

# SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİ TEDAVİSİ



## SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİ TEDAVİSİ





## SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİ TEDAVİSİ

Spinal Müsküler Atrofi tedavisinde son yıllarda oldukça önemli gelişmeler yaşandı. 1891 yılında Viyana Üniversitesi'nden Guido Werdnig ve aynı yıl içerisinde Heidelberg Üniversitesi'nden Johann Hoffman'ın bu hastalığı tanımlamasının üzerinden tam 125 yıl geçtikten sonra, Aralık 2016 tarihinde Food and Drug Administration (FDA) Nusinersen tedavisini onayladı ve böylece SMA tedavisinde yeni bir sayfa açıldı. Bu, uzun yıllar boyunca sadece destek tedavilerle hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı amaçlayan tedavi yöntemlerinden; hastalığın nedenine yönelik ve hastalığın yıkıcı etkilerini ortadan kaldırmayı amaçlayan tedavilere geçiş için bir basamaktı. Her ne kadar SMA hastalığı için umut veren ilaç tedavilerinin uygulanmaya başlanması ümit verici ve ezber bozan bir değişim olsa da; bu çocukların genel sağlık koşulları, beslenme, yutma, akciğer fonksiyonları, aşıları ve fizyoterapi esasları hâla her şeyin üzerinde yer almaktadır. Büyük tedaviler aranmalı ve istenmelidir fakat bu esnada bahsi geçen temel yaşam faktörleri asla ihmal edilmemelidir.

Güncel SMA tedavisi RNA temelli genetik tedavi ve gen tedavisi olmak üzere iki ayrı platformda değerlendirilir.

### 1– Antisens Oligonükleotid Temelli Tedavileri

SMA hastalığında SMN1 geni aktif olarak bulunmadığı için, SMN1 geni kadar işlevsel olmayan SMN2 geni üzerinden sinir hücrelerinin yaşamını devam ettirmesini sağlayacak olan protein üretilmesine dayalı bir tedavi yöntemidir. SMN2 geni SMN1 geninin yedeğidir ve aslında aralarında çok küçük bir fark bulunur. DNA'yı bir şifre gibi düşünürsek bu iki gen arasında tek harflik bir fark vardır. Bu küçük fark nedeniyle omurilikteki sinir hücrelerinin yaşamını devam ettirmesini sağlayan protein tam olarak üretilemez.



RNA temelli genetik tedavideki amaç; bu farklılık sebebiyle işlevsel olarak üretilemeyen sinir hücreleri için canlılık proteinini işlevsel hale getirmektir.

## a) Nusinersen

Nusinersen, 2016 yılının Aralık ayında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ve 2017 yılının Mayıs ayında Avrupa İlaç Kurumu (EMA) tarafından onaylanmasının ardından, Türkiye’de 2017 Temmuzunda SMA hastalarına uygulanmaya başladı. Nusinersen, SMN2 geninin tam uzunlukta bir SMN proteini üretmesini mümkün kılan bir ilaçtır. Lomber ponksiyon denilen bir işlemle hastanın omuriliği etrafında bulunan beyin omurilik sıvısının içerisine enjekte edilir. İlacın beyin omurilik sıvısındaki yarı ömrü 19–25 haftadır ve esas olarak idrarla atılır.

Nusinersen tedavisi; dört yükleme dozu yapıldıktan sonra 4 ayda bir devam dozları verilmesiyle uygulanmaktadır.

Nusinersen tedavisinde en sık karşılaşılan yan etkiler ateş, kabızlık, döküntü, solunum yolu enfeksiyonu, zatürre, nazofarenjit ve bronşiolittir. Ayrıca, baş ağrısı, bel ağrısı ve kusma da bildirilmiştir.

Nusinersen tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalardaki ortak bulgulardan bir tanesi de ilacın ne kadar erken verilmeye başlanırsa hastalar için o kadar etkin olduğudur. Tedavide önemli noktalardan bir tanesi de her hastada ilacın aynı etkinliği göstermediğidir. Tabi ki burada yazımızın başında belirttiğimiz çocukların genel sağlık koşulları, beslenme, yutma, akciğer fonksiyonları, aşıları gibi faktörlere ek olarak fizyoterapinin de hastalar için hayati öneme sahip olduğunun unutulmaması gerekir.

### b) Risdiplam

Risdiplam isimli ilaç tıpkı Nusinersen gibi temelde SMN2 geni üzerinden sinir hücreleri için gerekli canlılık proteinini üreten bir moleküldür. İlaç ile ilgili çalışmalar devam etmektedir ve yakın zamanda hastaların kullanımı için onay alması beklenmektedir. Risdiplamın Nusinersene göre en büyük avantajı ağızdan oral olarak kullanılabilmesidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ilacın kanda ve beyin omurilik sıvısında benzer oranlarda bulunduğu gösterilmiştir.

## 2– Gen Tedavisi

### Onasemnogene Abeparvovec

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2019 yılında iki yaşından küçük SMA hastaları için onay alan bu ilaç, SMA tedavisini farklı bir boyuta taşımıştır. Daha önce bahsettiğimiz ilaçların hepsi sağlam olan SMN2 geni üzerinden protein üretimine dayanmaktadır. Zolgensma ise, virüsler aracılığı ile sinir hücrelerinin içerisine SMN1 genini aktarır ve böylece sinir hücreleri kendi proteinini üretmeye başlar. İlaç sadece bir kez olmak üzere damardan uygulanmaktadır. Bu tedavi ile yapılan bazı çalışmalar, hastalarda baş boyun kontrolü ve desteksiz oturma gibi gelişimsel hareket kabiliyetlerinde gelişme olduğunu göstermiştir.

Onasemnogene Abeparvovec'in en sık görülen yan etkileri karaciğer enzimlerinde yükselme ve kusmadır. Bu nedenle, Onasemnogene Abeparvovec uygulamasından sonra hastaların karaciğer fonksiyonları en az 6 ay boyunca yakından izlenmelidir.





**Dr. Öğr. Üyesi Gürkan Bozan**

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı*