

2022

# KAS HASTALIKLARI BİLGİLENDİRME REHBERİ

**DUCHENNE MÜSKÜLER  
DİSTROFİ (DMD)**

**BECKER MÜSKÜLER  
DİSTROFİ (BMD)**



**KASDER**  
TÜRKİYE  
KAS HASTALIKLARI  
DERNEĞİ

# YAYIM EKİBİ

**YAZAR:**

**Kübra Gümüő**

**TASARIM:**

**Kasder Yönetim Kurulu Üyesi  
Çiğdem Demirezen**

**DANIőMAN:**

**Prof. Dr. Hatice Karasoy**



**KASDER**  
**TÜRKİYE**  
**KAS HASTALIKLARI**  
**DERNEĞİ**

2022  
Kas Hastalıkları Bilgilendirme Rehberi  
Duchenne Müsküler Distrofi (DMD)  
ve Becker Müsküler Distrofi (BMD)

# İÇİNDEKİLER

- 01** Duchenne Müsküler Distrofi (DMD) ve Becker Müsküler Distrofi (BMD) Tanımı
- 02** Belirti ve Bulgular
- 05** Hastalığın Seyri (Prognozu)
- 07** Kimlerde Görülür?
- 08** Hastalığın Nedenleri
- 10** Teşhis
- 11** Tedavi ve Yöntemleri Komplikasyonların Önlenmesi
- 12** Fiziksel Problemler
- 13** Solunum Problemler
- 14** Kalple İlgili Problemler
- 15** Mide ve Bağırsak İle İlgili Problemler
- 16** Psikososyal Problemler
- 17** İlaçlar
- 20** Araştırmalar ve Deneysel Tedaviler
- 27** Kaynakça



# DUCHENNE MÜSKÜLER DİSTROFİ (DMD) BECKER MÜSKÜLER DİSTROFİ (BMD)

Duchenne Müsküler Distrofi (DMD) ve Becker Müsküler Distrofi (BMD), “distrofinopatiler” olarak bilinen kas hastalıkları grubundandır (1). Distrofinopatiler, “distrofin” olarak adlandırılan bir kas proteininin eksikliğinden kaynaklanır ve belirtilerine göre daha şiddetli seyreden DMD’den daha hafif seyreden BMD’ye uzanan farklı tiplerde görülebilir. Hastalık başlıca erkeklerde görülür. En erken başlayan ve ağır seyreden tipi DMD’dir.

DMD, ilerleyici kas kaybı ile karakterize genetik bir hastalıktır. Vücudun birçok bölümündeki kasları etkiler, iskelet, kalp ve solunum kaslarında bozulma ile sonuçlanır. Daha geç başlayan ve daha yavaş seyreden tipi BMD’dir (2).



## Muscular dystrophy



# BELİRTİ VE BULGULAR

Hastalık belirtileri genellikle yaşamın ilk 2-3 yılında geç yürüme veya hızlı yürümede zorluk yaşama şeklinde fark edilir. Belirtiler, parmak ucunda yürüme, koşmada ve merdiven inip çıkmada zorluk ve sık sık düşme şeklinde kendini gösterir. Omurga eğriliğinin bir sonucu olarak çocuklar göğüsleri dışarıda yürüyebilirler.

**Kaslarda ilerleyici güçsüzlük ve kas kaybı ilk olarak uyluk, kalça ve omuz çevresinde başlar (1).**

DMD'nin karakteristik işaretlerinden biri de Gower's belirtisidir.

Bu, çocuğun yerden ayağa kalkması sırasında kalça ve uyluk kaslarındaki güçsüzlüğü telafi etmek için vücudunu elleri ve kollarıyla yukarıya doğru itmesidir (3). (fig. 1)



(Figür 1 Gower's Belirtisi)



# BELİRTİ VE BULGULAR

Kasların hasarlanması nedeniyle özellikle arka baldırlarda yağ dokusu birikimi görülür, bu da bacak kaslarının olduğundan daha büyük görünmesine (psödohipertrofi) neden olabilir(4). DMD'li hastaların üçte birinde öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği ve otizm spektrum bozukluğu gibi çeşitli derecelerde bilişsel bozukluklar olabilir ancak bunlar her zaman DMD ile ilişkili olmayabilir (5).

## DMD'nin tipik göstergeleri şunları içerir:

- Baş ve boynu kaldırmada güçlük
- Arka bacak kaslarının normalden büyük görünmesi (psödohipertrofi)
- 15 aylıktan önce desteksiz yürüyememe
- Yalpalayarak yürüme ve sık düşme
- Yürümede, koşmada ve merdiven inip çıkmada zorluk yaşama
- Atlama ve zıplamada zorluk
- Yerden kalmak için yardıma ihtiyaç duyma (Gower's Belirtisi)
- Yaşıtlarına göre daha geç konuşmaya başlama
- Bacakları ayırarak yürüme
- Parmak ucunda ve paytak yürüme
- Omurga eğriliği ile birlikte göğüs dışarıda yürüme (1)



# BELİRTİ VE BULGULAR

BMD belirtileri genellikle daha hafiftir ve geç başlar, 30'lu yaşlardan sonra başlayıp 60'lı yaşlara dek bağımsız yürüeyebilen hastalar vardır.

Baldır hipertrofisi, kas krampları, miyalji olabilir. Bu belirtilere pelvik ve/veya omuz çevresindeki kasların güçsüzlüğü eşlik edebilir (6).



# HASTALIĞIN SEYRİ (PROGNOZU)

DMD'li çocuklarda ilk bulgular, yardımsız oturmak veya ayakta durmak gibi gelişimsel basamaklara ulaşmada gecikme, ayak ucunda ve sallanarak yürüme, Gower's belirtisi ve tekrarlanan düşmeler olabilir. 3-5 yaşlarında baldır kaslarında anormal bir büyüme (psödohipertrofi) görülebilir. Bu durum kasların geliyör olduğu yanılığısına yol açabilir ancak bunun gerçek nedeni kasların geri dönüşümsüz bir biçimde hasarlanması ve kas dokusunun yerini yağ ve bağ dokusunun almaya başlamasıdır.

Hastalık ilerledikçe, sırt ve belde omurga eğriliği (skolyoz veya lordoz), uyluk ve göğüs kaslarının zayıflaması ve bazı kasların kısalması sonucu bazı eklemlerin anormal pozisyon alması (kontraktür) gibi ek anormallikler gelişebilir. 8-9 yaşlarında yürümeye yardımcı olması için ortez gibi bacak desteklerine ihtiyaç duyulabilir. Yaklaşık 10 ila 12 yaşlarında, etkilenen kişilerin çoğu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyar.

DMD'li çocuklarda kemik yoğunluğu azalır ve kalça ve omurga gibi kemiklerde kırık gelişme riski artar. Etkilenen bazı çocuklar, hafif ila orta derecelerde ilerleyici olmayan zihinsel bozukluk ve öğrenme güçlüğü gösterebilir.





# HASTALIĞIN SEYRİ (PROGNOZU)

DMD'li hastalarda geç ergenlik döneminde, kalp kası etkilenmesi sonucunda potansiyel olarak yaşamı tehdit eden kardiyomiyopati görülmeye başlanır(5). Kardiyomiyopati, 18 yaşını geçen hemen tüm DMD hastalarında görülür ve kalbin kan pompalama yeteneğinde bozulmaya, düzensiz kalp atışlarına (aritmiler) ve kalp yetmezliğine neden olabilir(6).

DMD ile ilişkili bir diğer ciddi bir komplikasyon, solunum kaslarının etkilenmesidir. Bu durum, solunum yolu enfeksiyonlarına (örneğin zatürre), öksürmede zorluğa ve nihayetinde solunum yetmezliğine karşı duyarlılığın artmasına neden olabilir. İyi bakım olanaklarıyla sağkalımın iyileşmesine rağmen, DMD'li kişiler genellikle 30'lu yaşlardan sonrasını göremez. Solunum komplikasyonları ve ilerleyici kardiyomiyopati yaygın ölüm nedenleridir.

DMD ve BMD arasındaki temel ayrım, tekerlekli sandalye bağımlılığı yaşına dayanmaktadır: DMD'de 12 yaşından önce, BMD'de ise 16 yaşından sonra tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyulur. BMD'li hastalarda hafif şiddette iskelet kası tutulduğu yanında şiddetli kardiyomiyopati olabilir, kalp yetmezliği en sık ölüm nedenidir(6).



# KİMLERDE GÖRÜLÜR?



DMD, çocuklukta başlayan en yaygın müsküler distrofi formudur ve neredeyse sadece erkekleri etkiler.

Prevalansının her 3500 canlı erkek doğumda 1 olduğu tahmin edilmektedir. Başlangıç yaşı genellikle 3 ile 5 yaş arasındadır(5).

Buna karşın BMD sıklığı 100.000 canlı erkek doğumda 7 vakadan daha azdır.

Kadınlarda DMD çok nadirdir, Turner sendromlu kişilerdeki bir mutasyondan kaynaklanan vaka raporları ile sınırlıdır.

Bir X kromozomunda DMD mutasyonu olan kadınlar, yani taşıyıcılar, genellikle belirti göstermezler ancak nadir durumlarda BMD'ye benzer tablolar ortaya çıkabilir(7).

# HASTALIĞIN NEDENLERİ

Distrofinopatiler, X kromozomuna bağılı çekinik kalıtımla geçen genetik hastalıklardır. X'e bağılı genetik bozukluklar, X kromozomunda yer alan anormal bir genin neden olduğu ve çoğunlukla erkeklerde kendini gösterir. X kromozomlarından birinde kusurlu bir gen bulunan kadınlar, bu bozukluğun taşıyıcılarıdır. Taşıyıcı kadınlar genellikle belirti göstermezler çünkü kadınlarda iki X kromozomu bulunur ve sadece bir tanesi kusurlu geni taşır, çekinik bir gen olduğu için sağlam gen kusuru kapatır. Erkeklerin annelerinden aldıkları bir X kromozomu vardır ve bir erkek kusurlu bir gen içeren bir X kromozomunu aldığında hastalık ortaya çıkar.

X'e bağılı bir bozukluğu olan kadın taşıyıcıların her hamilelikte kendileri gibi taşıyıcı bir kız çocuğu olma olasılığı %25, taşıyıcı olmayan bir kız çocuğu olma olasılığı %25, hastalıktan etkilenen bir erkek çocuk sahibi olma olasılığı %25 ve ne hasta ne taşıyıcı olan bir erkek çocuğa sahip olma olasılığı %25'tir. X'e bağılı bozukluğu olan bir erkek üreyebilirse, sahip olduğu kusurlu geni tüm kızlarına geçirir ve bu kızların tamamı taşıyıcı olur. Bir erkek, X'e bağılı bir geni oğullarına geçiremez çünkü erkekler her zaman X kromozomu yerine Y kromozomunu erkek çocuklarına aktarır.



# HASTALIĞIN NEDENLERİ

DMD hastalığı, X kromozomunda yer alan DMD geninin mutasyonlarından kaynaklanır. DMD geni, istemli hareketlerimizi yapmamızı sağlayan iskelet kaslarında ve kalp kasında hücre zarının bütünlüğünü korumada önemli rol oynayan bir protein olan distrofin proteininin üretimini düzenler.

DMD geninin mutasyonu, distrofin proteininin yokluğu ile sonuçlanır. Distrofin proteini hücrenin çerperinde yer alır, eksikliğinde kas hücresinin yapısı bozulur ve hücre kırılğan bir hal alarak hasarlanmaya başlar. Vücut bazı kas liflerini yenileyebilir, ancak zamanla daha fazla kas lifi geri dönüşümsüz bir biçimde yıkılır. Kas dokusu yıkımı yani kas erimesi sonucu DMD ile ilişkili belirti ve bulgular ortaya çıkar ve hastalık ilerleyici olur.

BMD'de distrofin proteini mevcuttur, ancak işlevlerini düzgün bir şekilde yerine getiremeyeceği bir yapıdadır veya yetersiz seviyelerde bulunur.

DMD'li erkeklerin çoğu anormal geni annelerinden miras alsa da, bazıları bilinmeyen nedenlerle meydana gelen distrofin geninin rastgele mutasyonunun bir sonucu olarak hastalık geliştirebilir(5)



# TEŞHİS

DMD teşhisi, kapsamlı bir klinik değerlendirmeye, ayrıntılı bir hasta öyküsüne ve moleküler genetik testler de dahil olmak üzere çeşitli özel testlere (örn. kanda kreatin kinaz düzeyi) dayanarak konulur. Genetik testler bilgilendirici değilse, kas liflerindeki karakteristik değişiklikleri ortaya çıkarabilmek için etkilenen kas dokusunun cerrahi olarak çıkarılması ve mikroskopik incelemesi (kas biyopsisi) yapılabilir. Kastaki belirli proteinlerin varlığını ve seviyelerini gösteren yöntemler (immünohistokimya) de kullanılabilir.

Moleküler genetik testler, belirli bir genetik mutasyonu tanımlamak için DNA'nın incelenmesini içerir. Kan veya kas hücresi örnekleri test edilebilir. Bu teknikler ayrıca doğumdan önce (prenatal) DMD'yi teşhis etmek için de kullanılabilir(5). Bir çocuktaki DMD teşhisinin beraberinde taşıyıcılık durumunu değerlendirmek için annesine de genetik test yapılır(7).

Kan testlerinde, kas hasar gördüğünde anormal derecede yüksek seviyelerde bulunan bir enzim olan kreatin kinaz (CK) yüksekliği görülebilir. Yüksek CK seviyelerinin saptanması kasın hasarlı olduğunu gösterebilir, ancak DMD tanısını kesin olarak doğrulayamaz.

Bazı durumlarda, kas biyopsi örnekleri üzerinde kas hücreleri içindeki belirli proteinlerin varlığını ve seviyelerini gösteren özel testler yapılabilir. Distrofin antikoları ile yapılan immünohistokimyasal inceleme tanıyı doğrulayabilir(5).



# TEDAVİ VE KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ



Müsküler distrofiler için henüz kesin iyileştirici bir tedavi yoktur. Günümüzdeki mevcut tedaviler, semptomların şiddetini yönetmeye ve azaltmaya yardımcı olabilir.

Gen temelli yaklaşımlar da dahil olmak üzere devam eden araştırmalar bazı semptomları yavaşlatma hatta tersine çevirme konusunda umut vaat etmektedir(8).

Etkilenen kişilerin uygun yönetimi, hayatta kalma süresini uzatabilir ve yaşam kalitesini iyileştirebilir(6).

Tedavi ve komplikasyonlar altı boyutta incelenebilir.



# A) FİZİKSEL PROBLEMLER

Tedavide en erken dönemde başlayan düzenli egzersiz uygulamaları çocukların kas kuvvetinin korunmasında çok etkilidir. Egzersiz uygulamalarından kuvvetlendirme, germe egzersizleri ve solunum egzersizleri tedavide kullanılan başlıca egzersizlerdir. Eklemlerin korunmasında ise pozisyonlama, cihaz uygulamaları ve germe egzersizleri erken dönemde başlatılan ve düzenli devam ettirilen etkili uygulamalardır. Tedavide yüzmenin çok önemli bir yeri vardır. Çocuğun bazı hareketleri su içinde yapması kolaylaşır ve özellikle egzersize uyumda zorlanan küçük çocuklarda bile yapılabilir ve çok faydalıdır.

Hastalığın ilerleme sürecinde çocukların bağımsızlığını artırmaya yönelik her tür uygulama çok yararlı olacaktır. Çocuğun hareketini kısıtlayan faktörler ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır. (Örneğin evde kilim, eşik, sivri uçlu eşyalar gibi veya okulda sınıfın giriş katta olması gibi.)



Çocukların yürümeyi bıraktıktan sonra en önemli mobilite aracı ise tekerlekli sandalye olmaktadır. Ancak tekerlekli sandalyenin çocuğun vücut ölçülerine uygun ve mümkünse akülü olması tercih edilmelidir.

Yine alafranga tuvalet kullanımı, asansörlü veya giriş katlardaki evlerin tercih edilmesi çocuğun ve ailenin yaşamını kolaylaştıracaktır(9).



## B) SOLUNUM PROBLEMLERİ

DMD'li çocuklar henüz yürüme aşamasında iken nefes alıp vermede ve öksürmede genel olarak sorun yaşamazlar. Ancak yaşları ilerlediğinde ve solunum kaslarında güçsüzlük başlar, etkili öksürememeye bağlı olarak akciğer enfeksiyonu geçirme riski taşıyabilirler.

Sonrasında, solunumda etkili diğer kasların da zayıflığı baş göstermeye başlar ve öncelikle uykuda nefes alıp verme sorunu gözlemlenir. Hastalığın ilerleyen dönemlerde hem uyku hem de uyanıklıkta solunum yetmezliği gelişir.



Tanı konulduğu andan itibaren göğüs hastalıkları açısından gözetim altında olunmalıdır.

Uyku problemleri yaşanması durumunda uyku taraması yapılabilir.

En önemli noktalardan birisi de solunum yolu enfeksiyonlarından korunmaktır, bu amaçla düzenli aşılar yapılmalıdır(1)



# C) KALP İLE İLGİLİ PROBLEMLER

Kalp de bir kastır ve DMD hastalığında sıklıkla etkilenir. Kalp kası hastalığına “kardiyomiyopati” denmektedir.

DMD hastalığında görülen kardiyomiyopati, kalp kasındaki distrofin proteininin eksikliğinden meydana gelmektedir.

Kardiyomiyopati, kalp fonksiyonlarının azalmasına ve zamanla kalp yetmezliğine neden olmaktadır.

Kalp yetmezliğinin birçok seviyesi vardır ve insanlar düzenli olarak kardiyoloğa görünerek ve ilaç alarak kalp yetmezliği ile yıllarca yaşayabilirler.

DMD hastalığında kalp hastalıkları tedavisinin amacı, kalp kasındaki değişikliklerin erken saptanıp tedavi edilmesidir.

**Maalesef, DMD hastalarında fizik aktiviteler kısıtlı olduğundan kalp problemleri sessiz ilerler ve herhangi bir belirti vermeyebilir. Bu nedenle, tanı alınan tarihten itibaren kalp ile ilgili sorunların takibi çok önemlidir(1).**



# D) MİDE VE BAĞIRSAK İLE İLGİLİ PROBLEMLER

DMD hastalarında görülen mide bağırsak sorunları; normalden kilolu ya da normalden zayıf olma, kronik kabızlık ve yutkunma zorluğudur (disfaji). İyi beslenmenin korunması; beslenme yetersizliğini ve aşırı kilo alımını önlemektedir. Beslenme düzeni, tanı alınan tarihten itibaren tüm yaşam boyunca iyi tutulmalıdır.

Yüz, çene ve boğaz kaslarının güçsüzlüğü yutkunma problemine (disfaji) ve ileriki zamanlarda beslenme sorunlarına neden olabilir. Disfaji, zatürre riskini de arttıran, yutkunma kaslarının güçsüzlüğü nedeniyle akciğere besin ve sıvı kaçmasına (aspirasyon) neden olabilir. Bu yüzden hastalarda yutkunma sorunu olup olmadığı düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Kabızlık ve gastroözofageal reflü, DMD hastalarında sık görülür. Kabızlık tedavisi, uzun süren kabızlık nedeniyle bağırsakları etkileyerek ileride oluşabilecek komplikasyonları önlemeye yardımcı olur(1).



# E) PSİKOSOSYAL PROBLEMLER

DMD hastalığı ile yaşamak zor olabilir. Bu yolda, DMD hastası bireye ve ailesine psikososyal ve duygusal destekte bulunmak oldukça önemlidir. Sosyal etkileşimlerde zorluk, öğrenmede problemler, depresif duygudurum, anksiyete ve öfke kontrolünde zorluk gibi psikososyal sorunlarla hastalık boyunca her an karşılaşılabilir.

Ayrıca bazı çalışmalar DMD'li kişilerin otizm spektrum bozukluğu, dikkat dağınıklığı ve hiperaktivite (ADHD) ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) gibi bazı nörogelişimsel ve nörodavranışsal hastalıklar açısından artmış riske sahip olduğunu ortaya koymuştur. Tüm bu alanları kapsayan psikososyal değerlendirmeler düzenli olarak yapılmalıdır(1).

DMD tanısı almış kişilerin bakım hususları hakkında daha ayrıntılı bilgi edinmek için Avrupa Nöromusküler Hastaların Değerlendirilmesi ve Tedavisi Araştırma Projesi (TREAT- NMD) tarafından 2018 yılında yayınlanan DMD Aile Rehberi'ni inceleyebilirsiniz:

TREAT-NMD  
DMD AİLE REHBERİ



# F) İLAÇLAR

DMD tedavisi için ilaç geliştirme çabaları hızlı bir şekilde devam etmektedir. Son yıllarda hem gen terapisi ve ekson atlama gibi distrofin üretimine odaklanan birincil tedavilerde hem de steroidler ve myostatin inhibitörleri gibi DMD'nin kontrol altına alınabilmesine imkan tanıyan sekonder tedavilerde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir.(10)

## **Günümüzde DMD tedavi seçenekleri şu şekildedir:**

- Emflaza® (deflazacort) ve prednizon gibi steroidler
- Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış ekson atlama tedavileri: Exondys 51® (eteplirsen), Vyondys 53® (golodirsen), Viltepso® (viltolarsen), ve Amondys 45® (casimersen)
- Avrupa İlaç Kurumu (EMA) tarafından onaylanan ve gendeki dur sinyalini atlamayı hedefleyen tedavi: Translarna® (ataluren)



# F) İLAÇLAR

## 1) Steroidler

Şu anda Emflaza® (deflazacort) ve prednizon gibi steroidler (glukokortikoidler) DMD tedavisinin temelini oluşturmaktadır.

Bu ilaçların, hastaların motor becerileri, kas gücünü, akciğer fonksiyonunu iyileştirmeye ve yardımsız yürüme yeteneğinin kaybını geciktirmeye yardımcı olabileceği kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir.

Ayrıca, skolyoz riskini azaltmaya ve kalp fonksiyonunu ve sağkalımı iyileştirmeye yardımcı olabilirler. Ancak bu ilaçların kesin iyileştirici bir tedavi olmadığı ve steroid kullanımının pek çok yan etkisinin olduğu unutulmamalıdır(1).



# F) İLAÇLAR

## 2) Translarna® (ataluren)

Ataluren, PTC Therapeutics tarafından geliştirilen, nonsense mutasyon olarak bilinen belirli bir mutasyon veya genetik koddaki bir değişikliği hedefleyen bir ajandır. Avrupa İlaç Kurumu (EMA) tarafından 2014 yılında onaylanmıştır.

Nonsense mutasyonlar, distrofin gibi önemli bir proteinin üretiminin erken dönemde durmasına sebebiyet veren genetik kodda meydana gelen hatalardır. DMD vakalarının yaklaşık yüzde 13'ü, erken stop kodonu olarak da bilinen nonsense mutasyon sebebiyle olur. Ataluren'in amacı, hücre mekanizmasının nonsense mutasyonu yenip işlevini yerine getirebilen bir protein üreterek bozukluğun altında yatan nedeni tedavi etmektir(11).

Ülkemizde Ataluren, distrofin geninde nonsense mutasyonlar olduğu genetik test (DNA analizi) ile ortaya konulan beş yaş ve üzeri hastalarda, nörologlar tarafından yapılan değerlendirmeler sonucunda uygun görüldüğü takdirde reçetelenebilmektedir(12).



# G) ARAŞTIRMALAR VE DENEYSEL TEDAVİLER

## 1) Distrofin Onarımı veya Replasmanı

Bu yaklaşım iki başlık altında toplanabilir;

### a) Gen Terapisi

Bu tedavideki yaklaşım DMD hastalarında distrofin proteini bulunmadığından, direkt olarak hatalı distrofin genini gen tedavisi yoluyla değiştirmektir. Bu yöntemde virüslerin taşıyıcılık özelliğinden faydalanılarak işlevsel distrofin proteini üretimi için gerekli olan genetik kod, doğrudan hücrenin çekirdeğine yerleştirilir. Rekombinant adeno-ilişkili virüs (AAV), iskelet kasına yüksek verimlilikle iletilebildiğinden, DMD gen tedavisi için bir vektör (taşıyıcı) olarak kullanılmaktadır. Ancak DMD geni son derece büyük olduğundan distrofinin kesilmiş ama işlevsel versiyonları olan minidistrofin veya mikrodistrofin, AAV vektör kapasitesine uyacak şekilde tasarlanır(10). Şu anda dört önemli gen terapisi adayı geliştirme aşamasındadır: Pfizer'den PF-06939926(13), Sarepta Therapeutics'ten SRP-9001(14), Solid Biosciences'dan SGT-001(15) ve Genethon'dan GNT 0004(16). Bunlardan PF-06939926 ve SRP-9001 Faz 3 aşamasında çalışılmaktadır.



# G) ARAŞTIRMALAR VE DENEYSEL TEDAVİLER

## 1) Distrofin Onarımı veya Replasmanı

### b) Ekson Atlama

Bu stratejiyi kullanan 4 ilaç FDA tarafından onaylanmıştır. (17–20): 2016'da onaylanan Exondys 51® (eteplirsen), 2019'da onaylanan Vyondys 53® (golodirsen), 2020'de onaylanan Viltepso® (viltolarsen), ve 2021'de onaylanan Amondys 45® (casimersen) .

Bu gen temelli yöntem, genin kas proteinlerinde sorunlara neden olan kısmını "atlayarak" işe yarayan bir distrofin proteini üretebilmek için "ekson atlama" adı verilen bir işlemi kullanır. Ekson atlamada, normal proteinden daha kısa olmasına rağmen kasta daha fazla distrofin proteini bulunur ve bu proteinler kullanılabilir. Bu amaçla antisens oligonükleotid adı verilen ajanlar kullanılır. Antisens oligonükleotidler (ASO), distrofin proteini yapılırken atlanması gereken eksonu maskeleyerek için kullanılan küçük DNA parçalarıdır. Bu ajanlar genin geri kalanının doğru bir şekilde bir araya getirilmesine izin verir(8).





ASO'ların her biri DMD'li kişideki mutasyon çeşidine göre genin farklı bölgelerine (eksonlarına) etki etmek üzere tasarlanmıştır. Tüm hastalar ASO tedavilere yanıt vermez veya aday değildir. DMD'li hastaların yaklaşık %13'ünün ekson 51, yaklaşık %8'inin, ekson 53 ve yaklaşık %8'inin, ekson 45 bölgelerinin atlanmasına uygun bir genetik mutasyona sahip olduğu tahmin edilmektedir(21).

- **Exondys 51® (eteplirsen), Sarepta Therapeutics tarafından geliştirilmiştir ve ekson 51'i atlamaya uygundur(22).**
- **Vyondys 53® (golodirsen), Sarepta Therapeutics tarafından geliştirilmiştir ve ekson 53'ü atlamaya uygundur(23).**
- **Amondys 45® (casimersen), Sarepta Therapeutics tarafından geliştirilmiştir ve ekson 45'i atlamaya uygundur(24).**
- **Viltepso® (viltolarsen), NS Pharma Inc. tarafından geliştirilmiştir ve ekson 53'ü atlamaya uygundur(25).**

Ekson atlama tedavileri DMD'yi ortadan kaldırmaz, ağır olan bir hastanın daha hafif hale gelmesini sağlayabilir. Tıbbi yayınlarda etkinliklerinin sınırlı olduğu anlaşılmaktadır ve klinik çalışmalar halen devam etmektedir(26).



## 2) Fibrozla Mücadele

Bağ dokusunun kalınlaşması ve skarlaşması olarak tanımlanan fibroz, distrofin eksikliğinin yol açtığı olumsuz bir durumdur.

DMD'deki kronik inflamasyon kas onarımını engellediğinde fibroz oluşur. Fibrozu azaltmak, olgun kas hücrelerinin parçalanmasını azaltmaya ve kas gücünü artırmaya yardımcı olabilir(27).

Pamrevlumab (FG-3019) bağ doku büyüme faktörünü hedeflemektedir (connective tissue growth factor- CTGF) ve Faz 3 çalışması devam etmektedir(28).



### 3) İnflamasyonu Azaltma

İnflamasyon, DMD'nin kritik bir göstergesidir. Kas hasarlanması ve kasın yenilenmesine yardımcı olmak için getirilen bağışıklık hücreleri nedeniyle bir dizi inflamatuvar madde salınır. Bu nedenle DMD'li bireylerin kasları sürekli inflamasyon halindedir.

Steroidler şu anda inflamasyonu tedavi etmek için standart bakım yöntemidir, ancak uzun süreli kullanımla ilişkili birtakım yan etkilere sahiptir. İnflamasyonu azaltmayı amaçlayan bir dizi deneysel tedavi geliştirilmektedir(27).

Tamoxifen, dokulardaki östrojen reseptörlerini uyararak kas gücünde iyileşme sağlamayı hedefleyen bir östrojen reseptör modülatörüdür. Faz 3 çalışması devam etmektedir(29).

Vamorolon (VBP15), steroidlerin istenmeyen yan etkilerin bazılarını (kemik kırılabilirliği, insülin direnci, ruh hali değişiklikleri, ergenliğin gecikmesi vb.) azaltırken, yararlı anti-inflamatuvar ve kas güçlendirici yönlerini korumayı hedeflemektedir. Faz 2b çalışması devam etmektedir(30).

## 4) Kas Büyümesi Ve Korunmasının Desteklenmesi

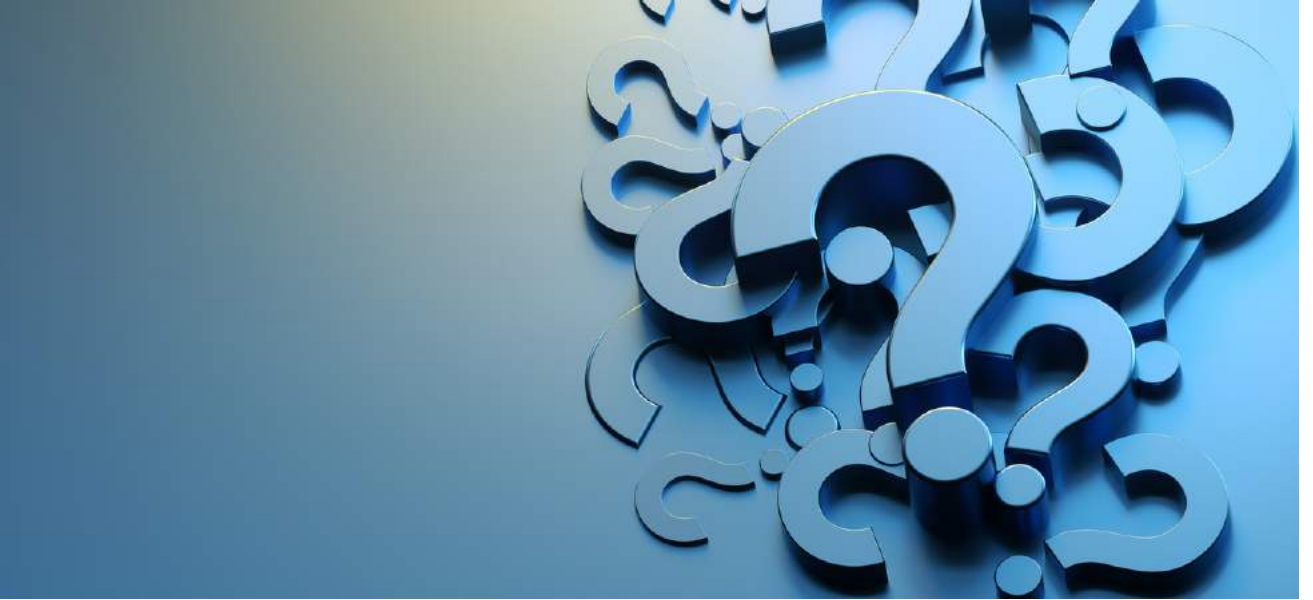
**Givinostat**, genleri "açma" ve "kapatma" ile ilgili olan ve DMD'de kas yenilenmesini azaltabilen histon deasetilazlar (HDAC) adı verilen enzimleri bloke etmesi bakımından bir "HDAC inhibitörüdür". Faz 3 çalışmaları devam etmektedir(31).

**CAP-1002**, bir hücre tedavisidir yani donör kalp dokusundan üretilen ve kardiyak öncül hücreler içeren hücre topluluğundan oluşur. İnflamasyonu ve kas hasarlanmasını azaltırken, kas yenilenmesi üzerinde olumlu etkiler gösterdiği düşünülür ve bunlar, hastaların kas fonksiyonunu daha uzun süre muhafaza etmesine neden olabilir. Faz 2 çalışmaları devam etmektedir(32).

DMD tedavisinde burada bahsedilenlerin haricinde de pek çok gelişme mevcuttur. Birçok yeni potansiyel tedavi seçenekleri tanımlanmıştır ve gerek klinik öncesi gerek klinik aşamadaki araştırmalar büyük bir hızla devam etmektedir.

## 5) Araştırmalara Nasıl Dahil Olabilirim?

Ülkemizde incelemede olan ve yürütölen klinik araştırmalara ait bilgilere Klinik Araştırmalar Portalı: (<https://kap.titck.gov.tr/>) üzerinden ulaşılabilir.



# KAYNAKÇA

1. TREAT-NMD. Duchenne Müsküler Distrofi'nin Tanı ve Tedavisi DMD Aile Rehberi.; 2018. Erişim Ağustos 22, 2022. <https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2020/12/uncategorized-DMD-A%C4%B0LE-REHBERi.pdf>
2. Türk Nöroloji Derneği (TND). Nöromüsküler Hastalıklar Tanı ve Tedavi Rehberi. Published online 2006. Erişim Ağustos 22, 2022. <https://www.noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/N%C3%96ROM%C3%9CSK%C3%9CLER.pdf>
3. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, vd. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. The Lancet Neurology. 2010;9(1):77-93. doi:10.1016/S1474-4422(09)70271-6
4. Muscular Dystrophy: Hope Through Research | National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Erişim Ağustos 22, 2022. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/patient-caregiver-education/hope-through-research/muscular-dystrophy-hope-through-research>
5. Duchenne Muscular Dystrophy - NORD (National Organization for Rare Disorders). Erişim Ağustos 22, 2022. <https://rarediseases.org/rare-diseases/duchenne-muscular-dystrophy/>
6. Darras BT, Urion DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies. GeneReviews®. Published online 20 Ocak 2022:35. Erişim Ağustos 22, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119/>
7. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. Nature Reviews Disease Primers 2021 7:1. 2021;7(1):1-19. doi:10.1038/s41572-021-00248-3
8. What are the treatments for muscular dystrophy (MD)? | NICHD - Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Erişim Ağustos 22, 2022. <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/musculardys/conditioninfo/treatment>



9. Yılmaz Ö. DMD Hakkında - KUKAS. KUKAS. Erişim Ağustos 22, 2022.  
<https://www.kukas.info/tr/dmd-hakk%C4%B1nda>
10. Deng J, Zhang J, Shi K, Liu Z. Drug development progress in duchenne muscular dystrophy. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;0:2794. doi:10.3389/FPHAR.2022.950651
11. Nonsense Mutasyonlu Duchenne Kas Distrofisi Bulunan Hastalarda Faz III Ataluren Çalışması: Sık Sorulan Sorular - KUKAS. Erişim Ağustos 22, 2022.  
<https://www.kukas.info/tr/nonsense-mutasyonlu-duchenne-kas-distrofisi-bulunan-hastalarda-faz-iii-ataluren-calismasi-sik-sorula>
12. SGK. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği; 2013.
13. A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PF-06939926 for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Erişim Ağustos 22, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04281485?term=PF-06939926&draw=2&rank=3>
14. A Gene Transfer Therapy Study to Evaluate the Safety and Efficacy of SRP-9001 (Delandistrogene Moxeparvovec) in Participants With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Erişim Ağustos 22, 2022.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05096221?term=SRP-9001&draw=2&rank=3>
15. Microdystrophin Gene Transfer Study in Adolescents and Children With DMD - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Erişim Ağustos 22, 2022.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03368742?term=SGT-001&draw=2&rank=1>
16. Clinical Trials Register. Erişim Ağustos 22, 2022.  
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002093-27/FR>
17. FDA grants accelerated approval to first drug for Duchenne muscular dystrophy | FDA. Erişim Ağustos 22, 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-first-drug-duchenne-muscular-dystrophy>



18. FDA grants accelerated approval to first targeted treatment for rare Duchenne muscular dystrophy mutation | FDA. Erişim Ağustos 22, 2022.

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-first-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation>

19. FDA Approves Targeted Treatment for Rare Duchenne Muscular Dystrophy Mutation | FDA. Erişim Ağustos 22, 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation>

20. FDA Approves Targeted Treatment for Rare Duchenne Muscular Dystrophy Mutation | FDA. Erişim Ağustos 22, 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation-0>

21. CureDuchenne. Exon Skipping. Erişim Ağustos 22, 2022. <https://www.cureduchenne.org/cure/exon-skipping/>

22. Sarepta Therapeutics Inc. Prescribing Information for EXONDYS 51 (eteplirsen). Erişim Ağustos 22, 2022. <https://www.exondys51.com/modules/exondys/files/EXONDYS51PI.pdf>

23. Sarepta Therapeutics Inc. Prescribing Information for VYONDYS 53 (golodirsen). Erişim Ağustos 22, 2022. [https://www.vyondys53.com/assets/Vyondys53\\_Prescribing\\_Information.pdf](https://www.vyondys53.com/assets/Vyondys53_Prescribing_Information.pdf)

24. Sarepta Therapeutics Inc. Prescribing Information for AMONDYS 45 (casimersen). Erişim Ağustos 22, 2022. <https://www.amondys45.com/PI>

25. NS Pharma Inc. Prescribing Information for VILTEPSO (viltolarsen). Erişim Ağustos 22, 2022. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/212154s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212154s000lbl.pdf)



26. Topaloğlu H. Prof. Dr. Haluk Topaloğlu - ocuklarda Gelişen Tedaviler - Mayıs 2022 – KASDER. Published Mayıs 2022. Erişim Ağustos 22, 2022. <https://kasder.org.tr/prof-dr-haluk-topaloglu-cocuklarda-gelisen-tedaviler-mayis-2022/#more-49120>

27. Therapeutic Approaches - Parent Project Muscular Dystrophy. Erişim Ağustos 22, 2022. <https://www.parentprojectmd.org/research/current-research/therapeutic-approaches/>

28. A Phase 3 Trial of Pamrevlumab (FG-3019) or Placebo in Combination With Systemic Corticosteroids, in Ambulatory Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Erişim Ağustos 22, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04632940?term=pamrevlumab&draw=2&rank=6>

29. Nagy S, Hafner P, Schmidt S, vd. Tamoxifen in Duchenne muscular dystrophy (TAMDMD): Study protocol for a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial. Trials. 2019;20(1). doi:10.1186/S13063-019-3740-6

30. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Erişim Ağustos 22, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03439670?term=NCT03439670&draw=2&rank=1>

31. Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givinostat in Ambulant Patients With Duchenne Muscular Dystrophy - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Erişim Ağustos 22, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02851797?cond=NCT02851797&draw=2&rank=1>

32. Open-label Extension of the HOPE-2 Trial - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Erişim Ağustos 22, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04428476?term=cap-1002&cond=DMD&draw=2&rank=2>

# BİRLİKTE BAŞARABİLİRİZ!



**KASDER**  
**TÜRKİYE**  
**KAS HASTALIKLARI**  
**DERNEĞİ**

2022  
Kas Hastalıkları Bilgilendirme Rehberi  
Duchenne Müsküler Distrofi (DMD)  
ve Becker Müsküler Distrofi (BMD)