
Sayın Editör

Spinal müsküler atrofi (SMA) motor fonksiyon kaybıyla giden, toplumda görülme insidansı 1:10000 olan kronik bir hastalıktır. SMA otozomal resesif olarak kalıtılan, kromozom 5q'da yer alan SMN1 gen mutasyonuna bağlı bir motor nöron hastalığıdır. SMN1 gen mutasyonu survival motor nöron (SMN) protein ekspresyonunu engeller. SMN2, SMN1 ile bağlantı güçlendirici (splice enhancer) bölgesinde 1 nükleik asit farkı dışında eş olan bir genidir. SMN2, tam uzunlukta SMN protein miktarının sadece %10'unu, SMN1 ise geri kalanını üretir. Son çalışmalarda in vitro olarak Valproat gibi histon deasetilaz inhibitörlerinin SMN2 transkripsiyonunu değiştirerek daha fazla tam uzunlukta SMN proteini ürettiği gösterilmiştir.^{1,2} Conrad C. Weihl ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda tanı konmuş 7 SMA tip III/IV hastasında valproik asit denenmiş, hastaların bir kısmının sübjektif, bir kısmının objektif olarak valproik asitten fayda gördüğü gösterilmiştir.³ Ayrıca, L.-K. Tsai ve arkadaşları, 2007 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, SMA'lı altı hastada valproik asit

denemışler ve hastaların fayda gördüğünü ifade etmişlerdir.⁴

21 yaşında erkek hasta, kliniğimize son iki yıldır ellerde titreme, kuvvet kaybı ve omuzlarda, kolda, ellerinde, kas erimesi nedeniyle başvurdu. Özgeçmişinde ve soy geçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Hastanın nörolojik muayenesinde dilde minimal fasikülasyon, özellikle elde tenar-hipotenar, intrinsik ve kolda brakioradial, deltoid kaslarında olmak üzere atrofi ve kuvvet kaybı vardı ve derin tendon refleksleri canlıydı. Hastanın beyin ve servikal MRI'ında herhangi bir patoloji yoktu. Klinik ve EMG bulgularıyla SMA tip III/IV tanısı konan hastada başlangıç dozu olarak 250 mg, tedricen doz artırılıp 500 mg'a ulaşacak şekilde valproik asit başlandı. Valproat başlamadan önce karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sayımı normaldi. Tedavi süresince hasta yan etki belirtmedi, karaciğer enzim düzeylerinde veya trombosit sayısında değişiklik olmadı. Hasta, takibinde sübjektif olarak daha önce zorlukla yaptığı tıraş olma, düğme ilikleme, yazı yazma, saçlarını tarama gibi ince motor beceri gerektiren hareketleri tedaviden sonra daha

kolaylıkla yapabildiğini, özellikle tremorunda belirgin azalma olduğunu ifade etti.

Beş düzeyli MRC (Medical Research Council) ölçeği kullanılarak yapılan kas gücü muayenesinde, motor güç artışı yaklaşık %10'du. Kilo artışı %11,5 düzeyindeydi. Tedaviye altı aydır devam ediliyor ve bir yıla tamamlanması planlanıyor. SMA tip III/IV'te iyileşmeye neden olan mekanizma net olmamasına rağmen, SMN2 geninin Valproatın farmakolojik etkileriyle çoğalarak SMN protein üretimini artırdığı düşünülüyor.⁵ Bu klinik deneyimiz ve yeni yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, adult tip SMA tanısı konan hastalarda valproik asidin kullanılmasının fayda sağlayacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Summer CJ, Hyun TN, Markowitz JA, et al. Valproic acid increases SMN levels in spinal muscular atrophy patient cells. *Ann Neurol* 2003;54:647-654.
2. Kernochan LE, Russo ML, Woodling NS, et al. The role of histone acetylation in SMN gene expression. *Hum Mol Genet* 2005;14:1171-1182.
3. Conrad C, Wehl, MD, et al. Valproate may improve strength and function in patients with type III/IV spinal muscle atrophy *Neurology* 2006;67:500-501.
4. L.-K. Tsai, C.-C. Yang, W.-L. Hwu, et al. Valproic acid treatment in six patients with spinal muscular atrophy *European Journal of Neurology* 14 (12), e8-e9.
5. Gavrilov DK, Shi X, Das K, et al. Differential SMN2 expression associated with SMA severity. *Nat Genet* 1998;20:230-231.