

SMA'DA DAHA ERKEN TEDAVİ: UZUN DÖNEMDE BELİRGİNLEŞEN KAZANIMLAR

Dr. İsmail Hakkı Akbeyaz
Marmara Üniversitesi Pendik EAH
Çocuk Nörolojisi

İsmail Hakkı Akbeyaz, Gülnur Özel, Burcu Karakayalı, Bilgihan Bıkmazer, Zeynep Yılmaz,
Kıymet Binnetoğlu, Şeyma İyişenyürek, Naime Evrim Karadağ Saygı, Gülten Öztürk, Elif
Acar Arslan, Olcay Ünver, Dilşad Türkdogan

Spinal Musküler Atrofi (SMA)

- Motor nöronların kalıcı olarak kaybı ile kas atrofisine neden olan ilerleyici bir nöromusküler hastalıktır.
- SMA, dünya çapında bebek ölümlerinin en yaygın genetik nedenlerinden biridir. Her 10.000 canlı doğumda yaklaşık 1-3 vakada görülmesi tahmin edilmektedir.
- Türkiye'de her yıl 130-180 yeni SMA vakası bildirilmektedir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre, ülkemizde yaklaşık 3000 SMA hastası takip edilmektedir.
- Yenidoğan taraması (NBS) 9 Mayıs 2022 tarihinde başlamış ve Türkiye'de başarılı bir şekilde devam etmektedir.

- Hastalığın doğal seyrinde beklenen yaşam süresi sadece birkaç yıldır, ancak tedavideki yeni yaklaşımlar hastalığın prognozunu değiştirmiştir.
- Birçok çalışmadan elde edilen veriler, tedaviye başlangıçtan önce veya semptomların hemen ardından başlanmasının en etkili olduğunu göstermektedir.
- Nusinersen, risdiplam ve onasemnogene abeparvovec-xioi hastaların hayatta kalma sürelerini, motor güçlerini, dayanıklılıklarını ve büyüme gelişimlerini artırdığı, uygun tedavi ile hastaların neredeyse normal bir yaşam sürebileceği gösterilmiştir.
- Hayatta kalma ve gözlemsel sonuçların yanı sıra, hastalık sürecinin ve takibinin klinik ve laboratuvar parametreleri de önemlidir.

KLİNİK DEĞERLENDİRME, ELEKTROFİZYOLOJİ

- **Motor Fonksiyonlar:** Philadelphia Çocuk Hastanesi Bebek Nöromüsküler Bozukluklar Testi (CHOP-INTEND) skorum sistemi ile yapılmaktadır. Test, 16 bölümden oluşur ve her parametre 0 ile 4 arasında puanlanır, Elde edilebilecek en yüksek puan 64'tür.
- **Elektrofizyoloji:** SMA'da yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda, motor iletim hızlarının (MCV'ler) azaldığı ve SMA Tip 1 hastalarında büyük miyelinizli liflerin önemli kaybına bağlı olarak bileşik kas aksiyon potansiyeli (CMAP) amplitüdlerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir.

- SMA'nın tedavisindeki yeniliklerle beraber erken tedavi ve yenidoğan taraması (NBS) tedavi sonuçlarında büyük iyileşmeler sağlamaktadır.
- Bu tek merkezli retrospektif çalışmada, NBS' nin katkılarıyla tedavi başlangıç zamanının SMA Tip 1 hastalarındaki klinik sonuçlar üzerindeki etkisi incelenmiştir.

- **Amaç:** Bu çalışmanın amacı, SMA Tip 1 hastalarında yenidoğan taramasının ve erken tedavi başlanması hastalık üzerindeki orta-uzun dönemdeki etkilerini incelemektir.
- **Çalışma Türü:** Retrospektif, geçmiş dönemde tedavi edilen SMA Tip 1 hastalarının verileri kullanılmıştır.
- **Popülasyon:** Toplamda 66 SMA Tip 1 hastasından 41'i NBS öncesi dönemde tanı almış ve tedaviye başlanmıştır. 25 hastaya ise yenidoğan taraması ile tanı konulmuştur.
- **İzlem Süresi:** Tedaviye başlanan hastalar, tedaviye başladıktan sonra 18 ay boyunca izlenmiş ve motor fonksiyonlar ile tedavi sonuçları düzenli olarak değerlendirilmiştir.
- **Gruplar:** İlk 60 gün tedaviye başlananlar–Erken
2– 12 ay arası başlananlar- Diğer

Dahil Edilme Kriterleri

- **Genetik Tanı:** SMN1 geninde ekzon 7 ve 8' de homozigot delesyon ve SMN2 geni 2 kopya sayılı hastalar
- **Nusinersen Tedavisi:** ilk 12 ay içinde tedaviye başlamış ve enfeksiyon YBÜ yatışı veya ilaç temini gibi sorunlarla belirgin tedavi gecikmesi yaşamamış hastalar
- **Takip Edilme:** Hastaların 18 ay düzenli olarak klinik takibi yapılmış, tedavi sürecinde herhangi bir aksama olmayan hastalar

Hariç tutulma kriterleri

- **SMN2 Gen Kopyası:** SMN2 geninin 2'den fazla kopyasına sahip hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.
- **Tedavi Gecikmeleri:** Tedaviye başlama süresi 12 aydan fazla olan ya da tedaviye düzenli devam edemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.
- **Alternatif Tedavi:** Tedaviye başlamış hastalar, tedavi süreci boyunca Nusinersen yerine başka tedavi seçeneklerine (örneğin Risdiplam) geçiş yapan hastalar ve ikincil tedavi eklenen hastalar (OA) dışlanmıştır.

VERİLER

Demografik Veriler: Hastaların doğum tarihleri, cinsiyetleri, tanı alma yaşları ve genetik test sonuçları toplanmıştır.

Klinik Veriler: CHOP-INTEND skoru kullanılarak hastaların motor fonksiyonları izlenmiş beslenme durumu ve 18 aylıkken motor gelişim basamakları değerlendirilmiştir.

- NBS ile tanı alanların tedavi öncesi 4.doz ve 5. doz sonrası EMG'lerindeki CMAP değerleri incelenmiştir

İstatistik

Veri Analizi: Çalışma verileri **IBM SPSS Statistics** yazılımı ile analiz edilmiştir. Veriler, istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları belirlemek amacıyla çeşitli testlere tabi tutulmuştur.

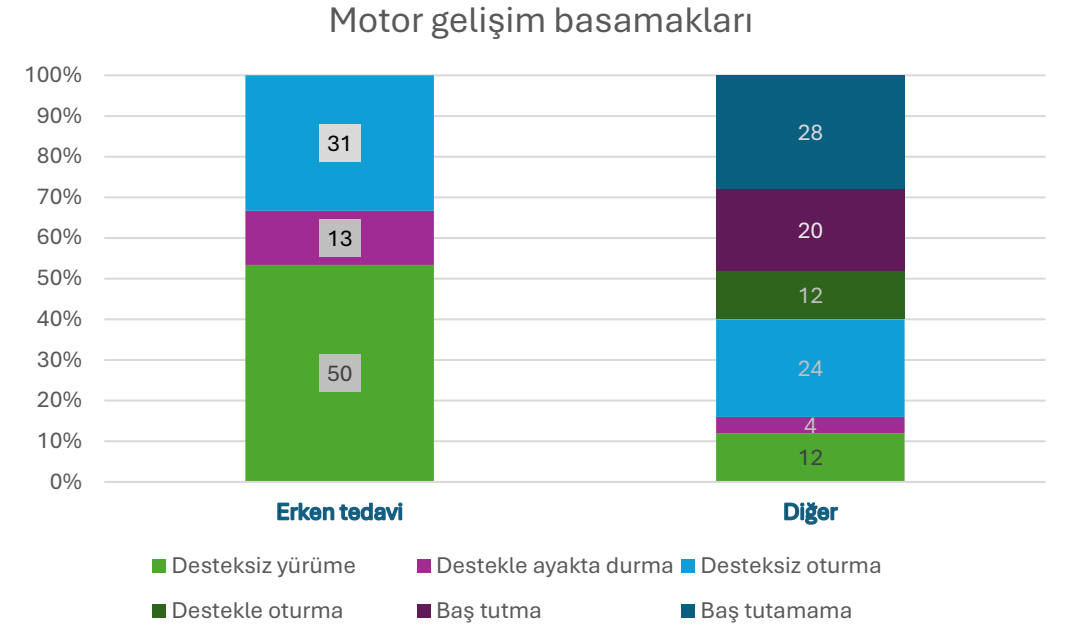
Testler: Mann-Whitney U testi, Yates chi-kare testi ve Lineer Karmaşık Model Analizi kullanılmıştır. p-değeri <0.05 olan sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir. ROC analizi erken tedavide yakalanan başarı için kritik nokta belirlenmesi amaçlanmıştır

BULGULAR

Gruplar	Erken (n=15)	Geç (n=26)	Test İstatistiği	p Değeri
Tanı Yaşı (gün)	9 (5-60)	106.5 (15-287)	4,706	<0,001
Cinsiyet				
Erkek	7 (%46.6)	13 (%50.0)	0,001	0.999
Kadın	8 (%53.4)	13 (%50.0)		
İlk Tedavi Yaşı (ay)	1.03 (0.6-2)	5.00 (2-12)	5,098	<0,001
İlk Tedavi Yaşı (gün)	30 (18-60)			
Beslenme Durumu				
NG, ND (Nasogastrik ve Nazoduodenal)	0 (%0)	8 (%30.8)	7,019	0.019
Ağızdan	13 (%86.7)	11 (%50.0)		
PEG (Percutan Endoskopik Gastrostomi)	2 (%13.3)	6 (%19.2)		

Motor gelişim basamakları

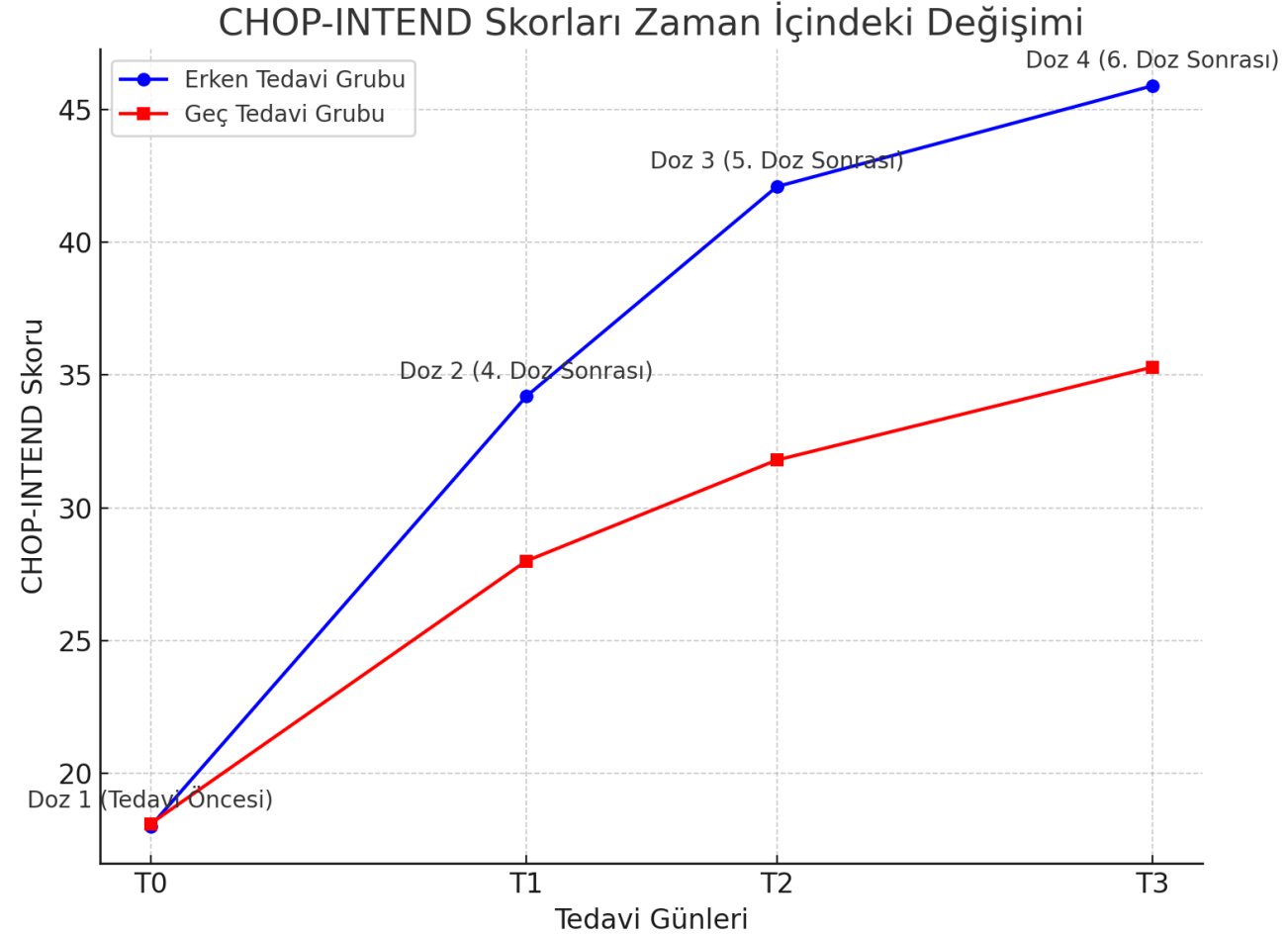
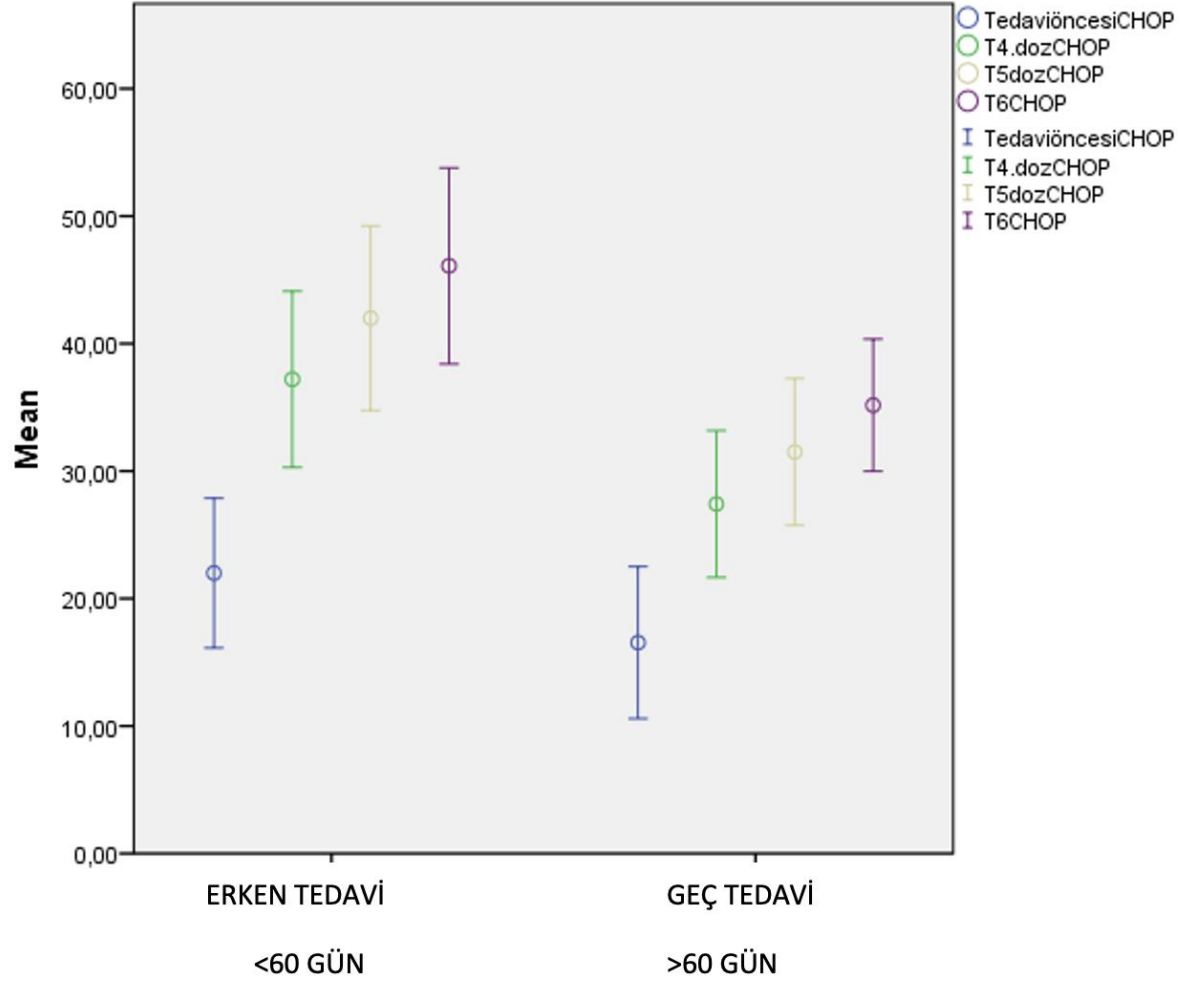
- **Erken tedavi grubundaki 15 hastadan 8'i (%53) 18 aylıkken bağımsız yürümeyi başarmıştır.**
- Ayrıca, 2 hasta destekle ayakta durabilmiş ve 5 hasta desteksiz oturabilmiştir.
- **Geç tedavi grubunda ise yalnızca 25 hastadan 3'ü (%12) bağımsız yürümeyi başarmıştır.**
- Bağımsız yürüme başarıları arasındaki fark, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p = 0.009$).



CHOP-INTEND skorları

- Tedavi öncesi 4. doz 5.doz ve 6. doz sonrası CHOP-INTEND skorları ortalamaları karşılaştırıldı
- Başlangıç skorlar benzer
- 5. ve 6. doz sonrası anlamlı**
- T1 (180.gün) , T2 (300.gün), T3 (480.gün)

CHOP skorları	Erken <i>n</i> =15	Diğer <i>n</i> =26		
Tedavi öncesi (t0)	18,0±3,5	18,1±2,7	0,001	0,986
Nusinersen (t1) 4. Doz sonrası	34,2±3,4*	28,0±2,6*	2,071	0,158
Nusinersen (t2) 5. Doz sonrası	42,1±3,4*	31,8±2,5*	5,983	0,019
Nusinersen (t3) 6.Doz sonrası	45,9±3,8*	35,3±2,4*	5,639	0,024
Test istatistikleri [†]	11,970; <0,001	8,167; <0,001		



CHOP-INTEND skorları artışı

- İlk doz ve 4. doz arasındaki artış belirgin, anlamlı
- Diğer dozlar arası da artışlar arasında fark var, anlamlı değil

CHOP skorları	Gruplar			
	Erken <i>n</i> =15	Diğer <i>n</i> =26	Test değeri	<i>p</i> değeri
CHOP 4 – CHOP 0 (t1-t0)	15,0 (17,0)	8,5 (8,2)	2,483	0,013
CHOP 5 – CHOP 4 (t2-t1)	4,0 (9,5)	4,0 (3,0)	0,344	0,731
CHOP 6 - CHOP 5 (t3-t2)	4,0 (3,3)	2,5 (3,0)	1,779	0,075

TEDAVİ GÜNÜ- CHOP KORELASYON

- Tüm popülasyon, 41 hasta alındı.
- 5. Ve 6. doz sonrası CHOP skorları ile ilk tedavi gün arasında anlamlı **zayıf korelasyon** var

	Tüm grup <i>n</i> =41	
	<i>rho</i>	<i>p</i>
Tedavi öncesi (t0)	- 0,192	0,230
Nusinersen (t1) 4. Doz sonrası	- 0,292	0,063
Nusinersen (t2) 5. Doz sonrası	- 0,330	0,037
Nusinersen (t3) 6.Doz sonrası	- 0,338	0,031

EMG ULNAR SINIR CMAP DEĞERLERİ

- 15 NBS tanılı hasta;
- Ulnar sinirden sinir iletimi çalışmaları ile CMAP amplitüdüleri değerlendirildi
- Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı
- Tüm değerler yaşa göre persantillerde 5p üzerinde

	T0 Tedavi öncesi	T1 4. Doz sonrası	T2 5. Doz sonrası	Test değeri	<i>p</i> değeri ^s
EMG CMAP amplitüdüleri (mV)	0,85 (0,10-6,40) ^a	2,35 (0,40-6,70) ^b	3,30 (0,40-6,90) ^b	7,750	0,021

TEDAVİ BAŞLANGICI VE CMAP KORELASYON ANALİZİ

- Tedavi başlangıç günü ile CMAP arasında anlamlı korelasyon yok

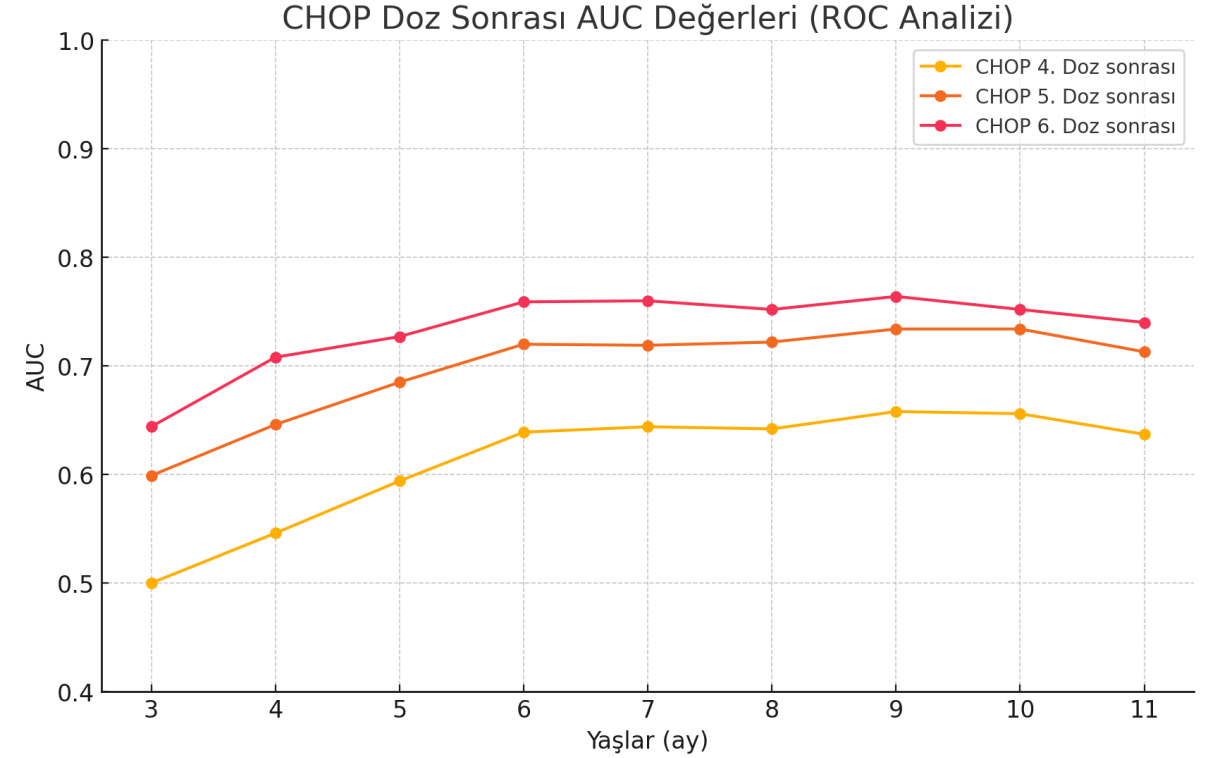
	Korrelasyon katsayısı (Spearman's rho)	p değeri
Tedavi öncesi (t0) CMAP	0.264	0.363
Nusinersen (t1) 4. Doz sonrası CMAP	0.186	0.524
Nusinersen (t2) 5. Doz sonrası CMAP	0.000	1.000

TEDAVİ BAŞLANGIÇ ZAMANI (ay)- CHOP DEĞERLERİ ROC ANALİZİ

Yaşlar (ay)	CHOP 4. Doz sonrası			CHOP 5. Doz sonrası			CHOP 6. Doz sonrası		
	AUC	%95 CI	p	AUC	%95 CI	p	AUC	%95 CI	p
3	0,500	0,235-0,765	0,999	0,599	0,341-0,858	0,452	0,644	0,373-0,914	0,297
4	0,546	0,319-0,774	0,691	0,646	0,427-0,864	0,192	0,708	0,486-0,930	0,066
5	0,594	0,386-0,801	0,376	0,685	0,491-0,879	0,061	0,727	0,521-0,933	0,031
6	0,639	0,445-0,833	0,160	0,720	0,542-0,899	0,016	0,759	0,572-0,946	0,007
7	0,644	0,461-0,828	0,124	0,719	0,550-0,889	0,011	0,760	0,576-0,944	0,006
8	0,642	0,461-0,824	0,125	0,722	0,555-0,890	0,009	0,752	0,566-0,938	0,008
9	0,658	0,481-0,835	0,079	0,734	0,573-0,896	0,004	0,764	0,585-0,943	0,004
10	0,656	0,485-0,827	0,074	0,734	0,577-0,891	0,003	0,752	0,571-0,934	0,006
11	0,637	0,466-0,808	0,116	0,713	0,554-0,872	0,009	0,740	0,556-0,924	0,011

TEDAVİ BAŞLANGIÇ ZAMANI (ay)- CHOP DEĞERLERİ ROC ANALİZİ

- Tedavi başlangıcına göre hastalar sıralandı
- Erken tedavi ile geç tedavi arasındaki farkta kritik nokta belirlemek için ROC analizi yapıldı
- **Erken tedavi grubu ile geç tedavi grubu arasındaki CHOP skorlarındaki fark, 6. dozdan sonra, 5 aylıkken istatistiksel olarak anlamlı hale gelmiştir ($p = 0.031$).**
- **5. doz sonrası CHOP skorlarında, 6. aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı farklar ortaya çıkmıştır ($p = 0.016$) ve 7. aydan 11. aya kadar bu farklar anlamlı olarak devam etmiştir.**
- 4. doz sonrası CHOP değerlerinde, gruplar arasında eğri altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.



TARTIŞMA

- **Erken tedavi grubundaki hastalar, CHOP-INTEND** skorlarına, daha iyi beslenme sonuçlarına ve motor fonksiyonların korunmasında daha fazla iyileşmeye sahipti.
- Bu bulgular, **Avustralya NBS kohort çalışması** ile uyumludur; burada, **NBS grubu** çocuklarının **Hammersmith Infant Neurological Examination-2 (HINE-2)** skorlarında 12 puanlık bir artış sağladığı ve %79'unun yürüyebildiği bildirilmiştir, bu oran standart tanı yoluyla sadece %6'dır.
- Bizim çalışmamızda ise bu oranlar sırasıyla **%53 ve %12**'dir.
- **SMN2 geninin 2 ve 3 kopyası** olan hastaları karşılaştıran bir çalışmada, 2 kopya taşıyanlarda **bağımsız yürüme** oranı %68 olarak bildirilmiştir.
- Bu çalışmanın önemli bir özelliği, daha uzun takip sürelerine sahip hastaları ve bazı hastaların **kombine tedavi** aldığını içermesidir, bu da fonksiyonel sonuçları değiştirmiş olabilir.
- Gözlem süresi farkı nedeniyle, hastaların yürüme yeteneği, aynı koşullarda değerlendirilememiştir. (18 ay- 24 ay)

- Daha yüksek **başlangıç CHOP-INTEND** ve **CMAP** skorları, özellikle yürüme yeteneği ile güçlü bir şekilde **fonksiyonel bağımsızlıkla** ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, **NURTURE** ve **SPR1NT** gibi uluslararası çalışmalarda bildirilenlerle paralellik göstermektedir.
- **Tedavi başlangıç yaşı** ile **başlangıç CHOP-INTEND** skorları arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa da ($\rho = -0.146$; $p = 0.315$), daha yüksek **CHOP-INTEND** ve **CMAP** değerlerinin genel olarak daha iyi motor fonksiyonlarla ilişkili olduğu ve tedavi yanıtını değerlendirmede klinik anlam taşıdığı gösterilmiştir.

- **CMAP amplitüd verileri** SMA'da denervasyonu göstermek için değerlidir.
- Denervasyonun hastalığın doğal seyri sırasında ortaya çıktığı gösterilmiştir.
- Ancak, tedavi ile denervasyonun tersine döndüğü ve amplitüdün arttığı çok az sayıda çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalar genellikle yetişkinleri, daha büyük çocukları ve diğer SMA tiplerini içermektedir.
- Literatürde yenidoğan taraması yoluyla tedavi öncesi ve sonrası sonuçları gösteren yalnızca bir çalışmaya rastladık. Bu çalışma yalnızca altı hastayı içeriyordu, ancak bizim çalışmamızda 15 NBS hastası dahil edildi.
- NBS programının uygulanmasıyla birlikte, erken tedavi etkilerinin daha iyi izlenebilmesi için EMG değerlendirmeleri standart tedavi protokolüne eklenmiştir. Sonuç olarak, EMG çalışmaları yalnızca NBS yoluyla tanı konulan hastalarda yapılmıştır.

Wang N, Hu Y, Jiao K, Cheng N, Sun J, Tang J, et al. Long-term impact of nusinersen on motor and electrophysiological outcomes in adolescent and adult spinal muscular atrophy: insights from a multicenter retrospective study. *J Neurol*. 2024;271(9):6004-14.

Weng WC, Hsu YK, Chang FM, Lin CY, Hwu WL, Lee WT, et al. CMAP changes upon symptom onset and during treatment in spinal muscular atrophy patients: lessons learned from newborn screening. *Genet Med*. 2021;23(2):415-20.

- Bizim verilerimizde, tedaviye başlama yaşının özellikle **hayatın ilk iki ayında** başlatılmasının, motor ve bulber sonuçlarda anlamlı bir iyileşme sağladığını göstermektedir.
- Erken tedavi grubundaki bir hastanın NBS öncesi olması, diğer gruptaki iki hastanın NBS hastası (**75 ve 84 gün**) olması da YD tarama programının dikkatle uygulanması gerektiğini göstermektedir.
- ROC analizinde kritik noktanın tedavinin ilerleyen dozunda belirginleşmesi, anlamlı sonuçlar 5 aylıkken ortaya çıksa da 3. aydan itibaren gruplar arası ayrışmanın belirginleştiği ” mümkün olduğunca erken tedavi” yi vurgulamaktadır.

- **Tedavi Gelişmeleri**

NBS'nin ve erken tedavinin önemi konusunda yaygın bir görüş birliği vardır. NBS ve tedavi protokollerinin uluslararası düzeyde standardizasyonu önem kazanmaktadır.

- **Sınırlamalar ve Gelecek Çalışmalar**

Çalışmamız, sınırlı hasta sayısı ve tek merkezli tasarımı nedeniyle genelleştirilebilirliği sınırlıdır. Ayrıca, bazı hastaların tedavi başlangıcında yaşanan gecikmeler prosedürel zorlukları işaret etmektedir. Gelecekteki çalışmalar, daha büyük, çok merkezli ve uzun dönemli takiplerle bu alandaki verileri destekleyecektir.

SONUÇ

- Bu çalışma, NBS ve erken tedavinin SMA üzerinde zamanla artan bir etkisi olduğunu vurgulamaktadır.
- Erken tedavi ile motor fonksiyonlar iyileştirilmekte, komorbiditeler azaltılmakta ve bağımsızlık artırılmaktadır.
- NBS programlarının sorunsuz olarak uygulanması, hayat kurtaran tedavilere çok erken erişimi sağlamaktadır.

1.Dosi C, Masson R. The impact of three SMN2 gene copies on clinical characteristics and effect of disease-modifying treatment in patients with spinal muscular atrophy: a systematic literature review. Front Neurol. 2024;15:1308296.

2.Ryan CS, Conlee EM, Sharma R, Sorenson EJ, Boon AJ, Laughlin RS. Nerve conduction normal values for electrodiagnosis in pediatric patients. Muscle Nerve. 2019;60(2):155-60.

3.Kariyawasam DS, D'Silva AM, Sampaio H, Briggs N, Herbert K, Wiley V, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Australia: a non-randomised cohort study. The Lancet Child & Adolescent Health. 2023;7(3):159-70.

4.SMA NBS Alliance. Progress of newborn screening for SMA in Europe 2024 [Available from: <https://www.sma-screening-alliance.org/map>].

5.Goedeker NL, Rogers A, Fisher M, Arya K, Brandsema JF, Farah H, et al. Outcomes of early-treated infants with spinal muscular atrophy: A multicenter, retrospective cohort study. Muscle & Nerve. 2024;70(6):1247-56.

TEŞEKKÜR EDERİM