

Yenidoğan Taraması Nusinersen
Tedavisinin Etkinliğini Nasıl
Değiştirdi? SMA Tip 1'de
Nusinersen Başlama Zamanının
CHOP-INTEND Üzerine Etkisi: 43
Hastalık Tek Merkez Deneyimi

Celil Yılmaz¹ , Osman Kipoğlu¹ , Özgen Hür¹ , Fulya Kürekçi¹

¹ŞANLIURFA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Giriş ve Amaç

- Spinal Muskuler atrofi (SMA) asemptomatik veya erken semptomatik dönemde başlanan tedavinin motor fonksiyonlar üzerinde anlamlı derecede etkisi vardır.
- Türkiye’de SMA yenidoğan taraması Mayıs 2022 tarihinde ulusal tarama programına dahil edilmiştir.
- Tek merkez deneyimimiz (*Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi*) temel alınarak yenidoğan taramasının SMA'da tedaviye başlama zamanı ve erken motor sonuçlar üzerindeki etkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

Çalışma Tasarımı ve Hasta Popülasyonu

- Bu retrospektif, tek merkezli çalışma, SMA yenidoğan tarama programının başlamasından önce ve sonra izlenen SMA hastalarını kapsamaktadır.
- Çalışma için Harran Üniversitesi etik kurulunun 24.13.46 numaralı onayı alındı ve tüm hastaların ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş onam temin edildi.

Çalışma Tasarımı ve Hasta Popülasyonu

Toplam Hasta Sayısı
(n= 56)

SMA Tip2 ~~ve~~ Tip3
Hasta sayısı
(n:9)

SMA Tip 1 Tanılı Hasta Sayısı
(n = 47)

Hariç tutulan SMA Tip 1 tanılı
Hasta Sayısı
(n = 4)

SMA TİP 1 Tanılı ~~Spınraza~~ Tedavisi Alan Hasta Sayısı
(n:43)

Tarama Sonrası Tanı Alan Hasta Sayısı
(n:34)

Tarama Öncesi Tanı Alan Hasta Sayısı
(n:9)

Dışlama kriterleri

- Genetik doğrulaması olmayan olgular
- Motor değerlendirme ölçekleri (CHOP-INTEND veya Hammersmith) eksik olan hastalar
- Takip süresi altı aydan kısa olan olgular ve eşlik eden ciddi konjenital anomalisi veya nörogelişimsel bozukluğu bulunan olgular.

Motor Fonksiyon Değerlendirilmesi

- CHOP-INTEND, ağır hipotoni ve kas güçsüzlüğü bulunan bebeklerde motor kapasiteyi ölçmek üzere geliştirilmiş
- On altı maddeden oluşan ve her maddenin 0–4 puanlandığı, toplam skor aralığı 0–64 olan doğruluğu kanıtlanmış bir ölçektir.
- Klinik olarak anlamlı değişim literatürle uyumlu şekilde CHOP-INTEND skorunda **≥ 4 puan artış** olarak tanımlandık.(ENDEAR çalışması–Finkel ve ark.)

- Tüm hastalar için
- Yaş
- Cinsiyet
- SMN2 kopya sayısı
- İlk doz tedavi günü ve
- Klinik durum kaydedildi

- Tedavi öncesi başlangıç CHOP-INTEND skoru ve beşinci doz öncesi CHOP-INTEND skoru kayıt altına alındı.
- Motor kazanım, bu iki ölçüm arasındaki fark (Δ CHOP-INTEND) olarak hesaplandı.

Tedavi Protokolü

- Kriterleri sağlayan hastalara ulusal tedavi rehberleri doğrultusunda nusinersen tedavisi başlandı.
- Yükleme dozları tamamlandı, beşinci doz öncesi klinik değerlendirmeler gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz

- Sürekli değişkenlerin dağılımı görsel ve analitik yöntemlerle değerlendirildi.
- Normal dağılım göstermeyen veriler medyan (interkuartil aralık, IQR) olarak ifade edildi.
- Tarama öncesi ve tarama sonrası SMA Tip 1 grupları arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi kullanıldı
- Tarama sonrası tanı alan 34 SMA Tip 1 hastalarında eksitus olmayan 25 olgunun ilk doz tedavi günü ile CHOP-INTEND skorları arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.
- Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Yenidoğan Taramasından yakalanan hastalar ile diğer hastaların Karşılaştırılması

Değişken	Tarama Öncesi (n=9)	Tarama Sonrası (n=34)	p-değeri
İlk doz yaşı, gün	195 (IQR) / 176 ± SD	40 (IQR) / 52 ± SD	<0.001
Tedavi öncesi CHOP-INTEND	19 (IQR)	24 (IQR)	0.08
5. doz öncesi CHOP-INTEND	21 (IQR)	58 (IQR)	<0.001
CHOP-INTEND değişimi	+4 (IQR)	+25 (IQR)	0.003
Mortalite, n (%)	4 (44%)	9 (26%)	0.41

Dip Not: IQR (interkuartil aralık; 25.–75. persentiller arası), SD (standart sapma)

Tartışma: Sonuçların Değerlendirilmesi

- Yenidoğan taramamız özellikle yüksek doğum oranına ve kendine özgü sosyodemografik özelliklere sahip bir bölgede yapıldı.
- Yenidoğan taraması SMA'da tanı ve tedaviye başlama zamanını belirgin biçimde erkene çekmektedir.
- Çalışmamız SMA Tip 1 hastalarında erken tedavinin anlamlı motor kazanımlarla ilişkili olduğunu gösteren gerçek yaşam verileri sunmaktadır.

Tartışma

- Literatürde, geç tedavi edilen infantların daha yüksek ventilasyon ihtiyacı ve daha düşük motor kazanım gösterdiği bildirilmiştir.
- Ayrıca hastalığın hızlı progresyon gösterdiği ve motor nöron kaybının çok erken dönemde başladığı da iyi tanımlanmıştır .

Tartışma

- Literatürde presemptomatik veya erken semptomatik dönemde tedavi başlanan SMA Tip 1 hastalarının oturma, baş kontrolü ve hatta bağımsız yürüme gibi normal motor basamaklara ulaşabildiği bildirilmiştir.
- Bizim çalışmamızda da taramadan yakalanan hastalarda erken başlanan tedavi ile hastaların çoğunluğunun asemptomatik veya hafif hipotonik seyretmesi literatürdeki verilerle uyumludur.

Tartışma

- Motor nöron dejenerasyonu başlamadan erken dönemde uygulanan tedavinin hastalardaki normale yakın motor basamaklara ulaşmayı mümkün kıldığı gösterilmiştir.
- Özellikle NURTURE ve SPR1NT çalışmaları, erken dönemde başlanan tedavinin motor gelişim basamaklarına ulaşma açısından belirgin avantaj sağladığını göstermiştir.

Tartışma

- Literatürde tedavinin geç başlanması; daha ağır klinik seyir, artmış yoğun bakım gereksinimi ve sınırlı motor kazanımlar ile ilişkilendirilmiştir.
- Tarama grubu haricindeki diğer hastalarda (n=9, %44 mortalite) tedavi başlangıcının gecikmiş olması literatürle uyumlu olarak daha ağır klinikle seyretmiştir
- Bu durum, SMA Tip 1'in doğal seyrinde geri dönüşümsüz motor nöron kaybının erken dönemde başladığını ve tedavi zamanlamasının prognoz üzerindeki belirleyici rolünü bir kez daha vurgulamaktadır.

Sonuç

- Sonuç olarak, yenidoğan taraması SMA'da erken tanı ve erken tedaviye olanak sağlayarak özellikle SMA Tip 1 hastalarda anlamlı motor kazanımlar elde edilmesini mümkün kılmaktadır.
- Bu hastalar için erken müdahale, uzun dönem fonksiyonel sonuçlar açısından kritik öneme sahiptir.
- Bu bulgular, yenidoğan taramasının SMA yönetiminde vazgeçilmez bir strateji olduğunu desteklemektedir.
- Yüksek doğum oranına sahip bölgemizde elde edilen bu tek merkezli gerçek yaşam verileri, yenidoğan taramasının farklı sosyodemografik koşullarda da benzer klinik fayda sağladığı görüşündeyiz.
- Gelecekte daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak prospektif çalışmalar, yenidoğan taramasının uzun dönem fonksiyonel ve yaşam kalitesi sonuçları üzerindeki etkisini daha net ortaya koyacaktır.