

KAS HASTALIKLARI BİLGİLENDİRME REHBERİ

SMA



KASDER
TÜRKİYE
KAS HASTALIKLARI
DERNEĞİ

İÇİNDEKİLER

YAYIM EKİBİ

SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİ (SMA).....	1
BELİRTİ VE BULGULAR.....	2
SMA Tip 1 (akut infantil form veya Werdnig-Hoffmann Hastlığı):.....	3
SMA Tip 2 (kronik infantil form):.....	4
SMA Tip 3 (kronik juvenil form-Kugelberg-Welander sendromu):.....	5
SMA Tip 4 (yetişkin başlangıçlı form).....	6
HASTALIĞIN SEYRİ (PROGNOZ).....	8
HASTALIĞIN NEDENLERİ: SMA'NIN GENETİĞİ.....	9
TEŞHİS.....	13
TEDAVİ YÖNETİMİ VE KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ.....	14
İlaçlar Ve Klinik Araştırmalar.....	23
SMN Bağımlı Tedaviler.....	25
SMN'den Bağımsız Diğer Tedaviler.....	31
Türkiye'deki Tedavi Durumu.....	33

REFERANSLAR

YAYIM EKİBİ

Yazar: Kübra Gümüř

Tasarım: Aybüke Eneren

Danışman: Prof. Dr. Hatice Karasoy



SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİ (SMA)



Spinal müsküler atrofi, kısa adıyla SMA, istemli kasları kontrol eden (motor) sinir hücrelerini etkileyen, nadir görülen kalıtsal bir nöromüsküler (sinir-kas) hastalıktır.¹ Görülme sıklığı yaklaşık olarak 11 binde birdir.² Survival Motor Neuron 1 (SMN1) olarak adlandırılan bir gendeki kusurdan kaynaklanan omurilik ve beyin sapı çekirdéklerinde yer alan motor sinir hücrelerinin hasarı ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterizedir. Bu durum zamanla kaslarda ilerleyici güçsüzlük ve hücre kaybına (atrofi) yol açar. Güçsüzlük iki taraflı ve vücut merkezine yakın (proksimal) kaslarda daha şiddetli görülür.³

BELİRTİ VE BULGULAR

SMA, başlangıç yaşı ve bulguların şiddetine bağlı olarak farklı tiplerde sınıflandırılmış olsa da durumun ciddiyeti kişiden kişiye değişir, her çocuk veya yetişkin hastalıktan farklı şekillerde etkilenir. Günümüzde yeni tedavi seçenekleri ve bakım standartlarındaki gelişmeler ağır olguların daha uzun yaşamalarını sağlayarak SMA tiplerinin sınırlarını daha da bulanıklaştırmıştır.

Genel olarak, başlangıç yaşı ve sadece destekleyici bakım ile sağlanabilen maksimum motor fonksiyonlara dayalı mevcut sınıflandırma sistemi başlıca 4 tipi kapsar.

SMA Tip 1 (akut infantil form veya Werdnig-Hoffmann Hastalığı):

SMA'nın en sık görülen ve en şiddetli formudur. Güçsüzlük, gevşeklik ve gelişimsel motor gerileme şeklinde klinik belirtiler ilk 6 ay içinde kendini gösterir. Bazı bebekler baş kontrolü ve yuvarlanma yeteneği kazanabilirler, ancak bu yetenekleri hızla kaybolur. Etkilenen çocuklar kendi başlarına oturma yeteneği kazanamazlar, fonksiyonel olarak "oturamayanlar" olarak sınıflandırılabilirler. Bebeklerde sıklıkla emme ve yutma sorunları görülür, bu da tekrarlayan kusmalara ve büyüme geriliğine yol açabilir. Diyafram, hastalığın son safhasına kadar etkilenmez, ancak zayıf göğüs kasları nedeniyle karakteristik karın solunumu görülür. Bebeklerin zekâ gelişimi normaldir.

Yalnızca destekleyici bakımla SMA Tip 1'li çocukların ortalama yaşam süresi 24 ay olarak gösterilmiştir. Bununla birlikte solunum destek sistemlerinin gelişmesi ve beslenme destekleriyle hayatta kalma süresi günden güne iyileşmektedir. Umut verici yeni tedaviler, özellikle semptomlar başlamadan önce tedaviye başlandığında SMA Tip 1'in doğal seyrini değiştirmektedir.³

SMA Tip 2 (kronik infantil form)

Bu, SMA'nın ikinci sırada sık görülen formudur. Semptomlar genellikle 6 ila 12. aylar arasında ortaya çıkar. Yaşamın ilk birkaç ayında kaslardaki gevşeklik fark edilebilir düzeyde olsa da SMA Tip 2'li bireyler yaklaşık beş yaşına kadar yavaş yavaş belirli motor becerileri kazanabilirler. Yalnızca destekleyici bakımla kazanılabilecek maksimum yetenek, yerleştirildiğinde kendi kendilerine oturabilme yeteneğidir. Ancak zamanla bu becerilerde azalma görülür ve ergenlik çağının ortalarında bağımsız olarak oturabilme yeteneğini kaybederler. Yaygın olarak ellerde titreme ve skolyoz (omurga eğriliği) görülür. İlerleyici kas tutulumu nedeniyle solunum güçlüğü oluşur, bu da ilerleyen dönemlerde restriktif tipte akciğer hastalığına (total akciğer kapasitesinde azalmaya) yol açar.³ Yalnızca destekleyici bakımla, SMA Tip II'li kişilerin yaşam beklentisi kesin olarak bilinmemektedir. Almanya ve Polonya'dan SMA Tip II'li 240 kişinin yaşam beklentisinin gözden geçirilmesi, SMA Tip II'li bireylerin %68'inin 25 yaşında hayatta olduğunu gösterdi.⁴ Yeni gelişen tedavilerle birlikte bu süre muhtemelen daha da iyileştirilecektir.

SMA Tip 3 (kronik juvenil form veya Kugelberg-Welander sendromu)

Tip 3 genellikle iki grup olarak değerlendirilir. Tip 3a'da belirtiler 18 ay ila 3 yaş arasında başlar. Çocuklar başlangıçta ayakta durabilir ve yürüyebilirler ancak bu zamanla zorlaşır ve desteğe ihtiyaç duyarlar. Tip 3b'de ise belirtiler 3 yaşından sonra başlar. Ayakta durma ve yürüme ile ilgili zorluklar genellikle SMA Tip 3a'lı çocuklara göre daha geç görülür.⁴ Bacaklar kollardan daha çok etkilenir. Bireyler bağımsız olarak yürüyebilirler ancak kas güçsüzlükleri daha sık düşmelere ve merdiven inip çıkmada zorlanmaya yol açabilir. Yorgunluk, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Yalnızca destekleyici bakımla tedavi edilen SMA Tip 3'lü çocukların çoğu yaklaşık 6 yaşına kadar yürüyebilme gibi belirli motor beceriler kazansalar da ergenlik ve yetişkinlik dönemlerinde bu yeteneklerde gerileme görülür. Yürüme yeteneğinin kaybolması genel olarak belirtilerin başlangıç zamanı ile ilişkilidir. SMA belirtileri ilk olarak 3 yaşından önce görüldüyse yürüme yeteneği kaybı 20'li yaşlarda, 3 ila 12 yaş arasında görüldüyse kırklı yaşlarda meydana gelebilir. Bu kişilerde solunum güçlüğü çok az görülür veya hiç görülmez. Bilişsel fonksiyonları tamamen normaldir.³ SMA'lı bireylerle ilgili bir çalışmada, Almanya ve Polonya'da yalnızca destekleyici bakımla tedavi edilen SMA Tip 3'lü 329 bireyin yaşam beklentisi, hastalığa sahip olmayan bireylerden farksız bulunmuştur.⁴

SMA Tip 4 (yetişkin başlangıçlı form)

SMA tip 4, SMA'nın en az görülen şeklidir ve SMA'lı bireylerin %5'inden daha azını oluşturur. Tipik olarak 20 veya 30'lu yaşlarda kollarda ve bacaklarda hafif ila orta derecede kas güçsüzlüğü ve yürüme güçlüğü ile kendini gösterir. Yutmayı ve soluk almayı nadiren etkiler. Kişilerde el titremesi görülebilir. Tüm SMA tiplerinde olduğu gibi zekâ gelişimi ve bilişsel işlevler normaldir. Belirtiler çoğunlukla Tip 3 ile benzerlik gösterse de daha az şiddetlidir. Yaşam beklentisi, SMA'lı olmayan bireylerle aynıdır.³

SMA Tip 4'te, tüm SMA tiplerinde olduğu gibi alt motor nöronlar etkilenir. Bu hem üst hem alt motor nöronların etkilendiği Amyotrofik Lateral Skleroz'dan (ALS) farklıdır. ALS çoğunlukla yaşamı tehdit eden bir hastalık olmasına rağmen SMA Tip 4 yaşamı tehdit etmez.⁵

HASTALIĞIN SEYRİ (PROGNOZ)

Hedefe yönelik tedavi almayan, sadece destekleyici bakım alan SMA'lı bireylerde en sık görülen komplikasyonlar; büyüme geriliği, restriktif (kısıtlayıcı) akciğer hastalığı, skolyoz (omurga eğriliği), uyku sorunları, kas kitlesi kaybı ve yutma güçlüğü nedeniyle zayıflıktır. Hastalık seyrini değiştiren tedavi alan bireylerde uzun dönemde ne gibi komplikasyonların görülebileceği henüz bilinmemektedir.

Solunumla İlgili Komplikasyonlar

-Hastalık seyrini değiştiren tedavi almayan SMA Tip 1 ve 2'li (nadiren tip 3) çocuklarda solunum kaslarındaki ilerleyici güçsüzlük ve akciğerlerin genişleme kapasitesindeki düşüş gibi nedenlerle solunum fonksiyonlarında azalma görülür. SMA Tip 1 ve 2'de en sık ölüm nedeni solunum yetmezliği ve bununla ilişkili komplikasyonlardır.

-Solunumun azalması ve solunum yollarındaki salgıların yetersiz temizlenmesi (öksürmede güçsüzlük olması) tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına yol açabilir.

HASTALIĞIN SEYRİ (PROGNOZ)

Beslenmeyle İlgili Komplikasyonlar

-Bulbar disfonksiyon SMA Tip 1'li hastaların hepsinde görülür. Bulbar disfonksiyon, beyin sapından çıkan motor sinirlerdeki hasara bağlı olarak görülen çiğneme güçlüğü, yutma ve öğürme reflekslerindeki azalma, tükürük salgılarını idare etmede zorluk, konuşma ve ses çıkarma yeteneğinde bozulmalar gibi bir dizi komplikasyonla ilişkilidir. SMA Tip 2'de zamanla ciddi bir sorun haline gelir. Tip 3'te ise sadece hastalığın ileri safhalarında görülebilir.

-Kabızlık ve gecikmiş mide boşalması, sindirim sistemi ile ilgili komplikasyonlar arasında yer alır.

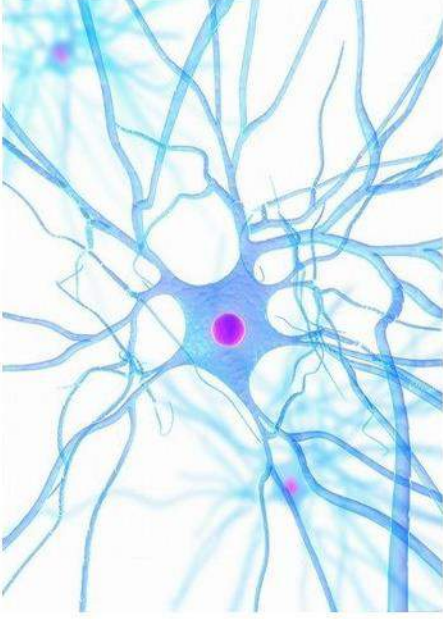
-Mide içeriğinin hava yoluna kaçmasıyla yaşamı tehdit etme potansiyeline sahip gastroözofageal reflü, kritik komplikasyonlardan bir tanesidir.

Ortopedik Komplikasyonlar

-Skolyoz (omurga eğriliği), kalça çıkığı ve kas kısalmalarından kaynaklanan kontraktürler (anormal eklem pozisyonları) SMA'lı bireylerde en sık görülen komplikasyonlardandır.

Güncel tedavilerle tüm bu komplikasyonların doğal seyri büyük olasılıkla değişiklik gösterecektir. Ayrıca, yenidoğan tarama programları ile belirtiler kendini göstermeden önce hastalığın teşhisi, hastalık seyrini değiştiren yeni tedavilerle birleştiğinde hastalığın ciddiyetini ve ölüm oranlarını muhtemelen daha da azaltacaktır.³

HASTALIĞIN NEDENLERİ: SMA'NIN GENETİĞİ



Spinal m usk ler atrofi, ebeveynlerden çocuklarına genler yoluyla aktarılan genetik bir bozukluktur. SMA'nın burada ele alınan daha yaygın olarak görülen tipleri "5q ilişkili SMA" olarak bilinir. "5q" hastalığına neden olan Survival Motor Neuron 1 (SMN1) geninin yer aldığı 5. kromozomu ifade eder. SMN1 genindeki bozukluklara bağlı olmayan, daha nadir görülen (tüm SMA hastalarının yaklaşık %4' ) 5q ile ilişkisiz SMA tipleri de vardır.

5q ilişkili SMA'nın tüm formlarına SMN1 genindeki otozomal resesif ( ekinik) mutasyonlar (%95 olguda SMN1 geninde eksiklik, %5 diğer hatalı değişimler) neden olur. Otozomal olması, hastalıkla ilişkili olan SMN1 geninin cinsiyetle ilişkili olmayan kromozomlardan birinde yer alıyor olması anlamına gelir yani SMA hem erkekleri hem kadınları aynı şekilde etkiler. Bunun yanı sıra, hastalığın ortaya çıkması için SMN1 geninin hem anneden hem babadan gelen her iki kopyasının da mutasyona (değişime) uğramış olması gerekir.

HASTALIĞIN NEDENLERİ: SMA’NIN GENETİĞİ

Eğer sadece bir kopyada mutasyon varsa bu kişi “taşıyıcı” olur. Taşıyıcılar SMA hastası değildirler, hayatları boyunca hiçbir belirti göstermezler. İki taşıyıcının birlikte bir çocuğu olduğunda, doğacak çocuğun her ebeveyden birer hatalı gen alması sonucunda iki hatalı SMN1 kopyasına sahip olması, yani SMA hastası olması %25 oranında olasıdır.⁶ Avrupa’da yaklaşık her 40 kişiden birinin SMA taşıyıcısı olabileceği tahmin edilmektedir.⁷

SMN1 geni Survival Motor Neuron (SMN) adı verilen bir proteinin üretiminden sorumludur. SMA hastalarında SMN1 genindeki bozukluk sonucu hücreler için yeterli SMN proteini üretilemez. SMN proteini vücuttaki tüm hücrelerde bulunur ve özellikle alt motor nöronlar olarak adlandırılan sinir hücresi grubu için, en çok doğum öncesi gelişim sürecinde olmak üzere kritik öneme sahiptir. SMN proteinin miktarı önemlidir, ağır eksiklikte alt motor nöronlar ve bağlantılı kaslarda gelişme tamamlanamaz; hafif-orta eksiklikte ise alt motor nöronlar yaşamını devam ettiremez, kas-sinir bağlantısının işlevsel bütünlüğü sürdürülemez hale gelir. Bu da kas güçsüzlüğü ve atrofisine (kas erimesine) yol açar.⁸⁻⁹

HASTALIĞIN NEDENLERİ: SMA'NIN GENETİĞİ

SMN1 geni, SMN proteininin yaklaşık %90'ının üretiminden sorumlu olsa da az miktarda işlevsel SMN proteini üretebilen SMN2 adında bir gen daha vardır.⁶ Her ne kadar her genin 2 kopyası olduğu kabul edilse de bazen "duplikasyon" denilen çoğaltma sonucu bazı kişilerde normalden fazla sayıda SMN2 kopyası bulunabilir. SMN2 kopya sayısının fazla olduğu kişilerde biraz daha fazla miktarda SMN proteini üretilebileceğinden SMA'nın daha az şiddetli olduğu gözlenmiştir.¹⁰⁻¹¹ Buna dayanarak SMN2 genini hedefleyen tedaviler geliştirilmiştir.

Hali hazırda SMA'lı bir çocuğu olan anne babanın her ikisi de taşıyıcı olarak kabul edilir. Bu anne babadan doğacak olan her bir çocuğun SMA hastası olma olasılığı dörtte birdir. Ebeveynlerden miras alınan gen kopyası tamamen rastgeledir ve önceden tahmin edilemez. Bu durumda doğacak çocuğun dörtte üç sağlıklı olma olasılığının yanı sıra bugünkü koşullarla doğum öncesinde yapılacak birtakım test ve tedavilerle sağlıklı bir çocuk sahibi olma imkânı vardır.

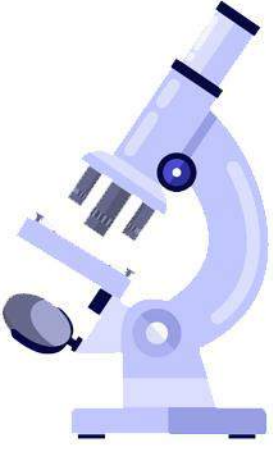
Ebeveynlerde taşıyıcılığın gösterilmesi zahmetli ve pahalı yöntemleri gerektirmektedir. Halihazırda SMA hastası bir çocuğa sahip ebeveynler için en kolay, hızlı ve ucuz yöntem prenatal tanıdır.¹² Bu yöntemle, hamilelik sırasında fetüsün genetiği incelenerek SMA durumu araştırılabilir ve hamileliğe devam edip etmeme konusunda karar verme fırsatına sahip olunabilir.

HASTALIĞIN NEDENLERİ: SMA'NIN GENETİĞİ

SMA hastası bir çocuğa sahip olup tekrar çocuk sahibi olmayı düşünen ebeveynler için bir diğer seçenek ise Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT) ve “tüp bebek” olarak bilinen In Vitro Fertilizasyon (IVF) yöntemleridir. Bu tedavi kadından yumurta hücreleri toplamayı ve bunları vücut dışında döllemeyi içerir. Her embriyo test edilir ve sadece SMA'sı olmayan embriyolar rahime geri yerleştirilir. 11 Ağustos 2021 tarihli resmî gazetede yayımlanan Sağlık Uygulamaları Tebliği'nde yapılan değişiklikle beraber PGT ve IVF tedavileri, kriterleri karşılayan çiftler için SGK tarafından geri ödeme kapsamına alınmıştır.¹³

Genler ebeveynlerden miras alınır ve nesilden nesle aktarılır. Bu nedenle SMA'lı bir çocuğa sahip, taşıyıcı olduğu bilinen bir kişinin akrabalarının da aynı hatalı geni taşıyor olması mümkündür. Bu yüzden hasta yakınlarının bu konuda bilinçlendirilmesi, SMA hakkındaki risklerin değerlendirilmesi bakımından önem taşımaktadır.

TEŞHİS



Özellikle hipotoni (kas gevşekliği) ve güçsüzlük şikayetleriyle doktora başvurulduğunda, diğer fiziksel özelliklerin de saptanmasıyla birlikte SMA teşhisi için bir şüphe oluşur. SMA'dan şüphelenilen bir hastaya uygulanacak teşhise yönelik ilk test, SMN1 geni için moleküler genetik analizdir. SMN1 geninin ekzon 7 adı verilen bir bölümünün homozigot delesyonu (genin iki çiftinin de eksikliği) 5q SMA

bağlantılı SMA teşhisini onaylar. Negatif sonuç veren bir SMN delesyon testinden sonra daha nadir görülen küçük nokta mutasyonlar araştırılır, yoksa diğer SMA türleri veya SMA dışındaki hastalıklara yönelik testler düşünülebilir.

SMA teşhisinden sonra ebeveynleri, oldukça bilinçli ve dikkatli olmaları gereken bir süreç beklemektedir. Öncelikle tanıyı koyan doktorla birlikte birçok alanı ve uzmanlığı kapsayan multidisipliner bir yaklaşım gerekir. Bu yaklaşım, solunum, beslenme, kemik-kas sağlığı, fizyoterapi ve rehabilitasyon gibi hizmetleri kapsar. Aynı zamanda SMN2 geninin kopya sayısının belirlenmesi gerekir; böylece erken dönemde hastalığın ilerleyişi ve tipi hakkında tahmini ön bilgi sağlanabilir. Ebeveynlerin ise uzun dönemde başka çocuk sahibi olma planları varsa bununla ilgili bilgi edinmeleri de önemlidir.¹⁴

TEDAVİ YÖNETİMİ VE KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ

SMA hastalarının mümkün olan en iyi yaşam kalitesine ulaşmaları için, hastalık seyrini değiştirmeye yönelik ilaç tedavisi görse de görmese de belirtilerin doğru yönetilmesi yanında zihinsel ve sosyal refahını da kapsayan iyi bir destekleyici bakım çok önemlidir.¹⁵

SMA'lı kişilerin rehabilitasyonunda ilk aşama hastanın mevcut fonksiyonel durumunun değerlendirilmesidir. Çünkü en uygun müdahale ve bakım kişinin “işlevsel motor yeteneklerine” bağlıdır.¹⁴ Hastalar buna göre başlıca üç grupta değerlendirilir; gerekli müdahale ve bakım işlemleri buna göre belirlenir: oturmamayanlar, oturabilenler ve yürüyebilenler.

TEDAVİ YÖNETİMİ VE KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ

Akciğer Problemleri

SMA Tip 1 ve 2’de ölümün ana sebebi akciğer hastalıklarıdır ve SMA Tip 3 hastalarında da düşük oranda ortaya çıkabilir. Her tipteki SMA hastaları için solunum yollarındaki temizlik çok önemlidir.

Akciğer fonksiyonları, oturamayanlarda en az 3 ayda bir, oturanlarda en az 6 ayda bir değerlendirilmelidir. Oronazal aspirasyon (ağız ve burun salgılarının temizlenmesi), fizyoterapi/solunum tedavisi ve öksürük yardımı ile solunum yolu temizliğini desteklemek oturamayan ve yetersiz öksürüğe sahip olan tüm kişiler için kritik öneme sahiptir. Genellikle solunum sıkıntısı belirtileri gösteren tüm hastalarda non invaziv mekanik ventilasyon uygulamasından yararlanılır. Ayrıca öksürüğün işlevsiz olması ve solunum yolundaki balgamın sağlıklı bir şekilde atılamaması akciğerleri çeşitli enfeksiyonlar için hedef haline getirdiğinden uygun aşılanma gibi koruyucu bağışıklık uygulamalarından yararlanılabilir.

Yürüyebilenlerde zayıf öksürük, tekrarlayan enfeksiyonlar ve hi-poventilasyon gibi belirtiler daha az sıklıkta görülmekle birlikte yaşamsal önemleri nedeniyle gözlem altında tutulur. Solunum cihazı gibi destekleyici bakımlar gerektiğinde uygulanır ancak enfeksiyonlara karşı koruyucu düzenli bağışıklama bu grup için de oldukça önemlidir.¹⁶

TEDAVİ YÖNETİMİ VE KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ

Ortopedik Bakım ve Rehabilitasyon

SMA'lı hastalarda rehabilitasyonun başlıca amaçları; eklem şekil bozukluklarını önlemek, kası korumak, solunum komplikasyonları ile mücadele etmek, yaşam içindeki rollerini ve sosyal yaşantılarını sürdürmeyi sağlamaktır. Rehabilitasyonun başarılı olabilmesi için her olguya özel kişisel hazırlanmış bir program uygulanması gerekir.

SMA'lı hastaların rehabilitasyonunda fonksiyonel durumun değerlendirilmesi her üç ayda veya en az altı ay arayla tekrarlanmalıdır. SMA Tip 1 ve 2'de çocuğun fiziksel gelişiminde gerilik vardır. SMA olgularında en önemli problemlerden biri omurgada görülen ve skolyoz adını alan eğriliklerdir. Yürüyemeyen SMA olgularında skolyoz gelişimi oldukça hızlıdır.

Kol ve bacaklarda görülen kontraktür olarak isimlendirilen şekil bozuklukları da en çok yürüyemeyen olgularda görülür. Genellikle bacaklarda, kalça, diz ve ayak bileği eklemlerinde bükülme şeklinde olan bozukluklardır. Kollarda şekil bozukluğu daha enderdir, en çok dirsek eklemi etkilenir.

TEDAVİ YÖNETİMİ VE KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ

SMA olgularının rehabilitasyonunda uygulanan belirli işlemler mevcuttur:

-Pozisyonlama: Eklem şekil bozukluklarının oluşumunu kötü oturma, hatalı kucaklama, taşıma hızlandırır. Omurganın düz olduğu, kol ve bacakların bükülü olmadığı pozisyonlar diğer faktörler de göz önüne alınarak aileye öğretilir. Bu konuda fizyoterapistler aileye yol gösterebilirler.

-Egzersiz uygulamaları: Kas güçsüzlüğünün derecesi, yaygınlığı, ekleme etkisi, çocuğun genel sağlığı ve büyümesi göz önüne alınarak uygulanan egzersizler; kası koruma, kuvvetlendirme ve şekil bozukluklarını önlemek için çok önemlidir. Egzersiz rastgele uygulanmamalı, doktor ve fizyoterapistin önereceği doğrultuda ve kontrollerle sürdürülmelidir. Hatalı uygulamalar, aşırı egzersiz zarar verici olabilir.

TEDAVİ YÖNETİMİ VE KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ

-Ortez (koruyucu, düzeltici ve destekleyici cihaz) uygulamaları: Ortezler şekil bozukluklarını önlemek, geciktirmek, fonksiyonu korumak, fonksiyon kazandırmak amacıyla gövde ve uzuvlara uygulanan yardımcı cihazlardır. SMA'lı hastalarda skolyozu yavaşlatmak ve oturma pozisyonunu sürdürebilmek için uygulanan ortezlerin yanı sıra ayakta durma ve yürümenin kazandırılması için yürüme ortezleri de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ortezlerin kullanımı için bazı kriterler gereklidir. Her olgu için özel değerlendirme gerekir.

-Solunum Fizyoterapisi: Erken dönemden itibaren kas kuvvetinin geliştirilmesi, göğüs kafesinin esnekliğinin korunması, hareket sınırının artırılması ve fiziksel fonksiyonunun geliştirilmesi önemlidir. Uygun pozisyonlar solunum için de çok önemlidir. Çocuğun durumuna uygun ve solunumu rahatlatan pozisyonlar fizyoterapistler tarafından önerilir. Akciğer salgılarının (balgamın) atılımında pozisyonlama yanında çeşitli drenaj yöntemleri yararlıdır. Hastaya uygun drenaj yöntemleri aileye öğretilir.¹⁷

TEDAVİ YÖNETİMİ VE KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ

Beslenme Yönetimi



SMA'lı çocuklar için özel büyüme çizelgeleri yoktur ancak diyetisyenler standart büyüme çizelgelerine başvurabilir. Hastane randevularında kilo ve boy ölçülerinin kaydedilmesi ve Vücut Kitle İndeksi'nin (VKİ) hesaplanması, gerektiğinde deri kalınlığı gibi diğer ölçümler önerilir.

SMA'lı bireylerde belirtiler farklılık gösterse de tıbbi olarak izlenmesi gereken gastrointestinal belirtiler şunları içerir: reflü, gecikmiş mide boşalması ve kabızlık. SMA'lı kişiler, metabolizmaları ile ilgili sorunlar yaşayabilirler. Besinlerin enerjiye dönüşümü için yakılması sırasındaki sorunlar, kanın daha asidik hale gelmesine neden olabilir, buna “metabolik asidoz” veya “ketoasidoz” denir. Ayrıca yüksek veya düşük kan şekeri ve yağları parçalama sorunları olabilir.

SMA ile ilişkili başlıca beslenme sorunları şunlardır: yutma güçlüğü, kilo yönetimi ve besinlerin sindirim sistemi yoluyla hareketi. SMA'lı herkes, uygun kilo, besin ve sıvı alımını sağlamak için bir diyetisyen tarafından düzenli olarak değerlendirilmelidir.

TEDAVİ YÖNETİMİ VE KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ

A.Oturamayanlar

Tanıdan kısa bir süre sonra çocuklara yutma testi yapılmalıdır. Test, güvenli bir şekilde yutma sorunları olduğunu gösteriyorsa, burundan yiyecek sağlamanın iki geçici yolu vardır: mideye giden nazogastrik (NG) tüp veya ince bağırsaktan geçen nazojejunal (NJ) tüp. Bazı hastalarda çene kaslarında sertleşme gelişebilir, bu da çiğnemeyi ve yutmayı zorlaştırabilir.

Oturamayanlar, güçsüz yutma kasları ve yetersiz kalori alımına katkıda bulunan yutma güçlüğüne ek olarak, nefes almak ve göğüs enfeksiyonlarıyla savaşmak için de çok fazla enerji harcarlar. Bu, yetersiz beslenme riski altında oldukları ve kilo almakta zorlanabilecekleri anlamına gelir. SMA'lı hastalar, yağı metabolize etmede zorlanabilir ve keton gibi bazı metabolizma yan ürünleri fazla üretilir. Bu nedenle özellikle araya giren ateşli hastalık durumlarında enerji sağlamak için yağların parçalanmasını sınırlandıran şeker ve protein içeren sabit bir diyet önerilir. Uzun süreli açlıktan kaçınılmalıdır.

TEDAVİ YÖNETİMİ VE KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ

B.Oturabilenler

Oturabilenler genellikle çiğneme konusunda zorluk yaşar ve yemek yerken yorulabilirler. Uygun bir bireysel diyet hakkında tavsiye almak için diyetisyen desteği önemlidir. Beslenirken boğulma veya öksürük nöbetleri geçirmişlerse yutma testi yapılmalıdır. Hastalar yeterli büyüymediklerine dair belirtiler gösteriyorlarsa, ihtiyaç duydukları ekstra besinleri alabilmeleri için bir beslenme tüpü takılması düşünülebilir. Hareket etme yetenekleri azaldıkça ve vücut kompozisyonları değiştikçe oturabilenler fazla kilolu olma riski taşırlar. Bunun belirtileri varsa şeker metabolizma durumunu kontrol altına almak için kan testi yaptırmaları önerilir. Düzenli kabızlık söz konusu ise sağlık ekibinin önerileri doğrultusunda sıvı ve lifli gıda tüketimi artırılabilir veya bağırsak hareketlerine yardımcı olabilecek ilaçlar önerilebilir.

TEDAVİ YÖNETİMİ VE KOMPLİKASYONLARIN ÖNLENMESİ

C.Yürüyebilenler

Yürüyebilenler nadiren yutma ve beslenme güçlükleri yaşarlar. Özellikle fazla kilo alımıyla ilgili sorunları varsa bir diyetisyene başvurmalıdırlar çünkü bu, hareket kısıtlılığına katkıda bulunabilir ve yüksek tansiyon ve diyabet gibi diğer sağlık sorunları riskini artırabilir.

SMA'lı herkes osteopeni (kemik yoğunluğunda azalma) ve kırık riski altındadır. Kemik yoğunluğunu izlemek için yıllık taramalar veya kemik mineral yoğunluğu çalışmaları önerilir. D vitamini kan seviyeleri de yıllık olarak izlenmeli ve anormal bir durum söz konusuysa takviye alınmalıdır. Kalsiyum eksikliği varsa takviyesi önerilir. Sık sık kırıklar yaşanması halinde kemik yoğunluğunu artırmak için ilaçlar verilebilir.¹⁸

Beslenme güçlüklerinin psikososyal etkisi hafife alınmamalıdır; yemekler, aileler için önemli bir sosyal aktivite iken uzun zaman alan bir beslenme şekli SMA'lı çocuklar ve aileleri üzerinde bir baskı oluşturabilir. Çocukların yemek saatleri üzerinde kontrol kaybı hissi yaşadıkları durumlarda yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenebilir.¹⁹

İlaçlar Ve Klinik Araştırmalar

Spinal müsküler atrofinin genetik ve moleküler temelini aydınlatılması, Survival Motor Neuron (SMN) proteininin ekspresyonunun (üretilmesinin) artırılması prensibine dayanan tedavilerin geliştirilmesini sağlamıştır. SMA'yı tedavi etmenin bir yolu, vücuttaki SMN proteininin miktarını artırmaktır. Genellikle "SMN bağımlı" veya "SMN artırıcı" yaklaşımlar olarak adlandırılan bu tedavi yöntemine iki örnek verilebilir:

- Arızalı SMN1 geninin değiştirilmesi veya düzeltilmesi
- Yetersiz işlev gören SMN2 geninin düzenlenmesi



İlaçlar Ve Klinik Araştırmalar

Ancak vücuttaki SMN protein miktarını artırmak, SMA'yı tedavi etmenin tek yolu değildir. SMN proteini kaybı başka sistemleri, yolakları ve süreçleri de etkiler ve bu etkileri hedefleyen SMN den bağımsız tedaviler de geliştirilmektedir. Genellikle "SMN den bağımsız" olarak adlandırılan bu yaklaşımlar şunları içerir:

- SMA'da kas fonksiyon kaybını önlemek veya eski haline getirmek için kas koruması

- SMN proteini kaybından etkilenen motor nöronların nöroproteksiyonu (korunması)

- SMA'dan etkilenen diğer sistemleri ve yolakları araştıran yeni yaklaşımlar²⁰

- SMA hastalığının seyrini değiştirmek için kullanılan FDA (Amerika Gıda ve İlaç Dairesi) ve EMA (Avrupa İlaç Ajansı) tarafından onaylanmış olan mevcut 3 ilacı bulunmaktadır:

- a. *Spinraza (Nusinersen)*

- b. *Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi veya AVXS-101)*

- c. *Evrysdi (risdiplam)*

Bunların yanı sıra hem hastalığın temel oluşum mekanizmalarına yönelik hem de belirtilerin tedavisine yönelik devam eden klinik öncesi araştırmalar da bulunmaktadır.²¹

SMN Bağımlı Tedaviler

1.SMN1 Geninin Değiştirilmesi veya Düzeltilmesi– ZOLGENSMA

SMA'yı tedavi etmenin bir yolu, eksik olan SMN1 genini "gen değiştirme tedavisi" adı verilen bir yaklaşımla yerine koymak veya düzeltmektir. Gen değiştirme tedavisinde, SMN1 geninden bir DNA parçası kullanılır. Geni doğrudan bir hücreye eklemek mümkün değildir, vektör adı verilen bir taşıyıcı kullanılır. Vektör, hücreyi yeni DNA ile "enfekte eden" bir virüstür. Bu virüs, kişiyi hasta etmeyecek şekilde modifiye edilmiştir.

"Gen tedavisi" olarak bilinen Zolgensma (onasemnogene abep-
arvovec-xioi) Novartis Gene Therapies (eski adıyla AveXis)
tarafından geliştirilmiştir ve tek seferlik intravenöz (damar içine en-
jekte edilen) bir infüzyon şeklinde uygulanır.²² FDA Mayıs 2019'da
2 yaşın altındaki tüm SMA tiplerine sahip bebekler için, EMA ise
Mayıs 2020'de SMA tip 1 tanısı konulmuş veya SMN2 geninin en
fazla 3 kopyasına sahip olan SMA'lı hastalar için Zolgensma teda-
visini onaylanmıştır.²¹

SMN Bağımlı Tedaviler

Zolgensma'nın ilk klinik çalışması olan START adlı çalışmada, çalışmaya dahil edilen SMA Tip 1'li 12 bebeğin %100'ünün tedavinin sonu olan 24. ayda hayatta olduğu ve solunum desteğine ihtiyaç duymadan yaşamlarını sürdürebildiği gösterildi. Herhangi bir tedavi almayan SMA Tip 1 hastalarının sadece %25'i 14. ayda solunum desteği olmadan yaşamlarını sürdürebilmektedir. SMA Tip 1'in doğal seyrinde, 6 aylık veya daha büyük olan çocuklar CHOP-INTEND* değerlendirmesinde 40'ın üzerinde puan alamazken Zolgensma tedavisi alan hastaların %95'i 40 veya daha fazla puan alabildiler. Hastaların %23'ü ise 60 veya daha fazla puan aldı. Bunun yanında SMA Tip 1'li bebekler hiçbir zaman kendi başlarına oturamazken Zolgensma tedavisinin sonunda bebeklerin %92'si kendi başlarına en az 5 saniye, %75'i ise en az 30 saniye oturabiliyorlardı. Tedavinin sonunda hastaların %92'si konuşabiliyor, yutabiliyor ve kısmi olarak ağızdan beslenebiliyorlardı.²³ START çalışmasından elde edilen sonuçlar, Zolgensma'nın etkililiği ve güvenilirliğinin test edildiği STRIVE adlı çalışmayla da desteklenmiştir.²² Zolgensma'nın güvenilirliğini 15 yıl boyunca izlemeyi hedefleyen START Long Term Follow-Up (START Uzun Süreli Takip) adlı çalışmanın Mayıs 2021'de yayımlanan ilk 5 yıllık sonuçlarına göre, Zolgensma tedavisi sonrası hastalarda 6,2 yaşına kadar sürekli ve kalıcı etkinliğin devam ettiği gösterilmiştir.²⁴

*CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Nöromusküler Hastalıklar için Bebek Testi), spinal müsküler atrofisi olan bebeklerin motor becerilerini değerlendirmede kullanılan bir testtir. 16 öge içerir ve her öge 4 puan olmak üzere maksimum skor 64 puandır.²⁶⁻²⁷

SMN Bağımlı Tedaviler

Tedavinin geliştiricisi Novartis tarafından yapılan bir araştırmaya göre, Zolgensma tedavisi alan SMA'lı çocukların çoğunda tedaviyi takiben karaciğer enzimlerinin seviyelerinde karaciğer hasarını düşündüren anormal bir artış gözlemlendi. Gen tedavisinin bu bilinen yan etkisi esas olarak çok hafif ve geçiciydi, hastaların yalnızca %1'inden daha azında ciddi karaciğer hasarı belirtileri görülüyordu ve bu durum prednizolon uygulamasıyla tamamen düzeldi. Araştırmacılar bu karaciğer hasarının SMA'nın doğal seyrinin bir sonucu olabileceği veya çocukların geçmiş tedavilerinde kullandıkları parasetamol gibi ek ilaçların bu hasara neden olabileceğini öne sürmüşlerdir.²⁵

SMN Bağımlı Tedaviler

2.SMN2 Geninin Düzenlenmesi – SPİNRAZA ve EVRYSDİ

SMA'lı tüm bireyler, SMN2 veya "SMN yedek geni" olarak adlandırılan ikinci bir genin en az bir ve genellikle birden fazla kopyasına sahiptir. SMN2 geni tarafından üretilen proteinin yalnızca küçük bir yüzdesi vücut tarafından kullanılabilir. SMN2 tarafından yapılan SMN proteininin çoğunda ekzon 7 adı verilen önemli bir parça eksiktir, bu nedenle çabuk yıkılır ve hücreler tarafından kullanılamaz. Şimdiye kadar SMN2'yi hedefleyen iki tedavi onay almıştır.²¹

SMA hastalığının onaylanmış ilk tedavisi olan Spinraza (nusinersen), SMN2 genini hedefleyen bir tedavidir. SMA için bu tedaviyi FDA Aralık 2016'da ve EMA Mayıs 2017'de onaylamıştır. Biogen firması tarafından geliştirilen Spinraza, bir ASO (antisens oligonükleotid) molekülüdür. ASO'lar, SMA tedavisi için büyük bir potansiyele sahiptir. SMN2 geninin kırılmasını düzenleyerek doğru bir şekilde ekzon 7 eklenmesini sağlar ve SMN1 geni kadar olmasa da önemli ölçüde stabil SMN protein üretimini sağlayan küçük moleküllerdir.²⁸ Her yaştaki ve her tipteki SMA hastalarına uygulanabilen Spinraza, intratekal uygulama ile (bel bölgesinden yapılan enjeksiyonla) doğrudan beyin omurilik sıvısına iletilir. Ancak skolyoz (omurga eğriliği) ameliyatı olan hastalarda intratekal uygulama zordur. Başlangıçta 4 yükleme dozu yapılır ve bu başlangıç dozlarından sonra yılda 3 kez idame dozlar uygulanır.²¹

SMN Bağımlı Tedaviler

Spinraza ile tedavi edilen geç başlangıçlı (SMA Tip 2 ve 3) SMA hastalarının %56,8'inin HFMSE* skorunda başlangıca göre en az üç puanlık artış görülmüştür.²⁹ Tip 1 SMA'lı çocuklarda yapılan ENDEAR adlı çalışmaya göre ise, tedavi edilmeyen çocuklarda çok nadir görülen veya hiç görülmeyen baş kontrolü, yuvarlanma, bağımsız oturabilme ve ayakta durabilme gibi motor becerilerde Spinraza tedavisi alan çocuklarda %51 oranında iyileşmeler görülmüştür.²⁸

Spinraza ile tedavi edilen infantil başlangıçlı ve geç başlangıçlı SMA hastalarının %16'sında normalin alt sınırında trombosit düzeyi izlenmiştir. Bu, kanamaya eğilimli hastalar açısından risk oluşturabilen bir durumdur, bu yüzden tedavi boyunca hastaların kan değerleri gözlem altında tutulur.³⁰

Evrysdi (risdiplam), Roche şirketine ait olan ve SMN2 genini etkileyerek SMN proteinini artırmaya yönelik bir başka ilaçtır. Tedaviyle artan SMN proteini sistemik yayılır, santral sinir sistemi dışında kaslar ve diğer organlar da yararlanır. FDA tarafından Ağustos 2020'de ve EMA tarafından Mart 2021'de onaylanmıştır. Yetişkinlerde ve 2 aylık ve daha büyük çocuklarda SMA tedavisinde kullanılır. Evrysdi, günlük olarak ağız yoluyla alınan bir küçük moleküldür. Yaşam boyunca tedavinin devamı gerekir.²¹

*HFMSE (Hammersmith Fonksiyonel Motor Ölçeği), bir kişinin kafasını kaldırma, oturma ve merdiven çıkma gibi günlük görevleri ne kadar iyi yapabildiğini ölçmek için kullanılan SMA'ya özel bir ölçektir. Her madde 0 ile 2 arasında puanlanır ve maksimum puan 66'dır.³¹⁻³²

SMN Bağımlı Tedaviler

Şu anda, SMA'lı hastalarda risdiplam için Aralık 2016'da başlayan 4 ayrı çalışma yürütülmektedir:

- Firefish**, 1-7 aylık SMA Tip 1 hastalarında
- Sunfish**, 2-25 yaş arasındaki SMA Tip 2 ve Tip 3 hastalarında
- Jewelfish**, 6 ay ve 60 yaş arasında ve nusinersen almış veya başka SMN artırma tedavi denemesine katılmış hastalarda
- Rainbowfish**, 6 aylıktan küçük, henüz belirti göstermeyen (pre-semptomatik) SMA hastalarında SMA'nın tedavisine yönelik çalışmalardır.³³⁻³⁶

Klinik kullanım onayı olan bu 3 tedavi yönteminin başa baş karşılaştırmalı çalışması yoktur. Her 3 tedavinin de en çok hastalığın erken döneminde hatta belirtiler gelişmeden önce başlandığı zaman daha yararlı olduğu gösterilmiştir. Tedavi sonuçlarını etkileyen en önemli faktörler hastalık süresi, tedavinin başlanma yaşı ve daha az oranda bazal motor işlevlerin düzeyidir. Doğuşta semptomu olmayan, belirtilerin 6 aydan daha geç yaşta başladığı ve SMN2 gen kopya sayısı çok olanlarda sağkalım oranı daha yüksektir.

Bu tedavilerin uzun süreli etkileri henüz bilinmiyor. Hastalarda motor işlevlerde iyilik saptansa da semptomatik olanlar maalesef tam iyileşmiyor, hastalık yükü devam ediyor.

Bu nedenle farklı mekanizmalarla etki gösteren ilaçların birlikte kullanımına veya daha etkili yeni tedavi gelişmelerine gereksinim var.

SMN den Bağımsız Diğer Tedaviler

1. Kasların Korunmasına Yönelik Çalışmalar

Düşük SMN protein seviyeleri, motor nöronların düzgün işlevini bozar ve sinirsel uyarının kaybı iskelet kaslarında kas atrofisine neden olur. Adından da anlaşılacağı gibi, kas korumanın amacı, bu kasları atrofiye karşı korumak, kas kütlesini artırmak ve hatta bazı kas fonksiyonlarını geri kazanmaktır.

Bu strateji, SMA'nın altında yatan genetiği ele almasa da SMA'nın ilerlemesini yavaşlatmaya veya durdurmaya yardımcı olabilir ve SMN temelli tedavi yaklaşımlarıyla birlikte kullanılabilir. Bu yaklaşımlar, kasın kasılma yeteneğini artıran küçük moleküllerin veya kas gücünü artıracak kas kütlesi düzenleyicilerinin kullanımını içerebilir.²⁰

Şu anda, klinik öncesi deneylerde başlıca iki kas koruyucusu üzerinde çalışılmaktadır.

-Birincisi, kas kütlesini artırmaya yardımcı olabilecek bir miyostatin inhibitörü olan **Apitegromab (SRK-015)**'tir. Bu tedavi yaklaşımındaki amaç, kas hücreleri tarafından salgılanan ve kas hücresi büyümesini baskılayan bir protein olan miyostatini bloke ederek kas kütlesini arttırmaktır. Apitegromab'ı geliştiren şirket olan Scholar Rock, geç başlangıçlı SMA hastalarında (Tip 2 ve Tip 3) Faz 2 çalışmalarını yürütüyor.³⁷

-İkincisi, Cytokinetics ve Astellas tarafından geliştirilen bir iskelet kası aktivatörü olan **reldesemtiv**'dir. Faz 2 evresinde olan bu ilaç, 12 yaşın üzerindeki SMA Tip 2, 3 ve 4'lü bireylerde test edilmektedir.³⁸

SMN den Bağımsız Diğer Tedaviler

2. Nöroproteksiyon (Sinir Hücrelerinin Korunması)

Motor nöronlar, SMA'da etkilenen birincil hücre tipidir. Nöroproteksiyonun amacı, motor nöronları işlevlerini eski haline getirerek veya ölümlerini önleyerek korumaktır. Araştırmacılar, kas korumasına benzer şekilde, nöroproteksiyonun SMN1 veya SMN2 genini hedefleyerek SMN geliştirici tedavilerle kombinasyon halinde kullanılabileceğini öne sürmektedir. SMA için iki ana nöroprotektif strateji araştırılmaktadır:

- Hücrelerin hayatta kalmasına yardımcı olan nöroprotektif küçük moleküller
- Motor nöronlara büyüme faktörleri sağlayan kök hücre nakli²⁰

Türkiye'deki Tedavi Durumu

Ağustos 2021 itibariyle ülkemizde yalnızca nusinersen etken maddesine sahip olan Spinraza adlı tedavi SMA hastaları için onaylanmış olup SGK tarafından ilaç geri ödeme kapsamındadır. Geçirilmiş enfeksiyon öyküsü ve yapılmış olan cerrahi müdahaleler de önemli olmakla beraber tüm SMA Tip 1 hastaları ile solunum desteğine ihtiyaç duymayan, normal yutma refleksine sahip ve ağızdan beslenebilen SMA Tip 2 ve Tip 3 hastaları doz başına 125 bin dolar tutarındaki Spinraza tedavisinden ücretsiz bir şekilde yararlanabilirler.³⁹ Kullanılabilmesi için ilk 4 doz için Sağlık Kurulu raporu, devamındaki periyodik idame dozların her biri için ise ayrı Sağlık Kurulu raporlarının yanı sıra Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İlaçların Kişisel Tedavide Kullanılmalarını Değerlendirme Komisyonunun vereceği "İlaç Kullanım Onayı" gerekmektedir. Ayrıca ilacın uzman hekim tarafından reçete edilmiş olması gerekmektedir.¹³

Türkiye’deki Tedavi Durumu

“Gen tedavisi” olarak bilinen **Zolgensma** ilacı, doz başına 2 milyon 125 bin dolarlık fiyatıyla şimdilik en pahalı SMA ilacıdır ve henüz Türkiye’de geri ödeme kapsamında değildir.³⁹ 3 Ocak 2021 tarihinde Sağlık Bakanı Dr. Fahrettin Koca’nın yaptığı açıklamaya göre gen tedavisi adı altında ortaya atılan yöntemin bilimsel olarak işe yaradığını gösteren şimdilik somut hiçbir veri bulunmaması nedeniyle gen tedavisinin yani Zolgensma adlı ilacın ülkemizde uygulanmadığı belirtilmiştir.⁴⁰

Amerika’da Zolgensma tedavisi alacak olan SMA Tip 1’li hastaların 2 yaşından küçük ve uygun dozlama yapılabilmesi için en fazla 13,5 kilogram ağırlığında olması gerekmektedir. Avrupa Komisyonu’nun verdiği şartlı onaya göre ise Zolgensma tedavisi alacak olan SMA Tip 1’li hastaların en fazla 3 kopya SMN2 genine sahip olması ve maksimum 21 kilogram ağırlığında olması gerekiyor.⁴¹⁻⁴² Ancak 2 yaş üstü ve 13.5 kilogramın üzerinde ağırlığa sahip olan SMA hastalarında gen tedavisinin güvenilirliğine yönelik sınırlı bilgi bulunmaktadır.²¹

REFERANSLAR

1. Mercuri, E., Bertini, E., & Iannaccone, S. T. (2012). Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *The Lancet. Neurology*, 11(5), 443–452. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70061-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70061-3)
2. Sugarman, E. A., Nagan, N., Zhu, H., Akmaev, V. R., Zhou, Z., Rohlf, E. M., Flynn, K., Hendrickson, B. C., Scholl, T., Sirko-Osadsa, D. A., & Allitto, B. A. (2012). Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 20(1), 27–32. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.134>
3. Adam, M. P., Ardinger, H. H., Pagon, R. A., Wallace, S. E., Bean, L., Mirzaa, G., & Amemiya, A. (Eds.). (1993-2021). *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle (WA). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>
4. Zerres, K., Rudnik-Schöneborn, S., Forrest, E., Lusakowska, A., Borkowska, J., & Hausmanowa-Petrusewicz, I. (1997). A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 146(1), 67–72. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(96\)00284-5](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(96)00284-5)
5. Lunn, M. R., & Wang, C. H. (2008). Spinal muscular atrophy. *Lancet*, 371(9630), 2120–2133. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60921-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60921-6)
6. Lefebvre, S., Bürglen, L., Reboullet, S., Clermont, O., Burlet, P., Viollet, L., Benichou, B., Cruaud, C., Millasseau, P., & Zeviani, M. (1995). Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*, 80(1), 155–165. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90460-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90460-3)
7. Chen, X., Sanchis-Juan, A., French, C. E., Connell, A. J., Delon, I., Kingsbury, Z., Chawla, A., Halpern, A. L., Taft, R. J., NIH BioResource, Bentley, D. R., Butchbach, M., Raymond, F. L., & Eberle, M. A. (2020). Spinal muscular atrophy diagnosis and carrier screening from genome sequencing data. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 22(5), 945–953. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0754-0>
8. Sleight, J. N., Gillingwater, T. H., & Talbot, K. (2011). The contribution of mouse models to understanding the pathogenesis of spinal muscular atrophy. *Disease Models & Mechanisms*, 4(4), 457–467. <https://doi.org/10.1242/dmm.007245>
9. Burghes, A. H., & Beattie, C. E. (2009). Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick?. *Nature Reviews: Neuroscience*, 10(8), 597–609. <https://doi.org/10.1038/nrn2670>
10. McAndrew, P. E., Parsons, D. W., Simard, L. R., Rochette, C., Ray, P. N., Mendell, J. R., Prior, T. W., & Burghes, A. H. (1997). Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMNT and SMNC gene copy number. *American Journal of Human Genetics*, 60(6), 1411–1422. <https://doi.org/10.1086/515465>

REFERANSLAR

11. Mailman, M. D., Heinz, J. W., Papp, A. C., Snyder, P. J., Sedra, M. S., Wirth, B., Burghes, A. H., & Prior, T. W. (2002). Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 4(1), 20–26. <https://doi.org/10.1097/00125817-200201000-00004>
12. Çankaya, T. (2010). Spinal musküler atrofi için prenatal tanı. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 24(2), 65–68. <http://hdl.handle.net/20.500.12397/2998>
13. SUT, Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği (Kanun No. 5510). Resmî Gazete 28597 (24 Mart 2013). Erişim 22 Ağustos 2021. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=17229&MevzuatTur=9&MevzuatTertip=5>
14. Treat-NMD. (2007). Yeni SMA Hastalarının Teşhise Yönelik Test Edilmeleri ve Bakımları. http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/standards-of-care/sma/turkish/sma_soc_tr.pdf
15. Treat-NMD. (2019). A Guide to the 2017 International Standards of Care for SMA. https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/06/uncategorized-A-Guide-to-the-2017-International-Standards-of-Care-for-SMA_UKEnglish_Digital-v2L.pdf
16. Finkel, R. S., Mercuri, E., Meyer, O. H., Simonds, A. K., Schroth, M. K., Graham, R. J., Kirschner, J., Iannaccone, S. T., Crawford, T. O., Woods, S., Muntoni, F., Wirth, B., Montes, J., Main, M., Mazzone, E. S., Vitale, M., Snyder, B., Quijano-Roy, S., Bertini, E., Davis, R. H., ... SMA Care group (2018). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders: NMD*, 28(3), 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>
17. Karaduman, A. SMA hakkında. KUKAS, Erişim 20 Ağustos 2021. <https://www.kukas.info/tr/sma-hakk%C4%B1nda>
18. Mercuri, E., Finkel, R. S., Muntoni, F., Wirth, B., Montes, J., Main, M., Mazzone, E. S., Vitale, M., Snyder, B., Quijano-Roy, S., Bertini, E., Davis, R. H., Meyer, O. H., Simonds, A. K., Schroth, M. K., Graham, R. J., Kirschner, J., Iannaccone, S. T., Crawford, T. O., Woods, S., ... SMA Care Group (2018). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular disorders: NMD*, 28(2), 103–115. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>
19. Moore, G. E., Lindenmayer, A. W., McConchie, G. A., Ryan, M. M., & Davidson, Z. E. (2016). Describing nutrition in spinal muscular atrophy: A systematic review. *Neuromuscular disorders: NMD*, 26(7), 395–404. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.05.005>
20. Therapeutic Approaches. (17.02.2021). Cure SMA. Erişim 20 Ağustos 2021 <https://www.curesma.org/therapeutic-approaches/>

REFERANSLAR

21. Chaytow, H., Faller, K., Huang, Y. T., & Gillingwater, T. H. (2021). Spinal muscular atrophy: From approved therapies to future therapeutic targets for personalized medicine. *Cell reports: Medicine*, 2(7), 100346. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100346>
22. Day, J. W., Finkel, R. S., Chiriboga, C. A., Connolly, A. M., Crawford, T. O., Darras, B. T., Iannaccone, S. T., Kuntz, N. L., Peña, L., Shieh, P. B., Smith, E. C., Kwon, J. M., Zaidman, C. M., Schultz, M., Feltner, D. E., Tauscher-Wisniewski, S., Ouyang, H., Chand, D. H., Sproule, D. M., Macek, T. A., ... Mendell, J. R. (2021). Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet: Neurology*, 20(4), 284–293. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00001-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00001-6)
23. Lowes, L. P., Alfano, L. N., Arnold, W. D., Shell, R., Prior, T. W., McColly, M., Lehman, K. J., Church, K., Sproule, D. M., Nagendran, S., Menier, M., Feltner, D. E., Wells, C., Kissel, J. T., Al-Zaidy, S., & Mendell, J. (2019). Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy. *Pediatric Neurology*, 98, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.05.005>
24. Mendell, J. R., Al-Zaidy, S. A., Lehman, K. J., McColly, M., Lowes, L. P., Alfano, L. N., Reash, N. F., Iannaccone, M. A., Church, K. R., Kleyn, A., Meriggioli, M. N., & Shell, R. (2021). Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurology*, 78(7), 834–841. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1272>
25. Chand, D., Mohr, F., McMillan, H., Tukov, F. F., Montgomery, K., Kleyn, A., Sun, R., Tauscher-Wisniewski, S., Kaufmann, P., & Kullak-Ublick, G. (2021). Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *Journal of Hepatology*, 74(3), 560–566. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.001>
26. Glanzman, A. M., Mazzone, E., Main, M., Pelliccioni, M., Wood, J., Swoboda, K. J., Scott, C., Pane, M., Messina, S., Bertini, E., Mercuri, E., & Finkel, R. S. (2010). The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscular Disorders: NMD*, 20(3), 155–161. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2009.11.014>
27. Children's Hospital of Philadelphia. CHOP INTEND. Infant Test of Neuromuscular Disorders. <http://columbiasma.org/docs/cme-2010/CHOP%20INTEND%20for%20SMA%20Type%20-%20Score%20Sheet.pdf>
28. Darras, B. T., Farrar, M. A., Mercuri, E., Finkel, R. S., Foster, R., Hughes, S. G., Bhan, I., Farwell, W., & Gheuens, S. (2019). An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials. *CNS Drugs*, 33(9), 919–932. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00656-w>

REFERANSLAR

29. Mercuri, E., Darras, B. T., Chiriboga, C. A., Day, J. W., Campbell, C., Connolly, A. M., Iannaccone, S. T., Kirschner, J., Kuntz, N. L., Saito, K., Shieh, P. B., Tulinius, M., Mazzone, E. S., Montes, J., Bishop, K. M., Yang, Q., Foster, R., Gheuens, S., Bennett, C. F., Farwell, W., ... CHERISH Study Group (2018). Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England Journal of Medicine*, 378(7), 625–635. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710504>
30. Biogen. (2020). Spinraza: Highlights of prescribing information. https://www.spinraza.com/content/dam/commercial/spinraza/care-giver/en_us/pdf/spinraza-prescribing-information.pdf
31. Pera, M. C., Coratti, G., Forcina, N., Mazzone, E. S., Scoto, M., Montes, J., Pasternak, A., Mayhew, A., Messina, S., Sframeli, M., Main, M., Lofra, R. M., Duong, T., Ramsey, D., Dunaway, S., Salazar, R., Fanelli, L., Civitello, M., de Sanctis, R., Antonaci, L., ... Mercuri, E. (2017). Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. *BMC Neurology*, 17(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0790-9>
32. International Spinal Muscular Atrophy Consortium (iSMAC). Hammer-smith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE) http://columbiasma.org/docs/HFMSE_2019_Manual.pdf
33. Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy - *ClinicalTrials.gov*. Erişim 20 Ağustos 2021. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913482>
34. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Participants - *ClinicalTrials.gov*. Erişim 20 Ağustos 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685>
35. A Study of Risdiplam (RO7034067) in Adult and Pediatric Participants With Spinal Muscular Atrophy - *ClinicalTrials.gov*. Erişim 20 Ağustos 2021. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03032172>
36. A Study of Risdiplam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy - *ClinicalTrials.gov*. Erişim 20 Ağustos 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779334>
37. Barrett, D., Bilic, S., Chyung, Y., Cote, S. M., Iarrobino, R., Kacena, K., Kalra, A., Long, K., Nomikos, G., Place, A., Still, J. G., & Vrishabhendra, L. (2021). A Randomized Phase 1 Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of the Novel Myostatin Inhibitor Apitegromab (SRK-015): A Potential Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *Advances in Therapy*, 38(6), 3203–3222. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01757-z>
38. Andrews, J. A., Miller, T. M., Vijayakumar, V., Stoltz, R., James, J. K., Meng, L., Wolff, A. A., & Malik, F. I. (2018). CK-2127107 amplifies skeletal muscle response to nerve activation in humans. *Muscle & Nerve*, 57(5), 729–734. <https://doi.org/10.1002/mus.26017>

REFERANSLAR

39. Darrow, J. J., Sharma, M., Shroff, M., & Wagner, A. K. (2020). Efficacy and costs of spinal muscular atrophy drugs. *Science Translational Medicine*, 12(569), eaay9648. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay9648>
40. Sağlık Bakanı Dr. Fahrettin Koca'dan SMA Hastalığına İlişkin Açıklama (03.01.2021). (22.08.2021). T.C. Sağlık Bakanlığı. Erişim 22 Ağustos 2021. <https://www.saglik.gov.tr/TR,77968/saglik-bakani-dr-fahrettin-kocadan-sma-hastaligina-iliskin-aciklama-03012021.html>
41. AveXis, Inc. (2021). Zolgensma: Highlights of prescribing information. <https://www.fda.gov/media/126109/download>
42. Novartis. (2020, May 19). AveXis receives EC approval and activates "Day One" access program for Zolgensma®, the only gene therapy for spinal muscular atrophy (SMA) [Press release]. <https://www.novartis.com/news/media-releases/avexis-receives-ec-approval-and-activates-%22day-one%22-access-program-zolgensma-only-gene-therapy-spinal-muscular-atrophy-sma>

BİRLİKTE BAŞARABİLİRİZ!

