalıdır ⁶⁰.



Şekil 6: DMD’de tanısal yaklaşım

Moleküler genetik testlerdeki son gelişmeler, özellikle de yeni nesil dizileme teknolojisi, kas distrofilerinin tanısında devrim yaratmıştır. Eğer genetik testler ile DMD’deki patojenik varyant ortaya konulamamışsa, etkilenmiş bireylerin iskelet kası biyopsileri Western Blot ve immunohistokimyasal çalışmalar ile incelenmelidir.

Hastalığın erken dönemlerinde kas histolojisinde; lif boyutlarında varyasyon, nekroz ve rejenerasyon odakları, hyalinizasyon, enflamatuar değişiklikler gibi hastalığa

özgül olmayan distrofik değişiklikler gösterilebilir. İlerleyen dönemlerde ise kasta yağ ve bağ dokusunun birikimi gözlemlenmektedir ⁶¹.

Bu testler ile DMD tanısı almış bireylerin ailesindeki kadınların genetik danışmanlık olarak taşıyıcılık durumunun belirlenmesi önerilmektedir ⁴⁸. Bu kadınlar klasik bir distrofinopati ile uyumlu bir vaka veya asemptomatik taşıyıcı olabilirler. Taşıyıcılar bu X'e bağlı bozukluk için heterozigotlardır ve daha sonra bozuklukla ilgili klinik bulgular gelişebilir. Tanı alan DMD taşıyıcıları çocuk sahibi olmadan önce genetik danışma alması ve kardiyak değerlendirme yapılması önerilmektedir. Semptomatik heterozigot kadınlar, ideal olarak gebe kalmadan önce veya gebelik tanınır tanınmaz dilate kardiyomyopati için kardiyak değerlendirmeye tabi tutulmalıdır.

DMD için yenidoğan taramaları 1970'lerin ortalarından beri tartışılmaktadır ⁶². Alınan tarama kanında yüksek CK seviyesi saptanırsa DMD için genetik tarama yapılması önerilmektedir. Ancak ülkemizde ve dünyada DMD şu anda zorunlu yenidoğan taramasının bir parçası değildir. Bununla birlikte, DMD için geliştirilen ilaçlara bulgular ortaya çıkmadan önce başlanırsa başarı oranının yüksek olmasından dolayı, yenidoğan taramasına olan ilgi yeniden canlanmıştır ve bu hususta yapılan çalışmalar sürmektedir ⁶³.

2.2.7. Tedavi seçenekleri ve Hastalığın yönetimi

X'e bağlı resesif olarak kalıtılan distrofinopatiler birbirinden farklı klinik özelliklere sahiptir. DMD en şiddetli klinik bulgularla ilişkiliyken BMD, DMD'ye göre daha hafif bir klinik seyre sahiptir.

Distrofinopati teşhisi konan bir bireyde hastalığın ciddiyetini belirlemek için, öncelikle şu değerlendirmeler önerilmektedir:

- Gelişim değerlendirmesi.
- Fizik tedavi ihtiyacının belirlenmesi.
- Teşhis sırasında veya altı yaşına kadar elektrokardiyografi(EKG), ekokardiyografi(EKO) ve/veya MRI ile kardiyomyopati değerlendirmesi ⁶⁴.
- Bir genetik uzmana yönlendirilerek genetik danışma alınması.

Son 30 yıldaki terapötik alandaki büyük ilerlemelere rağmen, DMD için halen kesin bir tedavi yoktur. Bununla birlikte, bulguları hafifletmeyi hedefleyen tıbbi, cerrahi ve rehabilitasyon alanındaki multidisipliner yaklaşım, hastalığın doğal seyrini değiştirerek hayatta kalmayı uzatıp yaşam kalitesini arttırabileceği düşünülmektedir^{65,66}. DMD ilk olarak kalp ve iskelet kaslarını etkilese de, kas güçsüzlüğünün solunum sıkıntısı ve obezite gibi çok sayıda kas dışı ikincil sonuçları da vardır. Tüm bu sonuçlar sebebiyle hastalığın farklı evreleri boyunca multidisipliner ve hasta merkezli bir yaklaşım gerekmektedir. DMD'li hastaların tanı ve yönetiminde görevli uzman hekimlerden oluşan çekirdek bir ekibe ek olarak, hemşireler, fizyoterapistler, psikologlar, konuşma terapistleri ve diyetisyenler hastalar için bulguların önlenmesinde ve yönetiminde kilit rol oynamaktadır.

2.2.7.1. Solunum Sistemi yönetimi

DMD'li hastalarda görülen solunum komplikasyonları arasında solunum kaslarının yorgunluğu, atelettazi, sekresyonların artması ile bronşların tıkanması, zatürre ve solunum yetmezliği bulunur³. Bu nedenle solunum yönetiminin hastanın primer doktoru ve bir pulmonolog tarafından yapılması DMD hastalarının bakımında kritik olarak önemlidir.

Yıllık vital kapasitenin izlenmesi hasta beş ila altı yaşlarındayken başlamalı ve çocuğun yürümeyi bıraktığı döneme kadar devam edilmelidir. Yürüme kaybı yaşandıktan sonra ise izlem en az altı ayda bir olacak şekilde sıklaştırılmalı ve aşağıdaki parametreleri içermelidir:

- ✓ Otururken vital kapasite
- ✓ Maksimum ekspiratuar basınç
- ✓ Maksimum inspiratuar basınç
- ✓ Nabız oksimetresi ile kanın oksijen doygunluğu (SpO2) ölçümü
- ✓ Kandaki end-tidal veya transkutanöz kısmi karbondioksit basıncı ölçümü

Ek olarak hipoventilasyonu olanlar tespit edildiğinde mekanik ventilasyon yoluyla solunum desteğinin sağlanmalıdır⁶⁷. Hastada; sabah baş ağrısı, yorgunluk, anoreksiya ve sık gece uyanmaları gibi gece hipoventilasyon olduğuna dair belirtiler varsa bu sorunu tespit etmek için uyku çalışmaları yapılmalıdır. Aşırı kilo alımı olan hastalar

için de uyku apnesini dışlamak için herhangi bir aşamada kapnografi ile uyku çalışması yapılmalıdır ³.

DMD için sağaltımı arttıran temel solunum tedavileri akciğer hacmi takibi ve akciğer kapasitenin devamlılığı için yapılacak müdahaleler, yardımcı öksürük, gece yardımcı ventilasyon ve ardından gündüz ventilasyonudur. Vital kapasite tahmin edilenin % 60'ının altına indiğinde, akciğer hacmini desteklemek için, günde bir veya iki kez kendiliğinden şişirilen manuel ventilasyon torbası veya mekanik insuflatör-eksuflatör cihazı(MIE) kullanılması önerilmektedir. Vital kapasite tahmin edilenin %50'sinin altında, pik öksürük akımı(PCF) 270 L\dak'dan az veya maksimum ekspiratuar basınç 60 cm H₂O altında olduğunda manuel ve mekanik yardımcı öksürük destek cihazları kullanılmalıdır. Vital kapasite tahmin edilenin %50'sinin altında olduğunda ve maksimum inspiratuar basınç 60 cm H₂O altında veya SpO₂<%95 veya pCO₂ >45 mmHg olduğunda; noninvaziv mekanik ventilatör ile gece ventilasyon desteği önerilir. Çoğu durumda, bu müdahalelere duyulan ihtiyaç, yürüme kaybından sonra artmaktadır ^{68, 69}.

Trakeostomi ile ilgili verilen karar esas olarak bireysel tercihlere ve klinik seyre bağlıdır. Gözlemsel kanıtlar, noninvaziv ventilasyonun kullanımının trakeostomi ihtiyacını ortadan kaldırabileceğini düşündürmektedir. Ancak trakeostomi endikasyonları arasında hasta tercihi, noninvaziv ventilasyonun başarılı bir şekilde kullanılamaması veya düzgün kullanımına rağmen kritik bir hastalık sırasında üç başarısız ekstübasyon girişimi veya bulber kas güçsüzlüğü nedeniyle akciğer sekresyonlarının artması ve aspirasyonunu önlemedeki başarısızlık sayılabilir ³.

Solunum yolu enfeksiyonları sırasında hastanın; takip eden primer doktoru ve pulmonolog tarafından değerlendirilip gerekli durumlarda antibiyoterapi başlanması ve bir ev pulse-oksümetresinin kullanılması önerilir. SpO₂ <%95 olduğunda yardımcı öksürük destek cihazlarının frekansı arttırılmalıdır ⁶⁹.

Tüm hastalar olası enfeksiyonların önüne geçebilmek için yıllık olarak inaktive influenza aşısı ve pnömokok aşıları ile aşılanmalıdır ³.

2.2.7.2. Kardiyak Yönetim

DMD'li hastalarda erken dönemde kardiyak inceleme, yaşam kalitesini artırmak ve sağkalımı en üst düzeye çıkarmak için son derece önemlidir. DMD hastası ilk tanı aldığı anda bir kardiyoloğa konsülte edilerek, elektrokardiyogram (EKG), ekokardiyografi(EKO) veya kardiyak manyetik rezonans görüntüleme(MRG) ile kardiyak fonksiyonun temel bir değerlendirmesi önerilmektedir.

Kardiyak muayene, asemptomatik bireyler için yılda en az bir kez yapılmalıdır. İzleme sıklığı kalp yetmezliği bulgularının başlaması veya kardiyak görüntüleme miyokard fibrozisi, sol ventrikül büyümesi veya sol ventrikül disfonksiyonu gibi bulguların ortaya çıkmasıyla arttırılmalıdır³.

Kardiyak değerlendirmede kullanılacak non-invaziv görüntüleme tekniği kardiyolog tarafından seçilmelidir. EKO, skolyoz derecesinin artması sebebiyle değerlendirmeyi etkileyeceğinden yaklaşık 15 yaşına kadar non-invaziv görüntüleme için tercih edilebilmektedir. Kardiyak MRG 'de non-invaziv görüntüleme yöntemlerinden biridir. Ancak küçük çocuklar için sedasyon ihtiyacının olmasının faydasını sınırlayabileceği kabul edilmektedir. Kılavuzlar sedasyon ihtiyacı nedeni ile 6 ile 7 yaşına kadar EKO, daha büyük çocuklar için kardiyak MRG'yi önermektedir⁷⁰.

DMD'de kardiyak tedaviye başlamak için en uygun zaman bilinmemektedir, ancak çoğu kardiyolog sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %55'in altına düştüğünde tedaviye başlamayı tercih etmektedir. Genellikle tedaviye bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEi) ve/veya beta bloker ile başlanmaktadır. Kombinasyon kullanıldığında sol ventrikül fonksiyonu başlangıçta iyileşiyor gibi görünmekle birlikte ACE inhibitörlerinin tek başına kullanımı da benzer sonuçlara sebep olmaktadır⁷¹. Losartan gibi anjiyotensin II-reseptör blokerleri (ARB) benzer şekilde etkilidir ve ACE inhibitörlerinin tolere edilemediği durumlarda kullanılabilir⁷².

Kalp yetmezliği olan çocuklar için diüretikler ve digoksin gibi ajanlarla tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır⁷³.

Kardiyak transplantasyon ise şiddetli dilate kardiyomiyopatisi olan ve iskelet kası hastalığının bulguları daha sınırlı olan BMD'li hastalarda bir seçenektir⁷⁴.

Heterozigot DMD varyantına sahip olan kadınların optimal kardiyak bakımı için deneyimli bir kardiyak uzman tarafından değerlendirilmesini önerilmektedir. İlk değerlendirme geç ergenlik döneminde veya kardiyak belirti ve bulguların ortaya çıkmasıyla gerçekleşmelidir. Asemptomatik kadın taşıyıcılar için kardiyak değerlendirme ve kardiyak MRI her üç ila beş yılda bir tekrarlanmalıdır. Semptomatik taşıyıcıların değerlendirilme sıklığı artırılmalıdır ve distrofinopatili erkeklerinkine benzer şekilde tedavi edilmelidir ⁷⁰.

2.2.7.3. Ortopedik Yönetim

Ortopedik tedavinin amacı; zayıflayan kas fonksiyonunu optimize etmek, korumak ve kontraktür, skolyoz gibi ciddi deformiteleri önlemektir. Hastalar hareketliliklerini arttırmak ve kontraktür risklerini önlemek için mutlaka fizik tedaviye yönlendirilmelidir. Aşil tendonunun, iliotibial bantların ve kalça fleksörlerinin kontraktürlerini engellemek için haftada en az dört kez kalça, diz ve ayak bileklerine pasif germe egzersizleri yapılmalıdır. Hastalığın ileri dönemlerinde bilek, el ve boyuna da germe hareketleri yaptırılması gerekebilir ^{36, 41}.

Plastikten yapılmış hafif yapıdaki ayak ortezleri, uyku sırasında ayağın plantar fleksiyonda kalmasını engellediği için önerilmektedir. İlerleyen dönemde daha uzun bacak destekleri kullanılıp ayakta durma ve yürümeye destek olunabilir. Hastaların yürüme ve ayakta durma süresi ne kadar uzatılırsa skolyoz o kadar uzun vadede gelişmektedir ^{40, 48}.

Yürümeyen hastalarda konforu artırmak ve alt ekstremitelerdeki kontraktürleri ve skolyozu önlemek için uygun oturma duruşu sağlanmalı ve tekerlekli sandalyeler çocuğun yaşı ve kilosuna uygun olacak şekilde temin edilmelidir. Ayrıca üst ekstremitelerde ve ellerde ince motor aktiviteleri bozabilecek kontraktürlerin önlenmesine de dikkat edilmelidir. Bilek ve parmak fleksörlerinin/ekstansörlerinin gerilmesi için kullanılacak bilek ve el atelleri yürüme bırakıldıktan sonra yardımcı olabilir. Ayrıca glukokortikoid tedavisinin DMD'li hastalarda cerrahi gerektiren şiddetli skolyoz oluşumunu azalttığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir ⁷⁵.

Skolyozu değerlendirmek için omurganın incelemesi yürüyen hastalarda her yıl ve yürümeyen hastalarda altı ayda bir yapılmalıdır. Muayene esnasında inspeksiyonla

omurgada tespit edilen bir eğrilik varsa omurga radyografisi istenmelidir. Omurgasında 20 derece üzerinde eğrilik olan hastalar bir ortopediste yönlendirilmelidir. Ortopedik girişimler ve cerrahi prosedürler için endikasyonlar; fizyoterapistler, ergoterapistler ve ortopedistlerden oluşan multidisipliner ekip ile değerlendirilmeli ve planlanmalıdır ⁷⁶.

Yürüyen veya yürümeyen bütün DMD'li hastalara; kas atrofisi, hareketsizlik, aşırı kilo alımı ve sosyal izolasyonu önlemek amacıyla düzenli, ağır olmayan egzersizler yaptırılmalıdır. Önerilen egzersizler arasında yüzme ve bisiklete binme en etkili olanlardandır. Düşük dirençli kuvvet antrenmanları ek faydalar sağlayabilir. Bununla birlikte, hastalar egzersiz sonrası ilk 24 saatte ciddi kas ağrısı veya miyoglobüri geliştirse egzersiz yoğunluğu azaltılmalıdır.

Distrofinopatilerde hassas kaslar üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle aşırı efordan veya yüksek dirençli kuvvet antrenmanlarından kaçınılmalıdır ⁷⁷.

2.2.7.4. Endokrin Yönetimi

DMD hastalarında endokrinolojik yönetimde bozulmuş büyüme, kemik sağlığı, glikoz ve yağ metabolizması ile ergenlik takip edilmelidir. Hastaların glukokortikoid kullanımı ile bu bulgular şiddetleneceği için ciddiyetle takip edilmelidir.

Ayakta boy ölçümü ve ayakta durmadan yapılan ölçümler (örneğin; kol çevresi, ulna uzunluğu, tibia uzunluğu, diz yüksekliği) her altı ayda bir ölçülmelidir. Ayakta durmadan yapılan ölçümler, yürüme bırakıldıktan sonra büyüme değerlendirmesine olanak sağlamaktadır. Hastalarda büyüme değerlendirilirken boy uzunluğunda persentil kaybı, 4 cm altındaki yıllık uzama hızı veya 3 persentilden daha düşük olan boy tespit edilirse bir endokrinoloğa konsülte edilmelidir ⁷⁸.

DMD'li çocuklar vertebral kompresyon kırıkları açısından takip altında tutulmalıdır. Glukokortikoid kullanan hastalar için lateral torakolumbar omurga radyografisi her bir ila iki yılda bir ve glukokortikoid kullanmayan hastalar için her iki ila üç yılda bir çekilmelidir. Vertebral veya uzun kemik kırıkları birinci basamak tedavi olarak kabul edilen intravenöz bifosfonat tedavisi için endikasyondur ³.

Eksojen glukokortikoidlerin kullanımı hipotalamo-hipofizier-adrenal aksı baskılamaktadır. Kronik glukokortikoid kullanan hastalarda glukokortikoidlerin aniden kesilmesi hayatı tehdit eden adrenal yetmezlik bulgularına neden olabilir. Bu nedenle

yorgunluk, miyalji, artralji, hipoglisemi gibi adrenal kriz bulguları hasta çocukların ailelerine mutlaka öğretilmelidir ³⁶.

2.2.7.5. Gastrointestinal Sistem ve Beslenme Yönetimi

DMD'li çocuklar; hem hastalığın kendisine hem de kronik steroid kullanımına bağlı olarak; beslenme dengesizlikleri, kilo alımı veya kaybı, düşük kemik yoğunluğu, yutma disfonksiyonu ve mandibuler kontraktür gibi gastrointestinal veya nütrisyonel komplikasyonlar ile karşı karşıyadır ⁷⁹.

Aşırı kilo riskini en aza indirmek için sağlıklı beslenme alışkanlıklarına, yağ ve rafine şeker tüketiminin azaltılmasına odaklanılması gerekmektedir.

Beslenme dengesizlikleri; solunum, iskelet kası ve kardiyak sistemi olumsuz etkileyebilir. Obezite veya malnutrasyon açısından dikkatli olunmalı ve hastaların günlük aldığı kalori hesaplanmalıdır. DMD'li hastalarda fiziksel aktivitedeki düşüşe uygun kalori alımı ile ilgili diyet tavsiyeleri verilmeli ve sıklıkla kortikosteroid tedavisi ile ilişkili iştah artışı ele alınmalıdır³⁶. Ciddi kilo alımı veya kaybının gözlemlendiği dönemlerde hasta bir diyetisyen veya beslenme uzmanına yönlendirilmelidir. Aşırı kilolu olma riski taşıyan çocuklar için fizyoterapistler tarafından güvenli egzersiz programları planlanmalıdır.

Hastaların özellikle kalsiyum ve D vitamini alımı yeterli olmalıdır. Önerilen günlük kalsiyum alımları 500 ile 1000mg/gündür. Kan serumunda 25-hidroksivitamin D düzeyi 30 ng/mL üzerinde tutulmalıdır ⁸⁰. Hastalar öncelikle diyet ile yeterli kalsiyum ve D vitamini alımına teşvik edilmeli. Takiplerinde kalsiyum ve D vitamini düzeyi düşük saptanan çocukların yaş grubuna uygun olarak takviye alması önerilmelidir.

DMD'li hastalarda viseral düz kasların etkilenmesine bağlı olarak kabızlık, gastroözofageal reflü (GÖR) ve gastrointestinal motilite bozuklukları sık görülmekte ve hastalığın son dönemlerinde komplikasyonların ilerlemesi sebebiyle ileri müdahaleler gerekebilmektedir. Bu durumda hasta mutlaka bir gastroenterolog tarafından değerlendirilmelidir.

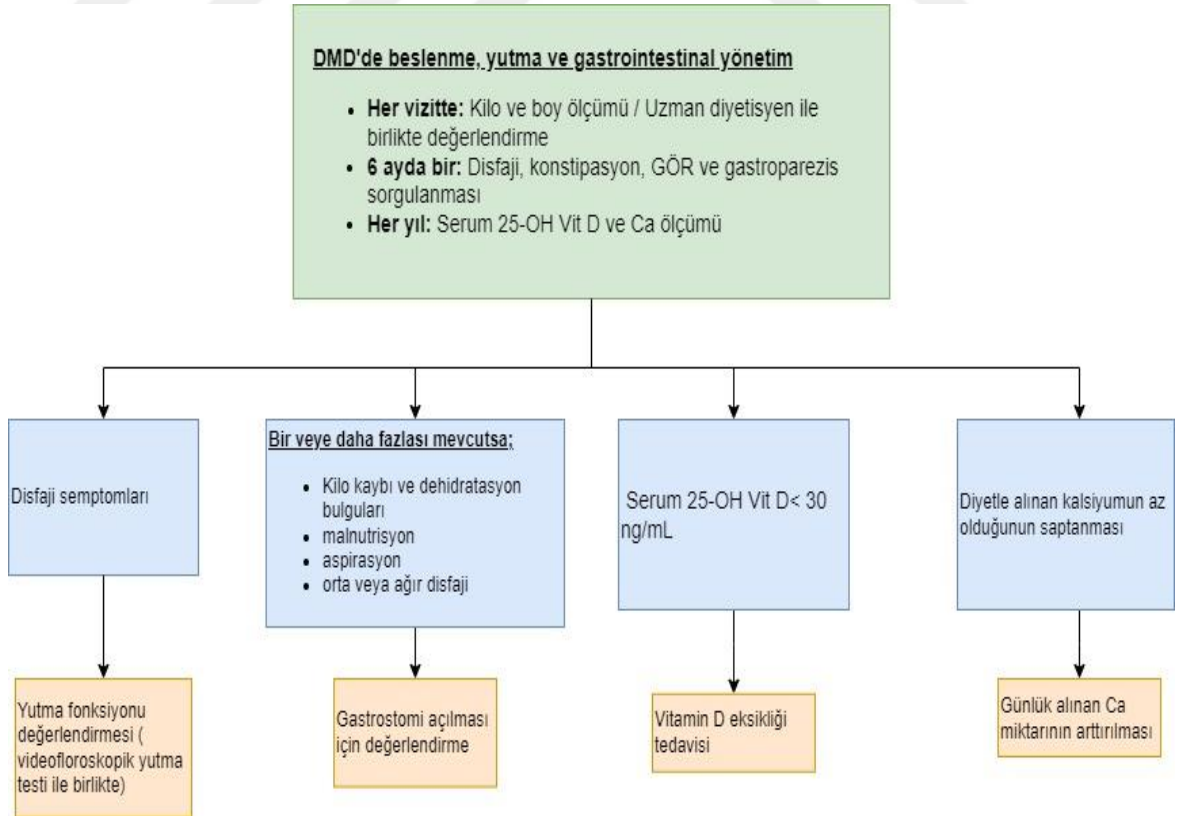
Hastaların beslenmesinde yaşanan zorluğun ve yutma konusunda yardım ihtiyacının arttığı tespit edildiğinde gastrotomi açılması önerilmektedir. Gastrotomi

endikasyonları, oral kalori alımının iyileştirilememesi, malnütrisyon, orta veya şiddetli disfaji tanısı ve yeterli hidrasyonun sağlanamamasıdır ⁸¹.

Yutma disfonksiyonu (disfaji), DMD'li hastalarda yaygındır ve sıklıkla ilerleyicidir. Hastalardaki disfajinin değerlendirilmesi için sıvıların ve katı maddelerin yutulmasında yaşanan zorluk, yiyeceklerin boğazda takılma hissi, istemsiz kilo kaybı, sık alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmesi ortalama bir yemek yemek için gereken sürenin artması ve yemenin yaşam kalitesine etkisi sorgulanmalıdır. Hastaya gerekirse video floroskopi ile ileri değerlendirme yapılarak değerlendirilmelidir. ⁸².

Kabızlık ve gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) DMD'nin çok sık görülen bulgularındandır. Kabızlık için risk faktörleri arasında; azalmış kolon geçiş süresi, mobilitede azalma, karın kaslarının zayıflığı ve dehidratasyon sayılabilir. Polietilen glikol veya laktuloz gibi ozmotik laksatiflerle tedavi gerekebilir. Retrograd lavmanlar da yararlı olabilir. GÖRH'nin tedavisi, histamin 2 reseptör antagonistleri (ranitidin gibi) veya proton pompası inhibitörleri (lansoprazol veya omeprazol gibi) kullanılarak gastrik asit baskılanmasından oluşur.

Şekil 7: DMD’de Gastrointestinal sistem, yutma ve beslenme değerlendirmesi



2.2.7.6. Glukokortikoid Tedavisi

DMD'li çocukların motor gelişimleri plato çizmeye veya azalmaya başladığı zaman glukokortikoidlerden prednizon veya deflazacort kullanımı önerilmektedir ⁸³. Steroid tedavisi ile motor ve pulmoner fonksiyonun iyileştirilmesi, skolyoz riskinin azaltılması ve yürüme kaybını geciktirmek amaçlanmaktadır. DMD'li hastalarda glukokortikoidlerin etki mekanizması açık olmamakla birlikte bazı veriler sağkalımı arttırdığını ve kardiyomyopatinin başlangıcını geciktirdiğini göstermektedir ⁸⁴. Glukokortikosteroidlerin; insülin benzeri büyüme faktörlerini uyarması, sitokin üretimini azaltması, lenfosit reaksiyonunu azaltması, miyoblast proliferasyonunu arttırması yoluyla DMD'li hastalarda inflamasyonu azalttığı ve bu sayede kas gücünü arttırdığı öne sürülmüştür ⁸⁵.

Steroidleri başlatma yaşı hastaların bulgularına göre değiştirmektedir ve genellikle 4-5 yaş civarındadır. Ancak steroidlerin kemik gelişimi üzerine olan yan etkilerinden dolayı hasta 2 yaşına gelmeden önce başlanmamalıdır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile günlük deflazacort ile günlük prednizolon karşılaştırılmış ve yürüme kaybını geciktirmede ve sağkalımı arttırmada deflazacortun prednizolona göre daha üstün olduğu bildirilmiştir ⁸⁶. Bununla birlikte başka bir çalışmada günlük prednizolon ile tedavi edilen kohortta yürümenin kaybında benzer bir gecikme bildirilmiştir. Ayrıca prednizonun daha sık artan kilo alımı ilişkisi olduğu ortaya konmuşken ve deflazacort'un katarakt ile ilişkili olduğu raporlanmıştır ⁸⁷.

DMD tedavisi için tüm dünyada kullanılan prednizon dozu günde 0.75 mg/kg ve günde maksimum 40 mg'dır ³⁶. Ancak DMD tanısı almış Türk çocuklarında bu kadar yüksek dozlarda steroidlerin kilo artımı gibi yan etkiler çok daha hızlı bir şekilde ortaya çıktığı için ülkemizde tercih edilen doz 0.3-0.35mg/kg'dır.

Deflazacort ise genellikle günde 0.9 mg/kg olacak şekilde reçete edilir. Deflazacort, prednizonun bir oksazolin türevidir ve prednizon deflazacort ile karşılaştırıldığında göreceli gücü 1:1.3'tür. Bu nedenle, 1.3 mg deflazacort yaklaşık 1.0 mg prednizona eşdeğerdir ⁸⁸.

2.2.7.7. DMD’de Yenilikçi Tedaviler

Distrofin geni ve proteininin yapısının ortaya konmasıyla birlikte birlikte DMD tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalar hız kazanmıştır. Araştırmalar, yeni tedavi stratejileri, klinik deneyler ve düzenleyici ilaç onayları alanına taşınmıştır. DMD’li hastalarda kısmen fonksiyonel kas distrofinini restore etmeyi amaçlayan terapötik yaklaşımlar ortaya konmuştur.

Ekzon atlama tedavisi, DMD ve BMD mutasyonları arasındaki farka dayanmaktadır. Amaç, DMD hastalarının BMD benzeri bir protein yapmalarına izin vermek için okuma çerçevesini eski haline getirmektir. Bu, antisens oligonükleotitler (ASO), küçük modifiye DNA veya RNA parçaları ile spesifik olarak bir hedef ekzona hibridize olan ve söz konusu ekzonu ekleme makinesinden saklayarak başarılıdır ⁸⁹.

ASO’lar; farklı mekanizmalar yoluyla RNA fonksiyonlarını bağlamak ve modüle etmek için tasarlanmıştır. ASO’lar, mRNA pre-mRNA’nın ribonükleaz H aracılı bozunumu, doğrudan blokaj ve pre-mRNA üzerinde ekleme bölgesine bağlanması yoluyla yada ekzon içeriği modülasyonu dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla mRNA ekspresyonunu değiştirebilir. Oligonükleotid ilaçlar, distrofin pre-mRNA’sına bağlanır. Böylece gen daha sonra olgun mRNA’dan çevrildiğinde, "atlanır" ve bozulmuş okuma çerçevesini düzeltilmiş olur. Bu, dahili olarak silinmiş, ancak büyük ölçüde fonksiyonel bir distrofin proteininin üretilmesine izin verir ⁹⁰.

Antisens terapötiklerinde kullanılan ASO’lar, metabolik stabilitelerini, bağlanma özgünlüklerini ve afinitelerini geliştirmek için farklı kimyasal modifikasyonlardan geçerler. Ana değişiklik şeker modifikasyonunu içerir. DMD’de ekzon atlama için, 2'-O-metil fosforotioat (2OMePS) ve fosforodiamidat morfolino oligomerleri (PMO’lar), klinik geliştirme için tercih edilen kimyasallar olmuştur. ASO’lar ayrıca birçok hastalıkta yer alan mikroRNA’nın düzenlenmesine, mRNA poliadenilasyon sinyallerine ve proteinler ile patojenik RNA arasındaki bağlanmaya aracılık eder. Oligonükleotid yaklaşımının başarısının anahtarı, miyofibriller içinde yeterli ilaç konsantrasyonlarının elde edilmesidir. Böylece ilaç miyofibriller çekirdekte mRNA öncesi hedefine ulaşabilir ve hedeflenen ekzonun eklenmesini bloke edebilir ⁹¹.

Ekzon atlama, mutasyona özgü bir yaklaşımdır. Hangi ekzonun atlanacağı, mutasyonun boyutuna ve konumuna bağlıdır. Delesyonlar daha yüksek bir oranda ekzon 45 ile 55

arasında kümelendiğinden, bu alandaki ekzonların atlanması daha büyük hasta gruplarını kapsamaktadır. Ekzon 51 tüm mutasyonların %14'üne uygulanırken, ekzon 53 tüm mutasyonların %10'una uygulanır ve ekzon 45 tüm mutasyonların %9'una uygulanır⁹².

Ekzon 51'i hedef alan bir ekzon atlama ilacı olan Eteplirsen; 2016 yılında ABD FDA tarafından onaylanmıştır. Ekzon 53'ü hedefleyen başka bir ekzon atlama ilacı; golodirsen; Aralık 2019'da Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylandı. Ekzon 53'ü hedefleyen bir diğer antisens oligonükleotid olan Viltolarsen (Viltepsa), Ağustos 2020'de Amerika Birleşik Devletleri'nde tıbbi kullanım için onaylanmıştır⁹³.

Ataluren (PTC124), nonsense mutasyonların neden olduğu *distrofin* genindeki mutasyonlarının tedavisi için geliştirilmiş ve oral yoldan verilen bir ilaçtır. Ataluren, nonsense mutasyonların ribozomal okunmasını teşvik edip anlamsız mutasyonun atlanmasına ve fonksiyonel bir protein üretimine devam etmesine izin verir⁹⁴.

DMD ve BMD için klinik araştırmalar süren tedavi seçenekleri arasında; gen tedavisi, kreatin, miyostatin inaktivasyonu, iskelet kası progenitörleri ve idebenon bulunur.

Mikrodistrofin veya minidistrofin genlerini taşıyan rekombinant adeno ile ilişkili virus (AAV) vektörler kullanılarak yapılan sistemik gen transferi, prelinik araştırmalarda değerlendirilmektedir⁹⁵. Birçok araştırmada, ekzon 23'ü çevreleyen kodlamayan intronları kaldıran CRISPR-Cas9 genom düzenleme sistemi, adeno ile ilişkili viral vektörler kullanılarak farelere verildi. Bu prosedür, kalp ve iskelet kasında kısmen restore edilmiş kas fonksiyonu ve kısmen restore edilmiş distrofin protein ekspresyonu ile sonuçlanmıştır⁹⁶.

Prelinik çalışmaları süren bir diğer molekül olan miyostatin;, kas büyümesi üzerinde inhibitör etkisi olan bir proteindir. Miyostatin inaktivasyonunun, kas yıkımına neden olan bozukluklarda kas boyutunu ve gücü arttırmak için terapötik bir hedef olabileceğini gösterilmektedir. Ancak, kas distrofininde miyostatin inhibitörlerinin ön çalışmaları henüz klinik bir fayda göstermemiştir⁹⁷.

Nöromusküler hastalıkları ve kas distrofileri olan kişilerde kas gücünü arttırmayı amaçlayan bir başka molekül ise kreatin monohidratıdır, ancak şu anda bu

iddiayı desteklemek için önce daha geniş kohortlarda klinik olarak iyileşmenin gösterilmesi gerekmektedir ⁹⁸.

DMD ve BMD tedavisinde iskelet kası progenitörlerinin kullanımı deneyevidir. Farelerde kas yenilenmesi için doğal bir hücre kaynağı olan kas uydu hücrelerini izole edilmesi ve nakledilmesi üzerine yapılan prelinik çalışmalar sürmektedir ⁹⁹.

Antioksidan idebenonun solunum fonksiyon testleri değerlendirilerek yapılan randomize kontrollü bir çalışmasında solunum fonksiyonlarındaki bozulmanın önemli bir ölçüde yavaşladığı ortaya konulmuştur. İdebenon tedavisinin yardımcı ventilasyona ihtiyaç duyulan süre veya ölüm zamanı gibi sonuçları iyileştirip iyileştirmediğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ¹⁰⁰.



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma İstanbul'da; Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2021 – Ocak 2022 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Çalışma Helsinki Bildirgesi ve hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlanmıştır. Çalışmanın toplam süresi 12 ay olarak belirlenmiştir. Etik kurul onayı; Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun (KAEK) 05.11.2020 tarihli 2020/1308 sayılı kararı ile alınmıştır.

Gönüllü sayısı için; Yazıcıoğlu, Y. ve Erdoğan, S.'in "SPSS uygulamalı bilimsel araştırma yöntemleri" adlı Ankara: Detay Yayıncılık tarafından 2004 yılında yayımlanan kitabın sf:50'deki tablodan yararlanılmıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı'nın Duchenne Musküler Distrofi hastalığına bağlı prevalans çalışması bulunmamaktadır. 2020 yılında yapılmış olan global analize bağlı olarak hastalığın prevalansı genel popülasyonda 100.000 de 2,8 vaka olarak belirlenmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu 2019 verilerini göz önüne alındığında belirlenen vaka sayısı 2500 olarak belirlenmiştir. Tanı alan hastaların %50'den fazlasının 18 yaş altı olduğu bilinmesine rağmen evren büyüklüğü toplam tanı alan hastalar olarak seçilmiştir.

$\alpha = -0.05$, $+0.05$ örnekleme hatası(d), $p=0.5$, $q=0.5$ ile ilgili tabloya göre 2500 kişilik evren büyüklüğünün değerlendirilebilmesi için min örneklem büyüklüğü 333 olarak kabul edilmiştir. Maksimum örneklem büyüklüğü ise yine aynı tabloda belirtildiği üzere $+0.03$ örnekleme hatası(d), $p=0.5$, $q=0.5$ ile 749 olarak kabul edilmiştir.

Anket soruları; DMD hastalarının kliniğinde en çok gözlemlenen gastrointestinal sistem bulguları literatür taraması ile birlikte değerlendirilerek oluşturuldu. Anket; genel demografik bilgileri, yutma fonksiyonları, reflü ve kabızlık olmak üzere 4 ana başlık altında incelenen toplam 44 sorudan oluşmaktadır. Anketin; minimum 333 maksimum 749 kişiye uygulanması planlandığı için minimum kişi sayısına ulaşılması ile birlikte güç seviyesi ölçümlemesi için çalışmanın primer

sonlanım noktasına alınması; %80 ve üzerindeki güç seviyesine ulaşıldı ise araştırmanın sonlandırılması planlandı.

Çalışma grubuna; DMD tanısı almış ve ebeveynlerinin rızası olan 18 yaş altındaki çocuk hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edememe kriterleri: Hastanın 18 yaşından büyük olması, DMD tanısı almamış olması, hastanın ebeveynlerinin çalışmada yer almak istememesi, ebeveynlerin okuma yazma bilmemesi veya anket sorularına cevap veremeyecek durumda olması şeklinde belirlenmiştir.

Bu anket; Yeditepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nöroloji polikliniğine gelen DMD tanılı hastaların ailelerine bilgilendirilmiş gönüllü onam formunun (BGOF) imzalanması sonrasında elden verilip, ülkemizin diğer bölgelerindeki hasta ailelerine de elektronik ortamda ulaştırılıp BGOF nin onaylanması sonrasında anketi tamamlamaları sağlanmıştır. Çalışma devam ederken tüm dünyada olduğu gibi 11 Mart 2020'de ülkemizde ilk vakaları görmeye başladığımız Covid-19 Pandemisi nedeniyle verilerin toplanması ve değerlendirilmesi konusunda gecikmeler yaşandı ise de çalışmaya devam edilerek tüm veriler toplanıp değerlendirilmiştir.

3.1. İstatiksel Analiz

Anketsel çalışmada alınan demografik veriler için ortama ve standart sapma ve yüzde olarak değerlendirilmiş ve tüm istatistiksel analizler IBM SPSS sürüm 24.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Araştırma kapsamında demografik özelliklerine göre dağılımlarının verilmesinde frekans ve yüzde analizi kullanılmıştır. Elde edilen verilerin sonucunda hipotez testleri istatistiksel olarak %95 güven düzeyinde test edilmiş olup kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasına yönelik Chi-Square testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışma anketi; genel bilgiler, yutma, reflü ve konstipasyonun değerlendirildiği 4 bölümden oluşmuştur ve çalışmaya gönüllü olarak katılan hastaların ailesine elden ve elektronik ortamda ulaştırılmıştır. Anket sayısı 380'e ulaşıldıktan sonra çalışma primer sonlanım noktasına alınıp sonuçlar ön değerlendirmede incelendi. İki ailenin BGOF'yi onaylamaması, 11 ailenin tüm soruları cevaplandırmaması ve 7 anketin aynı aile tarafından 2. kez cevaplandırıldığı tespit edilmesi üzerine; 20 anket çalışma dışı bırakılmıştır.

4.1.Frekans Analizleri

Çalışmaya dahil edilen DMD'li çocukların yaş ortalaması $9,99\pm 5,11$ yıl (1,02-17,99) idi. Hastalar yaş gruplarına göre 0-5 yaş, 6-10 yaş ve 10-18 yaş olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Yaş grupları incelendiğinde hastaların %21,4'ü 0-5 yaş aralığında, %29,2'si 6-10 yaş aralığında, %49,4'ü 11-18 yaş aralığında olduğu saptandı (**Tablo 4**).

Tablo 4: Çocukların Yaş Gruplarına Göre Dağılımları

	Grup	n	Yüzde%
Yaş	0-5 yaş	77	21,4
	6-10 yaş	105	29,2
	11-18 yaş	178	49,4

Araştırma kapsamındaki tüm çocukların antropometrik ölçümleri incelendiğinde ağırlık; $35,79\pm 20,16$ kg (9 – 100), boy; $130,00\pm 28,48$ cm (70 – 178) ve Ağırlık (kg)/boy(m)² formülü kullanılarak hesaplanan vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları; $19,38\pm 4,75$ (8,16- 39,51) olarak saptandı (**Tablo 5**).

Ayrıca çalışmadaki olguların takvim yaşına göre boy, vücut ağırlığı ve VKİ Z-skorumları hesaplandı. Z-skoru sonuçlarına bakıldığında; yaşa göre ağırlık Z-skoru; $-0,50\pm 1,32$ (-4,82 – 2,44), yaşa göre boy Z-skoru; $-1,28\pm 1,62$ (-7,27 – 7,01), yaşa göre VKİ Z-skoru; $0,18\pm 1,72$ (-11,35 – 4,78) olarak saptandı (**Tablo 5**).

Tablo 5: Çocukların Antropometrik Ölçümlerine Ait Bulgular

Kantitatif Değişkenler		Ort±Std. Sapma (Min – Max)
Antropometrik Parametreler	Ağırlık (kg)	35,79±20,16 (9 – 100)
	Boy (cm)	130,00±28,48 (70 – 178)
	VKİ (kg/m ²)	19,38±4,75 (8,16- 39,51)
Z-skorları	Yaşa Göre Ağırlık z-skoru	-0,50±1,32 (-4,82 – 2,44)
	Yaşa Göre Boy z-skoru	-1,28±1,62 (-7,27 – 7,01)
	Yaşa Göre VKİ z-skoru	0,18±1,72 (-11,35 – 4,78)

Araştırma kapsamındaki çocukların 1. Bölüm anket sorularındaki değişkenlere göre verilen yanıtlarının dağılımları incelendiğinde; çocukların %60,8'inin ailesinde kas hastalığı olmadığı, %77,8'inin anne-babası arasında akrabalık olmadığı, %69,4'ünün düzenli fizik tedavi gördüğü, %81,4'ünün yardımsız yemek yiyebildiği, %77,8'inin daha önce gastroenteroloji polikliniğine başvurduğu ve %1,7'sine endoskopi veya kolonoskopi yapıldığı ve %0,8'ine PEG(Perkütan Endoskopik Gastrostomi) takıldığı belirlenmiştir (**Tablo 7**).

Araştırmada; Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre yaşa göre VKİ SDS'si -2'nin altında olan çocuklar zayıf, 1 ve altında olanlar normal, 1'in üzerinde olanlar fazla kilolu ve VKİ SDS'si 2'nin üzerinde olanlar obez olarak kabul edilmiştir. Ayrıca çocukların boylarını incelenirken boy SDS'si -2'nin altında olanlar kısa boy, -2 ve +2 aralığında olanların normal boy ve boy SDS'si -3'ün altında olanlar ağır boy kısalığı olarak tanımlanmıştır.

Hastaların %69,7'sinin normal boya, %62,8'inin normal vücut indeksine sahip olduğu ve %53,6'sının steroid-kortizon kullandığı belirlenmiştir. Çocukların %38,1'inin yürüyemez ve ayakta duramaz, %40,3'ünün yardımsız yürür ve merdiven

çıkarm, %21,7'sinin de yardımsız yürüyemez ve merdiven çıkamaz olduğu saptanmıştır (Tablo 6).

Araştırmaya katılan çocukların 2. Bölüm anket sorularındaki değişkenlere göre dağılımları incelendiğinde; %40,3'ünün yemek yeme süresinin 15 dakika ve altı, %47,8'inin 15-30 dakika, %11,9'unun 30-45 dakika olduğu belirlenmiştir. Son 30 günde çocukların %2,2'si sıvı gıdaları yutmada zorluk yaşarken; %8,6'sı katı gıdaları yutmada zorluk yaşamıştır. Çocukların %90,8'i yutma sırasında boğulma tehlikesi yaşamamışken; %82,5'inin tükürük akması sorunu yaşamadığı belirlenmiştir (Tablo 7). Çocukların %64,7'sinin düzenli diş hekimi kontrolüne gitmediği, %59,4'ünün dişlerini düzenli fırçalamadığı belirlenmiştir. Anketin 3. Bölümünde; hastaların %85,3'ünde yemek sırasında veya sonrasında öğürme şikayeti olmadığı, %71,9'unun yemek yemeyi reddetmediği, %87,5'inin son 30 gün içerisinde hırıltılı solunumu olmadığı ve %93,3'ünün hiç kusma sıkıntısı yaşamadığı saptandı (Tablo 6).

Tablo 6: Çocukların Anket Sorularındaki Değişkenlere Göre Dağılımları 1

Değişkenler	Grup	n	Yüzde%
Yaş	0-5 yaş	77	21,4
	6-10 yaş	105	29,2
	11-18 yaş	178	49,4
Boy	Normal	251	69,7
	Kısa	66	18,3
	Ağır boy kısalığı	43	11,9
Vücut Kitle İndeksi	Zayıf	31	8,6
	Normal	226	62,8
	Fazla kilolu	69	19,2
	Obez	34	9,4
Ailede Kas Hastalığı Olması	Yok	219	60,8
	Var	141	39,2
Anne-Baba Akrabalık Durumu	Yok	280	77,8
	Var	80	22,2
Düzenli fizik tedavi alması	Hayır	110	30,6
	Evet	250	69,4

Steroid-Kortizon Kullanması	Hiç kullanmadı	110	30,6
	Şu an kullanmıyor ama geçmişte kullandı	57	15,8
	Kullanıyor	193	53,6
Aktiviteyle İlgili Doğru Olan Durumlar	Yürümez. Ayakta duramaz.	137	38,1
	Yardımsız yürür ve merdiven çıkar.	145	40,3
	Yardımsız yürüyemez ve merdiven çıkamaz.	78	21,7
Yemek Yeme Süresi	15 dakika ve altı	145	40,3
	15-30 dakika	172	47,8
	30-45 dakika	43	11,9
Dış Hekimine Gitme Sıklığı	Düzenli kontrole gitmiyor	233	64,7
	Yılda bir kez	93	25,8
	Yılda 2 veya daha fazla	34	9,4
Dışlerini Fırçalama Sıklığı	Düzenli fırçalamıyor	214	59,4
	Günde 1-3 defa	146	40,6
Kusma Sıklığı	Hiç kusmaz	336	93,3
	Yemek yedikten sonraki 1 saat içinde	24	6,7
Dışkı Yapma Sıklığı	Haftada 2 kez veya daha az	36	10,0
	Haftada 3-6 kez	53	14,7
	Günde 1 kez	175	48,6
	Günde 2-3 kez	96	26,7
Bristol Dışkı Ölçeği	1. seçenek	31	8,6
	2. seçenek	74	20,6
	3. seçenek	105	29,2
	4. seçenek	61	16,9
	5. seçenek	64	17,8
	Diğer	25	6,9
Tuvaleti Tıkayacak Kadar	Evet	53	14,7
Büyük Dışkı Yapılması	Hayır	307	85,3
Günlük Sıvı Tüketimi	Günde 1-5 su bardağı	202	56,1
	Günde 5-10 su bardağı	132	36,7
	Günde 10 su bardağından fazla	26	7,2
Toplam		360	100,0

Anketin 4. Bölümünde ailelere Bristol Dışkı Skalası gösterilmiş ve verilen yanıtlar incelenmiştir. Buna göre; hastaların %8,6'sının dışkısının 1. Seçenek,

%20,6'sının 2. Seçenek, %29,2'sinin 3. Seçenek, %16,9'unun 4. Seçenek, %17,8'inin 5. Seçenek ve %6,9'unun diğer seçeneklere benzediği belirlenmiştir. Ayrıca çocuklar dışkı yapma sıklıklarına göre dağılımları incelendiğinde; %10,0'unun haftada 2 kez veya daha az, %14,7'sinin haftada 3-6 kez, %48,6'sının günde 1 kez ve %26,7'sinin günde 2-3 kez dışkı yaptığı saptandı. Çocukların %85,3'ünün tuvaleti tıkayacak kadar büyük dışkı yapmadığı belirlenirken kabızlık yaşayan çocuklar tüm çocukların %14,7'si olarak saptanmıştır. Hastaların %56,1'inin günde 1-5 su bardağı, %36,7'sinin günde 5-10 su bardağı ve %7,2'sinin günde 10 su bardağından fazla sıvı tükettiği belirlenmiştir (**Tablo 6**).

Tablo 7: Çocukların Anket Sorularındaki Değişkenlere Göre Dağılımları 2

Değişkenler		Evet	Hayır
Çocuğunuz kendi başına yemek yiyebiliyor mu?	n	293	67
	%	81,4	18,6
Daha önce çocuğunuz için herhangi bir yakınma ile Çocuk Gastroenteroloji bölümüne başvurduunuz mu?	n	80	280
	%	22,2	77,8
Endoskopi-Kolonoskopi işlemi yapıldı mı?	n	6	354
	%	1,7	98,3
Çocuğunuza Nazogastrik sonda (NG) takıldı mı?	n	6	354
	%	1,7	98,3
Çocuğunuza Gastrostomi (PEG) açıldı mı?	n	3	357
	%	0,8	99,2
Çocuğunuz son 30 günde sıvı gıdaları yutmakta sorun yaşadı mı?	n	8	352
	%	2,2	97,8
Çocuğunuz son 30 günde katı gıdaları yutmakta zorluk yaşadı mı?	n	31	329
	%	8,6	91,4
Yutmasını kolaylaştırmak için yaptığınız bir hareket var mı?	n	25	335
	%	6,9	93,1
Çocuğunuz beslenme sırasında boğulma tehlikesi yaşadı mı?	n	33	327
	%	9,2	90,8
Çocuğunuz ağızını açmada zorluk yaşıyor mu?	n	7	353
	%	1,9	98,1

Çocuğunuz ağızdan tükürük akması(salya) sorunu yaşar mı?	n	63	297
	%	17,5	82,5
Çocuğunuzun yemek sırasında veya sonrasında öğürme şikayeti olur mu?	n	53	307
	%	14,7	85,3
Çocuğunuzun yemek yemeyi reddettiği olur mu?	n	101	259
	%	28,1	71,9
Son 1 ayda çocuğunuz göğüs bölgesinde yanma tarif etti mi?	n	32	328
	%	8,9	91,1
Çocuğunuzun son 1 ayda kilo kaybı var mı?	n	27	333
	%	7,5	92,5
Son 30 gün içerisinde çocuğunuzun ses kısıklığı oldu mu?	n	21	339
	%	5,8	94,2
Son 30 gün içerisinde çocuğunuzun hırıltılı solunumu oldu mu?	n	45	315
	%	12,5	87,5
Çocuğunuz hiç siyah dışkı yaptı mı?	n	40	320
	%	11,1	88,9
Çocuğunuzun dışkısında hiç kan gördünüz mü?	n	25	335
	%	6,9	93,1
Toplam		360	100,0

4.2. Ki-Kare Analizleri

Çocukların yaş grupları ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişkinin incelenmesi sonucunda; ankete katılan çocuklardan yaşı 0-5 yaş aralığında olanların %61,00'inin, 6-10 yaş aralığında olanların %56,20'sinin ve 11-18 yaş aralığındaki çocukların %67,40'ının vücut kitle indeksinin normal olduğu belirlenmiştir. Yapılan analiz sonucunda göre değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. ($\chi^2=28.838$; $p=0.000<0.05$).

Tablo 8: Vücut Kitle İndeksi İle Yaş Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu

Vücut Kitle İndeksi	Yaş			X ²	p	
	0-5 yaş	6-10 yaş	11-18 yaş			
Zayıf	n	5	4	22	28,838	0,000*
	%	6,50	3,80	12,40		
Normal	n	47	59	120		
	%	61,00	56,20	67,40		
Fazla Kilolu	n	15	22	32		
	%	19,50	21,00	18,00		
Obez	n	10	20	4		
	%	13,00	19,00	2,20		
Toplam	n	77	105	178		
	%	100,00	100,00	100,00		

*p<0,05 #yüzdeler sütuna göre alınmıştır.

Araştırma kapsamındaki çocukların boylarının yaş gruplarına göre dağılımı incelenirken; çocukların yaşa göre boy SDS'si -2 ile +2 aralığında olanlar normal, -2 ve -3 aralığındakiler kısa ve -3'ün altındakiler ağır boy kısalığı olarak kabul edilmiştir.

Çocukların boyları ile yaşları arasındaki ilişkinin incelenmesi için yapılan ki-kare analizi sonucuna göre değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. (p>0.05). Yaşı 0-5 yaş aralığında olanların %64,90'ı, 6-10 yaş aralığındakilerin %68,60'ı ve 11-18 yaş aralığındaki hastaların %72,50'sinin boyunun normal uzunlukta olduğu belirlenmiştir (**Tablo 9**).

Tablo 9: Boy İle Yaş Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu

Boy	Yaş			X ²	p	
	0-5 yaş	6-10 yaş	11-18 yaş			
Normal	n	50	72	129	2,500	0,645
	%	64,90	68,60	72,50		
Kısa	n	16	18	32		
	%	20,80	17,10	18,00		

Ağır Boy Kısısalığı	n	11	15	17
	%	14,30	14,30	9,60
Toplam	n	77	105	178
	%	100,00	100,00	100,00

#yüzdeler sütuna göre alınmıştır.

Çalışmaya katılan 360 çocuğun 193'ü şu an steroid kullanmaktadır. %57'si geçmişte kullanmış ve 110'u hiç kullanmamıştır. Çocukların aktivite durumları ile steroid-kortizon kullanımları arasındaki bağlantının incelenmesi için yapılan analiz sonucuna göre; steroid hiç kullanmayanların %62,70'inin yardımsız yürüyüp ve merdiven çıkabilir olduğu, geçmişte steroid kullanıp şu an kullanmayanların %93,00 oranında büyük çoğunluğunun yürüyemez olduğu ve şu an steroid kullananların %38,30'inin yürüyüp ve merdiven çıkabilir olduğu belirlenmiştir. Bu değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. ($X^2=110.030$; $p=0.000<0.05$). (Tablo 10)

Tablo 10: Aktiviteyle İlgili Doğru Olan Durumlar İle Steroid-Kortizon Kullanımı Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu

Aktiviteyle İlgili Doğru Olan	Steroid-Kortizon Kullanımı			X²	p	
	Hiç kullanmadı	...Geçmişte kullandı	Kullanıyor			
Yürümez. Ayakta duramaz	n	12	53	72	110,030	0,000*
	%	10,90	93,00	37,30		
Yardımsız yürür ve merdiven çıkar	n	69	2	74		
	%	62,70	3,50	38,30		
Yardımsız yürüyemez ve merdiven çıkamaz	n	29	2	47		
	%	26,40	3,50	24,40		
Toplam	n	110	57	193		
	%	100,00	100,00	100,00		

* $p<0,05$ #yüzdeler sütuna göre alınmıştır.

Çocukların yemek yeme süresi ile steroid-kortizon kullanımları arasındaki ilişkinin incelenmesi sonucunda steroid-kortizon kullanmayanların %45,50, geçmişte kullanıp şu an kullanmayanların %47,40 ve steroid-kortizon kullananların %49,20 oranında büyük çoğunluğunun yemek yeme süresinin 15-30 dakika olduğu belirlenmiştir. Tablo 11’de görüldüğü gibi steroid kullanımı ve yemek yeme süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir. ($p>0.05$).

Tablo 11: Yemek Yeme Süresi İle Steroid-Kortizon Kullanımı Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu

Yemek Yeme Süresi	Steroid-Kortizon Kullanımı			X ²	p	
	Hiç kullanmadı	...Geçmişte kullandı	Kullanıyor			
15 dakika ve altı	n	47	18	80	6,579	0,160
	%	42,70	31,60	41,50		
15-30 dakika	n	50	27	95		
	%	45,50	47,40	49,20		
30-45 dakika	n	13	12	18		
	%	11,80	21,10	9,30		
Toplam	n	110	57	193		
	%	100,00	100,00	100,00		

#yüzdeler sütuna göre alınmıştır.

Çocukların steroid kullanımı ile dışkı yapma sıklığı arasındaki ilişki incelendiğinde Steroid kullanmayanların %39,10 oranında büyük çoğunluğunun dışkı yapma sıklığının günde 2-3 kez, geçmişte kullanıp şu an kullanmayanların %57,90 ve kullananların %53,40 oranında büyük çoğunluğunun dışkı yapma sıklığının günde 1 kez olduğu belirlenmiştir. Çocukların dışkı yapma sıklığı ile steroid-kortizon kullanımları arasındaki bu değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiştir. ($X^2=25.928$; $p=0.000<0.05$). (**Tablo 12**)

Tablo 12: Dışkı Yapma Sıklığı İle Steroid-Kortizon Kullanımı Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu

Dışkı Yapma Sıklığı	Steroid-Kortizon Kullanımı			X^2	p	
	Hiç kullanmadı	...Geçmişte kullandı	Kullanıyor			
Haftada 2 kez veya daha erken	n	16	3	17	25,928	0,000*
	%	14,50	5,30	8,80		
Haftada 3-6 kez	n	12	14	27		
	%	10,90	24,60	14,00		
Günde 1 kez	n	39	33	103		
	%	35,50	57,90	53,40		
Günde 2-3 kez	n	43	7	46		
	%	39,10	12,30	23,80		
Toplam	n	110	57	193		
	%	100,00	100,00	100,00		

#yüzdeler sütuna göre alınmıştır.

Ailelere gösterilen Bristol Dışkı Ölçeğinde çocukların dışkısının benzediği resim ile steroid-kortizon kullanımları arasındaki ilişkinin incelenmesi için yapılan ki-kare analizi sonucuna göre değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. ($X^2=43.458$; $p=0.000<0.05$). Steroid-Kortizon hiç kullanmayanların %27,30 ve kullananların %33,70 oranında büyük çoğunluğunun dışkının benzediği resim 3. seçenek, geçmişte kullanıp şu an kullanmayanların %38,60 oranında büyük çoğunluğunun 5. seçenek olduğu belirlenmiştir. (**Tablo 13**)

Tablo 13: Dışkının Benzediği Resim İle Steroid-Kortizon Kullanımı Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu

Dışkının Benzediği Resim	Steroid-Kortizon Kullanımı			X^2	p	
	Hiç kullanmadı	...Geçmişte kullandı	Kullanıyor			
1.Seçenek	n	12	8	11	43,458	0,000*
	%	10,90	14,00	5,70		
2.Seçenek	n	22	8	44		
	%	20,00	14,00	22,80		
3.Seçenek	n	30	10	65		
	%	27,30	17,50	33,70		
4.Seçenek	n	12	8	41		
	%	10,90	14,00	21,20		
5.Seçenek	n	19	22	23		
	%	17,30	38,60	11,90		
Diğer	n	15	1	9		
	%	13,60	1,80	4,70		
Toplam	n	110	57	193		
	%	100,00	100,00	100,00		

#yüzdeler sütuna göre alınmıştır.

Çalışmaya katılan ailelere gösterilen Bristol Dışkı Ölçeği'nde çocukların dışkısının benzediği resim ile çocukların aktivite durumlarının arasındaki ilişkinin incelenmesi sonucunda yürüyemeyen ve ayakta duramayanların %24,80, yardımsız yürüyen ve merdiven çıkabilenlerin %35,20'sinin dışkısının benzediği resmin 3. seçenek olduğu ve ayrıca yardımsız yürümeyen ve merdiven çıkamayanların %26,90'ının dışkısının benzediği resmin 2. seçenek olduğu belirlenmiştir. Yapılan analiz sonucuna göre değişkenler arasındaki bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. ($X^2=31.673$; $p=0.000<0.05$). (Tablo 14)

Tablo 14: Dışkının Benzediği Resim İle Aktiviteyle İlgili Doğru Durumlar Olanlar Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu

Dışkının Benzediği Resim	Aktiviteyle İlgili Doğru Olan Durumlar			X^2	p	
	Yürümez ve ayakta duramaz	Yardımsız yürür ve merdiven çıkar	Yardımsız yürüyemez ve merdiven çıkamaz			
1.Seçenek	n	18	8	5	31,673	0,000*
	%	13,10	5,50	6,40		
2.Seçenek	n	25	28	21		
	%	18,20	19,30	26,90		
3.Seçenek	n	34	51	20		
	%	24,80	35,20	25,60		
4.Seçenek	n	20	35	6		
	%	14,60	24,10	7,70		
5.Seçenek	n	33	13	18		
	%	24,10	9,00	23,10		
Diğer	n	7	10	8		
	%	5,10	6,90	10,30		
Toplam	n	137	145	78		
	%	100,00	100,00	100,00		

* $p<0,05$ #yüzdeler sütuna göre alınmıştır.

Çocukların tuvaleti tıkayacak kadar büyük dışkı yapması ve çocukların aktivitesinin arasındaki ilişkinin incelenmesi için yapılan ki-kare analizi sonucuna göre değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. ($p>0.05$). Yürüyemeyen ve ayakta duramayanların %86,10, yardımsız yürüyen ve merdiven çıkabilenlerin %87,60 ve yardımsız yürümeyen ve merdiven çıkamayanların %79,50 oranında büyük çoğunluğunun tuvaleti tıkayacak kadar büyük dışkı yapmadığı belirlenmiştir. (Tablo 15)

Tablo 15: Tuvaleti Tıkayacak Kadar Büyük Dışkı Yapılması İle Aktiviteyle İlgili Doğru Durumlar Olanlar Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu

Tuvaleti Tıkayacak Kadar Büyük Dışkı Yapılması	Aktiviteyle İlgili Doğru Olan Durumlar			X^2	p	
	Yürümez ve ayakta duramaz	Yardımsız yürür ve merdiven çıkarmaz	Yardımsız yürüyemez ve merdiven çıkamaz			
Evet	n	19	18	16	2.778	0,249
	%	13,90	12,40	20,50		
Hayır	n	118	127	62	2.778	0,249
	%	86,10	87,60	79,50		
Toplam	n	137	145	78		
	%	100,00	100,00	100,00		

#yüzdeler sütuna göre alınmıştır.

Çocukların yemek yeme süresi ile aktivitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi sonucunda yürüyemeyen ve ayakta duramayanların %48,90, yardımsız yürüyen ve merdiven çıkabilenlerin %49,00 ve yardımsız yürümeyen ve merdiven çıkamayanların %43,60 oranında büyük çoğunluğunun yemek yeme süresinin 15-30 dakika olduğu belirlenmiştir. Çocukların yemek yeme süresi ve aktiviteleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. ($p>0.05$). (Tablo 16)

Tablo 16: Yemek Yeme Süresi İle Aktiviteyle İlgili Doğru Durumlar Olanlar Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu

Yemek Yeme Süresi	Aktiviteyle İlgili Doğru Olan Durumlar			X ²	p	
	Yürümez ve ayakta duramaz	Yardımsız yürür ve merdiven çıkar	Yardımsız yürüyemez ve merdiven çıkamaz			
15 dakika ve altı	n	47	65	33	9,395	0,052
	%	34,30	44,80	42,30		
15-30 dakika	n	67	71	34		
	%	48,90	49,00	43,60		
30-45 dakika	n	23	9	11		
	%	16,80	6,20	14,10		
Toplam	n	137	145	78		
	%	100,00	100,00	100,00		

#yüzdeler sütuna göre alınmıştır.

Çalışmaya katılan çocuklardan; yürüyemeyen ve ayakta duramayanların %96,40, yardımsız yürüyen ve merdiven çıkabilenlerin %92,40 ve yardımsız yürümeyen ve merdiven çıkamayanların %89,70 oranında büyük çoğunluğunun hiç kusmadığı belirlenmiştir. Çocukların kusma sıklığı ile aktivitesi göz önüne alındığında bu durumlar arasındaki ilişkinin incelenmesi için yapılan ki-kare analizi sonucuna göre değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. ($p>0.05$). (Tablo 17)

Tablo 17: Kusma Sıklığı İle Aktiviteyle İlgili Doğru Durumlar Olanlar Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu

Kusma Sıklığı	Aktiviteyle İlgili Doğru Olan Durumlar			X ²	p	
	Yürümez ve ayakta duramaz	Yardımsız yürür ve merdiven çıkar	Yardımsız yürüyemez ve merdiven çıkamaz			
Hiç kusmaz	n	132	134	70	3,817	0,148
	%	96,40	92,40	89,70		
Yemek yedikten sonraki 1 saat içinde	n	5	11	8		
	%	3,60	7,60	10,30		
Toplam	n	137	145	78		
	%	100,00	100,00	100,00		

#yüzdeler sütuna göre alınmıştır.

Çocukların düzenli diş fırçalama durumları ile yaşları arasındaki ilişkinin incelenmesi sonucunda yaşı 0-5 yaş olanların %64,00, 6-10 yaş olanların %55,20 olanların ve 11-18 yaş olanların %59,60 oranında büyük çoğunluğunun dişlerini fırçalamadığı belirlenmiştir. Tablo 18'de görüldüğü bu değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. ($p>0.05$). (Tablo 18)

Tablo 18: Düzenli Diş Fırçalama Durumu İle Yaş Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu

Düzenli Diş Fırçalama Durumu	Yaş			X ²	p	
	0-5 yaş	6-10 yaş	11-18 yaş			
Düzenli fırçalamıyor	n	50	58	106	1,734	0,420
	%	64,90	55,20	59,60		
Günde 1-3 defa fırçalıyor	n	27	47	72		
	%	35,10	44,80	40,40		
Toplam	n	77	105	178		
	%	100,00	100,00	100,00		

#yüzdeler sütuna göre alınmıştır.

Ankete katılan çocukların diş hekimine gitme sıklıkları ile yaşları arasındaki ilişkinin incelenmesi sonucunda bu değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. (X²=10.032; p=0.040<0.05). Yaşı 0-5 yaş olanların %76,60, 6-10 yaş olanların %63,80 olanların ve 11-18 yaş olanların %60,10 oranında büyük çoğunluğunun düzenli diş hekimi kontrolüne gitmediği belirlenmiştir. (**Tablo 19**)

Tablo 19: Diş Hekimine Gitme Sıklığı İle Yaş Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu

Diş Hekimine Gitme Sıklığı	Yaş			X ²	p	
	0-5 yaş	6-10 yaş	11-18 yaş			
Düzenli kontrole gitmiyor	n	59	67	107	10,032	0,040*
	%	76,60	63,80	60,10		
Yılda 1 kez	n	17	27	49		
	%	22,10	25,70	27,50		
Yılda 2 veya daha fazla	n	1	11	22		
	%	1,30	10,50	12,40		
Toplam	n	77	105	178		
	%	100,00	100,00	100,00		

*p<0,05 #yüzdeler sütuna göre alınmıştır.

Çocukların günlük sıvı tüketim miktarları ile yaşları arasındaki ilişkinin incelenmesi sonucunda yaşı 0-5 aralığında olanların %81,00, 6-10 aralığında olanların %46,70 olanların ve 11-18 yaş aralığında olanların %50,60 oranında büyük çoğunluğunun günlük sıvı tüketiminin 1-5 su bardağı olduğu belirlenmiştir. Tablo 20’de görüldüğü gibi bu analiz sonucuna göre değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. ($X^2=29.892$; $p=0.000<0.05$).

Tablo 20: Günlük Sıvı Tüketimi Miktarı İle Yaş Arasındaki İlişkiye Ait Ki-Kare Analizi Sonucu

Günlük Sıvı Tüketimi	Yaş			X^2	p	
	0-5 yaş	6-10 yaş	11-18 yaş			
Günde 1-5 su bardağı	n	63	49	90	29,892	0,000*
	%	81,80	46,70	50,60		
Günde 5-10 su bardağı	n	13	43	76		
	%	16,90	41,00	42,70		
Günde 10 su bardağından fazla	n	1	13	12		
	%	1,30	12,40	6,70		
Toplam	n	77	105	178		
	%	100,00	100,00	100,00		

* $p<0,05$ #yüzdeler sütuna göre alınmıştır.

5.TARTIŞMA

Musküler distrofiler, kas lifi boyutunun değişimi, kas lifi nekrozu, skar dokusu oluşumu ve inflamasyon gibi kasların spesifik anormallikleri ile karakterize olan ilerleyen dönemlerde ölümcül seyreden komplikasyonlara sebep olabilen bir dizi genetik hastalığı tanımlayan geniş bir spektrumdur. Kas distrofileri tanımı altında yaklaşık 30 farklı kalıtsal bozukluk incelenmektedir. Duchenne Musküler Distrofi de *distrofin* genindeki değişikliklerin neden olduğu, musküler distrofi spektrumunun en şiddetli ucunda bulunan bir distrofinopatidir.

DMD'de klinik bulgular erken çocukluk döneminde ortaya çıkmakla birlikte hastalığın komplikasyonları kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, kas-iskelet sistemi, sinir sistemi, sindirim sistemi, endokrin sistem, bağışıklık sistemi, genitoüriner sistem gibi tüm vücut sistemlerini etkilemektedir ³⁶. Kortikosteroid tedavisi, solunum bakımı, kardiyomiyopati ve skolyoz tedavisinin önlenmesi ve aynı zamanda tedavisi ile geliştirilmiş bakımın hem yaşam beklentisi hem de hastalığın seyri üzerinde olumlu bir etkileri olmuştur. Kortikosteroidlerle tedavinin, yürümenin devamı da dahil olmak üzere akciğer fonksiyonu, skolyoz, kas gücü ve motor fonksiyonu açısından hastalığın ilerlemesini azalttığı kanıtlanmıştır ³⁶.

Bugüne kadar, DMD'de doğal seyir ve ölüm nedenleri hakkında, esas olarak küçük hasta popülasyonları ve uzmanlaşmış nöromusküler kliniklerde yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte, klinik tecrübeler ve yapılan çalışmalara dayanarak; bulguları hafifletmeyi hedefleyen tıbbi, cerrahi ve rehabilitasyon alanındaki multidisipliner yaklaşım, hastalığın doğal seyrini değiştirerek hayatta kalmayı uzatabileceği ve yaşam kalitesini artırabileceği öngörülebilmiştir.

DMD'de kardiyomiyopati ve solunum yetmezliği ölümcül sonuçlara yol açma potansiyeli en yüksek olan bulgulardır. DMD'de kardiyak tutulum, konjestif kalp yetmezliği, iletim anormallikleri, ventriküler veya supraventriküler aritmi ve ani erken ölüm riskine neden olan ilerleyici dilate kardiyomiyopati gelişimi ile karakterize edilir. DMD'li hastalarda solunum bakımındaki iyileşme ve solunum desteği sağlanması, ölüm nedenlerinde dilate kardiyomiyopati, kardiyak fibrozis ve iletim bozuklukları ile

meydana gelen kalp yetmezliği nedenli solunum yetmezliğinden akut kardiyak olaylara kayma ile sonuçlanmıştır ¹⁰¹.

Nöromusküler hastalıklarda gastrointestinal disfonksiyon da morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir. Wahlgren ve ark. tarafından 2022 yılında İsveç'te DMD'li hastaların prevalansı, yaşam beklentisi ve ölüm nedenlerini araştırmak üzere yapılan bir çalışmada DMD'li her beş hastadan birinin kardiyopulmoner olmayan nedenlerden öldüğü ve bu kardiyak dışı nedenlerin DMD'li genç hastalarda daha yüksek mortaliteye sebep olduğu ortaya konmuştur. Tüm yaş gruplarında hastaların % 79.9'unda en sık görülen ölüm nedeni kardiyopulmoner hastalıklar ve medyan sağkalım süresi 29.9 yıl iken daha genç yaşlarda kardiyak dışı nedenlerden kaynaklanan ölümler meydana gelmiştir (ortalama 21.0 yıl, SD 8.2; p = 0.004). Ayrıca kardiyak dışı nedenler arasında ölüme yol açan en sık 2. neden gastrointestinal komplikasyonlar olarak raporlanmıştır ¹⁰².

Bu çalışmada DMD'li çocuklardaki gastrointestinal bulguları incelemek için başlatılan anket çalışmasında 360 hasta ailesine ulaşıp kendilerinden çalışma anketini cevaplandırmaları istenmiştir. T.C. Sağlık Bakanlığı'nın Duchenne Musküler Distrofi hastalığına bağlı prevalans çalışması henüz yapılmadığı için Crisafulli ve ark. tarafından 2020 yılında yapılan meta-analizin sonuçları incelendi ¹. Bu çalışmada hastalığın prevalansı genel populasyonda 100.000 de 2,8 vaka (95% CI: 1.6–4.6) olarak belirlenmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu 2019 verileri göz önüne alındığında Türkiye prevalansı için belirlenen vaka sayısı 2500 olarak sonuçlandı. Mevcut çalışmanın örneklem büyüklüğünü belirlemek için yapılan analizde 2500 kişilik evren büyüklüğünün değerlendirilebilmesi için minimum ve maksimum örneklem büyüklüğü 333 ve 749 olarak kabul edilmiştir. Ulaşılan hasta sayısı ile birlikte istatistiksel olarak Türkiye'deki 0-18 yaş aralığındaki tüm DMD'li çocukların gastrointestinal bulguları değerlendirilmiş olup çalışma; bu amaç ile Türkiye'de yapılmış ilk anket çalışması olma özelliğini taşımaktadır.

Ankete katılan çocuklar değerlendirildiğinde çocukların yaş ortalaması $9,99\pm 5,11$ yıl (1,02-17,99) idi. 2017 yılında Canatar ve ark. tarafından 66 DMD tanılı hasta üzerine yapılmış bir çalışmada hasta grubunun ortalama yaşı $9,32\pm 4,58$ yıl (20 ay-18 yıl) olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmaya dahil edilen hastaların kilolarının ortalamaları $33,8\pm 20,64$ kg (8-87), ortalama boyları $128,5\pm 25,7$ cm (76-178), vücut kitle

indeks ortalamaları $20,1 \pm 11$ (11,6-80,3) bulunmuştur. Çalışmaya katılan çocukların antropometrik ölçümlerini incelendiğinde; kilo; $35,79 \pm 20,16$ kg (9 – 100), boy; $130,00 \pm 28,48$ cm (70 – 178) ve VKİ ortalamaları; $19,38 \pm 4,75$ (8,16- 39,51) olarak bulunmuştur ve bu sonular Canatar ve ark. çalışması ile benzerlik göstermektedir ¹⁰³.

Ayrıca 2019 yılında Bernabe-Garcia ve ark. tarafından Meksika’da yapılmış; DMD’li hastalarda vücut kompozisyonu, VKİ ve diyet yeterliliğinin incelendiği bir çalışmada katılan 101 hastayı yaşlarına göre okul öncesi, okul çağı ve adölesan grup olmak üzere 3 gruba ayırmışlar. Çocukların yaşı arttıkça, anormal VKİ yüzdesi artmıştır. Buna Meksika’nın obezitenin bir ortamına ve yüksek bir obezite prevalansına sahip olması sebep gösterilmiştir ¹⁰⁴. Bu çalışmanın aksine anket çalışmasına katılan çocukların bütün yaş gruplarında vücut kitle indeksinin normal olduğu belirlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Ancak DMD’li çocukların erken yaşta yürümeyi bırakması ve uzun dönem steroid kullanımı sebebiyle vücut kompozisyonları ile orantısız şekilde hızlı kilo alma tehlikesi ile karşı karşıyadır. Bu nedenle çocukların günlük kalori alımları uzman hekimlerce veya diyetisyenlerce sorgulanıp gözden geçirilmeli ve gerekli görüldüğü noktada uzman diyetisyenlerden görüş alınmalıdır.

Şu anda DMD için kesin bir tedavi olmamasına rağmen, 1990’larda sistemik kortikosteroidlerin kullanılmaya başlaması ile birlikte bakım standardındaki ilerlemeler, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya ve sağkalımı iyileştirmeye yardımcı olmuştur. Glukokortikoidlerin kullanımı DMD’li hastalar için yararlı olsa da, DMD için standart bir kortikosteroid tedavi dozu belirlenememiştir. Crabtree ve ark. tarafından DMD’li 50 erkek çocukta yapılmış bir çalışmada günlük veya aralıklı glukokortikoid rejimlerinin birbirlerine göre etkisini değerlendirmiştir. Verilerin sonucuna göre, günlük glukokortikosteroid tedavisi alan erkeklerin yürümeye devam etmesine rağmen, 2 yıllık tedaviden sonra vertebral kırık, obezite ve boy kısalığı insidansının daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Buna karşılık, aralıklı glukokortikoid tedavisi alan erkeklerin daha az vertebral kırığı olmakla birlikte bağımsız olarak yürüme oranları daha düşüktü. Bu çalışma, günlük glukokortikoid kullanımının DMD’li hastaların yürüme fonksiyonunu uzattığı gösterilmiş olsa da, belirgin yan etkiler nedeni ile farklı tedavi rejimlerinin araştırılmasına yol açmıştır ¹⁰⁵.

Deksametazon, prednizon, deflazakort ve hidrokortizon dahil olmak üzere yaygın kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımının neden olduğu yan etkiler göz önüne alındığında, araştırmalar yeni ilaçların geliştirilmesi, bilinen ilaçların yeniden değerlendirilmesi ve DMD tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçların advers reaksiyonlarıyla m¼cadelesi üzerine odaklanmıştır. Bu amaçla geliştirilen ilk dissosiyatif steroid olan vamorolon, korunmuş bir anti-enflamatuvar etkiye ve steroidle ilişkili g¼venlik sorunlarını azaltmıştır. Yapılan çalışmaların sonucunda vamorolonun ins¼lin direncinin azaltması ve kemik d¼ng¼s¼nde yaptığı yararlı değişiklikler, artmış kemik rezorpsiyonunu azalttığı raporlandı. Bununla birlikte molekul¼n glukokortikoidlerden daha g¼venli olduğunu g¼sterildi ¹⁰⁶. Bu gelişmeler gelecekte DMD'li çocukların steroid kullanımı ile yaşadığı artan kemik kaybı, boy kısalığı, kilo alımı ve gastrointestinal komplikasyonlar gibi yan etkilerin ortadan kaldırılması y¼n¼nde umut vericidir.

Çocukların aktivite durumları ile steroid kullanımları arasındaki bağlantıyı incelendiğinde şu an steroid kullananların b¼y¼k oranda (%38,30) y¼r¼y¼p ve merdiven çıkabilir oldukları belirlenmiştir ve geçmişte steroid kullanıp şu an kullanmayanların %93,00 oranında b¼y¼k çoğunluğunun y¼r¼yemez olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlara g¼re çalışmada steroid kullanımının yarımsız y¼r¼meye destek sağladığı istatistiksel olarak kanıtlanmıştır. Geçmişte kullanıp şu anda steroid kullanmayan çocukların ise y¼r¼meyi bırakması; y¼r¼me kaybından sonra steroid rejiminin değiştirilip tedavinin sonlandırılması ile açıklanmaktadır.

Houde ve arkadaşları 2008 yılında, DMD'li 105 erkek çocuğun 8 yıllık tıbbi kayıtlarını retrospektif olarak analiz etmiştir. Çocuklar, bir yıldan fazla bir s¼redir steroid alanlar ve steroid almayanlar veya altı aydan az bir s¼redir almış olanlar (tedavi edilmemiş) şeklinde gruplara ayrıldı. Tedavi edilen gruptaki 37 erkekten on ikisi; tedavi edilmemiş gruptaki 32 hastanın ortalama y¼r¼meyi bıraktığı ortalama yaş 9.6 ± 1.4 yıl ile karşılaştırıldığında, ortalama 11.5 ± 1.9 yaşta y¼r¼meyi bırakmıştı ($P < 0.05$). Ayrıca 12 yaş veya ¼st¼ tedavi edilen çocukların 13/23'¼ ($\%53$) hala y¼r¼yebilirken steroid tedavisi almamış 12 yaş ¼st¼ çocukların hiçbirisi y¼r¼m¼yordu ¹⁰⁷.

Steroid kullanımı dışında DMD patogenezi ve her hastada değişiklik g¼steren hastalığın progresyonu hakkındaki anlayış, aynı mutasyona sahip ancak şiddetinde farklılıklar olan hastaları inceleyerek ortaya konmaktadır. Yapılan araştırmalar

gösteriyor ki hastalığın ilerlemesini yavaşlatan altı potansiyel genetik düzenleyici vardır. Bunlar SPP1, LTBP4, CD40, THBS1, ACTN3 ve TCTEX1D'nin işlevini etkileyen varyantları içerir ^{108, 109}. Erken yaşta yürümenin kaybı veya hastalığın daha letal seyri gibi DMD'li çocuklardaki klinik seyirlerin birbirinden farklı olması sahip oldukları genetik düzenleyicilerin farklı olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir ve bu noktada hastaların klinik takibini yaparken akılda tutulması gereken diğer önemli konulardan biridir.

DMD'li çocukların tanı konulduğu andan itibaren kas gücünü ve işlevini korumak ve kontraktürleri mümkün olduğunca uzun süre önlemek için düzenli fizik tedaviye yönlendirilmesi çok önemlidir. Cerrahi veya hastalık sebebi ile bağlantılı herhangi bir immobilizasyon, kalıcı yürüme kaybına neden olabileceğinden mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Hastaların yürümesinin olabildiğince korunması; kontraktür, skolyoz ve solunum yetmezliği gelişimini geciktirmeye yardımcıdır. Araştırmaya katılan çocukların %69,4'ünün düzenli fizik tedavi gördüğü belirlenmiştir. 2021 yılında Yeyen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DMD olgularının %63,9'unun (n:39) uygun şekilde fizik tedavi aldığı, %36,1'inin (n:22) almadığı saptanmıştır. Hastaların fizik tedaviye düzenli katılımları incelendiğinde bu oran yapılan çalışma ile paralellik göstermektedir ¹¹⁰.

DMD gibi nöromusküler hastalıklarda gastrointestinal komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. DMD'de, oral kasların zayıflığı ve disfaji, yutma bozuklukları, çiğnemenin azalması, uzun yemek yeme zamanı ve solunum kası zayıflığı; hastalığın ilerleyen dönemlerinde azalmış gıda alımına sebep olmaktadır.

Disfaji, DMD'li çocukların kas zayıflığının ilerlemesi ile birlikte kötüleşebilir. Gıda bolusunun çiğnenmesi ve oral parçalamanın zorluklarının yanı sıra; disfaji, yutmanın faringeal fazındaki bir bozulmanın bir sonucudur. Merkezi nörolojik bozuklukların aksine, DMD'deki disfaji, sıvı alımından ziyade katı gıdaların alımına eşlik eder ¹¹¹. Disfaji belirtileri klinik olarak belirgin olmayabilir; ancak hastalarda farekste gıda kalıntısı birikimi veya gıda aspirasyonu meydana gelebilir. Bu durum hastaların ciddi kilo kaybetmesine ve oral beslenmenin tolere edilemeyip feeding ile beslenmeye neden olabilir. Çalışmaya katılan hastaların %2,2'si son 30 gün içinde sıvı gıdaları yutmada zorluk yaşamışken; %8,6'sı son 30 gün içinde katı gıdaları yutmada zorluk yaşamıştır. Aynı zamanda hastaların %6,9'u yutmayı kolaylaştırmak için bir

manevra yapmak zorundayken; %9,2'si beslenme sırasında boğulma tehlikesi yaşamıştır. Bütün bu bulgular disfajinin DMD'li çocuklarda hastalığın ilerlemesi ile birlikte kötüleştiğini ortaya koymaktadır.

Necati ve arkadaşlarının 2011 yılında DMD'li çocuklarda kas tutulumunun beslenme ve yutma fonksiyonlarına olan etkilerini incelemek üzere 25 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada on dört hastada (%56) yutma bozuklukları ile ilgili fizik muayene bulguları ve on üç hastada (%52) oral faz bozuklukları olduğu gösterilmiştir. Genel fonksiyonel durumun yutma fonksiyonunu ve zayıf baş kontrolünün oromotor fonksiyonlarını etkilediği ve ayrıca artan yaşla birlikte yutma fonksiyon ve becerilerinin gerilediği raporlanmıştır. Yapılan çalışmada DMD'li hastaların çiğneme süresi sağlıklı deneklere kıyasla uzamıştır ve baş kontrolü arttıkça çiğneme süresinin negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Bu anket çalışmasında ise hastaların; %40,3'ünün yemek yeme süresinin 15 dakika ve altı, %47,8'inin 15-30 dakika, %11,9'unun 30-45 dakika olduğu ayrıca maksimal motor kapasitenin azalması ile birlikte daha yüksek oranda hastanın yemek yeme süresinin uzadığı görülmektedir.

Ciddi nörolojik engeli olan çocuklarda % 68-70 kadar yüksek bir aspirasyon prevalansı olduğu bildirilmiştir, ancak DMD için bu atakların prevalansı daha önce çok az çalışmada değerlendirilmiştir ¹¹². Pane ve arkadaşlarının 2006 yılında DMD hastalarındaki beslenme problemlerini araştırdıkları bir makalede yemek süresinin uzunluğu, genç hastalarda ortalama 18 dakikadan yaşlı hastalarda ortalama 32 dakikaya kadar değişip yaşla birlikte artmıştır. Ayrıca 18 yaşın üzerindeki hastaların çoğu, boğulma korkusu nedeniyle yemek yeme süresi boyunca stres yaşarken, boğulma atakları ve yutma zorlukları gibi öznel bulgular değerlendirilen 118 hastanın sadece 21'inde (%18) mevcut bulunmuştur ¹¹³. Bu çalışma ile paralel olacak şekilde yapılan anket çalışmasında da sadece %9,2 hasta yemek yeme sırasında boğulma tehlikesi yaşamışken, %6,9 hasta yutarken kolaylaştırıcı manevra yapmak zorunda kalmaktadır.

Kabızlık ve GÖR DMD'li çocuklarda en sık görülen gastrointestinal bulgulardandır. GÖR, nöromusküler hastalığı olan tekerlekli sandalyeye bağlı hastalarda sık görülmektedir. DMD'li hastalarda görülen GÖR için risk faktörleri arasında özofagus dismotilitesi, uzamış gastrik boşalma zamanı, glukokortikoid tedavisi ve skolyoz bulunmaktadır. Bulguların artmasının ana nedeni diyafragma kas tonusunun ilerleyici bozulmasıyla birlikte karın içeriği ile torasik olan arasında kalıcı

bir basınç gradyanı indükleyen uzun süreli oturma pozisyonudur. GÖR kendini erken doyma veya ilerleyici iştahsızlık ve azalmış gıda alımı gibi belirtilerle gösterebilir. Gastroözofageal reflü tedavisi, ranitidin gibi histamin-2 reseptör antagonistleri veya lansoprazol veya omeprazol gibi proton pompa inhibitörleri kullanılarak gastrik asit baskılanmasından oluşur. Reflü düşündüren bulguları olan bir çocuklar için reflüyü arttıran gıdalardan kaçınılması önerilmeli ve GÖR bulguları şiddetlendiğinde hastalar bir çocuk gastroenteroloğuna yönlendirilmelidir. DMD'li büyük bir hasta grubunda reflü için yapılmış prevalans çalışması mevcut değildir. Yapılmış kısıtlı çalışmalardan birinde, GÖR; DMD'li hastaların % 4'ünde, esas olarak 18 yaşından sonra ve yaşla ilerledikçe artmakla birlikte bu hastaların % 60'ından fazlasında kabızlık mevcuttur ¹¹³. Bu çalışmada ise, GÖR bulguları sorgulanmış ve son 1 ay içinde hastaların %8,9'unun göğüs bölgesinde yanma, %5,8'inde ses kısıklığı ve %12,5'unda hırıltılı solunum olduğunu saptanmıştır. Bu sonuç; çalışma kohortunun maksimum yaş aralığının 18 olması ve yaşla birlikte kas tutulumu arttıkça gastroenterolojik şikayetlerin görülmeye başlamasına bağlanmaktadır.

Kabızlık, DMD'nin çok sık görülen bir komplikasyonudur. Risk faktörleri arasında azalmış kolonik transit süresi, hastaların hareketsizliği, karın kası güçsüzlüğü ve dehidratasyon sayılabilmektedir. Polietilen glikol, magnezyum veya laktuloz gibi ozmotik laksatiflerle günlük tedavi gerekli olabilir. Kabızlık sık olarak tekrarlaması durumunda günlük sıvı alımı mutlaka sorgulanmalıdır. Kraus ve arkadaşlarının 2016 yılında DMD hastalarında kabızlığın prevalansını ve klinik özelliklerini belirlemek üzere yaptıkları bir çalışma kapsamında; katılımcılar, rutin bir klinik ziyaretinin bir parçası olarak fonksiyonel kabızlık tanısı için Roma-III kriterlerine dayalı pediatrik gastrointestinal bulgular üzerine valide edilmiş bir anketin kabızlık bölümünü doldurmuşlar. Bu anketin sonuçlarına göre DMD'li hastaların% 46.7'sine fonksiyonel kabızlık teşhisi konmuş ve kabızlığı olan hastaların sadece %43.6'sı kabızlık için semptomatik tedavi almıştır ¹¹⁴. Bu çalışmada ise çocukların dışkı yapma sıklıklarına göre dağılımları incelendiğinde; %10,0'nın haftada 2 kez veya daha az, %14,7'sinin haftada 3-6 kez, %48,6'sının günde 1 kez ve %26,7'sinin günde 2-3 kez dışkısını yaptığı saptanmıştır ancak ailelere gösterilen Bristol Dışkı ölçeğine verilen cevaplar incelendiğinde hastaların büyük çoğunluğunun konstipasyonu gösteren 1., 2. ve 3. Seçeneği seçtiğini görmekteyiz. Aynı ölçeğin kullanılması ile saptanan konstipasyon ve çocukların aktivite durumunu incelendiğinde yürüyemeyen ve ayakta

duramayanların %24,80, yardımsız yürüyen ve merdiven çıkabilenlerin %35,20 oranında büyük çoğunluğunun dışkısının benzediği resmin 3. seçenek olduğu ve ayrıca yardımsız yürümeyen ve merdiven çıkamayanların %26,90 oranında büyük çoğunluğunun 2. seçenek olduğu belirlenmiştir. Bu da literatürdeki hastalığın ilerlemesi ile birlikte konstipasyonun artışının raporlandığı vakalar ile istatistiksel olarak paralellik göstermektedir.

DMD tanılı çocuklar, tanı anından başlayarak hastalık hakkında geniş deneyime ve ayrıntılı bilgiye sahip bir diş hekimine yönlendirilmelidir. Diş hekiminin misyonu, ağız sağlığını iyileştirmeye yönelik tavsiyeler ve müdahalelerde bulunmaktır. DMD'nin en sık görülen komplikasyonu olan GÖR sonucunda mide asitinin dişlere ulaşması ve bu durumun kronikleşmesi nedeni ile diş hekimi artan diş çürüklerine karşı temkinli olup uygun müdahaleleri yapmalıdır. Bu çalışmada 0-5 yaş aralığındaki hastaların %76,60 oranında, 6-10 yaş aralığındaki hastaların %63,80 oranında ve 11-18 yaş aralığında olanların %60,10 oranında olmak üzere hastaların büyük çoğunluğunun düzenli diş hekimi kontrolüne gitmediği belirlenmiştir. Bu sebeple hastaların düzenli diş fırçalanması için teşvik edilmesi ve diş hekimi kontrollerini aksatmamaları önerilmelidir.

6.SONUÇ

1. DMD'li çocukların %69,7'sinin normal boya, %62,8'inin normal vücut indeksine sahip olduğu belirlendi.
2. Çocukların yaş grupları ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişkinin incelenmesi sonucunda; ankete katılan çocuklardan yaşı 0-5 yaş aralığında olanların %61,00'inin, 6-10 yaş aralığında olanların %56,20'sinin ve 11-18 yaş aralığındaki çocukların %67,40'ının vücut kitle indeksinin normal olduğu belirlenmiştir.
3. Çocukların %60,8'inin ailesinde kas hastalığı olmadığı, %77,8'inin anne-babası arasında akrabalık olmadığı saptandı
4. Hastaların %69,4'ünün düzenli fizik tedavi gördüğü, %81,4'ünün yardımsız yemek yiyebildiği, %77,8'inin daha önce gastroenteroloji polikliniğine başvurduğu ve %1,7'sine endoskopi veya kolonoskopi yapıldığı belirlendi.
5. Çocukların %64,7'sinin düzenli diş hekimi kontrolüne gitmediği, %59,4'ünün dişlerini düzenli fırçalamadığı belirlenmiştir.
6. Hastaların %40,3'ünün yemek yeme süresinin 15 dakika ve altı, %47,8'inin 15-30 dakika, %11,9'unun 30-45 dakika olduğu belirlenmiştir.
7. Çocukların dışkı yapma sıklıklarına göre dağılımları incelendiğinde; %10,0'ının haftada 2 kez veya daha az, %14,7'sinin haftada 3-6 kez, %48,6'sının günde 1 kez ve %26,7'sinin günde 2-3 kez dışkısını yaptığı saptandı.
8. Çocukların hiç steroid kullanmayanlarının; %62,70'i yardımsız yürüyüp ve merdiven çıkabilmektedir. Geçmişte steroid kullanıp şu an kullanmayanların %93,00 oranında büyük çoğunluğu yürüyemez olmuştur ve şu an steroid kullananların %38,30'i yürüyüp ve merdiven çıkabilmektedir.
9. Aktivite durumları ile steroid-kortizon kullanımları arasındaki bağlantı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
10. Steroid kullanmayanların %39,10 oranında büyük çoğunluğunun dışkı yapma sıklığının günde 2-3 kez, geçmişte kullanıp şu an kullanmayanların %57,90 ve kullananların %53,40 oranında büyük çoğunluğunun dışkı yapma sıklığının günde 1 kez olduğu belirlenmiştir. Çocukların dışkı yapma sıklığı ile steroid-

kortizon kullanımları arasındaki bu değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiştir.

- 11.** Hastaların %56,1'inin günde 1-5 su bardağı su içtiği belirlenmiştir.
- 12.** Steroid-Kortizon hiç kullanmayanların %27,30 ve kullananların %33,70 oranında büyük çoğunluğunun dışkıının Bristol Dışkı Ölçeği'ne göre benzediği resim 3. seçenek, geçmişte kullanıp şu an kullanmayanların %38,60 oranında büyük çoğunluğunun benzediği resim 5. seçenek olduğu belirlenmiştir. Steroid kullanımı ile konstipasyon arasında korelasyon sağtanmıştır.
- 13.** Yürüyemeyen ve ayakta duramayanların %24,80, yardımsız yürüyen ve merdiven çıkabilenlerin %35,20 oranında büyük çoğunluğunun dışkısının benzediği resim 3. seçenek olarak seçilmiştir. Ayrıca yardımsız yürümeyen ve merdiven çıkamayanların %26,90 oranında büyük çoğunluğunun dışkısının benzediği resim 2. seçenek olarak belirlenmiştir. Yapılan analiz sonucuna göre aktivite ile konstipasyon arasındaki bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, Salvo F, Messina S, Trifirò G. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):141. doi:10.1186/s13023-020-01430-8
2. Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF, et al. Compliance to Care Guidelines for Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2015;2(1):63-72. doi:10.3233/JND-140053
3. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018;17(4):347-361. doi:10.1016/S1474-4422(18)30025-5
4. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet Lond Engl.* 2019;394(10213):2025-2038. doi:10.1016/S0140-6736(19)32910-1
5. Powers SK, Lynch GS, Murphy KT, Reid MB, Zijdwind I. Disease-Induced Skeletal Muscle Atrophy and Fatigue. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48(11):2307-2319. doi:10.1249/MSS.0000000000000975
6. Tay SK, Ong HT, Low PS. Transaminitis in Duchenne's muscular dystrophy. *Ann Acad Med Singapore.* 2000;29(6):719-722.
7. LaPelusa A, Kentris M. Muscular Dystrophy. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2021. Accessed November 15, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560582/>
8. Romitti PA, Zhu Y, Puzhankara S, et al. Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States. *Pediatrics.* 2015;135(3):513-521. doi:10.1542/peds.2014-2044
9. Guiraud S, Aartsma-Rus A, Vieira NM, Davies KE, van Ommen GJB, Kunkel LM. The Pathogenesis and Therapy of Muscular Dystrophies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2015;16:281-308. doi:10.1146/annurev-genom-090314-025003
10. Venugopal V, Pavlakis S. Duchenne Muscular Dystrophy. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2021. Accessed November 15, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482346/>
11. Emery AE. *Neuromuscular Disorders: Clinical and Molecular Genetics.* Wiley; 1998.
12. Duchenne GB (Guillaume B. *Selections from the Clinical Works of Dr. Duchenne (de Boulogne).* London : New Sydenham Society; 1883. Accessed February 23, 2022. <http://archive.org/details/selectionsfromc00poorgoog>
13. Jay V, Vajsar J. The dystrophy of Duchenne. *Lancet Lond Engl.* 2001;357(9255):550-552. doi:10.1016/S0140-6736(00)04052-6

14. Manole E. The dystrophin gene and its product--a view. *Romanian J Neurol Psychiatry Rev Roum Neurol Psychiatr.* 1995;33(2):109-119.
15. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol.* 2003;2(12):731-740. doi:10.1016/s1474-4422(03)00585-4
16. Whewey JM, Roberts R. The dystrophin lymphocyte promoter revisited: 4.5-megabase intron, or artefact? *Neuromuscul Disord.* Published online 2003. doi:10.1016/S0960-8966(02)00195-5
17. Sadoulet-Puccio HM, Kunkel LM. Dystrophin and its isoforms. *Brain Pathol Zurich Switz.* 1996;6(1):25-35. doi:10.1111/j.1750-3639.1996.tb00780.x
18. Hoffman EP, Dressman D. Molecular pathophysiology and targeted therapeutics for muscular dystrophy. *Trends Pharmacol Sci.* 2001;22(9):465-470. doi:10.1016/s0165-6147(00)01770-3
19. Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell.* 1987;51(6):919-928. doi:10.1016/0092-8674(87)90579-4
20. Sironi M, Cagliani R, Pozzoli U, et al. The dystrophin gene is alternatively spliced throughout its coding sequence. *FEBS Lett.* 2002;517(1-3):163-166. doi:10.1016/s0014-5793(02)02613-3
21. Roberts RG. Dystrophins and dystrobrevins. *Genome Biol.* 2001;2(4):reviews3006.1. doi:10.1186/gb-2001-2-4-reviews3006
22. Ervasti JM, Ohlendieck K, Kahl SD, Gaver MG, Campbell KP. Deficiency of a glycoprotein component of the dystrophin complex in dystrophic muscle. *Nature.* 1990;345(6273):315-319. doi:10.1038/345315a0
23. Ehmsen J, Poon E, Davies K. The dystrophin-associated protein complex. *J Cell Sci.* 2002;115(Pt 14):2801-2803.
24. Duchenne muscular dystrophy and dystrophin: pathogenesis and opportunities for treatment. *EMBO Rep.* 2004;5(9):872-876. doi:10.1038/sj.embor.7400221
25. Quattrocelli M, Spencer MJ, McNally EM. Outside in: The matrix as a modifier of muscular dystrophy. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2017;1864(3):572-579. doi:10.1016/j.bbamcr.2016.12.020
26. Ilsley JL, Sudol M, Winder SJ. The interaction of dystrophin with beta-dystroglycan is regulated by tyrosine phosphorylation. *Cell Signal.* 2001;13(9):625-632. doi:10.1016/s0898-6568(01)00188-7
27. Byers TJ, Lidov HG, Kunkel LM. An alternative dystrophin transcript specific to peripheral nerve. *Nat Genet.* 1993;4(1):77-81. doi:10.1038/ng0593-77
28. Lidov HG, Selig S, Kunkel LM. Dp140: a novel 140 kDa CNS transcript from the dystrophin locus. *Hum Mol Genet.* 1995;4(3):329-335. doi:10.1093/hmg/4.3.329

29. D'Souza VN, Nguyen TM, Morris GE, Karges W, Pillers DA, Ray PN. A novel dystrophin isoform is required for normal retinal electrophysiology. *Hum Mol Genet.* 1995;4(5):837-842. doi:10.1093/hmg/4.5.837
30. Bar S, Barnea E, Levy Z, Neuman S, Yaffe D, Nudel U. A novel product of the Duchenne muscular dystrophy gene which greatly differs from the known isoforms in its structure and tissue distribution. *Biochem J.* 1990;272(2):557-560. doi:10.1042/bj2720557
31. Oudet C, Hanauer A, Clemens P, Caskey T, Mandel JL. Two hot spots of recombination in the DMD gene correlate with the deletion prone regions. *Hum Mol Genet.* 1992;1(8):599-603. doi:10.1093/hmg/1.8.599
32. Roberts RG, Gardner RJ, Bobrow M. Searching for the 1 in 2,400,000: a review of dystrophin gene point mutations. *Hum Mutat.* 1994;4(1):1-11. doi:10.1002/humu.1380040102
33. Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, Moser H, Kunkel LM. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics.* 1988;2(1):90-95. doi:10.1016/0888-7543(88)90113-9
34. Nevin NC, Hughes AE, Calwell M, Lim JH. Duchenne muscular dystrophy in a female with a translocation involving Xp21. *J Med Genet.* 1986;23(2):171-173. doi:10.1136/jmg.23.2.171
35. Helderma-van den Enden A, de Jong R, den Dunnen J, et al. Recurrence risk due to germ line mosaicism: Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Clin Genet.* 2009;75(5):465-472. doi:10.1111/j.1399-0004.2009.01173.x
36. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):251-267. doi:10.1016/S1474-4422(18)30024-3
37. Prior TW, Bridgeman SJ. Experience and strategy for the molecular testing of Duchenne muscular dystrophy. *J Mol Diagn JMD.* 2005;7(3):317-326. doi:10.1016/S1525-1578(10)60560-0
38. Bello L, Morgenroth LP, Gordish-Dressman H, et al. DMD genotypes and loss of ambulation in the CINRG Duchenne Natural History Study. *Neurology.* 2016;87(4):401-409. doi:10.1212/WNL.0000000000002891
39. Vandekerckhove I, De Beukelaer N, Van den Hauwe M, et al. Muscle weakness has a limited effect on motor control of gait in Duchenne muscular dystrophy. *PLoS ONE.* 2020;15(9):e0238445. doi:10.1371/journal.pone.0238445
40. Apkon SD, Alman B, Birnkrant DJ, et al. Orthopedic and Surgical Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics.* 2018;142(Suppl 2):S82-S89. doi:10.1542/peds.2018-0333J
41. Lott DJ, Taivassalo T, Senesac CR, et al. Walking activity in a large cohort of boys with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2021;63(2):192-198. doi:10.1002/mus.27119

42. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy: Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health*. 2015;51(8):759-764. doi:10.1111/jpc.12868
43. Aartsma-Rus A, Hegde M, Ben-Omran T, et al. Evidence-Based Consensus and Systematic Review on Reducing the Time to Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pediatr*. 2019;204:305-313.e14. doi:10.1016/j.jpeds.2018.10.043
44. Leibowitz D, Dubowitz V. Intellect and Behaviour in Duchenne Muscular Dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 1981;23(6):577-590. doi:10.1111/j.1469-8749.1981.tb02039.x
45. Thangarajh M, Hendriksen J, McDermott MP, et al. Relationships between DMD mutations and neurodevelopment in dystrophinopathy. *Neurology*. 2019;93(17):e1597-e1604. doi:10.1212/WNL.00000000000008363
46. Pane M, Mazzone ES, Sivo S, et al. Long Term Natural History Data in Ambulant Boys with Duchenne Muscular Dystrophy: 36-Month Changes. *PLOS ONE*. 2014;9(10):e108205. doi:10.1371/journal.pone.0108205
47. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2018;391(10119):451-461. doi:10.1016/S0140-6736(17)32160-8
48. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primer*. 2021;7(1):1-19. doi:10.1038/s41572-021-00248-3
49. Zatz M, Rapaport D, Vainzof M, et al. Serum creatine-kinase (CK) and pyruvate-kinase (PK) activities in Duchenne (DMD) as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy. *J Neurol Sci*. 1991;102(2):190-196. doi:10.1016/0022-510x(91)90068-i
50. Gatheridge MA, Kwon JM, Mendell JM, et al. Identifying Non-Duchenne Muscular Dystrophy-Positive and False Negative Results in Prior Duchenne Muscular Dystrophy Newborn Screening Programs: A Review. *JAMA Neurol*. 2016;73(1):111-116. doi:10.1001/jamaneurol.2015.3537
51. Emery AEH. The muscular dystrophies. *Lancet Lond Engl*. 2002;359(9307):687-695. doi:10.1016/S0140-6736(02)07815-7
52. Cummings BB, Marshall JL, Tukiainen T, et al. Improving genetic diagnosis in Mendelian disease with transcriptome sequencing. *Sci Transl Med*. 2017;9(386):eaal5209. doi:10.1126/scitranslmed.aal5209
53. Hoffman EP, Kunkel LM, Angelini C, Clarke A, Johnson M, Harris JB. Improved diagnosis of Becker muscular dystrophy by dystrophin testing. *Neurology*. 1989;39(8):1011-1017. doi:10.1212/wnl.39.8.1011
54. Hoffman EP, Fischbeck KH, Brown RH, et al. Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. *N Engl J Med*. 1988;318(21):1363-1368. doi:10.1056/NEJM198805263182104
55. Bell CD, Conen PE. Histopathological changes in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Sci*. 1968;7(3):529-544. doi:10.1016/0022-510x(68)90058-0

56. Hegde MR, Chin ELH, Mulle JG, Okou DT, Warren ST, Zwick ME. Microarray-based mutation detection in the dystrophin gene. *Hum Mutat.* 2008;29(9):1091-1099. doi:10.1002/humu.20831
57. Deburgrave N, Daoud F, Llense S, et al. Protein- and mRNA-based phenotype-genotype correlations in DMD/BMD with point mutations and molecular basis for BMD with nonsense and frameshift mutations in the DMD gene. *Hum Mutat.* 2007;28(2):183-195. doi:10.1002/humu.20422
58. Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet.* 2016;53(3):145-151. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103387
59. Sansović I, Barišić I, Dumić K. Improved detection of deletions and duplications in the DMD gene using the multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) method. *Biochem Genet.* 2013;51(3-4):189-201. doi:10.1007/s10528-012-9554-9
60. Wang Y, Yang Y, Liu J, et al. Whole dystrophin gene analysis by next-generation sequencing: a comprehensive genetic diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Mol Genet Genomics MGG.* 2014;289(5):1013-1021. doi:10.1007/s00438-014-0847-z
61. Aartsma-Rus A, Morgan J, Lonkar P, et al. Report of a TREAT-NMD/World Duchenne Organisation Meeting on Dystrophin Quantification Methodology. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(1):147-159. doi:10.3233/JND-180357
62. Dubowitz V. Screening for Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child.* 1976;51(4):249-251. doi:10.1136/adc.51.4.249
63. Wood MF, Hughes SC, Hache LP, et al. Parental attitudes toward newborn screening for Duchenne/Becker muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2014;49(6):822-828. doi:10.1002/mus.24100
64. Towbin JA. A noninvasive means of detecting preclinical cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy? *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(2):317-318. doi:10.1016/s0735-1097(03)00580-1
65. Eagle M, Bourke J, Bullock R, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy – The additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord.* 2007;17(6):470-475. doi:10.1016/j.nmd.2007.03.002
66. Moxley RT, Pandya S, Ciafaloni E, Fox DJ, Campbell K. Change in Natural History of Duchenne Muscular Dystrophy With Long-term Corticosteroid Treatment: Implications for Management. *J Child Neurol.* 2010;25(9):1116-1129. doi:10.1177/0883073810371004
67. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):456-465. doi:10.1164/rccm.200307-885ST
68. Yıldırım F. Nöromuskuler Hastalıklara Bağlı Solunum Yetmezliği Gelişen Hastalarda Evde Bakım Prensipleri. In: ; 2017:71-85.

69. Gomez-Merino E, Bach JR. Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81(6):411-415. doi:10.1097/00002060-200206000-00003
70. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy - PubMed. Accessed June 19, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16322188/>
71. Viollet L, Thrush PT, Flanigan KM, Mendell JR, Allen HD. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta blockers on the cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol.* 2012;110(1):98-102. doi:10.1016/j.amjcard.2012.02.064
72. Allen HD, Flanigan KM, Thrush PT, et al. A randomized, double-blind trial of lisinopril and losartan for the treatment of cardiomyopathy in duchenne muscular dystrophy. *PLoS Curr.* 2013;5:ecurrents.md.2cc69a1dae4be7dfe2bcb420024ea865. doi:10.1371/currents.md.2cc69a1dae4be7dfe2bcb420024ea865
73. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, et al. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy. *Circulation.* 2015;131(18):1590-1598. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015151
74. Darras BT, Urion DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle; 1993. Accessed June 18, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119/>
75. Yilmaz Ö, Karaduman A, Topaloğlu H. Prednisolone therapy in Duchenne muscular dystrophy prolongs ambulation and prevents scoliosis. *Eur J Neurol.* 2004;11(8):541-544. doi:10.1111/j.1468-1331.2004.00866.x
76. Cheuk DKL, Wong V, Wraige E, Baxter P, Cole A. Surgery for scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD005375. doi:10.1002/14651858.CD005375.pub4
77. Carroll K, Yiu EM, Ryan MM, Kennedy RA, de Valle K. The effects of calf massage in boys with Duchenne muscular dystrophy: a prospective interventional study. *Disabil Rehabil.* 2021;43(26):3803-3809. doi:10.1080/09638288.2020.1753829
78. Rutter MM, Collins J, Rose SR, et al. Growth hormone treatment in boys with Duchenne muscular dystrophy and glucocorticoid-induced growth failure. *Neuromuscul Disord NMD.* 2012;22(12):1046-1056. doi:10.1016/j.nmd.2012.07.009
79. van Bruggen HW, Van Den Engel-Hoek L, Steenks MH, et al. Reduced mandibular range of motion in Duchenne Muscular Dystrophy: predictive factors. *J Oral Rehabil.* 2015;42(6):430-438. doi:10.1111/joor.12274
80. Bell JM, Shields MD, Watters J, et al. Interventions to prevent and treat corticosteroid-induced osteoporosis and prevent osteoporotic fractures in Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD010899. doi:10.1002/14651858.CD010899.pub2

81. Martigne L, Seguy D, Pellegrini N, et al. Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2010;29(1):60-64. doi:10.1016/j.clnu.2009.06.009
82. Archer SK, Garrod R, Hart N, Miller S. Dysphagia in Duchenne muscular dystrophy assessed by validated questionnaire. *Int J Lang Commun Disord*. 2013;48(2):240-246. doi:10.1111/j.1460-6984.2012.00197.x
83. Wein N, Alfano L, Flanigan KM. Genetics and emerging treatments for Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(3):723-742. doi:10.1016/j.pcl.2015.03.008
84. Schram G, Fournier A, Leduc H, et al. All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(9):948-954. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.008
85. Angelini C, Peterle E. Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol*. 2012;31(1):9-15.
86. McDonald CM, Sajeev G, Yao Z, et al. Deflazacort vs prednisone treatment for Duchenne muscular dystrophy: A meta-analysis of disease progression rates in recent multicenter clinical trials. *Muscle Nerve*. 2020;61(1):26-35. doi:10.1002/mus.26736
87. Biggar WD, Politano L, Harris VA, et al. Deflazacort in Duchenne muscular dystrophy: a comparison of two different protocols. *Neuromuscul Disord*. 2004;14(8):476-482. doi:10.1016/j.nmd.2004.05.001
88. Parente L. Deflazacort: therapeutic index, relative potency and equivalent doses versus other corticosteroids. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):1. doi:10.1186/s40360-016-0111-8
89. Saleh AF, Arzumanov AA, Gait MJ. Overview of alternative oligonucleotide chemistries for exon skipping. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2012;867:365-378. doi:10.1007/978-1-61779-767-5_23
90. Sardone V, Zhou H, Muntoni F, Ferlini A, Falzarano MS. Antisense Oligonucleotide-Based Therapy for Neuromuscular Disease. *Mol Basel Switz*. 2017;22(4):E563. doi:10.3390/molecules22040563
91. Bennett CF, Krainer AR, Cleveland DW. Antisense Oligonucleotide Therapies for Neurodegenerative Diseases. *Annu Rev Neurosci*. 2019;42:385-406. doi:10.1146/annurev-neuro-070918-050501
92. Aartsma-Rus A, Fokkema I, Verschuuren J, et al. Theoretic applicability of antisense-mediated exon skipping for Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat*. 2009;30(3):293-299. doi:10.1002/humu.20918
93. Takeda S, Clemens PR, Hoffman EP. Exon-Skipping in Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(s2):S343-S358. doi:10.3233/JND-210682

94. Finkel RS. Read-through strategies for suppression of nonsense mutations in Duchenne/Becker muscular dystrophy: aminoglycosides and ataluren (PTC124). *J Child Neurol.* 2010;25(9):1158-1164. doi:10.1177/0883073810371129
95. Bengtsson NE, Seto JT, Hall JK, Chamberlain JS, Odom GL. Progress and prospects of gene therapy clinical trials for the muscular dystrophies. *Hum Mol Genet.* 2016;25(R1):R9-17. doi:10.1093/hmg/ddv420
96. Calos MP. The CRISPR Way to Think about Duchenne's. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1684-1686. doi:10.1056/NEJMcibr1601383
97. Wagner KR. The elusive promise of myostatin inhibition for muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(5):621-628. doi:10.1097/WCO.0000000000000853
98. Tarnopolsky MA, Mahoney DJ, Vajsar J, et al. Creatine monohydrate enhances strength and body composition in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* 2004;62(10):1771-1777. doi:10.1212/01.wnl.0000125178.18862.9d
99. Cerletti M, Jurga S, Witczak CA, et al. Highly efficient, functional engraftment of skeletal muscle stem cells in dystrophic muscles. *Cell.* 2008;134(1):37-47. doi:10.1016/j.cell.2008.05.049
100. Buyse GM, Voit T, Schara U, 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. *Lancet Lond Engl.* 2015;385(9979):1748-1757. doi:10.1016/S0140-6736(15)60025-3
101. Kieny P, Chollet S, Delalande P, et al. Evolution of life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yolaine de Kepper centre between 1981 and 2011. *Ann Phys Rehabil Med.* 2013;56(6):443-454. doi:10.1016/j.rehab.2013.06.002
102. Wahlgren L, Kroksmark AK, Tulinius M, Sofou K. One in five patients with Duchenne muscular dystrophy dies from other causes than cardiac or respiratory failure. *Eur J Epidemiol.* 2022;37(2):147-156. doi:10.1007/s10654-021-00819-4
103. Ulusal Tez Merkezi | Anasayfa. Accessed July 11, 2022. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=g3VYajcsJtyo4sbelgugRA&no=qpHSr3hRhh003pAmM4yezQ>
104. Bernabe-García M, Rodríguez-Cruz M, Atilano S, et al. Body composition and body mass index in Duchenne muscular dystrophy: Role of dietary intake. *Muscle Nerve.* 2019;59(3):295-302. doi:10.1002/mus.26340
105. Zhang T, Kong X. Recent advances of glucocorticoids in the treatment of Duchenne muscular dystrophy (Review). *Exp Ther Med.* 2021;21(5):447. doi:10.3892/etm.2021.9875
106. Conklin LS, Damsker JM, Hoffman EP, et al. Phase IIa trial in Duchenne muscular dystrophy shows vamorolone is a first-in-class dissociative steroidal anti-inflammatory drug. *Pharmacol Res.* 2018;136:140-150. doi:10.1016/j.phrs.2018.09.007

- 107.Houde S, Filiatrault M, Fournier A, et al. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy: an 8-year follow-up. *Pediatr Neurol.* 2008;38(3):200-206. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2007.11.001
- 108.Bello L, Pegoraro E. The “Usual Suspects”: Genes for Inflammation, Fibrosis, Regeneration, and Muscle Strength Modify Duchenne Muscular Dystrophy. *J Clin Med.* 2019;8(5):649. doi:10.3390/jcm8050649
- 109.Spitali P, Zaharieva I, Bohringer S, et al. TCTEX1D1 is a genetic modifier of disease progression in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(6):815-825. doi:10.1038/s41431-019-0563-6
- 110.Yeyen İB. Duchenne ve Becker Muskuler Distrofili hastalarda tedavi takip kalitesi ve uyumun değerlendirilmesi. 2020. Ulusal Tez Merkezi | Anasayfa. Accessed July 13, 2022. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>
- 111.Toussaint M, Davidson Z, Bouvoie V, Evenepoel N, Haan J, Soudon P. Dysphagia in Duchenne muscular dystrophy: practical recommendations to guide management. *Disabil Rehabil.* 2016;38(20):2052-2062. doi:10.3109/09638288.2015.1111434
- 112.Mirrett PL, Riski JE, Glascott J, Johnson V. Videofluoroscopic assessment of dysphagia in children with severe spastic cerebral palsy. *Dysphagia.* 1994;9(3):174-179. doi:10.1007/BF00341262
- 113.Pane M, Vasta I, Messina S, et al. Feeding problems and weight gain in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2006;10(5-6):231-236. doi:10.1016/j.ejpn.2006.08.008
- 114.Kraus D, Wong BL, Horn PS, Kaul A. Constipation in Duchenne Muscular Dystrophy: Prevalence, Diagnosis, and Treatment. *J Pediatr.* 2016;171:183-188. doi:10.1016/j.jpeds.2015.12.046

8. ÇALIŞMA ANKETİ

DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ (DMD) HASTALARINDA GASTROİNTESTİNAL SİSTEM BULGULARINI DEĞERLENDİRME ANKETİ

Değerli katılımcı;

Bu araştırma “Duchenne Musküler Distrofi (DMD)” tanısı almış çocuklarda Sindirim Sistemine bağlı bulguları değerlendirmek amacıyla yapılacaktır. Bu araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayalıdır ve elde edilen tüm bilgiler gizli kalacaktır. Anketimiz yaklaşık 5 dakika sürmektedir. Lütfen tüm sorulara en doğru şekilde cevap veriniz.

Bu çalışmadan elde edilen tüm veriler kişisel bilgileriniz korunarak tamamen araştırma amacıyla kullanılacaktır. Yukarıda yer alan bilgileri okudum. Çalışmanın amacını ve katılımcı olarak üzerime düşen sorumlulukları anladım. Çalışmaya kendi isteğimle katılmayı ve vermiş olduğum bilgilerin bilimsel çalışmalarda kullanılmasını kabul ediyorum.

Evet

Hayır

I. GENEL BİLGİLER

1. Çocuğunuzun doğum tarihi:...../...../.....

2. Çocuğunuzun boyu- kilosu:/.....

3. Ailede kas hastalığı olan birey var mı; varsa yakınlık derecesi:

.....

4. Anne baba arası akrabalık durumu nedir?

.....

5. Çocuğunuz kaç yaşında Duchenne Musküler Distrofi (DMD) tanısı aldı?

.....

6. Çocuğunuz düzenli Fizik Tedavi alıyor mu?

Evet

Hayır

7. Çocuğunuzun Steroid-Kortizon (Deltacortril, Prednol) kullanımı :

Kullanıyor.

Şu an kullanmıyor ama geçmişte kullandı.

Hiç kullanmadı

8. Çocuğunuzun aktivitesi ile ilgili doğru olanı işaretleyiniz.

Yardımsız yürür ve merdiven çıkar.

Yardımsız yürür ve merdiven çıkamaz.

Sadece yardımla yürür.

Yardımla ayakta durur.

Yürümez. Ayakta duramaz.

9. Çocuğunuz kendi başına yemek yiyebiliyor mu?

Evet

Hayır

10. Daha önce çocuğunuz için herhangi bir yakınma ile Çocuk Gastroenteroloji bölümüne başvurduanız mu? Cevabınız evet ise hangi şikayet ile başvurduğunuzu lütfen belirtiniz.

Evet.....

Hayır

11. Endoskopi-Kolonoskopi işlemi yapıldı mı?

Evet

Hayır

12. Çocuğunuza Nazogastrik sonda (NG) takıldı mı?

Evet

Hayır

13. Çocuğunuza Gastrostomi (PEG) açıldı mı?

Evet

Hayır

II. YUTMA (Çocuğunuz tüp veya PEG ile besleniyorsa 5. sorudan başlayabilirsiniz)

1. Çocuğunuz son 30 günde sıvı gıdaları yutmakta sorun yaşadı mı?

Evet

Hayır

2. Çocuğunuz son 30 günde katı gıdaları yutmakta zorluk yaşadı mı?

Evet

Hayır

3. Yutmasını kolaylaştırmak için yaptığınız bir hareket var mı? Cevabınız evet ise lütfen belirtiniz.

Evet.

Hayır

4. Çocuğunuzun yemek yeme süresi genel olarak ne kadardır?

15 dakika ve altı

15-30 dakika

30-45 dakika

45-60 dakika

60 dakika üzeri

Yutamıyor.

5. Çocuğunuz beslenme sırasında boğulma tehlikesi yaşadı mı?

Evet

Hayır

*Eğer cevap evet ise kaç kez ve hangi besinle gerçekteşti?

.....

6. Çocuğunuz ağzını açmada zorluk yaşıyor mu?

Evet

Hayır

7. Çocuğunuz ağızdan tükürük akması(salya) sorunu yaşar mı?

Evet

Hayır

8. Çocuğunuzu diş hekimine götürme sıklığınız nedir?

Yılda 2 veya daha fazla

Yılda bir kez

Düzenli kontrole gitmiyor

9. Çocuğunuzun dişlerini fırçalama sıklığı nedir?

Günde 3 den fazla

Günde 1-3 defa

Düzenli fırçalamıyor

III. REFLÜ (Çocuğunuz tüp veya PEG ile besleniyorsa 3. sorudan başlayabilirsiniz.)

1. Çocuğunuzun yemek sırasında veya sonrasında öğürme şikayeti olur mu?

Evet

Hayır

2. Çocuğunuzun yemek yemeyi reddettiği olur mu? Cevabınız evet ise, sıklığı nedir?

Evet

Hayır

3. Son 30 günde çocuğunuz göğüs bölgesinde yanma tarif etti mi?

Evet

Hayır

4. Çocuğunuzun son 1 ayda kilo kaybı var mı? Cevabınız evet ise kaç kilo kaybettiğini belirtiniz.

Evet

Hayır

5. Çocuğunuz ne sıklıkla kusmaktadır?

Günde 3 defadan fazla

Günde 1-3 defa

Haftada birkaç kez

Ayda birkaç kez

Hiç kusmaz

6. Kusmaların çoğu ne zaman gerçekleşmektedir?

Beslenme sırasında

Beslenmeden sonraki 1 saat içinde

İlaç sonrasında

Yatar pozisyonda

Diğer(Lütfen belirtiniz).....

7. Son 30 gün içerisinde çocuğunuzun ses kısıklığı oldu mu?

Evet

Hayır

8. Son 30 gün içerisinde çocuğunuzun hırıltılı solunumu oldu mu?

Evet

Hayır

IV. KABIZLIK

1. Çocuğunuzun kaka yapma alışkanlığı nasıldır?

Günde 3 kereden daha fazla

Günde 2-3 kez








Günde 1 kez

Haftada 3-6 kez

Haftada 2 kez veya daha az

2. Çocuğunuzun kakası hangi resme benzemektedir? Daire içine alınız?

(O)

Tip 1		Küçük parçalar halinde dışkı
Tip 2		İçinde parçalar olan sosis şeklinde dışkı
Tip 3		Uzerinde çatlaklar olan sosis
Tip 4		Yumuşak ve düz sosis şeklinde dışkı
Tip 5		Kenarları düzgün yumuşak parçalar halinde dışkı
Tip 6		Düzensiz yumuşak parçalar halinde, pelte kıvamında dışkı
Tip 7		Katı parçacıklar içermeyen tamamen sulu dışkı

3. Çocuğunuz hiç siyah kaka yaptı mı?

Evet

Hayır

4. Çocuğunuzun kakasında hiç kan gördünüz mü?

Evet

Hayır

5. Çocuğunuzun son 2 ay içerisinde tuvaleti tıkayacak kadar büyük miktarda kaka yaptığı oldu mu?

Evet

Hayır

6. Çocuğunuzun günlük sıvı tüketimi ne kadardır?

Günde 10 su bardağından fazla

Günde 5-10 su bardağı

Günde 1-5 su bardağı

Anketimiz bitmiştir.

Katılımınız için teşekkür ederiz.