



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GENEL VE PALYATİF ÇOCUK YOĞUN BAKIM**  
**ÜNİTELERİNDE YATAN SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ**  
**TANILI HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Hadi KIZMAZ**  
**UZMANLIK TEZİ**

**DİYARBAKIR-2022**



T.C.

DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GENEL VE PALYATİF ÇOCUK YOĞUN BAKIM  
ÜNİTELERİNDE YATAN SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ  
TANILI HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hadi KIZMAZ  
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Fesih AKTAR

DİYARBAKIR – 2022



## TEŞEKKÜR

Değerli fikirleriyle bu çalışmanın ortaya çıkmasını sağlayan, desteğini hep yanımda hissettiğim, yetişmemde büyük emeği olan tez danışmanım Doç. Dr. Fesih AKTAR hocam başta olmak üzere araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladığım günden itibaren deneyimlerini ve birikimlerini benimle paylaşarak akademik olarak kendimi geliştirmemde büyük katkıları olan sayın hocalarım: Prof. Dr. Ayfer GÖZÜ PİRİNÇÇİOĞLU, Prof. Dr. Murat SÖKER, Prof. Dr. Mustafa TAŞKESEN, Prof. Dr. Alper AKIN, Prof. Dr. İlyas YOLBAŞ, Prof. Dr. Sabahattin ERTUĞRUL, Prof. Dr. Velat ŞEN, Doç. Dr. Edip ÜNAL, Doç. Dr. Kamil YILMAZ, Doç. Dr. Mehmet TÜRE Dr. Öğr. Üyesi Veysiye Hülya ÜZEL, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim DEGER ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Kan hocalarıma teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca her anı paylaştığım, birlikte çalışmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum sevgili doktor arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ve personellerine,

Bu çalışmamda desteğini esirgemeyen her aşamasında varlığı ile hayatıma mutluluk katan aileme sonsuz teşekkür ve minnettarlığımı sunarım.

**Dr. Hadi KIZMAZ**  
**Diyarbakır-2022**

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Spinal musküler atrofi (SMA), omuriliğin ön boynuzundaki motor nöronların kaybı ve buna bağlı olarak güçsüzlük ve kas atrofisi ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalık olup, çocuk ölümlerinin en yaygın kalıtsal nedenidir. Bu çalışmada, SMA / alt motor nöron hastalığı tanısı alan hastaların sosyodemografik, klinik ve genetik analizleri ile ilgili verilerinin retrospektif olarak araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Palyatif Yoğun Bakım ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde Haziran 2010 - Haziran 2021 tarihleri arasında, cinsiyet ayrımı gözetmeksizin yaşları 0 – 18 yaş arasında olan ve SMA tanısı konan 33 hasta retrospektif olarak çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri, öykü ve fizik muayene bulguları, mevcut veya takipte gelişen patolojiler, laboratuvar parametreleri, genetik inceleme ve pedigrî, uygulanan tedaviler, exitus durumu ve nedeni, tedavi sonrası takip ve sonuçlara ait tüm veriler kaydedilerek istatistiksel analizler yapıldı.

**Bulgular:** Hastaların %54,5'i erkek ve yaş ortalaması  $50,3 \pm 55,7$  ay idi. Tanı yaşı  $24,0 \pm 49,7$  ay ve semptom başlama yaşı  $14,9 \pm 43,5$  ay idi. Hastaların %72,7'si SMA1, %15,2'si SMA2, %9,1'i SMA3 ve %3'ü SMA4 idi. Hastaların %46,2'sinde SMN1 kopya sayısı sıfır, %38,5'inde iki ve %15,4'ünde kopya sayısının bir olduğu saptandı. Vakaların %96,3'ünde iki ve %3,7'sinde bir SMN1 delesyonu vardı. Vakaların %45,5'inde anne baba arasında 1.dereceden ve %27,3'ünde 2.dereceden akrabalık varken, %21,2'sinde akrabalık yoktu. Hastaların %27,3'ünün kardeşinin infant dönemde exitus olduğu saptandı. Hiçbir annede prenatal tarama yapılmadığı ve %36,3'ünde abortus öyküsü olduğu saptandı. Hastaların %57,6'sının normal vajinal yol ve %90,9'unun miad doğum öyküsü vardı. Hastaların %30,3'ünde başvuru anında baş kontrolünün olmadığı, %27,3'ünün oturamadığı ve %12,1'inin yürüyemediği saptanırken; %84,8'inde dilde fasikülasyon, %57,6'sında ağlamada zayıflık, %33,3'ünde ortopedik problemler ve %24,2'sinde kaslarda atrofi vardı. Hastaların %15,1'i zekâ geriliği açısından değerlendirilebilirken, bu hastaların %3'ünde normal ve %12,1'inde ağır zekâ geriliği vardı. Hastaların başvuru anındaki 1,25 (OH) vitamin-D düzeyi  $26,2 \pm 7,1$  ng/ml, paratiroid hormon  $52,1 \pm 24,6$  mL, alkalen fosfataz  $214,9$

$\pm 129,7$  IU/ml, kalsiyum  $9,4 \pm 1,1$  mg/dL, kreatin kinaz  $69,9 \pm 26,5$  U/L ve fosfor düzeyi  $4,9 \pm 1,9$  idi. Hastaların %24,2'si perkütan endoskopik gastrotomi ve %60,6'sı nazogastrik sonda ile besleniyordu. Vakaların %60,6'sına trakeostomi ile mekanik ventilatör (MV), %18,2'sine entübeli MV ve %9,1'ine de maske ile oksijen desteği verilirken, %12,1'inin solunum desteğine ihtiyaç duymadığı saptandı. SMA1 hastalarının mortalite oranı %81,3 ve SMA2 hastalarının mortalite oranı %18,7 idi.

**Sonuç:** Sonuç olarak son yıllarda güncel tedavi seçeneklerinin artışı ile birlikte tedavi maliyet sorunu olsa da hastalığın prognozunda umut verici gelişmeler yaşanmaktadır. Genetik temelli hastalıklarda olduğu gibi SMA'da erken tanı için aile öyküsünün ayrıntılı bir şekilde sorgulanması, yenidoğan tarama programlarının yapılması ve genetik danışmanlık daha çok önem arz etmektedir. Tanı konulan hastalarda da ilerleyici semptomlar göz önünde bulundurulduğunda ayrıntılı olarak sistemlerin taranması, SMA tiplendirmesine göre solunum desteği ihtiyacı olması halinde de başta trakeostomi olmak üzere ileri solunum destek yöntemlerine erken dönemde başlanması, takip ve tedavinin multidisipliner bir yaklaşım ile yönetilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk Palyatif Yoğun Bakım, genetik, spinal musküler atrofi, survival motor nöron geni, gen taraması

## ABSTRACT

**Introduction and Aim:** Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive disease characterized by the loss of motor neurons in the anterior horn of the spinal cord, related weakness, and muscle atrophy, and is the most common hereditary cause of child mortality. This study aims to retrospectively investigate the sociodemographic, clinical, and genetic analysis data of patients diagnosed with SMA/ALS motor neuron disease.

**Material and Method:** A total of 33 patients, aged between 0 and 18 years regardless of gender, and diagnosed with SMA between June 2010 and June 2021 in Pediatric Intensive Care and Palliative Intensive Care Units of the Dicle University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, were retrospectively included in the study. Demographic data of the patients, medical history and physical examination findings, present pathologies or pathologies developed during follow-up, laboratory parameters, genetic analysis and pedigree, mortality status and its cause, treatment applied, post-treatment follow-up, and all the resulting data were recorded and analyzed statistically.

**Results:** Of the patients, 54.5% were male, and the mean age was  $50.3 \pm 55.7$  months. The age of diagnosis was  $24.0 \pm 49.7$  months, and the age of symptom onset was  $14.9 \pm 43.5$  months. Of the patients, 72.7% were SMA1, 15.2% were SMA2, 9.1% were SMA3, and 3% were SMA4 patients. The number of copies of SMN1 was zero in 46.2% of the patients, two in 38.5%, and one in 15.4% of the patients. There were two SMN1 deletions in 96.3% of the patients, and one in 3.7% of the patients. In 45.5% of the cases, there was a 1st-degree kinship between parents, and 27.3% of them had a 2nd-degree kinship, while 21.2% were not related. It was found that siblings of 27.3% of the patients had died in the infant period. None of the mothers had a prenatal screening, and 36.3% had a history of abortion. Of the patients, 57.6% had a normal vaginal delivery, and 90.9% had a history of term childbirth. While 30.3% of the patients had no head movement control at the time of admission, 27.3% could not sit, 12.1% could not walk, 84.8% had tongue fasciculation, 57.6% had weakness in crying, 33.3% had orthopedic problems, and 24.2% had muscle atrophy. While 15.1% of the patients could be evaluated for intellectual disorders, 3% of these patients had normal

and 12.1% had a severe intellectual disability. Patients' 1,25 (OH) vitamin-D level at the time of admission was  $26.2 \pm 7.1$  ng/ml, the parathyroid hormone was  $52.1 \pm 24.6$  mL, alkaline phosphatase was  $214.9 \pm 129.7$  IU/ml, calcium was  $9.4 \pm 1.1$  mg/dL, creatine kinase was  $69.9 \pm 26.5$  U/L, and phosphorus level was  $4.9 \pm 1.9$ . Of the patients, 24.2% were fed with percutaneous endoscopic gastrostomy, and 60.6% were fed with a nasogastric probe. Of the cases, 60.6% were provided with a mechanical ventilator (MV) through the tracheostomy, 18.2% had intubated MV, and 9.1% had oxygen support with a mask, while 12.1% did not need respiratory support. The mortality rate of SMA1 patients was 81,3%, and the mortality rate of SMA2 patients was 18,7%.

**Conclusion:** In conclusion, with the increase in current treatment options in recent years, there are promising developments in the prognosis of the disease, despite the cost of the treatment. As with genetic-based diseases, questioning family history in detail, implementing newborn screening programs, and genetic counseling are important for early diagnosis of SMA. Considering the progressive symptoms in diagnosed patients, we believe that the systems should be screened in detail, and if there is a need for respiratory support according to SMA classification, advanced respiratory support methods, especially tracheostomy, should be started at an early stage, and treatment and follow-up should be managed with a multidisciplinary approach.

**Keywords:** Pediatric Palliative Intensive Care, genetics, spinal muscular atrophy, survival motor neuron gene, screening

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
ÖZET .....	II
ABSTRACT .....	IV
TABLolar DİZİNİ .....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	IX
KISALTMALAR.....	X
<b>1 GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2 GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>2</b>
2.1 Spinal Müsküler Atrofi (SMA) Tarihçesi ve Sınıflandırması .....	2
2.1.1 SMA Tip 1 (Werdnig-Hoffman Hastalığı) .....	7
2.1.2 SMA Tip 2 (Ara form, Intermediate form).....	8
2.1.3 SMA Tip 3. (Kugelberg-Welander Hastalığı) .....	8
2.1.4 SMA Tip 4 (Erişkin tip SMA).....	9
2.1.5 SMA Moleküler Özellikleri.....	9
2.1.6 SMA genetiği .....	10
2.1.7 SMN Yanlış Anlam Mutasyonları.....	13
2.2 Tanı .....	14
2.3 Klinik özellikler .....	15
2.4 SMN Fonksiyonu .....	17
2.4.1 SMN Kompleksi.....	17
2.4.2 SMA'da doku patolojisi .....	18
2.4.3 Motor nöron patolojisi.....	19
2.4.4 Kas patolojisi.....	20
2.4.5 Periferik patoloji.....	22
2.4.6 Kalp ve kardiyovasküler sistem.....	22
2.4.7 Pankreas ve metabolizma .....	23
2.4.8 Karaciğer .....	23
2.4.9 Nöroproteksiyon stratejileri.....	23
2.4.10 Kas patolojisi tedavileri .....	25
2.4.11 Terapötik aralık .....	26
2.4.12 Kombinasyonel tedavi .....	27
2.4.13 Müdahalenin tanımı.....	28
<b>3 GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>	<b>32</b>
3.1 Etik kurul .....	32

3.2	Tanımlamalar.....	33
3.3	İstatistiksel analiz.....	33
<b>4</b>	<b>BULGULAR .....</b>	<b>34</b>
<b>5</b>	<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>SONUÇLAR .....</b>	<b>58</b>
<b>7</b>	<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>60</b>
<b>8</b>	<b>EKLER .....</b>	<b>100</b>



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> SMA Sınıflandırması.....	6
<b>Tablo 2.</b> Spinal musküler atrofi sınıflandırması .....	33
<b>Tablo 3.</b> Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımları.....	34
<b>Tablo 4.</b> Hastaların yaş, tanı yaşı ve semptom başlama yaşlarına göre dağılımları.....	34
<b>Tablo 5.</b> Hastaların Spinal Musküler Atrofi (SMA) tiplerine göre dağılımları .....	34
<b>Tablo 6.</b> Hastaların Survival Motor Nöron 1 (SMN1) kopya sayısına göre dağılımları .....	34
<b>Tablo 7.</b> Hastaların Survival Motor Nöron 1 (SMN1) delesyonlarına göre dağılımları.....	35
<b>Tablo 8.</b> Hastaların Survival Motor Nöron 2 (SMN2) kopya sayısına göre dağılımları .....	35
<b>Tablo 9.</b> Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımları .....	36
<b>Tablo 10.</b> Hastaların başvuru şikayetlerine göre demografik özellikleri .....	37
<b>Tablo 11.</b> Hastaların beslenme ve solunum durumlarına göre dağılımları .....	38
<b>Tablo 12.</b> Hastaların eşlik eden ek patolojilerine göre dağılımları .....	39
<b>Tablo 13.</b> Hastaların Spinal Musküler Atrofi (SMA) tiplerinin cinsiyetlerine göre dağılımları.....	40
<b>Tablo 14.</b> Hastaların başvuru şikayetlerinin cinsiyetlerine göre dağılımları .....	41
<b>Tablo 15.</b> Hastaların demografik özelliklerinin Spinal Musküler Atrofi (SMA) tiplerine göre dağılımları.....	42
<b>Tablo 16.</b> Hastaların başvuru şikayetlerinin Spinal Musküler Atrofi (SMA) tiplerine göre dağılımları .....	43
<b>Tablo 17.</b> Hastaların beslenme şekli ve solunum desteği durumlarının Spinal Musküler Atrofi (SMA) tiplerine göre dağılımları .....	44
<b>Tablo 18.</b> Hastaların yaş, tanı yaşı, semptom başlama yaşlarının ve Spinal Musküler Atrofi (SMA) tiplerinin Kruskal Wallis Testinin göre dağılımları .....	44
<b>Tablo 19.</b> Hastaların laboratuvar sonuçlarının SMA tiplerine göre karşılaştırılması .....	45
<b>Tablo 20.</b> Spinal Musküler Atrofi (SMA) Hastaların mortalite durumlarına göre dağılımları .....	46
<b>Tablo 21.</b> Hasta cinsiyetlerinin mortalite durumlarına göre dağılımları.....	46
<b>Tablo 22.</b> Hastaların mortalite durumlarına göre yaşları, tanı yaşları ve semptom başlama yaşlarına göre dağılımları.....	46

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> İnfantil ve juvenil SMA'da kas biyopsisi karşılaştırması. SMA hastalarından alınan deltoid kas biyopsilerinde hematoksilin-eozin boyaması. ....	5
<b>Şekil 2.</b> SMN1 ve SMN2 diyagramları.....	7
<b>Şekil 3.</b> SMN ve SMA'nın yanlış anlam mutasyonlarına neden olduğu alanlar .....	14
<b>Şekil 4.</b> SMN kompleksi görseli .....	18



## KISALTMALAR

<b>ALS</b>	Amyotrofik lateral skleroz
<b>ASO</b>	Antisens oligonükleotidler
<b>ATP</b>	Adenosine triphosphate
<b>cDNA</b>	Komplementer deoksiribo nükleik asit
<b>CMAP</b>	Bileşik kas aksiyon potansiyeli
<b>DNA</b>	Deoksiribo nükleik asit
<b>EMG</b>	Elektromiyografi
<b>HDAC</b>	Histon deasetilasyon inhibitörleri
<b>MSS</b>	Merkezi sinir sistemi
<b>MUNE</b>	Motor birim sayısı tahmini
<b>NAIP</b>	Nöronal apoptoz inhibitörü proteini
<b>NMJ</b>	Neuromuscular junction
<b>RhoA/ROCK</b>	Rho ile ilişkili protein kinaz
<b>RNA</b>	Ribonükleik asid
<b>SGK</b>	Sosyal Güvenlik Kurumu
<b>SMA</b>	Spinal musküler atrofi
<b>SMN</b>	Survival motor nöron
<b>snRNP</b>	Small nuclear ribonucleoproteins
<b>TGFbeta</b>	Dönüştürücü büyüme faktörü beta
<b>TRH</b>	Tirotropin salgılayan hormon
<b>UNRIP</b>	UNR ile etkileşime giren protein

# 1 GİRİŞ ve AMAÇ

Spinal musküler atrofi (SMA), omuriliğin ön boynuzundaki motor nöronların kaybı ve buna bağlı olarak güçsüzlük, kas atrofisi ve nöromusküler kavşak denervasyonu ile karakterize bir hastalıktır. SMA, otozomal resesif bir hastalık olup çocuk ölümlerinin en yaygın kalıtsal nedenidir [1]. Bazı olgularda otozomal dominantlık ve X'e bağlı resesiflik de saptanmıştır. SMA insidansı dünyada yaklaşık 6000 ila 10000 doğumda bir; Kafkas ırkında taşıyıcı frekansının ise %2,7 (1/37) olduğu belirlenmiştir. Türkiye'de Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK)'nun verilerine göre 2020 yılı itibariyle 1300 civarında SMA hastası bulunmaktadır. Dünya'da ise 30 ila 50 bin arasında SMA hastası olduğu tahmin edilmektedir [2, 3, 4, 5]. Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Yine de SMA, spinal kord ön boynuz hücrelerinin ve beyin sapı motor nükleuslarının tutulduğu, hızlı ilerleyen, programlanmış hücre ölümü ile patolojisini açıklayabileceğimiz bir hastalıktır. Bu nedenle SMA, çocukların yaşam boyu fonksiyonel durumlarını etkilemektedir. Tip-1 SMA için insidans 1/25,000, prevalans 1/80,000 olarak bildirilmiştir [6]. Bu hastalığın klinik seyri değişkendir. SMA'nın geleneksel sınıflandırması başlangıç yaşı, ölüm yaşı, hastanın sahip olduğu motor fonksiyonlara göre yapılır [7]. Uluslararası SMA birliği klinik olarak SMA hastalarını dört gruba ayırmıştır. Bu gruplar sırasıyla SMA tip-1 (ağır form), SMA tip-2 (ara form), SMA tip-3 (hafif form) ve SMA tip-4'ü içermektedir. SMA tip-4 erişkin başlangıçlı SMA olarak bilinir ve tipik olarak 20-30'lu yaşlarda görülür. *SMN* gen 1 (*SMN1*) mutasyonu saptanan SMA'lı hastaların her üç tipinde de, 5q13'deki *SMN1* geninde delesyon ve küçük intragenik mutasyonlar saptanmaktadır. Saptanan hastalıklı alellerinin %95'i ekzon delesyonları ve %5'i de küçük intragenik mutasyonlardır [8].

Bu çalışmada; Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Palyatif ve Yoğun Bakım Ünitelerinde Haziran 2010-Haziran 2021 yılları arasında klinik ve *SMN1*, *SMN2* kopya sayıları analizine göre SMA/alt motor nöron hastalığı tanısı alan hastaların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar verilerinin retrospektif olarak araştırılması amaçlandı.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 Spinal Müsküler Atrofi (SMA) Tarihçesi ve Sınıflandırması

Spinal müsküler atrofiyi (SMA) tarif eden ilk raporlar 1890'larda yayınlanmaya başlamış olup, Guido Werdnig 1891 yılında yaklaşık 10 aylıkken nöromusküler bir fenotip görülen iki kardeşi ele almıştır. Bu hastalığa, hastalığın erken başlangıcı ve şiddeti nedeniyle infantil veya akut SMA adı verilmiştir. Gözlenen ilk semptom olan bacak güçsüzlüğünü, daha sonra kollarda güçsüzlük ve başın kaldırılamaması takip etmiş, zeka normal olmasına karşın, biceps ve triseps reflekslerinin yitirilmiş olduğuna dikkat çekilmiştir [9]. Bu iki erkek kardeşten biri 3 yaşında, diğeri 6 yaşında yaşamını yitirmiştir. Otopside ön boynuz hücrelerinde dejenerasyon ve kaslarda aşırı atrofi görülmekle birlikte, bazı hipertrofik kas liflerinin aynı kaldığı gözlenmiştir. Hastalığın başlangıcının, semptomlarının ve ilerlemesinin kardeşler arasında benzer olması, hastalığın genetik bir kökene sahip olduğunu düşündürmüştür [10].

Johann Hoffmann, Werdnig tarafından tarif edilene çok benzer dört hastalık vakasını ayrıntılı bir şekilde ele alan raporunu 1893'te yayınlamıştır. Bu vakaların üçünde hastalığın 9. ayda başladığı görülür. Bu raporlarda, kas güçsüzlüğünün, yaygın olmasına rağmen, tüm kasları eşit şekilde etkilemediği belirtilmiştir. En ciddi şekilde etkilenen kaslar, iki bacakta da özellikle kalça fleksiyonunu önleyecek kadar zayıf olan gluteal kaslardı. Buna karşılık, yüzdeki kaslar kadar yutma yeteneği de normaldir. Dikkat çekici bir not olarak, Hoffmann diyafram, masseter ve kalp kaslarının hepsinin de normal görüldüğünü bildirmiştir. Hoffmann tarafından yapılan bu SMA tanımı, bazı kasların hastalıktan etkilenmediğini gösteren ilk ayrıntılı açıklamadır. Werdnig ve Hoffmann'ın açıklamalarının bir sonucu olarak, SMA'nın infantil formu Werdnig-Hoffmann hastalığı olarak adlandırılmaktadır [11].

SMA'nın erken başlangıçlı bir formu, 1902'de C.E. Beevor tarafından yayınlanan bir vaka raporunda tanımlanmıştır. Altı kardeşe sahip bu olguda, kardeşlerden 3'ünde yaklaşık 6 haftalıkken felç gelişmiştir. Etkilenen 3 çocuğun hepsi de 4 ila 8. ayda ölüyor, diğerleri ise sağlıklıdır. Başlangıç yaşı ve ölüm zamanı, Werdnig ve Hoffmann tarafından belirtilen vakalardan belirgin şekilde daha erken

olması, SMA'da bir şiddet spektrumunun varlığına işaret ediyordu. Bununla birlikte, Hoffmann'a benzer şekilde, Beevor da, toraksın her nefes alış verişinde de nasıl hareket ettiği kanıtına dayanarak, nefes almak için gereken işin çoğunu çok güçlü bir diyaframın gerçekleştirdiğine dikkat çekmiştir. Bir SMA hastası ile omurilik yaralanmasına sahip benzer yaştaki başka bir hasta arasında yapılan bir karşılaştırmada, SMA'lı hastada ön boynuzda bir dejenerasyon mevcutken, omurilik yaralanması olan hastada bunun bulunmadığı gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, Beevor'un tarif ettiği SMA hastasının hastalığı doğumda başlamış ve kardeşlerinin de hastalığa yakalanmasından birkaç ay önce, 8. haftada ölmüştür. Beevor tarafından tanımlanan bu vaka, uyumsuz SMA fenotiplerine sahip SMA'lı kardeşlere dair bildirilen ilk vaka örneğidir [12].

SMA'nın daha hafif bir formu (kronik veya juvenil başlangıçlı SMA olarak da adlandırılır) 1956'da Kugelberg ve Welander tarafından tanımlanmıştır. Hastalar nörolojik bir hastalıkla uyumlu elektrofizyolojik bulgulara göre ilerleyici bir kas kaybı yaşamıştır. Çalışmalarında, çok geniş bir hastalık fenotipi spektrumuna sahip hastalar tanımlanmış olup, başlangıç yaşları 2 ila 17 arasında değişen on iki olgu incelenmiştir. Bir hasta hariç hepsinde hastalık süresi 10 yıldan uzun sürmüş olup, en uzun süre 40 yıldır. Yavaş ilerlemeye rağmen, hastalardan birinde kas güçsüzlüğü o kadar hızlı gelişmiştir ki, hasta yatalak kalmış ve zar zor hareket edebilir hale gelmiştir. Kugelberg ve Welander, tanımladıkları hastalığın Werdnig-Hoffmann hastalığından ayrı olduğunu açıkça belirtmiştir. Bununla birlikte, tarif edilen semptomlar infantil SMA'ninkilerle aynı olup, yalnızca daha az şiddetli olup, ilerlemesi çok daha yavaş olduğundan, bu durum ikisinin aynı hastalık olduğu spekülasyonlarına yol açmıştır [13]. Hastalığın farklı şiddetlerine sahip kardeşlerin yanı sıra yavaş ilerleyen ve yetişkinliğe kadar yaşayan infantil başlangıçlı hastaların varlığı da SMA'nın infantil ve juvenil formlarının aynı hastalık olduğuna dair kanıtlar arasındaydı [14, 15]. İnfantil başlangıçlı ve hastalığı en hafif olan hastalar, Kugelberg tarafından semptom şiddeti açısından tanımlanan hastaların durumuyla dikkate değer ölçüde benzerdir [13, 14].

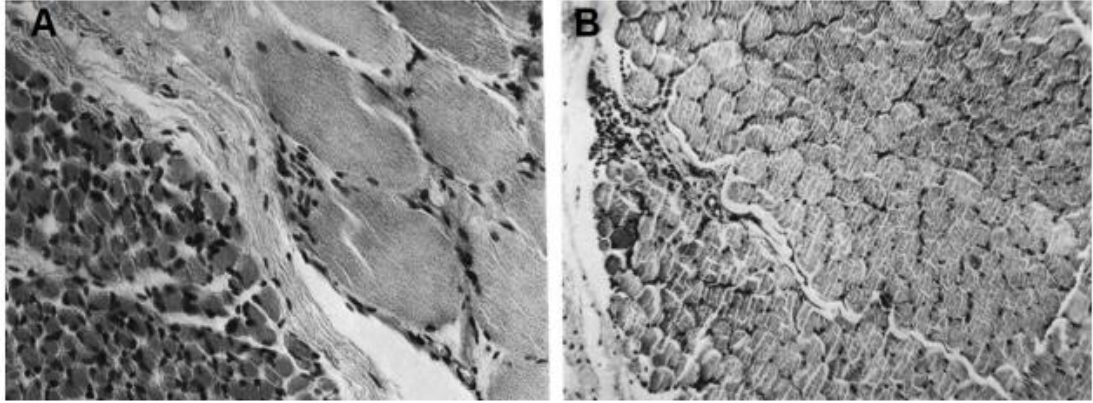
SMA tanısı için klinik muayene genellikle yeterli olmasına rağmen, doğrulama için kas biyopsisi de yapılabilir. SMA hastalarının kas biyopsilerinde çok sayıda

anomali tespit edilmiştir [13, 15, 16, 17, 18]. SMA hastalarının kaslarında, hastalığın ciddiyetine bağlı olarak atrofinin her aşamasında lif görüldüğü bildirilmektedir [16]. Hastalığın Kugelberg-Welander formuna sahip daha hafif hastalarda, normal büyüklükteki lif demetlerine bitişik olarak küçük küçük atrofik lifler de görülebilmektedir [17]. Buna karşılık, SMA'nın Werdnig-Hoffmann formunda, atrofi tipik olarak tüm demet boyunca uzanır [17]. Werdnig-Hoffmann ve Kugelberg-Welander SMA olgularından alınan kas biyopsi karşılaştırması Şekil 1'de görülebilir [17]. Hastalığın ileri evrelerinde, lif boyutlarının dağılımı bimodal hale gelir, birçok atrofik ve hipertrofik lif boyutu mevcuttur ve normal aralıkta bir boyuta sahip çok az kas lifi görülür [18]. Lif tipi boyama sayesinde çevredeki atrofik liflerle aynı lif tipi olduklarını gösterilmiş olduğundan, hipertrofik lifler muhtemelen motor nöronun filizlenmesinin bir sonucudur [19]. Lif tipi boyama ayrıca atrofinin hem tip I hem de tip II liflerde meydana geldiğini göstermiştir [17]. Biyopsilerde görülen bir diğer anomali, hem atrofik hem de normal liflerde hücre içi çekirdeklerde artış gibi çekirdeksel değişikliklerdir [15]. Kas iğlerinde, kapsülün kalınlaşması ve bağ dokusunda artış gibi anormallikler de gözlenmiş olmakla beraber bunlar SMA'ya özgü değildir [17]. Hastalık erken evresinde yapılırsa, daha hafif Kugelberg-Welander vakaları için de normal kas biyopsisi elde edilebilir [16].

Tarihsel olarak, tanıya yardımcı olması için bir elektrofizyoloji muayenesi de yapıla gelmiştir, ancak günümüzde genellikle hastalığa yönelik bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır [20, 21]. Şiddetli SMA hastalarında, hasta dinlenirken veya uyurken bile var olan düzenli ve spontan potansiyeller ölçülmüştür [18]. Bu bulgu, potansiyellerin düzenliliği açısından fasikülasyonlardan farklıdır ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda görülmez [18], ancak bunun nedeni henüz bilinmemektedir [21]. İki yüz yirmi üç SMA hastasından alınan EMG verilerinin analiz edildiği bir çalışmada, fibrilasyonların ve pozitif keskin dalgaların tüm hastalarda sık görülmekle birlikte, daha yaşlı ve daha hafif Kugelberg-Welander hastalarında daha yaygın olduğu gösterilmiştir [22]. Fasikülasyonlar Werdnig-Hoffmann hastalarında nadir görülmekle birlikte, daha hafif Kugelberg-Welander hastalarında oldukça yaygındır [22]. Bu çalışmada ayrıca, SMA'nın farklı formları arasında ayırım yapmak için kullanılabilir en iyi parametrenin, tek motor birim

potansiyelinin ortalama genliği olduğu saptanmıştır. Genel olarak, hastalığın daha hafif formlarına sahip hastalarda, daha yüksek genliğe sahip daha uzun süreli potansiyeller llr [22].

Daha yakın zamanlardaysa, motor birim sayısı tahmini (MUNE) ve bileşik kas aksiyon potansiyelinin (CMAP), SMA hastalığındaki ilerlemeyi izlemede yararlı birer biyobelirteç olduğu gösterilmiştir [23]. MUNE, belirli bir çıkış için motor ünitelerinin sayısını verirken, CMAP ise belirli bir kasın tüm motor birimlerinin çıkışının bir ölçüsüdür [23]. Genel olarak verilerde, hastalığın ilk aylarında SMA hastaları için hem MUNE hem de CMAP'de dik bir düşüş olduğu görülür, ancak düşüşün dikliği ve kapsamı SMA tipine bağlıdır [24]. Hastalık şiddeti arttıka, hem MUNE hem de CMAP'de bir düşüş görülür. Dolayısıyla, daha şiddetli SMA tip 1 hastalarında CMAP ve MUNE'de hızlı bir düşüş ölçülürken, daha hafif SMA tip 3 hastalarında MUNE'de sadece hafif bir düşüş ve CMAP'de hafif bir düşüş veya stabilite söz konusudur [23, 24].



**şekil 1.** İnfantil ve juvenil SMA'da kas biyopsisi karşılaştırması. SMA hastalarından alınan deltoid kas biyopsilerinde hematoksilin-eozin boyaması [17].

(A) şiddetli Werdnig-Hoffmann hastalık biçimine sahip SMA hastasından alınan kas biyopsisi. Bütün atrofik lif demetleri görülür. 400X (B) Kugelberg-Welander SMA formu olan hastadan alınan kas biyopsisi. Normal demetler içinde küçük atrofik lif grupları görülür. 100X

SMA için tanı kriterleri 1991 yılında netleştirilmiştir. SMA kriterleri arasında, proksimal kaslarda daha büyük simetrik güçsüzlüğün yanı sıra elektromiyografi (EMG) veya kas biyopsisi ile ölçülen denervasyon yer alır [25]. Bu kriterlerin bir zeti

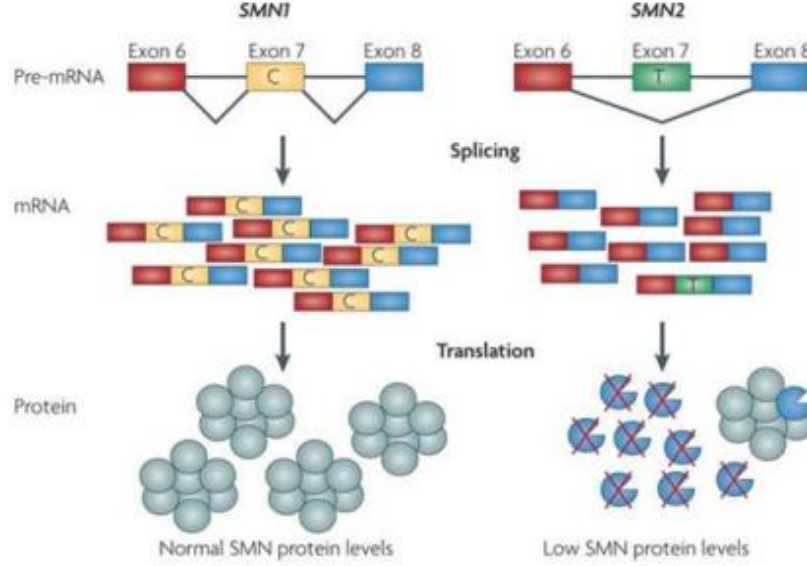
Tablo 1'de görülmektedir [26]. SMA tipi, başlangıç yaşı ve pik kas fonksiyonuna göre belirlenir. SMA tip 1 hastalarında başlangıç 6 aydan önceyken, SMA tip 2 hastalarında 6 ay ile 18 ay arasındadır; SMA tip 3 hastalarındaysa yürümeye başladıktan sonra SMA görülür [25, 27]. Bazı durumlarda, bu sınıflandırmalar daha da alt sınıflara ayrılmıştır. Örneğin, SMA tip 3, başlangıç yaşına göre 3 yaşından önce veya sonra meydana gelip gelmediğine bağlı olarak tip 3a ve 3b şeklinde ikiye ayrılabilir [27]. Ek olarak, hastalarda merkezi sinir sistemi (MSS) disfonksiyonu, gözlerde güçsüzlük, yüz, diyafram defektleri veya duyuşal defektler varsa SMA'nın dışlanması önerilmiştir [25]. Nadir görülmesine karşın, doğumda ve hatta uteroda başlayan bir SMA tip 0 da mevcuttur. Son olarak, SMA tip 4, 21 yaşına kadar asemptomatik olan ve yetişkin başlangıçlı SMA'dır [28].

**Tablo 1.** SMA Sınıflandırması [26]

Tip	Başlangıç Yaşı	Başlıca Fonksiyon	Doğal Ölüm Yaşı	SMN2 Kopyaları
0	Doğum öncesi	Solunum desteği	<1 ay	1
1	0-6 ay	Asla oturamaz	<2 yıl	2
2	<18 ay	Asla ayakta duramaz	>2 yıl	3, 4
3	>18 ay	Tek başına ayakta durur	Yetişkin	
3a	18 ay -3 yaş	Tek başına ayakta durur	Yetişkin	3, 4
3b	> 3 yaş	Tek başına ayakta durur	Yetişkin	4
4	> 21 yaş	Tek başına ayakta durur	Yetişkin	4-8

Günümüzde SMA için gerekli tanı kriterleri homozigot kaybı veya sağkalım motor nöron 1 (*SMN1*) geninde mutasyondur [8]. *SMN1*, hücrenel sağkalım için gerekli olan sağkalım motor nöron (*SMN*) proteinini kodlar [8, 29]. İkinci bir gen olan *SMN2*, *SMN1*'e oldukça benzer ve kodlama bölgelerinde sadece tek bir nükleotid farklıdır [8]. Bu nükleotid değişikliği eş anlamlı bir mutasyona yol açmasına rağmen, ekzon 7'nin mRNA'ya eklenmesini de engeller [30, 31]. Sonuç olarak, *SMN2*'den *SMN* proteini eksilince verimli bir şekilde oligomerize edilemez hale gelir ve hızla parçalanır [30, 32, 33]. Bu nedenle, *SMN1* silindiğinde veya mutasyona uğradığında, tüm *SMN*, hücre tarafından üretilen fonksiyonel *SMN* proteini miktarının büyük ölçüde azaldığı son derece verimsiz *SMN2* geninden elde edilir [32, 34]. *SMN* proteininin eksikliği bu hastalığa neden olur, bir başka deyişle SMA aslında *SMN* seviyesi düşüklüğü hastalığıdır [29]. *SMN1* ve *SMN2* genlerinin diyagramı Şekil 2'de görülmektedir [35].

*SMN1* ile *SMN2* genleri arasındaki fark aşağıdaki bölümde daha ayrıntılı bir şekilde ele alınmıştır.



**Şekil 2.** *SMN1* ve *SMN2* diyagramları [35]

*SMN1*, tek bir nükleotid farkıyla *SMN2*'den ayrılır, bu fark ise *SMN* ekzon 7 inklüzyonunu bozarak *SMN2*'den daha az işlevsel bir protein elde edilmesine yol açar. *SMN2* geninin ekzon 7'sinde C'den T'ye bir dönüşüm söz konusudur. Bu nükleotid farkının varlığı bir ekleme değişikliğine neden olduğundan, transkriptlerin çoğunda ekzon 7 atlanır. Bunun sonucunda, *SMN2* geninden çevrilen proteinin yaklaşık %90'ı oligomerize olamayıp işlevsiz hale gelir ve hızla parçalanır [35].

### 2.1.1 SMA Tip 1 (Werdnig-Hoffman Hastalığı)

Klinik ve histopatolojik bulgular doğrultusunda hastalık ilk olarak 19. yüzyılın sonuna doğru (1891-1900) Werdnig ve Hoffmann adlı araştırmacılar tarafından tanımlanmıştır. Bu yüzden Werdnig Hoffman hastalığı olarak da adlandırılır. En ağır ve en sık görülen klinik formdur. Hastaların %50'si 6 aylık olmadan önce tanı alır ve 2 yaşa ulaşmadan yaşamlarını yitirir. Bazen hastalık doğum öncesi başlayabilir. Bazı anneler hamileliklerinin son dönemlerinde bebek hareketlerinin azalmış olduğunu fark edebilirler. Bu bebekler doğduklarında 'gevşek bebek' olarak adlandırılırlar. Başlarını kaldıramazlar, hiçbir zaman desteksiz oturamazlar. Yutma ve emmede güçlük çekerler. Bu bebeklerin yüz hareketleri normal, bakışları canlıdır. Beyinleri etkilenmediğinden çevreye ilgilerinde bir bozulma yoktur. Solunum kaslarının

etkilenmesi, öksürmede güçlük ve solunum yolu enfeksiyonlarından dolayı iki yıldan fazla yaşayamazlar. Çoğu hasta ilk bir yıl içinde kaybedilir [36, 37, 38, 39, 40].

### **2.1.2 SMA Tip 2 (Ara form, Intermediate form)**

Orta şiddetli formdur. Tanı 7-18 ay arası konur. Daha öncesinde bebeğin gelişimi normaldir. Tip 1'deki hızlı kötüleşme burada görülmez. Bu hastalar genellikle desteksiz oturabilirler. Bazıları emekleyebilir veya ayakta durabilir. Fakat çoğu hasta yardımsız ayakta durmayı ve yürümeyi başaramaz. Hastalar solunum yolu enfeksiyonlarına karşı hassastırlar. Bu hassasiyet solunum kaslarının tutulma durumuna göre değişir. Yutma gücüğü olabilir, bu nedenle kilo alımı azdır. Omurga eğrilikleri (skolyoz), el, ayak ve göğüs duvarı anormallikleri sıktır. Eklemlerde, tendon kısalması nedeniyle kontraktür ve hareket kısıtlılığı görülebilir. Çocuğun hayat beklentisi solunum ve yutma fonksiyonlarının etkilenmesi durumuna göre değişir. İyi bakımla erişkin yaşa ulaşabilirler, ama yaşam süresi çoğunda normalden kısadır [36, 37, 38, 39, 40, 41, 42].

### **2.1.3 SMA Tip 3. (Kugelberg-Welander Hastalığı)**

Daha hafif klinik formdur. Kugelberg-Walender tarafından 1956'da tanımlanmıştır. Genellikle 3-15 yaş arasında tanı konulur. Wirth ve diğer yazarlara göre hastalık 3 yaşından önce gözlemlenirse Tip 3a SMA, 3 yıldan sonra başlarsa Tip 3b SMA olarak adlandırılır [42]. Bu ikisi arasındaki fark yürüme kabiliyetinin olup olmamasıdır. Tip 3a hastaları 20 yaşlarına kadar yürüyebilirken, Tip 3b hastaları tüm hayatları boyunca yürüyebilirler. Hastalık semptomları oldukça heterojendir. İlk belirtiler çok hafif olduğu için gözden kaçabilir. Örneğin, çocuk otururken, emeklerken ve yürürken yavaş olabilir ve aynı yaştaki arkadaşlarıyla benzer fiziksel aktiviteyi göstermeyebilir. Hastalık ilerledikçe kalça ve bacak kaslarındaki kuvvetsizlik koşmayı engeller, sık olarak düşmeler görülür, giderek yürüme güçleşir. Merdiven çıkmakta ve oturdukları yerden kalkmakta zorlanırlar. Bazı hastalarda baldırlarda şişme görülebilir. İlk belirtilerden en az on yıl sonra, genellikle 20-30 yaşlarında tekerlekli iskemleyle ihtiyaç duyulabilir. Bu dönemde omurga eğrilikleri (skolyoz) gibi iskelet bozukluklarının belirginleştiği görülür. Yutma ve çiğneme kaslarının güçsüzlüğü nadirdir. Solunum etkilenmesi, tip 1 ve tip 2 deki kadar şiddetli

değildir. Solunum kasları etkilenirse yaşamsal tehlike söz konusudur. Çoğunun yaşam süresi normaldir [36, 37, 41, 42].

#### **2.1.4 SMA Tip 4 (Erişkin tip SMA)**

Bu tip SMA 21 yaş sonrası, 30-40 yaşlar arasında başlar fakat 70 yaş dolayında başlayan olgular da bildirilmiştir. Başlangıç genellikle dördüncü dekattadır. Başlangıcı ve ilerlemesi sinsidir. Hastalığın ilerlemesinde duraklamalar da tanımlanmıştır. Göreceli selim süreç gösteren bu hastalık klinik, EMG ve histolojik bulguları açısından Tip III (Kugelberg-Welander) hastalığından ayırt edilemez. Başlangıç yaşı, ayırıcı tanısında en önemli ipucunu teşkil eder. Hastanın yaşam süresi etkilenmez veya çok az etkilenebilir [36, 37, 38, 43]. Proksimal SMA tipleri arasında en sık görüleni Tip 1 SMA olup olguların yaklaşık %60 'ını oluşturur. Tip 2 SMA %27, Tip 3 SMA %12 ve Tip 4 SMA %1' lik oranı kapsar. Klinik pratikte hala bu sınıflama kullanılmakla birlikte, bu 4 SMA tipinin birbirinden keskin sınırlarla ayrılamadığı, aynı hastalık yelpazesi içinde birbirinin devamı özellikleri gösterdiği olgulara rastlamak mümkündür [37].

#### **2.1.5 SMA Moleküler Özellikleri**

1990 yılında bağlantı analizi yöntemiyle kromozom 5'in uzun kolunda (5q11.2-13.3) SMA gen bölgesi saptanmıştır. 1995'te ise *SMN* (survival of motor neuron) geni hastalıktan sorumlu olan gen olarak tanımlanmıştır. *SMN* geni genomda 2 kopya olarak bulunmaktadır; telomerik bölgede bulunan *SMN1* geni ve sentromerik bölgede yerleşik *SMN2* geni. Bu iki gende, yalnızca bir tanesi kodlayan bölgede olmak üzere toplam 5 nükleotidlik fark vardır. Her iki gende de 9 ekzon, 10 intron bulunmaktadır. Hastaların %98'inde homozigot *SMN1* gen mutasyonları izlenmektedir; ancak tüm hastalarda en az bir kopya *SMN2* geni bulunmaktadır. *SMN2* genini *SMN1*'den ayıran en önemli özellik 7. ekzonun 6. pozisyonundaki sitozinin timine dönüşmesidir. Bu durumda *SMN2* geninden üretilen pre-mRNA'da alternatif işleme sırasında büyük ölçüde ekzon 7 atlama görülür. Dolayısıyla *SMN2* geninden %80-90 oranında ekzon 7 içermeyen kısalmış, stabil olmayan *SMNΔ7* proteini oluşur; ancak bu protein işlevsiz bir proteindir, sentez sonrası kısa sürede yıkılır. *SMN2* geninden de %10 oranında sağlıklı işleme sonucu tam uzunlukta *SMN* proteini

sentezlenir, bu nedenle hastalığın farklı klinik formlarını belirleyen *SMN2* geninin kopya sayısıdır. *SMN2*'nin kopya sayısı arttıkça hastalık kliniği iyileşmektedir. SMA'nın farklı klinik formları genetiğiyle doğrudan ilişkilidir [36, 37, 38, 44, 45, 46, 47].

### 2.1.6 SMA genetiği

SMA aile çalışmalarında, kardeşler arasında hastalığın sıklıkla görüldüğü temeline dayanarak, SMA otozomal resesif geçişli bir hastalık olarak kabul edilmiştir [16]. Kalıtsal özellik çalışmalarında SMA bölgesi kromozom 5q13'le ilişkilendirilmiştir [48, 49, 50]. Tüm SMA tipleri genomun aynı bölgesinde görüldüğünden hepsinin aynı hastalık olduğu doğrulanmıştır [49, 50]. Genomun bölgesi, polimorfik belirteçlerin kalıtsal özelliği ve soyağacı analizi yardımıyla daha da daraltılmıştır [51, 52, 53, 54]. Ek olarak, bölgeyi fiziksel olarak haritalandırmak için YAC contig'leri oluşturulmuştur [51, 55, 56, 57]. Polimorfik belirteçlerin bazıları, düşük kopya tekrarlarının varlığını gösteren ve bölgenin kararsız olabileceğini düşündürecek şekilde 5q13'ün birden fazla bölgesiyle eşleşmiştir [51, 54, 57]. Doğrusu, C212 ve C272 belirteçlerinin yakınında yapılan alel ayrışması analizinde, SMA hastalarında de novo delesyonlar ve yeniden düzenlemeler görülmüştür [57]. SMA ve bu iki belirteç, Ag1-CA ve CATT1 arasında anlamlı bir allelik ilişkisi gösterilmiş olup, bu da SMA'ya neden olan genin yakınlarda olduğunun kanıtıdır [58, 59]. Bu bölgeden, yani *SMN1*, *SMN2* ve nöronal apoptoz inhibitörü proteininden (NAIP) türeyen çok sayıda cDNA tespit edilmiştir [60, 61]. İlk zamanlarda, NAIP veya *SMN1*'in SMA'dan sorumlu olup olmadığı konusunda bazı tartışmalar söz konusuydu. NAIP ekzonları 5, 6 ve 13'ün analizinde, NAIP'nin SMA hastalarının %24'ünde kısmen silindiği ve bu oranın SMA tipine göre değiştiği görülmüştür [62]. Çok sayıda çalışmada, SMA tip 1 hastalarının %67 kadarında kısmi NAIP delesyonu tespit edilirken, SMA tip 3 hastalarının sadece %7'sinde kısmi NAIP delesyonunu tespit edilmiştir [60, 62]. Bununla birlikte, çoğu SMA hastasında NAIP tamamen sağlam olup, SMA olmayan kontrollerin %2'sinde de NAIP delesyonu görülmüştür [60, 62]. Buna karşılık, bütün SMA hastalarında *SMN1* silinmiş veya mutasyona uğramıştır. Ek olarak, *SMN1*'deki yanlış anlam mutasyonları şiddetli SMA'ya neden

olmasına karşın, NAIP geni bozulmadan kalmıştır. Nihayetinde, bu kanıta göre SMA'da belirleyici gen *SMN1*'dir [8].

*SMN1*'in yukarısında birkaç yüz kilobaz uzunlukta oldukça benzer *SMN2* yer alır. İki genin başlangıçta ters bir tekrarla yer aldığı bildirilmiştir [8]. *SMN1* *SMN2*'ye göre telomeriktir ve bu nedenle *SMN1* ve *SMN2* bazen birbirlerine göre konumlandırılmalarına bağlı olarak 'telomerik' veya 'sentromerik' olarak adlandırılmıştır. *SMN1* ve *SMN2* arasında genellikle sadece 5 nükleotid fark bulunur [63]. Bu nükleotidlerin dördü kodlamayan bölgelerde (biri intron 6'da, ikisi intron 7'de ve biri ekzon 8'de) yer alır, beşincisi ise ekzon 7'deki kritik C'den T'ye baz değişimidir [63]. Bununla birlikte, gen dönüşüm olayları, normalde *SMN1*'de bulunan varyantların *SMN2*'de bulunmasına veya tam tersine sebep olabilir. Dolayısıyla, C-T dönüşümü, *SMN1*'i *SMN2*'den ayırt eden tek nükleotiddir [64].

C-T dönüşümü, *SMN2*'nin tanımlayıcı özelliği olan genin eklenmesini büyük ölçüde değiştirdiği için kritiktir [30, 31]. *SMN1* genini, genellikle sadece *SMN1* ile ilişkili farklı mutasyonlarla taşıyan minigenler üzerinde yapılan deneylerde, C-T dönüşümünün tek başına ekzon 7'nin eklenmesini büyük ölçüde azaltmaktan sorumlu olduğu saptanmıştır [30, 31]. Ekzon 7 eksik olan *SMN* proteini doğru oligomerize olamamakta veya fonksiyonel kompleksler oluşturamamaktadır [30, 34, 65]. Gerçekten de, ekzon 7'deki yanlış anlam mutasyonunun G279V'nin oligomerizasyonu bozduğunu gösteren mutasyonel analizlerle bu durum doğrulanmıştır [30]. Doğru bir şekilde oligomerize olamayan ve kısalmış bu proteine SMNdelta7 adı verilmiş olup, hızlı bozunmaya uğradığı gösterilmiştir [33].

*SMN1* ve *SMN2*, genomun oldukça kararsız ve yeniden düzenlemelere eğilimli bir bölgesinde yer alır. Bu bulgu, hem SMA hastaları hem de kontroller arasında çoklu-bant deseni gösteren pals-alanı jel elektroforez deneyleriyle kanıtlanmıştır [66]. Daha önce de belirtildiği üzere, kalıtsal özellik analizi sırasında SMA hastalarında bu bölgede de novo delesyonlar tespit edilmiştir [57]. Duplikasyonların da meydana geldiği gösterilmiş olup, bazı bireylerde aynı kromozom üzerinde iki kopya *SMN1* bulunduğu bilinmektedir [67, 68, 69]. SMA kalıtsal özelliği taşıyan Yahudilerin yaklaşık %8'i "sessiz taşıyıcıdır" dır, çünkü tek bir kromozomda 2 kopya *SMN1* varken

diğerinde 0 kopya *SMN1* vardır [67]. Sessiz taşıyıcılar, 2 *SMN1* haplotipi ile ayrılan g.27134T>G ve g.27706\_27707delAT varyantları taranarak tespit edilebilir [70]. *SMN1*'de, ekzon 5 ve 6'nın Alu-aracılı delesyonu da dahil olmak üzere kısmi delesyonlar bildirilmiştir [71]. Ayrıca, gen dönüşüm olayları da bildirilmiştir [64]. *SMN1*'den *SMN2*'ye gen dönüşüm olayı, tek bir kromozom üzerindeki *SMN2*'nin kopya sayısının artmasına ve *SMN1*'in ortadan kaldırılarak bir taşıyıcı meydana gelmesine neden olur. Bölgedeki genetik yeniden düzenlemelerin bir sonucu olarak, genel popülasyonda yaygın bir *SMN1* ve *SMN2* kopya sayısı varyasyonu söz konusudur. *SMN2* kopya sayısının normal bireylerde 8' kadar çıkarken [72], insanların yaklaşık %10-15'inde *SMN2*'nin 0 kopyası olduğu bildirilmiştir [34, 73].

Hastalık şiddeti ile ters orantılı olduğu için, *SMN2*'nin kopya sayısı SMA hastaları için özellikle önemlidir [68, 3, 74, 75, 76]. Çünkü, ek *SMN2* genleri sayesinde tam uzunluğa sahip *SMN* proteininde bir artış sağlanabilmektedir. *SMN2*'nin tek bir kopyasının, *SMN1*'e kıyasla tam uzunlukta proteinlerin yaklaşık %10'unu ürettiği tahmin edilmektedir [32, 34]. Yakın zaman önce 625 İspanyol SMA hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, SMA tip 1 hastalarının %86'sında (n=272) iki *SMN2* kopyası bulunduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde, SMA tip 2 hastalarının %87'sinde (n=186) üç kopya *SMN2* görülmüştür. İlginçtir ki, SMA tip 3 hastalarının %64'ünde (n = 167) *SMN2*'nin üç kopyası bulunurken, geri kalanların çoğunda (%31) dört kopya saptanmıştır [76]. Hem SMA tip 2 hem de SMA tip 3 olguların çoğunda 3 kopya *SMN2* bulunuyor olduğundan dolayı, SMA hastalarının fenotipini tanımlamak amacıyla sadece kopya sayısının kullanılmayacağı görülmektedir. Bu tutarsızlık, fenotipi modüle eden SMA bölgesinin dışındaki modifiye edici unsurlarla [77, 78, 79] veya ne kadar tam uzunlukta protein üretildiğini etkileyen *SMN2* içindeki varyantlarla açıklanabilir. Nedeni ne olursa olsun, fonksiyonel *SMN2* kopya sayısı ile daha az şiddetli SMA fenotipi arasında açık bir ilişki vardır [80, 81].

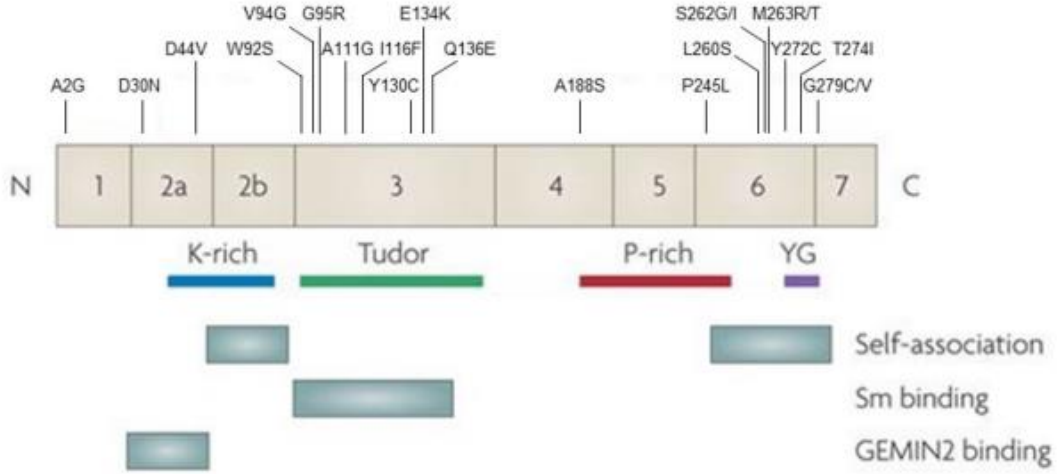
ABD'deki 72.453 kişiden elde edilen verilere dayanarak, Pan etnik taşıyıcı sıklığının 54 kişide 1 olduğu belirlenmiştir [82]. Veriler etnik gruplara göre incelendiğinde, beyaz ırkta 1/47 oranıyla Afrikalı Amerikalılarda 1/72'ye kadar değişen aralıkta bir sıklık görülmüştür. Test edilen diğer popülasyonlar arasında 1/59

sıklıkla Asyalılar, 1/68 sıklıkla İspanyollar ve 1/52 sıklıkta Hintliler yer almaktadır. Toplamda, SMA insidansı oranının yaklaşık 10.000'de 1 olduğu tahmin edilmektedir [83].

Özetle, SMA düşük *SMN* seviyesi hastalığıdır. Bu durum, bir yandan *SMN2* geninin 1 veya daha fazla kopyası bulunurken *SMN1* geninde homozigot kaybı veya mutasyon olmasının bir sonucudur. *SMN2*'den sağlanan tam uzunluktaki fonksiyonel protein miktarı, *SMN1*'e kıyasla oldukça azdır. Bununla birlikte, *SMN2* kopya sayısındaki bir artışla birlikte tam uzunluktaki proteinde de bir artış söz konusu olur. Bir başka deyişle, *SMN2* kopya sayısı ile hastalık şiddeti arasında ters bir ilişki vardır. *SMN2* sayısı SMA fenotipini tam olarak açıklamak veya tahmin etmek yeterli olmaz.

### **2.1.7 SMN Yanlış Anlam Mutasyonları**

*SMN1* geninde Şekil 3'te görülebilen çok sayıda yanlış anlam mutasyonu tanımlanmıştır. Bazıları proteinin işlevini ciddi şekilde bozan bu mutasyonların geniş bir yelpazeye yayılan etkileri bulunur. *SMN1*'de p.Y272C mutasyonuna ve 2 kopya *SMN2*'ye sahip olan SMA hastaları, SMA tip 1 hastalarınınkine benzer bir *SMN* fonksiyon seviyesine sahiptir [34]. Bağlanma testlerinde, bu mutasyona sahip *SMN*'nin oligomerizasyon alanında olduğu ve dolayısıyla kendiliğinden birleşme yeteneğinin azaldığı görülmüştür [84]. Benzer şekilde, yakındaki p.G279V, p.S262I ve p.T274I mutasyonları da *SMN*'nin kendiliğinden birleşme yeteneğini etkiler. Yine de, p.S262I ve p.T274I'nin göreceli birleşmesi p.G279V'den birkaç kat daha fazla olduğundan bu mutasyonların etki şiddeti farklıdır [84]. Tudor alanındaki çeşitli mutasyonlar, Sm proteinlerinin *SMN* kompleksine bağlanmasını bozar veya *SMN* kompleksinin snRNP'leri birleştirme yeteneğini etkiler [85, 86]. Buna bir örnek, *SMN*'nin Sm çekirdek proteinlerini bağlama yeteneğini bozan ciddi bir mutasyon olan Tudor etki alanı mutasyonu p.E134K'dır [85]. Benzer şekilde, *SMN* Tudor etki alanı mutasyonları olan p.I116F ve p.Q136E, doğal fenotip *SMN*'ye kıyasla snRNP montaj sıklığını önemli ölçüde azaltmıştır [86].



**Şekil 3.** *SMN* ve *SMA*'nın yanlış anlam mutasyonlarına neden olduğu alanlar [35]

GEMIN2'nin *SMN* ekzon 2a'ya bağlandığı görülmüştür. Tudor alanı *SMN* ekzon 3'te bulunur. Tudor alan mutasyonu p.E134K'nın Sm protein bağlanmasını etkilediği gösterilmiştir. Oligomerizasyon alanı öncelikle *SMN* ekzon 6'da bulunur. Ekzon 6'daki p.Y272C ve p.T274I mutasyonlarının *SMN*'nin kendiliğinden birleşme yeteneğini azalttığı bilinmektedir.

Yanlış anlam mutasyonlarını barındıran *SMN* proteininin ilginç bir özelliği, tam uzunlukta *SMN*'nin yokluğunda işlevsiz olmasıdır. İlginç bir şekilde, p.A2G ve p.A111G gibi hafif *SMN* mutantları *SMN2* ile birlikte esprese edildiğinde bir fenotip kurtarılmış olmaktadır, bu da mutant *SMN*'nin işlevsel olması için tam uzunlukta *SMN* ile tamamlanması gerektiğini gösterir [87, 88]. Analiz edilmiş hafif *SMN* yanlış anlam mutasyonlarının kurtarılabilmesi için tam uzunlukta *SMN2*'ye ihtiyaç vardır. Bu durum, aşağıda daha ayrıntılı olarak tartışılan ve *SMN*'nin bir oligomer olduğuna ilişkin güçlü bir kanıttır[89].

## 2.2 Tanı

*SMA* nadir olarak görülen bir nörolojik hastalıktır, bu nedenle tanı koymakta zorluklar yaşanabilir. *SMA*'nın infantil formu hızlı progresyon gösterir. Hipotoni, flask parezi, arefleksi ve fasikülasyon gibi klinik özellikleri gösteren çocuklar dikkatli olarak incelenmelidir, çünkü bu bulgular diğer nöropatolojilerde de gözlenebilir. Nörolojik muayenede, *SMA* tip 1'de daha yaygın bir güçsüzlük olmakla birlikte *SMA* tip 2 ve 3'de güçsüzlüğün proksimal kaslarda olduğu görülür. Özellikle *SMA* 3'de

proksimal kas tutulumunun kas hastalıklarından farklı çok tipik bir dağılımı vardır: Alt ekstremitelerde uyluk fleksiyonu ve diz ekstansiyonunun erkenden güçsüz hale geldiği, uyluk ekstansiyonunun ise çoğunlukla geç evrelere kadar gücünü koruduğu gözlenir. Bu dağılım, uyluk ekstansiyonunun erkenden güçsüzleştiği distrofilerden farklıdır [90]. SMA'lı hastalarda el titremesi çok sık görülür. Güçsüzlüğe bağlı olarak skolyoz gibi vücut deformiteleri ortaya çıkabilir. Elektromiyografide (EMG) SMA'da ön boynuz hastalıkları ile uyumlu bulgular saptanarak kas hastalıklarından ayırt edilebilir. CK değeri normal ya da normalin beş katı kadar olabilir [36, 39]. Genel olarak SMA tanısı klinik bulgular ve EMG'de ve nörojenik bulgular temelinde düşünülür. Tanı moleküler olarak *SMN1* geninde exon 7 (ve  $\pm$  exon 8) delesyonunun gösterilmesi ile doğrulanır [44, 46].

### 2.3 Klinik özellikler

Spinal musküler atrofi tip 1 ya da diğer adıyla Werdnig-Hoffman hastalığı, motor nöron hastalıkları arasında en sık görülendir ve bu hastalık grubunun ilk tanımlanan modelidir. Doğumdaki sıklığının, farklı coğrafyalarda değişmekle birlikte, 4-10/100.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir [91]. Yaşamın ilk altı ayında belirgin hale gelen klinik bulgular nedeniyle etkilenmiş bebekler simetrik, 8 generalize ve proksimal baskın bir kas güçsüzlüğü ile birlikte hipotoniktir. Alt ekstremitelere göre genelde daha fazla etkilenmektedir. Çoğu motor nöron hastalığında olduğu gibi hafif olmakla beraber fasiyal güçsüzlük mevcuttur, ancak ekstraoküler kaslar korunmuştur. Dilde ve nadiren ekstremitelerde fasikülasyonlar görülebilir. SMA tip 1'de, tip 2 ve 3 için daha karakteristik olmakla beraber nadiren ellerde tremor görülebilir. Tipik olarak derin tendon refleksi alınmaz. Zayıf ağlama, zayıf emme, zayıf beslenme, abdominal solunum ve bozulmuş sekresyonlar yaygın olarak görülmektedir. Azalmış göğüs ön-arka çapı ile birlikte pektus ekskavatum, çan şeklinde göğüs ve belirgin karın etkilenmiş bebeklerin karakteristik görünümüdür. Hastalığın erken dönemlerinde interkostal kaslar etkilenirken, diyafram kasları daha iyi korunmuştur. Ekstremitelerde hafif kontraktürler görülebilmektedir, fakat artrogripozis SMA tip 0 ile uyumlu olup, klasik SMA fenotipinin bir parçası değildir. Bağımsız oturma gibi motor fonksiyonların kazanılamadığı tip 1 SMA'da entelektüel etkilenme beklenmemektedir. Mekanik ventilatör desteği almayan hastaların büyük

kısmı yaşamın ilk iki yılında bulbar ve/veya solunum kaslarının zayıflığı sebebiyle kaybedilmektedir [41].

Spinal musküler atrofi tip 2, kronik infantil form olarak yaşamın 6-18 ayları arasında başlamaktadır [92]. Bu hastalar klinik olarak hiç yürüyemeyen çocuklar olarak tanımlanmaktadır. Postüral el tremoru SMA tip 1'den önemli farkı olmakla birlikte, dilde fasikülasyonlar, ellerde tremor, simetrik ve proksimal baskın güçsüzlük de SMA tip 2 fenotipini karakterize etmektedir. Bozulmuş bulbar fonksiyon ile ilgili problemler daha az görülmektedir. Tedavi edilmeyen SMA tip 2 hastalarının %98'i 5 yaşına kadar, üçte ikisi ise 25 yaşına kadar yaşayabildiğinden bu hastalarda kifoskolyoz ve kontraktürler gelişebilmektedir [41].

Spinal musküler atrofi tip 3 ya da diğer adıyla Kugelberg-Welander hastalığı ile çocuklukta başlayan SMA kliniği tanımlanmaktadır [93]. Bulguların ortaya çıkış yaşı göz önüne alınarak tip 3 SMA, 3a ve 3b olarak iki ayrı gruba ayrılmaktadır. Tip 3a'da semptomlar 18 ay ile 3 yaş arasında, 3b'de ise 3 yaş ile 21 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. Etkilenen bireyler daha sonra kaybedecek olsalar da ayakta durma ve yürüme motor becerilerini kazanabilmektedir. Başlangıç semptomları her iki tipte de genellikle proksimal bacak kaslarının güçsüzlüğüdür. SMA tip 3a hastalarının %70'i semptomlarının başlangıcından itibaren 10 yıla kadar, %20'si ise 40 yıla kadar yürüyebilmektedir. SMA tip 3b'de ise hastaların neredeyse tamamı semptomlarının başlangıcından itibaren 10 yıla kadar, %60'ı 40 yıla kadar yürüyebilmektedir [93]. SMA tip 2'de olduğu gibi tip 3'te de ellerde tremor, arefleksi ve dilde fasikülasyonlar yaygın görülen bulgulardır. Tip 3 SMA hastalarının daha ileri yaşlarda olması ve cilt altı yağ dokularının korunmuş olması sebebiyle ekstremitte fasikülasyonları tip 1 ve 2'ye göre daha belirgin olmaktadır [41, 92].

Spinal musküler atrofi tip 4'te etkilenen bireyler tipik olarak 21 yaşına kadar hastalıklarının farkında olmazlar [41]. Başlangıç semptomları, diğer tiplerde olduğu gibi alt ekstremitte proksimal kaslarını etkileyen güçsüzlüktür. Alt ekstremitte kalça fleksörleri, ekstansörleri ve diz ekstansörleri, üst ekstremitede ise omuz abduktörleri ve dirsek ekstansörleri en çok etkilenen kas gruplarıdır. Dil ve eklem fasikülasyonları

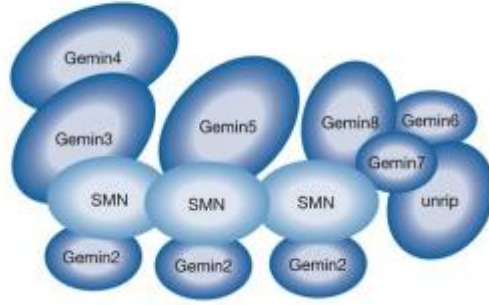
ile ellerde tremor görülebilir. Bazı vakalarda baldır bölgesinde hipertrofi görülebilmektedir. Yaşam beklentisi normaldir [41, 94].

## 2.4 SMN Fonksiyonu

### 2.4.1 SMN Kompleksi

*SMN*, hücreyel sağkalım için gerekli olan ve her yerde eksprese edilen bir 38 kDa proteindir. *SMN*, ekmek mayası (*Saccharomyces cerevisiae*) hariç tüm ökaryotlarda bulunur, ancak *SMN2* oluşumu evrimde yeni bir olaydır ve bu nedenle sadece *homo sapiens*te bulunur [95].

*SMN*'nin Gemin2, Gemin3, Gemin4, Gemin5, Gemin6, Gemin7, Gemin8 ve UNRIP (UNR ile etkileşime giren protein) ile etkileşime girdiği bulunmuştur [96, 97, 98, 99, 100, 101, 102]. Bu proteinler bir bütün olarak Şekil 4'te gösterilen *SMN* kompleksini oluşturur. *SMN* kompleksinin birçok nedenden dolayı bir oligomer olduğu varsayılmıştır. İlk olarak, *in vitro* oligomerize olduğu bulunmuştur [84]. İkinci olarak, tamamlayıcı çalışmalarda, tamamen mutasyona uğramış *SMN*'den oluşan komplekslerin inaktif olduğu, oysa bazı tam uzunlukta *SMN*'lerin de mevcut olması durumunda kompleksin hala aktif olduğunu gösterilmiştir [88]. Oligomerizasyonu bozan mutasyonlar SMA'ya neden olur ve meydana gelen oligomerizasyon hastalığın şiddeti ile ilişkilidir [84]. Birçok kanıt *SMN* kompleksinin bir oligomer olduğunu göstermesine karşın, stokiyometrisi şu an için kesin olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, tamamlama çalışmalarında, yüksek *SMN* p.A111G seviyesinin, *SMN2*'nin ek bir kopyasından alınan *SMN*'ye kıyasla daha iyi bir kurtarma sağladığı görülmüştür; bu bulgu, kompleksin birden fazla alt birim içerdiği ve işlevsel olması için komplekste sadece tek bir tam uzunlukta *SMN* molekülüne ihtiyaç duyulabileceği anlamına gelmektedir [88].



**Şekil 4.** *SMN* kompleksi görseli [103]

Tek tek bileşenler, aralarındaki bilinen etkileşimleri gösterecek şekilde düzenlenmiştir [103]. Bununla birlikte, gerçek *SMN* kompleksi daha büyük olup, 2 tetramerden oluştuğu için bu diyagram basitleştirilmiştir.

#### **2.4.2 SMA 'da doku patolojisi**

SMA'nın temel özelliği, motor nöronların seçici ölümüdür, bunun sonucunda denervasyon ve ardından iskelet kası atrofisi meydana gelir. *SMN* genel idare işlevine sahip olduğundan ve her yerde eksprese edildiğinden dolayı, motor nöronlara, NMJ'lere ve kaslara ek olarak, vücuttaki diğer organ ve dokuların da etkilenmesi şaşırtıcı değildir. Şu an için, neden bazı hücre tiplerinin *SMN* eksikliğine karşı diğer hücre tiplerine ve dokularına kıyasla daha savunmasız olduğuna ilişkin net bir açıklama yoktur. Bununla birlikte, *SMN* eksikliğinin uçbirleştirmeyi dokuya özgü bir şekilde etkilediğine dair kanıtlar söz konusudur. Göz önünde bulundurulması gereken bir diğer seçenek, farklı dokularda ve hücre tiplerinde *SMN* için başka ayırt edici roller olabileceğidir. Bu durum, bazı hücre tiplerinin ve dokularının neden diğerlerinden daha erken ve daha ciddi bir şekilde etkilendiğini açıklayabilir.

Motor nöron patolojisinin ve diğer patolojilerin birbirleriyle ilişkili olduğunu ve bu nedenle bazen farklı olarak ele alınmasının zor olduğunu kabul etmekte yarar vardır. Yine de, burada ayrı ayrı tartışılacaktır.

### 2.4.3 Motor nöron patolojisi

SMA'nın temel özelliği, motor nöronların seçici ölümüdür. Fakat, bu seçici hücre ölümünün arkasındaki sebeplerle mekanikler halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Bu zorluğun sebebi, motor nöronların SMA'ya eşit derecede duyarlı olmamasıdır. Bazı motor nöronlar savunmasızken, diğerleri *SMN* yokluğuna karşı daha dirençlidir. SMA hastalarının doğal öyküsü, bu hastalığın motor nöron ölümü ve disfonksiyonunun akut bir fazı ile karakterize olduğunu ve ayrıca bunun ardından motor nöronların daha dirençli bir alt kümesine bağlı kronik bir faz geldiğini göstermektedir [24].

Ayrıca, *SMN*'nin motor nöronlarda nöroprotektif bir işlevi yerine getirdiği kanıtlanmıştır. SMA hastadan alınan iPSC motor nöronlarının kullanıldığı bir çalışmada, yüksek *SMN* seviyelerini eksprese eden ve sitotoksik bileşiklerle tedavi edilen motor nöronların, düşük *SMN* seviyelerini eksprese eden motor nöronlardan daha az hücre ölümüne eğilimli olduğunu gösterilmiştir [104]. *SMN*'nin bir siRNA kullanılarak aşağı regüle edildiği WT motor nöronları, normal seviyede *SMN* eksprese eden motor nöronlardan daha fazla ölmeye eğilimlidir. Bununla birlikte, hem SMA hem de Amyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalarındaki motor nöronlarda *SMN*'nin yukarı regülasyonu canlılığı arttırmıştır. ALS, üst ve alt motor nöron ölümü ile karakterize bir motor nöron hastalığıdır[104].

SMA'da motor nöron sağlığını etkileyen bir dizi içsel ve dışsal faktör söz konusudur. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda, *SMN*'nin majör ve minör splisozomu farklı şekilde etkilediği ortaya konmuştur. Minör splisozom, nöronal homeostaz üzerinde önemli bir role sahip olup, bu da motor nöron hastalıklarında motor nöronların patogenezi üzerindeki etkisini akla getirmektedir [105]. Bu durum, esas olarak bu minör uçbirleştirme yolağını kullanan genleri yüksek oranda eksprese eden hücre tipinin, diğer hücre tiplerine kıyasla *SMN* eksikliğinden daha çok etkilendiğini ve dolayısıyla seçici motor nöron kırılabilirliğine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Minör splisozom bileşen seviyesinin ALS'de de azaldığı bulunmuştur [106]. SMA'daki çeşitli hücre tiplerinin RNA-seq analizinde, uçbirleştirme özelliği

diğer nöronal hücre tiplerinde değil ama motor nöronlarda seçici olarak disregüle olan genler tanımlanmıştır [107].

Hücrelere ATP sağlama rolünü üstlenen mitokondri tarafından sağlanan enerjiye nöronlar oldukça fazla ihtiyaç duyar. Çeşitli araştırmalarda, nöronal SMA hücrelerinde anormal mitokondriyal transport ve morfoloji gösterilmiştir. Motor nöron benzeri NSC-34 hücre tipinde, RNAi kullanılarak *SMN* ekspresyonunun durdurulmasından sonra mitokondriyal defektler görüldüğü bildirilmiştir [108].

Motor nöronlarda *SMN*'nin uçbirleştirme-yapmayan fonksiyonuna işaret eden kanıtlar da mevcuttur. *SMN* esas olarak çekirdekte bulunmasına karşın, aksonda küçük oranlarda granüler formda da bulunur [109, 110, 111, 112]. Bu aksonal *SMN*, *SMN* kompleksinin bir parçası olmayıp, Sm proteinlerini içermez (204). *SMN* proteininin hızlandırılmış bir görüntüsünde, proteinin akson boyunca taşındığı gösterilmiştir [109]. Çeşitli çalışmalarda, aksonal *SMN*'nin RNA bağlayıcı proteinler ve mRNA'lar ile lokalize olduğu gösterilmiştir [110, 113, 114, 115]; bu da, *SMN*'nin aksonal mRNA'ların taşınmasında, stabilitesinde veya lokal translasyonunda bir rol oynadığını göstermektedir. Bu bulgu, *SMN* indirgemesinin aksonlardaki yüzlerce mRNA'lık bir düşüşe yol açtığına dair kanıtlarla desteklenmektedir [116, 117, 118].

Hücre iskeleti stabilitesi de motor nöron kırılabilirliğinde rol oynar. Genetik modifiye ediciler hakkındaki aksonal büyüme, morfoloji bakımı, aksonal taşınım, sinaptik vezikül hareketi ve nörotransmisyon, nöronal farklılaşma ve NMJ matürasyonunda sitoskelet oldukça önemli bir role sahiptir [119, 120].

#### **2.4.4 Kas patolojisi**

SMA hastalarında kas patolojisi doğum öncesi başlar. Tip 1 SMA'ya sahip 12-15. gestasyon haftasındaki fetüslerde iskelet kasının histolojik analizinde, sağlıklı kontrol fetüslerinin iskelet kasına kıyasla daha küçük miyotüpler saptanmıştır [121]. Gestasyonun 14. haftasında SMA kasını sağlıklı kontrol kası ile karşılaştıran bir başka çalışmada, kontrol numunelerine kıyasla SMA numunelerinde hızlı miyozin eksprese eden miyotüplerin daha fazla olduğu, yavaş miyozin eksprese eden miyotüplerin ise daha az olduğuna işaret edecek şekilde kas biyobelirteçlerinde anormallikler tespit

edilmiştir (236). SMA'da Pax7-pozitif çekirdekler tarafından ölçülen uydu hücrelerinin sayısında, aynı yaştaki kontrol örneklerine kıyasla hiçbir fark çıkmamıştır. Uydu hücreleri iskelet kası hücrelerinin öncülüdür. Bununla birlikte, doğum sonrası SMA'daki (doğumdan 1-13 ay sonra) uydu hücrelerinin sayısı, kontrol grubuna kıyasla artmış olup, bu da anormal bir miyojenik süreci düşündürmektedir [122]. Tip 1 ve Tip 3 hastalarda miyogenezin düzenlenmesini araştıran bir çalışmada, miyoblast tayini geni MyoD, myogenin ve kasa-özgü miyojenik faktör 5'in (Myf5) yüksek miktarda eksprese edildiği ortaya konmuştur. Bu sonuçlar, iskelet kası patolojisinin bozulmuş kas olgunlaşması ile başladığını ve SMA'daki başlıca patolojilerden biri olduğunu düşündürmektedir [123].

Bununla birlikte, kas patolojisinin öncelikle motor nöron ölümü ve denervasyonundan kaynaklanıp kaynaklanmadığını veya SMN eksikliğinin doğrudan veya dolaylı olarak neden olduğu içsel bir anomali olup olmadığını saptamak zordur. SMN'nin kaslara özgü fonksiyonlara yönelik bazı endikasyonları da söz konusudur. SMN, *Drosophila melanogaster* miyoliflerinde  $\alpha$ -aktinin ile bir kompleks oluşturur [124]. Bunu destekleyen bir çalışmada, C2C12 miyoblastlarında SMN ekspresyonu durdurulduğunda miyoblast füzyonunda ve miyotüp morfolojisinde defektler bulunmuştur [125]. Motor nöronlara benzer şekilde, iskelet kası da mitokondri tarafından sağlanan enerjiye son derece ihtiyaç duyar. Yirmi dört SMA Tip 1-3 hastadan alınan kuadriseps kas örnekleri üzerinde yapılan bir çalışmada, kas mitokondriyal biyogenezinin bozulmuş olduğu gösterilmiş olup, büyük olasılıkla hastaların iskelet kasındaki patolojik değişime katkıda bulunmaktadır [126]. Mitokondriyal fonksiyonda, mitokondri bütünlüğünde ve içeriğindeki bir değişiklik kas kaybını teşvik eder [127].

İlginç bir şekilde, SMA hastalarında tüm iskelet kasları eşit derecede etkilenmemektedir [128]. SMA hastalarında alt ekstremiteleri üst ekstremitelerden daha fazla etkileyen proksimal kas güçsüzlüğü görülür. Diyafram nispeten korunur. Başlangıçta distal kaslar zarar görmüyor olsa da, hastalığın ilerleyen dönemlerinde ciddi şekilde etkilenirler [129].

Ayrıca, aktin'i etkileyen plastin 3, profilin ve RhoA/ROCK yolağı gibi genetik değiştiricilerin kas patolojisi üzerinde bir etkisi olabilir. ROCK inhibitörleri kullanılarak ROCK'un aşağı regülasyonu sağlandığında, iskelet kas kütlesinde iyileşme ve ömürde uzama görölüyor olmasına karşın, motor nöron canlılığında bir değişiklik olmamakta veya *SMN* proteininin ekspresyonu artmamaktadır [130, 131].

#### **2.4.5 Periferik patoloji**

SMA genellikle motor nöron hastalığı olarak adlandırılan nörodejeneratif bir durum olmakla beraber, hastalığa katkıda bulunan ek periferik organ patolojisine dair birçok klinik rapor mevcuttur. MSS ve kaslardaki nöronal olmayan hücreler de etkilenmekte ve bunların hepsi motor nöron ölümü ve denervasyondan kaynaklanmamakta, fakat bu hücre ve dokulardaki *SMN*'ye özgül bir durumdan kaynaklanabilmektedir [129]. Ayrıca, en şiddetli şekilde etkilenen Tip 1 ve 2 hastalarında olmak üzere bir dizi SMA hastasında MSS ve iskelet kası dışında da organ ve hücre patolojisi bildirilmiştir. *SMN* eksikliğine neden olan patolojinin periferi organlarına etkisi, SMA hastalığının ilerlemesi ve motor nöron kırılmalığı üzerinde etkili olabilir ve ciddiye alınmasında yarar vardır. SMA'daki en yaygın periferik patolojiler genel olarak ele alınmıştır. Bununla birlikte, kemikler ve testis gibi diğer organlarda ve hücre tiplerinde de patoloji saptanmıştır.

#### **2.4.6 Kalp ve kardiyovasküler sistem**

Ağır SMA hastalarından oluşan bir alt grupta yapısal ve fonksiyonel kusurlarla tanımlanan kardiyak kusurlar görölmüştür. Atriyal septal defektler [132, 133, 134, 135], atriyoventriküler septal defektler [132, 135], kapak aort darlığı [133], aortta şiddetli koarktasyonu [132], hipoplastik aort arkı [136], univentriküler kalp, parsiyel atriyoventriküler kanal, triküspit atrezi [132], ve hipoplastik sol kalp sendromu [137, 138] gibi yapısal anormallikler esas olarak Tip 1 hastalarında bulunurken, hem şiddetli Tip 1 [139], hem de daha hafif etkilenen SMA Tip 2 ve 3 hastalarında [140, 141, 142] kardiyak ritim bozuklukları görölmüştür. Ayrıca, potansiyel olarak kardiyak patolojinin bir sonucu olarak parmaklarda nekroz ve vasküler tromboz gibi otonom sinir sistemi işlev bozuklukları Tip 1 hastalarda bildirilmiştir [143].

#### 2.4.7 Pankreas ve metabolizma

*SMN*'nin ayrıca metabolizma ve pankreas morfolojisinin modülasyonunda da rol oynadığı görülmüştür. SMA Tip 1, 2 ve 3 hastalarda diyabet ve glukoz metabolizmasında değişiklikler bildirilmiştir [144, 145, 146, 147]. SMA hastalarında en sık görülen metabolik kusur yağ asidi metabolizmasındaki değişikliklerdir [146, 147]. Pankreas hücre kompozisyonundaki bu kayma, Tip 1 hastaların pankreasında da saptanmıştır [144]. Bu metabolik kusurların semptomatik evre öncesi bir zamanda başladığı ve metabolik ve pankreas defektlerinin motor nöron ölümünün neden olduğu geç evre SMA patolojisinden bağımsız olarak ortaya çıktığı bulunmuştur. Bu bulgu, SMA nöromusküler patolojisi ve belirgin bir fenotip gözlenmeyen %50 *SMN*'li *SMN* (+/-) heterozigot metabolik defektlerin bulunması ile desteklenmiştir. Buna göre, *SMN* seviyeleri artan ve daha uzun yaşayan SMA hastaları üzerinde azalan *SMN* seviyesinin (bu durumda, sadece %50) olumsuz bir etkisi olabilmektedir [148].

SMA'da metabolizmayı etkileyen bir diğer faktör de iskelet kası patolojisidir. İskelet kasının anahtar rollerinden biri metabolik homeostazın korunmasıdır. Doğrusu, iskelet kası vücuttaki en büyük insüline duyarlı dokudur ve glikoz kullanımında rol oynar [149].

#### 2.4.8 Karaciğer

SMA hastalarında yağ asidi metabolizması genellikle farklıdır. Karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusunun yanı sıra, yağ asidi metabolizmasında yoğun bir şekilde rol oynar [150]. Tip 1, 2 ve 3 hastalarda anormal karaciğer proteini seviyeleri gösterilmiştir [146, 147, 151]. Ayrıca, yağ asidi dolu vakuoller, exitus SMA Tip 1 hastalarının karaciğerlerinde bulunur [147]. Dolayısıyla, *SMN*'nin karaciğerde belirli bir işleve sahip olduğu ileri sürülmüştür [152]. İlginçtir ki, insan karaciğerinde omurilikten bile daha yüksek bir seviyede *SMN* eksprese edilmektedir [153].

#### 2.4.9 Nöroproteksiyon stratejileri

*SMN*'ye yönelik tedavilere ek olarak, klinik kullanım için bazı başka stratejiler de geliştirilmektedir. SMA'nın temel özelliği motor nöron ölümü olduğundan dolayı, motor nöron ölümünü önlemek ve motor nöron fonksiyonunu stabilize etmek için nöroproteksiyon tedavileri önerilmiştir. SMA motor nöronlarında mitokondriyal

disfonksiyon meydana gelmekte ve bu da motor nöron ölümüne neden olabilmektedir. Olesoksim, mitokondriyal fonksiyonu koruyarak, stres altındayken pro-apoptotik faktörlerin salınımını ve zar geçirgenliğini azaltarak apoptozu önleyebilen, oral yoldan alınan kolesterol benzeri küçük bir moleküldür [154]. Olesoksim, hücre bazlı bir taramada, motor nöron ölümü ile de karakterize bir durum olan ALS [155] için nöroprotektif olarak tanımlanmıştır. İlk Faz II klinik çalışmasında, 165 SMA Tip 2 ve 3 hastası 24 ay boyunca Olesoksim ile tedavi edilmiş olup, olesoksimin, motor nöron fonksiyonunu önemli ölçüde iyileştirmede, ancak motor fonksiyonunu koruduğu ve iki yıl boyunca fonksiyonel bozulmayı önlediği görülmüştür. Faz III klinik çalışmada, 18 ay sonra hastaların motor fonksiyonlarının bozulma görüldüğü için, hayal kırıklığı yaratan sonuçlar nedeniyle yarıda kesilmiştir [156]. Bununla birlikte, ALS hastalarında Faz III klinik çalışmasında fonksiyonel bozulmayı engellemede Seftriakson tedavisi başarısız olmuştur [157]. Motor nöronlardaki glutamat seviyelerini hedef alan başka bir tedavinin Faz I klinik çalışmasında Riluzole çalışılmıştır. Buna karşın, ilaç şirketi desteğini geri çektiği için klinik çalışma tamamlanamamıştır. Riluzole, SMA Tip 1 hastalarında sağkalımı arttırmış, ama motor fonksiyonlarını değiştirememiştir [158].

SMA'da başka bir nöroproteksiyon yaklaşımında, kök hücre kaynaklı motor nöronların MSS'ye transplantasyonu yoluyla ölmekte olan motor nöronlar yenilenmekte veya desteklenmektedir. İlginç bir şekilde, ALS sıçan modeliyle yapılan bir çalışmada, motor nöronlarda fonksiyonel entegrasyon olmadan da fonksiyonel iyileşmenin gerçekleşebileceği görülmüştür [159]. Bunun bir açıklaması, insan nöral kök hücrelerinin, motor nöronların mikro ortamını pozitif olarak modüle eden nörotrofik faktörler salgılayarak olmasıdır [160, 161]. İtalyan yetkililer tarafından durdurulan tartışmalı bir klinik çalışmada, SMA Tip 1 üç çocuğa mezenkimal kök hücrelerinden çoklu intratekal ve intravenöz infüzyon uygulanmış ve motor fonksiyonda ve genel sağlıkta etkileyici bir iyileşme gözlenmiş, fakat bu iyileşme tedavinin kesilmesinden 7 ay sonra azalmıştır [162]. Bununla birlikte, çalışmayı yürüten araştırmacılardan gelen bir mektup bu olumlu sonuçları reddetmiş ve tedaviden sonra bir iyileşme görülmediğini ifade etmiştir [163].

#### 2.4.10 Kas patolojisi tedavileri

*SMN* restorasyon stratejilerine ek olarak, SMA'da kas tedavisine yönelik, kas gücünü arttırmak gibi başka yollar da mevcuttur. Stratejilerden biri miyostatini inhibe etmektir. Miyostatin, TGFbeta süper ailesinin bir üyesi olup, kas boyutunun endojen negatif bir düzenleyicisidir. Miyostatini nötralize etmek için bağlayan follistatin ile miyostatin dengelenebilir [164]. Miyostatin geninde mutasyon görülen bir çocuk hakkında bir vaka çalışması da yayınlanmış olup, kas hipertrofisi nedeniyle bu çocuk oldukça kaslıdır [165]. Miyostatin inhibisyonu şiddetli Tip 1 hastaları için fayda göstermiyor olabilir; ancak daha az etkilenen Tip 2, 3 ve 4 hastalarda semptomlarda iyileşme sağlayabilir. Bununla birlikte, yeni ve oldukça önemli bir çalışmada, SMA hastalarında zaten azalmış bir miyostatin ekspresyonu olduğu gösterilmiştir [166]. Bu nedenle, zaten düşük olan bir ekspresyonun inhibe edilmesinin bir tedavi olarak faydalı olup olmayacağı belirsizdir. Yakın zaman önce, miyostatinin SRK-015 (ScholarRock) antikoru tarafından inhibe edildiği daha geç başlangıçlı SMA hastalarında bir Faz I çalışması yapılmıştır. Etkinlik ve güvenlik sonuçlarıysa henüz bildirilmiş değildir [167].

Şu an için klinik çalışmaları devam eden başka bir kas gücü artırma stratejisinde, hızlı iskelet kası liflerinde düzenleyici troponin kompleksinden kalsiyum salınım hızını yavaşlatan ve kalsiyumu sarkoplazmik retikulumu geri pompalamak için gereken enerjinin azalmasına neden olan bir iskelet kası troponin aktivatörü olan, kas kontraktilesini artırabilen ve aktiviteye bağlı yorulabilirliği azaltabilen küçük CK2127107 molekülü (2-aminoalkil-5-N-heteroarilpirimidin) çalışılmaktadır [168]. Kas kuvvetini arttırmada güvenliğini ve etkinliğini test etmek için sağlıklı insanlarda üç ayrı Faz I çalışmasında CK2127107 incelenmiştir. CK2127107'nin fiziksel performansı yükselten iskelet kası kontraktilesini arttırdığı kanıtlanmıştır [169]. Yürüyebilen ve yürüyemeyen SMA Tip 2, 3 ve 4 hastalarında iskelet kası fonksiyonu ve yorgunluk üzerindeki farmakodinamik etkiyi belirlemek için CK2127107 halen bir Faz II çalışmasında değerlendirilmektedir. Henüz bir bulgu yayınlanmamıştır [170]. Genetik niteleyici p38'in vazoaktif intestinal peptid reseptörü 2'nin (VPAC2) bir agonisti olan BAY 55-9837 ile hedeflenmesiyle de Kas iyileşmesini sağlayan *SMN* stabilizasyonu sağlanabilir [171].

#### 2.4.11 Terapötik aralık

SMA tedavisi için terapötik aralığı belirlemeye çalışırken göz önünde bulundurulması gereken çeşitli parametreler vardır. İlk olarak, etkilenen tüm hücre tipleri ve dokuları aynı terapötik aralığa sahip olmayacaktır. Motor nöronlar yenilenmez, bu nedenle denervasyon olaylarından önce tedaviye başlanmalıdır; buna karşın, miyolifler gibi diğer hücre tipleri yenilenme yeteneğine sahip olduğundan terapötik aralık uzar. Bununla birlikte, bazı tedavi stratejilerinde en azından bir dereceye kadar bir işlevsellik şarttır.

İkinci olarak, SMA farklı şiddetlere sahip heterojen bir hastalıktır. Terapötik aralık, 4 farklı SMA Tipi için de farklı farklıdır. Tablo 1'de gösterildiği üzere, Tip 1 SMA hastalarında semptomlar yaşamın ilk altı ayı içinde başlar ve yaşam beklentisi iki yıldan azdır. Tip 1 hastalar arasında semptom başlangıcındaki medyan yaş 1,2 ayken, yakın tarihli SMA çalışmalarında gösterildiği gibi bir veya iki *SMN2* kopyası olan SMA hastalarında medyan sağkalım sadece 8 aydır [172, 173]. SMA hastalarının doğal öyküsünde motor nöron ölüm ve disfonksiyonunun akut bir fazı söz konusudur, ve bunu motor nöronların daha dirençli bir alt kümesiyle karakterize kronik bir faz izler [24]. Tipik olarak, SMA Tip 1 hastaları yaşamın ilk üç ayında hızlı bir motor fonksiyon kaybına uğrar ve altı ayda motor ünitelerinin %95'ini kaybeder [172]. Otopsi çalışmalarında, 4-22 aylık Tip 1 hastalarında motor nöronların %50 ila %73'ünün yitirilmiş olduğu görülmüştür [174, 175]. Dolayısıyla, SMA Tip 1 hastaları için tedavi aralığı kısadır ve tedavi mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Söz konusu nörofizyolojik ve optik verilere göre tedaviye ilk 3 ayda başlanması gerekirken, 3-6 ay arasında başlanan tedavi yetersiz kalmaktadır [176]. İdeal olarak, *SMN* restorasyonunu veya nöroproteksiyonu hedefleyen tedavilere, motor nöron patolojisi ve ölümünden yaklaşık bir ay önce başlanmalıdır. Mevcut terapötik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, Tip 1 hastalarının, tercihen doğumdan sonraki bir hafta içinde, yenidoğan genetik taramasıyla başlanan erken tedaviden [177] fayda sağladığını göstermektedir [178]. Erken yaşta tedaviye başlamanın bir diğer nedeni, genç hastaların viral vektörlere karşı daha yaşlı hastalara kıyasla daha düşük bir bağışıklık tepkisine sahip olmalarıdır [179]. *SMN* için çeşitli dokularda ihtiyaç duyulan süreyi de göz önünde bulundurmaktır önemlidir [180]. Bu nedenle, *SMN* restorasyonuna

mümkün olan en erken tedavi ile başlanmalıdır. Motor nöronlar özellikle SMA'nın erken dönemlerinde etkilenir. *SMN* restorasyonu için terapötik aralığı uzatmanın bir yolu, motor nöronların nöroproteksiyonudur. Tip 2 ve 3 hastaların doğal öyküsü, hastalığın klinik öncesi bir evresinde aktif bir motor ünite kaybı, ardından göreceli stabilite ve yavaş bir hastalık progresyonu ile devam eden kronik bir faz şeklindedir [24]. Tip 2 ve 3 hastalarda presemptomatik ve postsemptomatik motor fonksiyon verileri ile postmortem veriler arasındaki korelasyon hakkında pek bir bilgi olmadığından, terapötik bir aralık tanımlamak zordur. Tip 2, 3 ve 4 hastalardaysa daha fazla bir doğal öykü verisine ihtiyaç vardır. Ayrıca, küçük hayvan modellerinin kullanılmasıyla, terapötik aralık hakkında bir fikir edinmek mümkün olabilir. Bununla birlikte, çoğu SMA modeli araştırmasında, şiddetli patolojiye sahip Tip 1 hastalara odaklanılmıştır. Bu hayvan modelleri, hastaların doğal öyküsüne yönelik çalışmalardan elde edilen sonuçları destekler niteliktedir. Gen tedavisiyle veya antisens oligonükleotid tedavisiyle *SMN* restorasyonu, doğumdan üç gün önce uygulandığında en büyük etkiyi göstermiş, p5'in ötesinde daha az etkili olduğu görülmüştür [180].

#### **2.4.12 Kombinasyonel tedavi**

SMA hastalığı, *SMN* yetersizliğinden kaynaklandığından dolayı, terapötik restorasyon için ilgi çekici bir hedefdir. Daha önce de tartışıldığı üzere, Spinraza SMA için bir terapi olarak onaylanmıştır ve gen terapisi (AveXis'in AAV9-*SMN*'si) ve küçük moleküller (HDAC inhibitörleri) gibi diğer yaklaşımlar da şu anda *SMN* seviyelerini tekrar arttırmaya odaklı klinik çalışmalarda araştırılmaktadır. Bu yeni tedavi yaklaşımları SMA'ya yönelik terapötik görüşleri değiştirmiştir, çünkü *SMN* restorasyon tedavisi hastalığın birçok yönü üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilir. Bununla birlikte, *SMN* restorasyon stratejilerinin bir 'tedavi' olarak yetersiz kalması, bu klinik başarıların büyük olasılıkla SMA hastalarının (daha az şiddetli bir biçimde de olsa) bu hastalıkla daha uzun süre hayatta kalmasına ve hasta popülasyonunun önemli ölçüde artacağı anlamına gelmektedir. Ayrıca, daha önce de belirtildiği gibi, *SMN* arttırıcı stratejiler için net bir terapötik aralık söz konusudur. Birçok hastaya semptomlar ortaya çıktıktan sonra teşhis konulduğundan, bu hastalar için tedavi yetersiz kalmaktadır. Bu sebeple, *SMN* restorasyon tedavileri ile birlikte *SMN*'den

bağımsız ek tedaviler kullanılabilir. Bu sayede, daha uzun süreli ve daha etkili bir tedaviyle nöromüsküler sistem daha fazla korunarak stabilite sağlanabilir. Sekonder kombinatorial bir tedavi, terapötik aralığı uzatmak amacıyla patolojiyi önlemek (örneğin Olesoksime gibi nöroprotektif tedavilerle) için kullanılabileceği gibi, SMA'nın kronik fazında da kullanılabilir. Kaslara özgü tedaviler hastaların kas gücünü arttırarak yaşam kalitelerini yükseltebilir. Bununla birlikte, hangi tedavilerin ve hangi hastalık aşamalarının en uygun olacağını değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. SMA heterojen bir hastalık olduğundan dolayı, farklı SMA tipleri için farklı kombinasyonlar yararlı olabilir.

#### **2.4.13 Müdahalenin tanımı**

SMA tip 2 ve SMA tip 3'ün seyrini değiştirmek için ilaç tedavisine hızlı bir şekilde ihtiyaç vardır. Yakın zamana kadar, SMA yönetimi, hastalık komplikasyonlarını önlemek veya tedavi etmekten ibaretti [158, 181, 182, 183]. *SMN* protein düzeylerinin ekspresyonunu arttıran ajanların uygulanmasıyla SMA sonucu iyileştirebilmektedir [184, 185, 186]. SMA için olası terapötik stratejiler arasında transkripsiyonel *SMN2* aktivasyonu, *SMN2* uçbirleştirme işleminin kolaylaştırılması veya düzeltilmesi, translasyonel aktivasyon ve tam uzunlukta *SMN* proteininin stabilizasyonu yer alır. Diğer stratejiler arasındaysa nöroprotektif veya nörotrofik ajanlarla motor nöron canlılığının arttırılması yer alır. Yakın zaman önce, uçbirleştirme bölgesi modülatörleri [187, 188, 189, 190], ribonükleik asit (RNA) bozunum inhibitörleri ve *SMN1* geninin yerini alan bileşiklere yönelik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır [191, 192, 193].

SMA tip 2 ve SMA tip 3'lü kişilere yönelik yapılan çalışmalarda , Tirotropin salgılayan hormon (TRH) [194, 195], Gabapentin [196, 197], Fenilbütirat [198, 199], Kreatin [200], Valproik asit [201, 202, 203, 204, 205], Hidroksiüre [206, 207, 208], Somatropin [209], Karnitin [202, 210, 211], Salbutamol [212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219], Riluzole [158, 220], Lamotrijin [221], Selekoksisib [222], Olesoksime [223], *SMN1* gen tedavisi [224, 225, 226], *SMN2* antisens oligonükleotidler (ASO) [227, 228, 229], küçük moleküller [230, 231], ve NMJ interaktörleri de dahil olmak üzere SMA'yı yavaşlatabilecek veya tedavi edebilecek çeşitli ilaçlar test edilmiştir [232, 233].

Aşağıda, SMA modellerinde çalışma mekanizmaları, klinik öncesi çalışmalar ve SMA tip 2 ve SMA tip 3'lü kişilerde test edilen çeşitli ilaçlara yönelik araştırma sonuçları açıklanmıştır.

**Antisens oligonükleotidler:** ASO'lar veya 'morfolinolar', hedef DNA dizisinin mRNA ürünlerine müdahale edebilen (stimüle veya inhibe edebilen) sentetik nükleik asit zincirleridir. ASO'lar potansiyel uçakleme bölgelerini değiştirebilmekte ve uçakleme işlemine müdahale edebilmektedir [234]. *SMN2* geni için pek çok ASO geliştirilmiş ve araştırılmıştır [235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243]. *SMN2*'nin intron 7'sindeki intronik uçbirleştime susturucusuna nusinersen adı verilmektedir (eski adıyla *SMN Rx 39443*, *IONIS SMN Rx* veya *ISIS-SMN Rx*). Bu bileşik özellikle intron 7'deki uçbirleştime susturucusunu hedefler ve *SMN2* ekzon 7'nin dahil edilmesini sağlar, bu da *SMN2* tam uzunlukta mRNA ve protein üretiminin artmasına neden olur [244]. SMA hayvan modellerinde Nusinersen'in daha iyi performans ve hayatta kalım sağladığı gösterilmiştir. Nusinersen intratekal olarak enjekte edilen bir tedavi şeklidir [245, 246].

**Karnitin:** Uzun zincirli yağ asitlerinin beta-oksidasyonu için gerekli bir kofaktör olan L-karnitin, mitokondriyal hasarı ve apoptozu hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak inhibe eder [247, 248]. L-karnitinin asetillenmiş türevi olan asetil-L-karnitin, motor nöron kültürlerinde nöroprotektif ve nörotrofik aktivite göstermektedir [247]. Bir SMA hayvan modelinde, L-karnitin tedavisinin serbest karnitin seviyesini eski haline getirdiği gösterilmiştir [248].

**Selekoksisib:** Selekoksisib ile tedavi, şiddetli SMA fare modellerinde ve *in vitro* p38 yolağını aktive ederek *SMN RNA* ve protein seviyelerini arttırarak [249], glutamat salınımının inhibisyonu ile nöroprotektif bir etkiye sahip olmuş olabilir [250]. Glutamat presinaptik depolarizasyondan sonra salınır ve verimli bir şekilde temizlenmezse, serbest radikal seviyelerinin artmasına ve potansiyel olarak motor nöronların dejenerasyonuna yol açar [251].

**Kreatin:** Kreatin, mitokondri ve çalışan kas sistemi arasında bir enerji taşıma rolü sayesinde kas kütleini ve gücünü arttırarak terapötik faydaya sahip olup, nöroprotektif etki de gösterdiği düşünölmektedir [252, 253, 254].

**Gabapentin:** Gabapentin, glutamatın eksitoksisitesini azaltarak nöroprotektif bir rol oynar [255, 256].

**Hidroksiüre:** Hidroksiüre bir histon deasetilaz inhibitörüdür. Araştırmalarda, *SMN2* transkripsiyonunu aktive ettiği göröldüğünden, SMA'da bu ajanların terapötik bir rolü olabileceği ileri sürölmüştür [257, 258, 259]. In vitro olarak, hidroksiüre, SMA'lı kişilerden alınan kültüre lenfositlerde *SMN2* gen ekspresyonunu ve *SMN* proteininin üretimini arttırmaktadır [260, 261].

**Lamotrijin:** Lamotrijin bir glutamat inhibitörüdür ve motor nöron ölümünü önleyebilir [262].

**Olesoksım:** Deneysel bir ilaç olan olesoksım [263] tarafından motor nöronların hücre apoptozunu etkileyebilecek mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözenek (mPTP) açıklığının modüle edildiği düşünölmektedir [264, 265].

**Fenilbütirat:** Fenilbütirat bir histon deasetilaz inhibitörüdür. SMA'lı kişilerin fibroblast kültürlerinde ve lökositlerinde, fenilbütirat *SMN* transkript ekspresyonunu arttırmaktadır.

**Valproat:** Valproat, *SMN2* geninin transkripsiyonunu arttırarak *SMN* proteinini in vitro olarak arttıran diğeri bir histon deasetilaz inhibitörüdür [258, 266]. Ayrıca, antiglutamaterjik bir etkiye de sahiptir [267]. Valproat, çeşitli SMA modellerinde test edilmiş olup, hem in vitro hem de in vivo *SMN* ekspresyonu üzerinde olumlu sonuçlara sahiptir [268].

**Salbutamol:** Bazı çalışmalarda, oral beta2-adrenoseptör agonistlerinin insan iskelet kası üzerindeki olumlu etkileri belgelenmiştir [269, 270, 271, 272]. Nöromüsküler kavşak (NMJ) bozukluğu olan kişilerde oral beta2-adrenoseptör agonistlerinin etkilerini araştıran çalışmalarda motor fonksiyonların iyileştiği

gösterilmiştir [273, 274, 275, 276]. SMA'da NMJ'nin anormal gelişimi ve nöromüsküler sinaptik iletimin işlev bozukluğu meydana geldiğinden dolayı [277, 278, 279, 280, 281], beta2-adrenoseptör agonistleri SMA'daki kaslar ve NMJ'ler üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilir. SMA'lı kişilerin fibroblastlarında, *SMN2*'nin tam uzunlukta mRNA ve *SMN* proteini seviyelerini salbutamol arttırmaktadır [282]. Oral salbutamol ile altı aylık tedavi gören SMA tip 2 ve SMA tip 3 hastası 12 kişide, tam uzunlukta *SMN2* transkript seviyelerinde lökositlerin önemli ölçüde ve sürekli bir artış gösterdiği tespit edilmiştir [283].



### 3 GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapıldı. Hastane dosya ve otomasyon sistemi kayıtlarından Haziran 2010-Haziran 2021 tarihleri arasında cinsiyet ayrımı gözetmeksizin yaşları 0 – 18 yaş arasında olan ve Spinal musküler Atrofi tanısı konan 33 hasta retrospektif olarak çalışmaya alındı. Hastane kayıtlarında hasta dosyasına ulaşılamayan, eksik verileri olan ve klinik olarak uyumlu olsa da *SMN* gen kopyası olmayan vakalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan tüm vakalar standardize edilmiş bir klinik takip formu ile değerlendirildi. SMA tanısı ve sınıflaması hastaların ayına/yasına uygun motor fonksiyon yeteneklerinin değerlendirilmesi, klinik bulguları ve *SMN* geninde mutasyon ve kopya sayısına göre konuldu.

Tüm vakaların hastane dosya kayıtlarından demografik veriler (tanı yaşı, cinsiyet), hikâye ve fizik muayene bulguları (semptomların başlama zamanı, gelişim basamakları, ağlamada zayıflık, kaslarda güçsüzlük/atrofi/hipertrofi, doğum şekli, anne baba akrabalığı, exitus veya abortus öyküsü, kardeş sayısı, prenatal tarama), mevcut veya takipte gelişen patolojiler (işitme problemi, diş problemi, zeka geriliği, organ ve sistemlere ait patolojiler, epilepsi), laboratuvar parametreleri (kalsiyum, kreatin kinaz, fosfor, parathormon, alkalin fosfataz, Vitamin D düzeyi), genetik inceleme (*SMN* gen mutasyonu, kopya sayısı, tiplendirmesi, pedigrisi), exitus durumu ve nedeni ile verilen tedaviler (solunum destek yöntemleri, beslenme, antiepileptik kullanımı, nusinersen sodyum) tedavi sonrası takip ve sonuçlara ait tüm veriler kaydedildi. Klinik takip formu daha önceki benzer araştırmalarda araştırılmış ve SMA açısından muhtemel tüm verileri içerecek şekilde hazırlandı.

#### 3.1 Etik kurul

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.01.2022 tarih ve 119 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

### 3.2 Tanımlamalar

Spinal Musküler Atrofi Sınıflandırması ayına/yaşına uygun motor fonksiyon yeteneklerinin değerlendirilmesi ile yapıldı (Tablo 2)

**Tablo 2.** Spinal musküler atrofi sınıflandırması [21, 36, 284]

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

### 3.3 İstatistiksel analiz

Çalışmada toplanan verilerin analizi, istatistiksel yazılım paketi SPSS 21 (Statistical Package for the Social Sciences – IBM®, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği görsel (histogram) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Simironov test) kullanılarak değerlendirildi. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama,  $\pm$  standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. Oranla belirlenen değişkenlerin istatistiksel analizleri ki-kare testi ile yapıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel değerlendirmede anlamlı kabul edildi.

## 4 BULGULAR

Çalışmaya 33 hasta alındı. Vakaların %54,5'i erkek, %45,5'i kız idi (Tablo 3).

Hastalar yaşlarına göre incelendiğinde; yaş ortalaması  $50,3 \pm 55,7$  ay (min. 4- max. 300 ay), tanı yaş ortalaması  $24,0 \pm 49,7$  ay (min. 1- max. 264 ay) ve semptom başlama yaş ortalaması  $14,9 \pm 43,5$  ay (min. 0- max. 240 ay) idi (Tablo 4).

**Tablo 3.** Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	18	54,5
	Kız	15	45,5

**Tablo 4.** Hastaların yaş, tanı yaşı ve semptom başlama yaşlarına göre dağılımları

	Sayı (n)	Min.	Max.	Ort	S.S
Yaş (ay)	33	4	300	50,36	55,79
Tanı yaşı (ay)	33	1	264	24,09	49,74
Semptom başlama yaşı (ay)	33	0	240	14,90	43,58

Hastalar SMA tiplerine göre incelendiğinde; %72,7'sinin SMA1, %15,2'sinin SMA2, %9,1'inin SMA3 ve %3'ünün SMA4 olduğu görüldü (Tablo 5).

**Tablo 5.** Hastaların Spinal Musküler Atrofi (SMA) tiplerine göre dağılımları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
SMA tipi	SMA1	24	72,7
	SMA2	5	15,2
	SMA3	3	9,1
	SMA4	1	3

Hastalar *SMN1* kopya sayısına göre incelendiğinde; %46,2'sinin kopya sayısı 0, %15,4'ünün kopya sayısı 1 ve %38,5'inin kopya sayısı 2 olduğu saptandı (Tablo 6).

**Tablo 6.** Hastaların Survival Motor Nöron 1 (*SMN1*) kopya sayısına göre dağılımları

<i>SMN1</i> Kopya Sayısı	Sayı (n)	Yüzde (%)
0	6	46,2
1	2	15,4
2	5	38,5

Hastalar *SMN1* delesyon sayısına göre incelendiğinde; %3,7'sinin 1 ve %96,3'ünün 2 delesyon olduğu görüldü (Tablo 7).

**Tablo 7.** Hastaların Survival Motor Nöron 1 (*SMN1*) delesyonlarına göre dağılımları

<i>SMN1</i> Delesyon Sayısı	Sayı (n)	Yüzde (%)
1	1	3,7
2	26	96,3

Hastalar *SMN2* kopya sayısına göre incelendiğinde; %6,7'sinin kopya sayısı 0, %80'inin kopya sayısı 2 ve %13,3'ünün kopya sayısı 3 olduğu saptandı (Tablo 8).

**Tablo 8.** Hastaların Survival Motor Nöron 2 (*SMN2*) kopya sayısına göre dağılımları

<i>SMN2</i> Kopya Sayısı	Sayı (n)	Yüzde (%)
0	1	6,7
2	12	80,0
3	2	13,3

Hastalar demografik özelliklerine göre incelendiğinde; %45,5'inin 1.dereceden, %27,3'ünün 2.dereceden, %6,1'inin 3.dereceden akrabalık olduğu ve %21,2'sinde akrabalık olmadığı görüldü. Hastaların %27,3'ünün kardeşinin infant dönemde exitus olduğu saptandı. Hiçbir annede prenatal tarama yapılmadığı ve %36,3'ünün abortus öyküsü olduğu saptandı. Hastaların %42,4'ünün sezaryen ile, %57,6'sının normal vajinal yol ile doğdukları, %6,1'inin preterm, %3'ünün posterm ve %90,9'unun miad doğdukları saptandı (Tablo 9).

**Tablo 9.** Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Akrabalık</b>	Yok	7	21,2
	1.derece	15	45,5
	2.derece	9	27,3
	3.derece	2	6,1
<b>Exitus kardeş öyküsü</b>	Var	9	27,3
	Yok	24	72,7
<b>Prenatal tarama</b>	Var	0	0
	Yok	33	100
<b>Doğum şekli</b>	Sezaryen	14	42,4
	Normal doğum	19	57,6
<b>Doğum haftası</b>	Preterm	2	6,1
	Posterm	1	3
	Miad	30	90,9
<b>Annede abortus öyküsü</b>	Var	12	36,3
	Yok	21	63,6

Hastaların başvuru anındaki fizik muayenelerine göre özellikleri incelendiğinde; %57,6'sında ağlamada zayıflık, %33,3'ünde ortopedik problemler, %30,3'ünde baş kontrolü olmadığı, %27,3'ünün oturamadığı, %24,2'sinde kaslarda atrofi, %12,1'inin yürüyemediği saptandı; hastaların %15,1'i zeka geriliği açısından değerlendirildi ve bu hastaların %3'ünün normal zekaya sahip olduğu ve bunların %12,1'inde ağır zeka geriliği olduğu saptandı (Tablo 10).

**Tablo 10.** Hastaların başvuru şikayetlerine göre demografik özellikleri

		Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Baş kontrol</b>	Var	10	30,3
	Yok	22	66,7
<b>Yürüme</b>	Var	4	12,1
	Yok	29	87,9
<b>Oturma</b>	Var	9	27,3
	Yok	24	72,7
<b>Zekâ geriliği</b>	Yok	1	3
	Hafif	0	0
	Orta	0	0
	Ağır	4	12,1
	Değerlendirilemedi	28	84,8
<b>Dilde fasikülasyon</b>	Var	28	84,8
	Yok	5	15,2
<b>Ağlamada zayıflık</b>	Var	19	57,6
	Yok	14	42,4
<b>Kaslarda atrofi</b>	Var	8	24,2
	Yok	25	75,8
<b>Ortopedik problem</b>	Var	11	33,3
	Yok	22	66,7

Hastaların beslenme yöntemi ve solunum desteği alıp almadıkları incelendiğinde; %60,6'sının nazogastrik sonda, %24,2'sinin perkütan endoskopik gastrotomi (PEG), %12,1'inin oral yolla beslendikleri ve %3'ünün orogastrik sonda kullanıldığı saptandı. Hastaların %60,6'sının trakeostomi ile Mekanik Ventilatör (MV) desteği, %18,2'sinin entübeli MV desteği, %12,1'inin solunum desteği almadığı, %9,1'inin maske ile oksijen desteği aldığı saptandı (Tablo 11).

**Tablo 11.** Hastaların beslenme ve solunum durumlarına göre dağılımları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Beslenme</b>	PEG	8	24,2
	Nazogastrik sonda	20	60,6
	Orogastrik sonda	1	3
	Oral	4	12,1
<b>Solunum Desteği</b>	Trakeostomi MV	20	60,6
	Entübe MV	6	18,2
	Maske ile oksijen desteği	3	9,1
	Solunum desteği almayanlar	4	12,1

**PEG:** Perkütan Endoskopik Gastrostomi **MV:** Mekanik Ventilatör

Hastaların başvuru anındaki laboratuvar sonuçları incelendiğinde; 1,25 (OH) vitamin-D düzeyinin  $26,2 \pm 7,1$  ng/ml, Paratiroid Hormon'un  $52,03 \pm 24,69$  mL, Alkalin fosfataz'ın  $214,9 \pm 129,7$  IU/ml, Kalsiyum'un  $9,4 \pm 1,1$  mg/dL, Kreatin Kinaz düzeyinin  $69,9 \pm 26,5$  U/L ve Fosfor'un  $4,9 \pm 1,9$  olduğu saptandı.

Hastaların eşlik eden ek patolojilerine göre dağılımları incelendiğinde; %51,5'inde pnömoni, %27,3'ünde epilepsi, %24,2'sinde anti-epileptik kullanımı, %18,2'sinde dental patoloji, %15,2'sinde kardiyovasküler sistem (CVS) patolojisi, %12,1'inde göz patolojisi, %6,1'inde üriner sistem patolojisi, %6,1'inde tiroid patolojisi, %3'sinde karaciğer patolojisi, %3'ünde kriptorşidizm, %3'ünde işitme problemi saptandı (Tablo 12).

**Tablo 12.** Hastaların eşlik eden ek patolojilerine göre dağılımları

		Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Pnömoni</b>	Var	17	51,5
	Yok	16	48,5
<b>Göz patolojisi</b>	Var	4	12,1
	Yok	29	87,9
<b>Üriner sistem patolojisi</b>	Var	2	6,1
	Yok	26	78,8
<b>GİS patolojisi</b>	Var	0	0
	Yok	25	84,8
<b>CVS problem</b>	Var	5	15,2
	Yok	24	72,7
<b>Karaciğer patolojisi</b>	Var	1	3
	Yok	28	84,8
<b>Tiroid patolojisi</b>	Var	2	6,1
	Yok	22	66,7
<b>Kriptorşidizm</b>	Var	1	3
	Yok	3	9,1
<b>İşitme problemi</b>	Var	1	3
	Yok	32	97
<b>Dental patoloji</b>	Var	6	18,2
	Yok	27	81,8
<b>Epilepsi</b>	Var	9	27,3
	Yok	24	72,7
<b>Anti-Epileptik kullanımı</b>	Var	8	24,2
	Yok	25	75,8

**GİS:** Gastrointestinal Sistem **CVS:** Kardiyovasküler Sistem

Hastaların cinsiyetlere göre yaş ortalamaları incelendiğinde; erkek hastaların  $42,5 \pm 34,7$  ay, kız hastaların  $59,7 \pm 73,9$  ay olduğu; tanı yaşı ortalamaları erkek hastalarda  $18,1 \pm 28,6$  ay, kız hastalarda  $31,4 \pm 67,5$  ay olduğu; semptom başlama yaşı ortalamaları erkek hastalarda  $8,1 \pm 17,9$  ay olduğu, kız hastalarda  $31,4 \pm 67,5$  ay olduğu saptandı. Cinsiyet ile hasta yaşının, tanı yaşının ve semptom başlama yaşının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $>0,05$ ).

Hastaların SMA tiplerinin cinsiyetlerine göre dağılımları incelendiğinde; SMA tip 1 hastalarının 14'ünün erkek, 10'unun kız; SMA tip 2 hastalarının ikisinin erkek, üçünün kız; SMA tip 3 hastalarının ikisinin erkek, birinin kız; SMA tip 4 hastalarının birinin kız olduğu görüldü. SMA tipleri ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $>0,05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Hastaların Spinal Musküler Atrofi (SMA) tiplerinin cinsiyetlerine göre dağılımları

		Erkek (n)	Kız (n)	p değeri
SMA Tipi	SMA1	14	10	$>0,05$
	SMA2	2	3	
	SMA3	2	1	
	SMA4	0	1	

Yürümede sorunu olmayan hastaların ikisinin erkek, ikisinin kız; oturmada sorunu yaşayan hastaların dördünün erkek, beşinin kız; baş kontrolü olmayan hastaların dördünün erkek, altısının kız; dilde fasikülasyon olan hastaların 15'inin erkek, 13'ünün kız; ağlamada zayıflık olan hastaların sekizinin erkek, 11'inin kız; kaslarda atrofisi olan hastaların beşinin erkek, üçünün kız; ortopedik problemi olan hastaların yedisinin erkek, dördünün kız olduğu saptandı. Hastaların cinsiyetleri ile başvuru şikayetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 14).

**Tablo 14.** Hastaların başvuru şikayetlerinin cinsiyetlerine göre dağılımları

		Erkek (n)	Kız (n)	p değeri
<b>Yürüme</b>	Var	2	2	>0,05
	Yok	16	13	
<b>Oturma</b>	Var	4	5	>0,05
	Yok	14	10	
<b>Baş kontrol</b>	Var	4	6	>0,05
	Yok	13	9	
<b>Dilde fasikülasyon</b>	Var	15	13	>0,05
	Yok	3	2	
<b>Ağlamada zayıflık</b>	Var	8	11	>0,05
	Yok	10	4	
<b>Kaslarda atrofi</b>	Var	5	3	>0,05
	Yok	13	12	
<b>Ortopedik problem</b>	Var	7	4	>0,05
	Yok	11	11	

Hastaların demografik özelliklerinin SMA tiplerine göre dağılımları incelendiğinde; erkek hastaların 14'ünün SMA1, ikisinin SMA2, ikisinin SMA3; kız hastaların 10'unun SMA1, üçünün SMA2, birinin SMA3 olduğu saptandı. Akrabalık bağı olan hastaların 19'unun SMA1, beşinin SMA2, birinin SMA3 olduğu saptandı. Kardeş ölümü olan hastaların 18'inin SMA1, ikisinin SMA2, üçünün SMA3 olduğu görüldü. Sezaryen ile doğan hastaların 11'inin SMA1, üçünün SMA2; normal vajinal yolla doğan hastaların 13'ünün SMA1, ikisinin SMA2, üçünün SMA3 olduğu saptandı. Doğum haftası miad olan hastaların 21'inin SMA1, beşinin SMA2, üçünün SMA3; miad olmayan hastaların üçünün SMA1 olduğu saptandı. (Tablo 15).

**Tablo 15.** Hastaların demografik özelliklerinin Spinal Musküler Atrofi (SMA) tiplerine göre dağılımları

		SMA1 (n)	SMA2 (n)	SMA3 (n)	p değeri
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	14	2	2	>0,05
	Kız	10	3	1	
<b>Akrabalık</b>	Var	19	5	1	>0,05
	Yok	5	0	2	
<b>Kardeş Ölümü</b>	Var	18	2	3	>0,05
	Yok	6	3	0	
<b>Prenatal Tarama</b>	Var	0	0	0	N/A
	Yok	24	5	3	
<b>Doğum Şekli</b>	Sezaryen	11	3	0	>0,05
	Vajinal	13	2	3	
<b>Doğum Haftası</b>	Miad	21	5	3	>0,05
	Miad değil	3	0	0	

Yürüeyebilen üç hastanın SMA3 olduğu; oturabilen hastaların beşinin SMA2, üçünün SMA3 olduğu; baş kontrolünü sağlayabilen hastaların birinin SMA1, beşinin SMA2, üçünün SMA3 olduğu saptandı. Hastaların başvuru şikayetleri ile SMA tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 16).

**Tablo 16.** Hastaların başvuru şikayetlerinin Spinal Musküler Atrofi (SMA) tiplerine göre dağılımları

		SMA1 (n)	SMA2 (n)	SMA3 (n)	p değeri
<b>Yürüme</b>	Var	0	0	3	<b>&lt;0,001</b>
	Yok	24	5	0	
<b>Oturma</b>	Var	0	5	3	<b>&lt;0,001</b>
	Yok	24	0	0	
<b>Baş kontrol</b>	Var	1	5	3	<b>&lt;0,001</b>
	Yok	22	0	0	
<b>Dilde fasikülasyon</b>	Var	23	4	1	<b>&lt;0,01</b>
	Yok	1	1	2	
<b>Ağlamada zayıflık</b>	Var	17	2	0	<b>&lt;0,05</b>
	Yok	7	3	3	
<b>Kaslarda atrofi</b>	Var	7	0	1	<b>&gt;0,05</b>
	Yok	17	5	2	
<b>Ortopedik problem</b>	Var	9	1	1	<b>&gt;0,05</b>
	Yok	15	4	2	

Hastaların beslenme şekliyle SMA tipleri arasındaki ilişki incelendiğinde oral beslenebilen hastaların üçünde SMA3; diğer beslenme şekilleriyle (NG, PEG vs.) beslenenlerin 24'ünde SMA1, beşinde SMA3 olduğu saptandı. Hastaların beslenme şekli ile SMA tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ).

Ayrıca hastaların solunum desteği alma durumu ile SMA tipleri arasındaki ilişki incelendiğinde solunum desteği almayan üç hastada SMA3; solunum desteği alan 24 hastada SMA1, beş hastada SMA2 olduğu saptandı. Hastaların solunum desteği alma durumu ile SMA tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Hastaların beslenme şekli ve solunum desteği durumlarının Spinal Musküler Atrofi (SMA) tiplerine göre dağılımları

		SMA1 (n)	SMA2 (n)	SMA3 (n)	p değeri
<b>Beslenme</b>	Oral	0	0	3	<b>&lt;0,05</b>
	Diğer	24	5	0	
<b>Solunum desteği</b>	Var	24	5	0	<b>&lt;0,05</b>
	Yok	0	0	3	

Hastaların SMA tiplerine göre tanı yaşları incelendiğinde; SMA tip 1 hastalarının  $10,7\pm 18,9$  ay, SMA tip 2 hastalarının  $12,0\pm 0,7$  ay, SMA tip 3 hastalarının  $71,3\pm 29,0$  ay olduğu saptandı. SMA tipleri ile tanı yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p<0,05$ ).

Hastaların SMA tiplerine göre tanı yaşları incelendiğinde; SMA tip 1 hastalarının  $1,7\pm 1,1$  ay, SMA tip 2 hastalarının  $8,2\pm 0,8$  ay, SMA tip 3 hastalarının  $56,0\pm 18,3$  ay olduğu saptandı. SMA tipleri ile semptom başlama yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p<0,05$ ).

**Tablo 18.** Hastaların yaş, tanı yaşı, semptom başlama yaşlarının ve Spinal Musküler Atrofi (SMA) tiplerinin Kruskal Wallis Testinin göre dağılımları

		n	Ort.	S.S	p değeri
<b>Yaş (ay)</b>	SMA1	24	39,1	30,87	<b>&gt;0,05</b>
	SMA2	5	29,4	14,20	
	SMA3	3	91,6	45,9	
<b>Tanı yaşı (ay)</b>	SMA1	24	10,7	18,9	<b>&lt;0,05</b>
	SMA2	5	12,0	0,7	
	SMA3	3	71,3	29,0	
<b>Semptom başlama yaşı (ay)</b>	SMA1	24	1,7	1,1	<b>&lt;0,05</b>
	SMA2	5	8,2	0,8	
	SMA3	3	56,0	18,3	
<b>Kardeş sayısı</b>	SMA1	24	2,2	1,8	<b>&gt;0,05</b>
	SMA2	5	4,2	2,7	
	SMA3	3	2,6	1,1	

SMA tiplerine göre laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde; Hastaların kalsiyum düzeyinin SMA tip 1 hastalarında  $9,3\pm 1,2$  mg/dL, SMA tip 2 hastalarında  $10,4\pm 0,4$  mg/dL ve SMA tip 3 hastalarında  $9,4$  mg/dL olduğu saptandı. Hastaların Kalsiyum düzeyleri ile SMA tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p<0,05$ ).

**Tablo 19.** Hastaların laboratuvar sonuçlarının SMA tiplerine göre karşılaştırılması

		N	Ort.	S.S	p değeri
<b>VİT-D düzeyi</b>	SMA1	11	24,8	6,7	>0,05
	SMA2	1	36,0		
	SMA3	1	32,0		
<b>PTH</b>	SMA1	11	48,7	25,5	>0,05
	SMA2	1	69,0		
	SMA3	1	71,0		
<b>ALP</b>	SMA1	22	227	112,4	>0,05
	SMA2	3	320,6	239,9	
	SMA3	1	156,0		
<b>Ca</b>	SMA1	23	9,3	1,2	<0,05
	SMA2	4	10,4	0,4	
	SMA3	1	9,4		
<b>CK-düzeyi</b>	SMA1	23	64,6	23,2	>0,05
	SMA2	4	90,2	31,8	
	SMA3	2	90,3	42,0	
<b>P</b>	SMA1	23	5,0	2,1	>0,05
	SMA2	3	4,2	0,4	
	SMA3	1	5,1		

**PTH:** Paratiroid Hormon, **ALP:** Alkalin fosfataz, **Ca:** Kalsiyum, **CK:** Kreatin Kinaz, **P:** Fosfor

Çalışmamızda hastaların mortalite durumları incelendiğinde; SMA1 hastalarının mortalite oranı %81,3, SMA2 hastalarının mortalite oranı %18,8 ve SMA3 hastalarının mortalite oranı %0 olarak saptandı (Tablo 20).

Hastaların cinsiyetlerine göre mortalite durumları incelendiğinde; exitus olan hastaların 9'unun (%56,3) erkek, 7'sinin (%43,7) kız olduğu saptandı (Tablo 21).

**Tablo 20.** Spinal Musküler Atrofi (SMA) Hastaların mortalite durumlarına göre dağılımları

	Ölen		Yaşayan		p
	n	%	n	%	
SMA Tip 1	13	81,3%	11	64,7%	>0,05
SMA Tip 2	3	18,8%	2	11,8%	
SMA Tip 3	0	0,0%	3	17,6%	
SMA Tip 4	0	0,0%	1	5,9%	
Total	16	100,0%	17	100,0%	

**Tablo 21.** Hasta cinsiyetlerinin mortalite durumlarına göre dağılımları

		Ölen		Yaşayan		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	9	56,3%	9	52,9%	>0,05
	Kız	7	43,8%	8	47,1%	

Hastaların mortalite durumlarına göre yaşları, tanı yaşları ve semptom başlama yaşları incelendiğinde; exitus olan hasta yaşlarının  $31,5\pm 17,8$  ay, exitus olan hastaların tanı yaşlarının  $5,5\pm 3,6$  ay, exitus olan hastaların semptom başlama yaşları ise  $2,9\pm 2,8$  ay olduğu saptandı (Tablo 22).

**Tablo 22.** Hastaların mortalite durumlarına göre yaşları, tanı yaşları ve semptom başlama yaşlarına göre dağılımları

		N	Min.	Max.	Ort.	S.S	p
Yaş (ay)	Ölen	16	4	60	31,50	17,825	>0,05
	Yaşayan	17	9	300	68,12	72,365	
Tanı yaşı (ay)	Ölen	16	1	12	5,50	3,651	>0,05
	Yaşayan	17	4	264	41,59	65,316	
Semptom başlama yaşı (ay)	Ölen	16	0	9	2,94	2,886	>0,05
	Yaşayan	17	1	240	26,18	59,273	

## 5 TARTIŞMA

Spinal musküler atrofi (SMA), sıklıkla otozomal resesif geçişli kalıtsal bir nöromusküler hastalık olup survival motor nöron (*SMN*) genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Yine de SMA, spinal kord ön boynuz hücrelerinin ve beyin sapı motor nükleuslarının tutulduğu, hızlı ilerleyen, programlanmış hücre ölümü ile patolojisini açıklayabileceğimiz bir hastalıktır. Bu nedenle SMA, çocukların yaşam boyu fonksiyonel durumlarını etkilemektedir. Tip-1 SMA için insidans 1/25000, prevalans 1/80000 olarak bildirilmiştir [6].

Bazı olgularda otozomal dominantlık ve X'e bağlı resesiflik de saptanmıştır. SMA insidansı dünyada yaklaşık 6000 ila 10000 doğumda bir; Kafkas ırkında taşıyıcı frekansının ise %2,7 (1/37) olduğu belirlenmiştir. Türkiye'de Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK)'nun verilerine göre 2020 yılı itibariyle 1300 civarında SMA hastası bulunmaktadır; Dünya'da ise 30 ila 50 bin arasında SMA hastası olduğu tahmin edilmektedir [2, 285, 4, 286].

On sekiz Avrupa ülkesinde SMA hastalarının genetik olarak doğrulanmış tahmini insidansı 1/3900 ile 1/16000 arasında değişmektedir. Taşıyıcı taramasına dayalı insidans tahmini, gözlemlenen vakalara ilişkin popülasyona dayalı çalışmalara kıyasla daha yüksek oranda tahmin üretmektedir. Wilson ve Ogino, 1960 ile 1996 yılları arasında gözlemlenen klinik olarak teşhis edilmiş 15 vaka çalışmasına dayalı olarak 100.000 canlı doğumda 9,7-10,1'lik bir özet insidans öngörmüş ve taşıyıcı frekans tahminine dayalı olarak 6000 canlı doğumda (100.000 canlı doğumda ~16.7) bir insidans öngörüsü yapılmıştır [287, 288]. Benzer şekilde, Jedrzejowska ve ark. Polonya'da 9749 doğumda (100.000 canlı doğumda 10,3) bir doğum insidansı gözlemiş, ancak taşıyıcı frekans öngörülen 4900 canlı doğumda (100.000 canlı doğumda 20,4) bir insidans hesaplamıştır [289]. Popülasyona dayalı insidans ile taşıyıcı frekanslara dayalı olarak öngörülen insidans arasında farklılıklara neden olabilecek çeşitli nedenler vardır. İkincisi, de novo mutasyonlar (SMA hastalarının ~%2'si [290], nokta mutasyonları tespit edemeyen tanısal testlerin sınırlılıkları (tüm mutasyonların ~%5'i [291]), ve aynı kromozomda *SMN1*'in birden fazla kopyası [292]

nedeniyle düşük tahmin edilebilmekte veya yalnızca *SMN1* kopya sayıları hesaplanırsa daha yüksek yanlış negatif oranlarına neden olabilmektedir [293]. Bununla birlikte, daha yüksek SMA riski olan kişiler arasında daha fazla genetik test, hastalık şiddetine bağlı olarak yüksek oranda fetal ölüm oranı ve genel popülasyonun %10-15'inde bulunmayan *SMN1* ve homologu *SMN2*'nin yokluğunun ölümcül olması nedeniyle yüksek bir oran da tahmin ediliyor olabilir [294]. Ayrıca, işlevsel *SMN1* kopyası olmayan ama etkilenmemiş bireylere ilişkin raporlar da mevcuttur [295, 296, 297]. Bazı ülkelerdeki / toplumlardaki yüksek akraba evliliği oranı da tahminlerdeki farklılığa katkıda bulunabilmektedir.

Canpolat ve ark. 2016 yılında yapmış oldukları çalışmada hastaların 19'unun (%50) erkek, 19'unun (%50) kız olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmaya aldığımız SMA tip 1, tip 2, tip 3 ve tip 4 tanılı 33 hastanın 18'i (%54,5) erkek, 15'i (%45,5) kızlardan oluşmaktaydı. Canpolat ve ark. hastaların ortalama yaşlarının  $26,9 \pm 25,7$  ay, ortalama takip sürelerinin ise  $12,2 \pm 13,3$  ay olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşları  $50,3 \pm 55,7$  ay, tanı yaşı ortalama  $24,0 \pm 49,7$  ay, semptom başlama süresi ortalama  $14,9 \pm 43,5$  ay idi.

SMA ilk defa Avusturyalı nörolog Guido Werdnig tarafından 1891 yılında tanımlanmış ve SMA'dan etkilenen iki çocuğun otopsisinin sonuçlarını yayınlamıştır. Bu ilk raporu, 1891 ve 1892 yıllarında Johan Hoffmann tarafından tespit edilen vakaların raporları takip etmiştir. Guido Werdnig ve Johan Hoffmann'ın katkılarından dolayı SMA'nın en şiddetli formu olan tip I "Werdnig-Hoffmann" hastalığı olarak adlandırılmaktadır [1]. SMA; başlangıç yaşı, motor gerilemenin şiddeti ve beklenen yaşam süresine göre beş tip (0-IV) olarak sınıflandırılmaktadır. Uluslararası SMA konsorsiyumun yayınlamış olduğu kriterlere göre tanı konulmaktadır [7, 298]. Prenatal başlangıçlı form olan tip 0'da yaygın motor ve duyu nöron kaybı ile birlikte perinatal ölüm gerçekleşir. Tip I (Werdnig-Hoffmann hastalığı) SMA en şiddetli form olup hastalar yardımsız oturamazlar ve 2 yaşından önce yaşamlarını kaybederler. Ara form olan tip II (Intermediate form-subakut form)'de hastalar oturabilir fakat yürüyemezler, tip III (KugelbergWelander hastalığı) ise daha hafif klinikle seyrederek ve hastalar yardımla yürüyebilirler ancak koşamazlar. Tip IV erişkin başlangıçlı form olup

genellikle 35 yaşından sonra bulgu verir; hafif kas güçsüzlüğü, seğirme ve titreme ile seyrederek, yaşam süresi normaldir, yutma ve solunum kasları nadiren etkilenir [299, 300]. Bizim çalışmamızda hastaların %72,7'si SMA1, %15,2'si SMA2, %9,1'i SMA3 ve %3'ü SMA4 idi. Çalışmamızda da diğer çalışmalarda ki gibi 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 fakat tip 0 erken dönemde mortal seyretmesinden dolayı çalışmaya dahil edilememiştir. 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. SMA'daki hastalık şiddeti genellikle normal popülasyonda değişen *SMN2* kopya sayısı ile ters orantılıdır.

Lin ve ark. yaptığı bir çalışmada SMA1, altı aylıktan önce belirgin zayıflık ve gelişimsel motor gerileme olarak kendini gösterdiği ve ortalama semptom başlangıç yaşının 2,5 ay olduğu gösterilmiştir [301]. Bizim çalışmamızda SMA1 hastalarında semptom başlama yaşının 1,79 ay olduğu görüldü. Ayrıca bebeklerde kafa kontrolünün ve yuvarlanma yeteneği kazanabildiğini, ancak bu yetenekleri hızla kaybedebildikleri, proksimal simetrik kas güçsüzlüğü, motor fonksiyon gerilemesi ile motor gelişim eksikliği, derin tendon reflekslerinin azalması veya yokluğu ve zayıf kas tonusu çalışmada gösterilmiştir [301]. Çalışmamızda 24 SMA1 hastasının %91'inde kafa kontrolünün sağlanamadığı, tamamının yürüyemediği ve %29'unda ise kas atrofisi olduğu saptandı.

Bach ve ark. 63 SMA1 hastası üzerinde uzun süreli sağ kalımı üzerine yaptığı bir çalışmada hastaların %96' sında reflü nedeniyle kalıcı gastrostomi/nazogastrik tüpler vardı [302]. Çalışmamızda SMA1 hastalarının tümünün kalıcı gastrostomi/nazogastrik tüpler ile beslendikleri ve mekanik ventilatör ile solunum desteği aldıklarını gözlemledik. Bu sonucun çalışmamıza alınan hastaların Çocuk Palyatif ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde uzun süre takip edilen hasta popülasyonundan seçilmiş olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Richard ve ark. yaptığı bir çalışmada mekanik ventilatör desteği alan SMA 1 hastalarının medyan 24 aylık sağkalım olduğu ve ölüm zamanı 8-13.5 aylık bir medyan süre olarak bildirilmiştir [303, 304]. Özellikle semptomların başlamasından önce tedaviye başlanmışsa, umut verici yeni tedaviler SMA1'in doğal öyküsünü değiştirebilmektedir. Çalışmamızda 24 SMA1 hastalarının 13'ünün (%54) exitus olduğu saptandı.

Lin ve ark. yaptığı çalışmada SMA2'nin genellikle altı ila 12 ay arasında kendini gösterdiği ve ortalama semptom başlangıç yaşının 8,3 ay olduğu gösterilmiş [301]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak semptom başlama yaşının 8,2 ay olduğu saptandı.

Eugenio ve ark. SMA2 üzerinde yaptığı bir çalışmada zayıf kas tonusu doğumda veya yaşamın ilk birkaç ayında belirgin olsa da, SMA2'li bireyler yaklaşık beş yaşına kadar yavaş yavaş motor gelişim gösterebildiği, sadece destekleyici bakım ile elde edilen maksimum motor gelişim, yerleştirildiğinde bağımsız olarak oturabilme yeteneğinin kazanabildiği gösterilmiştir [305]. Çalışmamızda SMA2 hastalarının 5'inin (%100) oturabildiklerini gözlemledik. Ayrıca çalışmamızda SMA2 hastalarında bir hastanın ortopedik problemleri olduğu, beş hastanın solunum desteği aldığı ve üç hastamızın da exitus olduğunu saptadık.

Zerres ve ark. Almanya ve Polonya'da SMA2'li 240 bireydeki yaşam beklentisinin gözden geçirilmesi çalışmasında, SMA2 bireylerin %68'inin 25 yaşında hayatta olduğu görülmüştür [306]. Ayakta durma yeteneği, daha iyi pulmoner fonksiyon ve uzun süreli sağkalım ile doğrudan ilişkilidir. Ancak, bu doğal öykü olası yeni tedaviler tarafından geliştirilebilir. Bizim çalışmamızda beş hastanın üçü exitus olmuş olup yaşayan en büyük hastanın 3 yaşında olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda SMA2'de yüksek mortalite oranının bu grupta alınan vaka sayısının az olmasına ve sosyoekonomik özelliklerin farklılığından kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Lin ve ark. yaptığı çalışmada SMA3 genellikle 18 aylıktan sonra ortaya çıkar ve ortalama başlangıç yaşı  $39 \pm 32,6$  ay olarak saptanmıştır [301]. Bizim çalışmamızda SMA3 hastalarının semptom başlama yaşlarının 56,0 ay olduğu saptandı. SMA3

hastalarında kollara kıyasla, bacaklar daha ciddi şekilde etkilenir. Sadece destekleyici bakım ile bireyler bağımsız olarak yürürler, ancak proksimal kas güçsüzlüğü daha sık düşmelere veya merdivenlerden yukarı ve aşağı yürüme sorunlarına yol açabilmektedir. Yorgunluk yaşam kalitesini ve fonksiyonları olumsuz yönde ciddi şekilde etkileyebilir [301]. Bizim çalışmamızda yürüme, oturma ve kafa kontrollerinde problem yaşayan üç vaka varken bir vakada kas atrofisi vardı.

Montes ve ark. SMA3 hastaları üzerinde temel olarak yürüme fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla yaptığı bir çalışmada genç ve ayaktan takip edilen SMA3 hastalarının fonksiyon kazanırken, ergenlik döneminde hastaların fonksiyonlarını kaybettiklerini göstermişlerdir [307]. Bizim çalışmamızda üç SMA3 hastası değerlendirildi en büyük hastamız 12 yaşında olup tümünde yürüme fonksiyonu mevcuttu. SMA'lı bireylerde yapılan retrospektif bir çalışmada, yalnızca destekleyici bakımla tedavi edilen Almanya ve Polonya'daki 329 SMA3 bireyin yaşam beklentisi genel nüfustan farklı çıkmamıştır [306]. Bizim çalışmamızın değerlendirilebilmesi için uzun süre takip edilen ve daha fazla sayıda vakaya ihtiyaç duyulduğundan kıyaslama yapılamamıştır.

SMA4 tipik olarak yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında kas güçsüzlüğü ile kendini gösterir. Zayıflığın deltoidleri, trisepsleri ve kuadrisepsleri orantısız şekilde etkilediği spesifik bir kas tutulum paterni görülür. Üst ekstremitelerde ve alt ekstremitelerde derin tendon reflekslerinin korunmasıyla patellar reflekslerde kayıp görülebilir. Bireylerde elde tremor olabilir. Kardiyak ve bilişsel işlevler normaldir. Sadece destekleyici bakım ile bulgular SMA3 için tarif edilenlere benzemekle birlikte daha hafiftir ve ambulasyon kaybı beşinci on yıldan sonra görülebilmektedir [306, 308, 309, 310]. Yaşam beklentisi normaldir. SMA4, SMA'nın en az görülen şekli olup, SMA'lı bireylerin %5'inden daha azını etkiler [304]. Bizim çalışmamızda bir kız hastamızın SMA4 olduğu, hafif derecede ambulasyon kaybı, üst ekstremitelerinde ve reflekslerinde hafif kayıplar olduğu görüldü.

SMA, *SMN* genindeki *SMN1* (telomerik) ve *SMN2* (sentromerik) olarak adlandırılan iki kopyada oluşan çeşitli mutasyonlar ile ortaya çıkar [311]. Tüm olguların %93-98'i *SMN1* mutasyonu ile ortaya çıkmaktadır. *SMN2*, *SMN1*'den sadece

birkaç nükleotid dizisi ile farklıdır. Bu farklılık nedeniyle *SMN2*'den fonksiyonel olamayan kararsız protein sentezlenir. Bu nedenle *SMN1* geni sağlam, *SMN2* mutasyonlu ise hastalık tablosu daha hafif, *SMN1* mutasyonlu ancak *SMN2* kopya sayısı fazla ise hastalık orta derecede şiddetli, *SMN1* mutasyonlu ve *SMN2* kopya sayısı az ise hastalık ciddi olarak ortaya çıkar [312, 313]. *SMN1* mutasyonu saptanan SMA'lı hastaların her üç tipinde, 5q13'deki *SMN1* geninde delesyon ve küçük intragenik mutasyonlar vardır. Saptanan hastalıklı alellerin %98'i ekzon 7 delesyonlarıdır ve %2'si de küçük intragenik mutasyonlardır [314]. *SMN1*'deki delesyonlar veya intragenik mutasyonlar SMA'nın tüm formlarında bulunur. SMA hastalarının yaklaşık %95'inin *SMN1* ekzon 7'nin homozigot delesyonuna; geriye kalan %5'inin *SMN1* heterozigot delesyonuna ve nokta mutasyonuna sahip olduğu rapor edilmiştir [315]. SMA hastalarındaki fenotipik değişkenlik, *SMN2* geninin kopya sayısı ile de ilişkilidir. *SMN2*'nin kopya sayısı hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir. *SMN2* kopya sayısı azaldıkça hastalığın şiddeti artmaktadır [316, 317]. *SMN2*'nin 5 veya daha fazla kopyasına sahip kişilerde hiç semptom görülmeyebilir [318].

Arnold ve ark. yakın zamanda 625 İspanyol SMA hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, SMA tip 1 hastalarının %86'sında (n=272) *SMN2* kopyası bulunduğu tespit etmiştir [58].

Bizim çalışmamızda buna paralel olarak SMA1 hastalarının %66,7'sinin (n=6) *SMN1* kopya sayısının [1+0], %33,3'ünün (n=3) *SMN1* kopya sayısının [1+2], SMA3 hastalarının %33,3'ünün (n=1) *SMN1* kopya sayısının [3+1], %66,7'sinin (n=2) *SMN1* kopya sayısı [3+2], SMA4 hastalarının %100'ünün (n=1) *SMN1* kopya sayısının [4+1] olduğunu gösterildi. SMA tipleri ile *SMN1* kopya sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu saptadık ( $p<0,034$ ). Çalışmamızda SMA1 hastalarında %100 (n=10) *SMN2* kopya sayısının [1+2], SMA2 hastalarının %100'ünde (n=1) *SMN2* kopyası [2+2], SMA3 hastalarının %100'ünde (n=1) *SMN2* kopyası [3+0], SMA3 hastalarının %100'ünde (n=1) *SMN2* kopyası [2+1], SMA3 hastalarının %100'ünde (n=1) *SMN2* kopyası [3+1] bulunduğunu gözlemledik. SMA tipleri ile *SMN2* kopya sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu saptadık ( $p<0,028$ ).

Benzer şekilde, SMA tip 2 hastalarının %87'sinde (n=186) üç kopya *SMN2* görülmüştür. İlginçtir ki, SMA tip 3 hastalarının %64'ünde (n = 167) *SMN2*'nin üç kopyası bulunurken, geri kalanların çoğunda (%31) dört kopya saptanmıştır [76]. Hem SMA tip 2 hem de SMA tip 3 olguların çoğunda 3 kopya *SMN2* bulunuyor olduğundan dolayı, SMA hastalarının fenotipini tanımlamak amacıyla sadece kopya sayısının kullanılmayacağı görülmektedir. Bu tutarsızlık, fenotipi modüle eden SMA bölgesinin dışındaki modifiye edici unsurlarla [77, 78, 79] veya ne kadar tam uzunlukta protein üretildiğini etkileyen *SMN2* içindeki varyantlarla açıklanabilir [80, 81]. Nedeni ne olursa olsun, fonksiyonel *SMN2* kopya sayısı ile daha az şiddetli SMA fenotipi arasında açık bir ilişki vardır.

SMA, survival motor nöron (*SMN*) olarak bilinen bir proteini kodlayan *SMN1* genindeki delesyon veya mutasyondan kaynaklanır. Bu protein, motor nöronların işleyişinde ve korunmasında önemli bir role sahiptir. Etkilenen bireylerin yaklaşık %95 ila %98'inde *SMN1* geninde delesyon görülür, %2 ila %5'inde *SMN1* geninde *SMN* proteininin üretimini azaltmasına neden olan bir nokta mutasyonu vardır. *SMN2* geni, *SMN1*'in bir paraloğudur ve ayrıca *SMN* proteinini kodladığından *SMN1* geninin kaybını kısmen telafi edebilir. Bununla birlikte, *SMN2* geni tarafından üretilen çoğu *SMN* proteini işlevsel olmadığından, *SMN2* geninin *SMN1* genindeki kaybı sadece kısmen telafi edebilmektedir. Bu nedenle, daha fazla *SMN2* geni kopyasına sahip olan SMA'lı bir birey daha işlevsel *SMN* proteini üretecek ve *SMN1* geninin kaybını daha iyi telafi edebilecek ve bu sayede hastalığı daha hafif geçirebilecektir. İstisnalar olmasına rağmen, genel olarak daha fazla *SMN2* kopyası daha hafif SMA hastalığı ile ilişkilidir. Genel popülasyonda çoğu insanın her bir kromozomunda bir *SMN1* kopyası bulunur; bununla birlikte, popülasyonun yaklaşık %5 ila %8'inde tek bir kromozomda iki *SMN1* kopyası ve diğer bir kromozomda ise [2+0] konfigürasyonu olarak bilinen bir delesyon söz konusudur [319]. Verhaart ve ark. yaptığı bir çalışmada Sahra altı Afrika'daki siyah bireylerde, [2+0] konfigürasyonu daha yüksek bir oranda görülür ve diğer popülasyonlara göre daha düşük (%70) bir tespit oranına sahip olduğu gösterilmiş [319]. Bizim çalışmamızda SMA1 hastalarında %4,5 (n=1) *SMN1* delesyon sayısının [1+1], %95,5 (n=21) *SMN1* delesyon sayısının [1+3], SMA2 hastalarında %100 (n=5) *SMN1* delesyon sayısının [1+3] olduğunu gözlemledik.

SMA hastalarında etkilenen bireyin her bir kardeşinin etkilenme olasılığı yaklaşık %25, asemptomatik taşıyıcı olma olasılığı yaklaşık %50 ve taşıyıcı olmama ve etkilenmeme şansı ise yaklaşık %25'dir [320]. Çalışmamızda SMA'lı hastaların %27,3'ünün kardeşinin vefat ettiği, %78,9'unun ise akrabalık bağlarının olduğu görüldü. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde akraba evliliklerinin yoğun bir şekilde olduğu ve bu popülasyonun bebek ölümleri ile özürlü çocuk doğma riski diğer popülasyona göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Bir probandın (indeks vaka) ebeveynlerden biri [2+0] *SMNI* genotipine, diğer ebeveyni ise *SMNI* ekzon 7 silme [1+0] veya *SMNI* intragenik varyantına sahipse kardeşlerde nüks görülme riski aynıdır. Taşıyıcı bir ebeveyninden miras alındığı bilinen bir patojenik varyanta sahip olan ve görünüşte de novo patojenik bir varyantı olan bir probandın kardeşlerinde nüks riskinin düşük olduğu varsayılmaktadır. Yine de, bir *SMNI* patojenik varyantının tespit edilmeyen bir ebeveynin, *SMNI* varyantı için germ hattı mosaisizmüne sahip olma olasılığı nedeniyle, bu kardeşlerin SMA için risk altında olduğu düşünülmelidir [320].

Heul ve ark. yaptığı SMA Tip 1 hastası 11 palyatif bakım alan ve 5 Nusinersen tedavisi alan toplam 16 bebeğin incelendiği bir çalışmada palyatif bakımdaki bebeklerin tümünde yutma sırasında yorgunluk, %72'sinde gereksinim miktarını alamama, %55'inde artan beslenme sorunları, %91'inde aspirasyon, %64'ünde yemek yerken solunum sıkıntısı görülmüştür. Nusinersen tedavisi alan bebeklerde ise ilaç başlangıcında daha iyi bulgular varken daha sonrasında (8-12 aylıkken) 5 bebekte de beslenme sorunlarının tekrar başladığı yalnız motor fonksiyon skorunun iyileştiği bildirilmiştir [321]. Bizdeki palyatif bakım alan hasta sayısı 2 idi ve 1 hastamız nusinersen tedavisi aldı.

Wadman ve ark. İngiltere ve İtalya'da yapmış olduğu kohort çalışmasında toplamda 146 SMA Tip 2 hastası incelenmiş ve 88 (%60) hastada ileri beslenme güçlüğü yaşandığı görülmüştür. Hastaların 82'sinde (%60) zayıflık ve 36'sında (%25) ileri zayıflık bildirilmiştir [322]. Bizim çalışmamızda SMA hastalarının %24,2'sinin PEG, %60,6'sının nazogastrik, %3'ünün orogastrik ile beslenmesi erken dönemde sağlandığından dolayı ağırlık persentil değerleri normal aralıkta saptandı, %80'inin

solunum yetmezliğine bağlı mekanik ventilatör ihtiyacı olduğu saptandı. Hastalarda gastrointestinal sorunlar arasında kabızlık, gecikmiş mide boşalması ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden aspirasyonla birlikte gastroözofageal reflü görülebilir. Büyüme geriliği, gerektiğinde gastrostomi tüpü yerleştirilerek kontrol altına alınabilir. SMA Tip 2 ve 3'e sahip ambulasyonu olmayan bireyler obezite geliştirme riski, kemik mineral dokusunda yetersizliğe bağlı fraktür gelişme riski altındadır.

Mehta ve ark. yaptığı bir çalışmada hastaların sadece %35'inde optimal D vitamini alımı görülmüştür. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak %26,2 vakanın Vitamin-D (ng/ml) aldıklarını gözlemledik ve bir hastada immobilizasyon, yoğun bakımda yatışı esnasında sık geçirilen enfeksiyonlar, yetersiz mineral ve D vitamini alımına sekonder fraktür saptandı.

Zhou ve ark. yaptığı bir çalışmada protein alımları referans değerlerin üstündeyken kalsiyum alımları referans değerlerin altında bulunmuştur [324]. Bizim çalışmamızda da bir hastada yetersiz alıma bağlı kalsiyum değeri düşük bulundu.

Arnold ve ark. yaptığı bir çalışmada SMA Tip 1 ve 2'de en sık ölüm nedeninin solunum yetmezliği olduğu saptanmıştır [323]. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak en sık ölüm nedeni solunum yetmezliği idi.

Chng ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada SMA1 ve SMA2 olan çocuklarda, zayıf solunum kasları, zayıf göğüs duvarı, akciğer uyumu ve alveolar çoğalmada azalma nedeniyle pulmoner fonksiyonda giderek daha çok bir düşüş görülür [325]. Bizim çalışmamızda hastaların solunum desteği alıp almadıkları incelendiğinde; %60,6'sının trakeostomili olarak MV, %18,2'sinin entübe olarak MV ve %21,2'sinin maske ile O<sub>2</sub> desteği aldıkları görüldü. Solunum yetmezliği SMA1 ve SMA2'de en sık ölüm nedenidir. Bizim çalışmada SMA1'de 24 hastanın ve SMA2'de beş hastanın solunum desteği aldıkları görüldü. Solunum fonksiyonunun azalması, uyku sırasında hipoventilasyon ve tekrarlayan pnömoni ile alt solunum yolu sekresyonlarının yetersiz bir şekilde temizlenmesine yol açan yetersiz öksürüğe neden olur. SMA hastalarında çocukluk çağında önemli ölçüde motor gelişim basamakları gecikebilir. Bizim

hastalarımızda başvuru şikâyetlerinin, sıklıkla ailelerin bu gelişim basamaklarındaki gecikmeleri geç fark etmesi sonucu gelişmiş olabileceği kanaatindeyiz.

SMA hastalarında gelişen ortopedik problemlerde skolyoz, kalça çıkığı ve eklem kontraktürleri sık görülen komplikasyonlar arasındadır. Skolyoz, SMA2 olan hastaların çoğunda ve SMA3 olan hastaların yarısında ciddi bir sorundur. Etkilenen çocukların yaklaşık %50'si (özellikle yürüyemeyenler) on yaşından önce 50 dereceden fazla omurga eğriliği geliştirir; Daha sonra hastalık seyrinde, yürüyemeyen bireylerde torasik kifoz gelişebilir [326]; Progresif skolyoz akciğer fonksiyonunu bozar ve eğer şiddetliyse kalp debisinde azalmaya neden olabilir [325]. Dikey genişletilebilir protez titanyum kaburga kullanımı şiddetli skolyoz için olası bir tedavi seçeneğidir. Çalışmamızda SMA hastaların 11'inin ortopedik problemleri varken, bunların dokuzunun SMA1, birinin SMA2 ve birinin de SMA3 hastası olduğu görüldü.

*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 [327]. Çalışmamızda gelişen organların bozulmuş işlevsel komorbiditeler SMA hastalarında karaciğer patolojisi (%3) olan bir hasta, üriner sistem patolojisi olan iki hasta (%6,1), göz problemi olan dört hasta (%12,1), CVS problemi olan beş hasta (%15,2), tiroid bozukluğu olan iki hasta (%6,1), işitme problemi olan bir hasta ve diş problemi olan altı hastanın olduğunu gözlemledik. 17 vakada da beslenme problemi, solunum yolunda anormallik ve uzun süre mekanik ventilatörde takip edilmeye bağlı olarak pnömoni saptandı.

Mevcut yeni hedefli tedavi seçenekleri muhtemelen bu durumun doğal öyküsünü değiştirecektir. Ayrıca, hedefe yönelik tedavilerle birlikte yenidoğan tarama programları aracılığıyla semptom başlangıcından önceki tanı, tedavi stratejisinden bağımsız olarak morbidite ve mortaliteyi azaltmak mümkündür.

SMA artık ülkemizde Sağlık Bakanlığı yeni doğan rutin tarama programında 09.05.2022 tarihinden itibaren yer almaktadır. Bunu sonucu olarak daha erken dönemde tanı alan SMA hastaların destekleyici tedavilerine erken dönemde başlanarak yaşam süresinin uzun olması amaçlanmaktadır.



## 6 SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen hastaların %54,5'inin erkek, %45,5'inin kız olduğu, yaşlarının  $50,3 \pm 55,7$  ay (min. 4- max. 300), tanı yaşlarının  $24,0 \pm 49,7$  ay (min. 1- max. 264), semptom başlama yaşlarının  $14,9 \pm 43,5$  ay (min. 0- max. 240) olduğu ve %72,7'sinin SMA1, %15,2'sinin SMA2, %9,1'inin SMA3, %3'ünün SMA4 olduğu görüldü.
2. Hastalar SMN1 kopya sayısına göre incelendiğinde; %46,2'sinin kopya sayısı 0, %15,4'ünün kopya sayısı 1, %38,5'inin kopya sayısı 2 olduğu saptandı. Hastalar SMN1 delesyon sayısına göre incelendiğinde; %3,7'sinin 1, %96,3'ünün 2 Delesyon olduğu görüldü. Hastalar SMN2 kopya sayısına göre incelendiğinde; %6,7'sinin kopya sayısı 0, %80'inin kopya sayısı 2, %13,3'ünün kopya sayısı 3 olduğu saptandı.
3. Hastalar demografik özelliklerine göre incelendiğinde; %45,5'inin 1.dereceden, %27,3'ünün 2.dereceden, %6,1'inin 3.dereceden akrabalık olduğu ve %21,2'sinde akrabalık olmadığı görüldü. Hastaların %27,3'ünün kardeşinin infant dönemde exitus olduğu saptandı. Hiçbir annede prenatal tarama yapılmadığı ve %36,3'ünün abortus öyküsü olduğu saptandı. Hastaların %42,4'ünün sezaryen ile, %57,6'sının normal vajinal yol ile doğdukları, %6,1'inin preterm, %3'ünün posterm, %90,9'unun miad doğdukları saptandı.
4. Hastaların başvuru anındaki fizik muayenelerine göre özellikleri incelendiğinde; %30,3'ünde baş kontrolü olmadığı, %12,1'inin yürüyemediği, %27,3'ünün oturamadığı saptanırken; %84,8'inde dilde fasikülasyon, %57,6'sında ağlamada zayıflık, %24,2'sinde kaslarda atrofi, %33,3'ünde ortopedik problemlerinin olduğu saptandı; hastaların %15,1'i zeka geriliği açısından değerlendirildi ve bu hastaların %3'ünün normal zekaya sahip olduğu ve bunların % 12,1'inde ağır zeka geriliği olduğu saptandı.
5. Hastaların beslenme yöntemi ve solunum desteği alıp almadıkları incelendiğinde; %24,2'sinin perkütan endoskopik gastrostomi (PEG), %60,6'sının nazogastrik sonda, %3'ünün orogastrik sonda, %12,1'inin oral yolla beslendikleri saptandı. Hastaların %60,6'sının trakeostomi ile Mekanik

Ventilatör (MV) desteği, %18,2'sinin entübeli MV desteği, %9,1'inin maske ile oksijen desteği aldığı, %12,1'inin solunum desteği almadığı saptandı.

6. Hastaların ilk laboratuvar sonuçları incelendiğinde; 1,25 (OH) vitamin-D düzeyinin  $26,2 \pm 7,1$  ng/ml, Paratiroid Hormon'un  $52,0 \pm 4,6$  mL, Alkalen fosfataz'ın  $214,9 \pm 129,7$  IU/ml, Kalsiyum'un  $9,4 \pm 1,1$  mg/dL, Kreatin Kinaz düzeyinin  $69,9 \pm 26,5$  U/L ve Fosfor'un  $4,9 \pm 1,9$  olduğu saptandı.



## 7 KAYNAKLAR

- [1] Arnold ES, Fischbeck KH. Spinal muscular atrophy. *Handb Clin Neurol* 2018;148:591-601.
- [2] Pearn J. Classification of spinal muscular atrophies. *Lancet* 1980;1:919-22.
- [3] McAndrew PE, Parsons DW, Simard LR, et al. Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMNT and SMNC gene copy number. *Am J Hum Genet* 1997;60:1411–22. doi: 10.1086/515465.
- [4] Hendrickson BC, Donohoe C, Akmaev VR, Sugarman EA, Labrousse P, Boguslavskiy L, et al. Differences in SMN1 allele frequencies among ethnic groups within North America. *J Med Genet* 2009;46:641-4.
- [5] <https://smabenimleyuru.org.tr/sma-nedir/> Erişim tarihi:14.11.2021.
- [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] Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord* 1992;2:423-8.
- [8] Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995 Jan 13;80(1):155-65. doi: 10.1016/0092-8674(95)90460-3.
- [9] Werdnig G. Two early infantile hereditary cases of progressive muscular atrophy simulating dystrophy, but on a neural basis. 1891. *Arch Neurol*. 1971 Sep;25(3):276-8.
- [10] Werdnig G. Die frühinfantile progressive spinale Amyotrophie. *Arch fur Psychiatr und Nervenkrankheiten*, Berlin 1894;26:707–44.

- [11] Hoffmann J Ueber chronische spinale Muskelatrophie im Kindesalter, auf familiärer Basis. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1893;3:427–470.
- [12] Beevor CE A case of congenital spinal muscular atrophy (family type) and a case of hemorrhage into the spinal cord at birth, giving similar symptoms. *Brain* 1902;25:85–108.
- [13] Kugelberg E, Welander L. Heredofamilial Juvenile muscular Atrophy Simulating muscular Dystrophy. *Arch Neurol Psychiatry* 1956;75:500–509.
- [14] Dubowitz V. Infantile Muscular Atrophy. A Prospective Study With Particular Reference To A Slowly Progressive Variety. *Brain* 1964;87:707–18.
- [15] Munsat TL, Woods R, Fowler W, Pearson CM. Neurogenic Muscular Atrophy of Infancy. *Brain* 1969;92:9–24.
- [16] Byers RK, Banker BQ. Infantile Muscular Atrophy. *Arch Neurol* 1961;5:140–164.
- [17] Hausmanowa-Petrusewicz I, Askanas W, Badurska B, et al. Infantile and juvenile spinal muscular atrophy. *J Neurol Sci* 1968;6:269–287.
- [18] Buchthal F, Olsen PZ. Electromyography and muscle biopsy in infantile spinal muscular atrophy. *Brain* 1970;93:15–30.
- [19] Dubowitz V, Sewry CA, Fitzsimons RB. Muscle biopsy: A practical approach, 2nd edn Duque S, Joussemet B, Riviere C, et al (2009) Intravenous administration of self-complementary AAV9 enables transgene delivery to adult motor neurons. *Mol Ther* 1985;17:1187.
- [20] David Arnold W, Porensky PN, Mcgovern VL, et al. Electrophysiological biomarkers in spinal muscular atrophy: Proof of concept. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1:34–44.

- [21] Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* 2015;51:157–167.
- [22] Hausmanowa-Petrusewicz I, Karwańska A. Electromyographic findings in different forms of infantile and juvenile proximal spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 1986;9:37–46.
- [23] Arnold WD, Burghes AHM. Spinal muscular atrophy: Development and implementation of potential treatments. *Ann Neurol* 2013;74:348–362.
- [24] Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, et al. Natural history of denervation in SMA: Relation to age, SMN2 copy number, and function. *Ann Neurol* 2005;57:704–712.
- [25] Munsat TL. International SMA Collaboration. *Neuromuscul Disord* 1991;1:81.
- [26] Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin* 2015;33:831–846.
- [27] 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(5):518-23.
- [28] Macleod MJ, Taylor JE, Lunt PW, et al. Prenatal onset spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 1999;3:65–72.
- [29] Schrank B, Götz R, Gunnensen JM, et al. Inactivation of the survival motor neuron gene, a candidate gene for human spinal muscular atrophy, leads to massive cell death in early mouse embryos. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Sep 2;94(18):9920-5.
- [30] Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc*

Natl Acad Sci U S A. 1999 May 25;96(11):6307-11. doi: 10.1073/pnas.96.11.6307.

- [31] Monani UR, Lorson CL, Parsons DW, et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum Mol Genet.* 1999 Jul;8(7):1177-83. doi: 10.1093/hmg/8.7.1177.
- [32] Coovert DD, Le TT, McAndrew PE, et al. The survival motor neuron protein in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 1997 Aug;6(8):1205-14. doi: 10.1093/hmg/6.8.1205.
- [33] Burnett BG, Muñoz E, Tandon A, Kwon DY, Sumner CJ, Fischbeck KH. Regulation of SMN protein stability. *Mol Cell Biol.* 2009 Mar;29(5):1107-15. doi: 10.1128/MCB.01262-08.
- [34] Lefebvre S, Burlet P, Liu Q, Bertrand S, Clermont O, Munnich A, Dreyfuss G, Melki J. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nat Genet.* 1997 Jul;16(3):265-9. doi: 10.1038/ng0797-265.
- [35] Burghes AH, Beattie CE. Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? *Nat Rev Neurosci.* 2009 Aug;10(8):597-609. doi: 10.1038/nrn2670.
- [36] D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:71.
- [37] Monani UR, De Vivo DC. Neurodegeneration in spinal muscular atrophy: from disease phenotype and animal models to therapeutic strategies and beyond. *Future Neurol.* 2014;9:49-65.
- [38] Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet* 2008;371:2120-33.

- [39] Baioni MT, Ambiel CR. Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. *J Pediatr* 2010;86: 261-70.
- [40] Markowitz JA, Singh P, Darras BT. Spinal muscular atrophy: A clinical and research update. *Pediatr Neurol* 2012;46:1-12.
- [41] Wirth B, Brichta L, Hahnen E. Spinal Muscular Atrophy: From Gene to Therapy. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:121-131.
- [42] Zerres K, Wirth B, Rudnik-Schöneborn S. Spinal muscular atrophy-clinical and genetic correlations. *Neuromusc Disord* 1997;7:202-207.
- [43] Dunaway S, Montes J, Ryan PA et al. Spinal Muscular Atrophy Type III: Trying to Understand Subtle Functional Change Over Time-A Case Report. *J Child Neurol* 2012;27:779-785.
- [44] Wee CD, Kong L, Sumner CJ. The genetics of spinal muscular atrophies. *Cur Opin Neurol*. 2010;23:450-458.
- [45] Lorson CL, Rindt H, Shababi M. Spinal muscular atrophy: mechanisms and therapeutic strategies. *Hum Mol Genet* 2010;19:111-118.
- [46] Nurputra DK, Lai PS, Harahap NI et al. Spinal muscular atrophy: from gene discovery to clinical trials. *Ann Hum Genet* 2013;77:435-63.
- [47] Dian K. Poh San Lai. Spinal Muscular Atrophy: From Gene Discovery to Clinical Trials. *Ann Hum Genet* 2013;77:435-463.
- [48] Brzustowicz LM, Lehner T, Castilla LH et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. *Nature*. 1990 Apr 5;344(6266):540-1. doi: 10.1038/344540a0.

- [49] Gilliam TC, Brzustowicz LM, Castilla LH, et al. Genetic homogeneity between acute and chronic forms of spinal muscular atrophy. *Nature*. 1990 Jun 28;345(6278):823-5. doi: 10.1038/345823a0.
- [50] Melki J, Abdelhak S, Sheth P, Bachelot MF, Burlet P, et al. Gene for chronic proximal spinal muscular atrophies maps to chromosome 5q. *Nature*. 1990 Apr 19;344(6268):767-8. doi: 10.1038/344767a0.
- [51] Francis MJ, Morrison KE, Campbell L, et al. A contig of non-chimaeric YACs containing the spinal muscular atrophy gene in 5q13. *Hum Mol Genet*. 1993 Aug;2(8):1161-7. doi: 10.1093/hmg/2.8.1161.
- [52] Soares VM, Brzustowicz LM, Kleyn PW, et al. Refinement of the spinal muscular atrophy locus to the interval between D5S435 and MAP1B. *Genomics*. 1993 Feb;15(2):365-71. doi: 10.1006/geno.1993.1069.
- [53] Clermont O, Burlet P, Burglen L, et al. Use of genetic and physical mapping to locate the spinal muscular atrophy locus between two new highly polymorphic DNA markers. *Am J Hum Genet* 1994;54:687–94.
- [54] Burghes AH, Ingraham SE, Kóte-Jarai Z, et al. Linkage mapping of the spinal muscular atrophy gene. *Hum Genet*. 1994 Mar;93(3):305-12. doi: 10.1007/BF00212028.
- [55] Kleyn PW, Wang CH, Lien LL, et al. Construction of a yeast artificial chromosome contig spanning the spinal muscular atrophy disease gene region. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:6801–6805. doi: 10.1073/pnas.90.14.6801.
- [56] Carpten JD, DiDonato CJ, Ingraham SE, et al. A YAC contig of the region containing the spinal muscular atrophy gene (SMA): Identification of an unstable region. *Genomics* 1994;24:351–356. doi: 10.1006/geno.1994.1626.

- [57] Melki J, Lefebvre S, Burglen L, et al (1994) De novo and inherited deletions of the 5q13 region in spinal muscular atrophies. *Science* (80- ) 1994;264:1474–1477. doi: 10.1126/science.7910982.
- [58] Burghes AHM, Ingraham SE, McLean M, et al. A multicopy dinucleotide marker that maps close to the spinal muscular atrophy gene. *Genomics* 1994;21:394–402. doi: 10.1006/geno.1994.1282.
- [59] DiDonato CJ, Morgan K, Carpten JD, et al. Association between Ag1-CA alleles and severity of autosomal recessive proximal spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 1994;55:1218–1229.
- [60] Roy N, Mahadevan MS, McLean M, et al. The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy. *Cell* 1995;80:167–178. doi: 10.1016/0092-8674(95)90461-1.
- [61] Thompson TG, Didonato CJ, Simard LR, et al. A novel cDNA detects homozygous microdeletions in greater than 50% of type I spinal muscular atrophy patients. *Nat Genet* 1995;9:56–62. doi: 10.1038/ng0195-56.
- [62] Hahnen E, Forkert R, Marke C, et al. Molecular analysis of candidate genes on chromosome 5q13 in autosomal recessive spinal muscular atrophy: Evidence of homozygous deletions of the SMN gene in unaffected individuals. *Hum Mol Genet* 1995;4:1927–1933.
- [63] Monani UR, Lorson CL, Parsons DW, et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum Mol Genet* 1999;8:1177–1183. doi: 10.1093/hmg/8.7.1177.
- [64] Burghes AHM. When is a deletion not a deletion? When it is converted. *Am J Hum Genet* 1997;61:9–15. doi: 10.1086/513913.

- [65] Le TT, Pham LT, Butchbach MER, et al. SMNDelta7, the major product of the centromeric survival motor neuron (SMN2) gene, extends survival in mice with spinal muscular atrophy and associates with full-length SMN. *Hum Mol Genet* 2005;14:845–57.
- [66] Campbell L, Potter A, Ignatius J, et al (1997) Genomic variation and gene conversion in spinal muscular atrophy: implications for disease process and clinical phenotype. *Am J Hum Genet* 1997;61:40–50.
- [67] Chen KL, Wang YL, Rennert H, et al. Duplications and de novo deletions of the SMNt 171 gene demonstrated by fluorescence-based carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet* 1999;85:463–469.
- [68] Mailman MD, Heinz JW, Papp AC, et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med* 2002;4:20–6. doi: 10.1097/00125817-200201000-00004.
- [69] Alías L, Barceló MJ, Bernal S, et al. Improving detection and genetic counseling in carriers of spinal muscular atrophy with two copies of the SMN1 gene. *Clin Genet* 2014;85:470–475. doi: 10.1111/cge.12222.
- [70] Luo M, Liu L, Peter I, et al. An Ashkenazi Jewish SMN1 haplotype specific to duplication alleles improves pan-ethnic carrier screening for spinal muscular atrophy. *Genet Med* 2014;16:149–156. doi: 10.1038/gim.2013.84.
- [71] Wirth B, et al. Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotypephenotype correlation, and implications for genetic counseling. *Am J Hum Gen* 1999;64:1340–56.

- [72] Vitali T, Sossi V, Tiziano FD, et al. Detection of the survival motor neuron (SMN) genes by FISH: further evidence for a role for SMN2 in the modulation of disease severity in SMA patients. *Hum Mol Genet* 1999;13:2525–2532.
- [73] Schrank B, Götz R, Gunnensen JM, et al. Inactivation of the survival motor neuron gene, a candidate gene for human spinal muscular atrophy, leads to massive cell death in early mouse embryos. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:9920–5.
- [74] Feldkötter M, et al. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2002;70:358–68. doi: 10.1086/338627.
- [75] Jedrzejowska M, et al. Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease. *Acta Biochim Pol* 2009;56:103–108. doi: 20091732 [pii].
- [76] Calucho M, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord* 2018;28:208–215. doi: 10.1016/j.nmd.2018.01.003.
- [77] Oprea GE, Kröber S, McWhorter ML, et al. Plastin 3 is a protective modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Science* 2008;320:524–7. doi: 10.1126/science.1155085.
- [78] Hosseinibarkooie S, et al. The Power of Human Protective Modifiers: PLS3 and CORO1C Unravel Impaired Endocytosis in Spinal Muscular Atrophy and Rescue SMA Phenotype. *Am J Hum Genet* 2016;99:647–665. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.07.014.

- [79] Riessland M, et al. Neurocalcin Delta Suppression Protects against Spinal Muscular Atrophy in Humans and across Species by Restoring Impaired Endocytosis. *Am J Hum Genet* 2017;100:297–315. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.01.005.
- [80] Prior TW, Krainer AR, Hua Y, et al. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the SMN2 gene. *Am J Hum Genet* 2009;85:408–13. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.08.002.
- [81] Wu X, Wang S-H, Sun J, et al. A-44G transition in SMN2 intron 6 protects patients with spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2017;26:2768–2780. doi: 10.1093/hmg/ddx166.
- [82] Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of 472400 specimens. *Eur J Hum Genet* 2012;20:27–32. doi: 10.1038/ejhg.2011.134.
- [83] Pearn JH. Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. *J Med Genet* 1978;15:409–413. doi: 10.1136/jmg.15.6.409.
- [84] Lorson CL, Strasswimmer J, Yao JM, et al. SMN oligomerization defect correlates with 187 spinal muscular atrophy severity. *Nat Genet* 1998;19:63–66. doi: 10.1038/ng0598-63.
- [85] Bühler D, Raker V, Lührmann R, Fischer U. Essential role for the tudor domain of SMN in spliceosomal U snRNP assembly: Implications for spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 1999;8:2351–2357. doi: 10.1093/hmg/8.13.2351.
- [86] Shpargel KB, Matera AG. Gemin proteins are required for efficient assembly of Sm-class ribonucleoproteins. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:17372–17377. doi: 10.1073/pnas.0508947102.

- [87] Monani UR, et al. A transgene carrying an A2G missense mutation in the SMN gene modulates phenotypic severity in mice with severe (type I) spinal muscular atrophy. *J Cell Biol* 2003;160:41–52. doi: 10.1083/jcb.200208079.
- [88] Workman E, Saieva L, Carrel TL, et al. A SMN missense mutation complements SMN2 restoring snRNPs and rescuing SMA mice. *Hum Mol Genet* 2009;18:2215–29. doi: 10.1093/hmg/ddp157.
- [89] Iyer CC, Corlett KM, Massoni-Laporte A, et al. Mild SMN missense alleles are only functional in the presence of SMN2 in mammals. *Hum Mol Genet* 2018;00:1–13. doi: 10.1093/hmg/ddy251.
- [90] Deymeer F, Serdaroglu P. Natural history of SMA IIIb. Muscle strength decreases in a predictable sequence and magnitude. *Neurology* 2008;71(9):644-649.
- [91] Khirani S<sup>1</sup>, Colella M, Caldarelli V et al. Longitudinal course of lung function and respiratory muscle strength in spinal muscular atrophy type 2 and 3. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17:552-60.
- [92] Manna MM<sup>1</sup>, Kalra M, Wong B, Cohen AP, Amin RS. Survival probabilities of patients with childhood spinal muscle atrophy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009;10:85-9.
- [93] Mercuri E, Messina S, Battini R et al. Reliability of the Hammersmith functional motor scale for spinal muscular atrophy in a multicentric study. *Neuromuscul Disord*. 2006;16(2):93-8.
- [94] Main M, et al. The Hammersmith Functional Motor Scale for Children with Spinal Muscular Atrophy: a Scale to Test Ability and Monitor Progress in Children with Limited Ambulation. *Eur J Paediatr Neurol* 2003;7:155-159.

- [95] Rochette CF, Gilbert N, Simard LR. SMN gene duplication and the emergence of the 196 SMN2 gene occurred in distinct hominids: SMN2 is unique to Homo sapiens. *Hum Genet* 2001;108:255–266. doi: 10.1007/s004390100473.
- [96] Charroux B, Pellizzoni L, Perkinson RA, et al. Gemin3: A novel DEAD box protein that interacts with SMN, the spinal muscular atrophy gene product, and is a component of gems. *J Cell Biol* 1999;147:1181–1193. doi: 10.1083/jcb.147.6.1181.
- [97] Charroux B, Pellizzoni L, Perkinson RA, et al. Gemin4: A novel component of the SMN complex that is found in both gems and nucleoli. *J Cell Biol* 2000;148:1177–1186. doi: 10.1083/jcb.148.6.1177.
- [98] Baccon J, Pellizzoni L, Rappsilber J, et al. Identification and characterization of Gemin7, a novel component of the survival of motor neuron complex. *J Biol Chem* 2002;277:31957–31962. doi: 10.1074/jbc.M203478200.
- [99] Gubitza AK, Mourelatos Z, Abel L, et al. Gemin5, a novel WD repeat protein component of the SMN complex that binds Sm proteins. *J Biol Chem* 2002;277:5631–5636. doi: 10.1074/jbc.M109448200.
- [100] Pellizzoni L, Baccon J, Rappsilber J, et al. Purification of native survival of motor neurons complexes and identification of Gemin6 as a novel component. *J Biol Chem* 2002;277:7540–7545. doi: 10.1074/jbc.M110141200.
- [101] Carissimi C, Baccon J, Straccia M, et al. Unrip is a component of SMN complexes active in snRNP assembly. *FEBS Lett* 2005;579:2348–2354. doi: 10.1016/j.febslet.2005.03.034.
- [102] Carissimi C, Saieva L, Baccon J, et al. Gemin8 is a novel component of the survival motor neuron complex and functions in small nuclear

ribonucleoprotein assembly. *J Biol Chem* 2006;281:8126–8134. doi: 10.1074/jbc.M512243200.

[103] Pellizzoni L. Chaperoning ribonucleoprotein biogenesis in health and disease. *EMBO Rep* 2007;8:340–345. doi: 10.1038/sj.embor.7400941.

[104] Rodriguez-Muela, N, et al. Single-Cell Analysis of SMN Reveals Its Broader Role in Neuromuscular Disease. *Cell Rep*. 2017;18:1484–1498.

[105] Onodera O, et al. Minor splicing pathway is not minor any more: Implications for the pathogenesis of motor neuron diseases. *Neuropathology* 2014;34:99–107.

[106] Highley JR, et al. Loss of nuclear TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) causes altered expression of splicing machinery and widespread dysregulation of RNA splicing in motor neurones. *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. 2014;40:670–685.

[107] Zhang Z, et al. Dysregulation of synaptogenesis genes antecedes motor neuron pathology in spinal muscular atrophy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2013;110:19348–53.

[108] Acsadi, G. et al. Mitochondrial Dysfunction in a Neural Cell Model of Spinal Muscular Atrophy. 2009;67 doi:10.1002/jnr.22106.

[109] Zhang HL, et al. Active transport of the survival motor neuron protein and the role of exon-7 195 in cytoplasmic localization. *J. Neurosci*. 2003;23:6627–37.

[110] Fallini C et al. The Survival of Motor Neuron (SMN) Protein Interacts with the mRNA-Binding Protein HuD and Regulates Localization of Poly(A) mRNA in Primary Motor Neuron Axons. *J. Neurosci*. 2011;31:3914–3925.

- [111] Carrel TL, et al. Survival motor neuron function in motor axons is independent of functions required for small nuclear ribonucleoprotein biogenesis. *J. Neurosci.* 2006;26:11014–22.
- [112] Zhang H, et al. Multiprotein Complexes of the Survival of Motor Neuron Protein SMN with Gemins Traffic to Neuronal Processes and Growth Cones of Motor Neurons. *J. Neurosci.* 2006;26:8622–8632.
- [113] Dombert B, Sivadasan R, Simon CM, Jablonka S, Sendtner M. Presynaptic Localization of Smn and hnRNP R in Axon Terminals of Embryonic and Postnatal Mouse Motoneurons. *PLoS One* 2014;9:e110846.
- [114] Akten B, et al. Interaction of survival of motor neuron (SMN) and HuD proteins with mRNA cpg15 rescues motor neuron axonal deficits. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2011;108:10337–10342.
- [115] Rossoll W, et al. Specific interaction of Smn, the spinal muscular atrophy determining gene product, with hnRNP-R and gry-rbp/hnRNP-Q: a role for Smn in RNA processing in motor axons? *Hum. Mol. Genet.* 2002;11:93–105.
- [116] Saal L, Briese M, Kneitz S, Glinka M, Sendtner M. Subcellular transcriptome alterations in a cell culture model of spinal muscular atrophy point to widespread defects in axonal growth and presynaptic differentiation. 2014;20.
- [117] Rage F, et al. Genome-wide identification of mRNAs associated with the protein SMN whose depletion decreases their axonal localization. *RNA* 2013;19:1755–1766.
- [118] Fallini C, Donlin-Asp PG, Rouanet JP, Bassell GJ, Rossoll W. Deficiency of the Survival of Motor Neuron Protein Impairs mRNA Localization and Local Translation in the Growth Cone of Motor Neurons. *J. Neurosci.* 2016;36:3811–3820.

- [119] Kapitein LC, Hoogenraad CC. Building the Neuronal Microtubule Cytoskeleton. *Neuron* 2015;87:492–506.
- [120] Xiao Q, Hu X, Wei Z, Tam KY. Cytoskeleton Molecular Motors: Structures and Their Functions in Neuron. *Int. J. Biol. Sci.* 2016;12:1083–92.
- [121] Martínez-Hernández R, et al. The developmental pattern of myotubes in spinal muscular atrophy indicates prenatal delay of muscle maturation. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009 May;68(5):474-81.
- [122] Martínez-Hernández R, Bernal S, Alias L, Tizzano EF. Abnormalities in early markers of muscle involvement support a delay in myogenesis in spinal muscular atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014 Jun;73(6):559-67.
- [123] Boyer JG, Deguise MO, Murray LM, et al. Myogenic program dysregulation is contributory to disease pathogenesis in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2014 Aug 15;23(16):4249-59.
- [124] Rajendra TK, Gonsalvez GB, Walker MP, Shpargel KB, Salz HK, Matera AG. A *Drosophila melanogaster* model of spinal muscular atrophy reveals a function for SMN in striated muscle. *J Cell Biol.* 2007 Mar 12;176(6):831-41.
- [125] Shafey D, Côté PD, Kothary R. Hypomorphic Smn knockdown C2C12 myoblasts reveal intrinsic defects in myoblast fusion and myotube morphology. *Exp Cell Res.* 2005 Nov 15;311(1):49-61.
- [126] Ripolone M, et al. Impaired Muscle Mitochondrial Biogenesis and Myogenesis in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol.* 2015 Jun;72(6):666-75.
- [127] Romanello V, et al. Mitochondrial fission and remodelling contributes to muscle atrophy. *EMBO J.* 2010 May 19;29(10):1774-85.

- [128] Wadman RI, et al. Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4. *Eur J Neurol*. 2018 Mar;25(3):512-518.
- [129] Hua Y, Sahashi K, Rigo F, Hung G, Horev G, Bennett CF, Krainer AR. Peripheral SMN restoration is essential for long-term rescue of a severe spinal muscular atrophy mouse model. *Nature*. 2011 Oct 5;478(7367):123-6.
- [130] Bowerman M, Beauvais A, Anderson CL, Kothary R. Rho-kinase inactivation prolongs survival of an intermediate SMA mouse model. *Hum Mol Genet*. 2010 Apr 15;19(8):1468-78.
- [131] Bowerman M, Murray LM, Boyer JG, Anderson CL, Kothary R. Fasudil improves survival and promotes skeletal muscle development in a mouse model of spinal muscular atrophy. *BMC Med*. 2012 Mar 7;10:24.
- [132] Bürglen L, Spiegel R, Ignatius J, Cobben JM, Landrieu P, Lefebvre S, Munnich A, Melki J. SMN gene deletion in variant of infantile spinal muscular atrophy. *Lancet*. 1995 Jul 29;346(8970):316-7.
- [133] Møller P, Moe N, Saugstad OD, Skullerud K, Velken M, Berg K, Nitter-Hauge S, Børresen AL. Spinal muscular atrophy type I combined with atrial septal defect in three sibs. *Clin Genet*. 1990 Aug;38(2):81-3.
- [134] Vaidla E, Talvik I, Kulla A, Sibul H, Maasalu K, Metsvaht T, Piirsoo A, Talvik T. Neonatal spinal muscular atrophy type 1 with bone fractures and heart defect. *J Child Neurol*. 2007 Jan;22(1):67-70.
- [135] Rudnik-Schöneborn S, et al. Congenital heart disease is a feature of severe infantile spinal muscular atrophy. *J Med Genet*. 2008 Oct;45(10):635-8.

- [136] El-Matary W, Kotagiri S, Cameron D, Peart I. Spinal muscle atrophy type 1 (Werdnig-Hoffman disease) with complex cardiac malformation. *Eur J Pediatr*. 2004;163:331–2.
- [137] Cook AL, Curzon CL, Milazzo AS. An infant with hypoplastic left heart syndrome and spinal muscular atrophy. *Cardiol Young*. 2006 Feb;16(1):78-80.
- [138] Menke LA, et al. Congenital heart defects in spinal muscular atrophy type I: a clinical report of two siblings and a review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2008 Mar 15;146A(6):740-4.
- [139] Falsaperla R, Vitaliti G, Collotta AD, Fiorillo C, Pulvirenti A, Alaimo S, Romano C, Ruggieri M. Electrocardiographic Evaluation in Patients With Spinal Muscular Atrophy: A Case-Control Study. *J Child Neurol*. 2018 Jun;33(7):487-492.
- [140] Roos M, Sarkozy A, Chierchia GB, De Wilde P, Schmedding E, Brugada P. Malignant ventricular arrhythmia in a case of adult onset of spinal muscular atrophy (Kugelberg-Welander disease). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Mar;20(3):342-4.
- [141] Ceroni M, Grandi A, Poloni M, Venco A. Association of cardiomyopathy with Kugelberg-Welander disease. *Ital J Neurol Sci*. 1982 Jul;3(2):143-7.
- [142] Tanaka H, Uemura N, Toyama Y, Kudo A, Ohkatsu Y. Cardiac involvement in the Kugelbert-Welander syndrome. *Am J Cardiol*. 1976 Oct;38(4):528-32.
- [143] Rudnik-Schöneborn S, et al. Digital necroses and vascular thrombosis in severe spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2010;42:144–147.
- [144] Bowerman M, et al. Glucose metabolism and pancreatic defects in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2012 Aug;72(2):256-68.

- [145] Lamarca NH, et al. Diabetic Ketoacidosis in an Adult Patient With Spinal Muscular Atrophy Type II: Further Evidence of Extraneural Pathology Due to Survival Motor Neuron 1 Mutation? *J Child Neurol*. 2013 Nov;28(11):1517-1520.
- [146] Tein I, Sloane AE, Donner EJ, Lehotay DC, Millington DS, Kelley RI. Fatty acid oxidation abnormalities in childhood-onset spinal muscular atrophy: primary or secondary defect(s)? *Pediatr Neurol*. 1995 Jan;12(1):21-30.
- [147] Crawford TO, Sladky JT, Hurko O, Besner-Johnston A, Kelley RI. Abnormal fatty acid metabolism in childhood spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 1999 Mar;45(3):337-43.
- [148] Bowerman M, et al. Defects in pancreatic development and glucose metabolism in SMN-depleted mice independent of canonical spinal muscular atrophy neuromuscular pathology. *Hum Mol Genet*. 2014 Jul 1;23(13):3432-44.
- [149] Stump CS, Henriksen EJ, Wei Y, Sowers JR. The metabolic syndrome: role of skeletal muscle metabolism. *Ann Med*. 2006;38(6):389-402.
- [150] Frayn KN, Arner P, Yki-Järvinen H. Fatty acid metabolism in adipose tissue, muscle and liver in health and disease. *Essays Biochem*. 2006;42:89-103.
- [151] Kelley RI, Sladky JT. Dicarboxylic aciduria in an infant with spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 1986 Dec;20(6):734-6.
- [152] Szunyogova E, Zhou H, Maxwell GK, Powis RA, Muntoni F, Gillingwater TH, Parson SH. Survival Motor Neuron (SMN) protein is required for normal mouse liver development. *Sci Rep*. 2016 Oct 4;6:34635.
- [153] Coovert DD, Le TT, McAndrew PE, Strasswimmer J, Crawford TO, Mendell JR, Coulson SE, Androphy EJ, Prior TW, Burghes AH. The survival motor

neuron protein in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 1997 Aug;6(8):1205-14.

[154] Sunyach C, et al. Olesoxime delays muscle denervation, astrogliosis, microglial activation and motoneuron death in an ALS mouse model. *Neuropharmacology.* 2012 Jun;62(7):2346-52.

[155] Bordet T, et al. Identification and characterization of cholest-4-en-3-one, oxime (TRO19622), a novel drug candidate for amyotrophic lateral sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007 Aug;322(2):709-20.

[156] Roche Stops Work on Potential SMA Therapy Olesoxime After Disappointing Results in Phase 2 Trial. Available at: <https://smanewstoday.com/2018/06/06/roche-stops-development-ofsma-therapy-olesoxime-after-disappointing-trial-results/>. (2nd February 2022).

[157] Cudkowicz ME, et al. Safety and efficacy of ceftriaxone for amyotrophic lateral sclerosis: a multi-stage, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014 Nov;13(11):1083-1091.

[158] Russman BS, Iannaccone ST, Samaha FJ. A phase 1 trial of riluzole in spinal muscular atrophy. *Arch Neurol.* 2003 Nov;60(11):1601-3.

[159] López-González R, Kunckles P, Velasco I. Transient recovery in a rat model of familial amyotrophic lateral sclerosis after transplantation of motor neurons derived from mouse embryonic stem cells. *Cell Transplant.* 2009;18(10):1171-81.

[160] Rossi SL, et al. Histological and functional benefit following transplantation of motor neuron progenitors to the injured rat spinal cord. *PLoS One.* 2010 Jul 29;5(7):e11852.

- [161] Lu P, Jones LL, Snyder EY, Tuszynski MH. Neural stem cells constitutively secrete neurotrophic factors and promote extensive host axonal growth after spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2003 Jun;181(2):115-29.
- [162] Villanova M, Bach JR. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy outcomes for three patients with spinal muscular atrophy type 1. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015 May;94(5):410-5.
- [163] Carrozzi M, Amaddeo A, Biondi A, Zanus C, Monti F, Alessandro V. Stem cells in severe infantile spinal muscular atrophy (SMA1). *Neuromuscul Disord*. 2012 Nov;22(11):1032-4.
- [164] McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature*. 1997 May 1;387(6628):83-90.
- [165] Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, Hübner C, Riebel T, Kömen W, Braun T, Tobin JF, Lee SJ. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med*. 2004 Jun 24;350(26):2682-8.
- [166] Mariot V, et al. Downregulation of myostatin pathway in neuromuscular diseases may explain challenges of anti-myostatin therapeutic approaches. *Nat Commun*. 2017 Nov 30;8(1):1859.
- [167] Phase 1 Trial of Potential SMA Therapy, SRK-015, Completes 1st Dosing, Scholar Rock Reports. Available at: <https://smanewstoday.com/2018/06/04/scholar-rocks-phase-1-trial-of-smatherapy-srk-015-completes-dosing-first-group/>. (5th February 2022).
- [168] Hwee DT, Kennedy AR, Hartman JJ, et al. The small-molecule fast skeletal troponin activator, CK-2127107, improves exercise tolerance in a rat model of heart failure. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015 Apr;353(1):159-68.

- [169] Andrews JA, Miller TM, Vijayakumar V, Stoltz R, James JK, Meng L, Wolff AA, Malik FI. CK-2127107 amplifies skeletal muscle response to nerve activation in humans. *Muscle Nerve*. 2018 May;57(5):729-734.
- [170] A Study of CK-2127107 in Patients With Spinal Muscular Atrophy - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02644668>. (Accessed: 6th February 2022).
- [171] Hadwen J, MacKenzie D, Shamim F, et al. VPAC2 receptor agonist BAY 55-9837 increases SMN protein levels and moderates disease phenotype in severe spinal muscular atrophy mouse models. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Jan 9;9:4.
- [172] Kolb SJ, et al; NeuroNEXT Clinical Trial Network on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017 Dec;82(6):883-891.
- [173] Finkel RS, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014 Aug 26;83(9):810-7.
- [174] Simic G, et al. Ultrastructural analysis and TUNEL demonstrate motor neuron apoptosis in Werdnig-Hoffmann disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000 May;59(5):398-407.
- [175] Soler-Botija C, Ferrer I, Gich I, Baiget M, Tizzano EF. Neuronal death is enhanced and begins during foetal development in type I spinal muscular atrophy spinal cord. *Brain*. 2002 Jul;125(Pt 7):1624-34.
- [176] Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, Corti S. Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy. *Mol Neurobiol*. 2018 Aug;55(8):6307-6318.

- [177] Chiriboga CA. Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy. *Expert Rev Neurother*. 2017 Oct;17(10):955-962.
- [178] Kraszewski JN, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med*. 2018 Jun;20(6):608-613.
- [179] Calcedo R, Morizono H, et al. Adeno-associated virus antibody profiles in newborns, children, and adolescents. *Clin Vaccine Immunol*. 2011 Sep;18(9):1586-8.
- [180] Hao le T, Duy PQ, Jontes JD, Wolman M, Granato M, Beattie CE. Temporal requirement for SMN in motoneuron development. *Hum Mol Genet*. 2013 Jul 1;22(13):2612-25.
- [181] Iannaccone ST. Spinal muscular atrophy. *Seminars in Neurology* 1998;18(1):19-26.
- [182] Finkel RS, 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.
- [183] 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.
- [184] Feldkotter M, et al. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *American Journal of Human Genetics* 2002;70(2):358-68.

- [185] Gavrilina TO, et al. Neuronal SMN expression corrects spinal muscular atrophy in severe SMA mice while muscle-specific SMN expression has no phenotypic effect. *Human Molecular Genetics* 2008;17(8):1063-75.
- [186] Lorson CL, et al. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999;96(11):6307-11.
- [187] Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, Vivo DC, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016;86(10):890-7.
- [188] Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016;388(10063):3017-26.
- [189] Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine* 2017;377(18):1723-32.
- [190] 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.
- [191] Butchbach ME, et al. Effects of 2,4-diaminoquinazoline derivatives on SMN expression and phenotype in a mouse model for spinal muscular atrophy. *Human Molecular Genetics* 2010;19(3):454-67.
- [192] Gogliotti RG, Cardona H, Singh J, Bail S, Emery C, Kuntz N, et al. The DcpS inhibitor RG3039 improves survival, function and motor unit pathologies in two SMA mouse models. *Human Molecular Genetics* 2013;22(20):4048-101.

- [193] Meerbeke JP, Gibbs RM, Plasterer HL, Miao W, Feng Z, Lin MY, et al. The DcpS inhibitor RG3039 improves motor function in SMA mice. *Human Molecular Genetics* 2013;22(20):4074-83.
- [194] Takeuchi Y, Miyanomae Y, Komatsu H, Oomizono Y, Nishimura A, Okano S, et al. Efficacy of thyrotropin-releasing hormone in the treatment of spinal muscular atrophy. *Journal of Child Neurology* 1994;9(3):287-9.
- [195] Tzeng AC, et al. A study of thyrotropin-releasing hormone for the treatment of spinal muscular atrophy: a preliminary report. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2000;79(5):435-40.
- [196] Merlini L, Solari A, Vita G, Bertini E, Minetti C, Mongini T, et al. Role of gabapentin in spinal muscular atrophy: results of a multicenter, randomized Italian study. *Journal of Child Neurology* 2003;18(8):537-41.
- [197] Miller RG, Moore DH, Dronsky V, Bradley W, Barohn R, Bryan W, et al. A placebo-controlled trial of gabapentin in spinal muscular atrophy. *Journal of the Neurological Sciences* 2001;191(1-2):127-31.
- [198] Mercuri E, Bertini E, Messina S, Pelliccioni M, D'Amico A, Colitto F, et al. Pilot trial of phenylbutyrate in spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders* 2004;14(2):130-5.
- [199] Mercuri E, Bertini E, Messina S, Solari A, D'Amico A, Angelozzi C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of phenylbutyrate in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2007;68(1):51-5.
- [200] Wong BL, Hynan LS, Iannaccone ST, AmSMART Group. A randomized, placebo-controlled trial of creatine in children with spinal muscular atrophy. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease* 2007;8(3):101-10.

- [201] Conceicao E, Silva T, Umbertine R, Maria Joaquina D. Analysis of motor skill acquisition among children with type I spinal muscular atrophy submitted to medication with valproic acid. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2010;11(Suppl 1):63-71.
- [202] Kissel JT, Elsheikh B, King WM, et al. SMA valiant trial: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial of valproic acid in ambulatory adults with spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve* 2014;49(2):187-92.
- [203] Kissel JT, Scott CB, Reyna SP, Crawford TO, Simard LR, Krosschell KJ, et al. SMA CARNIVAL trial part II: a prospective, single-armed trial of L-carnitine and valproic acid in ambulatory children with spinal muscular atrophy. *PloS One* 2011;6(7):e21296.
- [204] Saito T, Nurputra DK, Harahap NI, Harahap IS, Yamamoto H, Muneshige E, et al. A study of valproic acid for patients with spinal muscular atrophy. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2014;3:49-57.
- [205] Swoboda KJ, Scott CB, Reyna SP, Prior TW, LaSalle B, Sorenson SL, et al. Phase II open label study of valproic acid in spinal muscular atrophy. *PloS One* 2009;4(5):e5268.
- [206] Chang JG, Tsai FJ, Wang WY, Jong YJ. Treatment of spinal muscular atrophy by hydroxyurea. *American Journal of Human Genetics* 2002;71(4):2402.
- [207] Chen TH, Chang JG, Yang YH, Mai HH, Liang WC, Wu YC, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of hydroxyurea in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2010;75(24):2190-7.
- [208] Liang WC, Yuo CY, Chang JG, Chen YC, Chang YF, Wang HY, et al. The effect of hydroxyurea in spinal muscular atrophy cells and patients. *Journal of the Neurological Sciences* 2008;268(1-2):87-94.

- [209] Kirschner J, Schorling D, Hauschke D, Rensing-Zimmermann C, Wein U, Grieben U, et al. Somatropin treatment of spinal muscular atrophy: a placebo-controlled, double-blind crossover pilot study. *Neuromuscular Disorders* 2014;24(2):134-42.
- [210] Merlini L, Basoglu B, Dohna-Schwake C, Febrer A, Hausmanova-Petrusewicz I, Jedrzejowska M, et al. European spinal muscular atrophy RCT of acetyl-L-carnitine in SMA. *Neuromuscular Disorders* 2007;17:780-1.
- [211] Swoboda KJ, Scott CB, Crawford TO, Simard LR, Reyna SP, Krosschell KJ, et al. SMA CARNI-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. *PloS One* 2010;5(8):e12140.
- [212] Giovannetti AM, Pasanisi MB, Černiauskaitė M, Bussolino C, Leonardi M, Morandi L. Perceived efficacy of salbutamol by persons with spinal muscular atrophy: a mixed methods study. *Muscle & Nerve* 2016;54(5):843-9.
- [213] Khirani S, Dabaj I, Amaddeo A, Olmo Arroyo J, Ropers J, Tirolien S, et al. Effect of salbutamol on respiratory muscle strength in spinal muscular atrophy. *Pediatric Neurology* 2017;73:78-87.
- [214] Kinali M, Mercuri E, Main M, Biasia F, Karatza A, Higgins R, et al. Pilot trial of albuterol in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2002;59(4):609-10.
- [215] Morandi L, et al. Salbutamol tolerability and efficacy in adult type III SMA patients: results of a multicentric, molecular and clinical, double-blind, placebo-controlled study. *Neuromuscular Disorders* 2013;9(10):771.
- [216] Pane M, Staccioli S, Messina S, D'Amico A, Pelliccioni M, Mazzone ES, et al. Daily salbutamol in young patients with SMA type II. *Neuromuscular Disorders* 2008;18(7):536-40.

- [217] Pasanisi MB, Giovannetti AM, Bussolino C, Campanella A, Leonardi M, Morandi L. Perception of efficacy in adult patients affected by spinal muscular atrophy (SMA) treated with salbutamol. *Neuromuscular Disorders* 2014;24:9-10.
- [218] Prufer de Queiroz Campos Araujo A. Long-term open salbutamol trial in spinal muscular atrophy. *Journal of Neurology* 2010;257 (Suppl 1):S101.
- [219] Tan C, Williams AN. Oral salbutamol in 2 wheelchair bound cases of SMA type II. *Archives of Disease in Childhood* 2011;96 Suppl 1:G77(P).
- [220] Abbara C, Estournet B, Lacomblez L, Lelièvre B, Ouslimani A, Lehmann B, et al. Riluzole pharmacokinetics in young patients with spinal muscular atrophy. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2011;71(3):403-10.
- [221] Nascimento OJ, Orsini M, Quintanilha G. Lamotrigine on motor symptoms of spinal muscular atrophies. *Revista de Neurologia* 2010;50(2):127-8.
- [222] NCT02876094. Effect of low-dose celecoxib on SMN2 in patients with spinal muscular atrophy (SMA). [www.clinicaltrials.gov/show/NCT02876094](http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT02876094) (first received 9 August 2016).
- [223] Bertini E, et al. Safety and efficacy of olesoxime in patients with type 2 or non-ambulatory type 3 spinal muscular atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurology* 2017;16(7):513-22.
- [224] Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac L, Kissel JT, et al. Gene therapy for spinal muscular atrophy type 1 shows potential to improve survival and motor functional outcomes. *Molecular Therapy* 2016;24(Suppl 1):S190.
- [225] NCT02122952. Gene transfer clinical trial for spinal muscular atrophy type 1. [clinicaltrials.gov/show/NCT02122952](http://clinicaltrials.gov/show/NCT02122952) (first received 23 April 2014).

- [226] NCT01703988. An open-label safety, tolerability and dose-range finding study of multiple doses of ISIS SMNRx in patients with spinal muscular atrophy (SMNRx - CS2). [clinicaltrials.gov/show/NCT01703988](https://clinicaltrials.gov/show/NCT01703988) (first received 8 October 2012).
- [227] Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, Vivo DC, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016;86(10):890-7.
- [228] 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.
- [229] NCT02052791. An open-label safety and tolerability study of IONIS SMNRx in patients with spinal muscular atrophy who previously participated in IONIS SMNRx-CS2 or IONIS SMNRx-CS10. [www.clinicaltrials.gov/show/NCT02052791](https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT02052791) (first received 30 January 2014).
- [230] NCT03032172. A study of RO7034067 in adult and pediatric participants with spinal muscular atrophy (Jewelfish). [clinicaltrials.gov/show/NCT03032172](https://clinicaltrials.gov/show/NCT03032172) (first received 24 January 2017).
- [231] SUNFISH. A study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of RO7034067 in type 2 and 3 spinal muscular atrophy participants (Sunfish). [clinicaltrials.gov/show/NCT02908685](https://clinicaltrials.gov/show/NCT02908685) (first received 19 September 2016).
- [232] NCT02227823. Safety and efficacy study of pyridostigmine on patients with spinal muscular atrophy type 3. [www.clinicaltrials.gov/show/NCT02227823](https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT02227823) (first received 20 August 2014).

- [233] NCT01645787. Short and long term treatment with 4-AP in ambulatory SMA patients. [clinicaltrials.gov/show/NCT01645787](http://clinicaltrials.gov/show/NCT01645787) (first received 5 July 2012).
- [234] Porensky PN, Burghes AH. Antisense oligonucleotides for the treatment of spinal muscular atrophy. *Human Gene Therapy* 2013;24(5):489-98.
- [235] Bogdanik LP, et al. Systemic, postsymptomatic antisense oligonucleotide rescues motor unit maturation delay in a new mouse model for type II/III spinal muscular atrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2015;112(43):E5863-72.
- [236] Keil JM, Seo J, Howell MD, Hsu WH, Singh RN, DiDonato CJ. A short antisense oligonucleotide ameliorates symptoms of severe mouse models of spinal muscular atrophy. *Molecular Therapy – Nucleic Acids* 2014;3:e174.
- [237] Nizzardo M, Simone C, Salani S, Ruepp MD, Rizzo F, Ruggieri M, et al. Effect of combined systemic and local morpholino treatment on the spinal muscular atrophy  $\Delta 7$  mouse model phenotype. *Clinical Therapeutics* 2014;36(3):340-56.
- [238] Nizzardo M, Simone C, Salani S, Ruepp MD, Rizzo F, Ruggieri M, et al. Effect of combined systemic and local morpholino treatment on the spinal muscular atrophy  $\Delta 7$  mouse model phenotype. *Clinical Therapeutics* 2014;36(3):340-56.
- [239] Osman EY, Miller MR, Robbins KL, Lombardi AM, Atkinson AK, Brehm AJ, et al. Morpholino antisense oligonucleotides targeting intronic repressor Element1 improve phenotype in SMA mouse models. *Human Molecular Genetics* 2014;23(18):4832-45.
- [240] Shababi M, Lorson CL. Optimization of SMN trans-splicing through the analysis of SMN introns. *Journal Molecular Neuroscience* 2012;46(3):459-69.
- [241] Staropoli JF, Li H, Chun SJ, Allaire N, Cullen P, Thai A, et al. Rescue of gene-expression changes in an induced mouse model of spinal muscular atrophy by

an antisense oligonucleotide that promotes inclusion of SMN2 exon 7. *Genomics* 2015;105(4):220-8.

[242] Zhou H, Janghra N, Mitrpant C, Dickinson RL, Anthony K, Price L, et al. A novel morpholino oligomer targeting ISS-N1 improves rescue of severe spinal muscular atrophy transgenic mice. *Human Gene Therapies* 2013;24(3):331-42.

[243] Zhou H, et al. Repeated low doses of morpholino antisense oligomer: an intermediate mouse model of spinal muscular atrophy to explore the window of therapeutic response. *Human Molecular Genetics* 2015;24(22):6265-77.

[244] Hua Y, Sahashi K, Hung G, Rigo F, Passini MA, Bennett CF, et al. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. *Genes & Development* 2010;24(15):1634-44.

[245] Hua Y, Sahashi K, Rigo F, Hung G, Horev G, Bennett CF, et al. Peripheral SMN restoration is essential for long-term rescue of a severe SMA mouse model. *Nature* 2011;478(7367):123-6.

[246] Passini MA, Bu J, Richards AM, Kinnecom C, Sardi SP, Stanek LM, et al. Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe spinal muscular atrophy. *Science Translational Medicine* 2011;3(72):72ra18.

[247] Bigini P, Larini S, Pasquali C, Muzio V, Mennini T. Acetyl-L-carnitine shows neuroprotective and neurotrophic activity in primary culture of rat embryo motoneurons. *Neuroscience Letters* 2002;329(3):334-8.

[248] Bresolin N, Freddo L, Tegazzin V, Bet L, Armani M, Angelini C. Carnitine and acyltransferase in experimental neurogenic atrophies: changes with treatment. *Journal of Neurology* 1984;231(4):170-5.

- [249] Farooq F, Abadía-Molina F, MacKenzie D, Hadwen J, Shamim F, O'Reilly S, et al. Celecoxib increases SMN and survival in a severe spinal muscular atrophy mouse model via p38 pathway activation. *Human Molecular Genetics* 2013;22(17):3415-24.
- [250] Bezzi P, Carmignoto G, Pasti L, Vesce S, Rossi D, Rizzini BL, et al. Prostaglandins stimulate calcium-dependent glutamate release in astrocytes. *Nature* 1998;391(6664):281-5.
- [251] Bryson HM, Fulton B, Benfield P. Riluzole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in amyotrophic lateral sclerosis. *Drugs* 1996;52(4):549-63.
- [252] Bessman SP, Geiger PJ. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science* 1981;211(4481):448-52.
- [253] Ellis AC, Rosenfeld J. The role of creatine in the management of amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative disorders. *CNS Drugs* 2004;18(14):967-80.
- [254] Tarnopolsky M, Martin J. Creatine monohydrate increases strength in patients with neuromuscular disease. *Neurology* 1999;52(4):854-7.
- [255] Greensmith L, Vrbova G. Possible strategies for treatment of SMA patients: a neurobiologist's view. *Neuromuscular Disorders* 1995;5(5):359-69.
- [256] Taylor CP, Gee NS, Su TZ, Kocsis JD, Welty DF, Brown JP, et al. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Research* 1998;29(3):233-49.
- [257] Darras BT, Kang PB. Clinical trials in spinal muscular atrophy. *Current Opinion in Pediatrics* 2007;19(6):675-9.

- [258] Kernochan LE, Russo ML, Woodling NS, Huynh TN, Avila AM, Fischbeck KH, et al. The role of histone acetylation in SMN gene expression. *Human Molecular Genetics* 2005;14(9):1171-82.
- [259] Wirth B, Brichta L, Hahnen E. Spinal muscular atrophy and therapeutic prospects. *Progress in Molecular and Subcellular Biology* 2006;44:109-32.
- [260] Grzeschik SM, Ganta M, Prior TW, Heavlin WD, Wang CH. Hydroxyurea enhances SMN2 gene expression in spinal muscular atrophy cells. *Annals of Neurology* 2005;58(2):194-202.
- [261] Liang WC, Yuo CY, Chang JG, Chen YC, Chang YF, Wang HY, et al. The effect of hydroxyurea in spinal muscular atrophy cells and patients. *Journal of the Neurological Sciences* 2008;268(1-2):87-94.
- [262] Casanovas A, Ribera J, Hukkanen M, Riveros-Moreno V, Esquerda JE. Prevention by lamotrigine, MK-801 and N omega-nitro-l-arginine methyl ester of motoneuron cell death after neonatal axotomy. *Neuroscience* 1996;71:313-25.
- [263] NCT01302600. Safety and efficacy of olesoxime (TRO19622) in 3-25 years SMA patients. [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01302600](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01302600) (first received 24 February 2011).
- [264] Bordet T, et al. Identification and characterization of cholest-4-en-3-one, oxime (TRO19622), a novel drug candidate for amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2007;322(2):709-20.
- [265] Bordet T, Berna P, Abitbol J-L, Pruss RM. Olesoxime (TRO19622): a novel mitochondrial-targeted neuroprotective compound. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010;3(2):345-68.

- [266] Wehl CC, Connolly AM, Pestronk A. Valproate may improve strength and function in patients with type III/IV spinal muscle atrophy. *Neurology* 2006;67(3):500-1.
- [267] Kim JE, Kim DS, Kwak SE, Choi HC, Song HK, Choi SY, et al. Anti-glutamatergic effect of riluzole: comparison with valproic acid. *Neuroscience* 2007;147(1):136-45.
- [268] Piepers S, et al. Quantification of SMN protein in leucocytes from spinal muscular atrophy patients: effects of treatment with valproic acid. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2011;82(8):850-2.
- [269] Caruso JF, Signorile JF, Perry AC, Leblanc B, Williams R, Clark M, et al. The effects of albuterol and isokinetic exercise on the quadriceps muscle group. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1995;27(11):1471-6.
- [270] Kindermann W. Do inhaled beta(2)-agonists have an ergogenic potential in non-asthmatic competitive athletes?. *Sports Medicine* 2007;37(2):95-102.
- [271] Mack SG, Cook DJ, Dhurjati P, Butchbach ME. Systems biology investigation of cAMP modulation to increase SMN levels for the treatment of spinal muscular atrophy. *PloS One* 2014;16(9):e115473.
- [272] Martineau L, Horan MA, Rothwell NJ, Little RA. Salbutamol, a beta 2-adrenoceptor agonist, increases skeletal muscle strength in young men. *Clinical Science (London)* 1992;83(5):615-21.
- [273] Burke G, Hiscock A, Klein A, Nix EH, Main M, Manzur AY, et al. Salbutamol benefits children with congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutations. *Neuromuscular Disorders* 2013;23(2):170-5.

- [274] Liewluck T, Selcen D, Engel AG. Beneficial effects of albuterol in congenital endplate acetylcholinesterase deficiency and Dok-7 myasthenia. *Muscle & Nerve* 2011;44(5):789-94.
- [275] Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CS, Filla L, Miranda AP, Pinheiro JM, et al. Salbutamol therapy in congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutation. *Journal of the Neurological Sciences* 2013;331:155-7.
- [276] Rodríguez Cruz PM, Palace J, Ramjattan H, Jayawant S, Robb SA, Beeson D. Salbutamol and ephedrine in the treatment of severe AChR deficiency syndromes. *Neurology* 2015;85:1043-7.
- [277] Braun S, Croizat B, Lagrange MC, Warter JM, Poindron P. Constitutive muscular abnormalities in culture in spinal muscular atrophy. *Lancet* 1995;345(8951):694-5.
- [278] Kariya S, et al. Reduced SMN protein impairs maturation of the neuromuscular junctions in mouse models of spinal muscular atrophy. *Human Molecular Genetics* 2008;17(16):2552-69.
- [279] Kong L, Wang X, Choe DW, Polley M, Burnett BG, Bosch-Marcé M, et al. Impaired synaptic vesicle release and immaturity of neuromuscular junctions in spinal muscular atrophy mice. *Journal of Neuroscience* 2009;29(3):842-51.
- [280] Murray LM, et al. Selective vulnerability of motor neurons and dissociation of pre- and post-synaptic pathology at the neuromuscular junction in mouse models of spinal muscular atrophy. *Human Molecular Genetics* 2008;17(7):949-62.
- [281] Wadman RI, Vrancken AF, Berg LH, Pol WL. Dysfunction of the neuromuscular junction in spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology* 2012;79(20):2050-5.

- [282] Angelozzi C, Borgo F, Tiziano FD, Martella A, Neri G, Brahe C. Salbutamol increases SMN mRNA and protein levels in spinal muscular atrophy cells. *Journal of Medical Genetics* 2008;45(1):29-31.
- [283] Tiziano FD, et al. Salbutamol increases survival motor neuron (SMN) transcript levels in leucocytes of spinal muscular atrophy (SMA) patients: relevance for clinical trial design. *Journal of Medical Genetics* 2010;47(12):856-8.
- [284] Farooq FT, Holcik M, MacKenzie A. Spinal muscular atrophy: classification, diagnosis, background, molecular mechanism and development of therapeutics, In: Uday Kishare (ed). *Neurodegenerative Disease*: Intech, 2013.
- [285] McAndrew PE, Parsons DW, Simard LR, Rochette C, Ray PN, Mendell JR, et al. Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMNT and SMNC gene copy number. *Am J Hum Genet* 1997;60:1411-22.
- [286] <https://smabenimleyuru.org.tr/sma-nedir/> Erişim tarihi:19.04.2022.
- [287] Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet* 2004;12(12):1015–1023. doi:10.1038/sj.ejhg.5201288.
- [288] Wilson RB, Ogino S. Carrier frequency of spinal muscular atrophy. *Lancet* 2008;372(9649):1542. doi:10.1016/s0140-6736(08)61645-1.
- [289] Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, et al. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland—more frequent than predicted? *Neuroepidemiology* 2010;34(3):152–157. doi:10.1159/000275492.
- [290] Wirth B, et al. De novo rearrangements found in 2% of index patients with spinal muscular atrophy: mutational mechanisms, parental origin, mutation

- rate, and implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet* 1997;61(5):1102–1111. doi:10.1086/301608.
- [291] Wirth B, 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. *Am J Hum Genet* 1999;64(5):134.
- [292] Mailman MD, et al. Hybrids monosomal for human chromosome 5 reveal the presence of a spinal muscular atrophy (SMA) carrier with two SMN1 copies on one chromosome. *Hum Genet* 2001;108(2):109–115. doi:10.1007/s004390000446.
- [293] MacDonald WK, Hamilton D, Kuhle S. SMA carrier testing: a meta-analysis of differences in test performance by ethnic group. *Prenat Diagn* 2014;34(12):1219–1226. doi:10.1002/pd.4459.
- [294] Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(7):1608–1616. doi:10.1002/ajmg.a.33474.
- [295] Jedrzejowska M, Borkowska J, Zimowski J, et al. Unaffected patients with a homozygous absence of the SMN1 gene. *Eur J Hum Genet* 2008;16(8):930–934. doi:10.1038/ejhg.2008.41.
- [296] Prior TW, Swoboda KJ, Scott HD, Hejmanowski AQ. Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. *Am J Med Genet A* 2004;130A(3):307–310. doi:10.1002/ajmg.a.30251.
- [297] Jones C, Cook S, Hobby K, Jarecki J. SMA subtype concordance in siblings: findings from the cure SMA cohort. *Neuromuscul Disord* 2016;26:S103.

- [298] 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;10:943-54.
- [299] Farrar MA, Kiernan MC. The genetics of spinal muscular atrophy: progress and challenges. *Neurotherapeutics* 2015;12:290-302.
- [300] Mercuri E, Pera MC, Scoto M, Finkel R, Muntoni F. Spinal muscular atrophy - insights and challenges in the treatment era. *Nat Rev Neurol* 2020;16:706-15.
- [301] Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Pediatr Neurol.* 2015;53:293–300.
- [302] Bach JR. Medical considerations of long-term survival of Werdnig-Hoffmann disease. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007;86:349–55.
- [303] Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al.. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014;83:810–7.
- [304] Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol.* 2017;82:883–91.
- [305] Mercuri E, Finkel R, Montes J, et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord.* 2016;26:126–31.
- [306] Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, et al. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci.* 1997;146:67–72.

- [307] Montes J, McDermott MP, Mirek E, et al. Ambulatory function in spinal muscular atrophy: age-related patterns of progression. *PLoS One*. 2018;13:e0199657.
- [308] Wadman RI, Stam M, Gijzen M, et al. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:365–7.
- [309] Brahe C, Servidei S, Zappata S, Ricci E, Tonali P, Neri G. Genetic homogeneity between childhood-onset and adult-onset autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Lancet*. 1995;346:741–2.
- [310] Clermont O, Burlet P, Lefebvre S, Bürglen L, Munnich A, Melki J. SMN gene deletions in adult-onset spinal muscular atrophy. *Lancet*. 1995;346:1712–3.
- [311] Melki J, Sheth P, Abdelhak S, et al. Mapping of acute (type I) spinal muscular atrophy to chromosome 5q12- q14. *Lancet* 1990; 336:271-273.
- [312] Dayangaç D, Erdem Yurter H. RNA “splicing” hataları sonucu ortaya çıkan kalıtsal hastalıklar. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005; 36:9-12.
- [313] Cartegni L, Krainer AR. Disruption of an SF2/ASFdependent exonic splicing enhancer in SMN2 causes spinal muscular atrophy in the absence of SMN1. *Nat Genet* 2002;30:377-384.
- [314] Talbot K. Progressive Spinal Muscular Atrophy. *J Inher Metab Dis* 1999;22: 545-554.
- [315] Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin* 2015;33:831-46.
- [316] Gennarelli M, Lucarelli M, Capon F, Pizzuti A, Merlini L, Angelini C, et al. Survival motor neuron gene transcript analysis in muscles from spinal muscular atrophy patients. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;213:342-8.

- [317] Lefebvre S, Burlet P, Liu Q, Bertrand S, Clermont O, Munnich A, et al. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nat Genet* 1997;16:265-9.
- [318] Prior TW, Swoboda KJ, Scott HD, Hejmanowski AQ. Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. *Am J Med Genet A* 2004;130:307-10.
- [319] Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):124. doi: 10.1186/s13023-017-0671-8.
- [320] Campbell L, Daniels RJ, Dubowitz V, Davies KE. Maternal mosaicism for a second mutational event in a type I spinal muscular atrophy family. *Am J Hum Genet*. 1998;63:37-44.
- [321] Heul AMB, Cuppen I, Wadman RI, Asselman F, Schoenmakers MAGC, van de Woude DR, et al. Feeding and swallowing problems in infants with spinal muscular atrophy type 1: an observational study. *J Neuromuscul Dis* 2020;7(3):323-30.
- [322] Wadman RI, van Bruggen HW, Witkamp TD, Sparreboom-Kalaykova SI, Stam M, van den Berg LH, et al. Bulbar muscle MRI changes in patients with SMA with reduced mouth opening and dysphagia. *Neurology* 2014;83(12):1060-66.
- [323] Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* 2015;51:157.
- [324] Zhou Y, Chen J, Gong X, Lu Z, Hua H, Zhu X, et al. Nutrition status survey of type 2 and 3 spinal muscular atrophy in Chinese population. *Nutr Neurosci* 2021;1-7.

- [325] 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.
- [326] Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018;28:103–15.
- [327] Çarman KB, Ceylan N. Spinal Musküler Atrofi (SMA) Klinik Protokolü. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı 2022;13-14.

8 EKLER Ek Şekil 5. Bir vakaya ait pedigrî örneği (S.K.)

