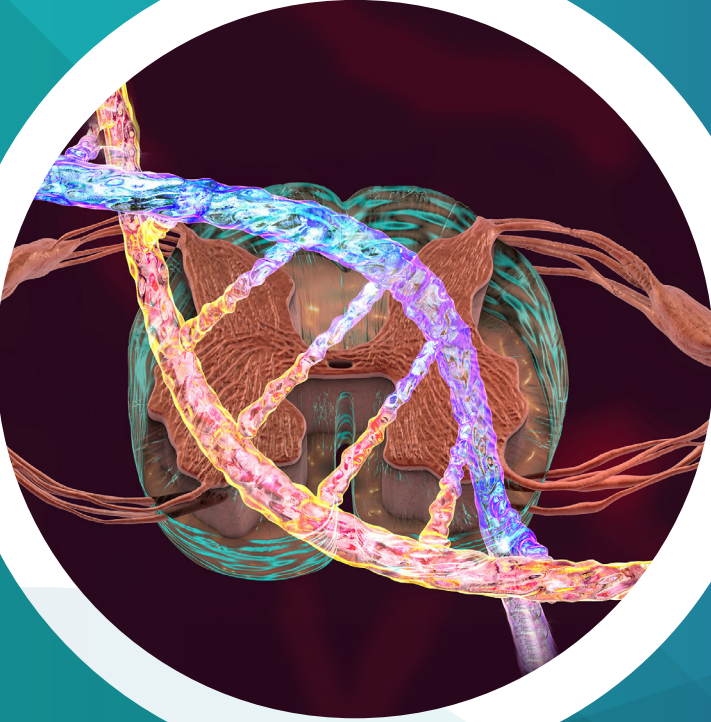




**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
SAĞLIK HİZMETLERİ  
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



# SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ (SMA) KLİNİK PROTOKOLÜ

**Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı**

ANKARA, 2022



T.C. Sağlık Bakanlığı  
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü  
Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı  
Spinal Musküler Atrofi (SMA) Klinik Protokolü

<i>T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası</i>	<i>ISBN</i>	<i>Yayın Tarihi</i>	<i>Revizyon Tarihi</i>	<i>Revizyon No</i>	<i>Sayfa Sayısı</i>
<i>1243</i>	<i>978-975-590-852-6</i>	<i>Haziran - 2022</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>104</i>

**Telif Hakkı Sahibi:** © Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2022

*Tüm hakları Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğüne aittir.*

*Kaynak göstermeksizin alıntı yapılamaz.*

*Tıbbi bilgiler sürekli değişime uğrayarak yenilenmektedir; o nedenle bu protokoldeki bilgiler literatür bilgisi ile güncellenmelidir. Herhangi bir yanlış uygulamadan kaçınabilmek amacı ile standart güvenlik önlemleri dikkate alınmalıdır. Her hasta için en iyi uygulamayı yapmak sorumlu hekimin görevidir.*

## **İLETİŞİM**

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı

Adres: Bilkent Yerleşkesi Üniversiteler Mah. Dumlupınar Bul. 6001. Cadde No: 9, Kat: 8, PK: 06800 Çankaya/Ankara

**Tel:** 0312 471 15 37

**Web:** www.shgm.saglik.gov.tr, https://shgmargestddb.saglik.gov.tr, hta.gov.tr



## ÖNSÖZ

Bakanlığımızın temel hedeflerinden biri, nitelikli ve etkili sağlık hizmetlerini hakkaniyet içinde sunmak olup sağlık hizmetlerinin erişilebilir, etkili, etkin ve kaliteli sunumunu sağlamak Bakanlığımızın 2019-2023 stratejik amaç ve hedefleri arasındadır. Bu kapsamda Genel Müdürlüğümüz çatısı altında hazırlanan klinik rehber ve protokoller, sağlık olgularının yönetiminde kanıta dayalı iyi klinik uygulamaları tanımlamayı, hasta bakım ve güvenlik standartlarını belirlemeyi, etkili ve sürdürülebilir stratejilerin seçiminde tüm sağlık profesyonellerine rehberlik etmeyi hedeflemektedir.

Bu amaçla, sağlık olgularının tanı, tedavi, rehabilitasyon ve izlem süreçleri ile koruyucu ve önleyici hizmetlerin yönetimine ilişkin uluslararası kanıtların yerel yapılara uyumu göz önünde bulundurularak hazırlanan rehber ve protokoller ile müdahale ve bakım süreçlerinin standart hale getirilmesi için çalışmalar yürütülmektedir.

Spinal Musküler Atrofi (SMA), kranial sinir motor çekirdekleri ve omurilikte yer alan ön boynuz motor nöron hücrelerinin geri dönüşümsüz kaybı ve bunun sonucunda ortaya çıkan kas atrofisi ve güçsüzlüğü ile karakterize olan bir grup genetik hastalıktır. Ülkemizde SMA'dan etkilenen yaklaşık 3.000 kişi bulunmaktadır. Ülkemizde SMA hastalığının görülme sıklığı ve taşıyıcılık oranları net olarak bilinmemekle birlikte, son yıllarda yaklaşık 1.200.000/yıl canlı doğum gerçekleştiği göz önünde bulundurulduğunda, yıllık yeni vaka sayısının 130-180 (ortalama: 150) arasında olduğu tahmin edilmektedir. SMA Klinik Protokolünün, SMA'nın tanısı, tedavisi ve izleminde ulusal düzeyde standart yaklaşımın uygulanmasına katkı sağlamasını ve faydalı olmasını diler, emeği geçen tüm çalışma grubu üyelerine teşekkür ederim.

Prof. Dr. Ahmet TEKİN  
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü



## ÇALIŞMA EKİBİ

### Proje Koordinatörü

Olgun ŞENER Kamu Yönetimi Uzmanı	T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı
-------------------------------------	--

### Editör

Prof. Dr. Evren YAŞAR	T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Şehir Hastanesi, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Prof. Dr. Gülhis DEDA	T.C. Sağlık Bakanlığı, SMA Bilim Kurulu Üyesi
Prof. Dr. Kayıhan ULUÇ	T.C. Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Onur Burak DURSUN	T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Otizm, Zihinsel Özel Gereksinimler ve Nadir Hastalıklar Dairesi Başkanlığı

### Yazarlar\*

Dr. Öğretim Üyesi Anar GURBANOVA	T.C. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı
Prof. Dr. Ayşe Filiz KOÇ	T.C. Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
Uz. Dr. Didem ARDIÇLI	T.C. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı
Dr. Öğretim Üyesi Duygu TÜRKER	T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Pediatrik Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Prof. Dr. Ebru Petek ARHAN	T.C. Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Doç. Dr. Ergün HASGÜL	T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi Sosyal Hizmet Bölümü
Prof. Dr. Evren YAŞAR	T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Şehir Hastanesi, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Doç. Dr. Ganime AYAR	T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi Çocuk Palyatif Bakım Kliniği
Prof. Dr. Gülhis DEDA	T.C. Sağlık Bakanlığı, SMA Bilim Kurulu Üyesi
Uz. Dr. Hikmet Can ÇUBUKÇU	T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Otizm, Zihinsel Özel Gereksinimler ve Nadir Hastalıklar Dairesi Başkanlığı



## Çalışma Ekibi (devamı)

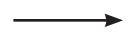
### Yazarlar\* (devamı)

Doç. Dr. İbrahim Selçuk ESİN	T.C. Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Bilim Dalı
Prof. Dr. Kayıhan ULUÇ	T.C. Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Kürşat Bora ÇARMAN	T.C. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Uz. Dr. Murat GÜLŞEN	T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Otizm, Zihinsel Özel Gereksinimler ve Nadir Hastalıklar Dairesi Başkanlığı
Doç. Dr. Nesrin CEYLAN	T.C. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği
Doç. Dr. Ömer BEKTAŞ	T.C. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Prof. Dr. Sevgi PEKCAN	T.C. Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı.
Doç. Dr. Taha BAHSİ	T.C. Sağlık Bakanlığı, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji EAH, Tıbbi Genetik Bölümü
Prof. Dr. Tanıl KENDİRLİ	T.C. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı
Prof. Dr. Uluç YİŞ	T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Prof. Dr. Vildan Göknur HALİLOĞLU	T.C. Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
<b>Grafik Tasarım/Mizanpaj</b>	
Selda CAN Grafiker	T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı
* İsim esas alınarak alfabetik sıraya göre düzenlenmiştir.	



## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
ÇALIŞMA EKİBİ.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ALGORİTMALAR LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
<b>1. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ (SMA) .....</b>	<b>1</b>
1.1. Tanım .....	1
1.2. Epidemiyoloji .....	2
1.3. Genetik.....	3
<b>2. KLİNİK BULGULAR .....</b>	<b>5</b>
2.1. Çocukluk Çağı SMA Hastalarında Klinik .....	5
2.1.1. SMA Tipleri.....	5
2.1.2. SMA'nın Potansiyel Komplikasyonları .....	7
2.2. Erişkin Başlangıçlı SMA (SMA Tip 4).....	9
2.3. SMA Sınıflandırması .....	11
2.4. Spinal Musküler Atrofi'deki Diğer Sistem Bulguları .....	13
<b>3. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİDE TANI VE AYIRICI TANI.....</b>	<b>15</b>
3.1. Tanı .....	15
3.2. Ayırıcı Tanı .....	15
<b>4. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ HASTALARININ AŞILANMASI.....</b>	<b>24</b>
<b>5. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON .....</b>	<b>26</b>
5.1. Oturamayan SMA'lı Hasta Grubu .....	27
5.2. Oturabilen SMA'lı Hasta Grubu .....	29
5.3. Yürüyebilen SMA'lı Hasta Grubu .....	30
5.4. Ortopedik Müdahale Gerektiren Durumlar .....	31
<b>6. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA SOLUNUM SİSTEMİ TEDAVİ YÖNTEMİ.....</b>	<b>36</b>
6.1. SMA'da Solunum Sistemi .....	36
6.1.1. Oturamayan SMA'lı Hasta Grubu.....	40
6.1.2. Oturabilen SMA'lı Hasta Grubu .....	41
6.1.3. Yürüyebilen SMA'lı Hasta Grubu .....	41
6.2. Solunum Fonksiyon Testleri.....	42
6.3. Uyku Çalışması.....	42
6.4. Destekler/Yardımlar.....	46
6.4.1. Hava Yolu Temizliği.....	46
6.4.2. Öksürük Yardımı .....	46
6.4.3. Solunum Desteği.....	46
6.5. Trakeostomi ile Kalıcı Ventilasyon.....	47





<b>7. HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER .....</b>	<b>50</b>
7.1. Yaklaşım .....	50
7.2. Spinal Musküler Atrofi'de Nusinersen Tedavisi .....	53
7.3. Spinal Musküler Atrofi Tedavisinde Nusinersen Başvuru Süreci ve Uygulaması .....	57
7.4. Spinal Musküler Atrofi'de Onasemnogene Abeparvec Tedavisi .....	62
7.5. Spinal Musküler Atrofi'de Risdiplam Tedavisi.....	65
7.5.1. Klinik çalışmalar .....	65
7.5.2. Yan Etkiler.....	66
7.6. Erişkin Spinal Musküler Atrofi Hastalarda Tedavi .....	68
7.6.1. Antisens Oligonükleotid (Nusinersen/Spinraza™).....	68
7.6.2. Küçük Moleküller (Risdiplam) .....	69
7.6.3. Gen Aktarımı (Onasemnogene Abeparvec/Zolgensma™).....	69
7.6.4. Sonuç Olarak.....	69
<b>8. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ ÇOCUK VE AİLEYE PSİKİYATRİK DESTEK.....</b>	<b>71</b>
<b>9. AKUT YOĞUN BAKIM YAKLAŞIMI .....</b>	<b>76</b>
9.1. Yoğun Bakım Yatış Endikasyonları .....	76
9.2. Solunum Desteği Endikasyonları .....	77
9.3. Solunum Destek Çeşitleri ve Temel İlkeleri .....	77
9.4. Trakeostomi Açma Endikasyonları.....	78
9.5. Yoğun Bakımdan Çıkış .....	78
<b>10. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ TANILI ÇOCUK HASTALARDA PALYATİF BAKIM .....</b>	<b>82</b>
10.1. Palyatif Bakımın Nitelikleri .....	82
10.2. Yaşam Sonunda Bakım .....	83
<b>11. EVLİLİK ÖNCESİ VE YENİDOĞAN TARAMASI .....</b>	<b>85</b>
11.1. Spinal Musküler Atrofi Tarama Sonucu SMA Pozitif İdari Algoritması .....	87
11.2. Spinal Musküler Atrofi Yenidoğan Taraması Sonrasında Tedavi Algoritması .....	89
<b>12. GENETİK DANIŞMA .....</b>	<b>91</b>
<b>13. PROGNOZ .....</b>	<b>93</b>



## TABLolar LİSTESİ

---

Tablo 2.1. Spinal Musküler Atrofi Sınıflandırması .....	11
Tablo 2.2. Spinal Musküler Atrofide Çoklu Organ Etkilenimi .....	13
Tablo 3.1. Yenidoğanlarda Görülen Nöromusküler Hastalıklar.....	16
Tablo 3.2. Tip 1-4 Spinal Musküler Atrofinin Ayırıcı Tanısı .....	20
Tablo 6.1. Spinal Musküler Atrofide Solunum ile İlgili Değişiklikler.....	38
Tablo 6.2. Solunum Bulgularının İzlem ve Takibi.....	39
Tablo 6.3. Solunum Desteği Yönetimi.....	40
Tablo 6.4. Pulmoner Değerlendirme, Tedavi ve Yönetim Önerileri .....	45
Tablo 7.1. Spinal Musküler Atrofide Yapılan Klinik Çalışmalar .....	51
Tablo 7.2. Nusinersen Uygulama Şeması .....	60

## ŞEKİLLER LİSTESİ

---

Şekil 6.1. Solunum Problemleri ve Patofizyolojisi .....	37
Şekil 6.2. Spinal Musküler Atrofide Uykuda Solunum Bozukluğunun Mekanizması .....	43
Şekil 6.3. Spinal Musküler Atrofil Hastaların Solunum Değerlendirmesi.....	44
Şekil 7.1. Nusinersen Uygulama Şeması .....	60
Şekil 7.2. Risdiplam Onay Süreci ve Klinik Çalışmalar.....	65

## ALGORİTMALAR LİSTESİ

---

Algoritma 1. Spinal Musküler Atrofi (SMA) Tedavisinde Nusinersen Başvuru Süreci Algoritması .....	59
Algoritma 11 1. Spinal Musküler Atrofi Pozitif Tarama Sonucu İdari Algoritması .....	87
Algoritma 11.2. Spinal Musküler Atrofi Yenidoğan Taraması Sonrasında Tedavi Algoritması .....	89





## KISALTMALAR LİSTESİ

AFO	Ayak Bileği Ortezi (Ankle Foot Orthosis)
ALS	Amiyotrofik Lateral Skleroz
BİPAP	İki Seviyeli Hava Yolu Basıncı (Bilevel Positive Airway Pressure)
CPAP	Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı (Continuous Positive Airway Pressure)
ÇEKÜS	Çocuk, Ergen, Kadın ve Üreme Sağlığı
EAH	Eğitim ve Araştırma Hastanesi
EMA	Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency)
EMG	Elektromyografi
FDA	Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Kurumu (US Food and Drug Administration)
GBS	Guillain-Barré Sendromu
HFMSE	Hammersmith Fonksiyonel Motor Ölçeği
HSGM	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
İMV	İnvaziv Mekanik Ventilasyon
KAFO	Diz Ayak Bilek ve Ayak Ortezi (Knee Ankle Foot Ortez)
LGMD	Limb-Girdle Musküler Distrofisi
MEP	Maksimum Ekspiratuar Basınç
MİP	Maksimum İspiratuar Basınç
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
MV	Mekanik Ventilasyon
NİV	Noninvaziv Ventilasyon
OSA	Obstrüktif Uyku Apnesi (Obstructive Sleep Apnea)
ÖTA	Öksürük Tepe Akımı
PPB	Pediyatrik Palyatif Bakım
PSG	Polisomnografi
SFT	Solunum Fonksiyon Testi
SHGM	Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
SMA	Spinal Musküler Atrofi (Spinal Muscular Atrophy)
SMN	Survival Motor Neuron
SNIP	Maksimum Koklama Basıncı (Sniff Nasal Inspiratory Pressure)
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
USB	Uykuda Solunum Bozukluğu
VK (VC)	Vital Kapasite (Vital Capacity)
TLK (TLC)	Toplam Akciğer Kapasitesi (Total Lung Capacity)



# 1. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ (SMA)

## 1.1. Tanım

*Prof. Dr. Ebru PETEK ARHAN*

Yenidoğan döneminde hipotoni ve güçsüzlükle bulgu veren nöromusküler bozukluklar; santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi veya iskelet kasını etkileyen çeşitli durumlara bağlı görülebilir. Spinal Musküler Atrofi (SMA), kalıtım modeli olarak; otozomal resesif, X'e bağlı resesif veya otozomal dominant geçişli olan kalıtsal nöromusküler hastalıklar grubunda yer alan, spinal kord ön boynuz hücreleri ve beyin sapı motor nükleuslarının dejenerasyonu sonucu ilerleyici kas güçsüzlüğü ve atrofi ile karakterize genetik bir bozukluktur. Hastalığın tanı kriterleri arasında konjenital hipotoni, üst ve alt ekstremitelerde simetrik kas güçsüzlüğü, tremor, kontraktür, skolyoz ve dil kaslarında fasikülasyon yer almaktadır (1). Kalıtım şekillerinden en sık görüleni; otozomal resesif formudur ve 5q11,2-13,3 de haritalanmış Survival Motor Neuron (SMN) geninin üzerindeki delesyonlar ile ortaya çıkar.

SMA ilk olarak 19. yüzyılın son on yılında tanımlanmıştır. 1891'de Guido Werdnig güçsüzlüğü olan iki kardeşin otopsilerinde ön boynuz hücrelerinde dejenerasyon olduğunu bildirmiştir (2). Aynı dönemde, Johan Hoffmann benzer bulguları daha büyük bir hasta grubunda tanımlamıştır (3). O yıllarda, diyafram ve yüz kaslarında etkilenmenin olmadığı, interkostal ve ekstremitelerde güçsüzlük ile bulgu veren benzer klinik fenotipe sahip birçok olgu daha ayrıntılı olarak bildirilmiştir. Elli yıl aradan sonra, 1956 yılında Kugelberg ve Welander tarafından, klinik olarak gelişme geriliği ve proksimal güçsüzlük, nörofizyolojik inceleme ve kas biyopsisinde nörojenik bulgular ile karakterize hafif motor nöron tutulumu olan hafif şiddetli bir genetik form tanımlanmıştır (4). Farklı klinik şiddetlerde bildirilen birçok olgu ile hastalığın klinik olarak geniş bir spektrumu olduğu gösterilmiştir. Dubowitz, 1964 yılında, bebeklik döneminde başlayan, Werdnig ve Hoffmann tarafından tanımlanan klinik formdan daha uzun sağ kalımı olan yavaş ilerleyici 12 olguluk bir seri sunmuştur (5). Bu seri, yavaş ilerleyici "intermediate" formun ilk sistematik tanımıdır.

SMA hastalığıyla ilgili diğer önemli dönüm noktası ise 1995 yılında 5. kromozom üzerinde tanımlanan genidir (6). Bundan beş yıl sonra hafiften şiddetliye üç farklı fenotip olarak tanımlanan hastalığın genetik olarak 3 farklı hastalık olmadığı, SMN1 genindeki allelik değişik mutasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). Bu açıklama otuz yıldan uzun süredir devam eden SMA sınıflandırması ile ilgili daha büyük tartışmalara neden olmuştur. Bütün bu genetik tanımlamalar sonrasında; Uluslararası Spinal Musküler Atrofi Konsorsiyumu başlangıç yaşı, sağ kalım, hastalık şiddetine dayalı başka bir yaklaşım (şiddetli, orta ve hafif) ve önemli nöromotor gelişimsel basamaklarının (oturma, ayakta durma/yürüme) kazanılma durumunu esas alarak Tip 1, 2 ve 3 şeklinde yeni bir sınıflama önermiştir (8). Bu sınıflama çok yararlı



## 1. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ (SMA)

olsa da her tipte görülebilecek değişik fenotipler göz önünde bulundurulmamıştır. Yıllar içinde değişik sınıflamalar üzerinde durulmuş, her tip için (Tip 1, 2 ve 3) hastalık şiddetinden bağımsız semptomların başlangıç yaşına göre alt gruplar tanımlanmıştır (Tip 1a, Tip 1b, Tip 1c, Tip 3a, Tip 3b). SMN1 gen mutasyon tespitinin yaygınlaşması ile fetal hareketlerde aşırı derecede azalma, kontraktürler ve doğumdan itibaren şiddetli motor ve solunum kaslarında tutulum ile bulgu veren daha nadir fenotipler gösterilerek Tip 0 olarak adlandırılmıştır (9).

SMA tanısı, tedavi ve takibine ilişkin son gelişmelerle birlikte bu sınıflama tartışmalı hale gelmiştir. Yenidoğan taraması ile bebeklerde klinik belirtiler başlamadan tanı konması ve SMA tedavisindeki yeni güncellemeler ile birlikte hastalık sınıflamasında geleneksel kriterlerin kullanılması ile ilgili soru işaretleri oluşmuştur. Doğal seyir çalışmalarında çoğunlukla fonksiyonel sınıflama (oturmayanlar, oturanlar, yürüyenler) kullanılmaktadır (10). SMA sınıflandırması 2.3 no'lu bölümde verilmektedir.

### 1.2. Epidemiyoloji

SMA insidansı 100.000 canlı doğumda 4 ila 10 arasında değişmekte olup pediatrik grup nöromusküler hastalıklardan olan Duchenne Musküler Distrofi'den sonra ikinci sıklıkta görülmektedir. Hastalık nedeni olan SMN1 gen mutasyonlarının taşıyıcı sıklığı 1/47 -1/90 arasındadır (11,12). SMA, bebek ölümlerinin en yaygın monogenik nedenidir (13). Ayrıca, bebek ölümlerinde genetik olarak, kistik fibrozisten sonra da fatalite açısından ikinci sıklıkta olması da önemlidir.



### 1.3. Genetik

*Prof. Dr. Ebru PETEK ARHAN, Doç. Dr. Taha BAHSİ*

SMN1 geni 5q11.2-13.3'de yer almakta olup SMA hastalarında SMN1 geni 7. ve 8. ekzonlarında homozigot delesyonlar görülmektedir (14). SMN genleri 500 kilobazlık (kb) bir alanda yer alan SMN geni 5q11.2-13.3 bölgesine haritalanmıştır (15). SMN proteini, motor nöronlarda mRNA sentezi ve apoptoz inhibisyonunda rol oynamaktadır. SMN geninin, SMN1 ve SMN2 olmak üzere iki kopyası bulunmaktadır. Hastalığa neden olan gen, 1995 yılında tanımlanmış olup SMN1 olarak adlandırılmıştır. Hastaların %95-98'inde SMN1 geni 7. ve 8. ekzonlarda homozigot delesyonlar görülmekte olup, sadece 7. ekzon delesyonu taşıyan hastalar da bulunmaktadır. Dokuz ekzondan oluşan (1, 2a, 2b, 3- 8) SMN1 ve SMN2 genleri birbirlerine %99 oranında özdeştir (16). İki gen arasındaki en önemli farklılık 7. ekzonun 6. pozisyonundaki sitozin nükleotidinin timine (C>T) dönüşümüdür. SMN2 geninde oluşan bu değişim sonucunda kodlanan amino asit 4 değişmemekte, (C>T, F280F) ancak bir post-transkripsiyonel mekanizma olan splicing etkilenmektedir. Splicing doğruluğunu kontrol eden exonic splicing enhancer (ESE) baz dizisi bozularak, değişen oranlarda 7. ekzon atlanmaktadır (23- 25). SMN2 geninden %50-80 oranında 7. ekzonu olmayan SMN proteini (SMN $\Delta$ 7), %20-50 oranında tam uzunluktaki SMN proteini (FL-SMN) sentezlenmektedir. Düşük miktarda sentezlenen tam uzunluktaki SMN proteini, motor nöron kaybını önleyememekte ve nöron aksonlarının kısa kalması sonucu kası uyaramamaktadır. Bu değişiklik, SMN2-derive mRNA'ların çoğundan kesikli, işlevsel olmayan bir SMN proteininin üretilmesine neden olmaktadır. Ayrıca SMN2 mRNA'ların %10-15 ekzon 7 içerir ve fonksiyonel, tam bir SMN proteini üretebilir (17). Bu nedenle, SMA'lı hastalarda fenotipik değişkenlikle ilgili bir mekanizma, SMN1 proteininin kaybının kısmen SMN2 protein sentezi ile kompensasyondur.

Kararsız ve hareketli yapıya sahip olan SMN gen bölgesi, evrimsel süreçte konversiyon veya duplikasyonlara uğrayarak, SMN2 geninin oluşmasını sağlamaktadır. SMN2 geninin hastalık oluşturmadığı ancak hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. SMA Tip 1 hastalarında SMN2 gen kopya sayısı 1-2; SMA Tip 2 hastalarında 2-3; SMA Tip 3 hastalarında 3 ile 6 arasında değişkenlik göstermektedir. Taşıyıcılarda ve sağlıklı bireylerde SMN2 kopya sayısının ise 0 ile 4 arasında değiştiği saptanmıştır (18). SMN2 kopya sayısının artışına bağlı olarak, bu genden sentezlenen tam uzunluktaki SMN 1 proteini de artmakta ve hastalığın klinik şiddeti azalmaktadır (19). Tip 1 hastalarında SMN2 geninden %20 oranında tam uzunlukta protein sentezlenirken, Tip 3 hastalarında %50 oranında tam uzunlukta protein sentezlenmektedir. SMN2'de üç veya daha fazla kopya sayısı olması hafif bir klinik fenotip ile ilişkilidir. Son yıllarda klinik ve genetik olarak heterojen non-5q SMA olguları tanımlanmıştır (20).



### Kaynakça

1. Mesfin, A. Sponseller, P.D., Leet, A.I. Spinal muscular atrophy: manifestations and management. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2012; 20 (6), 393-401
2. Werdnig G. Zwei frühinfantile hereditäre Fälle von progressiver Muskelatrophie unter dem Bilde der Dystrophie, aber auf neurotischer Grundlage. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1891;22( 2): 437 – 480
3. Hoffmann J. Ueber chronische spinale Muskelatrophie im Kindesalter, auf familiärer Basis. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde* 1893;3(6): 427 – 470
4. Kugelberg E, Welander L. Heredofamilial Juvenile muscular Atrophy Simulating muscular Dystrophy. *AMA Archives of Neurol Psychiatry* 1956;75:500-9
5. Dubowitz V. Infantile muscular atrophy a prospective study with particular reference to a slowly progressive variety. *Brain* 1964; 87(4): 707–718
6. Brzustowicz L.M., Lehner T., Castilla L.H., Penchaszadeh G.K., Wilhelmsen K.C., Daniels R., Davies K.E., Leppert M., Ziter F., Wood D., Dubowitz V., Zerres K.. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q1 1.2-13.3. *Nature* 1990; 344(6266): 540 – 541
7. Alan E., H.Emery. Clinical and genetic heterogeneity in spinal muscular atrophy—the multiple allele model. *Neuromuscular Disorders* 1991;1(4): 307-308.
8. Munsat, T.L., Davies, K.E. International SMA consortium meeting. *Neuromuscular Disorders* 1992; 2(5-6) 423-428.
9. V Dubowitz. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol.* 1999;3(2):49-51.
10. Giorgia Coratti PT, Sonia Messina, Simona Lucibello, Maria Carmela Pera et al. Clinical Variability in Spinal Muscular Atrophy Type III. *Ann Neurol* 2020;88:1109–1117
11. M L Mostacciuolo 1, G A Danieli, C Trevisan, E Müller, C Angelini. Epidemiology of spinal muscular atrophies in a sample of the Italian population. *Neuroepidemiology* 1992;11(1):34-8.
12. A Thieme 1, B Mitulla, F Schulze, A W Spiegler. Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thüringen) *Hum Genet* 1993;91(3):295-7.
13. Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(3):743-66.
14. Lefebvre, S., Burglen, L., Reboullet, S., Clermont, O., Burllet, P., Viollet, L. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy determining gene. *Cell* 1995;80 (1):155-165.
15. Daniels, R.J., Thomas, N.H., MacKinnon, R.N., Lehner, T., Ott, J., Flint, T.J. ve diğerleri. Linkage analysis of spinal muscular atrophy. *Genomics*, 1992: 12 (2), 335-339
16. Ogino, S., Wilson, R.B. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2004; 4 (1), 15-29
17. Butchbach ME. Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Biosci* 2016; 3:7.
18. Kim, J., Lee, S.G., Choi, Y.C., Kang, S.W., Lee, J.B., Choi, J.R. et al. Association between survivor motor neuron 2 (SMN2) gene homozygous deletion and sporadic lower motor neuron disease in a Korean population. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2010; 40 (4), 368-374
19. Wirth, B., Garbes, L., Riessland, M. How genetic modifiers influence the phenotype of spinal muscular atrophy and suggest future therapeutic approaches. *Current Opinion in Genetics & Development* 2013, 23 (3), 330-338
20. Peeters K, Chamova T, Jordanova A. Clinical and genetic diversity of SMN1-negative proximal spinal muscular atrophies. *Brain* 2014; 137:2879.



## 2. KLİNİK BULGULAR

### 2.1. Çocukluk Çağı SMA Hastalarında Klinik

Doç. Dr. Ömer BEKTAŞ

SMA, omurilikteki ön boynuz hücrelerinin ve beyin sapındaki motor çekirdeklerin dejenerasyonu ile karakterizedir. Bunun sonucu olarak kaslarda ilerleyici güçsüzlük ve atrofi gelişerek klinik bu patoloji üzerine şekillenir (1). Hastalarda bilişsel fonksiyonlar etkilenmez (2). Bu hastalıklar, önce geleneksel olarak Tip 1, Tip 2 ve Tip 3 olarak sınıflandırılmışken daha sonra başlangıç yaşı ve klinik seyrine bağlı olarak Tip 0 ila 4 arasında sınıflandırılmıştır. SMA Tip 0 (prenatal başlangıçlı) ve SMA tip 1 (infantil başlangıçlı) en yaygın ve şiddetli tiplerdir. SMA Tip 2 ve SMA Tip 3 daha geç bir başlangıç ve daha az şiddetli bir seyir gösterir. SMA Tip 4 (yetişkin başlangıçlı) en hafif klinikle seyreden tiptir. Bu alt tipler prognostik ve terapötik hususlar için klinik olarak faydalı olsa da, SMA fenotiplerinin ayrıca bir ayrımı olmaksızın bir şiddet spektrumunu kapsadığı açıktır (3). SMA'daki hastalık şiddeti genellikle normal popülasyonda değişen SMN2 kopya sayısı ile ters orantılıdır.

Tüm SMA formlarında, alt ekstremitelerde üst ekstremitelere göre daha belirgin olan yaygın, simetrik proksimal kas güçsüzlüğü bulunmaktadır. Derin tendon refleksleri alınamaz veya belirgin olarak azalmıştır (4). Ayrıca SMA, özellikle SMA Tip 0 ve Tip 1 başta olmak üzere ilerleyici solunum yetmezliği ile ilişkilidir (4). Daha seyrek olarak, SMA'lı çocuklarda uyku bozuklukları ortaya çıkabilir (5) ve SMA Tip 0'a konjenital kalp kusurları eşlik edebilir (6). SMA Tip 1, 2 ve 3'te nadiren kalp ritmi anormallikleri bildirilmiş olsa da (7), bunlar tesadüfi ilişkiler de olabilir.

#### 2.1.1. SMA Tipleri

**SMA Tip 0:** SMA'nın doğum öncesi başlangıçlı olan formudur. Doğumda, SMA Tip 0 olan bebeklerde, sıklıkla arefleksi, fasyal diplejisi ve konjenital kalp defektleri ile birlikte şiddetli kas güçsüzlüğü ve hipotoni vardır (1,3,6). Artrogripoz (çoklu eklem kontraktürleri) mevcut olabilir. Hiçbir motor kilometre gelişim basamağını kazanamazlar. Ölüm, altı aylıkken ve özellikle de bir aylıkken solunum yetmezliğinden meydana gelir. Yenidoğan başlangıçlı SMA'sı olan bebekler, polihidramnios, intrauterin büyüme geriliği, çoklu eklem kontraktürleri ile iskelet anormallikleri ve pulmoner hipoplazi dâhil olmak üzere fetal hipokinezi deformasyon dizisi belirtileri ile ortaya çıkabilir (3,6).

**SMA Tip 1:** SMA Tip 1 hastaları genellikle SMN2 geninin iki veya üç kopyasına sahiptir (8). SMA Tip 1, infantil SMA veya Werdnig-Hoffmann hastalığı olarak da bilinir. Klinik bulgular, tipik olarak doğumdan sonra ilk 6 ayda ortaya çıkar (4). Etkilenen bebekler semptomların başlamasından önce normal gö-



## 2. KLİNİK BULGULAR

rünebilir, ancak kısa süre sonra şiddetli, simetrik gevşeklik (flask) geliştirir ve asla desteksiz oturamazlar. Üst kraniyal sinirler çoğunlukla korunduğu için, SMA Tip 1 hastalarında genellikle canlı bir yüz ifadesi, çatık kaş ve normal göz hareketleri vardır. Bununla birlikte, bulbar kasların zayıflığı, zayıf bir ağlamaya, zayıf emme ve yutma reflekslerine, salya birikmesine, dil fasikülasyonlarına, aspirasyon ve gelişme geriliği riskinde artışa neden olmaktadır (8). Solunum kas zayıflığı ilerleyici solunum yetmezliğine yol açar. İnterkostal kaslar tipik olarak diyaframdan daha fazla etkilenir, bu da paradoksal solunumla (inspirasyonda göğüs kafesinin içe ve karın duvarının dışa doğru hareket etmesi) karakteristik çan şeklinde göğüs deformitesinin gelişmesine neden olur. Şiddetli alt ekstremitte hipotonisi, hasta yatağa uzandığında genellikle "kurbağa pozisyonu" olarak adlandırılan muayene bulgusuna neden olur. SMA Tip 1'de kalp kası genellikle etkilenmez. Eğer bu çocuklar herhangi bir tedavi almazlarsa %75'i 13.5 ayda respiratöre bağlanır (9, 10). Semptomlar hızla ilerler ve bebeklerin çoğu iki yaşından önce solunum yetmezliğinden ölür (8-10). Bununla birlikte, uzun süreli hayatta kalanlar da bildirilmiştir (11,12). Bu belki de kısmen, kronik solunum yetmezliğinin bakımındaki gelişmelere ve daha agresif destekleyici bakıma bağlıdır.

**SMA Tip 2:** SMA Tip 2'li hastalarda genellikle SMN2'nin üç kopyası bulunmaktadır (8,14). SMA Tip 2, genellikle 3 ila 15 aylıkken ortaya çıkmakta, vakaların yaklaşık yüzde 20'sini oluşturmakta ve Tip 1'den daha iyi seyretmektedir (1,3,4,12,13). Desteksiz oturma bir süreden sonra kazanılır, ancak gecikebilir. Bağımsız ayakta durma ve yürüme hiçbir zaman sağlanamaz. Kas güçsüzlüğü ağırlıklı olarak proksimal olup bacakları kollardan daha fazla etkilemektedir. Yaygın özellikler arasında yüz ve göz kaslarının korunması, fasikülasyonlarla birlikte dil atrofisi, arefleksi, distalleri etkileyen ince tremor benzeri bir miyoklonus (minipolimiyo-klonus) formu, disfaji ve solunum yetmezliği yer alır. Kas güçsüzlüğü, etkilenen hemen hemen tüm bireylerde ilerleyici skolyoza yol açmaktadır. Solunum kas güçsüzlüğü ve skolyoz kombinasyonu, restriktif akciğer hastalığına neden olabilir. Bazıları eklem kontraktürleri ve mandibula ankilozu geliştirir. Bağımsız oturma yeteneği genellikle yirmili yaşlarda kaybolur. Yaşam beklentisi değişkendir. Geniş kapsamlı bir yayında SMA Tip 2'li bireylerin yaklaşık üçte ikisinin 25 yaşında hayatta olduğu saptanmıştır (12).

**SMA Tip 3:** SMA Tip 3 olan hastalarda genellikle üç veya dört SMN2 kopyası bulunmaktadır (8). SMA Tip 3 (juvenil form; Kugelberg-Welander hastalığı) vakaların yaklaşık yüzde 30'unu oluşturmaktadır (1,3,4). Başlangıç genellikle 18 ay ile yetişkinlik arasında ortaya çıkmakta, etkilenen bireyler bağımsız ambulasyona ulaşmaktadır. Başlangıç semptomları sık düşme ve merdiven çıkmada güçlük gibi proksimal kas güçsüzlüğünün sonucudur. Bacaklar kollardan daha fazla etkilenir. Birçok hasta zamanla ve kas güçsüzlüğünün ilerlemesiyle bağımsız olarak ayakta durma veya yürüme yeteneğini kaybeder ve tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir (14). Ambülasyonu devam eden hastalarda ayak deformitesi gelişebilir. Bununla birlikte, çoğu hastada skolyoz veya solunum kaslarında güçsüzlük geliştirmez. SMA Tip 3, normal bir yaşam süresi ile ilişkilidir (12,15).



### 2.1.2. SMA'nın Potansiyel Komplikasyonları

Yalnızca destekleyici tedavi alan SMA hastalarında büyüme geriliği, restriktif akciğer hastalığı, skolyoz, eklem kontraktürleri ve uyku bozuklukları ile birlikte yetersiz kilo alımı sık görülen komplikasyonlardır. Şu anda, erken ve/veya presemptomatik hedefe yönelik tedavi alan kişilerde uzun vadeli hangi komplikasyonların ortaya çıkabileceği bilinmemektedir (4).

#### 2.1.2.1. Beslenme/Gastrointestinal

Bulbar disfonksiyon, SMA Tip 1'li bireylerde evrenseldir. Bulbar disfonksiyon, sonunda SMA Tip 2'li kişiler için ciddi bir problem haline gelir. SMA Tip 3'lü kişiler için hastalığın seyrinin çok ileri safhalarında görülmektedir (4). Gastrointestinal sorunlar arasında kabızlık, gecikmiş mide boşalması ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden aspirasyonla birlikte gastroözofageal reflü görülebilir. Büyüme geriliği, gerektiğinde gastrotomi tüpü yerleştirilerek kontrol altına alınabilir. SMA Tip 2 ve 3'e sahip ambülasyonu olmayan bireyler obezite geliştirme riski altındadır (18).

#### 2.1.2.2. Solunum

Destekleyici bakımla tedavi edilen SMA Tip 1 ve 2'li (ve daha nadiren Tip 3'lü) çocuklarda, zayıf solunum kasları, azalmış akciğer kompliyansı ve pulmoner fonksiyonel kapasitede anlamlı azalma mevcuttur (19). SMA Tip 1 ve 2'de en sık ölüm nedeni solunum yetmezliğidir. Azalan solunum fonksiyonu, alt solunum yolu salgılarının yetersiz temizlenmesi, uyku sırasında hipoventilasyon ve tekrarlayan pnömoni ile öksürük oluşturmama sık görülen komplikasyonlardır (4).

#### 2.1.2.3. Ortopedik

Skolyoz, kalça çıkığı ve eklem kontraktürleri SMA'lı bireylerde sık görülen komplikasyonlardır. Skolyoz, SMA Tip 2'li hastaların büyük bir kısmında ve SMA Tip 3'lü hastaların yarısında önemli bir sorundur. Yalnızca destekleyici bakım ile etkilenen çocukların yaklaşık %50'sinde (özellikle ambulatuar olmayanlar) on yaşından önce 50 dereceden fazla (ameliyat gerektiren) omurga eğrilikleri gelişir; daha sonra hastalık seyrinde, ambulatuar olmayan bireylerde torasik kifoz gelişebilir (18). Progresif skolyoz akciğer fonksiyonunu bozar ve şiddetli ise kalp debisinin azalmasına neden olabilir (19).

#### 2.1.2.4. Metabolik

SMA'nın açıklanamayan potansiyel bir komplikasyonu dikarboksilik asidüri ile şiddetli metabolik asidoz ve araya giren hastalık veya uzun süreli açlık dönemlerinde düşük serum karnitin konsantrasyonlarıdır (20). Bu metabolik anormalliklerin SMA'daki altta yatan kusura birincil mi yoksa ikincil olarak mı geliştiği bilinmemektedir. Bu metabolik düzensizliklerin etiyolojisi bilinmemekle birlikte, bir yayında anormal glukoz metabolizmasının rol oynayabileceği öne sürülmüştür (4).





### Kaynakça

1. Kolb SJ, Kissel JT. *Spinal Muscular Atrophy*. *Neurol Clin* 2015; 33:831.
2. von Gontard A, Zerres K, Backes M, et al. *Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy*. *Neuromuscul Disord* 2002; 12:130.
3. Prior TW, Leach ME, Finanger E. *Spinal Muscular Atrophy*. 2000 Feb 24 [updated 2020 Dec 3]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
4. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. *Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era*. *Muscle Nerve* 2015; 51:157.
5. Pera MC, Romeo DM, Graziano A, et al. *Sleep disorders in spinal muscular atrophy*. *Sleep Med* 2017; 30:160.
6. Rudnik-Schöneborn S, Heller R, Berg C, et al. *Congenital heart disease is a feature of severe infantile spinal muscular atrophy*. *J Med Genet* 2008; 45:635.
7. Takahashi N, Shimada T, Ishibashi Y, et al. *Cardiac involvement in Kugelberg-Welander disease: a case report and review*. *Am J Med Sci* 2006; 332:354.
8. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krossschell K, et al. *Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy*. *Ann Neurol*. 2017 Dec;82(6):883-891.
9. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. *Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials*. *Neurology*. 2014 Aug 26;83(9):810-7.
10. Finkel RS. *Electrophysiological and motor function scale association in a pre-symptomatic infant with spinal muscular atrophy type I*. *Neuromuscul Disord*. 2013 Feb;23(2):112-5.
11. Chung BH, Wong VC, Ip P. *Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status*. *Pediatrics* 2004; 114:e548.
12. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. *Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications*. *Arch Neurol* 1995; 52:518.
13. Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, et al. *Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3*. *Neurology* 2012; 79:1889.
14. Coratti G, Messina S, Lucibello S, et al. *Clinical Variability in Spinal Muscular Atrophy Type III*. *Ann Neurol* 2020; 88:1109.
15. Wijngaarde CA, Stam M, Otto LAM, et al. *Population-based analysis of survival in spinal muscular atrophy*. *Neurology* 2020; 94:e1634.
16. Piepers S, van den Berg LH, Brugman F, et al. *A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4*. *J Neurol* 2008; 255:1400.
17. Brahe C, Servidei S, Zappata S, et al. *Genetic homogeneity between childhood-onset and adult-onset autosomal recessive spinal muscular atrophy*. *Lancet* 1995; 346:741.
18. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. *Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part I: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care*. *Neuromuscul Disord*. 2018;28:103–15.
19. Chng SY, Wong YQ, Hui JH, Wong HK, Ong HT, Goh DY. *Pulmonary function and scoliosis in children with spinal muscular atrophy types II and III*. *J Paediatr Child Health*. 2003;39:673–6.
20. Kelley RI, Sladky JT. *Dicarboxylic aciduria in an infant with spinal muscular atrophy*. *Ann Neurol*. 1986;20:734– 6.



### 2.2. Erişkin Başlangıçlı SMA (SMA Tip 4)

*Prof. Dr. Kayıhan ULUÇ*

SMA, bebeklik ve çocukluk çağında başlayan bir hastalık olarak görülse de ilk yapılan çalışmalarda bile erişkin hastaların varlığı dikkati çekmiştir (1). Erişkin başlangıçlı hastaların SMA'nın başka bir formunu oluşturduğu ilk olarak 1970 yılında bildirilmiştir (2). SMN1-bağlantılı SMA'lar içinde hastalığa ait belirti ve bulguları 18 yaşından sonra başlayan hastalar SMA Tip 4 olarak kabul edilmiştir. Hastalık genellikle 30 yaşından sonra başlamaktadır. Prevalansı yaklaşık 1/300.000'dir (3). Tüm SMN1-bağlantılı SMA tipleri içinde en nadir görülen (%2-5) bu SMA tipinin tipik özellikleri diğerlerine kıyasla hafif seyretmesi ve yavaş ilerleyici olmasıdır (4). Yavaş ilerlemesinin nedenlerinden biri bu tipte SMN2 kopya sayısının yüksek (4-8 arasında) olmasıdır (5). SMA Tip 4 ağırlıklı olarak proksimal kavşak tipi kuvvetsizlik ve atrofi yapmaktadır. En sık görülen başlangıç belirtileri uyluk ve bacak kaslarında simetrik güçsüzlüğe bağlı çömelip kalkmada zorlanma ile hiperlordotik, "ördekvari" yürüyüştür. Özellikle kuadriseps femoris kas tutulumu belirgindir. Hastalar sağlıklı günlerine kıyasla yavaşladıklarını, uzun mesafe yürüyemediklerini ve yorgun hissettiklerini belirtmektedir. Hastaların %75'inde fasikülasyon görülür. Kas krampları görülse de önde gelen bulgu değildir. Zaman içinde kollarda ve ellerde de benzer kuvvetsizlikler ve atrofiler görülebilir. Kol kaslarının etkilenmesine bağlı kolları yukarı kaldırmada güçlük (örneğin yüz-saç yıkamada zorlanma) görülür. Bulbar bulgular, skolyoz veya solunum kas kuvvetsizliği nadirdir. Duyusal tutuluş beklenmez. Çoğu hasta yaşamı boyunca yardımsız yürüme yetisini devam ettirebilse de bazı hastalar yürümek için desteğe ihtiyaç duymakta, bazıları ise tekerlekli sandalye kullanmak zorunda kalmaktadır.

Belirti ve bulguları erişkin yaşta başlayan hastalarda, diğer olası hastalıklar ekarte edilmeye çalışılacağından, SMA Tip 4 hastalarının diğer SMA formlarına göre tanı alma süresi daha uzundur. Öncelikle ayrıntılı bir hikaye alınmalı, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri gözden geçirilmeli ve dikkatli bir nörolojik muayene yapılmalıdır. Proksimal kavşak tipi kuvvetsizlik yapan amiyotrofik lateral skleroz gibi diğer motor nöron hastalıkları, miyastenia gravis gibi kas-sinir kavşağı hastalıkları ve miyopatilerin dışlanması için biyokimyasal, elektrofizyolojik ve genetik incelemeler yapılmalıdır. Kas biyopsisine artık ihtiyaç bulunmamaktadır. SMA Tip 4 hastalarında CK seviyesi normal veya hafif yüksektir. Sinir iletim çalışmalarında duyu potansiyelleri korunurken, motor sinir iletim çalışmaları normaldir veya motor sinir amplitüdlerinde düşüklük gözlenir. İğne Elektromyografi (EMG) incelemesinde akut ve kronik denervasyon bulguları tipiktir. SMA Tip 4'ün kesin tanısı SMN1 genindeki homozigot delesyonun saptanılması ile konur. Delesyon saptanılmayan durumlarda genin farklı bölümlerinde nokta mutasyonları araştırılır.



### Kaynakça

1. Pearn JH, Hudgson P, Walton JN. A clinical and genetic study of spinal muscular atrophy of adult onset: the autosomal recessive form as a discrete disease entity. *Brain* 1978;101,591-606
2. Mapelli C, Ramelli E. Familial progressive spinal amyotrophy with limb root distribution and onset in adult life (neurogenic pseudomyopathy of Wohlfart-Kugelberg-Welander). In: *Muscle Diseases, International Congress Series No. 199*. Edited by J. N. Walton, N. Canal and G. Scarlato. Amsterdam: Excerpta Medica, 1970, pp. 551-554
3. Spinal muscular atrophy type 4. Genetic and Rare Disease Information Center. Accessed May 27, 2021.
4. Morales RJ, Pageot N, Taieb T, Camu W. Adult-onset spinal muscular atrophy: An update. *Rev Neurol (Paris)* 2017;173:308-319.
5. Butchbach MER. Copy number variations in the survival motor neuron genes: implications for spinal muscular atrophy and other neurodegenerative diseases. *Front Mol Biosci*. 2016;3:7. doi:10.3389/fmolb.2016.00007. eCollection 2016



## 2. KLİNİK BULGULAR

### 2.3. SMA Sınıflandırması

SMA düşünülen her hastada sınıflama/ayına/yaşına uygun motor fonksiyon yeteneklerinin değerlendirilmesi ile yapılmalıdır. Böylelikle hastalığa erken tanı konularak mümkün olan en erken dönemde tedavi alınması sağlanabilir (1-3).

**Tablo 2.1. Spinal Musküler Atrofi Sınıflandırması**

SMA Tipi	Başlangıç Yaşı	Motor Fonksiyon Değerlendirme	SMN Kopya sayısı
Tip 0	Yenidoğan		1
Tip 1	İlk 6 ay	Baş kontrolü yok. Yardımsız oturma yok.	2
Tip 2	3. ila 15. ay	Desteksiz oturabilir. Yürüyemez.	3
Tip 3	18 aydan sonra	Yardımsız yürüyebilir.	3-4
Tip 4	20'li-30'lu yaşlar	Yürür.	4 ve daha fazla



### Kaynakça

1. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51(2):157.
2. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011, 6:71.
3. Farooq FT, Holcik M, MacKenzie A. Spinal muscular atrophy: classification, diagnosis, background, molecular mechanism and development of therapeutics, In: Uday Kishore (ed). *Neurodegenerative Disease: Intech*, 2013.



### 2.4. Spinal Musküler Atrofideki Diğer Sistem Bulguları

*Prof. Dr. Kürşat Bora ÇARMAN, Doç. Dr. Nesrin CEYLAN*

SMN proteini bütün hücrelerde ifade edilmesine rağmen SMA'nın saf bir motor nöron hastalığı olduğu kabul edilir. Ancak çalışmalar SMN proteininin yeni fonksiyonlarını ortaya koymuştur. Özellikle tek SMN2 kopyasının olduğu ağır SMA hastalarında miyokard, pankreas gibi bazı organların etkilenebileceği ve epilepsi, kalp yetmezliği, kardiyak malformasyonlar veya diyabet gibi çeşitli klinik tabloların hastalığa eşlik edebileceği düşünülmektedir. Optik atrofi ve oftalmoparezi nadir de olsa bildirilmiştir. SMA'da görülebilen çoklu organ tutulumları Tablo 2.2.'de sunulmuştur.

**Tablo 2.2. Spinal Musküler Atrofiye Çoklu Organ Etkilenimi**

Etkilenen Organlar	Mekanizmalar ve Hastalıklar
İskelet Kası	Gecikmiş olgunlaşma ve asetilkolin reseptörlerinin bozulmuş ifadesi Mitokondriyal disfonksiyon Düzensiz kas büyümesi ve farklılaşması
Kalp	Konjenital kalp defektleri Dilate kardiomyopati Kardiyak gelişim için gerekli protein (Survivin) eksikliği
Otonom sinir sistemi	Semptomatik bradikardi Ortostatik intolerans Soğuk intoleransı Anormal vazodilatasyon
Vasküler	Mikrovasküler yaralanma Endotelial progenitor hücrelerin sayısının azalması Yetersiz vasküler tamir
Gastrointestinal	Beslenme intoleransı ve zayıf motilite Anormal ince barsak villusları
Karaciğer	Yağlı karaciğer Dislipidemi IGF-1 disregülasyonu
Pankreas	Pankreas adacık hücrelerinde insülin üretiminde azalma Glikoz intoleransı
Kemikler ve bağ doku	Osteopeni Eklem hiperomotilitesi Eklem ağrısı Abdominal herniler Yara iyileşmesinin yavaşlaması Travmatik kırıklar
Böbrek	Proteinüri Renal tübüler disfonksiyon Nefrokalsinozis Meduller fibroz
Dalak ve immün disfonksiyon	Karaciğerde akut faz cevabı Bağırsak bakteri translokasyonu

*Kaynak: C.J.J. Yeo, B.T. Darras / Pediatric Neurology 109 (2020) 12e19, (26).*



## 2. KLİNİK BULGULAR

SMA'lı hastaların doku ve organlarındaki işlev bozukluğu, SMN düzeylerinin en düşük olduğu SMA Tip 1'de en belirgindir. SMA Tip 1 hastaları, SMN kurtarıcı tedaviler nedeniyle artık daha uzun yaşamaktadır. Bu nedenle, merkezi sinir sistemine yönelik tedavi alan hastalarda periferik doku ve organların bozulmuş işlevi önemli komorbiditeler şeklinde ortaya çıkabilmektedir.

SMA, spinal kord ön boynuz hücrelerinin ve nadiren beyin sapı motor nükleuslarının tutulduğu nöromusküler hastalıklar grubu içinde yer almaktadır. Progresif bir hastalık olduğundan hızlı tanı konması önemlidir. Açıklanamayan kas güçsüzlüğü veya hipotonisi olan tüm bebeklerde SMA'dan şüphelenilmelidir (1). SMA'nın karakteristik klinik belirtilerinden motor güçsüzlük, motor beceri kaybı yanısıra; alt motor nöron bulguları olan proksimal kas güçsüzlüğü, hiporefleksi, hipotoni, parezi, arefleksi ve dilde fasikülasyon gösteren çocuklar alt motor nöron hastalıkları açısından değerlendirilmelidir, çünkü bu klinik belirtiler diğer nöropatolojilerde de görülebilir (12,22).

Güçsüzlük genellikle simetriktir ve distalden daha çok proksimaldedir; genellikle alt ekstremiteler, üst ekstremitelerden daha fazla etkilenirler (1,4,10,12). Hastalık doğumdan yetişkinliğe kadar olan herhangi bir dönemde başlayabilmektedir. Hastalığın temelde 5 tipi bulunmaktadır. Ancak tüm tiplerde alt beyin sapı motor nükleusları ve omurilikteki alt motor nöronların progresif hasarı nedeniyle çeşitli motor gelişim kusurları, hafif eklem deformasyonları ve kontraktürler, skolyoz, solunum yetmezliği, derin tendon reflekslerinde kayıp, dilde fasikülasyonlar ve çift taraflı göz ya da yüz felci görülebilmektedir. Emme veya yutma güclüğü gelişen bebeklerde ise prognoz kötüdür. Solunum fonksiyonlarında bozulma hastalığın prognozunda önemli etkidir (1).



## 3. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİDE TANI VE AYIRICI TANI

### 3.1. Tanı

Öykü ve fizik muayene bulguları neticesinde SMA şüphesi olan bir olguda ilk yapılması gereken tanı testi Telomerik SMN geninde (SMN1) ekzon 7'nin homozigot delesyonlarının belirlenmesidir. SMA'da en yaygın mutasyon, ekzon 7 delesyonudur, ancak nokta mutasyonları da bildirilmiştir. Bu testin duyarlılığı %95, özgüllüğü %100'e yakındır. İntragenik mutasyonların saptanması bu testle mümkün olmadığından sadece tek SMN1 geninde delesyon olduğu durumlarda klinik tanı doğrulanmamakta ancak desteklenmektedir. Bu nedenle, klinik belirtiler SMA için tipikse ve yalnızca tek bir delesyon belirlenmişse, bir nokta mutasyonu aramak için SMN1'in dizilimi yapılmalıdır. Eğer delesyon analizi negatif bulunursa elektromiyografi yapılmalıdır; bu tetkik motor nöron hastalığını desteklerse diğer SMN mutasyonları çalışılmalıdır. Realtime PCR veya MLPA teknikleri ile hızlı ve güvenilir bir şekilde SMN1 kopya sayısı belirlenebilir. Ülkemizde mevcut yenidoğan tarama programı çerçevesinde MLPA yöntemiyle SMN1 kopya sayısı belirlendikten sonra klinisyenlere sonuç bildirilmektedir. Bu aşamada klinisyenlerce gerekli klinik değerlendirmeler yapıldıktan sonra tanıya gidilmelidir. Gerekli görülmesi durumunda tıbbi genetik uzmanları ile iş birliği sürdürülerek yeni örnek ile genetik test tekrarı tedavi ekibinin insiyatifindedir. Ayrıca SMA'lı hastalarda serum kreatin kinaz seviyelerinde 2- 4 kat artış görülmekte, ancak bu artış normalin 10 katından fazla düzeye çıkmamaktadır. Rutinde SMA prenatal tanısı uygulanmamakta ancak her iki ebeveynin de taşıyıcı olduğu durumlarda hastalık riski %25 olan fetuslarda amniyosentez veya CVS (Koryon Villus Biyopsisi) ile alınan fetal DNA'nın analizi gerçekleştirilebilmektedir (1,4,6).

### 3.2. Ayırıcı Tanı

SMA'nın ayırıcı tanısı başlangıç yaşına göre değişir. SMA ağır formunun ayırıcı tanısında süt çocukluğundaki periferik tipte hipotoninin diğer nedenleri göz önünde bulundurulmalıdır. SMA Tip 2 ayırıcı tanısında da kas hastalıkları; distrofiler, konjenital veya metabolik miyopatiler, periferik nöropatiler, nöromusküler kavşak hastalıkları (konjenital ve otoimmün miyasteni, infantil botulizm) ve diğer motor nöron hastalıkları (non-5qSMA, geç başlangıçlı heksosaminidaz eksikliği) düşünülmelidir (1,4).

**Doğum öncesi-ilk altı ay:** Doğum öncesi ve neonatal SMA (Tip 0 ve 1) için ayırıcı tanı, bebeklerde hipotoni görülmesinin diğer nedenlerini içerir (12). Yenidoğanlarda çok sayıda nöromusküler durum ortaya çıkabilir. Doğum öncesi ve ilk 6 ayda SMA ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 3.1.'de özetlenmiştir.





### 3. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİDE TANI VE AYIRICI TANI

**Tablo 3.1. Yenidoğanlarda Görülen Nöromusküler Hastalıklar**

Motor nöron hastalıkları	Musküler distrofiler
Akut infantil spinal musküler atrofi	Distrofinopatiler (Duchenne ve Becker musküler distrofi)
Travmatik miyelopati	Konjenital Musküler distrofinin klasik formları
Hipoksik iskemik miyelopati	Merozin yetersizliği olanlar
Artrogripozis multipleks konjenita	Merozin yetersizliği olmayanlar
Konjenital motor veya sensorial (duyusal) nöropatiler	Konjenital Musküler Distrofi-Merkezi sinir sistemi anormallığı olan distroglikonapati
Charcot-Marie-Tooth hastalığı	Walker-Warburg hastalığı
Konjenital hipomiyelinizan nöropati	Kas-göz-beyin hastalığı
Dejerine-Sottas hastalığı	Fukuyama hastalığı
Hereditör sensorial (duyusal) ve otonomik nöropati	Serebellar atrofi/hipoplazili konjenital musküler distrofi
Nöromusküler kavşak hastalıkları	Oksipital agiria'lı konjenital musküler distrofi
Geçici kazanılmış neonatal miyastenia	Erken infantil fasioskapulohumeral distrofi
Konjenital miyastenia	Konjenital miyotonik distrofi
Magnezyum toksisitesi	Metabolik Hastalıklar
Aminoglikozid toksisitesi	Konjenital glikozilasyon bozuklukları
İnfanıl botulizm	Kreatin metabolizma bozuklukları
Konjenital miyopatiler	Glikojen metabolizma bozuklukları
Nemaline miyopatisi	Asit maltaz eksikliği
Santral kor (core) hastalığı	Şiddetli neonatal fosfofruktokinaz eksikliği
Multiminikor hastalığı	Şiddetli neonatal fosforilaz eksikliği
Sentronükleer (myotubular) miyopatiler	Debrancher eksikliği
Konjenital fiber tip disproporsiyon miyopatisi	Mitokondriyal miyopatiler
	Sitokrom C oksidaz eksikliği
	Organik asidemiler
	Peroksizomal hastalıklar
	Neonatal adrenolökodistrofi
	Serebrohepatorenal sendrom (Zellweger)
	Primer karnitin eksikliği
	Üre siklüs defektleri

**Tip 1 Solunum Sıkıntısı ile Birlikte Spinal Musküler Atrofi:** Otozomal resesif distal SMA 1 (DSMA1) olarak da bilinen solunum sıkıntısı Tip 1 (SMARD1) ile birlikte SMA, genellikle yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan solunum yetmezliği ve diyafram felci ile karakterizedir. 1-6 ay arasında, intrauterin büyüme geriliği ve erken doğum oldukça sık görülür. Göğüs grafilerinde diyaframın evantrasyonu görülebilir. Klinik bozulma yaşamın ilk iki yılında devam eder, ardından stabilizasyon veya daha az sıklıkla, bir miktar klinik düzelleme meydana gelir. Etkilenen tüm çocuklar mekanik ventilasyona bağımlı kalır ve tam zamanlı bakıma ihtiyaç duyar, bazıları ise günlük yaşam aktivitelerine ve eğitimlerine devam edebilirler (23,24).



### 3. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİDE TANI VE AYIRICI TANI

**X'e Bağlı İnfantil Spinal Musküler Atrofi:** X'e bağlı infantil SMA (XL-SMA veya SMA<sub>X2</sub>), konjenital hipotoni, arefleksi, konjenital kontraktürler ve/veya kırıklar ve ön boynuz hücrelerinin kaybı ile karakterize nadir bir hastalıktır. XL-SMA'daki hastalık seyri, klasik neonatal SMA'nın (SMA Tip 0 ve 1) şiddetli formlarına benzerdir. Bozukluk, ubikuitin aktive edici enzim 1 (UBA1 veya UBE1) genindeki mutasyonlarla ilişkilidir (3,5,9).

**Artrogripozis Multipleks Konjenita:** Çoklu eklem kontraktürleri ile karakterize bir sendromdur. Heterojen bir grup bozuklukla ilişkilidir. Çoğu vaka nörojeniktir; ayrıca bağ dokusunu da ilgilendiren karışık mekanizmalar söz konusudur (2,7,11,25). Nörojenik artrogripoz, nöromusküler bozukluklardan, merkezi sinir sistemi bozukluklarından, genetik sendromlardan ve kromozomal anormalliklerden kaynaklanabilir. Şiddeti değişkendir. Bulbar ve solunum kas fonksiyonları kötü prognozlu bazı olgularda ciddi şekilde etkilenir. Diğerlerinde kas gücü etkilenmez ve korunur. Nörojenik artrogripoz ile sonuçlanan bozukluklar genetik olarak heterojendir. Bazı hastalarda, SMA ile ilişkili gen olan SMN1 delesyonu vardır (3,5,9).

**Diğer Nöromusküler Bozukluklar:** Konjenital miyastenik sendromlar, konjenital miyopatiler ve miyelopatiler, bebeklik döneminde kas zayıflığı ve hipotoni ile ortaya çıkabilir.

- ▶ **Prader-Willi sendromu:** Neonatal hipotoni, Prader-Willi sendromunun ayırt edici özelliklerinden biridir. Derin hipotoni, asfiksiye yol açabilir. Etkilenen bebekler genellikle yetersiz emme de dahil olmak üzere beslenme güçlüğü yaşarlar ve bu da gelişme geriliğine yol açabilir. Diğer yaygın özellikler arasında zayıf bir ağlama ve genital hipoplazi bulunur. Prader-Willi sendromu ile ilişkili hipotoni, ilerleyici bozulmanın meydana geldiği SMA tip 1'in aksine, bebeklik döneminde kademeli olarak iyileşir.
- ▶ **Glikojen depo hastalığı tip II:** Glikojen depo hastalığı tip II'nin (Pompe hastalığı) klasik infantil formu, yaşamın ilk birkaç ayında ortaya çıkan hipertrofik kardiyomiyopati ve şiddetli jeneralize kas hipotonisi ile karakterizedir. Makroglossi, kalp yetmezliğine bağlı hepatomegali de tabloya eşlik edebilir.
- ▶ **Zellweger sendromu:** Zellweger sendromlu yenidoğanlarda karakteristik bir kraniyofasiyal dismorfizm bulunur. Nörolojik anormallikler, hipotoni ve arefleksi, halsizlik, ciddi işitme ve görme bozukluğu, yenidoğan nöbetleri ve gelişimsel gecikmeyi içerir. Hepatomegali de oldukça sık görülür.

**Altı Aydan Sonra:** SMA'nın ara formları (yani, SMA tip 2 ve SMA tip 3) için ayırıcı tanı, miyopatiler, nöromusküler kavşak bozuklukları, inflamatuvar nöropatiler ve diğer motor nöron bozuklukları dahil olmak üzere bir dizi nöromusküler hastalığı içerir (1). Bu hastalıklar Tablo 3.3'de özetlenmiştir.

- ▶ **Duchenne ve Becker musküler distrofisi:** Duchenne musküler distrofisinde klinik güçsüzlük genellikle 2-3 yaş arasında belirginleşir. Etkilenen çocuklar genellikle yürümede gecikme (18 aydan sonra) ile başvururlar ve sıklıkla değişen derecelerde hafif bilişsel bozukluk gösterirler.



### 3. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİDE TANI VE AYIRICI TANI

Kas güçsüzlüğü ekstremitelerde kaslarının proksimalinden başlayıp distale doğru ilerler. Ayrıca kardiyomiopati, iletim anormallikleri, kemik kırıkları ve skolyoz bulunur. Fizik muayenede baldır ve (bazen) kuadriseps kaslarında psödohipertrofi, lomber lordoz, yalpalayarak yürüme, aşıl tendonlarında kısılma ve hiporefleksi/arefleksi bulunur. Serum kreatin kinaz seviyesi tipik olarak çok yüksektir. Becker musküler distrofi, Duchenne'e benzer özelliklere sahiptir, ancak tipik olarak daha geç başlangıç ve daha hafif bir klinik seyir gösterir (1).

- ▶ **Guillain-Barré sendromu (GBS):** Sıklıkla geçirilmiş bir enfeksiyon sonrası miyelin veya periferik sinir aksonuna karşı tetiklenen immün cevap sonucunda gelişir. Sonuç, akut bir polinöropatidir. GBS, sağlıklı bebeklerde ve çocuklarda akut flask paralizinin en yaygın nedenidir (1).
- ▶ **Limb-girdle musküler distrofisi (LGMD):** Heterojen etiyolojileri olan bir dizi bozukluğu içerir. Ağırlıklı olarak proksimal bir güçsüzlüğün hâkim olduğu, kalça ve omuz kuşağı dağılımlı musküler distrofisi olan hastaları tanımlamak için kullanılır. LGMD'deki güçsüzlük omuz kuşağını, pelvik kuşağı veya her ikisini de etkileyebilir. Yüz kaslarındaki güçsüzlük genellikle hafiftir ve bazen hiç yoktur. Zeka genellikle normaldir (1).
- ▶ **Myastenia gravis:** Jeneralize miyasteni gravis, genellikle bulbar, ekstremitelerde ve solunum kaslarında değişken tutulumun olduğu kombine bir güçsüzlük tablosu ortaya çıkar. Hastalar genellikle göz kapağında düşme ve/veya çift görme, daha az sıklıkla da yutma güçlü, lokmaları çevirememesi, çiğneme güçlüğü gibi bulbar semptomlar ile başvurur. Yalnızca proksimal ekstremitelerde güçsüzlüğü görülen hastalar yüzde 5'ten daha azdır. Başlangıç yaşı kadınlarda 2. ve 3. dekatta, erkeklerde ise 6.-7. dekatta sıktır (1).

**Geç Başlangıçlı Heksosaminidaz A Eksikliği:** Heksosaminidaz A eksikliği, GM2 gangliozitin intralizozomal depolanması ile karakterize bir dizi nörodejeneratif bozukluğa neden olur. Akut infantil varyant Tay-Sachs hastalığı olarak bilinir. Juvenil (subakut), kronik ve erişkin başlangıçlı varyantlar ise daha yavaş ilerleyen distoni, serebellar dejenerasyon, motor nöron hastalığı ve/veya psikoza içeren değişken nörolojik fenotipleri kapsar (8).



### 3. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİDE TANI VE AYIRICI TANI

**Spinal Musküler Atrofinin non-5q Formları:** Bir dizi nadir non-5q SMA vardır. Non-5q SMA'lar genetik ve klinik olarak heterojendir (Tablo 3.2.). SMN1-bağlantılı SMA tipleri dışında da erişkin başlangıçlı SMA'lar görülmektedir. Bunlardan biri otozomal dominant geçişli Finkel-tipi SMA'dır (6). Bu hastalıkta vezikül hareketinden sorumlu "VAPB" proteininin missens mutasyonu vardır. Bu mutasyon sonucunda geç başlangıçlı SMA, tipik ALS ve atipik ALS formlarından biri oluşabilir. Geç başlangıçlı SMA formu VAPB mutasyonu olan her 3 hastadan birinde görülmektedir. Bu erişkin başlangıçlı SMA tipi, genellikle 30 yaşından sonra başlar ve çok yavaş ilerler. Klinik özellikleri SMN1-bağlantılı SMA Tip 4'e büyük benzerlik gösterir (14-16).

Erişkin başlangıçlı SMA formları arasında özellikle alt ekstremitayı etkileyen formlar vardır. Bunlardan DYNC1H1 geninde dominant mutasyon ile giden tipte, alt ekstremitelerde kuvvet kaybı, atrofi ve eklem deformiteleri görülür, ancak hastalar desteksiz yürümeye devam edebilirler (17). Bu gen mutasyonu aynı zamanda herediter duyuşal ve motor nöropatiye de neden olabilmektedir. Ağırlıklı olarak alt ekstremita tutulumu ile seyreden diğer bir SMA tipi BICD2 gen mutasyonu ile seyreden ve nadiren erişkin hastaları etkileyen formdur. Bu form da aynı DYNC1H1 gen mutasyonu ile gelişen forma benzer klinik özellikler gösterir. Özellikle alt ekstremita kasları atrofiye uğramış hastalarda sağlam kalan gövde ve üst ekstremita kasları hastalara "vücut geliştiricilere benzer" bir görünüm verir (18).

Erişkin başlangıçlı hastalarda ilgi çekici diğer bir klinik form "distal SMA" olarak isimlendirilir. Bu hastalarda tipik SMA formlarından farklı olarak özellikle distal kaslar etkilenir. Bu tutuluş şekli herediter motor nöropatilere benzerlik göstermektedir. Elektrofizyolojik incelemeler bu iki hastalığın birbirinden ayırt edilmesinde yardımcıdır. Otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağımlı resesif geçiş olabilir. Glisil-tRNA sentetaz (GARS) gen mutasyonları özellikle elin tenar bölgesinde daha belirgin olmak üzere simetrik veya asimetrik, intrinsik el kaslarında kuvvetsizlik, atrofi ve beceriksizlik yaratır (19). Yakın zaman önce KIF5A mutasyonu sonucu yeni bir distal SMA fenotipinin meydana geldiği saptanmıştır. Bu klinik form özellikle 40 yaşından sonra başlamakta ve ön planda alt ekstremita distal kaslarını, sonradan yavaş ilerleyerek daha proksimal alt ekstremita kasları ile üst ekstremita distal kaslarını etkilemektedir. Hastaların yarısı kendi başlarına mobilize olabilmektedir (20).



### 3. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİDE TANI VE AYIRICI TANI

Tablo 3.2. Tip 1-4 Spinal Musküler Atrofinin Ayırıcı Tanısı

Hastalık	Düşünülmeli Gereken SMA Tipi
<b>Spinal Kord Hastalıkları</b>	
- Neoplazmalar	SMA Tip 1, 2, 3
- Diğer miyelopatiler	SMA Tip 1, 2, 3
<b>Diğer Motor Nöron Hastalıkları</b>	
- SMARD1	SMA Tip 1
- Distal üst ekstremitte juvenil musküler atrofi (Hirayama hastalığı)	SMA Tip 3
- Fazio-Londe hastalığı	SMA Tip 3
- Brown-Vialetto-van Laere sendromu	SMA Tip 3
- Diğer non-5q SMA'lar	SMA Tip 1, 2, 3, 4
• Finkel tipi SMA	SMA Tip 4
• Alt ekstremitte hakim tutuluş (DYNC1H1, BICD2)	SMA Tip 4
• Distal SMA (GARS, KIF5A)	SMA Tip 4
- Juvenil ALS	SMA Tip 1, 2, 3
<b>Nöropatiler</b>	
- Konjenital hipomyelinizan veya aksonal nöropatiler	SMA Tip 1, 3
- Herediter motor ve sensörial nöropatiler	SMA Tip 1, 2, 3
- KİDP	SMA Tip 2, 3
<b>Nöromusküler Kavşak Hastalıkları</b>	
- Botulizm	SMA Tip 1
- Konjenital miyastenik sendromlar	SMA Tip 1, 2, 3
- Lambert-Eaton miyastenik sendrom	SMA Tip 3
- Otoimmün miyastenia gravis	SMA Tip 1, 2
<b>Miyopatiler</b>	
- Konjenital miyopatiler	SMA Tip 1, 2, 3
- Konjenital miyotonik distrofi	SMA Tip 1
- Konjenital musküler distrofiler	SMA Tip 1, 2
- Musküler distrofiler (DMD/BMD, LGMD)	SMA Tip 3
- Mitokondrial miyopatiler	SMA Tip 1, 2, 3
- Asit maltaz eksikliği (Pompe hastalığı)	SMA Tip 1, 2, 3
- Diğer metabolik miyopatiler	SMA Tip 1, 2, 3
- İnflamatuvar miyopatiler	SMA Tip 3
- Kanalopatiler	SMA Tip 3



### 3. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİDE TANI VE AYIRICI TANI

Tablo 3.2. Devamı

Hastalık	Düşünülmesi Gereken SMA Tipi
<b>Diğer Hastalıklar</b>	
- Kromozomal anormallikler	SMA Tip 1, 2, 3
- Prader-Willi sendromu	SMA Tip 3
- Santral sinir sistemi anormallikleri	SMA Tip 1, 2, 3
- Hekzosaminidaz A eksikliği	SMA Tip 3, 4
<b>Kısaltmalar:</b>	
<i>ALS: Amyotrofik Lateral Skleroz</i> <i>BMD: Becker Musküler Distrofi</i> <i>KİDP: Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülönöropati</i> <i>DMD: Duchenne Musküler Distrofi</i> <i>LGMD: Limb-Girdle Musküler Distrofi</i> <i>SMARD1: Respiratuvar Distres 1'li Spinal Musküler Atrofi</i> <i>DYNC1H1: Sitoplazmik Dinein 1 Ağır Zincir</i> <i>BICD2: Bikaudal D Kargo Adaptörü 2</i> <i>GARS: Glisil-tRNA Sentetaz</i> <i>KIF5A: Kinesin Ağır Zincir İzofomu 5A</i>	

Kaynak: Markowitz, Singh, Darras, 2012 (21).



## Kaynakça

1. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51(2):157.
2. Banker BQ. Arthrogryposis multiplex congenita: spectrum of pathologic changes. *Hum Pathol* 1986; 17:656.
3. Baumbach-Reardon L, Sacharow S, Ahearn ME. Spinal muscular atrophy, X-linked infantile. *GeneReviews*. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2594/ (Erişim: 20.02.2022).
4. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Nov 2;6:71. doi: 10.1186/1750-1172-6-71.
5. Dressman D, Ahearn ME, Yariz KO, et al. X-linked infantile spinal muscular atrophy: clinical definition and molecular mapping. *Genet Med* 2007; 9:52.
6. Farooq FT, Holcik M, MacKenzie A. Spinal muscular atrophy: classification, diagnosis, background, molecular mechanism and development of therapeutics, In: Uday Kishore (ed). *Neurodegenerative Disease: Intech*, 2013.
7. Gordon N. Arthrogryposis multiplex congenita. *Brain Dev* 1998; 20:507.
8. Kaback MM, Desnick RJ. Hexosaminidase A deficiency. *GeneReviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1218/> (Erişim: 20.02.2022).
9. Kobayashi H, Baumbach L, Matisse TC, et al. A gene for a severe lethal form of X-linked arthrogryposis (X-linked infantile spinal muscular atrophy) maps to human chromosome Xp11.3-q11.2. *Hum Mol Genet* 1995; 4:1213.
10. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol* 2012; 11:443.
11. O'Flaherty P. Arthrogryposis multiplex congenita. *Neonatal Netw* 2001; 20:13.
12. Prior TW, Finanger E. Spinal muscular atrophy. *GeneReviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>
13. [https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-trophy?search=SMA&source=search\\_result&selected\\_title=1~42&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H7](https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-trophy?search=SMA&source=search_result&selected_title=1~42&usage_type=default&display_rank=1#H7). Erişim tarihi: 26.02.2022.
14. Nishimura AL, Mitne-Neto M, Silva HC, Richieri-Costa A, Middleton S, Cascio D, et al. A mutation in the vesicle trafficking protein VAPB causes late-onset spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet* 2004;75:822-31
15. Kosac V, Freitas MR, Prado FM, Nascimento OJ, Bittar C. Familial adult spinal muscular atrophy associated with the VAPB gene: report of 42 cases in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71:788-90.
16. Funke AD, Esser M, Kruttgen A, Weis J, Mitne-Neto M, Lazar M, et al. The p.P56S mutation in the VAPB gene is not due to a single founder: the first European case. *Clin Genet* 2010;77:302-3
17. Scoto M, Rossor AM, Harms MB, Cirak S, Calissano M, Robb S, et al. Novel mutations expand the clinical spectrum of DYNC1H1-associated spinal muscular atrophy. *Neurology* 2015;84:668-79.
18. Oates EC, Rossor AM, Hafezparast M, Gonzalez M, Speziani F, MacArthur DG, et al. Mutations in BICD2 cause dominant congenital spinal muscular atrophy and hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet* 2013;92:965-73.
19. Del Bo R., Locatelli F, Corti S, Scarlato M, Ghezzi S, Prella A, Fagiolari G, Moggio M, Carpo M, Bresolin N, Comi GP. Coexistence of CMT-2D and distal SMA-V phenotypes in an Italian family with a GARS gene mutation. *Neurology* 2006;66:752-754
20. de Fuenmayor-Fernández de la Hoz CP, Hernández-Lain A, Olivé M, Sánchez-Calvín MT, Gonzalo-Martínez JF,



### 3. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİDE TANI VE AYIRICI TANI

- Domínguez-González C. *Adult-onset distal spinal muscular atrophy: a new phenotype associated with KIF5A mutations.* *Brain* 2019;142:e66.
21. Markowitz JA, Singh P, Darras BT. *Spinal muscular atrophy: a clinical and research update.* *Pediatr Neurol* 2012; 46:1-12
22. Baioni MTC, Ambiel CR. *Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects.* *Review J Pediatr (Rio J).* 2010;86(4):261-70. DOI: 10.2223/JPED.1988.
23. Grohmann K, Varon R, Stolz P. *Et al. Infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1).* *Ann Neurol.* 2003, 54(6):719-24. DOI: 10.1002/ana.10755.
24. Eckart M, Guenther UP, Idkowiak J. *Et al. The Natural Course of Infantile Spinal Muscular Atrophy With Respiratory Distress Type 1 (SMARD1).* *Pediatrics* (2012) 129 (1): e148–e156. DOI:10.1542/peds.2011-0544.
25. Chareyre J, Neuraz A, Badina A, *et al. Postnatal Diagnostic Workup in Children With Arthrogryposis: A Series of 82 Patients.* *J Child Neurology.* 2021, 36 (12): 1071-1077. DOI:10.1177/08830738211022972.
26. Yeo CJJ, Darras BT. *Overtuning the Paradigm of Spinal Muscular Atrophy as Just a Motor Neuron Disease.* *Pediatr Neurol.* 2020 Aug;109:12-19. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.003. Epub 2020 Jan 22. PMID: 32409122.





## 4. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ HASTALARININ AŞILANMASI

*Prof. Dr. Kürşat Bora ÇARMAN*

Ulusal aşı programlarında yer alan aşılardan uygulanması aşı ile önlenebilen hastalıklar açısından oldukça önemlidir. Kronik nörolojik hastalığı olan ve özellikle hareket kısıtlılığı mevcut çocuk hastalar enfeksiyonlara daha yatkındır. Morbidite ve mortalitenin önlenmesi için bu çocukların aşılama programına yaşamsal öneme sahiptir. Ancak ülkemizde ve dünyada yapılan araştırmalar kronik nörolojik hastalığı olan çocuklarda aşılama oranlarının düşük olduğunu göstermektedir. Son zamanlarda SMA hastalarının aşılama durumunu inceleyen bir araştırmada SMA hastalarında aşı programına uygun şekilde aşılama oranının %62 olduğu saptanmıştır. Bu araştırmada SMA hastalarında aşı yan etkilerinin sağlıklı çocuklara benzer olduğu tespit edilmiştir. Ebeveynlerdeki aşının hastalık üzerine olumsuz etki yapacağı düşüncesinin, aşılama oranlarının düşük olmasının en önemli nedeni olduğu belirlenmiştir. Başta influenza ve respiratuar sinsityal virüs olmak üzere viral enfeksiyonlar SMA hastalarında hastaneye yatış için önemli risk faktörleridir. Tüm bu noktalar dikkate alındığında SMA hastaları için aşılama tavsiyeleri şu şekildedir;

- ▶ Ulusal aşılama programında yer alan tüm aşı takvimine uyulmalıdır.
- ▶ Hastalığa yönelik alınmakta olan ilaca devam edilmelidir.
- ▶ Her yıl influenza aşısı uygulanmalıdır.
- ▶ Respiratuar sinsityal virüs için immün profilaksi yapılabilir.



## 4. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ HASTALARININ AŞILANMASI

### Kaynakça

1. Dinleyici M, Carman KB, Kilic O, Laciner Gurlevik S, Yarar C, Dinleyici EC. The immunization status of children with chronic neurological disease and serological assessment of vaccine-preventable diseases. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(8):1970-1976.
2. Diallo D, Santal C, Lagrée M, Martinot A, Dubos F. Vaccination coverage of children with chronic diseases is inadequate especially for specifically recommended vaccines. *Acta Paediatr.* 2020;109(12):2677-2684.
3. Qu YJ, Tian YL, Song F, Wang J, Bai JL, Cao YY, Jin YW, Wang H, Cheng MM. [Coverage rate and adverse reactions of National Immunization Program vaccines in children with spinal muscular atrophy: a cross-sectional retrospective cohort study]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2020;58(4):308-313.



# 5. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON

*Dr. Öğr. Üyesi Duygu TÜRKER, Prof. Dr. Evren YAŞAR*

SMA; başlangıç yaşı ve elde edilen maksimum motor fonksiyon temelinde klinik gruplara ayrılan geniş bir fenotip yelpazesi içerir (1). Desteksiz oturamayan çok zayıf bebekler (Tip 1), bağımsız oturmayı başarabilen ama ambule olamayan hastalar (Tip 2), çocukluk çağı (Tip 3) veya erişkin başlangıca kadar (Tip 4) ambule olabilenler şeklinde engellilik düzeyleri değişebilir (2,3).

Motor gelişim basamaklarının tamamlanamaması, kas güçsüzlüğünün kemik ve tendonlar üzerinde olumsuz etkilere yol açarak kemikte gelişim bozukluklarına yol açması, hipotoni ile hastalığın erken döneminde eklem hareket sınırının fizyolojik sınırların ötesine geçmesi ve omurgada skolyoza sebep olması SMA'lı hastalarda fiziksel fonksiyonu etkileyen başlıca unsurlardır (1). Progresif kas güçsüzlüğü, üst solunum yolu kas tonusu ve öksürük gücünün azalması ve sekresyon temizliğinin bozulması ve göğüs duvarı desteğinin zayıflaması ile solunum sisteminin fonksiyonu baskılanır. Solunum (göğüs duvarı ve solunum kasları) kapasitesinin üzerinde bir yüklenme söz konusu olabilir (6,7). Yutma problemleri, özofagial reflü ve beslenme bozuklukları, kranial sinir tutulumları, dilde ve diğer kaslarda fasikülasyonlar görülebilir (1,2,4,8). Kardiyovasküler, gastrointestinal sistem problemlerinin yanı sıra osteopeni ve kırık riski, ağrı, yorgunluk gibi bir dizi problem tabloya eşlik eder. İlerleyici olması sebebiyle fiziksel fonksiyonlar zamanla azalır ve sağlık ile yaşam kalitesi olumsuz olarak etkilenir (1,2,4,8).

SMA'lı hastalarda rehabilitasyonun amacı eklem şekil bozukluklarını önlemek, kası korumak, solunum komplikasyonları ile mücadele etmek, yaşam içindeki rollerini ve sosyal yaşantısını sürdürmesini sağlamaktır. Rehabilitasyonun başarısı “her olguya özel bir program” uygulanması ile mümkündür. SMA'lı hastalarda rehabilitasyon doğası gereği multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. İlk aşama, hastanın mevcut fonksiyonel durumunun değerlendirilmesidir ve üç - altı ayda bir tekrarlanmalıdır (5,9). Düzenli takip, zaman içinde olası değişikliklerin izlenmesine, müdahale gerektiren yönlerin belirlenmesine ve tedaviye etkin yanıt verilmesine olanak sağlayacaktır (9). Rehabilitasyon çalışmaları hastalık sürecini tersine çeviremez. Öte yandan hedefe yönelik egzersizler (germe, kuvvetlendirme, aerobik kondisyon, ayakta durma, fonksiyonel eğitim ve adaptif ekipman/korse uygulaması gibi); kontraktür gelişimi, omurga deformitesi, hareket bozukluğu, ağrı, osteopeni ve kırıklar gibi ikincil durumları geciktirebilir veya önleyebilir (3). Tedavinin türü, sıklığı ve süresi ile ilgili farklı uygulamalar olsa da temelde rehabilitasyon ekibinin (Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon uzman hekimi, Fizyoterapist, İş-uğraşı terapisti, Rehabilitasyon Hemşiresi, Psikolog, Ortotist, Diyetisyen, Sosyal Hizmet uzmanı) düzenli değerlendirmeleri ve konsültasyonlarını içeren anahtar müdahaleler önerilir (9,10). Erken yaşta başlatılan rehabilitasyon süreci, SMA'lı hastalar için daha faydalı olabilir. Beş yaşından önce başlanacak uygulamaların, motor



## 5. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON

kilometre taşlarında gelişimsel kazanımlarının daha yüksek düzeyde olacağı gerçeği ile, özellikle yürüme potansiyeli olan çocuklarda etkinliği daha fazla olabilse de; başlangıç yaşı daha erken ve hastalık şiddeti daha yüksek olan SMA hastaları için rehabilitasyon sıklığı komplikasyonlar açısından önem arz eder (11,12). Yapılan müdahaleler, aktiviteler ve ev egzersiz programları konusunda bakım veren kişilerin eğitimi de bu süreçte anlamlı kazanımlar sağlar (5). Okul çağı çocukları için motor, sosyal ve bilişsel fonksiyonlar dahil olmak üzere gelişimsel kilometre taşlarını daha da geliştirmek amaçlı okul tabanlı rehabilitasyon programları tasarlanabilir (11).

### 5.1. Oturamayan SMA'lı Hasta Grubu

Bulbar ve interkostal kasların etkilenmesine bağlı solunum yetmezliği ve beslenme güçlüğüne neden olan ters çan şeklinde göğüs deformitesi oluşur (5). Dilde fasikülasyonlar görülür. Yüz kasları konjenital başlangıçlı olanlar dışında genelde etkilenmez. Muayene sırasında bebeklerde baş kontrolü olmadığı ve sırtüstü tutulduğunda kurbağa bacağı postürü aldıkları görülür (13,14). SMA Tip 1'li çocuklarda daha çok faringeal evre yutma problemleri gözlenirken, SMA Tip 2 ve 3'lü çocuklarda oral bölgede zayıflık ve koordinasyon bozukluğuna bağlı çiğneme problemleri gözlenmektedir. Postüral kontrol, skolyoz, kalça çıkığı, solunum kaslarının etkilenmesi ile birlikte göğüs deformiteleri, oturma tolerasyonu mutlaka değerlendirilmelidir. Oturamayan SMA'lı hastalarda birincil rehabilitasyon hedefleri; fonksiyonun optimizasyonu, deformitelerin en aza indirilmesi ve çeşitli pozisyonlara toleransın optimize edilmesidir (5,13,14). Mercuri ve arkadaşları tarafından 2018'de yayınlanan konsensus çalışması bu konudaki en son rehber olarak ele alınabilir (9). Buna göre;

#### Pozisyonlama

- ▶ Hareketliliği ve transferleri desteklemek, oluşabilecek kontraktürleri önleyebilmek, bası yaralarının açılmasını önlemek ve enerji tüketimini en aza indirebilmek için gün içinde çocuğa özel pozisyonlamaların yapılması önerilir.
- ▶ Çocuğu uygun yatış pozisyonlarında desteklemek için rulolar, kama yastıklar kullanılabilir.
- ▶ Oturma destekleri, bireye özel olarak tasarlanan oturma ve uyku düzenekleri ve tekerlekli sandalye kullanılması önerilir.

#### Germe

- ▶ Çocuklarda uzun süreli germe için ortez ve atellerin kullanımı, aktif-yardımlı ve pasif germe teknikleri, yüzüstü yatma, ayakta durma sehpaları (standing frame), seri alçılama sıklıkla germe için kullanılan yöntemlerdir.
- ▶ Mevcut fonksiyonu desteklemek ve hareket açıklığını arttırmak için üst ve alt ekstremiteler için ortezler kullanılabilir. Alt ekstremiteleri desteklemek, pozisyonlamak ve uzun süreli germe amacıyla diz immobilizerleri, Ayak Bileği Ortezleri (AFO) ve Diz Ayak Bilek ve Ayak Ortezleri (KAFO)



## 5. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON

kullanılabilir. Üst ekstremitedeki fonksiyonel kullanımın desteklenmesi için el-el bileği splintleri önerilir. Ortezlerin etkili olabilmesi için gün içinde ve gece >60 dk. uygulanması gerekir.

- Postüral stabilizasyon ve fonksiyonu desteklemek için solunum desteği modifikasyonları yapılmış torakal bölge korseleri önerilmekle birlikte, baş kontrolü olmayan ya da yetersiz baş kontrolüne sahip çocuklarda dik pozisyonda oluşabilecek aspirasyonu minimize etmek için sıklıkla boyunluklardan destek alınmalıdır. Manuel germe fizyoterapist tarafından yapılmalı gerektiğinde aile eğitimi verilerek evde yapması (3-5 seans) önerilmelidir.

### Mobilite ve Egzersiz

- Fonksiyon ve aktiviteyi geliştirmek için yardımcı teknoloji ve bireye özel uyarlanabilir ekipmanlar önerilir.
- İletişimi sağlamak/geliştirmek için farklı iletişim yöntemleri ve göz takip cihazları kullanılabilir. Çocuğun gelişim basamaklarının desteklenmesi gereklidir.
- Motor gelişim basamaklarına uygun şekilde maksimum bağımsızlık düzeyinde hareketliğinin sağlanması için aktif katılacağı fonksiyonel aktiviteler ile hareket teşvik edilmelidir.
- Uygun baş ve boyun desteği kullanılarak suyun kaldırma kuvvetinin etkisiyle aktif yardımcı hareketleri yapabilmesi açısından fizyoterapist eşliğinde akuaterapi önerilebilir.

### Solunum Terapisi

- Solunum fizyoterapisti gözetiminde hava yolu temizliğini desteklemek ve ventilasyonu iyileştirmek için hastalık sırasında veya perioperatif dönemlerde ve profilaktik amaçla uygulanması oldukça önemlidir. Manuel teknikler, periferik ve proksimal hava yolu temizleme teknikleri, postüral drenajı desteklemek için perküsyon, vibrasyon ve pozisyonlamayı içerir. Sekresyonların atılması için pozisyonlama ile birlikte çeşitli drenaj yöntemleri ve aspirasyon yöntemleri uygulanmalı ve aileye de eğitim verilmelidir.

### Yutma Rehabilitasyonu

- Oturamayan SMA'lı hastalarda bulbar disfonksiyon problemleri aspirasyon ve akciğer enfeksiyonlarına neden olabileceği için yutma fonksiyonunun değerlendirilmesi hayati önem taşır (5).
- Tanıdan kısa bir süre sonra tam modifiye baryumlu yutma değerlendirme protokolü uygulanması önerilir. İlk test normal ise olası erken beslenme güçlüğü belirtilerini saptamak için hasta yakından izlenir. Masseter kaslarının kontraktürü hastalarda sıklıkla bir yaşına kadar gelişir ve oral beslenme süreçlerini sınırlar.
- SMA Tip 1 hastalarında çiğneme kaslarındaki güçsüzlük, yutma güçlüğü ve solunum problemleri, düşük kalori alımı ve dolayısı ile yetersiz beslenmeye sebep olur. Solunum fonksiyonlarındaki bozukluklarla birlikte artan enerji tüketimi kalori gereksinimlerini artırarak yetersiz beslenme riskini daha da artırabilir.



## 5. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON

- ▶ Yutma rehabilitasyonuna cevap vermeyen veya büyüme geriliği görülen hastalarda proaktif bakım için kısa süreli nazogastrik veya nazojejunal tüp yerleştirilmesi önerilmekle birlikte uzun vadede gastrostomi tüpü tercih edilmektedir.

### 5.2. Oturabilen SMA'lı Hasta Grubu

Bu grupta SMA Tip 2 ve yürüyemeyen SMA Tip 3 hastaları yer alır (9). Bu hastalarda yaşamın ilk aylarında genel hipotoni ve kas güçsüzlüğü vardır. Zamanla eklem kontraktürleri ve mandibüler ankiloz gelişir (14). Yutma rehabilitasyonu kapsamında değerlendirilerek uygun terapi yaklaşımı planlanmalıdır. Beslenme tüpleri bu popülasyonda günlük beslenmeden ziyade ek besin için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu gruptaki hastalar zayıf aksiyel kaslarla sürekli oturdukları için skolyoz gelişir ve interkostal kas güçsüzlüğüne sekonder restriktif akciğer hastalığı görülür. Hastalarda solunum problemleri mortaliteyi belirler. Postüral kontrol, ayak ve göğüs deformiteleri, skolyoz, pelvik obliklik ve kalça çıkığı açısından mutlaka değerlendirilmelidir (15). Oturabilen SMA'lı hastalarda birincil rehabilitasyon hedefleri; kontraktürleri ve skolyozu önlemek, fonksiyon ve hareketliliği sürdürmek veya teşvik etmektir (5,9,14,16). En son uluslararası rehberine göre (9);

#### Pozisyonlama

- ▶ Postür ve fonksiyonu desteklemek için torokolumbosakral ortezler önerilmektedir. Transferlerin güvenliği için boyunluk kullanımı önerilir.
- ▶ Pozisyonlama, ayakta durma ve eğer mümkün ise destekli ambulasyon için statik, dinamik ve fonksiyonel ortezler kullanılır.
- ▶ Destekli ayakta durma pozisyonu; alt ekstremitenin aktif girmesini sağlar, osteoporoz riskini azaltır, vücut fonksiyonlarını düzenler, vertikalizasyonu arttırarak omurga ve gövde düzgünlüğüne katkı sağlaması açısından son derece önemlidir.

#### Germe

- ▶ Çocuklarda uzun süreli germe için ortez ve atellerin kullanımı, aktif-yardımlı ve pasif germe teknikleri, yüzüstü yatma, ayakta durma sehpalari (standing frame), seri açılama sıklıkla germe için kullanılan yöntemlerdir.
- ▶ Üst ve alt ekstremiteler için fonksiyon ve hareket açıklığını arttırmak amacıyla ortezler kullanılır.
- ▶ Hastanın özel ihtiyaçlarına ve rehabilitasyon amaçlarına bağlı olmakla birlikte kontraktür riski taşıyan kalça, diz, ayak bileği, omuz, dirsek, el bileği eklemlerinde eklem hareket açıklığını korumak için fizyoterapist kontrolünde yapılan manuel germeler haftada en az 5-7 kez uygulanmalıdır. Bu çocuklarda germe günlük yaşamlarının bir parçası olmalı bakım verenlerine bu konuda bilgi verilip doğru ve etkin bir şekilde uygulamaları için yönlendirilmeli ve aile eğitimi verilmelidir.
- ▶ Çocuklarda germenin hangi kaslara yapılacağı, miktarı çocuğun özel ihtiyaçlarına, terapi



## 5. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON

hedeflerine ve kas iskelet sisteminin durumuna göre değişkenlik gösterir. Pozisyonlama ve ayakta durma için diz immobilizerleri, ortezler ve destek cihazları kullanılabilir.

- Destekli ayakta durma çalışmaları için ayakta durma sehpaalarında uygun pozisyon verilmeli ve tek seferde kademeli olarak 60 dk. durmalı, en az haftada 3-5 kez kullanılmalıdır.

### Mobilite ve Egzersiz

- Oturabilen tüm SMA'lı çocukların destekleri kendilerine özel olarak tasarlanmış oturma düzenekleri ve tekerlekli sandalyeleri olmalıdır. İki yaşından önce bireysel olarak tasarlanmış tekerlekli sandalye planlaması yapılmalıdır. Üst ekstremitte kas kuvveti daha iyi olan hastalarda mobilite için hafif materyallerden üretilen manuel tekerlekli sandalyeler veya güç destekli tekerlekler kullanılabilir.
- Fonksiyon, kuvvet, hareket açıklığı, endurans, denge, günlük yaşam aktiviteleri, okula, sosyal aktivitelere ve mesleğe katılımın sürdürülmesi ve iyileştirilmesi üzerinde etkisi olabileceğinden, kas aktivasyonunu teşvik eden egzersiz programları ve aktivitelere teşvik edilmelidir.
- Oturabilen SMA'lı bireyler için önerilen egzersizler arasında konsantrik ve eksantrik egzersizler ve dirençsiz aerobik ve genel kondisyon egzersizleri yer alır. Egzersizin fonksiyon, kuvvet, normal eklem hareket (NEH) açıklığı, endurans, günlük yaşam aktivitelerine katılım ve denge üzerinde etkisi vardır. Bunun yanında destekleyici terapi seçenekleri olarak akuaterapi, hippoterapi ve tekerlekli sandalye sporları tavsiye edilir.

### Solunum Terapisi

- Solunum fizyoterapisti gözetiminde hava yolu temizliğini desteklemek ve ventilasyonu iyileştirmek için hastalık sırasında veya perioperatif dönemlerde ve profilaktik amaçla uygulanması oldukça önemlidir. Manuel teknikler, periferik ve proksimal hava yolu temizleme teknikleri, postüral drenajı desteklemek için perküsyon, vibrasyon ve pozisyonlamayı içerir.
- Sekresyonların atılması için pozisyonlama ile birlikte çeşitli drenaj yöntemleri ve aspirasyon yöntemleri uygulanmalı ve aileye de eğitim verilmelidir.

### 5.3. Yürüeyebilen SMA'lı Hasta Grubu

Bu gruptaki hastalar yürüme yeteneği kazanmış ve bu yeteneğini devam ettiren SMA Tip 3 ve Tip 4 hastalarından oluşur (14). Yürüeyebilen SMA'lı hastalarda yutma problemleri daha nadir görülmektedir. Yürüme yeteneğinin kazanılması hastalığın başlangıç yaşı ve desteksiz oturma becerisinin edinildiği aya bağlıdır. Mobilite, zamanlı performans testleri endurans, düşme, fonksiyonel durum, postüral kontrol, skolyoz, kalça çıkığı açısından mutlaka değerlendirilmelidir (15). Yürüeyebilen SMA'lı hastalarda birincil rehabilitasyon hedefleri; fonksiyonu, hareketliliği ve fonksiyonel eklem hareket açıklığını korumak veya geliştirmek, denge ve enduransı geliştirmektir (5,9). Bu kapsamda;



## 5. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON

- ▶ Yürüeyebilen SMA'lı hastalarda germe fonksiyonel hareket açıklığını korumak için çok önemlidir. Genellikle pasif germe ve aktif yardımcı teknikler kullanılmaktadır.
- ▶ Oturmayı desteklemek ve skolyoz gelişimini önlemek amacıyla torasik korselerden fayda görülebilir ancak yürüme kabiliyetini olumsuz etkileyebileceği ve etkili kompensatuar stratejileri sınırlandırabileceğinden yürüme sırasında torasik korse kullanılmaz.
- ▶ Yürüeyebilen SMA'lı hastalar için aerobik ve genel kondisyon egzersizleri fonksiyonel kapasiteyi artırmak için oldukça önemlidir.
- ▶ Yüzme, hafif tempoda yürüyüş, bisiklete binme, yoga, hipoterapi, kürek çekme, eliptik bisiklet gibi aerobik egzersizler hastanın mevcut durumuna göre planlanarak rehabilitasyon programına dahil edilmelidir. Günde en az 30 dk. fiziksel olarak aktif olmaları sağlanmalıdır.
- ▶ Rehabilitasyon programlarının her aşamasında tüm aktivitelere denge ve solunum egzersizleri eklenmelidir.
- ▶ Erken aylarda desteksiz oturabilen hastaların yaklaşık %95'i 18 aylık olduklarında yürüyebilmekteyken; geç oturabilenlerin yaklaşık %50'si yürüyebilir.
- ▶ İşlevsel bağımsızlığı sağlamak için, endurans sınırlı olduğunda hafif manuel tekerlekli sandalyeler veya motorlu tekerlekli sandalyeler önerilebilir.

### 5.4. Ortopedik Müdahale Gerektiren Durumlar

#### Omurga Deformitesi

- ▶ **Oturamayan SMA'lı hastalar:** Sağ kalım oranlarının düşük olması, solunum fonksiyonlarının stabil olmaması ve beslenme problemlerinin olması sebebi ile spinal cerrahi sıklıkla tercih edilmez (5). Pulmoner fonksiyonları bozmamak şartı ile sabit oturmaya izin veren özel tasarlanmış spinal ortezler kullanılabilir (9,17).
- ▶ **Oturabilen SMA'lı hastalar:** SMA Tip 1 ve Tip 2'de erken çocukluk başlangıçlı skolyoz %60-90 insidans ile oldukça yaygın olarak görülmektedir. Çoğu hastada torasik kifoza da değişken derecelerde gelişir. Omurganın inspeksiyonu, rutin klinik muayenenin bir parçası olarak yapılmalıdır. Oturur veya ayakta dururken öne eğilme testinde kifo-skolyozdan şüphelenildiğinde; hasta tarafından bağımsız olarak ulaşılabilir en dik pozisyonda (örneğin bağımsız olarak oturabilen çocukta oturmada, SMA Tip 3' te ayakta durma) hem koronal hem de sagittal planda spinal deformitenin miktarını belirlemek ve ölçmek için omurga grafileri çekilmelidir. Skolyoz >20° SMA Tip 1 ve 2 hastaları için iskelet olgunluğuna kadar her 6 ayda bir ve iskelet olgunlaşmasından sonra yıllık olarak izlenmelidir. Omurga ortezleri ile tedavi özellikle büyümesi önemli ölçüde devam eden bir çocukta genellikle hipotonik gövdeyi desteklemek ve >20° skolyozu tedavi etmek için önerilmektedir (9,18,19). Kullanılacak korse tipi konusunda fikir birliği yoktur; hem sert hem de yumuşak spinal torakolomber ortezler önerilmektedir. Korseleme palyatif bir yaklaşımdır, spinal deformitenin ilerlemesini durduramaz (9,19,20).





## 5. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON

- ▶ **Cerrahi müdahale;** oturma sırasında gövde dengesini korumak, solunum fonksiyonunu kolaylaştırmak ve genel yaşam kalitesini iyileştirmek için düzgünlüğü bozulan toraksı yeniden hizalamak için spinal enstrümantasyon sıklıkla endikedir (20-22). Omurgaya cerrahi olarak müdahale etme kararı esas olarak eğriliğin büyüklüğüne (Ana eğri Cobb açısı  $\geq 50^\circ$ ) ve ilerleme hızına (yılda  $\geq 10^\circ$ ) bağlıdır. Yanı sıra solunum fonksiyonunun azalması, şemsiye kaburga deformitesi, hiperkifo ve fonksiyonel mobilite üzerindeki olumsuz etkiler, pelvik oblisite ve gövde dengesizliği gibi diğer faktörler de dikkate alınmalıdır. Solunum fonksiyon testleri, cerrahi riski ve ameliyat sonrası solunum yönetimini belirlemek için ameliyat öncesi değerlendirmenin bir parçası olarak düşünülmelidir. Omurga deformitesinin cerrahi tedavisinin 4 yaşından sonraya ertelenmesi gerektiği konusunda fikir birliği vardır (9).
- ▶ 8-10 yaşından küçük, iskeleti olgunlaşmamış hastalarda, stabilize eden ve spinal deformiteyi iyileştiren ancak devam eden omurga büyümesine izin veren “büyüme dostu” enstrümantasyon düşünülmelidir. Son zamanlarda tekrarlanan cerrahi ihtiyacını azaltmak için manyetik kontrollü büyüyen çubuklar geleneksel yöntemlere alternatif olarak kullanılmaktadır (5,23,24).
- ▶ 8 ila 12 yaş arası çocuklar için, cerrahi yaklaşım klinik değişkenlere özellikle de iskelet olgunluğu ve kalan omurga büyümesine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. >12 yaş hastalarda, posterior omurga füzyonu düşünülebilir (9,25).
- ▶ Spinal enstrümantasyon uygulanan hastalarda intratekal erişimin nasıl yerleştirileceğine dair yayınlanmış bir çalışma bulunmamakla birlikte, ilaçların uygulanması için gerekli olan intratekal erişimi sağlamak için orta hatta bir veya iki orta lomber seviyenin açık bırakılması gerektiği konusunda fikir birliği vardır (9).

### Göğüs Deformiteleri ve Solunum Yetmezliği

Gövde ve torasik kas zayıflığının bir sonucu olarak, SMA'lı çocuklarda skolyoz ve göğüs kafesinin distorsiyonuna bağlı olarak artan torasik yetmezlik insidansı artmaktadır. Kaburgaların çökmesi (şemsiye kapatmaya benzer) “parasol kaburgası” deformitesine katkı sağlamaktadır (20,26). Parasol kaburga deformitesini düzeltmede veya torasik hacmi arttırmada kaburga veya omurga bazlı büyüme dostu enstrümantasyon sistemleri ile yapılan skolyoz cerrahilerinin yetersiz kaldığı gösterildiğinden önerilmemektedir (27,28).

### Kalça İnstabilitesi

Kalça instabilitesi SMA hastalarında yaygındır. Cerrahi müdahale yapılan kalçaların tekrar sublukse veya disloke olma eğiliminde olduğunu ve kalça patolojisinin nadiren ağrıya yol açtığını belirterek cerrahi tamiri önerilmemektedir. Unilateral veya bilateral kalça instabilitesi sadece hastanın belirgin bir ağrısı var ise cerrahi olarak tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (5,9,20,22).



### **Kontraktürler**

Kas zayıflığından dolayı hareket açıklığının azalması, uzun süreli aynı statik pozisyonda durma, agonist-antagonist kas dengesizliğinin bir sonucu olarak SMA hastalarında kontraktürler oldukça yaygındır. Fonksiyonel ve semptomatik olarak kontraktürler, SMA'lı hastalarda ağrıya yol açabilir ve fonksiyonu kısıtlayabilir. Konservatif tedavinin cevap vermediği, hareketi ve fonksiyonu limitleyen ağrıya neden olan kontraktürlere cerrahi müdahale düşünülmelidir (9) .

### **Kırıklar**

Kullanmama, osteoporoz ve düşük D vitamini seviyeleri nedeniyle, SMA 1 ve 2'li çocuklarda kemik kırıkları görülebilir. Yürüyemeyen hastalarda genellikle alçı immobilizasyonu ile kapalı redüksiyon önerilir. Ancak kas yıkımını ve osteoporozu tetikleyebileceği için >4 haftadan daha uzun alçı immobilizasyonundan kaçınılmalıdır. Alt ekstremitte uzun kemik kırığı olan yürüyebilen hastalar ile kalça kırığı olan yürüyemeyen hastalarda; kırık iyileşmesinin hızlanmasını sağlamak, erken dönemde hareket açıklığına izin vermek ve hızlı kemik stabilizasyonunu sağlamak için genelde cerrahi stabilizasyon fayda sağlayabilir (9).



### Kaynakça

1. Prior TW LM, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. 2000 Feb 24 [updated 2020 Dec 3]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301526.
2. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy: clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Archives of neurology*. 1995;52(5):518-23.
3. Trenkle J, Brugman J, Peterson A, Roback K, Krossschell KJ. Filling the gaps in knowledge translation: Physical therapy recommendations for individuals with spinal muscular atrophy compared to standard of care guidelines. *Neuromuscular Disorders*. 2021;31(5):397-408.
4. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders*. 2018;28(3):197-207.
5. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of child neurology*. 2007;22(8):1027-49.
6. Robinson D, Galasko C, Delaney C, Williamson J, Barrie J. Scoliosis and lung function in spinal muscular atrophy. *European Spine Journal*. 1995;4(5):268-73.
7. İnal İnce D, Sağlam M, Vardar Yağlı N, E. ÇK. In: Karaduman A A, editor. Nöromusküler Hastalıklarda Fizyoterapi ve Rehabilitasyon. 1. BASKI ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p. 66-76.
8. Foead AI, Yeo WWY, Vishnumukkala T, Larvin M. Rehabilitation in spinal muscular atrophy. *The Journal of the International Society of Physical Rehabilitation Medicine*. 2019;2(1):62.
9. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*. 2018;28(2):103-15.
10. Lewelt A, Newcomb TM, Swoboda KJ. New therapeutic approaches to spinal muscular atrophy. *Current neurolog neuroscience reports*. 2012;12(1):42-53.
11. Dunaway S, Montes J, McDermott MP, Martens W, Neisen A, Glanzman AM, et al. Physical therapy services received by individuals with spinal muscular atrophy (SMA). *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*. 2016;9(1):35-44.
12. Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel R, Kang P, Oskoui M, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type 2 and 3: functional outcomes over 1 year. *Archives of neurology*. 2011;68(6):779-86.
13. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2016;26(11):754-9.
14. Wirth B, Karakaya M, Kye MJ, Mendoza-Ferreira N. Twenty-five years of spinal muscular atrophy research: from phenotype to genotype to therapy, and what comes next. *Annual Review of Genomics Human Genetics*. 2020;21:231-61.
15. Oskoui M, Kaufmann P. Spinal muscular atrophy. *Neurotherapeutics*. 2008;5(4):499-506.
16. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *The Lancet*. 2008;371(9630):2120-33.
17. Sauvagnac-Quera R, Vabre C, Azzi V, Tirolien S, Leiba N, Poisson F, et al. Prevention and treatment of scoliosis by Garches Brace in children with type Ib SMA. *Annals of Physical Rehabilitation Medicine*. 2016;59:e92.



## 5. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON

18. Fujak A, Kopschina C, Forst R, Mueller LA, Forst J. Use of orthoses and orthopaedic technical devices in proximal spinal muscular atrophy. Results of survey in 194 SMA patients. *Disability Rehabilitation: Assistive Technology*. 2011;6(4):305-11.
19. Catteruccia M, Vuillerot C, Vaugier I, Leclair D, Azzi V, Viollet L, et al. Orthopedic management of scoliosis by garches brace and spinal fusion in SMA type 2 children. *Journal of neuromuscular diseases*. 2015;2(4):453-62.
20. Mesfin A, Sponseller PD, Leet AI. Spinal muscular atrophy: manifestations and management. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2012;20(6):393-401.
21. Sponseller PD, Yang JS, Thompson GH, McCarthy RE, Emans JB, Skaggs DL, et al. Pelvic fixation of growing rods: comparison of constructs. *Spine*. 2009;34(16):1706-10.
22. Sporer SM, Smith BG. Hip dislocation in patients with spinal muscular atrophy. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2003;23(1):10-4.
23. Yoon WW, Sedra F, Shah S, Wallis C, Muntoni F, Noordeen H. Improvement of pulmonary function in children with early-onset scoliosis using magnetic growth rods. *Spine*. 2014;39(15):1196-202.
24. Odent T, Ilharreborde B, Miladi L, Khouri N, Violas P, Ouellet J, et al. Fusionless surgery in early-onset scoliosis. *Orthopaedics Traumatology: Surgery Research*. 2015;101(6):S281-S8.
25. Fujak A, Raab W, Schuh A, Kreß A, Forst R, Forst J. Operative treatment of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy: results of 41 patients. *Archives of orthopaedic trauma surgery*. 2012;132(12):1697-706.
26. Livingston K, Zurakowski D, Snyder B. Parasol rib deformity in hypotonic neuromuscular scoliosis. *Spine*. 2015;40(13):E780-E6.
27. Modi HN, Suh S-W, Hong J-Y, Park Y-H, Yang J-H. Surgical correction of paralytic neuromuscular scoliosis with poor pulmonary functions. *Clinical Spine Surgery*. 2011;24(5):325-33.
28. Chng S, Wong Y, Hui J, Wong H, Ong H, Goh D. Pulmonary function and scoliosis in children with spinal muscular atrophy types II and III. *Journal of paediatric child health*. 2003;39(9):673-6.



# 6. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA SOLUNUM SİSTEMİ TEDAVİ YÖNTEMİ

*Prof. Dr. Sevgi PEKCAN*

Pulmoner hastalık, SMA Tip 1 ve 2'de morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Tip 2'de değişken ölçüde ortaya çıkar, Tip 3 olan hastaların ise küçük bir kısmında ortaya çıkabilir. Bu hastalar aynı zamanda ağırlığına göre oturamayan, oturabilen ve yürüyebilen olarak da değerlendirilmektedir. Bu nedenle pulmoner tedavi ve değerlendirme özellikle Tip1 için olmak üzere tüm SMA tiplerinde destek tedavinin ana taşını oluşturmaktadır. SMA Tip 1 olan çocuklarda solunum komplikasyonları kaçınılmazdır (1). Bu nedenle bu hastaların multidisipliner olarak takibi büyük önem taşımaktadır (2).

### 6.1. SMA'da Solunum Sistemi

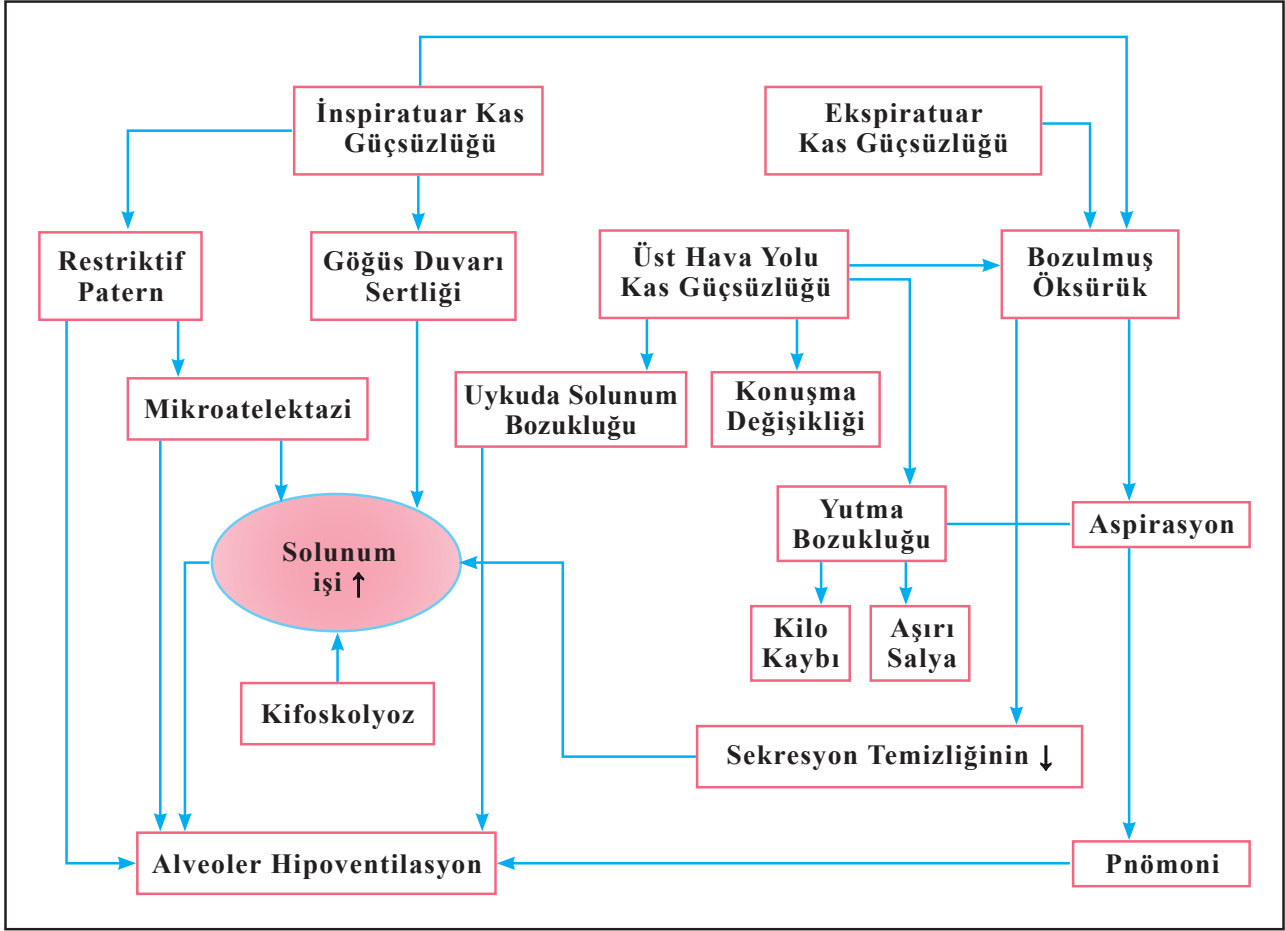
Sağlıklı bireylerde, interkostal kaslar göğsün genişlemesini ve akciğerlerin hava ile dolmasını sağlar. Diafram göğüs kafesini aşağı çekerek akciğerlerin daha da genişlemesine izin verir. SMA'lı kişilerde, bu normal solunum ritmini bozan çok zayıf interkostal kaslar bulunur. Bu ileri evrede pektus deformitesi (güvercin göğsü) gelişmesine neden olur. SMA hastalarında karşılaşılan başlıca solunum problemleri;

- ▶ Alt solunum yolu salgılarının yetersiz temizlenmesine neden olan zayıf, yetersiz öksürük,
- ▶ Uyku sırasında hipoventilasyon,
- ▶ Göğüs duvarı zayıf ve az gelişmiş akciğerler,
- ▶ Kas zayıflığını şiddetlendiren tekrarlayan enfeksiyonlardır.

Ayrıca üst solunum yolu salgılarının uzun süreli aspirasyonu ve hava yolu sekresyonlarının temizlenememesi, kronik ventilasyon-perfüzyon dengesizliği hastalarda atelettazi, lobar veya segmental kollaps ve pnömoniye neden olabilir.



## 6. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA SOLUNUM SİSTEMİ TEDAVİ YÖNTEMİ



Şekil 6.1. Solunum Problemleri ve Patofizyolojisi

Kaynak: Perrin C, Unterborn JN, Ambrosio CD, Hill NS. Pulmonary complications of chronic neuromuscular diseases and their management. *Muscle Nerve*. 2004;29(1):5-27'dan uyarlanmıştır.

Viral solunum yolu enfeksiyonlarından, hatta sağlıklı bireylerde sadece küçük hastalıklara neden olan enfeksiyonlardan kaynaklanan ciddi artan pnömoni riski önemlidir. Yutmanın bozulması nedeniyle gelişen aspirasyonlar da pnömoniyeye ve solunum sıkıntısına neden olur. Solunum sorunları, daha erken başlangıçlı SMA formuna sahip kişilerde ciddi sağlık sorunlarının önde gelen nedenidir (2,3).

Zayıf gövde ve torasik kas desteğine bağlı olarak, SMA'lı çocuklarda skolyoz ve göğüs kafesinin distorsiyonunun da solunum problemlerine katkısı vardır. Kostaların kollapsı “şemsiye kosta” deformitesine katkıda bulunur (2). Üst solunum yolu kas sisteminin tutulumu, konuşma veya disfoni ve yutma güçlüğü ile ilişkili aspirasyon gibi ek semptomlara neden olabilir. Kas zayıflığı uykuda solunum bozukluğuna katkıda bulunduğundan, zayıf uyku, gündüz uyuklama ve sabah baş ağrısı gibi semptomlar yaygındır ve bu hiperkapninin göstergesidir. Hastalık ilerledikçe, istirahat halindeki takipne, tidal hacimde azalma



## 6. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA SOLUNUM SİSTEMİ TEDAVİ YÖNTEMİ

ile ilişkili erken bir bulgu olabilir. Bununla birlikte, solunum kas güçsüzlüğüne özgü klinik belirtilerin azlığı nedeniyle solunum yetmezliği ilerleyene kadar klinik olarak genellikle belirsizdir (3,4). Solunum yetmezliği, ekspiratuar ve interkostal kasların daha fazla tutulumu ile birlikte inspiratuar ve ekspiratuar kas zayıflığının bir kombinasyonundan kaynaklanır. Bu durum oturamayan SMA'lı hastalarda, sternal çöküntü ve çan şeklinde göğüsün gelişmesiyle sonuçlanır.

Diyafraam SMA'da nispeten korunmuştur (5). İspiratuar kasların zayıflığı atelettazi gelişimine ve vital kapasitenin (VK) azalmasına neden olur. Kas liflerinin kısalması ile tendonların, bağların ve kostakondral eklemlerinin sertliği ve fibrozu ortaya çıkar. Diyafragmatik tipte olan solunum, paradoksal, hızlı, yüzeysel ve iç çekmesiz hale gelir, bu da solunum işini ve yorgunluğunu, inspiratuar süreyi ve ölü boşluk ventilasyonunu artırır. Zayıf karın ve interkostal kaslar öksürük refleksini azaltır (3,6).

**Tablo 6.1. Spinal Musküler Atrofi de Solunum ile İlgili Değişiklikler**

<p>► <b>Fizyolojik anormallikler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Azalmış göğüs kafesi kompliyansı</li><li>• Azalmış statik ve dinamik akciğer hacimleri</li><li>• Derin nefes alma yeteneğinde azalma</li><li>• Kas gücü öngörülenin altına düştüğünde hiperkapni</li></ul>
<p>► <b>Klinik belirtiler ve bulgular</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Atelettazi ve mikroatelettazi (az gelişmiş göğüs kafesi ve akciğerlere bağlı)</li><li>• Aspirasyon pnömonisi (bozulmuş bulbar fonksiyondan kaynaklanan)</li><li>• Öksürememe (bozulmuş bulbar fonksiyondan kaynaklanan)</li><li>• Akut solunum yetmezliğinden sonra ekstübasyonda zorluk veya ventilatörden ayrılmada zorluk</li><li>• Anormal torakoabdominal solunum paterni</li><li>• Obstrüktif uyku apnesi ve mikstapne (başlangıçta oksijen satürasyonu düşüklüğü hiperkapni sadece uyku sırasında, ardından uyanırken)</li></ul>

SMA Tip 1'de solunum yetmezliği kaçınılmazdır ve çoğunda yaşamın ilk birkaç ayında göğüs enfeksiyonları ve solunum sıkıntısı gelişir. Solunum desteği sağlanmadıkça neredeyse tamamı 2 yaşına kadar solunum yetmezliğinden hayatını kaybeder. SMA Tip 2'de özellikle viral enfeksiyonlar sıklıkla solunum yetmezliği gelişmesine neden olurken, SMA Tip 3'te bu durum seyrek (2,4). Daha büyük, oturan ve yürüyebilen SMA hastalarında, solunum fonksiyonu skolyoz nedeniyle daha fazla bozulur. Yutma disfonksiyonu ve reflü, pulmoner morbiditeye önemli katkıda bulunur. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, gece oksijen desatürasyonu, gece hipoventilasyonu, ardından gündüz hiperkarbisi ve sonuçta gündüz solunum yetmezliğine ilerleyebilir (7). Duchenne musküler distrofinin aksine, SMA hastalarında pulmoner fonksiyonel skor ile mekanik ventilasyon ihtiyacı arasında güçlü bir korelasyon yoktur (8).



## 6. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA SOLUNUM SİSTEMİ TEDAVİ YÖNTEMİ

### Tedavi

Solunum sorunları SMA da en önemli problemlerdendir bu nedenle, solunum tedavisine erken başlanmalı ve herhangi bir semptom olmasa bile düzenli olarak yapılmalıdır. Tanı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede hastalar çocuk göğüs hastalıklarına yönlendirilmelidir (Tablo 6.2).

**Tablo 6.2. Solunum Bulgularının İzlem ve Takibi**

Pulse parmak tipi oksimetre ve kapnografinin değerlendirilmesi	SMA ile ilgilenen Göğüs Hastalıkları Uzmanına sevk etmeyi düşünün.
Yaşa uygun olarak zorlu vital kapasitenin değerlendirilmesi	► 4-6 yaş arası çocuklarda, mobil spirometre uygulanabilir. ► FVC>%40 olduğunda, solunum yolu enfeksiyonu sırasında dekompanasyon olasılığı, FVC'nin %40 olduğu duruma göre daha düşüktür.
Pediyatrik Göğüs Hastalıkları Uzmanı tarafından hava yolu temizleme fonksiyonunun değerlendirilmesi	
Uyku çalışması yapılması (polisomnografi)	SMA Tip1'li tüm bireylerde, zayıf olan Tip 2'li bireylerde gece hipoventilasyonunu destekler klinik bulgu varsa yapılır.

Hastanın temel değerlendirmesi ve düzenli takibi, uykuda solunum bozukluğu ve sekresyonların etkisiz temizlenmesi açısından risk altında olanları belirleyebilir. Değerlendirme sıklığı, her birey için klinik duruma ve hastalığın ilerleme hızına bağlıdır. Önerilen değerlendirme sıklığı her 3 ila 6 ayda bir, stabil yürüyenlerde daha az ve klinik olarak stabil olmayanlarda daha siktir. SMA Tip 1 veya 2 olan çocukların ve yetişkinlerin her şey normal görünse bile her 3-6 ayda bir göğüs hastalıkları uzmanı tarafından görülmesi gerekebilir. SMA Tip 3 olan bireyler daha az sıklıkta ziyaret edebilir, ancak yine de en az 6 ayda bir değerlendirilmeleri gerekir.

Tedavi izleminde; fizik muayene, mümkünse akciğer hacmini ve solunum kas gücünü ölçmek için Maksimum İnspiratuar Basınç (MİP), Maksimum Ekspiratuar Basınç (MEP), Öksürük Tepe Akımı (ÖTA) gibi solunum fonksiyon testleri yapılır. Akciğer radyolojisi, uyku çalışması, yutma değerlendirmesi önem taşır (3). Erken dönemde solunum kasları etkilenmiş olsa bile, çocuk yürüyebildiği sürece klinik etkisi sınırlıdır. Yine de, özellikle uyku kalitesini bozan ve öğrenmeyi olumsuz etkileyen noktürnal hiperkapniyi saptamak için erken bir değerlendirme yapılmalıdır. Enfeksiyonlar rutin olarak önlenmelidir (9). Hipo-





## 6. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA SOLUNUM SİSTEMİ TEDAVİ YÖNTEMİ

ventilasyon durumunda, karbondioksit birikebileceğinden, kapnografla end tidal karbondioksit kontrolü önemlidir. Aileleri bakım seçenekleri hakkında bilgilendirmek ve gelecekteki ihtiyaçları tahmin etmek, solunum yönetimi için çok önemlidir. Hastalık yönetimi, çocuğun başlangıç durumunu ve başlangıçtan sapmaları tesbit etmek, rutin öksürük ve sekresyon yönetimi tekniklerini öğrenmek ve uygulayabilmek, hipoventilasyonu saptamayı içermelidir. Hastalık yönetimi, özel tıbbi bakım sağlayıcılarına hızlı erişimi, hava yolu temizleme ve salgı yönetimi tekniklerini, solunum desteğini (invaziv olmayan ventilasyon dâhil), beslenme ve hidrasyon yönetimini ve antibiyotiklere başlama endikasyonlarını erken saptamayı içerir. İnfluenza aşısı, pnömokok aşısı ve respiratuar sinsityal virüs profilaksisi (palivizumab) dâhil olmak üzere rutin bağışıklamalar önerilir (Tablo 6.3) (3).

**Tablo 6.3. Solunum Desteği Yönetimi**

<b>Hava Yolu Temizleme Teknikleri ve Sekresyon Yönetimi</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Özellikle akut hastalık sırasında aspirasyon ve göğüs fizyoterapisi ile birlikte mekanik in-ekssüflator kullanılır.</li><li>▶ SMA’da mekanik in-eksüflasyon kullanımı akciğerle ilgili komplikasyonu azaltır.</li></ul>
<b>BİPAP* gibi Noninvaziv Ventilasyon</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ SMA Tip 1 ve 2’de uykuda hipoventilasyon, hipoksemi ve solunum parametrelerini iyileştirdiği gösterilmiştir.</li><li>▶ BİPAP, göğüs duvarı ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirip akciğer enfeksiyonlarını ve pulmoner komorbiditeyi azaltabilir.</li></ul>
<b>Trakeostomi ile Kalıcı Mekanik Ventalasyon</b>	Ciddi şekilde etkilenmiş bebeklerde invaziv ventilasyon düşünülür.

\*BİPAP: İki Seviyeli Pozitif Hava Yolu Basıncı

### 6.1.1. Oturamayan SMA’lı Hasta Grubu

Solunum sistemi muayenesinde değerlendirmesinde öksürük etkinliğinin değerlendirilmesi, solunumun gözlemlenmesi ve gaz değişiminin izlenmesi yer alır. ÖTA, MİP ve MEP’i içeren solunum kası fonksiyon testleri, öksürük etkinliğinin dolaylı ölçümleridir. Oturamayan SMA hastalarının çoğu, bu ölçümleri yapabilecek performans ve yaşta olmayabilir. Bu nedenle, solunum kas fonksiyonunun en kolay değerlendirmesi öksürük yeteneğinin gözlemlenmesi olabilir. Fizik muayenede solunum hızı, paradoksal solunum varlığı, göğüs duvarının şekli ve cilt rengi (siyanoz veya soluk) akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesini sağlar. Pulse oksimetri de dâhil olmak üzere gaz değişimi izleme, gün boyu hipoksemi



## 6. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA SOLUNUM SİSTEMİ TEDAVİ YÖNTEMİ

kontrolü doğrudan hava yolu temizliği için kılavuz olarak kullanılabilir. Oksijen saturasyonu %94'ün altındaysa hava yolu temizleme teknikleri kullanılmalıdır. Gece pulse oksimetresi, gece hipoksemisini saptamak için kullanılabilir. Pulse oksimetresi ile gece boyunca oksijen saturasyonunun takibi, şüphelenilmeyen hipoksik olayların belirlenmesine yardımcı olabilir. Ancak rutin sürekli oksimetri izlemesini destekleyecek veri bulunmamaktadır (3,5,6).

Değerlendirmede Endtidal karbondioksit, transkütan CO<sub>2</sub> ve serum bikarbonat ölçümü de önemlidir. End-tidal karbondioksit ve transkütan CO<sub>2</sub> rutin olarak her yerde mevcut değildir. Varsa, bu ölçümler uykuya ilişkili hipoventilasyonu değerlendirmek için kullanılabilir. Hipoventilasyonun başlangıcında hastalar klinik olarak asemptomatik olabilir. Önce, uykuda hipoventilasyon meydana gelir (özellikle REM uykusunda), ancak bozulma ilerledikçe gündüz solunum fonksiyonu da etkilenir (10). Polisomnografi, belirgin semptomları olmayan oturmamayan çocuklarda da solunum desteği ve titrasyon için kullanılabilir. Polisomnografi mümkün olmadığında, alternatif olarak, uyku sırasında end-tidal karbondioksit veya transkütan CO<sub>2</sub>, oksijen saturasyonu, kalp hızı, nazal hava akımı ve göğüs duvarı hareketini kaydeden 4 kanallı uyku çalışması kullanılmaktadır. Polisomnografi ve/veya 4 kanallı çalışmanın mevcut olmadığı durumlarda, kapnograf ile aralıklı endtidal CO<sub>2</sub> ölçümü ile birlikte gece boyu nabız oksimetresi takibi ve gerektiğinde arteriyel kan gazı ölçümü, gece boyu gaz değişimi hakkında faydalı bilgiler sağlayabilir (11).

Ek tarama testleri olarak; akciğer grafisi başlangıçta ve sonrasında solunum bozukluğu veya şüphelenilmeyen atelettaziye bağlı açıklanamayan hipoksemiye tespit etmek için kullanılır. Oturmamayanlarda disfaji ve aspirasyon riski yüksektir. Bu nedenle, akut açıklanamayan solunum bozukluğu ve tekrarlayan pnömoni durumlarında yutmanın mutlaka değerlendirilmesi gerekir.

### 6.1.2. Oturabilen SMA'lı Hasta Grubu

Oturabilenler için solunum değerlendirmesi önerileri, oturmamayanlara benzer şekilde solunum kas fonksiyon testleri (MİP, MEP ve ÖTA) ile fiziksel muayene ve öksürük etkinliğinin değerlendirilmesini içerir. Ayrıca oturanlar, skolyoz varlığı ve şiddeti açısından da değerlendirilmelidir. Bu hastalarda, solunum fonksiyon testlerinden özellikle zorlu VK ve akciğer hacmi ölçümleri, uykuda solunum bozukluğunun değerlendirilmesi ve nabız oksimetre izlemesi takipte önemlidir. Oturanlar için diğer değerlendirme yöntemleri kan gazı, karbondioksit düzeyi takibi ve akciğer grafisidir. Klinik olarak endike olmadıkça, rutin yutma çalışması önerilmez.

### 6.1.3. Yürüeyebilen SMA'lı Hasta Grubu

Genel olarak, yürüeyebilen SMA hastalarında, hastalık seyrinin sonlarına kadar akciğer fonksiyonları nispeten korunur. Rutin değerlendirme spirometri, akciğer hacimleri ve solunum kas fonksiyon testleri dâhil olmak üzere tam solunum fonksiyon testlerini içerir. Ek olarak, öksürük etkinliği ve fizik muayene önemli rutin değerlendirmelerdir. Daha fazla değerlendirme, klinik semptom ve endikasyonlara göre yönlendirilmelidir (3,5,6).



### 6.2. Solunum Fonksiyon Testleri

Spirometri ve akciğer hacmi dâhil olmak üzere solunum fonksiyon çalışmaları yapabilen yaş grubunda rutin önerilen noninvaziv ve kolayca erişilebilir testlerdir. Solunum kaslarının gücünde ciddi etkilenme (%50) ortaya çıktıktan sonra VK ve total akciğer kapasitesinde (TAK) etkilenme görüleceği için bu parametreler solunum ilişkili kas gücünün değerlendirilmesi için yeterli değildir, genellikle MİP ve MEP kullanılır (12). Bu testler noninvaziv olma avantajına sahiptir ve hem yetişkinlerde hem de çocuklarda normal değerler belirlenmiştir. MİP ve MEP yaş, cinsiyet, postür ve akciğer hacminden etkilenir (13). Ağızlık kullanımı özellikle orofasiyal kas güçsüzlüğü olan kişilerde hatalı ölçümlere neden olabilir. Bu nedenle, inspiratuar kas gücünü ölçmenin alternatif bir yolu olarak basitleştirilmiş manevralar veya hiçbir çaba gerektirmeyen maksimum koklama basıncı (SNIP) ölçümü, MİP manevrasından daha kolaydır. Bu nedenle, inspiratuar kas kuvvetini, MİP manevrasından ziyade SNIP daha iyi yansıtır. SNIP, rezidüel volümden çok fonksiyonel rezidüel kapasiteden ölçülür. SNIP'nin normal değerleri, erkekler 70 cm H<sub>2</sub>O, kadınlar 60 cm H<sub>2</sub>O olarak sağlıklı bireylerde belirlenmiştir (14). SNIP testleri, nöromusküler hastalığı olan hastalarda solunum gücünü değerlendirmede maksimum statik inspiratuar çabalara göre daha güvenilir görünse de bu testler genel solunum kas fonksiyonunu ölçer ve diyafram gücü hakkında spesifik bilgi vermez. VK tahmin edilen %40-50'nin altına veya MİP veya SNIP %30'un altına düştüğünde, gündüz arter kan gazlarına bakılmalıdır (3). On iki yaş üstü çocuklarda ÖTA ölçümü yapılır. ÖTA, öksürük sırasında ekspirasyon hızıdır ve sekresyonları dışarı atma yeteneği açısından öksürük gücünü değerlendirmek açısından önem taşır. Zayıf inspiratuar ve ekspiratuar kasları olan hastalar genellikle öksürmede ve hava yolu salgılarını temizlemekte zorluk çekerler.

Normal ÖTA değeri dakikada 270L/dk.'den fazladır; bununla birlikte, 12 yaş ve üzeri bir bireyde 270 L/dk.'nın altındaki ÖTA değerleri daha yüksek solunum komplikasyonları riskini öngörür, ÖTA dakikada 160L/dk.'nın altına düşerse, hava yolu salgılarını temizlemek zorlaşır ve öksürük etkisizdir (15). Ayrıca, soğuk algınlığı veya solunum yolu enfeksiyonları sırasında sekresyonlar hacim ve kalınlık olarak arttığında, ÖTA dakikada 160 litrenin üzerinde olsa bile, hava yolunun temizlenmesindeki zorluk, hastaları ani solunum sıkıntısına neden olan pnömoni veya pulmoner atelettaziye yatkın hale getirir (16).

VK, hastalığın ilerlemesinin ve noninvaziv ventilasyon (NİV) ihtiyacının iyi bir göstergesidir. Oturur pozisyonda ve sırtüstü yatar pozisyonda ölçülür; ölçümler arasında %20'lik bir fark diyafragma disfonksiyonunun kanıtıdır. Vital kapasitenin 1.1 litrenin altına düşmesi, solunum yolu enfeksiyonları sırasında daha yüksek komplikasyon riskini öngörür (3).

### 6.3. Uyku Çalışması

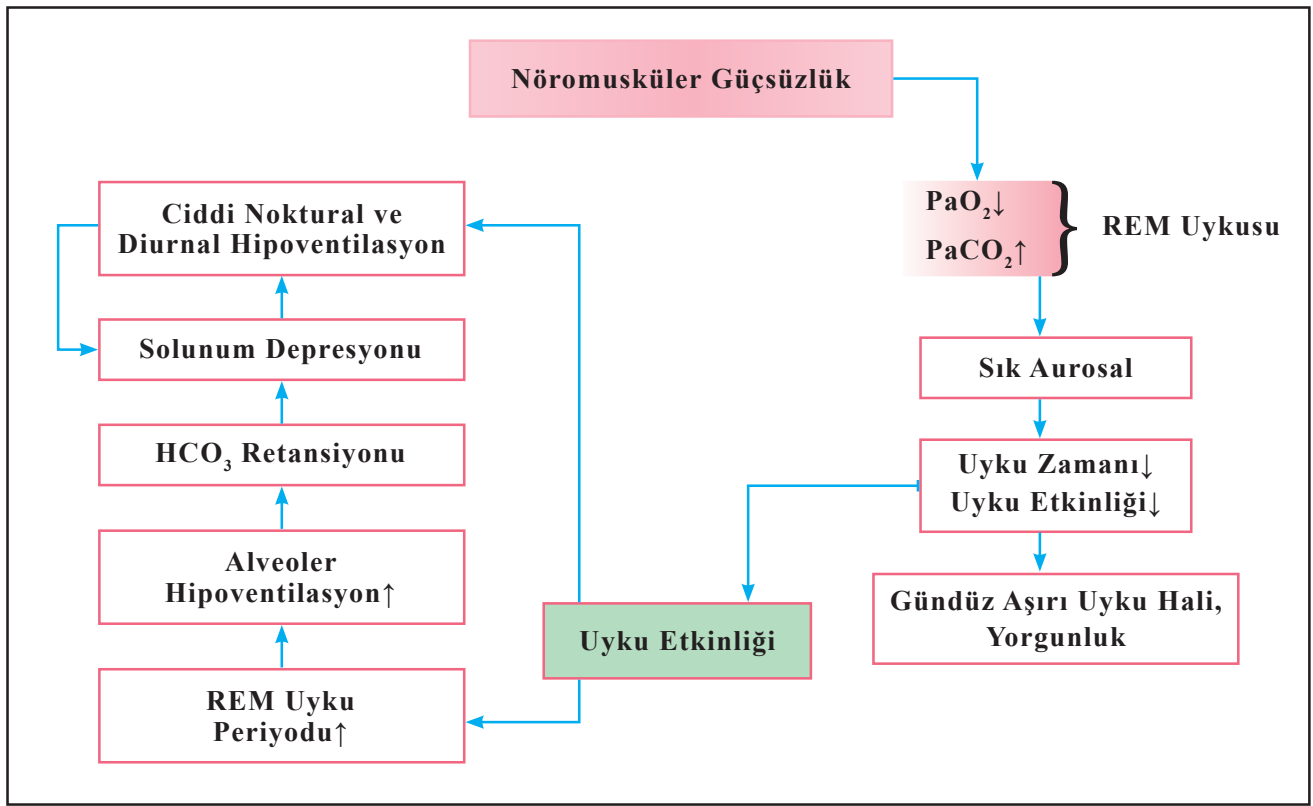
Gündüz hiperkapnisi olan hastalarda solunum desteği önemlidir. Uykuda solunum bozukluğu (USB) olan çocuklarda noktürnal NİV, uyku bozukluğu, gece terlemesi ve sabah baş ağrılarını azaltır, iştahı ve



## 6. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA SOLUNUM SİSTEMİ TEDAVİ YÖNTEMİ

konsantrasyonu artırır. Objektif olarak NİV solunum bozukluğu indeksini azaltır, uyku evresi dağılımını ve yaşam kalitesini iyileştirir (7,11). SMA'lı çocuklar, uykuda solunum bozukluğu varlığına rağmen normal uyku paterni göstermiştir ve solunumsal aurosol indeksleri düşük bulunmuştur (17).

SMA Tip 1 yanı sıra Tip 2'de bulber etkilenme tükürük ve yiyeceklerin yutulmaması ve santral obstrüktif mikst USB'ye neden olur. İspirasyonda, zayıf farinks ve larinks kasları nedeniyle oluşan negatif basınç sonucu obstrüktif olaylar ortaya çıkar ve üst solunum yolu kollapsına neden olur (18).



Şekil 6.2. Spinal Musküler Atrofiye Uykuda Solunum Bozukluğunun Mekanizması

Hızlı göz hareketi (REM) uykusu sırasında şiddetli diyafragma disfonksiyonu olan hastalarda azalmış tidal volüm nedeniyle hipoventilasyon, hipoksik olaylar ve solunum merkezi depresyonu gelişir.

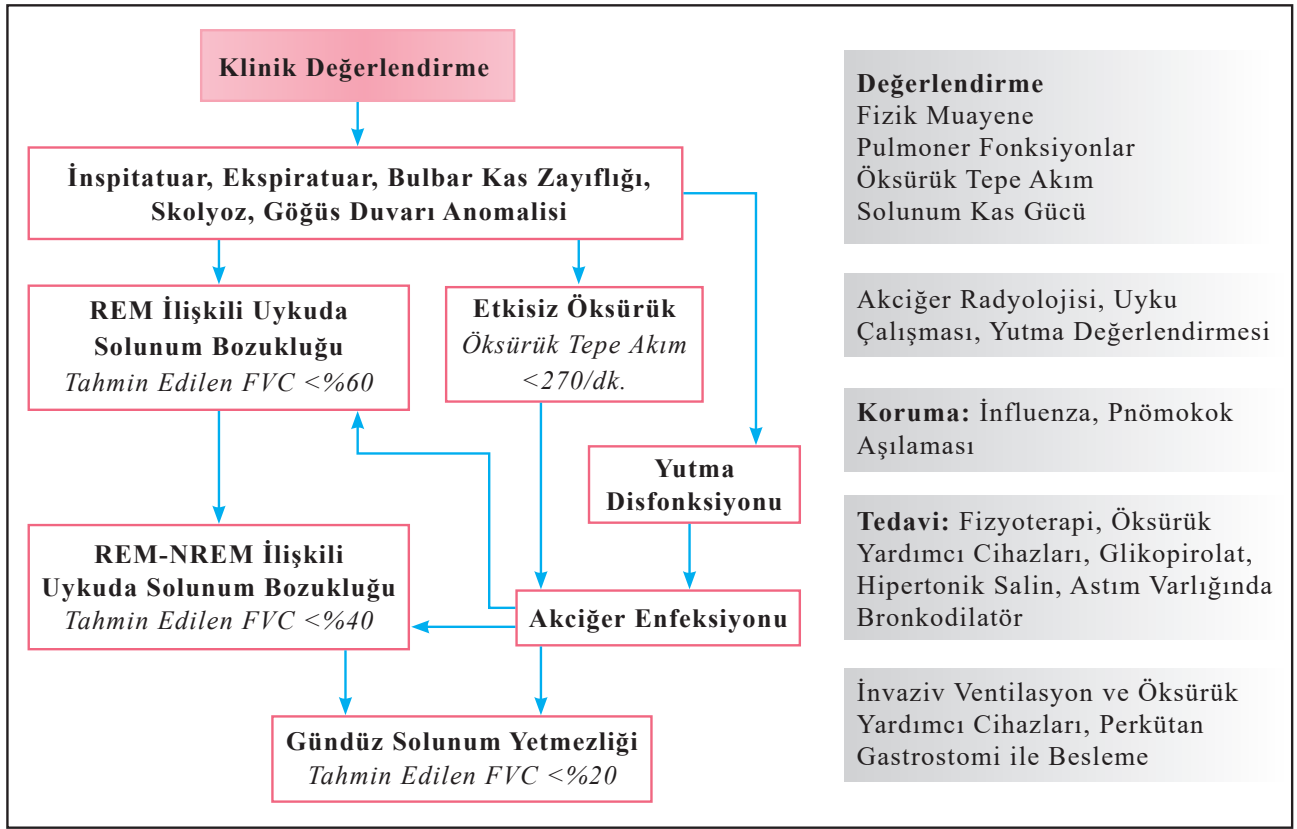
Uyku ile ilgili solunumsal problemler, REM evresinde siktir. REM uyku evresinde interkostal kasların atonisine bağlı olarak solunumsal problemlerin sayısı artmakta olup kritik öneme sahiptir. Chacko ve ark., SMA Tip 1, 2 veya 3 tanılı 31 çocukta polisomnografi (PSG) bulgularını değerlendirdikleri çalışmalarında; Tip 1 olan tüm çocukların uykuda solunum bozukluğu olduğunu ve bunların 3'ünde apne olduğu, Tip 2 grubunda ise 19 çocuğun 3'ünde normal uyku solunumu olduğu görülmüştür. Tip 3 gru-



## 6. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA SOLUNUM SİSTEMİ TEDAVİ YÖNTEMİ

bunda da uykuda solunum bozukluğu (%56) ve apne (%44) prevalansı yüksek bulunmuştur. En yaygın görülen uykuda solunum bozukluğu, santral apne olmakla birlikte mikst tip apne de görülmüştür. Hiçbir hastada tek başına Obstrüktif Uyku Apnesi (OSA) görülmemiş, NİV kullanan çocukların NİV'de REM uyku oranında artış, NİV'de olmayanlara kıyasla apne-hipopne indeksinde azalma gösterilmiştir (19).

SMA tedavisi ve izlemine hastanın takibine göre karar vermek gerekir (Şekil 6.3, Tablo 6.4).



REM: Hızlı göz hareketleri, NREM: Non-REM, FVC: Zorlu vital kapasite

### Şekil 6.3. Spinal Musküler Atrofili Hastaların Solunum Değerlendirmesi

Kaynak: R.S. Finkel et al. / Neuromuscular Disorders 28 (2018) 197–207'dan uyarlanmıştır.



## 6. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA SOLUNUM SİSTEMİ TEDAVİ YÖNTEMİ

Tablo 6.4. Pulmoner Değerlendirme, Tedavi ve Yönetim Önerileri

	Değerlendirme	Destek	İzlem
<b>Oturamayan</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fizik Muayene</li><li>• Hipoventilasyonun değerlendirilmesi (endtidal CO<sub>2</sub>)</li><li>• Semptomatik hastaların tümünde veya hastanın NİV'e başlatılması için uyku çalışması</li><li>• Gastroözofageal reflünün değerlendirmesi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hava yolu temizliği, oral aspirasyon ve fizyoterapi /solunum terapisi uygulanmalıdır:<ul style="list-style-type: none"><li>- Manuel göğüs tedavisi</li><li>- Öksürük insüflatörü/ ekssüflatörü</li></ul></li><li>• Semptomatik hastalarda bilevel NİV ile ventilasyon desteği</li><li>• Astımlı veya pozitif bronkodilatör cevabı olanlarda nebulize bronkodilatörler kullanımı</li><li>• 6 aylıktan sonra yılda bir kez rutin aşılama takvimi ile grip aşısı uygulaması</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Başlangıçta en az 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir yapılmalıdır.</li><li>• Oronazal aspirasyon, fizyoterapi/ solunum tedavisi ve öksürük yardımı ile hava yolu temizliğini desteklemek, oturamayan ve etkisiz öksürüğü olan tüm kişiler için kritik öneme sahiptir.</li><li>• Tüm semptomatik hastalarda ventilasyon başlatılmalıdır. Dispneyi hafifletmek için kanıtlanmış solunum yetmezliğinden önce kullanılması önerilebilir.</li><li>• NİV bireysel değerlendirilir, yeterli gaz değişimi için hasta klinik olarak değerlendirilir veya öncesinde uyku çalışması yapılarak başlanır.</li><li>• NİV arayüzleri, farklı cilt temas noktalarına sahip iki arayüz olarak seçilir.</li><li>• Mukolitiklerin uzun süreli kullanımı önerilmez.</li></ul>
<b>Oturabilen</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fizik Muayene</li><li>• Spirometri (yapabildiği zaman)</li><li>• Minimal noktürnal hipoventilasyon semptomları şüphesi olan tüm hastalarda uyku çalışması</li><li>• Gastroözofageal reflü değerlendirmesi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hava yolu temizliği, oral aspirasyon ve fizyoterapi /solunum terapisi uygulanmalıdır:<ul style="list-style-type: none"><li>- Manuel göğüs tedavisi</li><li>- Öksürük insüflatörü/ eksüflatörü</li></ul></li><li>• Semptomatik hastalarda BİPAP ile ventilasyon desteği</li><li>• Astımlı veya pozitif bronkodilatör cevabı olanlarda nebulize bronkodilatörler kullanımı</li><li>• Mukolitikler uzun süreli kullanılmamalıdır.</li><li>• 6 aylıktan sonra yılda bir kez rutin aşılama takvimi ile grip aşısı uygulaması</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Değerlendirmeler 6 ayda bir yapılmalıdır</li><li>• Hava yolu temizliğinin desteklenmesi, etkisiz öksürüğü olan tüm hastalar için kritik öneme sahiptir.</li><li>• Tüm semptomatik hastalarda ventilasyon başlatılmalıdır. Taburculuğu kolaylaştırmak için akut solunum yolu hastalıkları sırasında kullanılması önerilebilir.</li><li>• NİV uyku çalışması yapıp veya yeterli gaz değişimi açısından hasta klinik olarak gözlemlenir.</li><li>• NİV arayüzleri, farklı cilt temas noktalarına sahip iki ara yüz olarak seçilir.</li><li>• Mukolitikler uzun süreli kullanımı önerilmez.</li></ul>
<b>Yürüyebilen</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Öksürük etkinliğinin gözden geçirildiği ve gece hipoventilasyonu belirtileri için ayrıntılı klinik muayene</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gerektiğinde destekleyici bakım</li><li>• Yıllık grip ve pnömokok aşısı</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Zayıf öksürük, tekrarlayan enfeksiyonlar veya gece hipoventilasyon şüphesi varlığında, göğüs hastalıkları uzmanına sevk</li></ul>



### 6.4. Destekler/Yardımlar

#### 6.4.1. Hava Yolu Temizliği

SMA'lı tüm hastaların hem akut hem de kronik tedavisinde hava yolu temizliği çok önemlidir. Bu hastaların bakıcıları, yeterli öksüremeyen tüm hastalarda öksürüğe yardımcı olmayı öğrenmelidir. Hava yolu salgılarını temizlemek için kullanılan teknikler arasında, postural drenaj ve manuel öksürük yardımı veya mekanik insufflation/exsufflation (MI-E/cough asist) cihazının kullanımını içeren manuel veya mekanik solunum terapisi sayılabilir (20).

Bronşiyal mukus obstrüktif amfizeme ve akciğerin aşırı havalanmasına neden olabilir. Mukus oksijen saturasyonunun ( $SpO_2$ ) aniden %95'in altına düşmesine neden olacağından özellikle tehlikelidir (16). Bu durumda hastalara günlük destekli öksürük rehabilitasyonu önerilir. Sekresyonun çıkarılmasında solunum terapisi ve postural drenaj teknikleri yararlıdır. Oksimetre tedaviye rehberlik etmek için kullanılmalıdır. Ağızdan aspirasyon, yardımcı öksürükten sonra sekresyon yönetimine yardımcı olabilir.

#### 6.4.2. Öksürük Yardımı

Akciğerlerden salgıları giderir, solunum yolu enfeksiyonları insidansını azaltır, aspirasyona güvenli, noninvaziv bir alternatif olup hastalar ve bakıcılar için uygulaması kolaydır.

VK tahmin edilenin %50'sinden az olduğunda, ÖTA 270 L/dk.'dan az olduğunda veya MEP 60 cm-H<sub>2</sub>O'dan az olduğunda manuel ve mekanik destekli öksürük teknikleri önerilmektedir (21). MI-E salgı temizleme ve öksürüğe yardımcı olmak için yaygın olarak kullanılan özel bir teknolojidir (22). MI-E, pozitif inspiratuar hava yolu basıncını ve ardından hızlı bir şekilde negatif basınca geçişi sağlar. Mekanik destekli öksürük, öksürme yeteneği etkili olmayan hastalarda (ÖTA<270 l/dk.) sekresyonları güvenli ve tutarlı bir şekilde temizleyen noninvaziv bir tedavidir.

Öksürük yardımı, hava yoluna kademeli olarak pozitif bir basınç uygulayarak ve ardından hızla negatif basınca geçerek sekresyonları temizler. Basıncıdaki hızlı değişim, doğal bir öksürüğü simüle eden yüksek bir ekspiratuar akış üretir.

#### 6.4.3. Solunum Desteği

Kronik nöromusküler hastalıkta noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon için endikasyonlar:

1. Yorgunluk, nefes darlığı, sabah baş ağrısı gibi semptomlar ve aşağıdakilerden biri:
2. Fizyolojik kriterler (aşağıdakilerden biri):
  - (a)  $PaCO_2 >45$  mmHg (6 kPa)
  - (b) Oksijen saturasyonunu gösteren gece oksimetresi  $>5$  ardışık dakika boyunca  $< \%88$  olması
  - (c) İlerleyici nöromusküler hastalık için, MİP<60 cm H<sub>2</sub>O veya zorlu VK< %50'dir (25).

SMA Tip 2'li hastalar ile çoğu Tip 3'lü hasta, NİV desteğine ihtiyaç duyar. Solunum desteği çoğu zaman yalnızca uyku veya araya giren bir hastalık sırasındadır. SMA Tip 1'de ise hastaların solunum konusunda daha fazla yardıma ihtiyacı olabilir (Tablo 6.3.).



## 6. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA SOLUNUM SİSTEMİ TEDAVİ YÖNTEMİ

Gece solunum desteği gündüz hiperkapnisi olan ve PSG ile uykuda solunum bozukluğu saptanan hastalarda gereklidir. Kısa gündüz süreleri için bile, BiPAP kullanımı, uyku solunum parametrelerini, uyku sırasında torakoabdominal koordinasyon ile göğüs duvarı ve akciğer gelişimini iyileştirebilir. Ayrıca göğüs kafesi ve sternal deformiteyi azaltır ve sonuç olarak pulmoner fonksiyon üzerindeki potansiyel faydalı etkileri ile yaşam kalitesini artırır (3).

Diüurnal solunum disfonksiyonu klinik olarak dispne, artan yorgunluk, alt solunum yolu enfeksiyonları sıklığı ve terleme şeklinde kendini gösterebilir. Gece hipovekilasyonu belirtileri arasında uyku sırasında ajitasyon, sabah baş ağrısı veya mide bulantısı, gün içinde uyuşukluk ve konsantrasyon bozukluğu (öğrenme güçlükleri ile ortaya çıkabilir) yer alır. Kronik diüurnal ve/veya nokturnal alveolar hipovekilasyonun objektif değerlendirmesi, 6 yaşından itibaren uygulanabilir olan Solunum Fonksiyon Testi (SFT) ve PSG'ye dayanır (9,26). Noninvaziv yaklaşım, trakeostomi veya geleneksel ventilatör desteğine alternatif olarak nazal ventilasyondur. Erken NİV, SMA tip 1 hastalarının yaşam kalitesini iyileştirebilir. NİV yetersiz kaldığında, hastanın özelliklerine göre ventilatör desteğinin başlatılması düşünülmelidir. Nazal maske, kronik solunum yetmezliği olan hastalara CPAP veya BİPAP uygulaması için en yaygın kullanılan arayüzdür (27). Solunum yetmezliği veya kusma nedeniyle aspirasyon durumunda boğulma riskini en aza indirmek için oronazal maskelerde, yeniden solumayı önleyici valfler ve hızlı çıkarma kayışları bulunmalıdır. Ancak nazal ventilasyon sırasında ağızdan aşırı hava kaçığı olan özellikle bulbar disfonksiyonlu hastalarda oronazal maskeler tercih edilebilir (9,28).

Genel olarak, NİV ayarları, yeterli inspiratuar göğüs duvarı genişlemesiyle hava girişi ve oksijen saturasyonu, endtidal karbondioksit veya transkütan CO<sub>2</sub> ölçümlerinin normalleştirilmesi için kişiselleştirilir. NİV, hava yolu temizleme teknikleri ile birleştirilmelidir. NİV, hastaneden eve taburculuğu kolaylaştırmak ve solunum yükünü azaltmak için palyatif olarak kullanılabilir. CPAP, BİPAP ile senkron olmayan ve oturamayan çok küçük çocuklarda bir seçenek olabilir ve BİPAP'a geçiş amacı ile kullanılabilir (29). SPO<sub>2</sub> %95'in altındaysa, pCO<sub>2</sub> 45 mmHg'den büyükse veya uyanık dispne semptomları varsa, gece ventilasyonundan bağımsız olarak yardımcı gündüz ventilasyonu başlatılır (9,21).

### 6.5. Trakeostomi ile Kalıcı Ventilasyon

Kronik ventilasyon için trakeostomi ile invaziv ventilasyon uygulanır. Özellikle SMA Tip 1'de erken dönemde solunum yetmezliğine bağlı invaziv ventilasyon ihtiyacı doğar. On dört günden uzun süre, günde 16 saatten fazla İntravenöz (IV) ihtiyacı durumunda kalıcı invaziv ventilasyon gerekir (3). Bu hastaların ailelerine trakeostomi ve invaziv ventilasyon öncesi ve sonrası trakeostomi kanül bakımı, değiştirilmesi, enfeksiyon gelişim bulgularının, aspirasyon tekniklerinin öğretilmesi hastaların yaşam kalitesinin artırılması ve hastaneye yatışlarının azaltılması açısından önemlidir.





### Kaynakça

1. Perrin C, Unterborn JN, Ambrosio CD, Hill NS. Pulmonary complications of chronic neuromuscular diseases and their management. *Muscle Nerve*. 2004;29(1):5-27.
2. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Qian Y, Sejersen T; SMA CareGroup. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(2):103-115.
3. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Qian Y, Sejersen T; SMA Caregroup. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(3):197-207.
4. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol*. 2012;11(5):443-52.
5. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy *J Child Neurol*. 2007;(8):1027- 49.
6. Schroth MK. Special Considerations in the Respiratory Management of Spinal Muscular Atrophy *Pediatrics* 2009;123:S245-9.
7. Mellies U, Dohna-Schwake C, Stehling F, Voit T. Sleep disordered breathing in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2004; 14:797-803
8. Lyager S, Steffensen B, Juhl B. Indicators of need for mechanical ventilation in Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy *Chest*. 1995;108:779-785.
9. Iftikhar M, Frey J, Shohan MJ, Malek S, Mousa SA. Current and emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy *PharmacolTher*. 2021,220:107719
10. Mellies U, Ragette R, DohnaSchwake C, et al. Long-term noninvasive ventilation in children and adolescents with neuromuscular disorders *EurRespir J*. 2003;22:631-636
11. Grychtol R, Abel F, Fitzgerald DA. The role of sleep diagnostics and non-invasive ventilation in children with spinal muscular atrophy. *Paediatr RespirRev* 2018,28:18-25.
12. DePalo VA, McCool FD. Respiratory muscle evaluation of the patient with neuromuscular disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23:201-209
13. Polkey MI, Green M, Moxham J. Measurement of respiratory muscle strength *Thorax*1995;50:1131-1135.
14. Uldry C, Fitting JW. Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects *Thorax*1995;50:371-375
15. Bianchi C, Baiardi P. Coughpeakflows: Standard values for children and adolescents. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87(6):461-7
16. Bach JR, Baird JS, Plosky D, Navado J, Weaver B. Spinal muscular atrophy type 1: management and outcomes. *Pediatr Pulmonol*. 2002,34(1):16-22.
17. Kahn A, Dan B, Groswasser J, et al. Normal sleep architecture in infants and children. *J Clin Neurophysiol* 1996;13(3):184e97.



## 6. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ HASTALARDA SOLUNUM SİSTEMİ TEDAVİ YÖNTEMİ

18. Bersanini C, Khirani S, Ramirez A, et al. Nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children with neuromuscular disorders *EurRespir J* 2012;39:1206-12.
19. Chacko A, Sly PD, Gauld L. Polysomnography findings in pediatric spinal muscular atrophy types 1-3. *SleepMed*.2020;68:124-30.
20. Chatwin M, Ross E, Hart N, et al. Coughaugmentation with mechanical insufflation/ exsufflation in patients with neuromuscular weakness *EurRespir J*. 2003;21:502-508.
21. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, Case LE, Cripe L, Hadjiyannakis S, Olson AK, Sheehan DW, Bolen J, Weber DR, Ward LM; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol* 2018;17(4):347-361.
22. Toussaint M, Chatwin M, Gonzales J, Berlowitz DJ; ENMC Respiratory Therapy Consortium. 228th ENMC International Workshop: Airway clearance techniques in neuromuscular disorders Naarden, The Netherlands, 3-5 March, 2017. *Neuromuscul Disord*. 2018, 28(3):289-298.
23. Crysdale WS. Drooling: experience with team assessment and management. *Clin Pediatr* 1992;31:77- 80.
24. O'Donnell DM. Pulmonary complications in neuromuscular disease. *Adolesc Med* 2000,11(3):633-45.
25. Consensus Conference. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. A Consensus Conference report. *Chest* 1999;116:521-534.
26. Nicolau S, Waldrop MA, Connolly AM, Mendell JR. Spinal Muscular Atrophy. *Semin Pediatr Neurol*. 2021,37:100878.
27. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:540-577
28. Mary P, Servais L, Vialle R. Neuromuscular diseases: Diagnosis and management. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2018,104(1S):S89-S95.
29. Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime nocturnal hypoxaemia. *Thorax*. 2005;60:1019-1024



# 7. HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER

*Prof. Dr. Filiz KOÇ, Prof. Dr. Gülhis DEDA*

*Prof. Dr. Uluç YİŞ, Prof. Dr. Vildan Göknur HALILOĞLU*

### 7.1. Yaklaşım

SMA'da hastalığı modifiye eden tüm tedavilerin erken dönemde hastalık bulgu vermeden başlanması, tedaviye verilen cevap ve prognozu belirleyen en önemli faktörlerden birisidir. Bireysel olarak hastalığın gidişi ve tedavi yanıtını değiştiren, pozitif ve negatif prediktif faktörler olmakla birlikte, presemptomatik ve semptomatik hastalarda tedaviye yanıtın farklı olduğu bilinmektedir. Tedavilere verilen cevap, motor, solunum, çiğneme ve yutma fonksiyonları ve beslenme parametreleri açısından aynı hastada bile farklılık gösterebilir.

Ailede SMA hastalığı ile etkilenen bir çocuk ya da birey olduğunda, risk altında bulunan popülasyona, yani kardeşler ve anne/baba başta olmak üzere, kademeli olarak anne ve babanın kardeşlerinin de dahil edildiği gruba 'genişletilmiş tarama programı' uygulanmalıdır. Aileye ve etkilenen bireylere genetik danışma sunulması ve tarama programlarının (evlilik öncesi, prekonsepsiyonel) hayata geçirilmesi çok önemlidir. Bununla birlikte, hastalık bulgu vermeden (presemptomatik evrede), SMA hastalığının tanınmasına yönelik yenidoğan tarama programlarının, ulusal tarama programlarına entegre edilmesi kalıcı motor nöron kaybı olmadan, hastalığı modifiye edici tedavilerden faydalanımı en üst düzeye çıkaracaktır (1). SMA'da yenidoğan tarama programları ve hastalığı modifiye edici tedaviler birlikte tartışılmaktadır.

Temel bilimler ve klinik araştırmalardaki önemli gelişmeler, Amerika Birleşik Devletlerinde FDA (Food and Drug Administration/Gıda ve İlaç İdaresi) ve Avrupa Birliğinde EMA (European Medicines Agency/ Avrupa İlaç Ajansı) onaylı SMA tedavilerinin yolunu açmıştır. Bu onaylanmış tedavilerin tümü ya Antisens Oligonükleotidler (ASO'lar: Nusinersen/Spinraza™) veya küçük moleküller (Risdiplam/Evrysdi™) yoluyla SMN2 genindeki pre-mRNA'ya bağlanarak bozuk protein üretimini baskılayıp tam uzunlukta SMN protein üretimini artırmak veya bozulmamış bir ek SMN1 cDNA kopyasının eklenmesi için gen transferi (Onasemnogene abeparvovec/Zolgensma™) yapmaktır (Tablo 7.1) (2,3).



## 7. HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER

**Tablo 7.1. Spinal Musküler Atrofiye Yapılan Klinik Çalışmalar**

Antisens Oligonükleotid	Nusinersen/Spinraza <sup>TM</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• CS1 (NCT01494701)</li><li>• CS10 (NCT01780246)</li><li>• CS3A (NCT01839656)</li><li>• CS2 (NCT01703988)</li><li>• CS12 (NCT02052791)</li><li>• ENDEAR (NCT02193974)</li><li>• CHERISH (NCT02292537)</li><li>• NURTURE (NCT02386553)</li><li>• DEVOTE (NCT04089566)</li><li>• UNWARD (NCT04729907)</li><li>• SHINE (NCT02594124)</li></ul>
Küçük Moleküller	Risdiplam/Evrysdi <sup>TM</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• RAINBOWFISH (NCT03779334)</li><li>• FIREFISH (NCT02913482)</li><li>• SUNFISH (NCT02908685)</li><li>• JEWELFISH (NCT03032172)</li></ul>
Gen Aktarımı	Risdiplam/Evrysdi <sup>TM</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• SPRINT (NCT03505099)</li><li>• STRONG (NCT03381729)</li><li>• STRIVE (NCT03306277)</li><li>• STRIVE-EU (NCT03461289)</li><li>• STRIVE-AP (NCT03837184)</li><li>• START (NCT02122952)</li><li>• LTFU-001 (NCT03421977)</li><li>• LTFU-002 (NCT04042025)</li></ul>

Tablo 7.1’de yer alan Nusinersen çalışmaları daha çok bebeklik ve çocukluk dönemine ait araştırmalardır.



### Kaynakça

1. Dangouloff T, Boemer F, Servais L. Newborn screening of neuromuscular diseases. *Neuromuscul Disord* 2021; doi: 10.1016/j.nmd.2021.07.008.
2. Jablonka S, Hennlein L, Sendtner M, et al. Therapy development for spinal muscular atrophy: perspectives for muscular dystrophies and neurodegenerative disorders. *Neurol Res Pract.* 2022. DOI: 10.1186/s42466-021-00162-9.
3. <https://clinicaltrials.gov>, Erişim tarihi: 20.02.2022



### 7.2. Spinal Musküler Atrofi'de Nusinersen Tedavisi

*Prof. Dr. Gülhis DEDA*

SMA, genetik bir hastalık olup omurilikteki ön boynuzun tutulumu ile seyreden hipotoni ve kas güçsüzlüğü ile kendini gösteren ilerleyici bir hastalıktır. Tedavisi 2016 yılına kadar sadece palyatif olup güçsüzlük, beslenme, solunum problemlerine yönelik idi. FDA, 2016 yılı Aralık ayında Nusinersen (Spinraza™) isimli ilaca SMA'nın tüm tiplerinde (Tip 1, 2 ve 3) kullanım onayı vermiştir. Böylece Nusinersen SMA'da kullanıma giren ilk ilaç olma özelliğini kazanmıştır.

Nusinersen bir antisens oligo nükleotid olup ekzon 7'deki SMN2'nin messenger RNA (mRNA) transkripsiyonunu arttırarak SMN protein yapımını sağlar.

Nusinersen SMA Tip 1, 2 ve 3 hastalarda intratekal 12 mg olacak biçimde 0. 14. 28. ve 63. günlerde yükleme dozu, daha sonra da 4 ayda bir idame dozu olarak uygulanmaktadır (1). Ülkemizde, 2018 yılından itibaren geri ödeme kapsamında kullanılmaktadır ve yaklaşık 1.600 hasta Nusinersen tedavisi almaktadır

#### SMA Tip 1 Olan Hastalarda Nusinersen Kullanımı

Yapılan çalışmalarda Nusinersen presemptomatik ve semptomatik hastalarda ve SMN2 kopya sayısı 2-3 olanlarda kullanılmıştır. Hastalar spontan solunumda olup kalıcı ventilatör ihtiyaçları olmamıştır.

**Presemptomatik SMA Tip 1** hastalarına tedavi genelde ilk 1 ay içinde başlanmış ve hastaların tamamına yakını normal gelişim basamakları göstermiştir.

Almanya'dan yeni doğan taraması ile ilgili yapılan bir çalışmada, SMA tanısı alan 43 hasta incelenmiş ve bu hastaların 17'sinde (%39,5) 2 SMN2 kopya, 10'unda (%23) 3 SMN2 kopya, 14'ünde (%32,5) 4 SMN2 kopya ve 2'sinde (%4,5) 5 SMN2 kopya sayısı saptanmıştır. Tedaviye başlama sırasında SMN 2 kopya sayısı 2 olan 9 hasta ile tüm SMN2 kopya sayısı 3 olan hastaların asemptomatik olduğu, SMN2 kopya sayısı 2 olan hastaların yarısının asemptomatik diğer yarısının semptomatik olduğu görülmüştür. Semptomatik hastaların gelişim basamaklarını daha geç yakaladıkları, bu hastaların hiçbirinde solunum problemi olmadığı; asemptomatik hastaların ise tedaviyle birlikte semptomsuz olarak seyrettiği ve normal gelişim basamaklarını gösterdikleri belirlenmiştir. SMN2 kopya sayısı 3 olan tüm hastaların asemptomatik olduğu ve tedaviyle yine asemptomatik devam ettikleri görülmüştür (2-5).

**Semptomatik SMA Tip 1** hastalarda yapılan çalışmalarda, hastaların %22'sinin baş kontrolünü sağladığı, %10'unun dönebildiği, %8'inin desteksiz oturabildiği ve sadece %1'inin ayakta durabildiği görülmüş olup ölüm riskinin Nusinersen grubunda %68 daha az olduğu saptanmıştır.



### Gerçek Hayat Verileri

Gerçek hayat verilerini içeren pek çok çalışma halen devam etmekle birlikte şu ana kadar yayınlanmış en geniş seri olan 104 hastayı içeren çalışmada, hastaların 0-19 yaş aralığında olduğu, başlangıç SMN2 kopyalarının 2 ve 3 olduğu ve CHOP-INTEND skorlarının ortalama 15.08 puan olduğu görülmüştür. Bu hastalarda altı ayın sonunda yapılan değerlendirmelerde, hastaların %55,7'sinde CHOP-INTEND skorlarında 2 puandan fazla artış olduğu, bir yılın sonunda yapılan değerlendirmelerde ise hastaların CHOP-INTEND skorlarında başlangıca göre belirgin artış olduğu saptanmıştır. Hastalar, yaşlarına göre değerlendirildiğinde en fazla gelişmenin 7 ayın altındaki hastalarda olduğu, aynı hastalar 2 yıl takip edildiğinde 2 yaşın altındaki çocuklarda gelişimin daha belirgin olduğu saptanmıştır (1). 2 yılın sonunda yapılan değerlendirmede ise hastaların tedaviye başlangıç yaşlarının önemli olduğu ve SMN 2 kopya sayılarının prognozda etkili olmadığı görülmüştür.

### Geç Başlangıçlı SMA (SMA Tip 2 ve 3) Hastalarında Nusinersen Tedavisi

Çalışmaya, 2-9 yaş arasındaki SMN2 kopya sayısı 2-3 olan SMA Tip 2 ve 3 tanılı olan 126 hasta alınmıştır. Hastaların non-ambulator olduğu ve %88'inde SMN2 kopya sayısının 3 olduğu belirtilmiştir. 15 aylık takip sonucunda, tedavi alan grubun Hammersmith Fonksiyonel Motor Ölçeği (HFSME) skorlarının kontrol grubuna göre 4,9 puan daha fazla olduğu saptanmıştır. Hastaların %73'ünde tedavi ile HFMSE skorlarında artış saptanırken %24'ünde düşüş saptanmış, tedaviye ne kadar erken başlanır ise HFMSE skorlarındaki artışın o kadar fazla olduğu görülmüştür.

28 hastanın katıldığı bir başka çalışmada, 5,5 yıl sonunda hastalar değerlendirildiğinde SMA Tip 2 tanısı alan hastaların HFMSE skorlarında artış saptanırken, Tip 3 hastalarında skor stabil seyretmiş ancak hastaların 6 dakika yürüme testinde 30 metrelik artış saptanmış ve Tip 2 tanısı alan bir hastanın yürüdüğü görülmüştür.

### Gerçek Hayat Verileri

Gerçek hayat verilerine göre SMA Tip 2 ve Tip 3 hastalarında Nusinersen tedavisi ile HFMSE skorlarında ve 6 dakika yürüme testinde belirgin düzelme saptanmıştır. Bu düzelme hastanın yaşı ve başlangıç HFMSE skoru ile korele iken SMN2 kopya sayısı ile korele bulunmamış, ilerleyen tedavi sürelerinde fayda gören hasta sayısında artış gözlenmiştir (7,8,9).

### Nusinersen'in Yan Etkileri

En sık görülen yan etkiler; ateş, üst solunum yolu enfeksiyonu, kusma, baş ağrısı ve kabızlıktır. Lomber ponksiyon yerinde ağrı ve Post-lomber Ponksiyon Sendromu da nadir de olsa görülebilen yan etkilerdendir ancak bunlar kısa süreli olup kendiliğinden geçmektedir. Nadir ancak daha önemli yan etkileri ALT



## 7. HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER

ve AST yüksekliği, proteinüri ve trombositopenidir. Bu yan etkiler tedavinin kesilmesiyle kaybolmaktadır. Tüm oligonükleotidlerde beklenen bir yan etki olan immünogenesiti, Nusinersen kullanımına bağlı olarak da gelişebilmektedir. Hastaların %4'ünde anti-ilaç-antikor saptanmış, 1/3'ünde kalıcı antikor bulunmuştur. Ancak bunda tedavinin rolü olduğu kanıtlanmamıştır (10,11).

### Sonuç

SMA Tip 1 (SMN2 kopya sayısı 2 ve 3) presemptomatik hastalarda uygulandığı zaman hastalar normal motor fonksiyonları olağan seyrinde kazanmaktadır.

Semptomatik Tip 1 hastalarında ise motor fonksiyonlar hep geriden gelmektedir. SMA Tip 2 hastalarında HFMSE skorlarında, Tip 3 hastalarında HFMSE ve 6 dakika yürüme testinde iyileşme olduğu saptanmış ve tedaviye ne kadar erken başlanırsa o kadar iyi cevap alındığı, ilerleyen tedavi sürecinde hastaların iyileşme potansiyelinin de arttığı bilinmektedir. Tüm SMA tiplerinde tedaviye ne kadar erken başlanırsa prognoz ve motor fonksiyon kazanımı o kadar iyi olduğundan, yeni doğan taramaları çok önemli olup presemptomatik dönemde tedaviye başlanması önem taşımaktadır. Hastalar, Nusinersen tedavisi sırasında yan etkiler açısından takip edilmeli, ALT, AST, tam kan sayımı ve proteinüri açısından da idrar tahlili yapılmalıdır.





### Kaynakça

1. Biogen Netherlands B.V. Spinraza 12 mg solution for injection: EU summary of product characteristics. 2021.
2. Sheridan M. Hoy. Nusinersen: A Review in 5q Spinal Muscular Atrophy *CNS Drugs*. 2021; 35(12): 1317–1328
3. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: interim efficacy and safety results from the phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(11):842–856
4. US National Institutes of Health. *ClinicalTrials.gov* identifier NCT02386553. 2021. <https://clinicaltrials.gov/>. Accessed 23 Aug 2021.
5. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1723–1732.
6. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625–635.
7. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Longer-term treatment with nusinersen: results in later-onset spinal muscular atrophy from the SHINE study [abstract no. 265] *J Neuromuscular Dis*. 2021;8(S1):S67
8. Coratti G, Pane M, Lucibello S, et al. Age related treatment effect in type II spinal muscular atrophy pediatric patients treated with nusinersen. *Neuromuscul Disord*. 2021;31(7):596–602.
9. Pera MC, Coratti G, Bovis F, et al. Nusinersen in pediatric and adult patients with type III spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(8):1622–1634.
10. Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, et al. An integrated safety analysis of infants and children with symptomatic spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen in seven clinical trials. *CNS Drugs*. 2019;33(9):919–932.
11. Stolte B, Nonnemacher M, Kizina K, et al. Nusinersen treatment in adult patients with spinal muscular atrophy: a safety analysis of laboratory parameters. *J Neurol*. 2021;268(12):4667–4679.



### 7.3. Spinal Musküler Atrofi Tedavisinde Nusinersen Başvuru Süreci ve Uygulaması

Uzm. Dr. Didem ARDIÇLI

Türkiye’de Nusinersen (Spinraza) ilacının SMA Tip 1 hastaları için kullanılması Temmuz 2017, SMA Tip 2 ve Tip 3 hastaları için kullanılması ise Şubat 2019 tarihinde onaylanmış ve geri ödeme kapsamına alınmıştır.

SMA tanısı konulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlanması önerilmektedir. İlaç başvurusu hastayı izleyen Çocuk Nörolojisi/Nöroloji uzman hekimi tarafından “Elektronik Reçete Sistemi” üzerinden (1) Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna yapılmalıdır. Başvuru öncesinde SMA tanısının genetik olarak doğrulanmış olması (SMN1 geninde homozigot delesyon veya homozigot mutasyon veya birleşik heterozigot mutasyon saptanması) ve SMN2 kopya sayısının belirlenmiş olması gereklidir. “Ruhsatsız ve Endikasyon Dışı İlaç Başvurusu” alanından “Yurtdışı İlaç Başvurusu Oluştur” kısmı seçildikten sonra hastanın T.C. kimlik numarası girilmelidir. Başvuru türü seçildikten sonra hasta bilgileri (boy, kilo, sosyal güvence, telefon numarası, e-posta adresi) ile ilacın teslim edileceği hastane-nin adres bilgileri doldurulmalı, “Tanı ve İlaç Bilgileri” kısmına tanı kodu, alt tanısı (SMA tipi), tanı tarihi eklendikten sonra Nusinersen (Spinraza) reçetesi yazılmalıdır. “Açıklamalar” kısmına hastanın kısa klinik özet ve muayene bilgileri (bulguların başlama yaşı, klinik bulgular, hipoksi öyküsü olup olmadığı, solunum durumu, fizik ve nörolojik muayene bulguları), kısa laboratuvar özeti (genetik incelemeleri, motor fonksiyonel değerlendirme sonuçları), hastanın teşhisi ile ilgili aldığı tüm tedaviler ve gözlenen cevaplar, yurt dışı ilaç kullanımı için başvuru gerekçesi kısımları doldurulmalıdır. Yüklenecek belgeler kısmına genetik analiz rapor sonucu, “Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formu”, SMA Tip 2 ve Tip 3 hastaları için intratekal tedavi uygulanmasında engel bulunmadığını belirten Beyin Cerrahisi veya Ortopedi ve Travmatoloji hekimi notu eklenmelidir. En son aşamada başvuru özeti kontrol edildikten sonra başvuru formu elektronik olarak imzalanmalıdır. Başvuru tamamlandıktan sonra Sağlık Bakanlığında ilaç başvurusu yapıldığına dair başvuru numarasını içeren bilgilendirme mesajı iletilmektedir.

Nusinersen başvurusu Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun belirlediği yetkili uzmanlar tarafından incelenip değerlendirildikten sonra uygun bulunması halinde onaylanmaktadır. İlacın kullanımı ve yurtdışından temin edilmesine ilişkin onay alınmasını takiben en az biri Çocuk Nörolojisi/ Nöroloji uzmanı olmak üzere 3 uzman hekim imzalı sağlık raporu (e-rapor), yeni tarihli Nusinersen reçetesi (e-reçete) ve “İlaç Kullanım Onayı” ile birlikte Sosyal Güvenlik Kurumu Ankara İl Müdürlüğüne (İbn-i Sina Sağlık Sosyal Güvenlik Merkezi) e-Devlet üzerinden veya kargo yolu ile başvuru yapılması gerekmektedir (1). SMA Tip 2 ve Tip 3 hastalarının 3 hekim imzalı sağlık raporunda Çocuk Nörolojisi/Nöroloji uzmanına ek olarak bir Beyin Cerrahisi veya Ortopedi ve Travmatoloji uzmanının da bulunması gerekmektedir. Sağlık Sosyal Güvenlik Merkezine yapılan başvuru güncel Sağlık Uygulama



## 7. HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER

Tebliğî koşullarına göre değerlendirilerek Kurumca belirlenen yeterli donanıma sahip üçüncü basamak resmi sağlık hizmeti sunucularında kullanılması halinde bedeli karşılanmaktadır (2). İlk başvuruda ilaç kullanım onayı ilk 4 doz başlangıç/yükleme tedavisi için geçerlidir, idame tedavisinin devamı için her 4 ayda bir “Yurtdışı İlaç Başvurusu” tekrarlanır. İlaç temin edildikten sonra hastane eczanesine teslim edilmektedir. Teslim edilen ilacın uygulanması için hasta ile iletişime geçilir.

Yenidoğan SMA taramasından gelen hastaların tedavisine vakit kaybetmeden başlamak için CHOP-INTEND skorlanması beklenmeksizin başvuru süreci başlatılmalı, skora ek olarak Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna gönderilmelidir.

### Nusinersen Uygulaması

Nusinersen intratekal yolla, hastane ortamında uygulanmaktadır. Başlangıç dozu olarak 0, 14, 28 ve 63. günlerde olmak üzere ilk dört yüklemeye dozu uygulanıp, daha sonraki idame dozlar 4 ayda bir tekrar edilmektedir. Nusinersen kullanım zamanına kadar orijinal kartonunda, 2°C ila 8°C arasında buzdolabında saklanmalı, ışıktan korunmalı ve dondurulmamalıdır. Önerilen doz, yaş ve vücut ağırlığından bağımsız olarak uygulama başına 12 mg'dır (5 ml). Tedavi, lomber girişim konusunda deneyimli sağlık uzmanları tarafından uygulanmalıdır. Spinraza, spinal iğne kullanılarak intratekal yolla 1 ila 3 dakika içerisinde yavaş bolus enjeksiyon halinde uygulanır. Lomber ponksiyon deride enfeksiyon ve inflamasyon belirtileri olan bölgelere uygulanmamalıdır. Enjekte edilecek Spinraza hacmine eşdeğer miktarda (5 ml) beyin omurilik sıvısının (BOS), Spinraza uygulanmadan önce yavaş ve kontrollü bir şekilde boşaltılması tavsiye edilir. Spinraza uygulaması için hastanın klinik durumuna göre ve hasta konforu açısından sedasyon gerekebilir. Özellikle küçük yaş çocuklar ve skolyozu olan hastalarda ultrason (veya diğer görüntüleme teknikleri) intratekal uygulamada rehberlik etmesi açısından kolaylık sağlayabilir. Nusinersen kullanımı ile ilişkili en sık görülen yan etkiler; ateş, üst solunum yolu enfeksiyonu, kusma, baş ağrısı ve kabızlıktır. Lomber ponksiyon yerinde ağrı ve post-lomber ponksiyon sendromu nadir de olsa görülebilen yan etkilerdendir. Ancak bunlar genellikle kısa süreli ve geçicidir. Daha nadir görülen önemli yan etkileri arasında karaciğer enzimlerinde (ALT ve AST) yükseklik, proteinüri ve trombositopeni sayılabilir. Bu yan etkiler tedavi kesimi ile kaybolmaktadır. Her uygulama öncesinde hastalardan tam kan sayımı, rutin biyokimya, tam idrar tetkiki ve koagülasyon testleri bakılmalıdır. Tedaviye devam etme kararı hastayı izleyen hekim tarafından gözden geçirilmeli, hastanın klinik durumuna, tedaviye yanıtına bağlı ve bireysel olarak değerlendirilmelidir (3).



## 7. HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER

### Algoritma 1. Spinal Musküler Atrofi (SMA) Tedavisinde Nusinersen Başvuru Süreci Algoritması

#### NUSİNERSEN TEDAVİSİ İÇİN ADAY HASTANIN BELİRLENMESİ

- ▶ Spinal Musküler Atrofi ile uyumlu klinik bulguları olan hastada SMA tanısı genetik analiz ile doğrulanmalıdır (SMN1 geninde homozigot gen delesyonu veya homozigot gen mutasyonu veya bileşik heterozigot gen mutasyonu saptanması ve SMN2 kopya sayısının belirlenmesi).
- ▶ Spinal Musküler Atrofi alt tipi belirlenmelidir (SMA Tip 1, Tip 2 veya Tip 3).
- ▶ Hastada lomber ponksiyon prosedürleri, BOS sirkülasyonu veya güvenlik değerlendirmelerini engelleyebilecek bir beyin veya spinal kord hastalığı veya öyküsü olmamalıdır.
- ▶ BOS drenajı için implante edilmiş bir şant veya implante edilmiş bir BOS kateteri bulunmaması gerekmektedir.
- ▶ Bakteriyel menenjit veya viral ensefalit hastalığı veya öyküsü olmamalıdır.
- ▶ Hipoksik iskemik ensefalopati tanısı almamış olmalı ve hipoksik doğuma bağlı nörolojik sekelleri bulunmamalıdır.



#### TİTCK YURT DIŞI İLAÇ BAŞVURUSU İÇİN GEREKLİ BELGELER

Başvuru hastayı izleyen Çocuk Nörolojisi/Nöroloji uzman hekimi tarafından “Elektronik reçete sistemi” üzerinden yapılır. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından değerlendirilir.

- ▶ Hastaya ait klinik bulgular, fizik ve nörolojik muayene bulguları ve laboratuvar özelliklerinin özeti içeren epikriz
- ▶ Genetik analiz rapor sonucu (SMN2 kopya sayısı raporda belirtilmelidir)
- ▶ Hasta ve/veya hasta yakını tarafından imzalanan “Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formu”
- ▶ Spinal Musküler Atrofi Tip 2 ve Tip 3 hastalarında lomber ponksiyon uygulanmasına engel bir durum olmadığına ilişkin Beyin Cerrahisi veya Ortopedi ve Travmatoloji uzman hekimi konsültasyon notu



#### SGK NUSİNERSEN BAŞVURUSU İÇİN GEREKLİ BELGELER

Başvuru, e-Devlet üzerinden veya kargo yolu ile Sosyal Güvenlik Kurumu Ankara İl Müdürlüğüne (İbn-i Sina Sağlık Sosyal Güvenlik Merkezi) yapıldıktan sonra güncel Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) koşullarına göre değerlendirilerek uygun bulunması halinde ilaç bedeli Kurumca karşılanır. Gerekli belgeler;

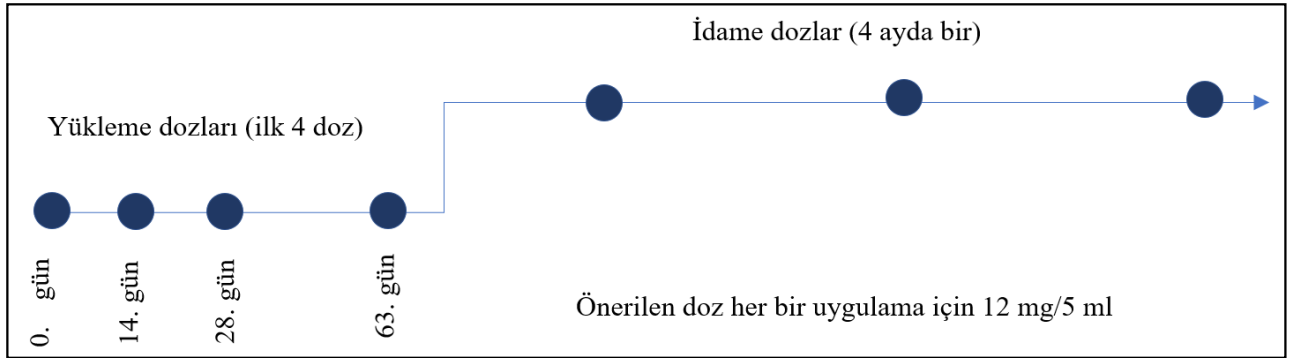
- ▶ “Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İlaçların Kişisel Tedavide Kullanılmalarını Değerlendirme Komisyonu” tarafından verilecek “İlaç Kullanım Onayı”,
- ▶ Spinal Musküler Atrofi tanısı konmuş ve üçüncü basamak sağlık kurumlarında en az birisi Çocuk Nörolojisi/Nöroloji uzmanı olmak üzere 3 uzman hekimden oluşan sağlık kurulu raporu/e-rapor (SMA Tip 2 veya Tip 3 tanısı olan hastaların sağlık kurulu raporunda Çocuk Nörolojisi/Nöroloji uzman hekimine ek olarak en az bir Beyin Cerrahisi veya Ortopedi ve Travmatoloji uzmanı da yer almalıdır),
- ▶ Nusinersen reçetesi (Hastayı izleyen Çocuk Nörolojisi/Nöroloji uzman hekimi tarafından düzenlenen elektronik reçete).



## 7. HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER

**Tablo 7.2. Nusinersen Uygulama Şeması**

Nusinersen (Spinraza) intratekal yolla uygulanmakta olup dozu 12 mg'dır.
Yükleme dozu olarak 0, 14, 28 ve 63. günlerde olmak üzere ilk dört doz uygulanıp, daha sonraki idame dozlar 4 ayda bir tekrar edilir.
Tedavi lomber girişim konusunda deneyimli sağlık uzmanları tarafından 1 ila 3 dakika içerisinde yavaş bolus enjeksiyon halinde uygulanır.
Her uygulama öncesinde hastalarda tam kan sayımı, rutin biyokimya, tam idrar tetkiki ve koagülasyon testlerinin yapılması önerilmektedir.



**Şekil 7.1. Nusinersen Uygulama Şeması**



## 7. HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER

### Kaynakça

1. <https://recetem.enabiz.gov.tr/>. Erişim tarihi: 14.04.2022
2. [http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/merkez-teskilati/danisma\\_birimleri/basin\\_ve\\_halkla\\_iliskiler\\_musavirligi/anasayfa\\_uyurular/uyuru\\_20211005\\_61](http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/merkez-teskilati/danisma_birimleri/basin_ve_halkla_iliskiler_musavirligi/anasayfa_uyurular/uyuru_20211005_61), Erişim tarihi: 14.04.2022
3. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2022/02/20220208M1-1.pdf>, Erişim tarihi: 14.04.2022
4. Biogen Netherlands B.V. Spinraza 12 mg solution for injection: EU summary of product characteristics. 2021.



### 7.4. Spinal Musküler Atrofi’de Onasemnogene Abeparvovec Tedavisi

*Prof. Dr. Vildan Göknur HALİLOĞLU*

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) tedavisi insan ‘survival’ motor nöron (SMN: survival motor neuron) proteinini eksprese eden, rekombinan ve replikasyon göstermeyen viral vektörün (adenovirüs ile ilişkili vektör serotipi 9; adeno associated vector serotype 9; AAV9), modifiye edilerek üretilen insan SMN1 geninin cDNA kısmını içeren bir tıbbi üründür. Tek bir sefer intravenöz olarak uygulanan gen replasman tedavisi ile motor nöron hücrelerine fonksiyonel SMN1 geninin taşınması hedeflenmektedir. SMA hastalığında tedavi, vektörü içeren motor nöron hücrelerinde SMN protein ekspresyonunun oluşması ile motor nöron fonksiyonlarının korunması temel prensibine dayanır. Halen SMA’da onaylanan tedavilerin tümü (intratekal nusinersen tedavisi, intravenöz onasemnogene abeparvovec tedavisi, oral-risdiplam tedavisi) SMN1-genine bağımlı yollardan etki etmektedir. Gen ürünün üretilmesi gözden geçirildiğinde, viral genomun kritik bazı kısımları korunmakla birlikte, insan SMN1 DNA kasetinin viral DNA’nın neredeyse tümünün yerine geçtiği, vektörün uygulama yapılan bireyin DNA’sına entegre olmadığı bilinmektedir. Vektör hücelere transfer edildikten sonra, çekirdek kısmında yerleşmekte ve SMN proteini yüksek oranda ifade edilmektedir. İntravenöz uygulama sonrasında AAV9 kan beyin bariyerini geçerek, santral sinir sistemi ve motor nöron hücrelerine ulaşmaktadır. Motor nöron hücreleri dışında, SMN proteini yaygın olarak ifade edilen bir protein olduğundan, sistemik yolla uygulanan tedavilerde SMN protein ekspresyonunun diğer doku ve organ sistemlerine de olumlu etkisi olabilir. Diğer adenovirüs vektörleri ile karşılaştırıldığında kullanılan vektörün doğuştan gelen bağışıklığı aktive etme olasılığı düşüktür. Transgen ‘epizom’ olarak korunduğundan genomik integrasyon oranı düşük olmakla birlikte, bir proto-onkogenin yanına eklenirse teorik olarak malignensi olasılığı olabilir. Gen tedavisi ürünü üretim aşamasında kullanılan teknoloji nedeniyle, hayat boyu, sürekli ve hızlı gen ekspresyonuna neden olmakta, bu da özellikle SMN proteininin sağlıklı bireylerde ve SMA hastalığında evölüsyonu düşünüldüğünde, SMN proteini fazlalığına bağlı uzun dönem olası toksik yan etkileri de gündeme getirmektedir (1,2).

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) tedavisi, 2019 yılında FDA tarafından (3) 2020 yılında ise EMA tarafından şartlı olarak onaylanmıştır (4).

Bu tedavinin, farklı endikasyonlar ile onaylanması sonrasında, Avrupa’da SMA konusunda çalışan uzman hekimler bir araya gelerek ‘Uzlaşma Raporu’ yayımlamıştır (5).

Bu aşamada, tedavilerin onaylanmasında kritik öneme sahip tüm klinik araştırmaların (NCT02122952, NCT03461289, NCT03837184, NCT03306277 ve NCT03505099) açık uçlu, tek doz uygulama içeren çalışmalar olduğu ve araştırmalara dâhil edilen hastaların, hastalığı modifiye eden diğer tedavileri almalarının üzerinde durulması gerekir. Klinik araştırmalara dahil edilen tüm hastalarda gen replasman



## 7. HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER

tedavisi uygulaması öncesinde AAV9 antikor titreleri bakılması dahil etme kriterleri arasındadır. SMA Tip 1 açısından orijinal olarak yapılan klinik araştırmalardan START çalışmasında 7 ay ve altında 15 bebek, STRIVE-US çalışmasında 6 ayın altında olan 22 bebek değerlendirilmiş, tarihsel doğal seyir çalışması dikkate alınarak, bu bebeklerin kalıcı ventilasyon ihtiyacı olmaksızın daha uzun süre hayatta kalmaları ve kaba-motor gelişim basamakları kazanmaları, FDA ve EMA onaylarına temel oluşturmuştur. Bu kohort içerisinde tedaviye en iyi yanıt veren alt grubun, diğer tedavi seçeneklerinde olduğu gibi 1 ve 2 aylıkken tedavi başlanan ve bazal fonksiyonel değerlendirme skorları (CHOP-INTEND skoru  $\geq$  40) yüksek olan hastalar olduğu, 24. ayın ve 5. yılın sonunda değerlendirme yapıldığında da eğilimin bu yönde olduğu dikkat çekicidir (6,7,8).

Belirtilen yan etkiler ateş, kusma, serum transaminaz ve troponin-I düzeylerinde geçici yükselme, hepatotoksisite, geçici trombositopeni, ateş olup, tedaviden 24 saat önce glukokortikosteroid tedavisi başlanması ve bir ay boyunca devam edilmesi, biyokimyasal değerlendirmeler dikkate alınarak immünsüpresif tedavi protokolünün devamı ve planlanması önerilmektedir. Trombotik mikroangiopati tanımlanan yan etkiler arasındadır. Ürün özeti ve kullanım kılavuzu gözden geçirildiğinde, 2 yaş ve üzerinde 13,5 kg üzerinde hastalarda Onasemnogene Apeparvovec kullanımı ile ilgili yeterli güvenlik ve etkinlik bilgisi olmadığı görülmektedir (9). Vücut ağırlığı ve üretim zorlukları nedeniyle daha büyük çocuklar ve erişkinlerde faz 1 çok merkezli bir çalışmada (NCT03381729), 6-60 ay arasında SMA Tip 2 tanısı ile izlenmekte olan hastalarda intratekal yolla üç farklı doz uygulaması, prelinik hayvan çalışmalarında dorsal kök tutulumu, inflamasyon ve nöronal hücre kaybı tanımlanması nedeniyle FDA tarafından askıya alınmıştır.

Bireyselleştirilmiş tüm tedavilerde olduğu üzere, gen replasman tedavisi öncesinde alt yapı çalışmalarının tamamlanması ve kurumlar, sağlık sistemi, ilgili hekimler ve hasta/hasta aileleri ve etkilenen bireyler arasında güncel ve doğru bilgi akışının oluşturulması esastır.

Gen replasman tedavisi öncesi AAV9 serolojisi ve nazofarenjeal SARS-CoV-2 testi, tedavi öncesi ve sonrasında izolasyon, aşılama, immünsüpresif tedaviler altında izlem protokolü ve hematolojik, karaciğer ve kardiyak fonksiyonlar açısından biyokimyasal parametrelere göre hasta yönetimi, uygulama ve olası komplikasyonların monitörizasyonu dikkate alındığında, sağlık sistemi içerisinde tedavi uygulanacak merkezlerin belirlenmesinin ne denli önemli olduğu anlaşılabilir. Kaba-motor fonksiyonlara yönelik fonksiyonel değerlendirmeler başta olmak üzere, solunum ve beslenme parametreleri açısından da standart bakım kriterlerine uyum, proaktif yaklaşım ve multidisipliner izlem esastır (2,7).





## 7. HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER

### Kaynakça

1. Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi). Package insert. AveXis, Inc, 2021. <https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/zolgensma.pdf>. Erişim Tarihi: Mart 2022.
2. Waldrop MA, Kolb SJ. Current treatment options in Neurology-SMA therapeutics. *Curr Treat Options Neurol* 2019; 21 (25). doi: 10.1007/s11940-019-0568-z.
3. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma>, Erişim Tarihi: Mart 2022.
4. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>, Erişim Tarihi: Mart 2022.
5. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2020; 28: 38-43.
6. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377: 1713-1722.
7. Al-Zaidy SA, Mendell JR. From clinical trials to clinical practice: Practical considerations for gene replacement therapy in SMA type 1. *Pediatr Neurol* 2019; 100: 3-11.
8. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman K, et al. Five-year extension results of the Phase 1 START trial of Onasemnogene Apeparvovec in Spinal muscular Atrophy. *JAMA Neurol* 2021; 78: 834-841.
9. <https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/zolgensma.pdf> . Erişim Tarihi: Mart 2022.



## 7. HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER

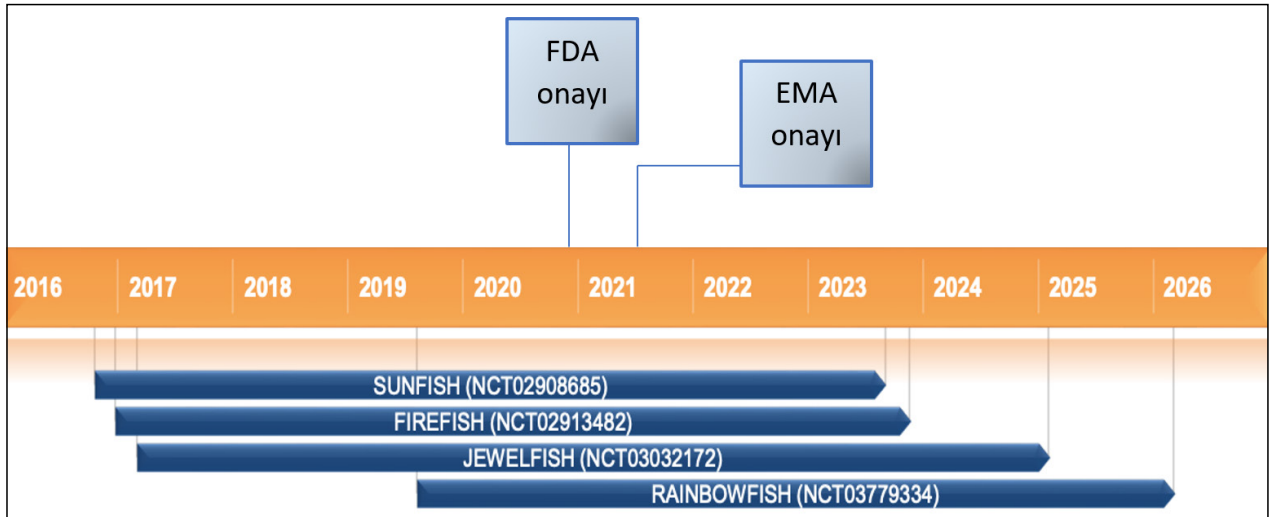
### 7.5. Spinal Musküler Atrofi'de Risdiplam Tedavisi

Prof. Dr. Uluç YİŞ

Risdiplam (Evrysdi™), SMN2 pre-mRNA'ya bağlanmak üzere tasarlanmış SMN2 splicing modifiye edici bir moleküldür. Böylece ekzon 7 ile birleşmeyi sağlayıp tam uzunlukta ve fonksiyonel SMN proteini üretme yeteneğinin artırılması hedeflenerek SMA tedavisinde oral yoldan kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Sağlıklı yetişkinlerde terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 50 saattir (1).

Risdiplam dozu yaşa ve vücut ağırlığına göre belirlenir. İki ay ile 2 yaş arasındaki hastalar için 0,2 mg/kg/gün,  $\geq 2$  yaşındaki ve  $< 20$  kg hastalar için 0,25 mg/kg/gün önerilir.  $\geq 2$  yaş ve  $\geq 20$  kg ağırlığındaki hastalar için 5 mg/gün önerilir. Risdiplam, günde bir kez, yemekten sonra, her gün yaklaşık olarak aynı saatte ağızdan alınmalıdır (1).

Risdiplam, 7 Ağustos 2020'de iki aylık ve daha büyük hastalarda SMA tedavisi için Amerika Birleşik Devletlerinde FDA tarafından ve 26 Şubat 2021 tarihinde Avrupa Birliğinde EMA tarafından kullanım onayı almıştır (2,3). Ülkemizde ise 2021 yılında yurt dışı ilaç listesine alınmıştır.



Şekil 7.2. Risdiplam Onay Süreci ve Klinik Çalışmalar

#### 7.5.1. Klinik çalışmalar

Yapılan klinik çalışmalar ile Risdiplamın etkinlik ve güvenilirliliği araştırılmış ve doğal seyre göre ilacın etkin olup yan etkilerinin de genelde iyi tolere edilebildiği saptanmıştır.



### 7.5.2. Yan Etkiler

Risdiplamın SMA hastalarında genellikle iyi tolere edildiği bildirilmiştir. En yaygın yan etkiler ateş, ishal, döküntü, aftöz ülser, artralji, idrar yolu enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni, kabızlık, kusma, baş ağrısıdır. Laboratuvar sonuçlarında, yaşamsal belirtilerde ve elektrokardiyogram verilerinde herhangi bir anormallik bildirilmemiştir.

Özetle Risdiplam; oral olarak günde bir kez, yemekten sonra, her gün aynı saatte ağızdan alınmasıyla beraber albümine bağlı kanda taşınır büyük çoğunluğu karaciğerde metabolize olan bir moleküldür. Etki mekanizması ekzon 7 ile birleşme sağlaması temeline dayanır. Bu şekilde tam uzunlukta ve fonksiyonel SMN proteini üretiminin artırılması sağlar ve SMA hastalığında eksik olan SMN proteininin yerine konulması amaçlanır. İlacın kullanım onayı FDA tarafından 2020, EMA tarafından 2021 yılında verilmiştir. Yaşı iki aylıktan büyük tüm spinal kaslar atrofi tiplerinde kullanılabilir. İki ay ile 2 yaş arasındaki hastalar için önerilen doz 0,2 mg/kg/gün iken  $\geq 2$  yaşındaki ve  $< 20$  kg hastalar için 0,25 mg/kg/gün şeklinde uygulama önerilir. Bu doz  $\geq 2$  yaş ve  $\geq 20$  kg ağırlığındaki hastalar için 5 mg/gündür. SMA'nın doğal seyrine kıyasla motor işlevleri önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilen Risdiplam sağ kalım ve olaysız sağ kalım açısından etkin bulunmuştur.



## 7. HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER

### Kaynakça

1. Genentech Inc. Evrysdi™ (risdiplam): US prescribing information. 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/213535s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213535s000lbl.pdf).
2. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves oral treatment for spinal muscular atrophy [media release]. 7 Aug 2020. <https://www.fda.gov/news-events/>
3. European Medicines Agency (EMA). First oral treatment for spinal muscular atrophy (SMA) recommended for approval [media release]. 26 Feb 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-oral-treatment-spinal-muscular-atrophy-sma-recommended-approval>



### 7.6. Erişkin Spinal Musküler Atrofi Hastalarda Tedavi

Prof. Dr. Filiz KOÇ

#### 7.6.1. Antisens Oligonükleotid (Nusinersen/Spinraza™)

Bu konuda, erişkinlere ait veriler sınırlıdır. Bunun nedeni Nusinersen'in onayı göz önüne alındığında, erişkin SMA'da plasebo veya plasebo kontrollü denemelerin olası olmamasıdır. Bu nedenle, gözlemsel çalışmalar, erişkin hastalar için önemli bilgiler verebilmektedir. Erişkin SMA hastalarında, Nusinersen'in etkinliğini uygun sonuç ölçütleriyle değerlendiren geniş hasta gruplarını içeren kontrollü çalışmalar yapılmamıştır (1). Nusinersen ile tedavi edilen yetişkinlerden oluşan geniş bir kohortu içeren bir gözlemsel çalışma, Nusinersen tedavisi altında Hammersmith Fonksiyonel Motor Ölçeği (HFMSSE) skorlarında önemli artış olduğunu göstermiştir (2).

Osmanović ve ark., yaptıkları çalışmada, erişkin SMA hastalarının Nusinersen tedavisi öncesi ve sırasındaki beklentileri yanı sıra hasta tarafından bildirilen veya objektif ölçümlerle değerlendirilen tedavinin etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmaya ortalama yaşları 38.9 (19.8–65,4) yaş ve ortalama hastalık süresi 31.1 yıl olan toplam 24 erişkin SMA hastası (9 kadın ve 15 erkek) dahil edilmiştir. Hastaların %75'i 10 aylık bir gözlem süresi boyunca ölçülebilir motor puanlardaki hafif artışlara paralel olarak, tedavi altında kas gücü, dayanıklılık ve bağımsızlıkta iyileşmeler olduğunu belirtmiş, 3 hasta (%13) klinik tablonun stabil seyrettiğini, 3 hasta (%13) ise yakınmalarda artış olduğunu bildirmiş ve bu hastalardan ikisi tedaviyi bırakmıştır (3).

Sonuç olarak, yakın zamanda yapılan gözlemsel çalışmalar, daha önce infantil ve juvenil popülasyonlarda kullanılmış olan klinik sonuçları ile değerlendirilen erişkin hastalarda Nusinersen tedavisinin olumlu sonuçlar ortaya koyduğunu göstermiştir (2,4). İlacın kullanım şeması 0, 14, 28 ve 63 üncü günlerde 12 mg intratekal olmak üzere 4 doz yükleme dozu akabinde 4 ayda bir uygulanma şeklindedir. Erişkin SMA grubunda pediatrik gruptan farklı olarak azımsanmayacak oranda iskelet deformiteleri görülmektedir. Belirgin skolyozu olan SMA hastalarında veya cerrahi spinal füzyon uygulanan hastalarda Nusinersen'in intratekal uygulaması zordur. O nedenle işlemin genellikle bilgisayarlı tomografi, videofloroskopi veya ultrason rehberliğinde yapılması gereklidir.

#### ***Klinikte karşılaşılan problemler:***

- ▶ 40 derece ve üzeri skolyozu olan hastalarda Beyin Cerrahisi, girişimsel radyoloji gibi departmanlardan destek alınması, işlemin ameliyathane ortamında yapılması, hastayı hazırlama süreci konusunda ortak çalışma yapılması önemlidir. Skolyoz nedeniyle Nusinersen uygulanamayan hastalar için ilerleyen dönemlerde oral tedavi alternatif olarak gündeme gelebilir.
- ▶ Her uygulama öncesi Hammersmith Fonksiyonel Motor Ölçeği değerlendirilmesi gereklidir.



## 7. HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER

- ▶ Ambulatuvar hastalarda, 6 dk. yürüme testi ile takip önerilir.
- ▶ Bir kez işlem yapılmış hastada, **erişkinler için** her uygulama öncesi lomber ponksiyon yapılabilir uygunluğunun Ortopedi ve/veya Beyin Cerrahisi kliniklerinden alınması gerekli değildir.

### 7.6.2. Küçük Moleküller (Risdiplam)

Erişkin yaş grubunda tavsiye edilen doz 5 mg'dır. İlacın 100 hasta yılı başına 10 veya daha fazla raporlanmış yan etkileri ateş, üst ve alt solunum solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, kusma, gastrointestinal bulgular, bulantı ve kusmadır.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, Risdiplam'ın daha önceden başka bir tedavi kullanmış hastalarda hızlı ve sürdürülebilir SMN seviyesi artışına neden olduğu bildirilmiştir (5). Risdiplam erişkin SMA'lı hastalarda uygulanım yolu nedeni ile Nusinersen'e güçlü bir alternatif olarak durmaktadır.

### 7.6.3. Gen Aktarımı (Onasemnogene Abeparvovec/Zolgensma™)

Erişkinlerde gen tedavisi uygulanması için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu yaş grubunda gen aktarım tedavisi önündeki en büyük engel hali hazırda motor nöronlarda dejenerasyonun gerçekleşmiş olması, vektöre karşı immün cevap geliştirme potansiyeli bulunması ve AAV vektörler için çok sayıda nötralizan antikorların mevcudiyetidir.

### 7.6.4. Sonuç Olarak

- ▶ Erişkin hastalarda hastalığın başlangıç yaşı, süresi ve tedavinin başlangıcındaki motor nöronların fonksiyonu tedaviye verilen yanıtı öngören en önemli faktörler olmakla birlikte hangi hastanın tedavisinden yarar göreceğini ortaya koymak için yeterli değildir.
- ▶ Ek olarak, hastalık modifiye edici ilaçlarla ilgili uzun vadeli tolere edilebilirlik ve güvenlik henüz tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca, bu tedaviler ile kaç motor nöronun hedeflendiği ve bu ilaçların her hücrede ne kadar süre ile etkili olduğu hâlihazırda bilinmemektedir. Mevcut tedavi seçenekleri henüz SMA için tam bir tedavi olarak kabul edilemez (6,7). Hal böyle iken önlenebilir bir halk sağlığı problemi olan SMA'da farkındalık çalışmaları ve evlilik öncesi tarama programı en akılcı tedavi yaklaşımı olacaktır.
- ▶ Hastalığın yönetimi multidisipliner olup hastaların tanı ve tedavisi hangi disiplinden olursa olsun nöromusküler hastalıklar konusunda deneyimli ekipler tarafından yapılmalıdır.



### Kaynakça

1. Jochmann E, Steinbach R, Jochmann T, et al. Experiences from treating seven adult 5q spinal muscular atrophy patients with nusinersen. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;5(13):1756286420907803.
2. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020; 19(4):317-325.
3. Osmanovic A, Ranxha G, Kumpe M, et al. Treatment expectations and patient-reported outcomes of nusinersen therapy in adult spinal muscular atrophy. *J Neurol.* 2020;267(8): 2398–2407.
4. Maggi L, Bello L, Bonanno S, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91:1166-74.
5. Bruno C, Chiriboga C, Duong T et al. JEWELFISH: Safety and Pharmacodynamic Data in Non-Naïve Patients with SMA Receiving Treatment with Risdiplam 16th International Congress on Neuromuscular Diseases (ICNMD 2021) Oral Presentation. Erişim: <https://www.eanpages.org> – abstract book- 2021.
6. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(18): 1723-32.
7. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine* 2018;378(7): 625 -35.



## 8. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ ÇOCUK VE AİLEYE PSİKİYATRİK DESTEK

*Doç. Dr. İbrahim Selçuk ESİN*

Tıp alanında yaşanan son gelişmeler ile birçok hastalığa yönelik yeni tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Böylece, birçok hastalığa yönelik tedavi olanakları artmakla birlikte, toplumda kronik hastalık tanılı çocuk sayısı yükselmiştir. Bu bağlamda, son zamanlarda kronik hastalığı olan çocuklara ve bakım verenlerine yönelik destekleyici yaklaşımlar ilgi odağı haline gelmiştir. Bilimsel yazında, kronik hastalıkların çocuklar ve ebeveynleri üzerinde sosyal, psikolojik, akademik ve ekonomik gibi birçok alanda olumsuz sonuçlara neden olabildiği belirtilmektedir. Bu çocukların bakımından birincil sorumlu olan ebeveynleri genellikle bakım vermeye ilgili çok sayıda zorluk yaşamaktadır. Bu durum ebeveynlerde yoğun endişe ve strese neden olabilmektedir (1-4). Nitekim yapılan bir çalışmada, kronik hastalığı olan çocuklara bakan ebeveynlerde, sağlıklı çocukların ebeveynlerine göre kronik stresin daha yoğun yaşandığı bildirilmiştir (5). Nöromusküler hastalık grubu içerisinde yer alan SMA çocuklarda da görülebilen kronik bir hastalıktır (6). SMA ilerleyici karakterde bir hastalık olup, bireyde farklı düzeyde işlev kaybına ve süreçte hareket kısıtlılıklarına yol açmaktadır (7,8). Bilimsel yazında, SMA tanılı çocuk ve ebeveynleri üzerine ruh sağlığı bağlamında yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Nöromusküler hastalıklar çocuk ile birlikte ailenin işlevinde, aile fertlerinin rol ve yükümlülüklerinde ciddi değişimlere neden olarak tüm aile fertleri üzerinde duygusal yükü artırmakta ve böylece hayat kalitesinin bozulmasına neden olmaktadır (9). Ayrıca, SMA benzeri kronik hastalığı olan çocukların duygusal ve davranışsal sorunlara sahip olmak hususunda iki kat daha fazla risk altında oldukları belirtilmektedir. Nitekim ülkemizde yapılan bir çalışmada, Duchenne Musküler Distrofi tanılı çocukların annelerinin düşük yaşam kalitesine sahip olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde geniş kapsamlı bir çalışmada, SMA tanılı bireylerin algılanan yaşam kalitelerinin tüm alanlarda sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğu saptanmıştır (10-13).

Ebeveynler, çocuklarının sağlıklı bir hayat sürmelerini arzu ederler, ancak çocuklarının kronik bir hastalık tanısı alması ve hastalığın mevcut etkin bir tedavisinin bulunmaması halinde bu arzu bir engellenme ile karşılaşır. Bu duruma çoğu zaman ailelerin verdiği ilk tepkiler; şok, korku ve kaygıdır. Çocuk dış görünümü sağlıklı ise ebeveynlerde kabullenmeme tepkisi de görülebilmektedir. Süreç ilerleyince ebeveynlerin kızgınlık ve içerleme duygusu yaşadıkları belirtilmektedir. Sonrasında kendisini ve eşini suçlama ve son olarak mevcut durumu kabullenme görülmektedir. Süreçte ebeveynlerin en sık yaşadıkları duygular; çaresizlik, kendilerine güvenin azalması ve çocuğun ölümü ile başa çıkamayacakları korkusu olarak sıralanabilir. Ebeveynlerin hissettikleri duygusal yükün; ekonomik düzey, öğrenim düzeyleri,





## 8. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ ÇOCUK VE AİLEYE PSİKİYATRİK DESTEK

sosyal destek düzeyi, iletişim zorlukları, hastalığın şiddeti, hastanın yaşı, hastalığın süregelen oluşu, tıbbi yardım ihtiyacının miktarı ve aile döngüsünün bozulması gibi çeşitli etmenlerden etkilenebildiği bilinmektedir. Nöromusküler hastalıkların çoğunun tedavisinin olmaması ve küçük yaşlarda ölüm riskinin olmasından ötürü diğer kronik hastalıklara nazaran çocuk ve ebeveynleri üzerinde psikososyal etkileri çok daha fazla olabilmektedir. Hatta çocuk henüz sağken bile aile üyeleri hastayı kaybetmiş gibi yoğun duygular yaşayabilmektedir. Tüm bu süreçte çocukların tepkileri ebeveynlerine yönelik gözlemlerinden etkilenecek endişe ve stres şeklinde kendini göstermektedir. Bu dönemde ebeveynlerin yaşadığı duygusal sürecin kısa sürede aşılması ve hızla hastalığa uyum sağlamaları hem kendileri hem de çocukları ve diğer aile üyeleri açısından oldukça önemlidir (14-23).

Ebeveynler, zamanla ilerleme gösteren hastalık sürecinden dolayı çocuklarının geleceği konusunda yoğun kaygı duymaktadırlar. Yaşanan kaygı ebeveynlerin sürekli olarak çocuklarının mevcut sağlığındaki değişimleri yakından izlemelerine yol açmakta ve bu durum ebeveynler üzerinde yoğun strese neden olmaktadır (24). Stres faktörüne maruziyet birçok psikiyatrik bozukluk gelişimden sorumlu tutulmaktadır ve özellikle SMA tanılı bir çocuğa sahip olmak gibi ebeveynler üzerinde kronik stres kaynağı oluşturan durumlarda, psikiyatrik bozukluk gelişme riski oldukça yüksektir. Bilimsel yazında kronik hastalığı olan çocuğa sahip ebeveynlerde başta depresyon olmak üzere içe yönelim bozukluklarının sıkça gelişebildiği belirtilmektedir (8,25). Benzer şekilde çocuklarda da uyum sorunları başta olmak üzere depresyon gibi ciddi duygusal sorunlar görülmektedir (13,26,27).

Çocuğun hastalığa tepkisi; hastalığın hayatı tehdit edici olup olmaması, akut ya da kronik oluşu, görünür bir kısıtlılığa neden olup olmadığı gibi birçok etkenden etkilenebilmektedir. Ayrıca, çocuk diğer aile üyeleri ve akranları ile kendi aralarındaki etkileşimlerinden de etkilenir (28). Çocukların yaşadıkları tıbbi duruma verecekleri tepki, mevcut hastalığı bilişsel olarak anlama düzeyleri ile ilişkilidir. Çocuklar çoğu zaman hastalığın nedenini kavrayamazlar ve hastalıkları hususunda kendilerini suçlayabilirler. Hatta hastalığı kendilerine verilen bir ceza gibi düşünebilirler (29). Çocuklarda hastalık sürecinde ortaya çıkan duygusal sorunlarda, çocuğun gelişim döneminin, kişilik özelliklerinin ve mizacının etkisi bulunabilmektedir. Gelişim dönemi açısından 3 yaş ve öncesi çocuklarda süreç içerisinde daha çok uyku ve beslenme güçlükleri görülebilmektedir. 3 yaş sonrası okul öncesi dönemde ise çocuklar kaygı ve kafa karışıklığı yaşayabilmektedirler. Mizaç özelliği yönüyle kaygı düzeyi düşük dışa dönük çocukların süreçten daha az etkilendikleri, içe dönük çocukların ise huzursuzluk, kaygı, korku, suçluluk duygularını daha fazla yaşayabildikleri belirtilmektedir. Çocuklar bazı savunma düzenekleri ile çaresizlik ve huzursuzluk hislerini azaltmaya çalışabilirler ve bu dönemde çocuklarda daha çok huysuzluk, sık sık ağlama, aşırı ilgi bekleme, agresyon, hasta olduğunu kabul etmeme ve tedaviye uymama davranışları sıkça kendini gösterir. Yine bu zaman diliminde bazı çocuklar anneye aşırı bağımlı olabilirken, bazıları risk taşıyan tehlike eylemlerinde bulunabilir. Benlik saygısı düşük çocuklarda ise başarısızlık hissi gelişebilir. Bununla birlikte, entelektüel ve sorunlarla baş etme becerisi yüksek çocukların psikolojik



## 8. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ ÇOCUK VE AİLEYE PSİKİYATRİK DESTEK

olarak daha az etkilendikleri vurgulanmaktadır. Ebeveynlerin uyumlu bir şekilde tanı ve tedavi ile ilgili işlemleri kabullenmesi, çocuğun da hastalığa olan uyumunu kolaylaştırır (21,23,30-34).

Sonuç olarak, ebeveynlerin ve çocukların psikolojik açıdan desteklenmeleri amacıyla, kendilerinin psikopatoloji geliştirme riskleri göz önüne alınarak önleyici ruh sağlığı hizmetlerinden yararlandırılmaları, yaşadıkları stresin artmasına yönelik risk etkenlerinin azaltılması ve olumlu baş etme becerilerinin kazandırılması ve desteklemesi hedeflenmelidir. Ebeveynlere tanı anından itibaren psikososyal desteğin sağlanması gerek hastalığa uyum sağlamalarında gerekse yaşadıkları zorluklarla mücadele etme kabiliyetlerinin güçlendirilerek hayat kalitelerinin yükseltilmesinde oldukça önemlidir. Bu bağlamda, tüm aile üyelerinin sosyal hayata katılımı sağlanmalı ve böylece aile içi huzur ve aile üyelerinin ruh sağlığı korunmalıdır (35). Sağlık kuruluşları dışında aktif rol alan sosyal hizmet uzmanlarına, ebeveynlerin sağlık kurumlarına yönlendirilmesi ve sağlık hizmetlerinden faydalanmalarının sağlanmasında önemli sorumluluklar düşmektedir. Benzer şekilde, sosyal hizmet uzmanlarının hastalık sonrası ortaya çıkan sorunlarla mücadelede, ailelerin ihtiyaçlarını belirlemek, kendilerini sorunlarla baş etmede yeteneklerini fark etmeleri ve kullanmaları hususunda cesaretlendirmek gibi görevleri bulunmaktadır (10). Tüm bu ebeveynlere yönelik çabaların başta çocuğa olmak üzere tüm aile üyelerine psikososyal açıdan doğrudan katkısı olacağı unutulmamalıdır.



### Kaynakça

1. Miodrag N, Burke M, Tanner-Smith E, Hodapp RM. Adverse health in parents of children with disabilities and chronic health conditions: a meta-analysis using the parenting stress index's health sub-domain. *J Intellect Disabil Res* 2015;59:257-71.
2. Cousino MK, Hazen RA. Parenting stress among caregivers of children with chronic illness: a systematic review. *J Pediatr Psychol* 2013;38:809-28.
3. Miodrag N, Hodapp RM. Chronic stress and health among parents of children with intellectual and developmental disabilities. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23:407-11.
4. Ceylan MF Çocuk ve Ergende Akut ve Kronik Hastalığa Uyum, *Türkiye Klinikleri J Child Psychiatry-Special Topics* 2016;2(2):13-7
5. Hatzmann J, Heymans HS, Ferrer-i-Carbonell A, van Praag BM, Grootenhuis MA. Hidden consequences of success in pediatrics: parental health-related quality of life—results from the Care Project. *Pediatrics* 2008;122:e1030-8.
6. Pearn JH. The gene frequency of acute Werdnig–Hoffmann disease (SMA type 1). A total population survey in North East England. *J Med Genet* 1973;10:260- 5.
7. Harris, M.O. (2003). *Physical Activity and Disablement in TheIdiopathic Inflammatory Myopathies*. *Curr. Opin. Rheumatol*,15: 679-690.
8. Baum, C., Dunn, W., Law, M. (2005) *Measuring Occupational Performance*. Usa: Slack Incorporated.
9. Bekiroğlu S. Sosyal Hizmet Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi Nöromusküler Hasta Ailelerinin Yaşadıkları Güçlükler ve Sosyal Hizmet İhtiyaçları, 2013- Ankara
10. IannacconeSt, HynanLs, Morton A, Et Al. The PedsqL (Tm) In Pediatric Patients with Spinal Muscular Atrophy: Feasibility, Reliability, and Validity Of The Pediatric Quality of Life Inventory (Tm) Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *NeuromuscularDisord*. 2009;19:805–812.
11. Çakaloz B, Kurul S. (2005). Duchenne Musküler Distrofili Çocukların Aile İşlevlerinin Ve Annelerinde Depresyon Ve Kaygı Düzeylerinin Araştırılması. *Klinik Psikiyatri Dergisi*; 8: 24-30.
12. PlessIb. *Clinical Assessment: Physical and Psychological Functioning*. *Pediatr Clin North Am* 1984;31(1):33-45.
13. Cadman D, Boyle M, Szatmari P, Offord DR. Chronic illness, disability, and mental and social well-being: Findings of Ontario Child Health Study. *Pediatrics* 1987; 9: 805-813.
14. Berthiaume, M., Bisson, J., Bouchard, J.M, Pelchat D., Perreault, M., Saucier, J.F, Ricard, N. (1999). *Adaptation Of Parents in Relation To Their 6- Month-Old Infant's Type of Disability*. *Child Care Health Dev*, 25: September 1999.
15. Wassermann Al. *Principles of Psychiatric Care of Children and Adolescents with Medical Illnesses, in Psychiatric Disorders İn Children and Adolescents*, Bd. Garfinkel, Editor. Philadelphia:Wb Saunders Company; 1990. P.486-502.
16. Öztürk, M. Çocuk Ve Ergende Konsültasyon Liyezon Çalışmaları Kronik Hastalığı Olan Çocuklarda Psikiyatrik Özellikler. S. Özkan, Editor. *Konsültasyon-Liyezon Psikiyatrisi*. İstanbul: 1997. P.117-23.
17. Hentunen, M., Kyngäs, H. (1998). *Factors Associated With The Adaptation of Parents with a Chronically İll Child*. *J Clin Nurs*, 4: July 1998.
18. Kutner N.G. (1987). *Social Ties, Social Support, and Perceived Health Status Among Chronically Disabled People*. *SocSciMed*, 25: 29-34.
19. Wassermann Al. *Principles of Psychiatric Care of Children and Adolescents With Medical Illnesses, in Psychiatric Disorders in Children and Adolescents*, Bd. Garfinkel, Editor. Philadelphia: Wb Saunders Company; 1990.P.486-502.



## 8. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİLİ ÇOCUK VE AİLEYE PSİKİYATRİK DESTEK

20. Meleksi DD. *Families with chronically ill children. American Journal of Nursing* 2002;102: 47-54.
21. Baykara A, Güvenir T, Miral S. *Ben Hasta Değilim-Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarının Psikososyal Yönü içinde, A Ekşi (ed) Hastalık ve Hastaneye Yatışın Çocuk Üzerine Etkisi Nobel Kitapevleri, İstanbul, 1999;374-378.*
22. Bilir, Ş. & Dönmez, B. (1995) *Hastanede oyun-yaş gruplarına göre hastanede yatan çocuklar, çocuk ve hastane. (2. Baskı). Ankara: Sim Matbaacılık.*
23. Gökler B. *Ben Hasta Değilim-Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarının Psikososyal Yönü, A Ekşi (ed). Ölümcül Hastalık Karşısında Çocuk, Aile ve Hekim. Nobel Kitapevleri, İstanbul, 1999;471-475.*
24. Coffey Js (2006). *Parenting A Child With Chronic Illness: A Metasynthesis Pediatric Nursing/January-February 2006/ Vol. 32/No. 1*
25. Durukan İ, Ceylan Mf, Kara K, Erdem M, Akça Öf; Türkbay T. *Mental Retardasyonu Olan Çocuklarda Yaşam Kalitesi. Yeni Symposium* 2011;(49):43-50.
26. Lask B. *Modern Approaches North America içinde M Rutter, E Taylor, L Hersov (eds) Paediatric Liaison Work. Child and Adolescent Psychiatry, Modern Inc, Blackwell Science Cambridge, 1994; 996-1005.*
27. Taylor DC, Eminson DM. *Modern Approaches North America içinde M Rutter, E Taylor, L Hersov (ed), Psychological Aspects of Chronic Physical Sickness, Child and Adolescent Psychiatry, Blackwell Science Inc, Cambridge, 1994;737-748.*
28. Cole RE, Reis D. *How do families cope with chronic illness? Lawrence Erlbaum, Hillsdale (NJ) 1993.*
29. Schonfeld, D. *Child's cognitive understanding of illness. in: M. Lewis (Ed.) Child and adolescent psychiatry: a comprehensive textbook. 3rded. Baltimore: Lippincott Williams &Wilkins; 2002. p.1119-23.*
30. Mrazek DA. *Chronic pediatric illness and multiple hospitalizations. In: Lewis M, editor. Child and adolescent psychiatry. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.1230-8.*
31. Steiner H. *Chronic illness and physical disabilities, in handbook of child and adolescent psychiatry. J.D. Noshpitz, ed. New York: John Wiley & Sons; 1997.p.251-73.*
32. Drell MJ, Hanson White TJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry içinde HI Kaplan, BJ Sadock (ed), H Aydın, A Bozkurt (çeviri ed) Çocukların Hastalık ve Hastaneye Yatırılmaya Tepkileri Cilt 4, Güneş Kitabevi; Ankara 2007;3425-3433.*
33. Schonfeld DJ. *A Comprehensive Textbook içinde, M Lewis (ed) The child's Cognitive Understanding of Illness. Child and Adolescent Psychiatry: Williams and Wilkins, Baltimore, 1996; 943-947.*
34. Black D. *Modern Approaches North America Rutter, E Taylor, L Hersov (ed) Psychological Reactions to Life Threatening and Terminal Illnesses and Bereavement. Child and Adolescent Psychiatry, M North America Blackwell Science Inc, Cambridge 1994; 776-793.*
35. Post MWM, van der Zee CH, Hennink J, et al. *Validity of the Utrecht Scalefor Evaluation of Rehabilitation-Participation. DisabilRehabil.* 2012;34:478-485.



# 9. AKUT YOĞUN BAKIM YAKLAŞIMI

*Dr. Öğretim Üyesi Anar GURBANOVA, Prof. Dr. Tanıl KENDİRLİ*

### 9.1. Yoğun Bakım Yatış Endikasyonları

SMA'nın görülen her üç formu da çocuk yoğun bakıma yatabilir. Sıklıkla SMA Tip 1, yaşamın ilk aylarında ve solunum yetmezliği nedeniyle yatar. Alt motor nöron hastalığı olan SMA'da temel sorun sadece kas güçsüzlüğüne bağlı hareket becerilerin zayıflığı veya kaybı ile sınırlı olmayıp aynı zamanda diğer sistemlerin etkilenmesine bağlı sorunlarda görülebilmektedir. SMA hastalarında kas güçsüzlüğüne bağlı solunum yetmezliği çocuk yoğun bakım ünitesine (ÇYBÜ) yatışın en sık nedeni olmakla birlikte aspirasyon, beslenme ve sepsis de ÇYBÜ'ye yatışın diğer sık nedenlerindedir.

SMA hastalarında görülen solunum yetmezliği hipoventilasyon, hiperkarbi ile karakterizedir. Ayrıca, göğüs duvarı ve akciğerde gelişme geriliği, zayıf öksürük nedeniyle alt solunum yollarından sekresyonun temizlenememesi ve uyku sırasında gelişen hipoventilasyon sonucu akciğerin enfeksiyonlara yatkın hale gelmesi SMA hastalarında tekrarlayan akciğer hastalıkları için başlıca risk faktörlerindedir (1). Ayrıca uzun dönem üst hava yolu sekresyonlarının aspirasyonu ve hava yolunda mukusun birikmesi sonucu kronik ventilasyon perfüzyon bozukluğu, atelektezi, lobar ve segmental kollaps gelişmesi SMA'lı çocuklarda görülen kronik solunum yetmezliğinin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (1,2). Bu hastalarda solunum sisteminde görülen anatomik ve fonksiyonel yetersizlikler sonucu interstisyel akciğer hastalığı ortaya çıkmaktadır. SMA'lı çocuklarda sık karşılaşılan durumlardan biri olan hiperkapni aynı zamanda interstisyel akciğer hastalığının bir sonucudur.

SMA hastalarında kas tutulumuna bağlı görülen yutma güçlüğü, gastroözofageal reflü ve buna bağlı oluşan beslenme yetersizliğinin düzeltilmesi yoğun bakım yatışı gerektiren endikasyonlardan biridir. Hastalığın alt tiplerine göre değişen bu sorunlar hastanın büyüme ve gelişimini olumsuz etkilediği gibi diğer semptomları tetikleyerek hastanın yaşam kalitesini düşürmektedir. Bu nedenle erken semptom gösteren hastalarda optimal büyümenin sağlanması ve aynı zamanda solunumsal problemlerin önlenmesi için hızlı bir şekilde beslenme tedavisine başlanması gerekmektedir (3,4). Yutma disfonksiyonu olan çocuklar nazogastrik tüple beslenmeli, ayrıca hastalar aspirasyon yönünden iyice değerlendirilmeli ve hastanın nazogastrik sondayla beslenmesi uzuyorsa gastrostomi (tercihen peruktan gastrostomi-PEG) açılmalıdır (5,6). SMA'lı çocuklarda beslenme sorunları multidisipliner bir şekilde yürütülmeli ve uygun beslenme yolunun seçilip uygulanması için bu alanda uzman kişilerden destek alınmalıdır.

Aspirasyon pnömonisi, gastrostomi giriş yeri enfeksiyonları, sepsis, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları gibi ciddi enfeksiyon formları ÇYBÜ'ye yatış nedenleridir. Bu enfeksiyon tiplerinin tedavilerinin uygun zamanda ve uygun bir şekilde yapılması hastaların hayatta kalması açısından önemlidir (2,3).



### 9.2. Solunum Desteği Endikasyonları

SMA'lı çocuklar özellikle Tip 1 SMA'lar, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu nedeniyle sıklıkla yoğun bakıma yatırılmakta ve genel olarak yatışlarının çoğunda entübasyon gerekmektedir (7). Bazı durumlarda ise SMA'lı çocuklar uykuda solunum sıkıntısı veya yetmezliği olup olmadığını ve noninvaziv ventilasyon (NİV) ihtiyacını belirlemek veya NİV ayarlarını titre etmek amacıyla hastaneye yatırılmaktadır (8). Bu nedenle ÇYBÜ'de SMA'lı çocuklara uygulanan solunum desteği, başlama endikasyonuna göre planlı ve plansız olarak iki grupta incelenebilir. Genel olarak yoğun bakım izlemi gerektiren akut solunum yetmezliği gelişen durumlarda NİV ve/veya endotrakeal olarak uygulanan invaziv mekanik ventilasyon (İMV) desteği plansız grupta yer almaktadır. Planlı şekilde başlatılan solunum desteğine özellikle Tip 1 SMA'lı çocuklarda gelişebilecek solunum yetersizliğine hazırlıklı olmak, omurga deformitelerine ikincil gelişen göğüs distorsiyonunu engellemek veya azaltmak ve dispneyi hafifletmek için başlatılan NİV (sürekli pozitif hava yolu basıncı [CPAP], iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı [BİPAP]) uygulaması örnek olarak gösterilebilir (9).

### 9.3. Solunum Destek Çeşitleri ve Temel İlkeleri

SMA'lı hastalarda kas güçsüzlüğü, göğüs deformitesi ve interstisyel akciğer hastalığına bağlı oluşan hipoventilasyon ve hiperkapni sonucu ortaya çıkan solunum yetmezliğinin tedavisinde sadece oksijen desteği verilmesi hastalarda apne ve ölümü engellemekte yetersiz kalmaktadır (10). Oksijen ihtiyacı olan hastalarda bu desteğin sağlanması için en doğru yöntemler NİV ve İMV desteğidir (11-13). NİV, SMA'lı çocuklar için önemli bir solunum desteği seçeneğidir. SMA hastalarında özellikle Tip 1'de tek başına oksijen destek tedavileri (nazal kanül ile basit oksijen maskesi, rezervuarlı oksijen maskesi, yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisi) tercih edilmez. Hastada oksijen tedavisine rağmen solunum sıkıntısı, hipoksemi ve hiperkarbi varsa pozitif basınçlı ventilasyon düşünülmelidir. SMA'lı hastalarda başlangıçta özellikle NİV yöntemleri tercih edilmelidir. Ancak hastada dolaşım bozukluğu, akut bilinç değişikliğinin eşlik ettiği nörolojik problemler, orta-ağır pediatrik akut respiratuar distres sendromu (PARDS) ve kalp durması varsa doğrudan entübe edilerek İMV tercih edilmelidir.

NİV yöntemi olarak CPAP ve BİPAP temel modlardır. Hastaların ihtiyaç ve uyumuna göre nazal, oronazal ve tam yüz maskeleri arayüz olarak kullanılabilir. NİV uygulayabilmek için hastanın solunum eforunun olması ve klinik olarak dekompanze olmamış olması gerekmektedir. NİV, SMA'lı çocukların hayat kalitesini iyileştirmekle beraber ÇYBÜ'de olan hastalarda entübasyondan kaçınma ve ekstübe olan hastalarda reentübasyonu önleme amacıyla kullanılır (8). Bu yöntemde hastaya belirli bir solunum hızı, inspirasyon süresi, inspiratuar pozitif basınç (IPAP) ve ekspirasyon sonu pozitif basınç (EPAP) uygulanabilmektedir. Günümüzde NIMV uygulayan ventilatörler, İMV uygulayan ventilatörlerde olduğu gibi hastanın spontan solunumunu algılayarak, hasta ile uyum (senkronizasyon) yapabilmektedir (14). NIMV ventilasyonu SMA'lı çocuklarda atelettazi riskini azaltabilir, çocuğun doğal hava yolu ve hava yolu te-



mizleme mekanizmalarının korunmasını sağlar. Sonuç olarak SMA'lı hastalarda sıklıkla uygulanan NİV stratejisinin hedefleri; akciğer kapasitesini artırmak ve göğüs duvarı kompliyansını desteklemek, normal alveolar ventilasyonu sürdürmek ve akut solunum yetmezliğinden iyileşen hastaları trakeostomiye başvurmadan ekstübe etmektir (7).

IMV, NIV'in başarısız olduğu, ciddi hipoksemi, hiperkarbi, dolaşım bozukluğu, solunum eforu olmayan, bilinç değişikliği olan, kalbi duran hastalarda uygulanır. IMV uygulanabilmesi için hastanın entübe edilmesi gerekmektedir. IMV, uygularken hastanın spontan solunumuna da izin veren basınç veya hacim kontrollü hastayla senkronize zorunlu ventilasyon (SIMV, A/C) modları tercih edilmelidir. Burada hastanın spontan solunumuna izin veren ve basınç desteğine izin verilmesinin önemli olduğu akılda tutulmalıdır. IMV, hastaların iyileşip MV'den ayrılıncaya kadar ya da ayrılamıyorsa trakeostomi açılıncaya kadar devam edilir. Bu açılardan hastalar günlük değerlendirilmelidir.

### 9.4. Trakeostomi Açma Endikasyonları

Akut solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakımlarda entübe edilerek izlenen SMA'lı çocuklarda farklı ekstübasyon protokollerinin uygulanmasına rağmen bazen bu çocuklarda ekstübasyon sağlanamamaktadır. Diğer taraftan NIMV ile solunum desteği alan SMA'lı çocukta solunum sayısında artış, interkostal-subkostal-suprasternal çekilmede artış, solunum iş yükünde artış, gaz değişiminin iyi olmaması ve bilinç değişikliği varsa İMV desteği başlatılması düşünülmelidir. Yoğun bakım ve hastanede yatış süresinin uzamasına bağlı nozokomiyal enfeksiyonlardan kaçınmak ve kaliteli şekilde hayatlarını idame ettirmeleri için trakeostomi açılarak İMV desteği sağlanması bu hastalar için önemlidir (15,16).

ÇYBÜ'de izlenen diğer hastalarda olduğu gibi SMA hastalarında uzayan Mekanik Ventilasyon (MV) uygulamalarında trakeostominin ne zaman açılması gerektiğinin net kriterleri yoktur. Ancak günümüzde genellikle 15-30 gün arasında trakeostomi kararı verilmektedir. Bu kararı verirken hastanın entübasyon endikasyonu, alttaki durumun düzelme olasılığı, hastanın SMA'ya yönelik aldığı tedavi ve bu tedavinin aşaması önemlidir. Ancak özellikle bir ayı geçen sürede hastada ekstübasyon denemeleri başarısız oluyorsa entübasyon ve MV ile ilgili komplikasyonlar nedeniyle trakeostomi kararı verilmelidir (14-16).

### 9.5. Yoğun Bakımdan Çıkış

SMA hastalarının yoğun bakıma yatış endikasyonu düzeldiğinde hastanın klinik durumuna göre oksijen tedavisi, NİV veya trakeostomi yoluyla solunum desteği olarak servise çıkabilir. Hastalar NİV veya trakeostomi ile solunum desteği alıyorsa tıbbi malzemelerinin tamamlanması ve ailenin sürece uyumu, bakım konusunda yeterince eğitimi önemli noktalardır. Bu noktada hem uyum hem de eğitimleri servislerde veya palyatif bakım ünitesinde tamamlanabilir. Herhangi bir cerrahi uygulama yapıldıysa işlemlerle ilgili sorun olmadığından emin olunmalıdır. Çocuk yoğun bakımdan çıktıktan sonra hasta özellikle ilk günlerde olmak üzere tekrar ÇYBÜ'ye yatış gerekliliği açısından yakından izlenmelidir.



## 9. AKUT YOĞUN BAKIM YAKLAŞIMI

SMA hastalarının yönetimi oldukça tartışmalı bir konu olmakla birlikte multidisipliner yaklaşım gereken bir alandır. Bu çocuklarda bulguların başlangıç yaşı ve klinik seyrin şiddeti hastalığın prognozunu öngörmede temel etkenler olsa da beslenmenin uygun beslenme yolunun seçilerek uygulanması, ortopedik müdahalelerin erken yaşlarda yapılması ve en önemlisi NİV ve İMV desteğinin doğru zamanlanması hastalarda yaşam kalitesini ve süresini etkileyen en önemli faktörlerdir. SMA'lı çocuklara, solunum sistemi desteğinin belirlenmesi ve komplikasyonlarının yönetimi başta olmak üzere beslenme ve cerrahi müdahalelerin uygulanması için sık sık yoğun bakım izlemi gerekmektedir. NİV stratejileri bu çocukların entübasyon ve trakeostomi ihtiyacını azaltmaktadır. SMA'lı çocukların entelektüel ve duygusal durumlarının anormal olmadığı unutulmamalı ve yoğun bakım izlemi sırasında bu hususlar dikkate alınmalıdır.





### Kaynakça

1. Markowitz JA, Singh P, Darras BT. Spinal muscular atrophy: a clinical and research update. *Pediatr Neurol* 2012;46:1-12.
2. Bach JR, Baird JS, Plosky D, Navado J, Weaver B. Spinal muscular atrophy type I: management and outcomes. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:16-22.
3. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Qian Y, Sejersen T; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018 Feb;28(2):103-115. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29290580.
4. Messina S, Pane M, De Rose P, Vasta I, Sorleti D, Aloysius A, Sciarra F, Mangiola F, Kinali M, Bertini E, Mercuri E. Feeding problems and malnutrition in spinal muscular atrophy type II. *Neuromuscul Disord*. 2008 May;18(5):389-93. doi: 10.1016/j.nmd.2008.02.008. Epub 2008 Apr 16. PMID: 18420410.
5. van der Heul AMB, Cuppen I, Wadman RI, Asselman F, Schoenmakers MAGC, van de Woude DR, Gerrits E, van der Pol WL, van den Engel-Hoek L. Feeding and Swallowing Problems in Infants with Spinal Muscular Atrophy Type I: an Observational Study. *J Neuromuscul Dis*. 2020;7(3):323-330. doi: 10.3233/JND-190465. PMID: 32333596.
6. Birnkrant DJ, Pope JF, Martin JE, Repucci AH, Eiben RM. Treatment of type I spinal muscular atrophy with noninvasive ventilation and gastrostomy feeding. *Pediatr Neurol*. 1998 May;18(5):407-10. doi: 10.1016/s0887-8994(97)00227-0. PMID: 9650680.
7. Bach JR. The use of mechanical ventilation is appropriate in children with genetically proven spinal muscular atrophy type I: the motion for. *Paediatr Respir Rev*. 2008 Mar;9(1):45-50; quiz 50; discussion 55-6. doi: 10.1016/j.prrv.2007.11.003. Epub 2008 Feb 1. PMID: 18280979.
8. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Qian Y, Sejersen T; SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*. 2018 Mar;28(3):197-207. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29305137.
9. Yates K, Festa M, Gillis J, Waters K, North K. Outcome of children with neuromuscular disease admitted to paediatric intensive care. *Arch Dis Child*. 2004 Feb;89(2):170-5. doi: 10.1136/adc.2002.019562. PMID: 14736637; PMCID: PMC1719795.
10. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al. *Neurology in Clinical Practice Volume II.3*. Ed., Butterworth Heinemann., 2000; 1997-2004.
11. Iannaccone ST, Smith SA, Simard LR. Spinal muscular atrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004 Jan;4(1):74-80. doi: 10.1007/s11910-004-0016-6. PMID: 14683633.
12. Bowerman M, Becker CG, Yáñez-Muñoz RJ, Ning K, Wood MJA, Gillingwater TH, Talbot K; UK SMA Research Consortium. Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. *Dis Model Mech*. 2017 Aug 1;10(8):943-954. doi: 10.1242/dmm.030148. PMID: 28768735; PMCID: PMC5560066.
13. Russman BS, Buncher CR, White M, Samaha FJ, Iannaccone ST. Function changes in spinal muscular atrophy II and III. The DCN/SMA Group. *Neurology*. 1996 Oct;47(4):973-6. doi: 10.1212/wnl.47.4.973. PMID: 8857729.
14. Kendirli T, Botan E. Restriktif akciğer hastalığında noninvaziv ve invaziv mekanik ventilasyon. Yıldızdaş D, editör: *Noninvaziv ve İnvaziv Mekanik Ventilasyon*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.28-37.



## 9. AKUT YOĞUN BAKIM YAKLAŞIMI

15. Bush A, Fraser J, Jardine E, Paton J, Simonds A, Wallis C. Respiratory management of the infant with type 1 spinal muscular atrophy. *Arch Dis Child*. 2005 Jul;90(7):709-11. doi: 10.1136/adc.2004.065961. PMID: 15970612; PMCID: PMC1720500.
16. Rul B, Carnevale F, Estournet B, Rudler M, Hervé C. Tracheotomy and children with spinal muscular atrophy type 1: ethical considerations in the French context. *Nurs Ethics*. 2012 May;19(3):408-18. doi: 10.1177/0969733011429014. Epub 2012 Feb 8. PMID: 22323397.



# 10. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ TANILI ÇOCUK HASTALARDA PALYATİF BAKIM

Doç. Dr. Ganime AYAR, Prof. Dr. Tanıl KENDİRLİ

Pediyatrik palyatif bakım (PPB), fiziksel, psikolojik, sosyal ve ruhsal alanları kapsayan aktif ve kapsamlı bakımdır. Palyatif bakımın amacı, çocuk ve ailesi için mümkün olan en iyi yaşam kalitesini sağlamaktır (1-3). Bunun için hastanın ve ailesinin ihtiyaçlarına dayalı olarak geliştirilmiş ve özelleştirilmiş bir bakım planı gerektirir. Hedefler ve bakım planı, hasta ve ailesi ile birlikte hastaya özel olarak yapılır. PPB, hastalık teşhis edildiğinde başlar ve bir çocuğun hastalığa yönelik özgün tedavi alıp almadığından bağımsız olarak devam eder. SMA hastalarında palyatif bakım diğer tüm kronik çocuk hastalarda olan temel bileşenleri içerir (4). Etkili bir palyatif bakım için gerekenler aşağıda belirtilmektedir.

### 10.1. Palyatif Bakımın Nitelikleri

#### ► Palyatif bakım ancak interdisipliner veya multidisipliner bir ekiple mümkündür.

Tek bir disiplin çocuğun ve ailenin tüm ihtiyaçlarını karşılayamayacağından, palyatif bakım ancak birden çok branş veya disiplinin rol aldığı bir ekiple mümkündür (5). Çocuğun ve ailenin palyatif bakım ihtiyaçları yelpazesi içinde doktor, hemşire, klinik psikolog, sosyal hizmet uzmanı, diyetisyen ve fizyoterapist mutlaka bulunur. Bu ekibe ihtiyaç halinde diğer terapistler (iş/uğraş, sanat, müzik vb.) katılabilir.

#### ► Palyatif bakım dinamik olmalıdır.

Bakım planınının, hastalık ilerledikçe ve çocuk büyüdükçe hasta ve ailenin ihtiyaçlarındaki değişikliklere uyum sağlaması gerekir (4).

#### ► Psikososyal destek içermelidir.

SMA'lı bir hastanın ve ailesinin kapsamlı bakımı, psikososyal iyiliklerinin gözetimi ve yönetimi olmadan tamamlanmış sayılmaz. Hastanın yaşına ve SMA alt tiplerine göre ihtiyaçlar değişmektedir. Sosyal ve duygusal faktörlerin ve tedavi faktörlerinin (örneğin yeni terapiler) tümü psikososyal sağlıkta rol oynayabilir. Psikolojik olarak bilgilendirilmiş bakım ve çeşitli müdahaleler, çocuklarda ve ebeveynlerde psikolojik morbiditeyi önleyebilir (6).



## 10. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ TANILI ÇOCUK HASTALARDA PALYATİF BAKIM

### ► Etkili iletişim ve ulaşılabilirlik önemlidir.

Etkili iletişim, palyatif bakımın başarılı bir şekilde uygulanmasında kilit unsurlardan biridir. İletişim, tüm klinik ortamlarda etkili tıbbi bakım için kritik öneme sahiptir (7).

### ► Fiziksel olarak rahatlatma, semptom yönetimi palyatif bakımın en önemli bileşenidir.

SMA'lı çocuklarda yaygın olarak tanımlanan semptomlar arasında, SMA'nın türüne göre değişen şiddette, zayıf emme ve yutma, sekresyonların atılmaması, salgıların birikmesi, solunum sıkıntısı, bulantı ve kusma, gıda aspirasyonları, beslenme güçlükleri, yorgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybı, daha büyük çocuklarda depresyon, anksiyete ve uyku bozukluğu yer alır. Bu semptomlar tipik olarak hem çocuk hem de aile için sıkıntı vericidir. Destekleyici terapi, semptomları azaltmaya veya ortadan kaldırmaya yönelik önleyici tedbirleri ve tedavileri içerir (8,9).

## 10.2. Yaşam Sonunda Bakım

PPB, yaşam sonu bakımı da kapsar. Bir noktada, bazı çocuklarda tedavi artık gerçekçi olmaktan çıkar veya hastalığı değiştirici terapi artık yararlı olmaz ve tedavinin hedefleri değişir. Yaşamın sonundaki bakım, ölmekte olan çocuğun rahatlığına ve hem hasta, hem de aile için acı çekmeyi en aza indirmeye odaklanır. Hastanın ve ailesinin ihtiyaçlarını anlamayı ve öngörmeyi ve çocuğun ölümünü çevreleyen sosyal, yasal, ekonomik ve kurumsal koşulları yönetmeyi gerektirir. Aileleri bir çocuğun ölümüne hazırlamak zor olsa da, aileler için son derece faydalıdır (10). Yaşam sonu bakım; devam eden hazırlık ve destek, yaşam sonu semptomlarının yönetimi, tercih edilen ölüm yerinin seçimi, otopsinin veya organ ve doku bağışının tartışılması, yas desteği ve aileye danışmanlık sağlanmasını içerir (11). Çocuklara yönelik olağan tedaviler ve müdahaleleri, çocuğun rahatlığına yönelik bakımla yer değiştirerek yarar sağlar. Yaşamın sonunda tedavi gerektirebilecek semptomlar arasında ağrı, solunum sıkıntısı ve ajitasyon çok önemlidir. Basamak tedavisi göz önünde bulundurularak ağrı tedavisi mutlaka yapılmalıdır. Ajitasyon ve anksiyete için benzodiazepinler (örn., sürekli midazolam) kullanılabilir. Hasta nöbet geçirirse midazolam veya diazepam yapılabilir. Artan solunum salgıları için skopolamin, hiyosiyamin veya glikopiroilat kullanılabilir. Dirençli ajitasyon, ağrı ve solunum sıkıntısı olan seçili hastalarda 'palyatif sedasyon' kullanılabileceği literatürde bildirilmiştir (12). Benzodiazepinler veya barbitüratlar tipik olarak palyatif sedatifler olarak kullanılır, ancak propofolün daha etkili olduğu bildirilmiştir (13).

Yas, çocuğun ölümünden sonra ebeveynler, kardeşler ve ailenin diğer üyeleri için son derece üzücü, karmaşık ve uzun süreli olabilir. Palyatif bakım ekibi yas sürecinde aileye destek olmalıdır.



### Kaynakça

1. Kaye EC, Rubenstein J, Levine D, Baker JN, Dabbs D, Friebert SE. *Pediatric palliative care in the community. CA: a cancer journal for clinicians.* 2015;65(4):315-33.
2. Himelstein BP, Hilden JM, Boldt AM, Weissman D. *Pediatric palliative care. New England Journal of Medicine.* 2004;350(17):1752-62.
3. Dussel V, Kreichbergs U, Hilden JM, Watterson J, Moore C, Turner BG, et al. *Looking beyond where children die: determinants and effects of planning a child's location of death. Journal of pain and symptom management.* 2009;37(1):33-43.
4. Norris S, Minkowitz S, Scharbach K. *Pediatric palliative care. Primary Care: Clinics in Office Practice.* 2019;46(3):461-73.
5. Klick JC, Hauer J. *Pediatric palliative care. Current problems in pediatric and adolescent health care.* 2010;40(6):120-51.
6. Ropars J, Peudenier S, Genot A, Barnerias C, Espil C. *Multidisciplinary approach and psychosocial management of spinal muscular atrophy (SMA). Archives de Pédiatrie.* 2020;27(7):7S45-7S9.
7. Levetown M, Bioethics Co. *Communicating with children and families: from everyday interactions to skill in conveying distressing information. Pediatrics.* 2008;121(5):e1441-e60.
8. Crozier F, Hancock LE. *Pediatric palliative care: beyond the end of life. Pediatric nursing.* 2012;38(4).
9. Elsheikh BH, Kolb SJ, Kissel JT. *Spinal muscular atrophy. Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease: Elsevier; 2020. p. 377-95.*
10. Sellers DE, Dawson R, Cohen-Bearak A, Solomond MZ, Truog RD. *Measuring the quality of dying and death in the pediatric intensive care setting: the clinician PICU-QODD. Journal of pain and symptom management.* 2015;49(1):66-78.
11. Larcher V, Craig F, Bhogal K, Wilkinson D, Brierley J. *Making decisions to limit treatment in life-limiting and life-threatening conditions in children: a framework for practice. Archives of disease in childhood.* 2015;100(Suppl 2):s1-s23.
12. Lo B, Rubenfeld G. *Palliative sedation in dying patients: "we turn to it when everything else hasn't worked". Jama.* 2005;294(14):1810-6.
13. McWilliams K, Keeley PW, Waterhouse ET. *Propofol for terminal sedation in palliative care: a systematic review. Journal of palliative medicine.* 2010;13(1):73-6.



# 11. EVLİLİK ÖNCESİ VE YENİDOĞAN TARAMASI

*Doç. Dr. Taha BAHSİ*

SMA taşıyıcılığının batı toplumlarında kabaca 1/40 oranında görülmesi ve hastalığın mortalite ve morbiditesinin yüksek olması, birçok gelişmiş ülkeyi bu hastalık ile ilgili koruyucu ve önleyici sağlık politikaları geliştirmek zorunda bırakmıştır (1,2). Bu bağlamda, ülkemizde de planlanan ve hayata geçirilen tarama programları ile hem taşıyıcı çiftlerin bilinçlenerek hasta çocuk sahibi olmalarının engellenmesi hem de hasta çocukların hemen tanı alarak takip ve tedavi açısından hızla aksiyon alınması amaçlanmıştır (3). Tedavi imkanı bulunan hastalara hızlı müdahale edilmesi, olası motor nöron harabiyetini en aza indirecektir (4,5). Bunun yanında yenidoğan taramasında tanı almış bebeklerin ebeveynleri, daha önce değerlendirilmemiş taşıyıcılık açısından tekrar değerlendirilecektir.

Türkiye özelinde SMA taşıyıcılık oranına yönelik şimdye kadar yapılmış kapsamlı bir araştırma olmakla birlikte, tarama projesinden elde edilen verilerin analiz edilmesi sonucunda somut bir veri elde edileceği öngörülmektedir.

Dünyada tarama programlarında tanı yöntemi olarak farklı tercihler öne çıksa da, temelde ilgili topluma yönelik uygun tanı yönteminin seçiminde nüfus, doğurganlık hızı, sağlık hizmeti sağlayıcılarının mevcut altyapısı ve deneyimi önemli rol oynamaktadır (6,7). Hastalık prevalansının azaltılmasına yönelik en etkin hamle olan tarama programları sayesinde, ikinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarındaki yoğun bakım hizmetlerinde de rahatlama yaşanacaktır. Daha da önemlisi gelişmiş ülkeler açısından yenidoğan ölüm sebepleri arasında en üst sıralarda bulunan SMA hastalığının büyük oranda elimine edilmesiyle, orta ve uzun vadede yenidoğan ölüm hızında anlamlı bir düşüş sağlanarak toplum sağlığına pozitif etkisi görülecektir.

Taşıyıcı ebeveynlerin tespit edilerek, preimplantasyon genetik tanı olanaklarının değerlendirilmesi ve preimplantasyon genetik tanı olanaklarının yaygınlaşması sonucunda da hastalığın prevalansının anlamlı düzeyde azalması sağlanabilecektir.



### Kaynakça

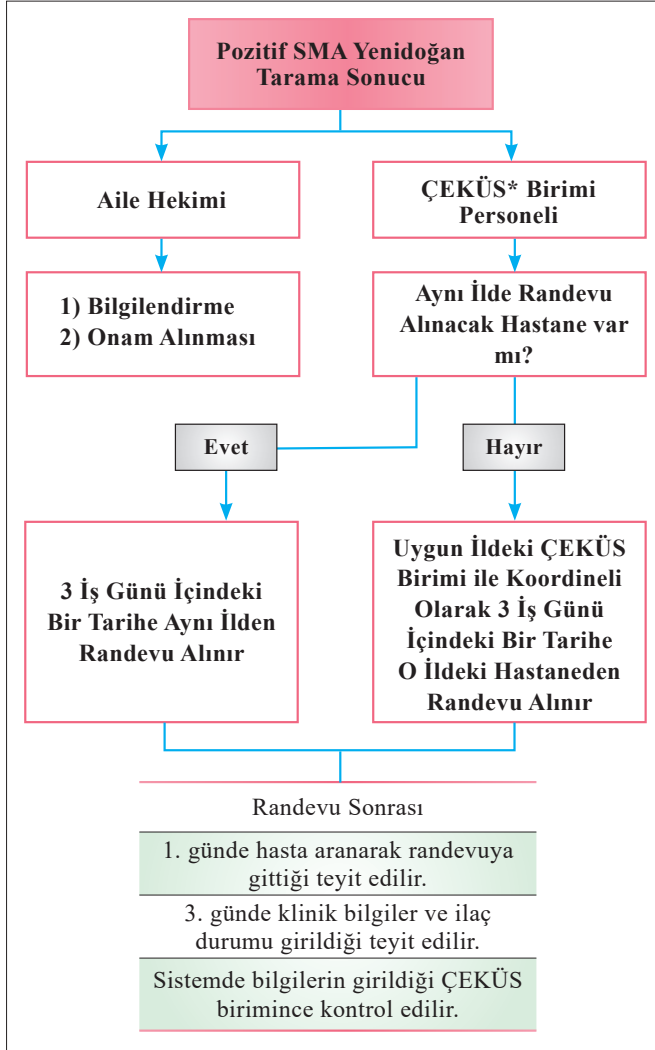
1. Prior TW. Carrier screening for spinal muscular atrophy. *Genetics in Medicine*. 2008;10(11):840-2.
2. Verhaart IE, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy—a literature review. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017;12(1):1-15.
3. Aharoni S, Nevo Y, Orenstein N, Basel-Salmon L, Ben-Shachar S, Mussaffi H, et al. Impact of a national population-based carrier-screening program on spinal muscular atrophy births. *Neuromuscular Disorders*. 2020;30(12):970-4.
4. Vill K, Kölbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E, et al. One year of newborn screening for SMA—Results of a German pilot project. *Journal of neuromuscular diseases*. 2019;6(4):503-15.
5. Dangouloff T, Vrščaj E, Servais L, Osredkar D, Adoukonou T, Aryani O, et al. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go. *Neuromuscular Disorders*. 2021;31(6):574-82.
6. Kay DM, Stevens CF, Parker A, Saavedra-Matiz CA, Sack V, Chung WK, et al. Implementation of population-based newborn screening reveals low incidence of spinal muscular atrophy. *Genetics in Medicine*. 2020;22(8):1296-302.
7. Hu P, Tan J, Yu F, Shao B, Zhang F, Zhang J, et al. A capillary electrophoresis-based multiplex PCR assay for expanded carrier screening in the eastern Han Chinese population. *npj Genomic Medicine*. 2022;7(1):1-9.



### 11.1. Spinal Musküler Atrofi Tarama Sonucu SMA Pozitif İdari Algoritması

Uz. Dr. Hikmet Can ÇUBUKÇU, Uz. Dr. Murat GÜLŞEN

Algoritma 11 1. Spinal Musküler Atrofi Pozitif Tarama Sonucu İdari Algoritması



\*ÇEKÜS: Çocuk, Ergen, Kadın ve Üreme Sağlığı

#### Algoritma Basamakları:

1. Pozitif yenidoğan taraması gelen hasta sonuçları, aile hekimleri ve il Çocuk, Ergen, Kadın ve Üreme Sağlığı (ÇEKÜS) birimi personelinin sistemine yansır.
2. Aile hekimi, bebeğin anne veya babasına hızla ulaşarak yüz yüze görüşmeye çağırarak;
  - a) Matbu ön bilgiyi verir,
  - b) Aydınlatma metnini imzalatır;
  - c) İl sağlık müdürlüğündeki ÇEKÜS birimi personelinin kendilerine ulaşarak 3 iş günü içinde bir tarihe uygun hastaneden çocuk nörolojisi randevusunu organize edeceği bilgisini verir.





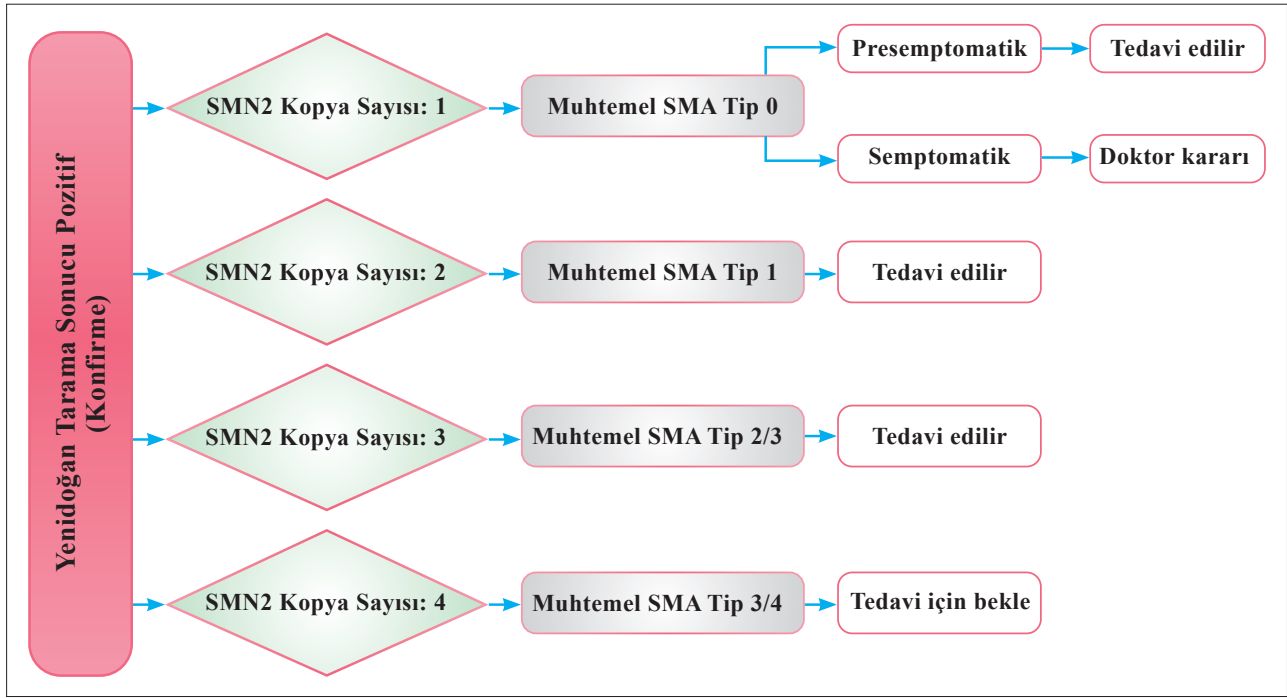
## 11. EVLİLİK ÖNCESİ VE YENİDOĞAN TARAMASI

3. ÇEKÜS birim personeli, öncelikle varsa kendi ilindeki 18 yaş altı Nusinersen uygulaması yapan hastanelerin başhekimlikleriyle görüşerek, hasta için çocuk nöroloji polikliniği randevusu alır ve randevu bilgisini hastaya iletir.
4. Kendi ilinde uygun merkez yok ise veya ilgili doktorun herhangi bir sebepten görevde bulunmaması söz konusuysa en yakından başlayarak diğer illerin sorumlu ÇEKÜS birim personeli ile iletişime geçerek hastanın o il içinde uygun bir hastaneden randevu almasını sağlar. Alınan randevu bilgisini hastaya iletir.
5. Randevu tarihi, sisteme tarama sonucu düştüğü günden itibaren 3 iş günü içinde olmak zorundadır.
6. Taramanın yapılmış olduğu ildeki ÇEKÜS birim personeli, randevu tarihinin ertesi iş gününde hastaya ulaşarak hastaneye gidip gitmediğini teyit eder ve gitmediyse nedenini sisteme girer. Gerekirse tekrar 4. ve 5. maddelerdeki basamaklar izlenerek yeni randevu oluşturulur.
7. Hastaya randevu alınan ildeki ÇEKÜS birim personeli, randevu gününü takip eden 3 iş günü sonrasında hastanın klinik tanısının (SMA Tip 1-2-3) ve ilaç kullanım durumuna ait bilgilerin (Gerekli görülmedi - Hasta istemedi - Nusinersen başvurusu yapıldı - Diğer) sisteme girildiğinden emin olur. Eğer doldurulmadıysa hastane ile temasa geçerek doldurulmasını sağlar.
8. Ülke genelinde sisteme dâhil olan tüm hastalar ve girilen veriler Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (SHGM) ve Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) tarafından takip edilecektir.



### 11.2. Spinal Musküler Atrofi Yenidoğan Taraması Sonrasında Tedavi Algoritması

Algoritma 11.2. Spinal Musküler Atrofi Yenidoğan Taraması Sonrasında Tedavi Algoritması



#### Tedavi Edilmeyen SMN2 Kopya Sayısı 4 Olan Hastaların Takibi

Hastanın SMN2 kopya sayısı 4 ise ve hiç semptomu yok ise 2 yaşına kadar 3-6 ayda bir kontrol edilmelidir. Çünkü nadir de olsa 4 kopya ile hastalar Tip 1 veya 2 olabilir. Eğer hastalarda 2 yaşına kadar semptom ortaya çıkmadıysa, daha sonraki dönemde 6 ayda bir veya yılda bir kez kontrole çağrılabilir.

#### Hastalar Her Görüldüğünde Yapılması Gerekenler

1. Hastalarda fizik ve nörolojik muayene yapılarak, derin tendon refleksi azalması veya kaybı, kas güçsüzlüğü, yaşına göre yapması gereken motor becerilerde gecikme olup olmadığı kontrol edilir.
2. Yaşına göre CHOP-INTEND veya HFMSE skoruna veya 6 dakika yürüme testine bakılır.
3. EMG yapılır, birleşik kas aksiyon potansiyel amplitüdüne bakılır.

Bu tetkik ve muayene bulgularında bir öncekine göre en ufak bir değişim olduğunda tedaviye hemen başlanmalıdır.



### Ailelere Öneriler

Aşağıda belirtilen durumlarda hemen doktora başvurulmalıdır;

- ▶ Çocuğun hareketlerinde, beslenme ve solunumunda belirgin değişme,
- ▶ Seste değişme ya da cılız sesle ağlama,
- ▶ Çocukta hareket/aktivite artışı yokken belirgin yorgunluk olması,
- ▶ Bebek ve küçük çocuklarda beslenme zorluğu,
- ▶ Daha önce kazanılan motor becerilerinde azalma veya kayıp veya motor basamaklarda gecikme olması,
- ▶ Karın solunumu veya kilo alamama gibi sorunlar.

### Preseptomatik Kriterleri

1. CHOP-INTEND skoru 35 ve üstü
2. ULNAR CMAP amplitudu 1 mikrovolt ( $\mu\text{V}$ ) ve üstü
3. İlk 4 haftada deteriorasyon olmaması



## 12. GENETİK DANIŞMA

*Doç. Dr. Taha BAHSİ*

Etik ve deontolojik kurallar gözetilerek sağlıklı ya da hasta bireylere, genetik test endikasyonları, genetik test sonuçları ile ilgili detaylı bilgi verme, tespit edilen genetik hastalığın hastanın anlayacağı şekilde izahı gibi danışmanlık faaliyetleri “genetik danışmanlık” olarak adlandırılmaktadır (1,2).

Otozomal resesif bir hastalık olan SMA açısından, taşıyıcı olduğu tespit edilen her iki ebeveyn adayının hastalıklı çocuğa sahip olma ihtimali %25, taşıyıcı çocuğa sahip olma ihtimali %50, tamamen sağlıklı çocuk sahibi olma ihtimali ise %25 olarak kabaca hesaplanabilir. Hasta olarak doğan çocukların %95’i homozigot SMN1 gen delesyonuna sahip olmakla birlikte, bununla paralel olarak bu hastaların birçoğunun ebeveynlerinde de 1+0 genotipi (1 normal allel-1 delesyonlu allel) tespit edilmektedir (3).

Türk toplumundaki sıklığı henüz bilinmemekle birlikte, nadiren, 2+0 genotipine sahip (1 duplikasyonlu allel-1 delesyonlu allel) ebeveynler de olabilmektedir. Bu grup taşıyıcılar “sessiz taşıyıcı” olarak adlandırılmaktadır (4). Sessiz taşıyıcılar, rutin tanıda kullanılan yöntemlerin büyük çoğunluğu tarafından tespit edilememektedir. Şimdiye kadar birçok farklı popülasyonda, sessiz taşıyıcıların toplam taşıyıcılar arasındaki oranına yönelik çalışmalar yapılmakla birlikte, bu durumun bölge ve toplumlar arasında %1 ila %8 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Bu durumun tespitine yönelik çalışmalarda yeni nesil dizileme sistem tabanlı çözümler ile sessiz taşıyıcılıkla ilgili çalışmalar sonucunda ilgili toplumda yatkınlık oluşturduğu düşünülen tek nokta değişikliklerinin analizinin efektif olduğu gösterilmiştir (5-7).

SMN1 genindeki patojenik etki oluşturan nokta mutasyonlar da yine tarama programları açısından limitasyona sebep olan faktörlerden biridir. Süreç içerisinde SMN1 nokta mutasyonlarının yoğunlaştığı popülasyon ve coğrafi bölgelerde, taramaların tespit edilen nokta mutasyonunu da kapsayacak şekilde planlanması, taşıyıcı tespitinin etkinliğini daha da arttıracaktır. Yine aynı durum sessiz taşıyıcılığın tespit edildiği popülasyonlar için de geçerlidir.

Tarama programlarında tek ebeveynde delesyon tespit edilmesi halinde diğer eşin de ivedilikle çalışmaya alınması ve bu sistemin merkezi kayıt sistemi ile ilerlemesi orta ve uzun vadede halk sağlığı açısından SMA hastalığının oluşturduğu olumsuz etkilerinin azalmasında hayati rol oynayacaktır.

Taşıyıcı çiftlerin preimplantasyon tanı yöntemi ile invitro fertilizasyon (IVF) sırasında embriyo seçimine tabi tutulması, sonraki nesillerde hem taşıyıcılık hem de hastalık oranlarının azaltılması ve taşıyıcılık durumunun başvuran ebeveynlerde sınırlı kalmasını sağlaması açısından yüz güldürücü sonuçlar doğurmaktadır (8).



### Kaynakça

1. Fraser FC. Genetic counseling. *American journal of human genetics*. 1974;26(5):636.
2. Ormond KE, Laurino MY, Barlow-Stewart K, Wessels TM, Macaulay S, Austin J, et al., editors. Genetic counseling globally: Where are we now? *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2018: Wiley Online Library.
3. Wirth B, Herz M, Wetter A, Moskau S, Hahnen E, Rudnik-Schöneborn S, et al. Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implications for genetic counseling. *The American Journal of Human Genetics*. 1999;64(5):1340-56.
4. Chen X, Sanchis-Juan A, French CE, Connell AJ, Delon I, Kingsbury Z, et al. Spinal muscular atrophy diagnosis and carrier screening from genome sequencing data. *Genetics in Medicine*. 2020;22(5):945-53.
5. Ceylan AC, Erdem HB, Şahin İ, Agarwal M. SMN1 gene copy number analysis for spinal muscular atrophy (SMA) in a Turkish cohort by CODE-SEQ technology, an integrated solution for detection of SMN1 and SMN2 copy numbers and the “2+ 0” genotype. *Neurological Sciences*. 2020;41(9):2575-84.
6. Luo M, Liu L, Peter I, Zhu J, Scott SA, Zhao G, et al. An Ashkenazi Jewish SMN1 haplotype specific to duplication alleles improves pan-ethnic carrier screening for spinal muscular atrophy. *Genetics in Medicine*. 2014;16(2):149-56.
7. Azad AK, Huang C-K, Jin H, Zou H, Yanakakis L, Du J, et al. Enhanced carrier screening for spinal muscular atrophy: Detection of silent (SMN1: 2+ 0) carriers utilizing a novel TaqMan genotyping method. *Laboratory Medicine*. 2020;51(4):408-15.
8. Moutou C, Gardes N, Rongieres C, Ohl J, Bettahar-Lebugle K, Wittemer C, et al. Allele-specific amplification for preimplantation genetic diagnosis (PGD) of spinal muscular atrophy. *Prenatal diagnosis*. 2001;21(6):498-503.



## 13. PROGNOZ

Doç. Dr. Ömer BEKTAŞ

Fenotipe göre SMA'nın doğal seyri aşağıdaki gibi özetlenmiştir.

- ▶ Doğum öncesi başlangıçlı SMA Tip 0, genellikle doğumdan sonraki haftalar içinde solunum yetmezliğinden erken ölümlle ilişkilidir. Bu çocuklar çok erken yaşta kaybedilmektedir (1).
- ▶ Doğum ile altı aylık arasında başlayan SMA Tip 1, SMA'nın en sık görülen klinik tipidir. Doğal seyir çalışmalarına göre 10 aylık SMA Tip 1 hastalarının yarısı ya entübe olmaktadır ya da kaybedilmektedir. Bu hastaların yaklaşık %75'inde 14 aylık iken aynı son gözlenmektedir. 20'inci ayda ise hastaların %8'inde sağ kalım gözlenmekte, iki yaşından önce solunum yetmezliğinden ölüme yol açmaktadır (1,2).
- ▶ SMA Tip 2, 3 ila 15 aylıkken ortaya çıkar, bu çocuklar desteksiz oturabilme motor basamağını kazanabilirler. Ancak bağımsız yürüme veya ayakta durmayı hiçbir zaman başaramazlar. Yetişkin yaşa kadar yaşamlarını sürdürebilirler. Bağımsız oturma yeteneği genellikle yirmili yaşlarda kaybolur. Yaşam beklentisi değişkendir. Bazı çocuklarda bulber fonksiyonlar etkilenebilir, yutma güçlüğü ve solunum problemleri ile karşılaşılabilir. Çok etkilenen bireyler ancak 25 yaşına kadar yaşayabilirler. Ancak geniş kapsamlı bir yayında SMA Tip 2'li bireylerin uygun bakım ile yaklaşık üçte ikisinin 25 yaşında hayatta olduğu belirtilmiştir (3).
- ▶ SMA Tip 3, 18 ay ile yetişkinlik arasında başlar, yavaş ilerleyen proksimal güçsüzlük ile karakterizedir, bu da bağımsız ambulasyon kaybına neden olabilir. SMA Tip 3'lü çocukların yaklaşık yarısı 14 yaşına kadar bağımsız yürüme yeteneğini kaybeder, ancak bazıları daha yetişkin yaşlarda bile yürüme motor fonksiyonunu kaybetmezler. Bu hastaların yaşam süreleri genelde normaldir (3,4).
- ▶ Yetişkin başlangıçlı SMA Tip 4, SMA Tip 3'e benzerdir ve normal bir yaşam süresi ile ilişkilidir. Bu tip SMA, tipik olarak yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında başlar ve yetişkinleri etkiler. Tip 4 semptomları; ilerleyici kas güçsüzlüğü, skolyoz, kaslarda fasikülasyonlardır. Bu semptomlar yaşam boyunca çok yavaş ilerler ve tipik olarak hafif ila orta şiddettedir. Genellikle bu hastalar 60 yaşına kadar yardımsız yürüyebilirler (5,6).

Hastaların doğal seyri bu şekilde olmasına rağmen, hastalara verilen bakım ve bu bakımda kullanılan aletlerin gelişmesi ile hastalığın doğal seyrinde belirgin değişiklik olmuştur. Nitekim geniş bir seride 1980 ile 1994 yılları arasında doğanlara kıyasla 1995 ile 2006 arasında doğan SMA Tip 1 hastalarında sağ kalımın arttığını gösterilmiştir (7). Bu çalışmada sağ kalımın artışı, MV dahil yardımcı solunum aletlerinin kullanılması, gastrostomi ile beslenme gibi hastaların destek bakımındaki gelişmelere bağlanmıştır. Ayrıca daha uzun hayatta kalmanın iyi bakım koşullarıyla ilgili olduğu vurgulanmıştır.



### 13. PROGNOZ

SMA'nın beklenen seyrini iyileştirmek için yeni hastalığı modifiye edici tedavilerin nihai etkisi belirsizdir. Ancak destekleyici bakımın bile sağ kalımı ve doğal seyri anlamlı olarak iyileştirdiği düşünüldüğünde, yeni nesil genetik bazlı tedavilerin hastalık üzerinde köklü değişiklikler yapacağı açıktır.

İlk gen tedavisi alan çocukların şu anda 6-7 yaşlarında olduğu düşünüldüğünde yeni nesil tedavilerin prognozdaki olumlu değişiklikleri göstermek için zamana ihtiyaç vardır. Yeni nesil tedavilerden sonra artık hastalığın klinik tiplendirmelerinin içiçe geçip yeni tanımlara gidileceği düşünülmektedir.



### Kaynakça

1. Tizzano EF, Finkel RS. Spinal muscular atrophy: a changing phenotype beyond the clinical trials. *Neuromuscul Disord.* 2017;27:883–9.
2. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol.* 2017 Dec;82(6):883-891.
3. Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology* 2012; 79:1889.
4. Coratti G, Messina S, Lucibello S, et al. Clinical Variability in Spinal Muscular Atrophy Type III. *Ann Neurol* 2020; 88:1109.
5. Keinath MC, Prior DE, Prior TW. Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance. *Appl Clin Genet.* 2021 Jan 25;14:11-25.
6. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. 2000 Feb 24 [updated 2020 Dec 3]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
7. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology* 2007; 69:1931.