



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ
HASTALARINDA ENDOKRİN KOMPLİKASYONLAR
VE KEMİK SAğLIğININ DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Ender Can EROğLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA / 2023



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ
HASTALARINDA ENDOKRİN KOMPLİKASYONLAR
VE KEMİK SAğLIğININ DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Ender Can EROğLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Rıza Taner BARAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA / 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde olduğu gibi tezimin de planlanmasında ve yürütülmesinde, tecrübesiyle bana yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Rıza Taner BARAN'a;

Tezimin veri toplama, planlama ve değerlendirme dahil tüm aşamalarında desteğini veren Doç. Dr. Muhammet Gültekin KUTLUK'a;

Asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen değerli öğretim üyelerine;

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Bugüne kadarki eğitimimin mimarı anneme ve babama;

Hayatın her alanında yanımda hep hissettiğim canım eşim Uzm. Hmş. Sude GENÇTÜRK EROĞLU'na hem anlayışı hem bilimsel desteği için teşekkür ederim.

Dr. Ender Can EROĞLU

Antalya, Ekim 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	10
2 GENEL BİLGİLER	4
2.1 DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ	4
2.1.1 Patofizyoloji.....	4
2.1.2 Klinik Bulgular.....	4
2.1.3 Tanı.....	6
2.2 DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ	7
2.2.1 Kortikosteroid Tedavi Seçenekleri	8
2.2.2 Diğer Tedavi Seçenekleri	9
2.3 Duchenne Musküler Distrofi ve Endokrin Bakış Açısı.....	11
2.3.1 Büyüme ve Gelişme Geriliği	11
2.3.2 Puberte.....	12
2.3.3 Adrenal Yetmezlik.....	12
2.4 Duchenne Musküler Distrofi ve Kemik Sağlığı	13
2.4.1 Kemik Sağlığı İzleme Aşaması	14
2.4.2 Osteoporozun Kemik Odaklı Tedavilerle Kontrol Altında Tutulma Aşaması ...	15
2.4.3 Kemik Sağlığının Devamının Sağlandığı Aşama ve Osteoporoz Tedavisinin	
Sonlandırıldığı Aşama	16

3	GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
3.1	<i>Araştırmanın Türü</i>	19
3.2	<i>Dahil etme kriterleri</i>	19
3.3	<i>Hariç tutma kriterleri</i>	19
3.4	<i>Etik kurul onayı.....</i>	20
3.5	<i>İstatistiksel analiz</i>	20
4	BULGULAR.....	21
5	TARTIŞMA.....	27
6	SONUÇLAR	34
7	KAYNAKLAR	36

ÖZET

Amaç: Merkezimizde duchenne musküler distrofi (DMD) tanısıyla takip edilen ve kortikosteroid tedavisi alan hastaların kemik sağlığını ve hastalarda gelişebilecek endokrin komplikasyonları değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji ve Çocuk Endokrinoloji polikliniklerinde, Ocak 2013 ile Ocak 2023 tarihleri arasında, hastanemizde takibi yapılan ve 4 yaşından itibaren Deflazakort tedavisi başlanmış 162 DMD tanılı erkek hasta çalışmaya alındı. Hastalar steroid dozlarının kümülatif etkisinin kemik sağlığı ve endokrinolojik sistem üzerine olan etkilerini değerlendirmek adına 3 yaş grubuna (4-8, 8,1-13, 13,1-17 yaş) ayrıldı. Hastaların aynı boy ölçeği ile (Harpender boy ölçeği) ile boy, kiloları alındı. ÇEDD (Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği) hesaplama aracı ile boy standart sapma skoru (HSDS), kilo standart sapma skoru (WSDS), vücut kitle indexi standart sapma skoru (VKİ-SDS) hesaplandı. Dual x-ray absorptiometry (DEXA) ile total vücut kemik mineral dansitesi z-skorları değerlendirildi. HbA1C, glukoz, kalsiyum, fosfor, magnezyum, 25-OH vitamin D (Vit D), intac parathormon (PTH), tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4 (sT4), anti-tiroglobulin (Anti-TG), anti- doku peroksidaz (Anti-TPO), alkalen fosfataz (ALP) değerleri incelendi.

Bulgular: Hastaların 58'i (%35,8) 4-8 yaş grubuna, 57'si (%35,2) 8.1-13 yaş grubuna, 47'si (%29) 13.1-17 yaş grubuna dahildi. İleri yaş grubunda (13.1-18 yaş), HSDS diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu. Orta yaş grubunda WSDS ve VKİ-SDS değerinin anlamlı olarak yüksek olduğu ancak ileri yaş grubunda bu değerlerin anlamlı olarak azaldığı saptandı. Kalsiyum, magnezyum ve açlık kan şekeri düzeyleri ile yaş grupları arasında anlamlı ilişki yoktu. Fosfor, ALP, Vit D yaş grubu ilerledikçe anlamlı olarak düştüğü gözlemlendi. PTH düzeylerinin yaş grubu ilerledikçe anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. TSH, sT4 ve Anti-TPO düzeyleri ile yaş grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Yapılan analizlerde 4-8 yaş grubunda hiçbir hastada osteoporoz saptanmazken, yaş grubu ilerledikçe osteoporoz görülme sıklığının arttığı belirlendi. Serum fosfor ve Vit D düzeyleri düştükçe z-skor'un da anlamlı olarak düştüğü görüldü.

Sonuç: DMD’li hastalarda, yaş grubu ilerledikçe kullanmış oldukları kümülatif steroid dozunun artması ve ambulasyon kaybı nedeniyle osteoporoz görülme oranı artmaktadır. Düşük Vit D ve fosfor düzeyi, düşük z-skor ile ilişkilidir. Orta yaş grubu obezite ve fazla kilolu olma açısından risk altındadır. DMD’li hastaların düzenli olarak çocuk endokrinoloğu tarafından değerlendirilmesi kemik sağlığı ve endokrinolojik komplikasyonların önlenmesi açısından olumlu olabilir. Hastaların rutin takiplerde TSH, Anti-TPO, Anti-TG değerlerinin görülmesi klinik olarak anlamlı değildir.

Anahtar Kelimeler: Duchenne musküler distrofi, osteoporoz, endokrin komplikasyonlar, kortikosteroid tedavisi



ABSTRACT

Aim: We aim to examine the history of DMD (duchenne muscular dystrophy) patients under steroid therapy in our center and evaluate the bone health and endocrine complications.

Materials and Methods: 162 patient who applied to the Department of Pediatric Neurology or Pediatric Endocrinology of Health Sciences University Antalya Training and Research Hospital between January 2013 and January 2023 and were diagnosed with DMD and treated with deflazacort included in the study population. We divide patients into 3 age groups (4-8, 8,1-13, 13,1-17) regarding to assess the cumulative effect of corticosteroid therapy. Ethics committee approval no. 8/2 was obtained on 08.06.2023 from the ethics committee of Health Sciences University Antalya Training and Research Hospital. Our study was created by collecting data from the hospital information system retrospectively. We examined patients bone mineral density z-scores and glucose, calcium, phosphorus, magnesium, 25-OH vitamine D (Vit D), intac parathormone (PTH) , thyroid stimulane hormone (TSH), free T4 (fT4), anti-tyroglobuline (Anti-Tg), anti- tissue peroxidase (Anti-TPO), alkaline phosphatase (ALP) levels.

Results: 58 (%35,8) of the patients were belong to 4-8 age group, 57 (%35,2) of them were belong to 8,1-13 age group and 47 (%29) of them were belong to 13.1-17 age group. HSDS was significantly lower in the older age group (13,1-17 age), $p:0,015$. WSDS and BMI-SDS values significantly decreased with age, $p: 0,003$, $p: 0,045$. There was no significant correlation between fasting glucose, magnesium, calcium levels and age. Phosphorus, ALP and Vit D decreased significantly with age, $p: 0,00$; $0,00$; $0,031$. PTH levels significantly increased with age, $p: 0,017$. There was no significant correlation between TSH, fT4, Anti-TPO values and age. 3 patients had TSH levels out of range ($>5,86$ iu/ml), 5 patients had low fT4 values ($<0,61$ ng/dl) with normal TSH and thyroid antibody levels. 2 patients Anti-TPO levels and 1 patients Anti-Tg level were out of range, none had abnormal TSH or fT4. None of the patients in the 4-8 age group has osteoporosis. Incidence of osteoporosis was increasing with age, $p: 0,00$. As the levels of phosphorus and Vit D decreased, z-score has significantly decreased, $p:0,01$; $0,005$.

Conclusion: Osteoporosis incidence among DMD patients increases with age due to increased amount of cumulative corticosteroid dosage. Low levels of Vit D and phosphorus are associated with lower z-scores. Older age groups are under increased risk of obesity and being overweight. Regular evaluation of patients with DMD by a pediatric endocrinologist may be positive for bone health. It is not cost effective to monitor patients' TSH, Anti-TPO and Anti-TG values during routine follow-ups.

Key Words: Duchenne muscular dystrophy, osteoporosis, endocrine complications, corticosteroid treatment



SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP: Alkalen fosfataz

Anti-TG: Anti tiroglobulin

Anti-TPO: Anti doku peroksidaz

BH : Büyüme Hormonu

BMD: Bone Mineral Density (Kemin Mineral Dansitesi)

CK: Creatine Kinase

DEXA: dual x-ray absorptiometry

DMD: Duchenne Musküler Distrofi

FDA: Food and Drug Administration (Yemek ve İlaç Kurumu)

GH: Growth Hormon

HSDS: Height Standart Deviation Score (Boy standart sapma skoru)

IV: intravenöz

PTH: Parathormon

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

VKİ-SDS: Vücut Kitle İndeksi Standart Sapma Skoru

WSDS: Weight Standart Deviation Score (Ağırlık standart sapma skoru)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Duchenne Musküler Distrofi ile tanı alan hastaların ilk başvuru şikayetleri	4
Tablo 2. Hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı	20
Tablo 3. Hastaların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	21
Tablo 4. Hastaların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması	22
Tablo 5. Hastaların hormonal parametrelerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 6. Z-skor değerlerinin yaş gruplarına göre değerlendirilmesi	24
Tablo 7. Z-skor değerlerine göre kalsiyum, vitamin D, parathormon, fosfor ve magnezyum değerlerinin karşılaştırılması.	24

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Gower's Arazı	4
Şekil 2. DMD tanısında şüphe ve izlenmesi gereken tanısal basamaklar (15-19).....	6
Şekil 3. DMD'li hastalarda osteoporozun izlenmesi, osteoporoz tedavisinde evreler ve öneriler	16
Şekil 4. Serum 25-OH Vitamin D düzeyleri ile Z skorlarının dağılımı ...	26
Şekil 5. Serum fosfor düzeyleri ile Z skorlarının dağılımı	27



1 GİRİŞ VE AMAÇ

Duchenne musküler distrofi (DMD), X'e bağılı resesif bir hastalıktır ve yaklaşık olarak her 3500 canlı erkek doğumdan birinde görülür [1]. Hastalık iskelet kaslarının süregelen yıkımı ve buna bağılı gelişen ilerleyici güç kaybı ile seyreder. 1987'de tanımlanmış olan distrofin genindeki mutasyona bağılı olarak sentezlenen hatalı distrofin proteini yıkımdan sorumludur. Erken tanı olanaklarına ve genetik temelinin anlaşılmasına karşın de-novo mutasyonlar ve taramanın yaygınlaşmaması sebebiyle günümüzde de toplumda çok sayıda etkilenen hasta bulunmaktadır [2] .

DMD hastaların iskelet kasları başta olmak üzere bütün kas sistemini tutar. Hasarlı protein içeren kas dokunun yerini yağ ve bağ doku almaktadır. Bu da ilerleyici güç kaybına sebep olmaktadır. Buna bağılı olarak iskelet sistemini ve solunum sistemini ilgilendiren patolojiler gelişmektedir[3]. Amerikan Nöroloji Derneği'nce yayınlanan son yönergede önerildiği üzere; DMD'li hastalarda küratif bir tedavi yöntemi olmamasına karşın 4 yaşından itibaren kas yıkımını yavaşlatmak, pulmoner fonksiyonları ve kardiyak kapasiteyi korumak için 0.6 ile 0,9 mg/kg/gün deflazacort tedavisi önerilmektedir. Medikal tedavi fizyoterapi ile tedavi desteklenmektedir. Bazı biyolojik ajanların ve gen tedavilerinin klinik çalışmaları sürmektedir. Steroid tedavisinin ambulasyon kaybına gidişi 1,4 – 2,5 yıl süresince geciktirdiği görülmüştür [4]. Steroid tedavisi alan hasta grubu ile almayan hasta grubunun kemik sağlığının karşılaştırıldığı bir çalışmada, steroid alan grupta kemik mineral dansitesinin yaşa göre düşük olduğu ve kalsiyum metabolizma dengesizliklerinin sık olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada steroid tedavisi altında izlenen hastalarda fonksiyon kaybının daha hızlı geliştiği ve progresyonun daha agresif olduğu saptanmıştır [5].

DMD'li hastalarda tedavi sürecinde steroidin hızlı kesilmesi sebebiyle adrenal yetmezlik görülebildiği gibi, süreç içerisinde hastaların büyük çoğunluğunda büyüme geriliği ve pubertal gecikme saptanmaktadır. Aynı zamanda bu hastalar bozulmuş glukoz toleransı için risk altındadır. Yüksek doz steroid tedavisine bağılı gelişebilecek Cushing sendromu açısından da yakın takip edilmelidir [6].

Merkezimizde de hastalara 4 yaş itibariyle hastalığın seyrinde modifiye edici ajan olarak steroid tedavisi 0,9 mg/kg/gün dozunda rutin olarak başlanmaktadır. Çalışmaya steroid tedavisi 4 yaşında başlamış ve devam etmiş olan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmamızda amacımız Ocak 2013 ile Ocak 2023 tarihleri arasında hastanemizde takip edilen DMD’li ve deflazacort tedavisi alan hastaların kemik sağlığını ve endokrin komplikasyonları değerlendirmektir. Çalışma retrospektif olarak yapılmış olup hastaların kümülatif steroid dozu yaşları ile değerlendirilerek; kemik sağlığına, kalsiyum metabolizma dengesizliklerine, bozulmuş glukoz toleransına, büyüme gelişme geriliğine, hipertiroidi veya hipotiroidi gelişme riskine olan olumsuz etkisinin karşılaştırılması hedeflenmiştir. Hastaların bu süreçte 25-OH Vitamin D düzeyleri çalışmamızda değerlendirilmiştir.

Bu çalışmayla hastaların ilerleyen süreçlerde tedavi altında iken karşılaşma risklerinin yüksek olduğu komplikasyonların ortaya konması ve erken tanı ile komplikasyonların yönetiminde kalitenin yükseltilmesi hedeflenmiştir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİ

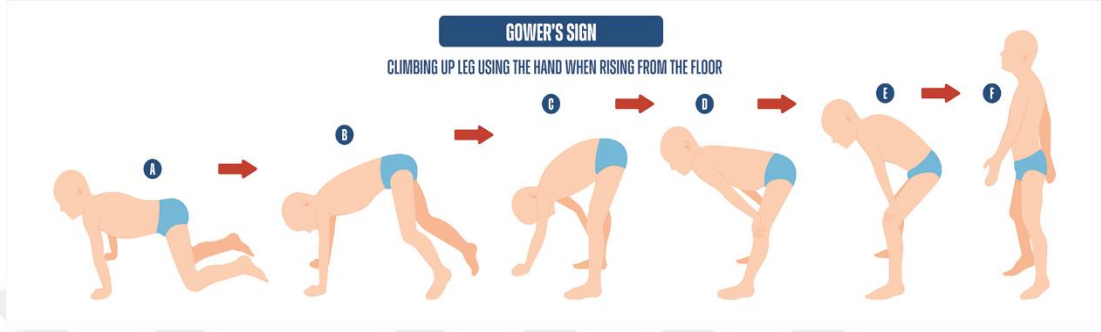
2.1.1 Patofizyoloji

Duchenne Musküler distrofi yaklaşık her 3500 canlı erkek doğumdan birinde görülür. X'e bağlı kalıtılan distrofin genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan, hatalı distrofin proteinin üretimi sonucunda gelişir. İlerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır [7]. Distrofin; hücre membranı ve ekstraselüler matriksi birbirine bağlayan büyük yapıları bir hücre iskelet proteinidir. Ayrıca hem kas dokuda hem diğer dokularda membran stabilizasyonunda rol oynar [8]. Distrofin, hücrenin yapıtaşını oluşturan esas birim olan distrofin-glikoprotein kompleksinin de en önemli parçasıdır. DMD'de hem distrofin hem de distrofin-glikoprotein kompleksindeki bozukluk sebebiyle; membran fragilitesinde ve permeabilitesinde artış gelişmektedir. Bu durum sebebiyle de hücre içi kalsiyum dengesinde bozukluklar ve oksidatif stres gelişmektedir[9]. Mutasyon sonucu oluşan hatalı kompleksler sonucunda kas yıkımı gerçekleşmekte, çoğunlukla kümeler halinde olmakta ve nekroz oluşumuna ilerlemektedir. Dokuda cd4 lenfositler ile makrofajların oluşturduğu kompleks sonucu nihayetinde kas dokunun yerini fibrin dokular ve yağ dokusu almaktadır. Dokunun kendini yenileme yeteneği ise yaşla beraber düşmektedir [10].

2.1.2 Klinik Bulgular

Doğumdan itibaren doku incelemeleri ve laboratuvar bulgular hastalığın izlerini göstermesine rağmen güçsüzlük ilişkili semptomlar 2 ile 3 yaş arasında görülmektedir. Hastalar genellikle yürümeye geç başlamışlardır [11] . Ancak, yenidoğan döneminde de başını tutamama, dönememe, zamanında desteksiz oturamama ile hastalar başvurabilmektedirler. Hastalık proksimal kas gruplarını distal kas gruplarına göre daha önce etkilediğinden; hastalar ivmesiz ve gecikmiş koşma, merdiven çıkamama, gower's bulgusu (Şekil 1) olarak adlandırılan elden destek alarak

ayağa kalkma ile başvurabilmektedir. Hastaların en sık ilk başvuru şikâyeti yaşlılarından geri motor hareket gelişimi olmaktadır (Tablo 1) [12]



Şekil 1. Gower's Arazı

Tablo 1. Duchenne Musküler Distrofi ile tanı alan hastaların ilk başvuru şikayetleri

Semptom	Oran
Yaşıtlarına göre motor fonksiyonlarda yetersizlik	%42
Düz tabanlık ve sürekli parmak ucu basma dahil yürüyüş bozuklukları	%30
Yürümede Gecikme	%20
Konuşma problemleri	%3
Öğrenme Bozuklukları	%5

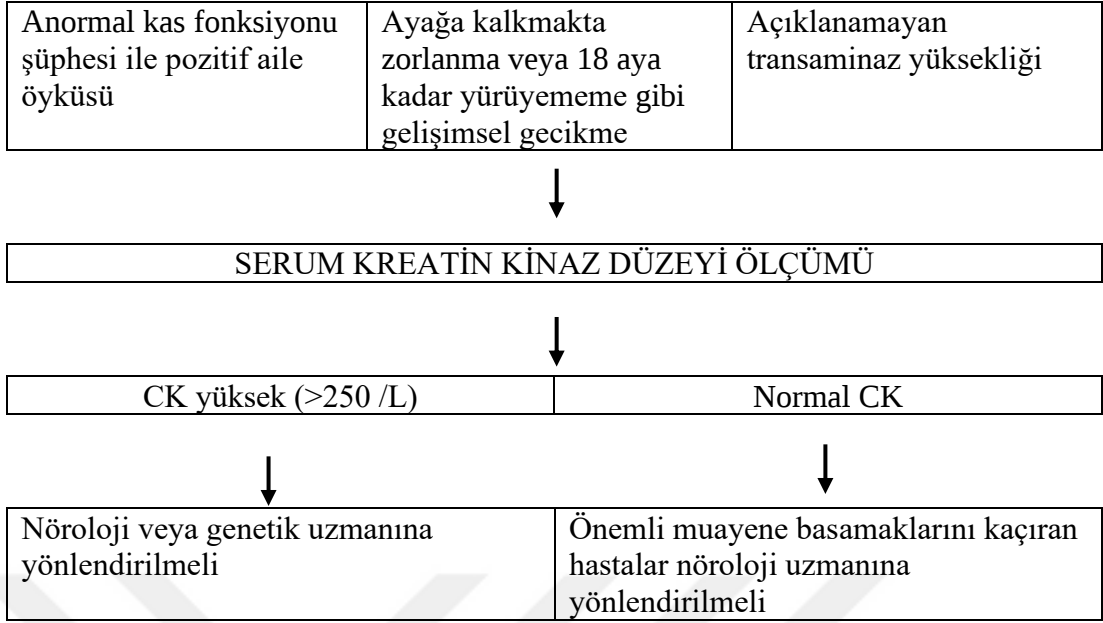
Hastalarda yıkılan kas gruplarının yerini fibrotik dokunun alması sebebiyle gastroknemius kası başta olmak üzere kuadriseps, infraspınatus, gluteal ve deltoid

kasları hipertrofik olarak görünmekte ve bu psödohipertrofi olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca hastalarda hipotoni, reflekslerde zayıflama, aşıl tendonunda kısalma gibi bulgular da eşlik edebilmektedir [13].

2.1.3 Tanı

Günümüzde tanı çoğunlukla genetik olarak distrofin üretiminden sorumlu gen mutasyonunun belirlenmesiyle kesinleştirilmektedir. Kas biyopsisiyle DMD tanısı konulsa bile genetik tanı önerilmektedir [14]. DMD tanısı koyarken en önemli yardımcı laboratuvar bulgusu CK (Creatinin Kinaz) yüksekliğidir. CK seviyelerinde üst sınır; 0-90 gün için 300U/L, 3-12 ay arası için 170U/L, 13-24 ay arası için 160 U/L olarak belirlenmiştir. Yaşa göre değişiklik göstermektedir. 5 yaştan önce CK seviyesi DMD'de üst sınırın 50-200 katı artar. CK seviyelerini DMD kadar olmasa da arttıran bir diğer distrofinopati ise Becker Musküler Distrofi hastalığıdır. Yaşamın ilk haftalarından itibaren DMD bulguları oluşmadan serum CK düzeyleri yükselmeye başlar. Hastaların çoğunlukla tanı aldığı 2 ile 3 yaş arası en yüksek seviyeye çıkar. Hastanın yaşı ilerledikçe kas yıkımı da artacağından zaman geçtikçe CK düzeyleri en yüksek değerlere ulaşmaktadır[15]. Dünyada çeşitli merkezlerde, serum CK düzeylerinin ölçümüne dayanan tarama programları mevcuttur. Değer sınırın üstünde saptanan hastalarda genetik tanıya gidilmektedir. Bu tarama programlarından bazıları başarıyla sürdürülmesine karşın bir kısmı sonlandırılmıştır. Türkiye'de bir DMD tarama programı bulunmamaktadır. DMD tanılı hastaların 2/3 ü mutasyonlu geni anneden almakta iken 1/3 hastada mutasyon sonradan saptanmaktadır bu sebeple tarama programı kadar genetik danışmanlık da ön planda tutulmaktadır [16].

Hastalığın tanısında ilk aşamayı hastalıktan şüphelenmek oluşturmaktadır [14]. Muayenede gelişim basamaklarında gecikme, açıklanamayan transaminaz yüksekliği, pozitif aile öyküsü varlığında CK düzeyine bakılmalı. CK >250 /L veya CK normal ama klinik bulguları şüpheliyse hasta ilgili uzmana yönlendirilmelidir (Şekil 2) [17–21]



Şekil 2. DMD tanısında şüphe ve izlenmesi gereken tanısal basamaklar (15-19)

Hastalık esas olarak erkek bireylerde görülmekte birlikte kadın taşıyıcıların %10'u semptomatik olabilmektedir [22].

2.2 DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

DMD, distrofin eksikliğine bağlı ilerleyici bir kas hastalığıdır. Hastalığın tedavisinde rehabilitasyon ve glukokortikoid kullanımı ana esaslardır. Rehabilitasyon ile glukokortikoid kullanımı ambulasyon süresini uzatmakta; skolyoz cerrahisi ihtiyacı, ciddi düzeyde kontraktür oluşumu riskini azaltmaktadır [23, 24]. Ayrıca bu ikili yaklaşımın hayatın bütün alanlarındaki fonksiyonlarında iyileşme oluşturduğunu ve kas fonksiyonlarının korunum süresinin uzadığı gösterilmiştir [25] .

Steroid tedavisinin başlanma süresi olarak hastaların nöromotor gelişiminin stabil düzeye ulaştığı 4-6 yaş öncesi tercih edilmiş ve mümkün olan en kısa ve uygun zamanda başlanması önerilmiştir [26, 27]. 30 aylık erkek çocuklarda tedavinin başlandığı bir klinik çalışma mevcuttur ve devam etmektedir (ClinicalTrials.gov: NCT02167217). Motor fonksiyon kayıpları olmadan erken yaşta steroid tedavisinin başlanmasının ambulasyon kaybını daha da uzatabileceği düşünülmektedir [28].

Hastalar multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilmelidir ve bu ekibin içinde çocuk veya erişkin nöroloji uzmanı, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı, çocuk psikiyatri uzmanı, konuşma terapisti, fizyoterapist ve hatta gerekli durumlarda ortopedi uzmanı, çocuk göğüs veya göğüs hastalıkları uzmanı, çocuk endokrinoloji uzmanı da olmalıdır [29]. Ülkemizde de sağlık bakanlığı bünyesinde İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma ve Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanelerinde nöromusküler hastalık pilot takip merkezleri kurulmuş ve takiben farklı il merkezlerinde de oluşturularak ve hastaların multidisipliner olarak takip edilmesi sağlanmıştır [30].

2.2.1 Kortikosteroid Tedavi Seçenekleri

DMD’de hastalığın progresyonu üzerine olumlu etkileri birçok çalışmayla kanıtlanmış olmasına rağmen hangi steroid preparatının hangi doz ve sürede kullanıldığında en olumlu etkiyi bıraktığına dair belirsizlik halen sürmektedir [31]. Günümüzde prednizolon ve deflazacort tercih edilen steroid preparatlarıdır [3]. Deflazacort DMD hastalığına spesifik olarak FDA onayı almış ilk kortikosteroid preparatıdır [32].

Deflazacort, tedavi altındaki hastaların yaşam sürelerinde 5-15 yıllık uzama sağlayabilmektedir. Prednizolon için yaşam süresine özel yapılmış yeterli çalışma bulunmamakla beraber steroid kullanmış hastaların beklenen yaşam süresi 2 dekadı aşmakta ve tedavisiz izlenen hastaların çoğunluğunun 2. dekatta yaşamı son bulmaktadır [33, 34]. DMD’li hastalarda 0,3- 1,5 mg/kg/gün dozunda prednizolonun hareket zamanını iyileştirdiği ve kas gücünü, plaseboyla karşılaştırıldığında, arttırdığı görülmüştür [35]. Hastalara 0,9 mg/kg/gün dozunda verilen deflazacort tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında ise motor yanıtlarda iyileşme ile hareket süresinde anlamlı uzama saptanmıştır [36]. Bu dozda deflazacort tedavisi altındaki hastalarda aynı zamanda ambulasyon kaybında anlamlı gecikme (1,8 – 2,5 yıl) saptanmıştır ve fonksiyonel motor skorları anlamlı yüksek bulunmuştur ve ayrıca hastaların farklı kas gruplarında bakılan kas kuvvetlerinde anlamlı artış saptanmıştır [37, 38]. Kortikosteroid tedavileri skolyoz gelişme yaşını uzatmakta ve skolyoz cerrahisi ihtiyacını ise azaltmaktadır [39].

Merkezlerde prednizolon veya deflazacort tedavide seçilebilmektedir. İki ilaç arasında etkinliği karşılaştıran çalışmalarda her iki ilacın da kardiyak fonksiyonları koruduğu, motor kas gücünü tedavi süresince arttırdığı, skolyoz gelişimin geciktirdiği ve solunum fonksiyon testlerinde düzelme açısından benzer etki profiline sahip olduğu saptanmıştır [40, 41].

Hastalarda steroid 0,75 mg/kg/gün olarak kullanımı önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda 0,75 mg/kg/gün ile 1,5 mg/kg/gün dozlarında tedavileri arasında etki ve yan etki profilleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [42]. Prednizolon 0,75 mg/kg/gün kullanımı ile 10 mg/kg/haftasonu şeklinde kullanımları karşılaştıran çalışmalarda etki ve yan etki profilinde anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen çalışmanın takip süresi ve kapsamı öneri yapmak için yetersiz bulunmuştur [43].

Hasta gruplarında tedaviye verilen yanıtta farklılıklar izlenmektedir. Tedavi yanıtı iyi olan hasta gruplarında yan etki profili de yüksek görülebilmektedir. Hastaların hepsinden uygun tedavi yanıtı alınamamakla beraber yan etki de görülebilmektedir. Tedavide, hastanın rutin kontrollerinde yapılan ölçümleri göz önüne alınarak; hasta iyiliğini tam anlamıyla gözetilen tedavi şekli, dozu ve süresi belirlenmelidir. Hastanın kilosu 40 kg olana kadar steroid dozunun, yan etki profilini gözeterek, artırılması önerilir. Hastalarda önemli bir yan etki görülmediğinde non-ambulator fazda belirlenen doz tedavi süresince korunur. Yan etkiler yönetilemediği durumda tedaviye ara verilmeli, ardından doz %30 oranında azaltılarak tedaviye devam edilmelidir[44].

2.2.2 Diğer Tedavi Seçenekleri

Ekzon atlamasını içeren genetik tedaviler (eteplirsens, golodirsens, viltolarsens) veya erken sonlandırma kodonunun (ataluren) baştan sona okunması bazı ülkelerde DMD tedavisi için onaylanmıştır [45].

Eteplirsens

Ekzon 51 mutasyonu olan hastalarda kullanılabilen, antisense mRNA yönteminin kullanıldığı tedavi çeşididir. Hastaların yaklaşık %14'lük kesimi için uygun olabilmektedir [46]. Eteplirsens, ekzon 51 atlamasına uygun genetik

mutasyonları olan hastalarda mRNA işlemesi sırasında bu ekzonu hariç tutarak distrofin pre-mRNA'nın 51 ekzonuna seçici olarak bağlanır. Ekzon atlama yoluyla fonksiyonel distrofin üretimine izin verir [47]. En yaygın yan etkileri; denge bozukluğu, kusma, kontakt dermatit, ekskoriasyon, artralji, döküntü ve üst solunum yolu enfeksiyonudur [48, 49]. Bronkospazm, göğüs ağrısı, öksürük, taşikardi ve ürtiker dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonlarının meydana geldiği hastalar gözlenmiştir [50].

Golodirsen

DMD geni ile ilişkili ekzon 53 mutasyonlarında distrofin pre-mRNA'nın ekzon 53 atlamasını sağlayan bir antisense oligonükleotittir. Diğer antisense oligonükleotitler gibi renal toksisite oluşturduğu gözlemlenmiştir. Ekzon 53 atlama, uygun genetik mutasyonu olan hastalarda fonksiyonel bir distrofin proteininin üretimini amaçlar. Golodirsen başlanması için de hastanın spesifik ekzon 53 DMD mutasyonuna sahip olması gerekmektedir, her DMD hastası için uygun bir ilaç değildir. İlaç başlanmadan önce renal profil görülmesi ve kullanım süresince renal fonksiyonun yakından takip edilmesi gerekir [51].

Ataluren

Ataluren non-sense mutasyonlar için onaylanmış bir ilaçtır. Distrofin gibi önemli bir proteinin üretiminin erken dönemde durması nedeniyle genetik kodda oluşan bir bozukluktan ötürü ortaya çıkan non-sense mutasyonları hedefler. Ataluren, sıvı veya yarı katı gıda ile bir süspansiyon haline getirilerek ağızdan alınır. Önerilen toplam günlük doz 40 mg/kg'dır. Atalurenin en sık yan etkisi kusmadır [52].

Vamorolone

Vamorolone, steroid yapılı antienflamatuvar ve membran stabilizatörü bir ilaçtır. Vamorolone, hormonal yan etkileri minimize ederek kas distrofisini iyileştirir. Vamorolone, güçlü NF- κ B sinyal inhibisyonu gösterir ve hormonal etkileri önemli ölçüde azaltır. Çalışmalar devam etmektedir [53].

2.3 Duchenne Musküler Distrofi ve Endokrin Bakış Açısı

Büyüme gelişme geriliği, gecikmiş puberte ve adrenal yetmezlik; DMD'nin esas beklenen endokrin komplikasyonları ve DMD tedavisine bağlı komplikasyonlar arasındadır. Hastalıkta endokrin bakımın amaçları; büyüme ve gelişmenin izlemine sağlamak, hormon eksikliklerini tespit ve tedavi etmektir. Ayrıca tedavinin aniden kesilmesi veya ihtiyacın artışı sonucu oluşabilecek bir adrenal krizin yönetimini planlamak ve bu durumun gerçekleşmemesi için önlemleri almaktır [52, 53].

2.3.1 Büyüme ve Gelişme Geriliği

Boy kısalığı ve gelişme geriliği DMD'li hastalarda yaygındır ve steroid tedavisi ile de şiddeti artmaktadır. Büyüme, hedef boya ulaşana ve ergenlik tamamlanana kadar her 6 ayda bir tekrarlayan ölçümlerle takip edilmelidir. [54,55] Ambulatuvar dönemdeki hastalarda en uygun ölçüm yöntemi ayaktaiken boy ölçümüdür. Boy uzunluğu standardize edilmiş bir yöntemle ölçülmeli ve bir eğri üzerinde kaydedilerek takip edilmelidir. Yatarak boy ölçümünün başlanması, hasta non-ambulatuvar döneme geçtiğinde de elimizde karşılaştıracak bir verinin olması açısından bazı yayınlarda önerilmektedir. Ayrıca non-ambulatuvar dönemdeki hastalarda büyümenin değerlendirilmesi için ulna uzunluğu, kol çapı, tibia uzunluğu gibi değerler de kullanılabilir [56].

Persentil kaybı, büyüme hızında yavaşlama (yılda 4 cm'den daha az) saptanan hastalarda endokrinoloji takibi planlanmalıdır. Büyüme hormonu (BH), DMD'de kullanımı rutin olarak önerilmemekle beraber; BH kullanımı ile bazı hastaların boy uzama hızında artış saptanmıştır [57]. BH kullanan DMD'li hastalar retrospektif olarak incelendiğinde ise skolyoza gidişte hızlanma, intrakraniyal hipertansiyon, glukoz intoleransı saptanmıştır [58].

Rekombinant büyüme hormonu kullanan hastaların, tedavi altında hedef boyuna ulaşabildiğini gösteren bir yayın yoktur. BH tedavisinin DMD'de kas fonksiyonları üzerine olumsuz etkisinin olup olmadığını gösteren yeterli çalışma mevcut olmadığı gibi uzun boy yapısının kas fonksiyonu için yıkıcı olabileceğine dair endişeler de mevcuttur. Ancak yeterli araştırma ve yayın mevcut olmadığından hasta bazında risk-yarar dengesi değerlendirilerek tedavi başlanmalıdır [59, 60].

2.3.2 Puberte

Steroid tedavisinin komplikasyonu olan hipogonadizme sekonder gelişmiş olan gecikmiş puberte, sosyal açıdan hastayı strese sokmakta ve bu sebeple hayat kalitesini düşürmektedir. 14 yaşına kadar pubertenin başlamaması halinde endokrinoloji görüşü planlanmalıdır. Hastanın hormon düzeyleri, el bilek grafisi ve tekrarlayan ölçümlerle takibi planlanmalıdır. Testosteron replasman tedavisi, 14 yaşın üstünde olup henüz pubertal gelişim göstermemiş hastalarda düşünülebilir. Ayrıca 12 yaşın üstünde steroid tedavisi altında olan ve hiç pubertal gelişim göstermemiş hastalarda da düşünülebilir. DMD’de testosteron kullanımına yönelik kapsamlı çalışma olmamasına karşın; hipogonadizm sonucu gelişen gecikmiş puberte ve adolesanlarda steroid kullanımı sonrası gelişen gecikmiş pubertede, standart tedavi yöntemi olarak testosteron replasman tedavisi görülmektedir [61].

Testosteron replasman tedavisi süresince gelişebilecek olan davranış değişikliği, akne, kötü vücut kokusu, hızlı büyüme atağı ve epifiz plaklarının kapanması gibi yan etkiler; tedavinin fiziksel ve psikolojik olarak sağladığı faydaların genellikle arkasında kalmaktadır. Son yapılan bir çalışmada DMD hastaları ve aileleri tarafından testosteron replasman tedavisinin iyi tolere edilebildiği gösterilmiştir [62]. Ayrıca hipogonadizm veya gecikmiş pubertenin de mevcut osteoporozun kötüleşmesine katkıda bulunacağı akılda tutulmalıdır [63].

Normal pubertal gelişimi taklit etmek adına testosteron replasman tedavisi düşük dozlarda başlanarak yıllar ilerledikçe yaşa göre arttırılmalıdır. İntramüsküler ve topikal formlar tercih edilebilir. Tedavi süresince; lipid profili, hematokrit, kan şekeri düzeyi takip ve kaydedilmelidir [3, 64] .

2.3.3 Adrenal Yetmezlik

Steroid kullanımı esnasında gelişen hipotalamus-hipofiz-adrenal bez aksının (HPA aksı) baskılanması sonucu oluşan adrenal yetmezlik nadirdir. Ancak steroid tedavisinin ani kesilmesi veya araya giren bir enfeksiyon sonucu hayatı tehdit edebilecek bir adrenal yetmezlik tablosuyla karşı karşıya kalınabilmektedir [65].

Steroid tedavisi almakta olan tüm hastalar ve yakınları; adrenal krizin semptomları, belirtileri, tedavisi konusunda eğitilmelidir. Hastalara evde acil durumlar için intramüsküler hidrokortizon reçete edilmelidir (<2 yaş çocuklar için 50 mg, 2 yaş veya daha büyük çocuklar için 100 mg). Hastaların steroid tedavisini aniden kesmemesi özellikle tembihlenmelidir. Enfeksiyon dönemlerinde ek doz gereksinimi olabileceği anlatılmalıdır [66].

2.4 Duchenne Musküler Distrofi ve Kemik Sağlığı

Kortikosteroidler DMD'de ilk sıra tedaviler arasına girmiştir. Bunu takiben farklı steroid preparatlarını karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. Deflazacortun yan etki profilinin daha güvenli olmasıyla beraber aynı etki profilini oluşturduğu görülmüştür [67, 68]. Kronik hastalıkların kemik metabolizması üzerine etkisi her alanda araştırılmaktadır. Kortikosteroid ajanlarla uzun dönem tedavilerin genç hastalarda dahi farklı derecelerde osteoporozu tetiklediği ve kemik sağlamlığını azalttığı yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır [69–71].

DMD hastalarında kemik turn-over döngüsü kapsamında ele alınması gereken bir diğer önemli husus kullanılmamaya bağlı osteopenidir. Fizyolojik olarak kemik yapının için gerekli olan mikrotravmaları sağlayan yürüyüş, koşma, zıplama, ağırlığın dikey etkisi, merdiven çıkma gibi hareketler bir müddet sonra DMD'li hastalarca sağlanamamaktadır [72, 73]. Kemik yapısının yapısal değişikliklerini tetikleyerek sağlamlaşmasına yardımcı olan bu süreçlerin yokluğu; DMD'li hastalarda uzun kemikler için epifiz ve diafiz değişikliklerinin oluşmasını engeller ve kısa kemiklerde trabeküler yapının gelişmesini sekteye uğratar [74, 75].

Boy kısalığı ve sık düşmeler hali hazırda DMD'li hastalarda kemik fraktürü riskini arttırmaktadır. Vertebral fraktürler kronik ağrıya ve omurga deformitelerine sebep olurken; uzun kemiklerde gelişen fraktürler sonucunda ambulasyonun erken ve kalıcı kaybı görülebilmektedir [76].

DMD'li hastalarda osteoporoz sık olarak görülebilmekte ve osteoporoz tedavisinin iyi yönetimi hastaların hayat kalitesinin düzelmesinde büyük rol oynamaktadır. İyi tedavi edilmiş osteoporozda ortalama yaşam süresinin uzadığı

görülmüştür [77]. 2018’de yayınlanan DMD bakım önerilerinde, kemik sağlığı bakımı 4 evrede incelenmiştir[29]. Bu aşamalar;

1. Kemik sağlığı izleme aşaması: hasta kemiğin erken dönemde saptanması yüksek riskli ve hasta grupların belirlenmesi.
2. Osteoporozun, kemik odaklı tedavilerle kontrol altında tutulma aşaması: Ağrı seviyelerinin mümkün olduğunca alt seviyede olmasının ve kırık-iyileşme döngüsünün kırılmasının sağlanması.
3. Kemik sağlığının devamının sağlandığı aşama: klinik olarak kaydedilen kazançların korunmasının hedeflendiği evre.
4. Osteoporoz tedavisinin sonlandırıldığı aşama: Osteoporoz ve kırık tedavilerinin sonlandırılabilceği hastaların belirlenmesi ve birinci aşama olan kemik sağlığı izleme aşamasına tekrar alındığı evre.

2.4.1 Kemik Sağlığı İzleme Aşaması

Hastaların kemik sağlığı izleme aşamasında; potansiyel riskler sebebiyle tanı anında veya en geç kortikosteroid tedavisine başlanma anında ilk taramasının yapılması önerilmektedir. Kortikosteroid kullanan hastalarda vertebral fraktürler daha fazla saptandığı için en geç 2 yılda bir torakolomber vertebra grafisiyle değerlendirilmesi önerilmektedir. Kemik mineral dansitesi (BMD) takiplerinde z-skor 0,5’ten fazla kayıp yaşayan hastaların veya sırt ağrısı gelişen hastaların taramaları öne çekilebilir[78]. DEXA (dual x-ray absorptiometry); düşük ve yüksek enerjili x ışınlarını kemikten geçirerek kemik yoğunluğunu ölçme yöntemidir. T skoru BMD’yi genç bir yetişkine göre kıyaslar. Z skor ise BMD’yi yaşlılar arasında kıyaslar [79].

Lomber vertebra BMD, pediatrik hastalarda ilk tercih olarak görülmektedir [80]. Buna karşın tüm vücut z-skor ölçümünün, kas gücü azalmış olanlar da dahil olmak üzere nöromusküler hastalarda faydalı olabileceği görülmüştür [81, 82]. BMD’de saptanan ölçümler tek başına değerlendirilmemeli; z skoru, yaş, ırk, total vücut ağırlığı, pubertal evre dikkate alınarak yorumlanmalıdır [80]. Hastalar kemik sağlığı izleme aşamasındayken koruyucu adımlar unutulmamalıdır. Hasta, hasta yakınları özellikle düşmeye yönelik tedbirler hakkına bilgilendirilmelidir. Bu adımlardan biri de günlük kalsiyum alımının sorgulanması ve diyetle alınan kalsiyum

miktarının yetersiz olduğu durumlarda oral kalsiyum desteğinin verilmesidir. En azından yıllık olarak hastaların kalsiyum değerleri izlenmelidir [83]. Yıllık kalsiyum değerleriyle beraber 25-OH Vitamin D değerleri de izlenmelidir (belli ÷lkelerde özellikle kış mevsimi sonunda) [84]. Kabul edilebilir en düşük değer 20 ng/ml olmakla beraber ideal hedef, 25-OH Vitamin D'yi 30 ng/ml'nin üstünde tutmaktır [85].

2.4.2 Osteoporozun Kemik Odaklı Tedavilerle Kontrol Altında Tutulma Aşaması

Osteoporoz açısından risk faktörleri taşıyan çocuklarda düşük enerjili kemik kırığı gelişmesi osteoporoz varlığını düşündürür. Bu gibi kırıkların görüldüğü hastaların pediatrik osteoporoz açısından deneyimli merkez ve hekimlerce takibi önerilir [86]. Çocuklarda osteoporozda tercih edilen güncel tedavi yöntemi intravenöz (iv) bifosfonattır [87]. IV bifosfonat tedavisi almış olan osteogenezis imperfekta hastası çocukların vertebra yükseklik ölçümlerindeki artış, randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir[88, 89]. Buna karşın; oral bifosfonat ile pediatrik yaş grubunda yapılmış olan kontrollü çalışmaların hiçbirisinde vertebra yüksekliği üzerine olumlu etki saptanmamıştır [90–92]. Ayrıca oral bifosfonatın biyoyararlanımının düşük olduğu da bilinmektedir [93, 94]. Bu nedenlerle özellikle vertebral yükseklik ölçümleri önemli olan, semptomatik ve asemptomatik vertebral fraktürleri sık saptanan, osteoporoz açısından yüksek riskli grupta bulunan DMD'li hastalarda iv bifosfonat tercih edilmesi gerekmektedir [95].

IV bifosfonat tedavisi, komorbidite ve kontrendikasyon oluşturabilecek yan etkilerin oluşmasını engellemek için rehberlerde önerilen dozlara göre verilmelidir. Bu yan etkiler arasında en belirgini ve korkulması gereken ise renal etkilenmedir. Renal etkilenmenin ileri düzeylerinde bifosfonat tedavisi kontrendikedir. Hasta bazlı değerlendirme gerekir [96]. Pamidronat tedavisi bazı merkezlerde hastane yatışı yapılarak bazı merkezlerde ise ayaktan verilmektedir. İlaç deneyimi ile alakalı bilgilerin büyük bir kısmı osteogenezis imperfekta hasta grubundan edinilmiştir [97]. İlk dozda oluşabilecek ateş ve kusmaya yönelik olarak tedavi öncesi kortikosteroid stres dozu ile ilgili önerilerin tekrarlanması gerekmektedir [98].

Bifosfonat renal yetmezlikli hastalarda kontrendikedir, son yapılan güncellemelerde akut renal hasarda olan çocuklarda da yakın böbrek fonksiyon takibi yapılması ve gerekirse ilacın kesilmesi önerilmektedir.

2.4.3 Kemik Sağlığının Devamının Sağlandığı Aşama ve Osteoporoz Tedavisinin Sonlandırıldığı Aşama

DMD'li hastalarda kemik fraktürü ve osteoporoz için ortak ve kalıcı risk faktörleri; myopati ve steroid kullanımıdır. Bu nedenle hastalar osteoporoz açısından stabil olarak değerlendirilseler bile (şekil 3) hastaların IV bifosfonat tedavilerinin doz azaltılarak kesilmeden devam edilmesi önerilmektedir [99]. Yapılan çalışmalarda hem kortikosteroid kullanan hem de kortikosteroid tedavisi almayan grupta, bifosfonat tedavisine ara verildiğinde metafiz kırığının arttığı görülmüştür [100]. Bifosfonat tedavisi, hastalarda kalıcı risk faktörleri (DMD hastaları için myopatinin kendisi ve kortikosteroid kullanımı) olsun veya olmasın; osteoporoz klinik olarak kontrol altında olanlarda hedef boya ulaşana kadar, osteoporozu kontrol altında olmayanlarda hedef boya ulaştıktan sonra bile devam edilmelidir [101]. DMD'li hastalarda kemik sağlığının izlemi ve osteoporozun yönetimi ile ilgili bilgiler aşağıdaki şekilde verilmiştir (Şekil 3).

1. Evre

- Her vizitte; kırıkların veya sırt ağrısının varlığının sorgulanması.
- Başlangıçta ve gerekirse takipte; serum kalsiyum, fosfat, magnezyum, alkalen fosfataz ve paratiroid hormon değerlerinin görülmesi.
- Başlangıçta ve yıllık takipte; Kalsiyum ve D vitamini alımının sorgulanması, DEXA çekilmesi, Serum 25-OH Vitamin D görülmesi.
- Steroid kullanan hastalarda 1-2 yılda 1 kullanmayanlarda 2-3 yılda 1 rutin olarak ve;
Sırt ağrısı olanlarda,
12 aylık takiplerde BMD Z-skor değerinde 0,5 standart sapmadan fazla azalma olanlarda başvuruda, lateral torakolomber grafi değerlendirilmesi

2. Evre

- Bifosfonat tedavisine başlamadan önce böbrek fonksiyon testlerinin normal olduğunu doğrula ve mevcut ise kalsiyum ve Vitamin D eksikliğini tedavi et.
- IV bifosfonat tedavisine başlarken önerilen dozlara uyum sağla ve hasta klinik olarak stabil olana kadar tedaviye devam et.
- Tedavinin güvenliğini ve etkinliğini gözlemlemek için;
Torakolomber grafi çek ve 6 ay arayla tekrar et,
DEXA ölçümünü sürdür,
25-OH Vitamin D düzeyi takibini sürdür,
Sırt ağrısı ve fraktür açısından her vizitte takip sağla,
Kalsiyum ve D vitamini desteğini sağla,
Kemik metabolizmasına yönelik hormon ve iyonları gör.

3. Evre

- Hasta klinik olarak stabil ise tedavi dozunu düşürmeyi düşün, tedavi süresini kararlaştır.
- Klinik olarak stabil olma kriterleri;
 - Vertebral olmayan fraktürlerin olmaması,
 - İyileşmiş stabil vertebral fraktürler,
 - Daha önce normal olan vertebral korpuslarda gelişmiş olan yeni vertebral fraktür olmaması,
 - Kemik ağrısı ve sırt ağrısı olmaması,
 - Boya ve yaşa göre uygun Z skorunun olması

Şekil 3. DMD’li hastalarda osteoporozun izlenmesi, osteoporoz tedavisinde evreler ve öneriler [3, 5, 64, 102]

3 GEREÇ VE YÖNTEMLER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji ve Çocuk Endokrinoloji polikliniklerinde, Ocak 2013 ile Ocak 2023 tarihleri arasında hastanemizde takibi yapılan ve modifiye edici tedavi olarak Deflazakort kullanan 162 DMD tanılı erkek hasta çalışmaya alınmıştır.

Veri toplanmasında araştırmacı tarafından hazırlanan hasta takip formu (Ek-3) kullanılmış ve hastaların bilgileri izlem dosyalarından retrospektif olarak alınmıştır.

Hastaların aynı poliklinik başvurusunda ölçülen boy, kilo değerleri kaydedildi. Hastanın yaşına göre HSDS, WSDS, VKİ-SDS değerleri hesaplanarak kaydedildi. Ayakta durabilen hastaların boy ölçümleri Harpenden Boy Ölçer ile yapılmıştır. Kas güçsüzlüğüne bağlı olarak ayakta duramayan hastaların boy ölçümlerinde ulna uzunluğu ile hesaplanmıştır. VKİ hesaplaması; kilonun boyun metre cinsinden karesine bölünerek yapılmıştır (kg/m^2). Hesaplamalar yapılırken Neyzi ve Ark. tarafından 2008 yılında yayınlanan ‘Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve vücut kitle indeksi referans değerleri’ çalışmasındaki değerler dikkate alındı. Bu hesaplamalar yapılırken ÇEDD (Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği) hesaplama aracından faydalanıldı [103].

Hastaların kemik mineral dansitelerinin değerlendirildiği vizitte tetkik edilen açlık kan şekeri, kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalen fosfataz, HbA1C, Vitamin D, İntac Parathormon, TSH, Serbest T4, Anti TPO, Anti TG değerlerine bakıldı. Kalsiyum, magnezyum, fosfor, alkalen fosfataz, glukoz değerleri, Beckman Coulter AU5800 cihazıyla spektrofotometrik olarak yapıldı. PTH, Beckman Coulter Dx1800 cihazıyla kemolüminesans yöntemiyle ölçüldü. Vitamin D, Liason (DiaSorin, MN, USA) cihazıyla kemolüminesans yöntemiyle ölçüldü. TSH, serbest T4, Anti TPO, Anti TG değerleri DXL 800 cihazıyla immunoassay yöntemle ölçüldü. HbA1C değeri, TOSOH G8-1 cihazında iyon değişimi metoduyla ölçüldü.

Rutin takiplerine gelmiş olan DMD tanılı hastaların kemik mineral dansite ölçümlerindeki z-skorları değerlendirildi. BMD (g/m^2), dual-energy X-ray absorptiometry (DMS Imaging, Stratos DR, FRANCE) ile ölçüldü. Yaşa göre Z-skor

değerleri hesaplandı. Cihaz, ölçümlerde uyumluluk sağlamak adına günlük olarak kalibre edildi.

Veri toplanmasında araştırmacı tarafından hazırlanan hasta takip formu kullanılmış, ve hastaların bilgileri retrospektif olarak hastane bilgi sisteminden taranarak elde edilmiştir. Kişisel verilerin korunması kapsamında hastalara ait isim, soy isim, TC kimlik numarası gibi kişiye özel birtakım verilere erişim sağlanmamıştır.

3.1 Araştırmanın Türü

Çalışmamız kesitsel tipte planlanmış, retrospektif bir çalışmadır.

3.2 Dahil etme kriterleri

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji ve Çocuk Endokrinoloji polikliniklerinde, Ocak 2013 ile Ocak 2023 tarihleri arasında hastanemizde; aile öyküsü, klinik değerlendirme ve genetik test sonucu DMD tanısı alan ve takibi yapılan hastalar içerisinde çalışmada incelenmesi hedeflenen laboratuvar, radyolojik ve antropometrik ölçümleri yapılmış ve dışlama kriterleri dışında kalan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.3 Hariç tutma kriterleri

1. 4 yaş altındaki ve 18 yaş üstündeki hastalar
2. 2 yıldan daha kısa süre merkezimizde takip edilmiş olan hastalar.
3. Deflazakort tedavisi merkezimizde başlanarak devam edilmiş olan ve deflazacort tedavisine 6 aydan uzun süre ara vermiş olan vakalar
4. Merkezimizde takip edilmekte olan ancak kemik mineral dansitesi ölçümlerini yaptırmamış olan hastalar
5. DMD haricinde kronik hastalığı olan hastalar

3.4 Etik kurul onayı

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulundan 08.06.2023 tarihinde 8/2 sayılı etik kurul onayı alındı.

3.5 İstatistiksel analiz

Olguların verileri SPSS 18.0 programında oluşturulan veri tabanına girildi ve istatistiksel analizleri yine aynı program ile yapıldı. Kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde, sürekli değişkenlere ait istatistikler ise ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov-Smirnov normallik testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip olan parametrelerin bağımsız gruplar ile karşılaştırılmasında One-way ANOVA, normal dağılıma sahip olmayan parametrelerin bağımsız gruplar ile arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi uygulandı. Kategorik parametrelerin arasındaki ilişki Pearson Ki-kare ile test edildi. Bağımsız gruplar arasında anlamlı ilişki saptanan parametrelerde ileri analiz amacıyla post hoc test olarak LSD (least significant difference) testi uygulandı. Tüm istatistiksel testlerde $p < 0.05$ olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4 BULGULAR

Çalışmada, 162 DMD hastasına ait veriler değerlendirildi. Bütün DMD'li hastalarımıza 4 yaşında rutin tedavi olarak deflazort tedavisi başlandıktan, kümülatif steroid dozunun kemik sağlığı ve endokrinolojik sistem üzerine etkilerini değerlendirebilmek için hastalar yaşlarına göre üç gruba ayrıldı. Hastaların 58'i (%35,8) 4-8 yaş grubuna, 57'si (%35,2) 8.1-13 yaş grubuna, 47'si (%29) 13.1-17 yaş grubuna dahildi. Hasta gruplarında ortalama yaş sırasıyla 6,15 yıl, 10,9 yıl ve 15,8 yıl idi (Tablo 2)

Tablo 2. Hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı

Yaş Grubu	Hasta Sayısı	Yüzde	Ortalama
4-8 Yaş	58	35.8	6.15
8.1-13 Yaş	57	35.2	10.9
13,1-17 Yaş	47	29	15.8
Toplam	162	100	

Hastaların boy, kilo ve vücut kitle indekslerine yönelik tanımlayıcı istatistikler uygulandı. 4-8 yaş grubunda boy ortalama 114,53± 8,65cm; kilo ortalama 22,1 ±4.1kg; vücut kitle indeksi 16,79±2,05 kg/cm² olarak bulundu. 8,1-13 yaş grubunda boy ortalama 140,03±11,3 cm; kilo ortalama 40,45±14,38 kg; vücut kitle indeksi 20,25±5,44kg/cm² olarak bulundu. 13,1-17 yaş grubunda boy 163,91±9,21 cm; kilo 61±18,51 kg; vücut kitle indeksi 23,38± 8,2 kg/cm² olarak bulundu.

Yaş gruplarına göre hastaların HSDS, WSDS ve VKİ-SDS değerleri karşılaştırıldı, analizlerde ANOVA kullanıldı. İleri yaş grubunda (13.1-18 yaş), HSDS diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu, p: 0,015. Orta yaş grubunda WSDS ve VKİ-SDS değerinin, küçük ve ileri yaş grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptandı, sırasıyla p: 0,003, p: 0,045 (tablo 2).

Tablo 3. Hastaların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Birim	4-8 yaş MİN-MAX	8.1-13 yaş MİN-MAX	13.1-18 yaş MİN-MAX		
BOY	cm	95-131	120-166	142-174		
KİLO	kg	15,25- 32	22-87	35-115		
VKİ	kg/m ²	13,15-22,2	12,4-38,4	10,9-61,2		
ORTALAMA					TEST	p
HSDS		-0,76±1,22	-0,38±1,22	-1,1±1,27	4,3	0,015
WSDS		-0,016±1,06	0,22±1,38	-0,68±1,66	5,93	0,003
VKİ SDS		0,52±1,03	0,40±1,59	-0,21±2,06	3,18	0,045

HSDS: height standart deviation score, WSDS: weight standart deviation score, VKİ-SDS: vücut kitle indeksi - standart deviation score

*Farkın kaynaklandığı grup LSD analizi ile belirlenmiştir.

Hastaların kalsiyum ve fosfor değerlerinin yaş grupları arasında karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanılmıştır. Her üç yaş grubunda kalsiyum değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmamışken, p: 0.57, fosfor düzeylerinin sırasıyla 8.1-13 ve 13.1-18 yaş grubunda anlamlı olarak düştüğü görülmüştür, p: 0,00.

Magnezyum, alkalen fosfataz, parathormon, vitamin D, açlık kan şekeri değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması için ise Kruskal- Wallis kullanılmıştır. Magnezyum düzeyleri ile yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır, p: 0,056. Alkalen fosfataz değerleri ile yaş grupları arasında ise anlamlı fark bulunmuştur, p:0,000 ve post hoc çalışmalarında sırasıyla 8.1-13 ve 13.1-18 yaş grubunda alkalen düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü görülmüştür, p:0,003.

Parathormon düzeyleri ile yaş grupları arasında anlamlı ilişki vardır, p: 0,017, ve sırasıyla 8.1-13 ve 13.1-18 yaş grubunda anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır, p: 0,011. 25-OH Vitamin D düzeyleri ile yaş grupları arasında anlamlı ilişki vardır, p: 0,031, ve sırasıyla 8.1-13 ve 13.1-18 yaş grubunda anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır, p: 0,023. Yaş grupları ile açlık kan şekeri düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır, p: 0,062 (tablo 4).

Tablo 4. Hastaların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

YAŞ	4 - 8		8.1 - 13		13.1 - 17		TEST	p	Post hoc
	ORTALAMA	(MİN-MAX)	ORTALAMA	(MİN-MAX)	ORTALAMA	(MİN-MAX)			
CA mg/dl	9.83±0.41	(8.8-10.8)	9.64±0.3	(8.7-10.4)	9.84±0.51	(8.5-11)	3.9	,022	,57
Mg mg/dl	1.96±0.02	(1.7- 2,3)	1.99±0.02	(1.6-2.4)	2.04±0.02	(1.8-2.4)	5.77	,056	-
P mg/dl	4.76±0.54	(3.8 -6.1)	4.71±0.4	(3.6-5.7)	4.23±0.57	(2.8-5.8)	16.5	,000	,000
ALP U/L	116.67±35.1	(56-255)	113.5±51.6	(38-261)	89.21±40.2	(36-191)	18.1	,000	,003
PTH Ng/L	29.7±11.6	(11-68)	27.75±11.4	(13-62)	35.6±17.3	(7.4-92)	8.15	,017	,011
VİT D pg/L	27.17±13.23	(7.5-71.6)	25.69±12.3	(7-66.9)	21.62±11.1	(5.74-58)	6.96	,031	,023
AKŞ mg/dl	82.2±19.41	(63-202)	85.5±10.1	(63-114)	85.5±13.5	(60-126)	7.59	,062	-

Ca: Kalsiyum, Mg: Magnezyum, P: fosfor, ALP: Alkalen fosfataz, PTH: parathormon, Vit D: 25-OH Vitamin D, AKŞ: açlık kan şekeri

Yaş grupları arasında HbA1c düzeyleri 3,5-5,6 arasında (normal), 5,6-6,4 arası (prediyabet), ve 6.4 ün üzerinde (diyabet) anlamlı fark vardı ve 13.1-17 yaş grubunda prediyabet ve diyabet oranlarının daha düşük olduğu saptandı, p: 0.034.

Çalışmamızda sT4 seviyeleri normal olduğu halde yalnızca 3 hastanın TSH değerinin yüksek (>5,86 iu/ml), 5 hastanın TSH ve tiroid antikor değerleri normal olduğu halde sT4 değerinin düşük (<0,61 ng/dl), st4 ve TSH düzeyleri normal olduğu halde 2 hastanın Anti-TPO değerinin ve 1 hastanın Anti-TG değerinin referans dışında olduğu görülmüştür. Hiçbir hastaya tiroid hormon tedavisi başlanmamıştır. Yaş grupları ile bu değerlerin herhangi biri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır, p>0.05. (tablo 5)

Tablo 5. Hastaların hormonal parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre		4-8 Yaş n (%)	8.1-13 Yaş n (%)	13.1-18 Yaş n (%)	X ² Test değeri	p
HbA1C (%)	Normal	48 (%82.8)	52 (%91.2)	46 (%97.9)	6.67	,034
	Prediyabet	10 (%17.2)	5 (%8.8)	1 (%2.1)		
	Diyabet	2 (%3.4)	2 (%3.5)	0 (%0)		
TSH (iu/ml)	Normal	56 (%96.6)	52 (%91.2)	47 (%0)	5.48	,125
	Yüksek	0 (%0)	3 (%5.3)	0 (%0)		
sT4 (ng/dl)	Normal	56 (%96.6)	56 (%98.2)	45 (%95.7)	,776	,858
	Yüksek	2 (%3.4)	1 (%1.8)	2 (%4.3)		
Anti-TPO (iu/ml)	Normal	58 (%100)	55 (%96.5)	47 (%100)	2,473	,205
	Yüksek	0 (%0)	2 (%3.5)	0 (%0)		
Anti-TG (iu/ml)	Normal	58 (%100)	57 (%100)	46 (%97.9)	2,121	,290
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2.1)		

HbA1C: glikolize hemoglobin, TSH: tiroid stimulan hormon, sT4: serbest tiroksin, Anti-TPO: anti doku peroksidaz antikor, Anti-TG: anti tiroglobulin antikor

Hastaların yaş grupları ile tüm vücut DEXA kemik mineral dansitesi ölçümlerinden elde edilen Z-skor sonuçları karşılaştırıldı. 4-8 yaş grubunda Z skoru, 58 hastadan 1'inde (%1,7) -1 ile -2 arasında (osteopeni) olarak tanımlanırken 57'sinde (%98,3) -1- +1 (normal kemik) arasındaydı. 8.1-13 yaş grubunda 57 hastanın 3'ünde (%3,5) z skoru -2'nin altında (osteoporoz) iken, 7'si (%12,3) osteopeni ve 47'si (%82,5) normal kemik olarak değerlendirildi. 14-18 yaş grubunda ise 47 hastanın 35'i (%74,5) osteoporoz, 3'ü (%6,4) osteopeni ve 9'u (%19,1) normal kemik olarak değerlendirildi.

Yapılan analizlerde 4-8 yaş grubunda hiçbir hastada osteoporoz saptanmazken, yaş grubu ilerledikçe osteoporoz görülme sıklığının arttığı belirlendi, p: 0,000. (Tablo 6).

Tablo 6. Z-skor değerlerinin yaş gruplarına göre değerlendirilmesi

	Z Skoruna göre kemik sağlığı;			TEST	p
	> (-1)	(-1) – (-2)	< (-2)		
4-8 yaş	57 (%98,3)	1 (%1,7)	0 (%0)	102,5	,000
9-13 yaş	47 (%82,5)	7 (%12,3)	3 (%5,3)		
14-18 yaş	9 (%19,1)	3 (%6,4)	35 (%74,5)		

*Chi – Square uygulanmıştır.

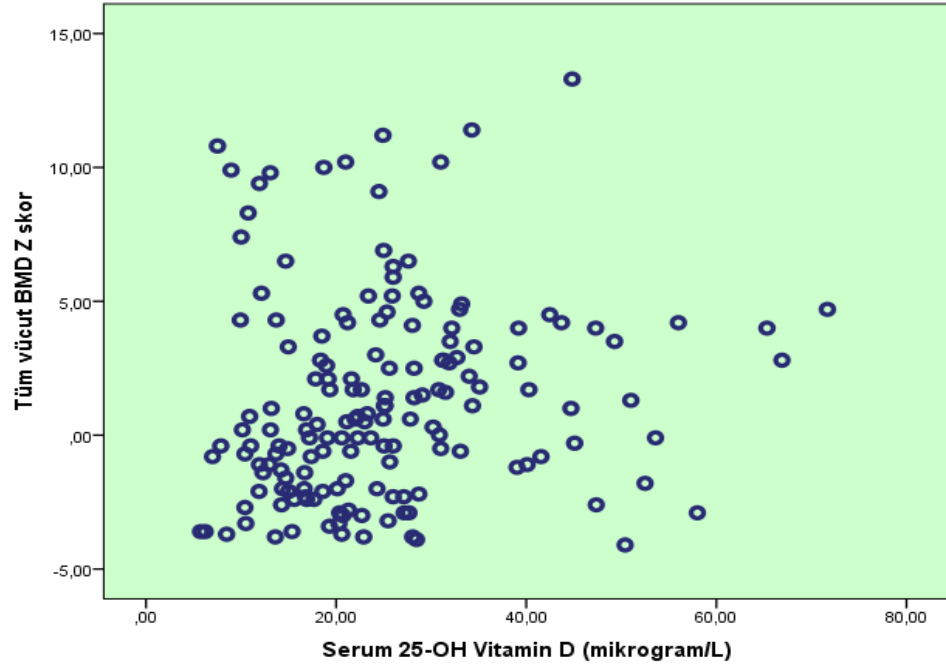
Hastaların eş zamanlı yapılan serum kalsiyum, vitamin D, parathormon, fosfor ve magnezyum düzeyleri ile hastaların kemik mineral dansitesi ölçümlerindeki z skoru arasındaki ilişkiye bakıldı. Serum kalsiyum, parathormon ve magnezyum düzeyleri ile z skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmaz iken serum fosfor düzeyleriyle z skor arasında aynı yönde orta düzeyde korelasyon (korelasyon katsayısı 0,294) saptandı ve anlamlı olarak değerlendirildi, p: 0,001 (Tablo 7).

Hastaların serum 25-OH Vitamin D düzeyleri ile z skorları karşılaştırıldı. Yapılan analizde korelasyon katsayısı 0,219 ve p: 0,005 olarak saptandı. Serum 25-OH Vitamin D düzeyleri ile z skoru arasında aynı yönde zayıf düzeyde korelasyon saptandı (Tablo 7). Vitamin D seviyesinin azalması ile BMD z-skor'un da anlamlı olarak azaldığı görüldü. Anlamlı korelasyon mevcut olan parametreler arasındaki ilişki grafikte gösterildi (Şekil 4 ve Şekil 5).

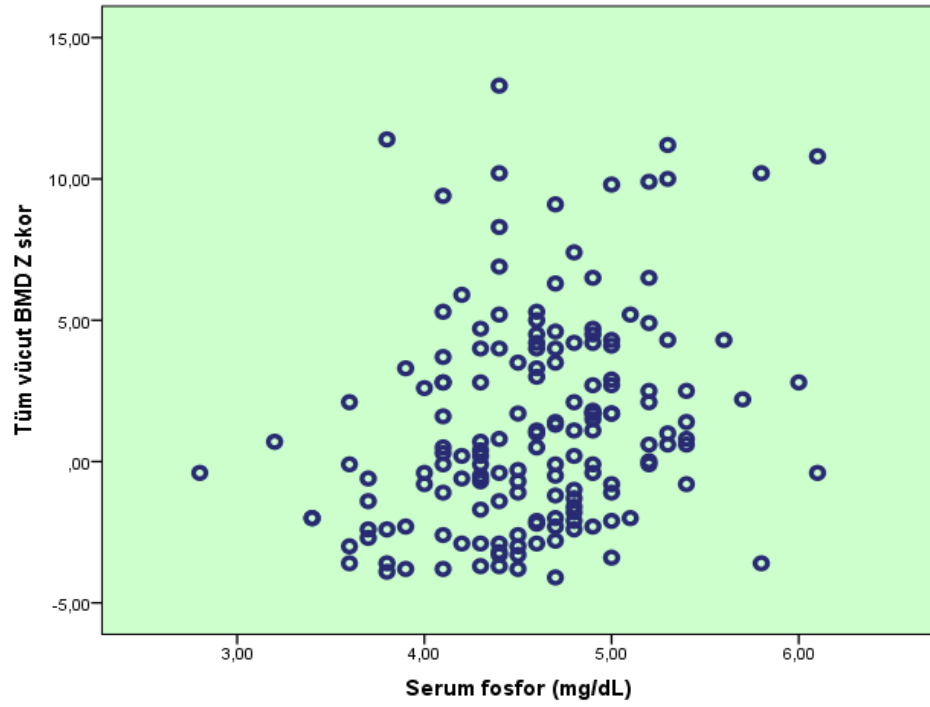
Tablo 7. Z-skor değerlerine göre kalsiyum, vitamin D, parathormon, fosfor ve magnezyum değerlerinin karşılaştırılması.

		Kalsiyum (mg/dl)	Vitamin D (mcg/L)	PTH (mcg/L)	Fosfor (mg/dl)	Mg (mg/dl)
Z SKOR	Korelasyon	-0,047	0,219	-0,129	0,294	-0,09
	Katsayısı					
	p	0,552	0,005	0,103	0,001	0,610

Ca: Kalsiyum, PTH: Parathormon, Mg: Magnezyum



Şekil 4. Serum 25-OH Vitamin D düzeyleri ile Z skorlarının dağılımı



Şekil 5. Serum fosfor düzeyleri ile Z skorlarının dağılımı

5 TARTIŞMA

Çalışmaya çocuk nöroloji polikliniğine başvuran klinik ve genetik olarak Duchenne Musküler Distrofi tanısı mevcut olan 162 erkek hasta alındı. Merkezimizde tüm hastalara 4 yaşında hastalığı modifiye edici tedavi olarak steroid (Deflazokort) tedavisi başlandığından ve bizim çalışmamızda 6 aydan uzun süre steroid tedavisine ara verilen hastalar dahil edilmediğinden, hastaların almış oldukları kümülatif steroid dozunun ve mevcut hastalıklarının kemik sağlığı ve endokrinolojik sistem üzerine etkilerini değerlendirdik. Hastaların %35,8'i (58 kişi), 4-8 yaş grubunda; %35,2'si (57), 8.1-13 yaş grubunda; hastaların %29'u (47 kişi) ise 13.1-17 yaş grubuna dahildi.

Kortikosteroid tedavisinin DMD'li hastalarda fiziksel aktivitede kaybı geciktirdiği, kas kaybını ve kas dokusunun fibrozise gidişini yavaşlattığı bilinmektedir [37, 39, 104]. Kortikosteroidler; büyüme hormonu sentezini ve duyarlılığını azaltır, kollajen sentezini bozar, kemik metabolizmasında duraksamaya sebep olur. Bu sebeple uzun süreli kortikosteroid kullanımın, boy kısalığına, kemik matürasyonunda gecikmeye sebep olduğu bilinmektedir. [105]. Sarrazin ve arkadaşlarının 2014'te 263 DMD'li hasta üzerinde yapılan çalışmada, kortikosteroid tedavisi alan hastaların tedavi başlanmadan önce de boylarının kısalığı olduğu ancak kortikosteroid tedavisi alan hastalarda almayanlara göre tedaviye başlamanın ardından boy kısalığının ilerlediği bildirilmiştir. Kortikosteroid tedavisi alan hastaların vki-sds'lerinin ilk dekatta daha yüksek olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada hastaların genotipleri incelenmiş ve distal distrofin gen bölgesindeki mutasyonların daha kısa boy ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. [106]. Biggar ve arkadaşları, 2006 yılında 74 DMD'li hasta üzerinde yaptığı çalışmada kortikosteroid tedavisi alan 40 hasta ve almayan 34 hastanın büyüme ve gelişmelerini karşılaştırmıştır. Kortikosteroid tedavisi altındaki hastaların 18 yaşında boylarının anlamlı olarak ortalama 10 cm daha kısa olduğu görülmüştür [107]. Wong ve arkadaşları tarafından 2017'de yapılan çalışmada yaşları 10 ile 16 arasında değişen, ortalama 8,5 yıl günlük kortikosteroid tedavisi (%88 deflazakort) almış olan 97 DMD tanılı hasta retrospektif olarak büyüme ve gelişme açısından incelenmiştir. %38 hastada insülin direnci için tedavi ihtiyacı gelişmiş, %86 hasta tedavi öncesine göre daha yüksek ağırlık persentiline ulaşmış, %72 hasta ise boy persentil kaybı yaşamıştır [108]. 2016'da Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir

çalışmada kortikosteroid tedavisi almış ambulator hastalar, steroid tedavisi almamış DMD'li hastalar ve normal popülasyon ile karşılaştırılmış ve steroid ile tedavi edilmiş DMD'li hastaların anlamlı olarak daha kısa boylu, daha fazla kilolu olduğu ve daha yüksek VKİ'ne sahip olduğu görülmüştür [109]. Biz de literatürle uyumlu olarak çalışmamızda, 13,1-18 yaş grubundaki hastaların HSDS değerlerinin, diğer yaş gruplarındaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğunu gördük, p: 0,015. Bunun, DMD hastalarında erken evrede başlayan büyüme gelişme geriliği ve hastaların zamanla hareket kabiliyetlerinin azalmasına ek olarak; kullanılan kortikosteroid tedavisinin boy uzaması üzerine olumsuz etkilerinden kaynaklanabileceğini düşündük.

2015'te Rodriguez-Cruz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 4-18 yaş grubunda deflazacort tedavisi almakta olan 66 DMD'li erkek çocuk değerlendirilmiştir. Hastaların obezite ve fazla kilolu olma oranları, insülin rezistansı oranı ve bunun ekzon delesyon tipiyle ilişkisinin olup olmadığını araştırılmıştır. Hastaların %18,3'ünün düşük ağırlıklı, %22,7'sinin fazla kilolu ve %68'inin obez olarak görülmüş [57]. Çalışmalarında %36,4 hastada insülin rezistansı saptanmışlardır. Düşük ağırlıklı bazı hastalarda da insülin rezistansının olabilmesini, ekzon 45 delesyonu olanların kilo durumundan bağımsız olarak hiperinsülinemiye yatkınlık yaratabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Opstal ve arkadaşları tarafından Hollanda'da 2022 yılında 159 DMD'li hasta vki-sds ve beslenme açısından değerlendirilmiş. 95 hasta ambulator fazda (ortalama yaş 6,8±2,7) ve 64 hasta (14,3±3) non-ambulator fazda iken değerlendirilmiş. Her iki grubun da yaklaşık %54'ünün Deflazakort veya eşdeğer dozda prednol kullandığı belirtilmiş. Ambulator dönemde kortikosteroid tedavisi, daha fazla miktarda kalori alımı ve obezite ve ile ilişkilendirilmiş. Non-ambulator fazdaki hastalarda kortikosteroid kullanımının alınan kalori miktarı üzerinde anlamlı etkisi görülmemiş ancak kortikosteroid kullanan non-ambulator hastaların vki-sds değeri daha yüksek saptanmış. Vki-sds değerinin yükselme eğiliminin çoğunlukla 9-10 yaşlarında başladığı ve steroid kullanımından daha çok hastaların hareket kabiliyetlerini kaybetmeleriyle ilişkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır [110]. Bizim çalışmamızda, hastaların %6'sı obez, %17'si aşırı kilolu ve %10'u yaşına göre düşük kilolu idi. Opstal ve arkadaşlarının çalışmasıyla paralel olarak fiziksel aktivitenin kısıtlanmaya başladığı ve daha uzun süre kortikosteroid

tedavisi almış 8,1-13 yaş grubunda, vki sds ve wsds değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulduk. İleri yaş grubunda WSDS değerinin anlamlı olarak daha düşük olmasının, hastalarda beslenme sorunlarının gelişmesi ve hospitalizasyon sıklığındaki artıştan kaynaklanabileceğini düşündük.

Bu çalışmada HbA1C 3,5-5,6 (normal) olan 146 hasta, 5,6-6,4 (prediyabet) olan 16 ve 6.4 ün üzerinde (diyabet) olan 4 hasta vardı. İleri yaş grubunda yüksek prediyabet ve diyabet saptanma oranı istatistiksel olarak anlamlıydı. Hastaların açlık kan şekerleri ortalaması da gruplar için sırasıyla 82,2 gr/dl, 85,5 gr/dl, 85,5 gr/dl olarak saptanmış ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Prediyabet ve diyabet olarak değerlendirilen hastaların takiplerinde kan şekerlerinin normal seyrettiği görüldü. Çalışmamızda hastaların prediyabet ve diyabet olma sıklığının ileri yaş grubunda azaldığını bulduk. Bu sonuç hastaların kesitsel olarak değerlendirilmesi ile alakalı olabilir. Literatürde DMD'li hastalarda diyabet insidansını inceleyen başka çalışmalara rastlanmadı. İstatiksel olarak anlamlı olsa da klinik olarak anlamlı görülmedi.

Suprafizyolojik düzeyde verilen kortikosteroid tedavileri, özellikle genç yaş grubunda sekonder osteoporozun en önemli sebeplerindendir. Kortikosteroidler pre-osteoblastların proliferasyonunu engeller, stromal hücrelerin osteoblast yerine adipoz dokuya farklılaşmasını indükler ve kemik turn-over'ında önemli rol oynayan osteoklastların apoptozuna sebep olur [111]. 2003'te İtalya'da yapılan bir çalışmada 32 DMD'li hasta kemik sağlığı açısından değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 22 tanesi uzun süreli kortikosteroid tedavisi altındayken, ailelerin kortikosteroid tedavisine onay vermemesi sebebiyle kortikosteroid tedavisi alamayan 10 hasta kontrol grubu olarak seçilmiştir. Kortikosteroid tedavisi alan grubun yaş ortalaması 9.9 ± 3.9 , almayan grubun ise 10 ± 3 'tür. Tedaviye başlama yaşı hakkında bilgi verilmemiştir ancak hastaların ortalama 38.5 ± 6.8 aydır 0.75 mg/kg/gün dozunda prednizon tedavisi aldığını bildirmişlerdir. Hastaların vertebral BMD Z skorları; ortalama tedavi alan grupta -3.9 ± 1.4 , almayan grupta ise -2.6 ± 1.3 ölçülmüştür. Bu çalışma DMD hastası olup steroid tedavisi alan ve almayan hastaları karşılaştırdığında steroid tedavisi alan

hastaların kemik sağlığında daha çok bozulma saptamıştır [4]. 2016'da Amerika'da yapılan bir çalışmada 292 DMD'li ve kortikosteroid tedavisi altında çocuk hastalar değerlendirilmiştir. Hastalar kortikosteroid tedavisi alma sürelerine göre 3 gruba ayrılmıştır. Hastaların hem tüm vücut hem de proksimal femur ve vertebra kemik mineral dansitesi ölçümleri değerlendirilmiştir. Daha uzun süre kortikosteroid tedavisi almış olan 3. grupta (yaş ortalaması 10.8 ± 2.3) %60,7 hastada osteoporoz (BMD tüm vücut z skor < -2), daha kısa süre kullanmış olan 1. Grupta (yaş ortalaması 7.6 ± 1.9) %30 hastada osteoporoz görülmüştür. [112]. Biz de çalışmamızda hastaların tüm vücut BMD ölçümlerinin yaşa göre Z skorlarını değerlendirdik. Çalışmamızda 4-8 yaş grubundaki 58 hastada osteoporoz saptanmamıştır. 9-13 yaş grubunda 57 hastanın 3'ü osteoporoz 7'si osteopeni olarak değerlendirilmiş ve daha uzun süre kortikosteroid tedavisi almış olan 14-18 yaş grubundaki 47 hastanın 35'i osteoporoz 3'ü bozulmuş kemik sağlığı osteopeni olarak değerlendirilmiştir. BMD z skorun yaşlara göre ortalamaları değerlendirildiğinde 4-8 yaş grubunda 4.8 ± 2.2 , 8,1-13 yaş grubunda 0.68 ± 1.7 ve 13,1-18 yaş grubunda -2.2 ± 2.1 bulduk. Yaş arttıkça z skoru değerlerinin düşmesinin nedeninin hastaların toplam kullanmış oldukları kümülatif steroid dozunun kemik sağlığı üzerine olumsuz etkileri olduğunu düşündük.

Alshaikh ve arkadaşlarının Londra'da yaptığı bir çalışmada steroid tedavisi alan 197 DMD hastasında; vitamin D seviyelerini ve replasman dozlarının etkinliğini ve hastaların vitamin D replasmanı aldığı ve almadığı dönemdeki vitamin D seviyeleri değerlendirilmiştir. Vitamin D desteği almayan dönemdeki hastaların ortalama vitamin D seviyesi 15,6 mikrogram/L olarak saptanmış. Hastalar vitamin D replasman dozlarına göre gruplara ayrılmış. Çalışmada DMD'li hastalarda D vitamin eksikliği prevalansının yüksek olduğu ve düzeltmek için 1500 iu/gün dozunda tedavi verilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır [113]. Sertpoyraz ve arkadaşlarının 2019 yılında steroid tedavisi altındaki 67 DMD'li hastada yaptığı çalışmada ancak %4,5 hastada normal Vitamin D düzeyi görülmüştür. Çalışmalarında Vitamin D düşüklüğünün steroid tedavisi altındaki DMD'li hastalarda yüksek sıklıkta görüldüğü ve uzun dönemde ambulasyonu ve kemik sağlığını korumak için hastaların vitamin D seviyelerinin monitörize edilmesi gerektiği sonucuna ulaşmışlardır [114]. Suthar ve arkadaşları tarafından 2021 yılında Hindistan'da 76 DMD'li hasta arasında yapılan retrospektif çalışmada hastaların kortikosteroid tedavi süreleri, vitamin D seviyeleri ve

kemik mineral dansiteleri değerlendirilmiştir. Hastalardan daha uzun dönem steroid tedavisi alanların (ortalama 16,9 ay) daha kısa süre alanlara göre (ortalama 7,8 ay) BMD z-skorlarının daha düşük olduğu ve çalışmadaki bütün hastaların vitamin D seviyesinin düşük olduğunu bulmuşlar ve hastalar rutin olarak 600 iu/gün dozunda vitamin D replasmanı almaktalarken optimum seviyeyi yakalamadıkları görmüşlerdir. Suthar ve arkadaşları DMD'li hastaların Vitamin D seviyesini yeterli seviyede tutmak için daha yüksek dozlarda D vitamini kullanılması gerektiği ve vitamin D yetersizliğinin, steroid tedavisinin yanında kemik sağlığının bozulmasında etkili olabileceği sonucuna ulaşmışlar [115]. Biz çalışmamızda her üç yaş grubunda da vitamin D seviyelerini yetersiz bulduk. Ancak hastaların rutin olarak günlük 400-1200 ünite D vitamini replasmanı almasına karşın, vitamin D tedavisinin doz ve sürelerinin ayrıntısına merkezimizdeki kayıtlarda ulaşamadık. Bu nedenle hastaların rutin vitamin D desteği alıp almadıkları, almaktalarsa ne kadar süre ile ara verdikleri bilgilerine sahip olamadık. Oluşan tedaviye uyumsuzluğun ileri yaşlarda daha da arttığını ve bu durumun ise kemik sağlığını olumsuz etkilediğini düşünmekteyiz. İleri değerlendirmeler için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır ve DMD'li hastaların Vitamin D replasmanları standardize edilerek takip altına alınmalıdır. Çalışmamızda ileri yaşlarda daha sık görülen osteoporozun sebeplerinden birisinin vitamin D eksikliği olabileceğini düşündük.

2022 yılında Çin'de Liu ve arkadaşları tarafından 19 DMD'li hasta (ortalama yaş: 6.67 ± 2.19) steroid tedavisi başlamadan, 1. yılda ve 2. yılda kemik sağlığı açısından değerlendirilmiş ve hastalara düzenli olarak 400 iu/gün vitamin D ve 400 mg/gün elementer kalsiyum replasmanı verilmiş. Steroid tedavisi olarak deflazacort veya eşdeğeri düzeyinde prednizolone tercih edilmiş. Hastalar çalışmaya alınmadan önce bakılan tetkiklerinde bütün hastaların vitamin D seviyesinin yetersiz olduğu görülmüş (19.9 ± 4.2 ng/dl). Düzenli olarak vitamin D ve kalsiyum replasmanına rağmen hastaların 2. yılda ortalama vitamin D seviyelerinin düşük olduğu görülmüş (18.3 ± 4.74). Kalsiyum seviyeleri ise başlangıçta ve takiplerde normal olarak bulunmuştur. İlk bakılan z skor ortalaması -0.85 ± 1.32 ölçülmüş, 1. ve 2. yıllarda z skor ortalaması ise sırasıyla -1.56 ± 1.62 ve -2.02 ± 1.36 olarak görülmüş. Hastaların kalsiyum ve vitamin D düzeyleri, z skorları ile karşılaştırılmış ve z skor ile ilişkili

olmadığı gösterilmiş. DMD'li hastalarda standart dozda vitamin D replasmanının optimal dozu sağlamakta yeterli olmadığı sonucuna ulaşmışlardır [116]. Literatürde DMD'li hastaların vitamin D düzeyleri ile z skorları arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda vitamin D düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğu 13.1-17 yaş grubunda z skor da anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda Vitamin D düzeyleri ile z skoru arasında aynı yönde zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda vitamin D seviyeleri düştükçe z skorun da düştüğü görülmüştür. Vitamin D seviyesinin kemik metabolizması üzerindeki rolü sebebiyle düşük vitamin D seviyelerinin düşük Z skor ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Bizim çalışmamızda her üç yaş grubunda da kalsiyum seviyeleri normal saptandı. Ancak gerçekleştirdiğimiz alt grup analizinde, daha yüksek z skora sahip 8.1-13 yaş grubunun, daha düşük z skora sahip 13.1-17 yaş grubuna göre anlamlı olarak daha düşük kalsiyum seviyelerine sahip olduğu görüldü. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen klinik olarak anlamlı görülmedi.

Literatürde yaptığımız araştırmalar neticesinde DMD'li hastaların magnezyum seviyelerini değerlendiren ve karşılaştıran başka bir araştırmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda gruplar arasında magnezyum düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanamadı. Yukarıdaki çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak diyetteki magnezyum miktarını ve magnezyum desteği alınan hastaları karşılaştırırken bizim çalışmamızda düzenli magnezyum desteği almayan DMD'li 4-18 yaş grubu hastalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca hastaların magnezyum düzeyleri ile z skorları arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. DMD'li hastaların düzenli magnezyum desteğiyle kemik sağlığı üzerinde olumlu etki oluşup oluşmayacağı üzerine yorum yapmak için ileri çalışmalar gerekmektedir.

DMD'li hastalarda immün sistem aktivasyonu patogenezin temel açıklayıcılarından [117]. Literatürde DMD'li hastalarda hipotiroidi, hipertiroidi insidansını, tiroit oto antikor seviyelerini veya herhangi bir otoimmünite değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmada rutin olarak TSH seviyesi görülen hastalarda, TSH değeri normalin altında olan hasta görülmedi, normalin üstünde olan hasta sayısı ise 3 (%1,8) olarak saptandı. 3 hastanın hepsi 8.1-13 yaş grubuna dahildi ve aynı grupta

sadece 1 hastanın st4 düzeyinde anormallik olduğu bulundu. Ancak klinik olarak anlamlı değeriendirilmedi ve takiplerinde tiroid hormon seviyelerinin normal düzeye geldiği görüldü.

Anti-TPO değeri normalin dışında çıkan yalnızca 8.1-13 yaş grubuna ait 2 hasta görüldü. Bu hastaların TSH ve sT4 değeri normal sınırlardaydı. Anti-TG değeri normalin dışında çıkan ise yalnızca 13.1-17 yaş grubunda 1 hasta saptandı ve bu hastanın üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası akut tiroidit ile takip edildiği öğrenildi.

2000 yılında İngiltere’de yapılan bir çalışmada, toplumdaki adölesanlar için hayat boyu hipotiroidi görölme insidansı %0,13 olarak saptanmış. Erkek çocuklar için %0,03 olarak bulunmuştur. Hastaların %66’sında otoimmün sebepler saptanmıştır. [118]. Bu çalışmada sadece 13.1-17 yaş grubunda bir hastada akut tiroidit saptanmıştır. DMD’li erkek çocuklar ile toplumdaki diğer erkek çocuklarda hipotiroidi saptanması arasında belirgin bir fark görölmemektedir. Hastaların tiroit fonksiyon testlerinin ve tiroit oto antikorlarının düzenli görölmesinin klinik olarak anlamlı olmayacağı düşünölmüştür.

6 SONUÇLAR

Yaptığımız çalışma ile DMD'li hastaların kemik sağlığını değerlendirmeyi ve hastalarda görülen endokrin komplikasyonları araştırarak; hastaların endokrin açıdan daha iyi takip edilmesine yönelik faktörleri ortaya koymayı hedefledik. Çalışmaya steroid tedavisi altındaki 4-18 yaş arasındaki 162 DMD tanılı erkek hasta alındı.

Hastaların yaş grubu ilerledikçe kullanmış oldukları kümülatif steroid dozunun artması nedeniyle osteoporoz görülme oranının arttığını gördük. DMD'li hastaların düzenli çocuk endokrinoloğu tarafından değerlendirilmesinin ileri yaşlarda artan osteoporoz oranını düşürebileceğini düşündük.

DMD'li hastaların bütün yaş gruplarında Vitamin D düzeylerinin düşük olduğunu gördük ve Vitamin D düzeyi düştükçe kemik sağlığında anlamlı olarak bozulmanın arttığını saptadık. Hastaların vitamin D tedavisini düzensiz kullandıkları ve kullandıkları dozların değişken olduğunu ve düzgün kayıt edilmediğini gördük. Düzenli çocuk endokrinoloji takibi ve kayıtların Vitamin D düzeyi ve osteoporoz sıklığında düzelme sağlayabileceğini düşündük. Ancak hastaların kalsiyum ve magnezyum düzeyleri ile z skorları arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık.

Hastalarda orta ve ileri yaş grubunda Hb A1c 5,6-6,4 (prediyabet) olan 5 ve 6.4 ün üzerinde (diyabet) olan 2 hasta vardı. Hastaların kan şekeri düzeylerinin beslenme önerileriyle düştüğü görüldü. İleri yaş grubunda obezite veya fazla kilolu olma durumlarında artış saptadık. Bunun sebebinin yaş arttıkça hareket kabiliyetinin azalması ve maruz kalınan steroid total dozunun artmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Hipotiroidi, hipertiroidi, otoimmün tiroidit görülme insidansının normal toplumdan yüksek olmaması sebebiyle hastaların rutin takiplerde TSH, Anti-TPO, Anti-TG, serbest T4 değerlerinin görülmesinin klinik olarak anlamlı olmadığı sonucuna vardık.

Sonuç olarak DMD’li hastalar hastalığın doğası ve tedavi rejimleri sebebiyle osteoporoz açısından yüksek risk altındadır ve bu risk düşük vitamin D düzeyi ve toplam steroid kullanım süresi ile ilişkilidir. Hastaların özellikle fazla kiloluluk ve obezite açısından WSDS yerine VKİ-SDS ile değerlendirilmesi; sonuçları ile endokrinoloji ve n trisy n ekipleriyle beraber değerlendirilmesi izlemde hastaya fayda sağlayabilir. Hastaların, hasta yakınlarının ve takip eden sağlık profesyonellerinin; hastaların endokrinoloji tarafından izlemi hakkındaki tutumlarını görmek için ileri çalışmalar yapılabilir. DMD’li hastaların rutin TFT ve tiroit oto antikor seviyesinin görülmesi ise klinik olarak anlamlı değildir.



7 KAYNAKLAR

1. Emery, A.E.H.: Population Frequencies Of Inherited Neuromuscular Diseases-A World Survey. (1991)
2. Bushby, K.M., A.H. and J.G.S.: Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy. *Lancet*. 353, 557–558 (1999)
3. Birnkrant, D.J., Bushby, K., Bann, C.M., Apkon, S.D., Blackwell, A., Brumbaugh, D., Case, L.E., Clemens, P.R., Hadjiyannakis, S., Pandya, S., Street, N., Tomezsko, J., Wagner, K.R., Ward, L.M., Weber, D.R.: Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management, (2018)
4. Gloss, D., Moxley Iii, R.T., Ashwal, S., Oskoui, M.: Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy. (2016)
5. Bianchi, M.L., Mazzanti, A., Galbiati, E., Saraifoger, S., Dubini, A., Cornelio, F., Morandi, L.: Bone mineral density and bone metabolism in Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporosis International*. 14, 761–767 (2003). <https://doi.org/10.1007/s00198-003-1443-y>
6. Birnkrant, D.J., Bushby, K., Bann, C.M., Apkon, S.D., Blackwell, A., Brumbaugh, D., Case, L.E., Clemens, P.R., Hadjiyannakis, S., Pandya, S., Street, N., Tomezsko, J., Wagner, K.R., Ward, L.M., Weber, D.R.: Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management, (2018)
7. Deconinck, N., Dan, B.: Pathophysiology of Duchenne Muscular Dystrophy: Current Hypotheses, (2007)
8. Péréon, Y., Mercier, S., Magot, A.: Physiopathologie de la dystrophie musculaire de Duchenne. *Archives de Pédiatrie*. 22, 12S18-12S23 (2015). [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(16\)30004-5](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(16)30004-5)
9. Venugopal V, Pavlakis S. Duchenne Muscular Dystrophy. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482346/>. Presented at the
10. Bockhold, K.J., Rosenblatt, J.D., Partridge, T.A.: Aging Normal And Dystrophic Mouse Muscle: Analysis Of Myogenicity In Cultures Of Living Single Fibers. (1998)

11. Gardner-Medwin, D., Frepp, M.D.: Clinical Features And Classification Of The Muscular Dystrophies Clinical Features And Classification Of Muscular Dystrophies D Gardner-Medwin. (1980)
12. PD Marshall, C.S.Bg.: No improvement in delay in diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *Lancet*. 590–591 (1995)
13. Kornegay, J.N., Childers, M.K., Bogan, D.J., Bogan, J.R., Nghiem, P., Wang, J., Fan, Z., Howard, J.F., Schatzberg, S.J., Dow, J.L., Grange, R.W., Styner, M.A., Hoffman, E.P., Wagner, K.R.: The Paradox of Muscle Hypertrophy in Muscular Dystrophy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 23, 149–172 (2012). <https://doi.org/10.1016/J.PMR.2011.11.014>
14. Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D.J., Case, L.E., Clemens, P.R., Cripe, L., Kaul, A., Kinnett, K., McDonald, C., Pandya, S., Poysky, J., Shapiro, F., Tomezsko, J., Constantin, C.: Review Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. 77 (2010). <https://doi.org/10.1016/S1474>
15. Mendell, J.R., Province, M.A., Moxley Iii, R.T., Griggs, R.C., Brooke, M.H., Fenichel, G.M., Miller, ; J Philip, Kaiser, K.K., King, W., Robison, J., Signore, L., Shree Pandya, B., Florence, J.M., Seyfried, W., Mandel, S.: Clinical Investigation of Duchenne Muscular Dystrophy A Methodology for Therapeutic Trials Based on Natural History Controls.
16. Moat, S.J., Bradley, D.M., Salmon, R., Clarke, A., Hartley, L.: Newborn bloodspot screening for Duchenne Muscular Dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *European Journal of Human Genetics*. 21, 1049–1053 (2013). <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.301>
17. Centers for Disease Control and Prevention. Developmental milestones.: https://www.cdc.gov/ncbddd/actearly/pdf/checklists/all_checklists.pdf
18. Moat, S.J., Bradley, D.M., Salmon, R., Clarke, A., Hartley, L.: Newborn bloodspot screening for Duchenne Muscular Dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *European Journal of Human Genetics*. 21, 1049–1053 (2013). <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.301>
19. National Task Force for Early Identification of Childhood Neuromuscular Disorders. Guide for primary care providers. Available: <https://childmuscleweakness.org/wp-content/uploads/2019/05/PrimaryCareProviderPacket.pdf>
20. National Task Force for Early Identification of Childhood Neuromuscular Disorders. Guide for primary care providers.
21. Birnkrant DJ, et al.: *Lancet Neurology*. *Lancet* . 1, 251–267 (2018)
22. Cruzeiro MM, V.T.M.CD.: Symptomatic female carriers of mutations in the Duchenne muscular dystrophy gene. *Neuropsiquiatr*. 78, 598–599 (2020)

23. Lebel, D.E., Corston, J.A., McAdam, L.C., Biggar, W.D., Alman, B.A.: Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: Long-term follow-up. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 95, 1057–1061 (2013). <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.01577>
24. McAdam, L.C., Mayo, A.L., Alman, B.A., Douglas Biggar, W.: The Canadian experience with long term deflazacort treatment in Duchenne muscular dystrophy.
25. Henricson, E.K., Abresch, R.T., Cnaan, A., Hu, F., Duong, T., Arrieta, A., Han, J., Escolar, D.M., Florence, J.M., Clemens, P.R., Hoffman, E.P., McDonald, C.M.: The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: Glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures. *Muscle Nerve*. 48, 55–67 (2013). <https://doi.org/10.1002/mus.23808>
26. Connolly, A.M., Florence, J.M., Zaidman, C.M., Golumbek, P.T., Mendell, J.R., Flanigan, K.M., Karachunski, P.I., Day, J.W., McDonald, C.M., Darras, B.T., Kang, P.B., Siener, C.A., Gadeken, R.K., Anand, P., Schierbecker, J.R., Malkus, E.C., Lowes, L.P., Alfano, L.N., Johnson, L., Nicorici, A., Kelecic, J.M., Quigley, J., Pasternak, A.E., Miller, J.P.: Clinical trial readiness in non-ambulatory boys and men with duchenne muscular dystrophy: MDA–DMD network follow-up. *Muscle Nerve*. 54, 681–689 (2016). <https://doi.org/10.1002/mus.25089>
27. Connolly, A.M., Florence, J.M., Craddock, M.M., Malkus, E.C., Schierbecker, J.R., Siener, C.A., Wulf, C.O., Anand, P., Golumbek, P.T., Zaidman, C.M., Philip Miller, J., Lowes, L.P., Alfano, L.N., Viollet-Callendret, L., Flanigan, K.M., Mendell, J.R., McDonald, C.M., Goude, E., Johnson, L., Nicorici, A., Karachunski, P.I., Day, J.W., Dalton, J.C., Farber, J.M., Buser, K.K., Darras, B.T., Kang, P.B., Riley, S.O., Shriber, E., Parad, R., Bushby, K., Eagle, M.: Motor and cognitive assessment of infants and young boys with Duchenne Muscular Dystrophy: Results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network. *Neuromuscular Disorders*. 23, 529–539 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.04.005>
28. Griggs, R.C., Herr, B.E., Reha, A., Elfring, G., Atkinson, L., Cwik, V., Mccoll, E., Tawil, R., Pandya, S., Mcdermott, M.P., Bushby, K.: Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: Major variations in practice. *Muscle Nerve*. 48, 27–31 (2013). <https://doi.org/10.1002/mus.23831>
29. Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D.J., Case, L.E., Clemens, P.R., Cripe, L., Kaul, A., Kinnett, K., McDonald, C., Pandya, S., Poysky, J., Shapiro, F., Tomezsko, J., Constantin, C.: Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. 9, 177–189 (2010). <https://doi.org/10.1016/S1474>
30. Son görüntülenme Mayıs 2023: <https://www.saglik.gov.tr/TR,61606/dmd-hastalarina-yonelik-yapilan-calismalara-iliskin-aciklama-19122019.html>

31. D. B. Drachmann K.V. Tokya: Prednisone in duchenne muscular dystrophy. Lancet. December, 1409–1412 (1974)
32. Last Reached May 2023:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208684s000,208685s000lbl.pdf
33. Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, Biggar WD, Alman BA.: Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up. . J Bone Joint Surg Am. 95, 1057–1061 (2013)
34. Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, Alman B.: Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. Neuromuscular Discord. 16, 249–255 (2006)
35. Griggs RC., Moxley RT III, Mendell JR, et al: Prednisone in Duchenne dystrophy: a randomized, controlled trial defining the time course and dose response: Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group. Arch Neurology. 48, 383–388 (1991)
36. Alman BA., Raza SN, Biggar WD.: Steroid treatment and the development of scoliosis in males with Duchenne muscular dystrophy. . J Bone Joint Surg Am. 86, 519–524 (2004)
37. Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL: Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. J Pediatr. 138, 45–50 (2001)
38. Angelini C., Pegoraro E., Turella E., Intino MT: Deflazacort in Duchenne dystrophy: study of long-term effect. Muscle Nerve . 17, 386–391 (1994)
39. Biggar WD, Politano L, Harris VA: Deflazacort in Duchenne muscular dystrophy: a comparison of two different protocols. Neuromuscular Discord . 14, 476–482 (2004)
40. Balaban B, Matthews DJ, Clayton GH, Carry T.: Corticosteroid treatment and functional improvement in Duchenne muscular dystrophy: long-term effect. Am J Phys Med Rehabil . 84, 843–850 (2005)
41. Markham LW, Spicer RL, Khoury PR, Wong BL, Matthews KD: Steroid therapy and cardiac function in Duchenne muscular dystrophy. Pediatr Cardiol. 26, 768–771 (2005)
42. Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC: Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne’s muscular dystrophy. N Engl J Med . 320, 1592–1597 (1989)
43. Fenichel GM, Mendell JR, Moxley RT III: A comparison of daily and alternate-day prednisone therapy in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Arch Neurol. 48, 575–579 (1991)
44. Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A.: Duchenne Muscular Dystrophy: Diagnosis to therapy. Molecules. 20, 18168–84 (2015)

45. Markati T, Oskoui M, Farrar MA, Servais L: Emerging Therapies for Duchenne Muscular Dystrophy. *Lancet Neurol.* 87, 2123–31 (2016)
46. Lim, K.R.Q., Maruyama, R., Yokota, T.: Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy, (2017)
47. Bendixen RM, Senesac C, Lott DJ: Participation and quality of life in children with Duchenne muscular dystrophy using the International Classification of Functioning, Disability, and Health. *Health Qual Life Outcomes.* (2012)
48. Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Sahenk Z: Eteplirsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 637 (2013)
49. Lim KR, Maruyama R, Yokota T.: Eteplirsen in the treatment of Duchenne Muscular dystrophy. *Drug Des Devel Ther.* 533 (2017)
50. Mendell JR, Goemans N, Lowes LP, Alfano LN, Berry K, Shao J, Kaye EM, Mercuri E; Eteplirsen Study Group and Telethon Foundation DMD Italian Network. Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 2016 Feb;79(2):257-71. doi: 10.1002/ana.24555. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26573217; PMCID: PMC5064753.
51. Frank DE, Schnell FJ, Akana C.: Increased dystrophin production with golodirsen in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* . 5, 2270–2282 (2020)
52. McDonald CM, Muntoni F, Penematsa V, Jiang J, Kristensen A, Bibbiani F, Goodwin E, Gordish-Dressman H, Morgenroth L, Werner C, Li J, Able R, Trifillis P, Tulinius M; Study 019 investigators. Ataluren delays loss of ambulation and respiratory decline in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy patients. *J Comp Eff Res.* 2022 Feb;11(3):139-155. doi: 10.2217/ce- 2021-0196. Epub 2021 Nov 18.
53. Hoffman EP, Schwartz BD, Mengle-Gaw LJ, Smith EC, Castro D, Mah JK, McDonald CM, untz NL, Finkel RS, Guglieri M, Bushby K. Vamorolone trial in Duchenne muscular dystrophy shows dose-related improvement of muscle function. *Neurology.* 2019;93(13):e1312-23.
54. Lamb MM, West NA, Ouyang L, et al. Corticosteroid treatment and growth patterns in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr.* 2016; 173:207–13.e3. [PubMed: 27039228].
55. West NA, Yang ML, Weitzenkamp DA, et al. Patterns of growth in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr.* 2013; 163:1759–63.e1. [PubMed: 24103921] .
56. Lohman, TG., Roche, AF., Martorell, R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetic Books; 1988.

57. Rodríguez-Cruz M, Sanchez R, Escobar RE, Cruz-Guzmán Odel R, López-Alarcón M, Bernabe García M, Coral-Vázquez R, Matute G, Velázquez Wong AC. Evidence of Insulin Resistance and Other Metabolic Alterations in Boys with Duchenne or Becker Muscular Dystrophy. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:867273. doi: 10.1155/2015/867273. Epub 2015 May 19. PMID: 26089900; PMCID: PMC4452344.
58. Rutter MM, Collins J, Rose SR, et al. Growth hormone treatment in boys with Duchenne muscular dystrophy and glucocorticoid-induced growth failure. *Neuromuscul Disord*. 2012; 22:1046–56. [PubMed: 22967789] .
59. Zatz M, Rapaport D, Vainzof M, et al. Relation between height and clinical course in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Med Genet*. 1988; 29:405–10. [PubMed: 3354613] .
60. Bodor M, McDonald CM. Why short stature is beneficial in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2013; 48:336–42. [PubMed: 23893308].
61. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:2536–59. [PubMed: 20525905].
62. Wood CL, Cheetham TD, Guglieri M, et al. Testosterone treatment of pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy. *Neuropediatrics*. 2015; 46:371–76. [PubMed: 26408798].
63. Dupree K, Dobs A. Osteopenia and male hypogonadism. *Rev Urol*. 2004;6 Suppl 6(Suppl 6):S30-4. PMID: 16985910; PMCID: PMC1472878.
64. Bianchi ML, Biggar D, Bushby K, Rogol AD, Rutter MM, Tseng B. Endocrine aspects of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2011; 21:298–303. [PubMed: 21353552] .
65. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100:2171–80. [PubMed: 25844620].
66. Grossman AB. Clinical Review: the diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:4855–63. [PubMed: 20719838] .
67. Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL, Harris VA, Steele CA (2001) Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 138:45–50.
68. Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P et al. (2000) A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 23:1344–1347.
69. Kanis JA (1994) Osteoporosis. Blackwell Science Oxford.

70. Favus MJ (ed) (1999) American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 4th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
71. Consensus Development Conference V (1994) Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 90:646–650.
72. Whalen RT, Carter DR (1988) Influence of physical activity on the regulation of bone density. *J Biomech* 21:825–837.
73. Slemenda WC, Miller JZ, Hui SL, Reister TK, Johnston CC Jr (1991) Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *J Bone Miner Res* 6:1227–1233.
74. Slemenda WC, Reister TK, Hui SL, Miller JZ, Christian JC, Johnston CC Jr (1994) Influences on skeletal mineralization in children and adolescents. Evidence for varying effects of sexual maturation and physical activity. *J Pediatr* 125: 201–207.
75. Courteix D, Lesspessailles E, Peres SL, Obert P, Germain P, Benhamou CL (1998) Effect of physical training on bone mineral density in prepubertal girls: a comparative study between impact-loading and non-impact-loading sports. *Osteoporos Int* 8:152–158.
76. Ma J, McMillan HJ, Karagüzel G, et al. The time to and determinants of first fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int* 2017;28(2):597–608 [PubMed: 27774565] .
77. Gordon KE, Dooley JM, Sheppard KM, MacSween J, Esser MJ. Impact of bisphosphonates on survival for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 2011;127(2). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/127/2/e353.
78. Larson CM, Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop* 2000;20(1):71–74 [PubMed: 10641693] .
79. [https://www.cdc.gov/nceh/radiation/dexa-scan.html#:~:text=DEXA%20\(dual%20x%20ray%20absorptiometry,the%20hip%20and%20the%20spine](https://www.cdc.gov/nceh/radiation/dexa-scan.html#:~:text=DEXA%20(dual%20x%20ray%20absorptiometry,the%20hip%20and%20the%20spine).
80. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, et al.; International Society for Clinical Densitometry. Dualenergy x-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2014;17(2): 225–242 [PubMed: 24690232] .
81. Zemel BS, Stallings VA, Leonard MB, et al. Revised pediatric reference data for the lateral distal femur measured by Hologic Discovery/Delphi dual-energy x-ray absorptiometry. *J Clin Densitom* 2009;12(2):207–218 [PubMed: 19321369] .

82. Tian C, Wong BL, Hornung L, et al. Bone health measures in glucocorticoid-treated ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2016;26(11):760–767 [PubMed: 27614576].
83. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist* 2nd ed. Stanford, CA: Stanford University Press; 1959.
84. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D* Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
85. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911–1930 [PubMed: 21646368].
86. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int* 2016;27(7):2147–2179 [PubMed: 27125514] .
87. Bachrach LK. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21(6): 454–460 [PubMed: 25232753].
88. Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, Donadi L, Adami S, Tatò L. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 2006;149(2):174–179 [PubMed: 16887429] .
89. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2005;20(5):758–763 [PubMed: 15824848] .
90. Sakkars R, Kok D, Engelbert R, et al. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2004;363(9419):1427–1431 [PubMed: 15121405].
91. Rauch F, Munns CF, Land C, Cheung M, Glorieux FH. Risedronate in the treatment of mild pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2009;24(7):1282–1289 [PubMed: 19257821].
92. Ward LM, Glorieux FH, Rauch F, Verbruggen N, Heyden N, Lombardi A. A randomized, placebocontrolled trial of or.
93. Ward LM, Denker AE, Porras A, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of alendronate 35- and 70-milligram tablets in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):4051–4056 [PubMed: 15827104] .
94. Ward LM, Rauch F. Oral bisphosphonates for paediatric osteogenesis imperfecta? *Lancet* 2013;382(9902):1388–1389 [PubMed: 23927912] .

95. Ward, L.M., Hadjiyannakis, S., McMillan, H.J., Noritz, G., Weber, D.R.: Bone health and osteoporosis management of the patient with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics*. 142, S34–S42 (2018). <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0333E>
96. Vuorimies I, Toiviainen-Salo S, Hero M, Mäkitie O. Zoledronic acid treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr* 2011;75(5): 346–353 [PubMed: 21293106].
97. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339(14):947–952 [PubMed: 9753709] .
98. Weber DR, Hadjiyannakis S, McMillan HJ, Nortiz G, Ward LM. Obesity and endocrine management of the patient with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 2018;142(suppl 2):e20180333F.
99. Biggin A, Zheng L, Briody JN, Coorey CP, Munns CF. The long-term effects of switching from active intravenous bisphosphonate treatment to low-dose maintenance therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr* 2015;83(3): 183–189 [PubMed: 25676713].
100. Rauch F, Cornibert S, Cheung M, Glorieux FH. Long-bone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2007;40(4):821– 827 [PubMed: 17223617].
101. Rauch F, Glorieux FH. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: which drug, for whom, for how long? *Ann Med* 2005;37(4):295–302 [PubMed: 16019729] .
102. Larson CM, Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop* 2000;20(1):71–74 [PubMed: 10641693] .
103. ÇEDD Çözüm Oksoloji - <https://www.ceddczum.com/>
104. Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL, Harris VA, Steele CA (2001) Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 138:45–50.
105. Allen, D.B.: Growth Suppression by Glucocorticoids. In: Radovick, S. and MacGillivray, M.H. (eds.) *Pediatric Endocrinology: A Practical Clinical Guide*. pp. 93–104. Humana Press, Totowa, NJ (2003)
106. Sarrazin E, von der Hagen M, Schara U, von Au K, Kaindl AM. Growth and psychomotor development of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014 Jan;18(1):38-44. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.08.008. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24100172.
107. Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, Alman B. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscular Disord* 2006; 16:249–255.

108. Wong BL, Rybalsky I, Shellenbarger KC, Tian C, McMahon MA, Rutter MM, Sawnani H, Jefferies JL. Long-Term Outcome of Interdisciplinary Management of Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Receiving Daily Glucocorticoid Treatment. *J Pediatr*. 2017 Mar;182:296-303.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.078. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28043681.
109. Lamb MM, West NA, Ouyang L, Yang M, Weitzenkamp D, James K, Cifaloni E, Pandya S, DiGuseppi C; Muscular Dystrophy Surveillance, Research, and Tracking Network (MD STARnet). Corticosteroid Treatment and Growth Patterns in Ambulatory Males with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pediatr*. 2016 Jun;173:207-213.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.067. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27039228; PMCID: PMC5100357.
110. Houwen-van Opstal SLS, Rodwell L, Bot D, Daalmeyer A, Willemsen MAAP, Niks EH, de Groot IJM. BMI-z scores of boys with Duchenne muscular dystrophy already begin to increase before losing ambulation: a longitudinal exploration of BMI, corticosteroids and caloric intake. *Neuromuscul Disord*. 2022 Mar;32(3):236-244. doi: 10.1016/j.nmd.2022.01.011. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35232615.
111. Gado M, Baschant U, Hofbauer LC, Henneicke H. Bad to the Bone: The Effects of Therapeutic Glucocorticoids on Osteoblasts and Osteocytes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 31;13:835720. doi: 10.3389/fendo.2022.835720. PMID: 35432217; PMCID: PMC9008133.
112. Tian C, Wong BL, Hornung L, Khoury JC, Miller L, Bange J, Rybalsky I, Rutter MM. Bone health measures in glucocorticoid-treated ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2016 Nov;26(11):760-767. doi: 10.1016/j.nmd.2016.08.011. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27614576.
113. Alshaikh N, Brunklaus A, Davis T, Robb SA, Quinlivan R, Munot P, Sarkozy A, Muntoni F, Manzur AY; Dubowitz Neuromuscular Team. Vitamin D in corticosteroid-naïve and corticosteroid-treated Duchenne muscular dystrophy: what dose achieves optimal 25(OH) vitamin D levels? *Arch Dis Child*. 2016 Oct;101(10):957-61. doi: 10.1136/archdischild-2015-308825. Epub 2016 May 31. PMID: 27246070.
114. Sertpoyraz FM, Tiftikçioğlu Bİ. The relationship of bone mineral density and vitamin D levels with steroid use and ambulation in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2019 Aug 20;65(3):216-221. doi: 10.5606/tftrd.2019.3565. PMID: 31663069; PMCID: PMC6797922.
115. Suthar R, Reddy BVC, Malviya M, Sirari T, Attri SV, Patial A, Tageja M, Didwal G, Khandelwal NK, Saini AG, Saini L, Sahu JK, Dayal D, Sankhyan N. Bone density and bone health alteration in boys with Duchenne Muscular Dystrophy: a prospective observational study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021 Apr 12;34(5):573-581. doi: 10.1515/jpem-2020-0680. PMID: 33838091.

116. Liu C, Yang DD, Zhang L, Lei XG, Jia FL, Liao Y, Chen XJ, Ning G, Luo W, Qu HB. Bone Mineral Density Assessment by Quantitative Computed Tomography in Glucocorticoid-Treated Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Linear Mixed-Effects Modeling Approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 23;13:860413. doi: 10.3389/fendo.2022.860413. PMID: 35399923; PMCID: PMC8983875.
117. Tripodi L, Villa C, Molinaro D, Torrente Y, Farini A. The Immune System in Duchenne Muscular Dystrophy Pathogenesis. *Biomedicines*. 2021 Oct 11;9(10):1447. doi: 10.3390/biomedicines9101447. PMID: 34680564; PMCID: PMC8533196.
118. Hunter I, Greene SA, MacDonald TM, Morris AD. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. *Arch Dis Child*. 2000 Sep;83(3):207-10. doi: 10.1136/adc.83.3.207. PMID: 10952634; PMCID: PMC1718463.

