

# DUCHENNE DİLATE KARDİYOMYOPATİSİ:

## ÖNLEMEDEN İLERİ KARDİYOVASKÜLER TEDAVİLERE KALP YÖNETİMİ

Adorisio R, Mencarelli E, Cantarutti N, Calvieri C, Amato L, Cicienia M, Silveti M, D'Amico A, Grandinetti M, Drago F, Amodeo A. Duchenne Dilated Cardiomyopathy: Cardiac Management from Prevention to Advanced Cardiovascular Therapies. J Clin Med. 2020 Oct 1;9(10):3186. doi: 10.3390/jcm9103186. PMID: 33019553; PMCID: PMC7600130.

DMD'de dilate kardiyomyopati (KMP), aritmiler ve konjestif kalp yetmezliği en önemli hayat kısıtlayıcı durumlardır.

Distrofin; kas hücreleri ve sarkolemma zarı için yapısal destek sağlar, distrofin ilişkili protein kompleksinin aktin ile bağlanmasını ve sarkolemma zarının ekstraselüler matriks ile bağlanmasını sağlar. Distrofin ayrıca kalp kasındaki T tubul zarında da bulunur. Distrofin hücre zarının stabilizasyonunu sağlar ve sarkomerden ekstraselüler matrikse gelen mekanik güçlerin iletiminde görev alır. Distrofin yokluğunda hücre membranı savunmasız kalır. Distrofin yokluğu hücrede strese, hücre içi kalsiyum yükünün artmasına ve oksidatif strese neden olur. Bu hücre hasarı distrofik kardiyomyopatiye yol açar. Kalp ve iskelet kası hücreleri nekroze olur, tamir mekanizması yetersiz olduğundan ; yağlı fibrotik doku oluşur

Sol ventrikül duvarında incelleme ve sol ventrikülde dilatasyon olur.

Fibrozis ve skar oluşumu epikardiyumdan endokardiyuma doğru olur.

### KLİNİK

Dilate Kardiyomyopati (DKM) genelde 14-15 yaş civarı gelişir. 18 yaş üstünde çok sık görülür.

Enerji ihtiyacının ve oksijen tüketiminin az olması nedeniyle uzun süre asemptomatik kalır;

İskelet kası tutulumu ile kalp kası tutulumu arasında korelasyon yoktur.

Becker'lere göre DMD hastalarında kardiyomyopatinin mortalite oranı daha yüksektir.

DMD'lerde kardiyomyopati progresyonu Becker ve diğer çocukluk çağı KMP'lerine göre daha yavaştır.

### KARDİYOVASKÜLER BİYOMARKIRLAR

Voleti ve ark. çalışmasında; troponin I düzeyleri hafif geç gadolinyum tutulumu (LGE) olanlarda olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.(21) LGE'nin artışı ile Troponin I seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmamıştır, muhtemelen hastalığın ileri döneminde sağlam myokard dokusunun azalmış olması nedeniyle troponin I düzeyi de azalıyor olabilir. Klinikte ve çalışmalarda Troponin I düzeyi kullanışlı olabilir.

Solunum kası yetersizliğine bağlı oluşan pulmoner hipertansiyon gelişmesi ve sol ventrikül yetmezliğine bağlı sol atriyal basınç artmasına bağlı DMD'lilerde plazma natriüretik peptid düzeyinin arttığı düşünülmektedir. (21) Terminal dönem DMD hastalarında plazma alfa- ANP düzeyi kötü prognozun göstergesidir. (22)

Sistatin C , eGFR ile kardiyak disfonksiyon arasında korelasyon saptanmıştır. DMD hastalarında kardiyorenal sendromun göstergesi olarak kullanılabilir.

## GÖRÜNTÜLEME

### 1. TRANSTORASİK EKOKARDİYOĞRAFI

Sol ventrikül(LV) myokard disfonksiyonunu göstermede esas role sahiptir. Erken dönemde oluşan bölgesel LV disfonksiyonunu göstermede Kardiyak MR ya da speckle tracking ekokardiyografi kullanılabilir. Bu yöntemlerle henüz ekokardiyografide aşikar hale gelmeden LV disfonksiyonu gösterilebilir. (24)

DMD hastalarında dilate sol ventrikülü tanımlamak için yaşa ve vücut kitle indeksine göre z skorları belirlenmiştir. Sol ventrikül disfonksiyonu demek için EF %55'ten küçük, KF %28'den küçük olmalıdır. Sol ventrikül diastol ve sistol sonu volümün (LVEDV,LVESV) 2D ve 3D teknikleri ile ölçümlerinin korelasyonu anlamlı pozitif saptanmıştır. 3D ile LVEDV ve LVESV daha düşük saptanmakla birlikte sol ventrikül EF tahmini sonuçları her iki metotta benzerdir(27). KF değeri sol ventrikül sistolik fonksiyonunu daha iyi gösterir. Diastolik fonksiyon olarak DMD hastalarında aynı yaş grubu ile karşılaştırıldığında artmış mitral A hızı, azalmış E/A oranı, düşük DTI ve lateral peak E dalgası saptanmıştır(26). DMD hastalarında LV disfonksiyonunun başka bir erken bulgusu da pulse-wave Doppler (PWD) Doppler tissue imaging (DTI) ile myokardiyal performans endeksinin (MPI) ölçülmesidir(28). Speckle-tracking ekokardiyografi ile henüz EF değeri düşmeden sol ventrikül disfonksiyonu saptanabilir. 2D speckle-tracking ekokardiyografi ile ölçülen myokardiyal strain değeri DMD hastalarının %50'sinde düşük saptanmıştır. Aynı yaş grubundakilere göre global longitudinal strain (GLS) düzeyleri sol ventrikül EF normal olsa da DMD hastalarında düşük saptanmıştır(29,30). GLS değeri DMD hastalarında yaşla birlikte her yıl %0.34 oranında düşmektedir(31). Bu prospektif çalışmada DMD hastalarında longitudinal, radyal, and circumferential strain ölçümlerinde 3.6%, 9% ve 3.8% değişim olmuştur. Birçok retrospektif çalışmada DMD hastalarında 2D speckle-tracking ekokardiyografi ile longitudinal ve circumferential strain ölçümleri endekslerinde büyük değişimler saptanmıştır. Ancak bu hastalarda 2D speckle-tracking ekokardiyografinin görüntü kalitesi yetersizdir bunun sebebi hastalarda göğüs deformitesi, akciğer hiperinflasyonu ve hareket kısıtlılığıdır. Suboptimal ekokardiyografik görüntü demek için segmentlerin %30'unun uygun şekilde görünmemesi gerekir, 13 yaşındaki DMD hastalarında bu oran %50 iken, 15 yaşındaki DMD hastalarında %78'dir(32). Ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül EF değeri, kardiyak MR ile zayıf korele(26) iken, 2D KF ve 5/6 alan uzunluğu sol ventrikül EF ölçümü kardiyak MR ile ölçülen EF ile güçlü koreledir(25).

DMD hastalarının sağ ventrikül fonksiyonları genelde korunmuştur, bunun sebebi muhtemelen solunumsal gelişmelere bağlı ardyükün azalmasıdır. Mehmood ve ark. belirttiğine göre ağır sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar da dahi sağ ventrikül fonksiyonları genelde korunmuştur, çok az vakada sağ ventrikül disfonksiyonu saptanmıştır(33).

### 2.KARDİYAK MR

Myokardiyal fibrozisi göstermede önemi artmaktadır. 2D ve 3D ekokardiyografi ile kardiyak MR Sol ventrikül EF (LVEF) değerleri koreledir.

Vücut şeklinden etkilenmeden LV'nin global ve bölgesel fonksiyonlarını göstermede ekokardiyografiye göre daha iyidir.

Kardiyak MR'ın DMD hastalarında kanıtlanmış yararları:

1. Myokardiyal tutulumun derecesini göstermek

2. Çok merkezli ilaç çalışmalarında etkinliği değerlendirmek

3. Asemptomatik taşıyıcıları görüntülemek

4. Perioperatif kardiyak riski değerlendirmek.

Kardiyak MR iyonizan olmayan radyasyon kullanarak noninvaziv olarak myokardın geç gadolinyum tutulumu(LGE) ve T1 haritalama teknikleri ile incelenmesidir.

LVEF değeri korunmuş olsa bile transmural LGE modeli, DMD hastalarındaki kardiyak olayların bağımsız bir göstergesidir, özellikle de inferolateral duvarın durumunu göstermede. (38)

LGE modeli ve dağılımı subepikardiyal tutuludan transmural tutulumu göre değişen şekilde olabilir bu da LV disfonksiyonunun derecesini belirler.

DMD hastalarının çoğunda , DMD taşıyıcılarının %45'inde inferolateral LV duvarında subepikardiyal LGE mevcuttur. (39)

DMD taşıyıcılarında LGE hastanın klinik durumu ve myokardiyal enzim salınımı ile ilişkilidir. (41)

Kardiyak MR ile hastalarda zaman içinde gelişen LGE gösterilebilir ve taşıyıcılarda sol ventrikül EF'deki (LVEF) düşüş erken dönemde saptanabilir.

LGE ile fokal myokardiyal fibrozis saptanabilirken ;T1 haritalama tekniğinde kontrast öncesi ve sonrası diffüz myokardiyal tutulum ve hücre dışı sıvı volüm genişlemesi gösterilebilir. Hastalarda kontrol grubuna göre hücre dışı sıvı volümünde artış saptanmıştır, LVEF değerleri korunmuş olmasına rağmen. (44) LGE yapılamayan durumlarda fibrozisi göstermek için T1 haritalama tekniği kullanılabilir. T1 haritalama tekniği kontrastsız olarak, LGE tutulumu olmadan önce erken subklinik tutulumu gösterir. Ancak T1 haritalama tekniğinin bazı sınırlamaları vardır, kullanılan sekans tipine, kalp hızına , kullanılan cihaza göre değişiklik gösterebilir ve myokardiyal fibrozisi inflamasyon ya da yağ infiltrasyonundan ayıramaz. (45,46)

Myokardiyal strain de kardiyak MR ile değerlendirilebilir. Çevresel(circumferencial) global myokardiyal strain DMD hastalarında kontrol grubuna göre bozulmuş olarak saptanmıştır, bu durum özellikle anterolateral, inferolateral ve inferior segmentlerde belirgindir. 2D speckle tracking yöntemine göre strain ölçümünde kardiyak MR'ın üstünlüğü; LGE+ ve LGE- alanlar arasındaki farklı strain değerlerini gösterebilmesidir. (48)

Kardiyak MR DMD hastalarında sadece erken myokardiyal tutulumu göstermez ayrıca medikal tedavi alan hastalarda fibrozisin progresyonunu gösterir. (34)

## **TEDAVİ**

Klinik semptomlar gelişmeden kardiyomiyopati gelişebilir. Hastaların çoğunda semptomlar hayat boyu olmayabilir, bu nedenle kalp yetmezliği prekürsörlerinin tespiti çok önemlidir.

Tedaviyi yönlendirmede en önemli unsur ventriküler disfonksiyonu gösteren EF değeridir. EF %50 ve üzeri normal kabul edilir. EF %40-49 arası gri alan olarak adlandırılır, orta düzey kardiyomiyopati sayılır.

## **ERKEN DKM (Dilate kardiyomiyopati)**

EF %50 ve üstü olanlar erken DKM sayılır. Bu grupta amaç DKM gelişimini geciktirmektir. DMDlilerin DKM spesifik tedavisi yoktur. 2018 DMD Bakım Değerlendirmelerinin 1. basamak tedavi önerisi; ACE I inhibitörleri ve ARB(anjiyotensin reseptör blokeri)'dir.

2005'te Duboc ; profilaktik perindropil kullanımıyla ilgili 5 yıl süreli iki fazlı bir çalışma yaptı. Çok merkezli çalışmada 9,5-13 yaş arası normal kalp muayenesi olan ve EF %55'ten büyük olan 57 çocuk alındı. Plasebo ile randomize 2-4 mg perindropil verildi. Ki kare testine göre kardiyomiyopati gelişimini önlemede anlamlı fayda sağlandığı saptandı. Bu çalışmadan sonra ACE inhibitörleri DKM gelişimini önleme amacıyla tedaviye eklenmiştir. (50)

2013'te Allen'in 22 DMDli hastada yaptığı lisinopril ve losartanın kardiyomiyopati üzerindeki etkilerini karşılaştıran çalışmasında ; iki ilaç arasında ventrikül fonksiyonunun korunması, gelişmesi açısından anlamlı fark saptanmadı. (51)

Raman'ın yaptığı çalışmada ACE inhibitörü veya ARB'ye eplerenon eklenmesinin kalp üzerindeki etkinliği Kardiyak MR ile değerlendirilmiş, 12 aylık süreçte 42 DMD hastası ile. Plaseboya göre eplerenon eklenen hastalarda sol ventrikül strain ve LVEF değerlerinde düşüşün daha az olduğu gösterilmiştir. Tedaviye spirinolakton eklenmesinin eplerenon benzeri etki yaptığı gösterilmiş. Bu bulgular erken başlanan mineralokortikoid reseptör antagonisti tedavisinin güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir.(52)

Beta blokerlerle yapılan çalışmada karvedilol 22 hastaya 8 hafta boyunca verilmiş. Kardiyak MR ile ölçülen EF'de artış saptanmış, izovolumetrik kasılma sırasında dP/dt oranında artış saptanmıştır.(53)

## **AĞIR VENTRİKÜLER DİSFONKSİYONU OLAN HASTALAR**

Bu grup hastalarda beta blokerler ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmında fayda görülmüş, bir kısmında da fayda gözlenmemiştir. Bu çalışmaların çoğu retrospektif olmakla birlikte, yeterli fayda görülmediği için beta blokerlerle tedavi çoğu hastada gecikmektedir. Ancak ACE inhibitörü veya ARB kullanıp yeterince fayda görmeyen hastalarda tedaviye beta bloker eklenebilir. Bu tedavi otonomik disfonksiyonu olan hastalarda endikedir.

En sık kullanılan beta blokerler: karvedilol ( 0.01–0.02 mg/kg günde 2 doz ve yavaşça 0.5–1 mg/kg olacak şekilde arttırılır.) [53,55–57,59], Bisoprolol (3–4 mg/gün) [58] ve Metoprolol (1 ila 2 mg/kg/gün) [55,60].

Bazı çalışmalarda ACE inh.+ beta bloker alanlarda, sadece ACE inh. alanlara göre LV fonksiyonlarının ve major kardiyak olayların (ölüm, aritmi, ağır kalp yetmezliği) gelişiminin önlenmesinin uzun dönem takipte daha iyi olduğu görülmüş. (53,56,57,58)

Beta bloker ile tedavi edilen hastalarda LVEF'deki düzelmenin kalp hızındaki azalma ile korele olduğu gösterilmiştir.

## **SON DÖNEM DKM**

Çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada ivadrabinin kalp hızının azalması ve LVEF değerinin düzelmesinde etkili olduğu saptanmıştır. Bizim grubumuzda beta bloker ve ivadrabin kullanımı ile kalp hızında düşüş olduğu ve akut kardiyak olayların yaşanmasını azaldığı gösterilmiştir.

Erişkin için Amerika ve Avrupa'nın kalp yetmezliği rehberlerinde mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) spironolakton ve eplerenon kullanımı tüm semptomatik hastalara önerilir.

Başka bir MRA olan vamorolon, glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkisine benzer etki göstermektedir. DMD tedavisinde eski MRA'lara ve kortikostreoidlere ileride alternatif olabilir. MRA'larla ilerlemiş kardiyomyopatisi olan hastalarla yapılmış çalışma yoktur. Kardiyoloji uzmanının kararına göre ACE inh+ beta bloker alan hastaların tedavisine eklenebilir. Böbrek yetmezliği ve hiperkalemi olmaması şartıyla.

Sacubitril/valsartan 1. sınıf anjiotensin reseptör neprilsyn inhibitörüdür(ARNİ). Semptomatik kalp yetmezliği ve sistemik sol ventrikül disfonksiyonunda çocukluk çağında (1-18 yaş) kullanılmak için FDA onayı almıştır. Bunun temeli NT-proBNP değerlerinde azalmaya neden olmasıdır. PANORAMA-HF isimli bir çalışmada 12 haftalık tedavi sonrası 52 haftalık takipte sacubitril/valsartan grubunda ACE inh kullananlara göre NT-proBNP değerinde daha fazla azalma saptanmıştır bu çalışmaya DMD hastaları da dahil edilmiştir. (66)

### **SEMPTOMATİK İLAÇLAR**

Furosemid en sık kullanılan loop diüretikidir, hastalığın son dönemlerinde oluşan pulmoner ve sistemik konjesyonu azaltır. Kronik kullanımda 1-6 mg/kg kullanılır. Yalnızca loop diüretik kullanıma yanıtız vakalarda furosemide metazon (0,1 mg/kg/doz, günde 2 doz, günlük max. 20 mg) eklenebilir. Loop diüretikleri semptomatik ilaçlardır, uzun dönem prognoz üzerinde etkinlikleri yoktur.

Digoksin; çocuklarda kalp yetmezliği tedavisinde önemli bir ilaçtır. DMD kardiyomyopatisi tedavisinde standart tedavidir. Ancak ACE inh ve beta blokörler daha etkili ve güvenli ilaçlar olduğunda digoksin kullanımı azalmıştır.

Rutin olarak önerilme de ağır LV disfonksiyonu olanlarda tromboemboli gelişme riskin azaltmak için antitrombotik tedavi başlanması düşünülebilir.

### **İLERİ KALP TEDAVİLERİ**

#### ***Kalp Transplantasyonu ve Mekanik Asist Cihazı***

Sol ventrikül asist cihazı (LVAD) son dönem kalp yetmezliğinin tedavisinde nihai tedavidir (destination therapy). 1 hastaya 47 aylık heart ware LVAD kullanımı sonrası kalp nakli yapılmıştır, 3 aylık takibinde bir sıkıntı olmamıştır. (73)

LVAD, erişkin ve çocukta son dönem kalp yetmezliğinde kalp transplantasyonuna geçiş tedavisi olarak kullanılmaktadır ya da transplantasyon adayı olamayacak erişkin refrakter kalp yetmezliği olan hastalarda nihai tedavidir.

Mekanik asist cihazları kardiyak outputu artırır, end organ hasarından korur. Bu tedavide ventrikül boyutu azalır, ventrikül hipertrofisi azalır ve ventrikül fonksiyonu düzelir.

LVAD'lar ileride DMD hastalarında da kullanılabilir. Bununla ilgili vaka çalışmaları ve ufak seriler yayımlanmıştır. (86, 87, 89-93)

Hasta seçimi önemlidir ve hastalar kifoskolyozun varlığı ve solunum kas zayıflığı açısından değerlendirilmeli.

## ARİTMİLER

Kardiyomiyopatilerde aritmiler sık gözlenir. Ölümcül aritmiler genelde son olaylardır ve ICD (implantation of incatracardiac defibrillator) tedavisi gerektirir. EKG'de sağ aks deviasyonu, inferolateralde dar ve derin Q dalgaları, iletim defektleri, sinüs taşikardisi, kısa PR aralığı, sağ prekordiyalde uzun R dalgası, sağ dal bloğu (RBBB) ve düz ,ters T dalgaları görülebilir.

Çok merkezli bir Fransız çalışmasında hastaların %13'ünde sol dal bloğu (LBBB) saptandı. Çalışmaya alınan hastaların 2/3'ünde ekzon delesyonu vardı. (98) LBBB olması hastalarda kardiyak olaylar ve mortalite ile ilişkilidir. Supraventrikülerr (6%) ve ventrikülerr aritmi insidansı (VT, 2%) bu çalışmada düşüktü, başka benzer bir çalışmada atriyal flutter 5%, sinüs duraksaması 5% [100], VT insidansı 7% saptanmıştır. [101] QRS süresinin sol ventrikül sistolik fonksiyonun bozulmasına bağlı olarak yaşla birlikte arttığı gözlenmiştir.

## ELEKTROFİZYOLOJİ

DMD'li farelerde aritmi gelişiminde; CX43 (kardiyak sıkı bağlantı proteini) yarı-kanalllarının açılmasının anahtar rolü olduğu saptanmıştır. Bu kanallar ölümcül aritmileri önlemede terapötik hedef olabilir. (103)

DMD hastaları ventriküler aritmilere yatkındır, bozulmuş kalsiyum hemostazı ve artmış reaktif oksijen türevleri buna sebep olur. DMD hayvan modelinde okside  $Ca^{+2}$ / kalmodulin bağımlı protein kinaz 2 ve Ox-CaMK2 ;RyR2den anormal sarkoplazmik retikulum kalsiyum salınımını başlatır ve ventriküler aritmeye yol açar. Ox-CaMK2'nin genetik inhibisyonu bu modelde hücreiçi kalsiyumu normal düzeye getirir ve ventriküler aritmileri önler. (104)

## KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİ (CRT) VE İMLANTE EDİLEBİLEN KARDİYOVERTER DEFİBRİLATÖR(ICD)

ICD endikasyonları yetişkinler için kalp yetmezliği rehberlerinde tanımlanmıştır. DMD hastalarında hastanın klinik durumu, beslenme durumu ve solunumu fonksiyonuna göre bireysel olarak değerlendirilmelidir.

CRT implantasyonu kalp yetmezliği ve sol dal bloğu (LBBB) olan iki DMD hastasında kalp fonksiyonlarını ve semptomları düzeltmiştir (98). Başka yazarlar da distrofik kardiyomiyopatide ICD ve CRT'nin faydasının sınırlı olduğunu belirtmişlerdir, EF'de artışa yol açmadığını ve diastol sonu volümde değişiklik ya da kötüleşme olmadığını göstermişlerdir (106). Bazı hastaların günlük yaşam aktivitelerinde düzelmeler olmuştur .

DMDlilerde bu tedaviye zayıf yanıt alınmasının sebebi posterolateral fibrozis olabilir (107).

## KADIN DMD TAŞIYICILARI

Kadın taşıyıcıların çoğu asemptomatiktir, çünkü ikinci bir normal fonksiyon gösteren alele sahiptirler. Ancak bazı taşıyıcı kadınlarda hafiften ağıra çeşitli semptomlar olabilir: kas zayıflığı, yürüyüş bozukluğu, halsizlik ve kalp tutulumu gibi. Bu hastalara "aşikar taşıyıcı"(manifesting carrier) denir. DMD taşıyıcılarındaki iskelet ve kalp kası tutulumundaki mozaik modelin normal X kromozomonun inaktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmüyordu. Ancak Brioshi ve ark.'nın çalışmasına göre distrofik kas modeli ile X kromozomu inaktivasyonu ya da distrofinin transkripsiyon özelliği ile ilişki saptanmamıştır, onlara göre semptom ortaya çıkması distrofin protein miktarı ile ilişkilidir(110).

İskelet kası semptomu çoğu taşıyıcıda olmaz, kalp semptomu ise %8'inde vardır.

Taşıyıcı kadınlarda hafif kardiyomiyopati olabileceği gibi kalp nakli gerektiren progresif kalp yetmezliği de olabilir(36).

Semptomların ortaya çıkış yaşı değişkendir. Ancak yaşla birlikte kardiyomiyopati görölme ihtimali artar(111).

Taşıyıcılara Avrupa ve Amerika rehberlerine göre 5 yılda bir ekokardiyografi yapılması önerilmektedir. Dilate kardiyomiyopati gelişimi sonrası iletim defektleri ve ritim bozuklukları gelişebilir. Geç yetişkinlik döneminde akut kalp yetmezliği ya da süresiz VT ile semptomları başlayan taşıyıcılar olmuştur, bunlar nadir durumlardır. Hastalığın ağırlığı değişkendir ve genotip-fenotip ilişkisi bu grupta tanımlanmamıştır ve hastalarda iskelet tutulumu olmaksızın sadece kalp kası tutulumu da olabilir(111-113). Kardiyak bulgular fizyolojik koşullarda subklinik olabilir. Ancak gebelik gibi durumlarda semptom verebilir, kötüleşebilir.

Taşıyıcılarda kalp semptomları dışında başka semptomlar da olabilir: omuz, kalça kavşak zayıflığı, yürüyüş bozukluğu, egzersiz intoleransı, skolyoz ve baldır hipertofisi gibi. Serum kreatin kinaz yüksekliği iskelet kası tutulumunun göstergesi olabilir. Öğrenme bozukluğu ve davranış problemleri gibi nörokognitif problemler görülebilir (112-113).

#### **KAYNAK**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33019553/>

*(DMD Aileleri Derneęi, orjinal makaleden yapılan çeviri için değerli doktorlara teşekkür eder.)*