T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ TİP 2-3 (SMA) HASTALARINDA NUSİNERSEN TEDAVİSİNİN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Dr.Şeyma ATAMAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ TİP 2-3 (SMA) HASTALARINDA NUSİNERSEN TEDAVİSİNİN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Dr.Şeyma ATAMAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. Figen GÜNEY

KONYA, 2022

TEŞEKKÜR

Nöroloji uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini benden esirgemeyen, sadece tıp alanında değil toplumsal alandaki tavsiyeleri ile de bana rehberlik eden, uzmanlık tezimi beraber yapmaktan onur ve mutluluk duyduğum çok değerli hocam Prof. Dr. Figen GÜNEY'e

Asistanlık sürecim boyunca manevi desteğini benden esirgemeyen, tez sürecimde yaşamış olduğum duygusal değişimlere rağmen göstermiş olduğu sabır ve hoşgörüsü için Doç. Dr. Hasan Hüseyin KOZAK'a

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübeleri ile yolumu aydınlatan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Orhan DEMİR, Prof. Dr. Muazzez Betigül YÜRÜTEN ÇORBACIOĞLU, Prof. Dr. Bülent Oğuz GENÇ, Prof. Dr. Emine GENÇ, Prof. Dr. Osman Serhat TOKGÖZ, Doç. Dr. Ali Ulvi UCA, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ALTAŞ' a

Uzmanlık tezimde emekleri olan Doç. Dr. Süleyman Barbaros YALÇIN, Doç. Dr. Mehmet UYAR, Dr. Öğr. Üyesi Densel ARAÇ ve fizyoterapist Mustafa ŞİŞMAN'a

Uzmanlık eğitim sürecinde birlikte görev aldığım, hayata dair birçok şey öğrendiğim, birlikte güldüğümüz tüm kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Nöroloji kliniğinde gece gündüz birlikte emek verdiğimiz hemşire, hasta bakım personeli, sekreter, EEG ve EMG teknisyeni ve temizlik personeli olan çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımı değerli ve güzel kılan, yanımda oldukları için huzur ve mutluluk duyduğum, şükür sebebim annem, babam ve ablalarıma,

Hayatımda oldukları için şanslı hissettiğim, desteklerini benden esirgemeyen kayınvalidem ve kayınpederime,

Beraber geçirmeye niyet ettiğimiz ömürde, varlığıyla hayatıma anlam katan, vermiş olduğum en doğru kararım, biricik eşim Sami ATAMAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

KONYA, 2022 ***Dr. Şeyma ATAMAN***

ÖZET

SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ TİP 2-3 (SMA) HASTALARINDA NUSİNERSEN TEDAVİSİNİN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şeyma ATAMAN

KONYA, 2022

Amaç: Nusinersen tedavisi almak için başvuran Spinal Musküler Atrofi (SMA) Tip 2 ve Tip 3 hastaları ile belirli vizitlerde görüşme yapılarak, Nusinersen öncesinde ve ilaç dozları sırasında yaşamış oldukları tecrübeler, ilaç etki ve yan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın sekonder amacı, T.C. Sağlık Bakanlığının Nusinersen tedavisi verilecek olan hastaların takibinde kullanılmasını önerdiği laboratuvar değerlerinin incelenmesi neticesinde, hastalarda oluşabilecek değişikliklerin kayıt altına alınmasıdır.

Yöntem: Çalışmaya dâhil edilen hastalarla yapılan görüşmeler video ile kayıt altına alınmıştır. Hastalara ilaç öncesinde, 4 doz yükleme ve 5. doz idame tedavisi sonrası anket yöntemi ile hazırlanan standardize edilmiş sorular sorularak hasta ve yaşantısı hakkında bilgi edinilmiştir. Medical Research Council, Revised Upper Limb Modüle (RULM), Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE), 6 dakika yürüme testi ile hastaların motor fonksiyon ölçümleri yapılmıştır. Yan etkilerin değerlendirilmesi için kontrollerde rutin olarak bakılan hemogram, biyokimya, idrar analizi, beyin omurilik sıvısı biyokimya analizi, akciğer grafisi, kranial manyetik rezonans görüntüleme ve elektroensefalografi incelemesi yapılmıştır. Elde edilen veriler niteliksel kısımda fenomenolojik yöntemle, nicel kısımda ise Wilcoxon testi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği'ne Nusinersen tedavisi almak için başvuran 11 SMA hastası dâhil edildi.

Hastaların %18,2'si (n=2) SMA Tip 2, %81,8'i (n=9) SMA Tip 3 tanılı, yaş ortalamaları 29,73±9,10 idi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların ortalama tanı alma yaşları 9,09±5,95 idi. Tanı gecikme süresi ortalama 2,35±3,16 yıl olarak bulundu. Hastalık ile ilgili bilgiler çoğunlukla internet ve sosyal medya üzerinden (n=7, %63) sağlanırken, yatağa ve insanlara bağımlı olma hastaların en çok endişe edilen konuydu. (n=5, %45) Yetişkinlik dönemi tecrübelerinde eğitim alırken yaşadıkları sıkıntılar göze çarpmaktaydı. (n=8, %72) Hastalardan çoğu Nusinersen' den "çok beklentilerinin" olmadığını ifade etti. (n=4, %36) Bunu izleyen cevaplar ise "hayatımın daha konforlu olması" ve "enerji vermesi" idi. (n=3, %27) İlaçla ilgili yan etkiler nedeni ile 8 hasta korku taşımadığını ifade etti (n=8, %72). İlaçtan kazanımları konusunda ise en fazla "yürüme fonksiyonunda" iyileşme görülürken (n=8, %72), diğer etkiler kol hareketlerinde iyileşme (n=6,%54), "ayakta durma" (n=5, %45), "postür değişikliği" (n=4, %36), "yatakta dönme" (n=3, %27), "ağırlık kaldırma" (n=3, %27) oldu. Bedensel değişikliklerde en fazla görülen etki "enerji (n=9, %81)" dir. Niceliksel kısımda hastaların son ölçülen hemogram sayımlarında MCV değerleri ilk ölçümlerdeki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,029). Diğer laboratuvar değerlerinde ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0,05) HFMSE 1. ölçüm değerine göre 2. ve 3. ölçüm değerleri anlamlı yüksekti.(p=0,01, p= 0,027) 2. ölçüm ve 3. ölçüm değerleri istatistiksel olarak benzer saptandı (p>0,005) Sol üst ekstremite RULM 2. ölçüm 1. ölçüme göre anlamlı yüksek bulundu. (p=0,04) Hastaların toplam kas gücü değerlendirildiğinde 5. ve 6. ölçümlerde saptanan kas güçleri, 1. ölçümlerdeki kas güçlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,005, p=0,008)

Sonuç: Çalışmamızda SMA hastalığının sadece fiziksel sebeplere ek olarak hastalığın getirmiş olduğu yorgunluk, sosyal damgalanma, aileye olan fiziksel ve zihinsel bağımlılık gibi sebeplerle yaşam kalitesinin etkilendiği, hastaların eğitim ve mesleki faaliyetlerin aksadığı, sosyal hayatı daha pasif yaşamayı tercih ettikleri gösterilmiştir. Yaşamış oldukları sıkıntılara rağmen hayatlarındaki kısıtlamaları telafi etmeyi başarmışlar ve toplumsal hayatta yer edinebilmişlerdir. Hastaların tanı alma sürecinde yaşamış oldukları sıkıntılar, doktor ve hasta iletişimsizliği gibi nedenlerle hastalık ve tedavi yöntemleri hakkında sosyal medya kullanımının arttığı gösterilmiştir. Bu alanda hastaları anlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamız yetişkin dönemde de önemli etkiler meydana getirdiğinin gösterilmesi nedeniyle önemlidir. Nusinersen'in motor fonksiyonlarda iyileşmeye ek olarak bedensel ve ruhsal pozitif etkileri ile de sosyal ve mesleki alanlarda iyileşmeye sebep olduğu, hastaların yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir. Hastaların ilaç

almadan önce farklı fiziksel özelliklere sahip olması ve farklı etkiler görmesi sebebi ile ilaç etkisinin her hastanın kendi koşulları içerisinde değerlendirilmesi gerektiği gösterilmiştir. İlacın gün içindeki yorgunlukta azalma meydana getirmesi hastaların sosyal hayatlarını etkileyebilmesi sebebi ile Nusinersen'in yorgunluğa olan etkileri araştırılması gereken konular arasındadır. İncelenen laboratuvar parametreleri arasında dikkati çeken özellikler arasında MCV değerinde artış ve lenfosit düzeyinde % 9 oranında olan azalma olması idi. Bakılan diğer parametrelerden beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemelerinde tüm hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu. Bununla beraber SMA Tip 2 ile takip ettiğimiz bir hastamızda BOS proteini 1.dozda 55 iken 4 doz sonrasına yükselerek 77 oldu. Bakılan BOS mikroskobisinde eritrosit mevcut değildi. SMA Tip 3 ile takip edilen diğer hastamızda ise başlangıç BOS proteini 283, hemorajik zeminde 132 mm3/hücre %80 nötrofil, %20 lenfosit mevcuttu. 2. doz öncesi alınan BOS proteini 36 iken 6. doz öncesinde 47,1 idi. SMA Tip 3 ile takip ettiğimiz bir başka hastada ise başlangıç BOS proteini 68 iken 5.doz sonrası 56 olarak ölçüldü. Çalışmamız Türkiye'de SMA hastaları ile karma desen yöntemi kullanılarak yapılan ilk prospektif çalışma olması sebebi ile önemlidir.

Anahtar kelimeler: Spinal musküler atrofi, niteliksel çalışma, fenomenolojik çalışma, Nusinersen, Hammersmith fonksiyonel motor skala indeksi, Revize edilmiş üst ekstremite modülü

ABSTRACT

THE EFFECT OF NUSINERSEN TREATMENT ON CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS IN SPINAL MUSCULAR ATROPHY (SMA) TYPE 2-3 PATIENTS

DOCTORATE THESİS

SEYMA ATAMAN, MD

KONYA, 2022

OBJECTIVE: The aim of this study was to interview the Spinal Muscular Atrophy (SMA) Type 2 and Type 3 patients who applied for Nusinersen treatment at certain visits, to investigate their experiences before and during the drug doses, drug effects and side effects. The second aim that record the changes that may occur in the patients as a result of the examination of the laboratory values that it recommends by Turkish Republic Ministry of Health to be used in the follow-up of the patients who will be treated with Nusinersen.

METHODS: Interviews with the patients included in the study were video-recorded. Information about the patient and his life was obtained by asking standardized questions prepared by the questionnaire method before the drug, after 4 doses of loading and after the 5th dose of maintenance therapy. Motor function measurements of the patients were made by Medical Research Council, Revised Upper Limb Modulated (RULM), Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE), 6-minute walking test. In order to evaluate the side effects, routine hemogram, biochemistry, urine analysis, cerebrospinal fluid biochemistry analysis, chest X-ray, cranial magnetic resonance imaging and electroencephalography examination were performed. The data obtained were evaluated with the phenomenological method in the qualitative part and with the Wilcoxon test in the quantitative part.

RESULTS: 11 SMA patients who applied to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Neurology Outpatient Clinic to receive Nusinersen treatment were included in this

study. 18.2% (n=2) of the patients were diagnosed with SMA Type 2, 81.8% (n=9) were diagnosed with SMA Type 3, and their mean age was 29.73±9.10 years. The mean age at diagnosis of the patients included in the study was 9.09±5.95. The mean delay in diagnosis was found to be 2.35±3.16 years. While information about the disease was mostly provided via the internet and social media (n=7, 63%), being dependent on beds and people was the most worrying issue for the patients. (n=5, 45%) In their adulthood experience, the difficulties they experienced while receiving education were striking. (n=8, 72%) Most of the patients stated that they did not have "high expectations" from Nusinersen. (n=4, 36%) The answers that followed were "making my life more comfortable" and "giving energy". (n=3, 27%) Eight patients stated that they were not afraid of drug-related side effects (n=8, 72%). In terms of drug gains, the most improvement was seen in "gait function" (n=8, 72%), while other effects were improved in arm movements (n=6, 54%), "standing" (n=5, 45%), "posture change" (n=4, 36%), "turning in bed" (n=3, 27%), "weight lifting" (n=3, 27%). The most common effect on physical changes is "energy (n=9, 81%)". In the quantitative part, MCV values in the last measured hemogram counts of the patients were found to be statistically significantly higher than the values in the first measurements (p=0.029). No statistically significant difference was found between the measurements in other laboratory values (p>0.05) The second and third measurement values were significantly higher than the 1st measurement value of the HFMSE. (p=0.01, p= 0.027) The second and third measurement values were found to be statistically similar (p>0.005) Left upper extremity RULM 2nd measurement was found to be significantly higher than the 1st measurement. (p=0.04) When the total muscle strength of the patients was evaluated, the muscle strengths detected in the 5th and 6th measurements were found to be statistically significantly higher than the muscle strengths in the 1st measurements (p values, respectively; p=0.005, p=0.008).

CONCLUSION: In our study, it has been shown that the quality of life of SMA disease is affected by reasons such as fatigue, social stigma, physical and mental dependence on the family, in addition to physical reasons, patients' education and professional activities are disrupted, and they prefer to live their social life more passively. Despite the difficulties they experienced, they managed to compensate for the restrictions in their lives and were able to take a place in social life. It has been shown that the use of social media about the disease and treatment methods has increased due to the problems experienced by the patients during

the diagnosis process and the lack of communication between the doctor and the patient. More studies are needed to understand patients in this area. Our study is important because it has been shown that it has significant effects in adulthood as well. In addition to improving motor functions, Nusinersen has been shown to improve social and occupational areas with its positive physical and mental effects, and increase the quality of life of patients. It has been shown that the effect of the drug should be evaluated within the conditions of each patient, since patients have different physical characteristics and experience different effects before taking the drug. The effects of Nusinersen on fatigue are among the subjects that need to be investigated, since the drug reduces fatigue during the day and can affect the social lives of patients. When the laboratory parameters examined, the remarkable features were an increase in the MCV value and a 9% decrease in the lymphocyte level. There was no significant difference between all patients in the cerebrospinal fluid (CSF) examinations of other parameters. However, in a patient we followed up with SMA Type 2, the CSF protein was 55 at the first dose and increased to 77 after 4 doses. There was no erythrocyte in the CSF microscopy. In our other patient who was followed up with SMA Type 3, initial CSF protein was 283 and hemorrhagic background had 132 mm3/cell 80% neutrophils and 20% lymphocytes. CSF protein taken before the 2nd dose was 36, while it was 47.1 before the 6th dose. In another patient we followed up with SMA Type 3, the initial CSF protein was 68, while it was 56 after the 5th dose. Our study is important because it is the first prospective study using mixed design method with SMA patients in Turkey.

KEYWORDS: Spinal muscular atrophy, qualitative study, phenomenological study, Nusinersen, Hammersmith functional motor scale index, Revised upper limb module

İÇİNDEKİLER TABLOSU

TEŞEKKÜR ..... **iii**
ÖZET ..... **iv**
ABSTRACT ..... **vii**
İÇİNDEKİLER TABLOSU ..... **x**
1.GİRİŞ **1**
2.GENEL BİLGİLER **2**
2.1.Epidemiyoloji 2
2.2.SMA'nın klinik özellikleri 2
2.3 SMA Sınıflandırması 3
2.3.1 Spinal Musküler Atrofi Tip 0 3
2.3.2 Spinal Musküler Atrofi Tip 1 (Werdnig-Hoffman) 4
2.3.3 Spinal Musküler Atrofi Tip 2 4
2.3.4. Spinal Musküler Atrofi Tip 3 (Kugelberg- Welander Hastalığı) 5
2.3.5. Spinal Musküler Atrofi Tip 4 5
2.4 Diğer SMA Türleri 6
2.5 Moleküler Genetik 8
2.5.1 SMN Geni 8
2.5.2 SMN1 Ve SMN2'nin Ekleme Biyolojisi 9
2.5.3 SMN Proteini 11
2.6 SMA Patolojisi 12
2.6.1 PRENATAL BULGULAR 13
2.6.2 POSTNATAL BULGULAR 14
2.6.3 KAS PATOLOJİSİ 17
2.6.4.NÖROMUSKÜLER KAVŞAK 19
2.7 SMA'DA FETAL DÖNEM 21
2.8 ELEKTROMİYOGRAFİ 21
2.9 SMA'DA BİYOBELİRTEÇLER 22
2.9.1 SMN İLİŞKİLİ BİYOBELİRTEÇLER 23
2.9.2 SMN İLİŞKİLİ OLMAYAN BİYOBELİRTEÇLER 25
2.10.0 SMA TEDAVİSİ 28
2.10.1 Standart Bakım 28
2.10.2 Farmakolojik Yaklaşımlar 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM **39**
3.1 Çalışma Grubu 39
3.1.1 Dâhil Edilme Kriterleri 40

3.1.2 Dışlanma Kriterleri ... 40
3.2 Yöntem ... 40
3.2.1 Veri Toplama Teknikleri ... 40
3.2.2 Verilerin Değerlendirilmesi ... 41
4. BULGULAR ... 43
4.1. NİTELİKSEL BULGULAR VE TARTIŞMA ... 52
4.1.1. HASTALIK SÜRECİ TEMASI ... 53
DUYGULANIM ... 55
TEDAVİ ... 57
TANI SONRASI DÖNEM ... 58
ERGENLİK VE YETİŞKİNLİK DÖNEMİ ... 59
4.1.2. NUSİNERSEN ÖNCESİ TEMASI ... 61
NUSİNERSEN İLE TANIŞMA ... 61
DUYGULAR ... 62
BEKLENTİ ... 63
KORKU ... 65
İDAME DOZ GÖRÜŞLERİ ... 66
4.1.3. SOSYAL YAŞAM TEMASI ... 67
AKRABA EVLİLİĞİ: ... 68
HOBİLER ... 68
SMA GRUBU ... 70
HAYAL/GELECEK PLANI ... 70
4.1.4. NUSİNERSEN DÖNEMİ ... 71
1.DOZ ... 72
2.DOZ ... 74
3. DOZ ... 77
4. DOZ ... 81
5.DOZ ... 83
YÜKLEME DOZ MU İDAME DOZ MU? ... 84
HASTA YAKINI GÖRÜŞMELERİ ... 85
5. TARTIŞMA VE SONUÇ ... 86
6. SONUÇ ... 95
7. KAYNAKLAR ... 96
8. EKLER ... 116
Ek 1: Olgu Rapor Formu ... 116
Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu ... 127

TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1: SMA Sınıflandırma

Tablo 2: SMA Alt Tipleri Ve Özellikleri

Tablo 3: 5q Olmayan SMA'ların Sınıflandırılması (Tablo, Oskoui, Maryam et al. "Spinal Muscular Atrophy: 125 Years Later and on the Verge of a Cure." (2017).'den alıntıdır.)

Tablo 4: SMA Tip 1 ve Tip 3'de SMN2 kopya sayısı karşılaştırması (Tablo "Mailman MD, Heinz JW, Papp AC, et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2." den alıntıdır.)

Tablo 5: SMA'da Biyobelirteçler

Tablo 6: Hastaların Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımları

Tablo 7: Hastaların SMN2 Gen Kopya Sayılarının ve Tanı Alma Yaşlarının Dağılımları

Tablo 8: Hastaların Kronik Hastalık, Operasyon ve İlaç Kullanım Öykülerinin Dağılımları

Tablo 9: Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Tekrarlayan Ölçüm Değerleri Açısından Karşılaştırılması

Tablo 10: Hastaların TİT Değerlerinin Tekrarlayan Ölçüm Değerleri Açısından Karşılaştırılması

Tablo 11: Hastaların RULM Değerlerinin Tekrarlayan Ölçüm Değerleri Açısından Karşılaştırılması

Tablo 12: Hastaların BOS Değerlerinin Tekrarlayan Ölçüm Değerleri Açısından Karşılaştırılması

Tablo 13: Hastaların Kas Gücü Değerlerinin Tekrarlayan Ölçümlerde Karşılaştırılması

Tablo 14: Hastaların Kas Gücü Değerlerinin 2. ,3. ve 4. Ölçümlerdeki Dağılımları

Tablo 15: Hastaların Kas Gücü Değerlerinin Tekrarlayan Ölçümlerde Karşılaştırılması

Tablo 16: Hastaların Kas Gücü Değerlerinin 2. ,3. ve 4. Ölçümlerdeki Dağılımları

Tablo 17: Temalar

Tablo 18: Tanı Süreci

Tablo 19: Hastalıkla İlgili İlk Hisler

Tablo 21: Daha Önce Alınan Tedaviler

Tablo 22: Hastalıkla İlgili Endişeler

Tablo 23: Yetişkinliğe Giriş

Tablo 24: Nusinersen'le Tanışma

Tablo 25: İlaçla İlgili İlk Hisler

Tablo 26: İlaç Beklentisi

Tablo 27: İlaç Hakkında Duyulan Endişeler
Tablo 28: Hammersmith Hakkındaki Görüşler
Tablo 29: Akraba Evliliği
Tablo 30: Günlük Yaşam Aktiviteleri Ve Hobiler
Tablo 31: Hayaller
Tablo 32: 1.Doz Sonrası Motor Kazanımlar
Tablo 33: 1.Doz Sonrası Bedensel Etki
Tablo 34: 1.Doz Sonrası Hisler
Tablo 35: 1.Doz Sonrası Beklentiler
Tablo 36: 2.Doz Sonrası Motor Kazanımlar
Tablo 37: 2.Doz Sonrası Bedensel Etki
Tablo 38: 2.Doz Sonrası Hisler
Tablo 39: 2.Doz Sonrası Yan Etkiler
Tablo 40: 2.Doz Sonrası Beklentiler
Tablo 41: 3.Doz Sonrası Motor Kazanımlar
Tablo 42: 3.Doz Sonrası Hisler
Tablo 43: 3.Doz Sonrası Beklentiler
Tablo 44: 3.Doz Sonrası Yan Etkiler
Tablo 45: 4.Doz Sonrası Motor Kazanımlar
Tablo 46: 4.Doz Sonrası Hisler
Tablo 47: 4.Doz Sonrası Beklentiler
Tablo 48: 5.Doz Sonrası Motor Kazanımlar
Tablo 49: 5.Doz Sonrası Hisler
Tablo 50: 5.Doz Sonrası Beklentiler

Şekil 1: Motor Nöronların Seçici Güvenlik Açığı Modeli (Şekil "A Role for SMN Exon 7 Splicing in the Selective Vulnerability of Motor Neurons in Spinal Muscular Atrophy" den alıntıdır.)
Şekil 2: SMA'da Tedavi Yöntemleri
Şekil 3: SMN Protein Artırımında Kullanılabilecek Modeller
Şekil 4: Antisens Oligonükleotid Modeli (Şekil "Hua, Y. , & Krainer, A. R. (2017). Antisense-Oligonucleotide Modulation of SMN2 Pre-mRNA Splicing. Spinal Muscular Atrophy "den alınmıştır.)

Şekil 5: Nusinersen'in BOS, SSS Dokusu, Plazma Ve Sistemik Dokuda Simüle Edilmiş Farmakokinetik Profilleri (Şekil: Population Pharmacokinetics of Nusinersen in the Cerebral Spinal Fluid and Plasma of Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy Following Intrathecal Administrations 'dan alıntıdır.)

Şekil 6: SMA'da SMN2'yi Hedef Alan Tedavi Yaklaşımları

SİMGELER VE KISALTMALAR

SMA: Spinal Musküler Atrofi

SMN: Survival Motor Neuron

Chr 5 Q13: Kromozom 5q 13

DTR: Derin Tendon Refleksi

Avxs-101: Onasemnogene Aboparvovec

DSMA: Distal Spinal Müsküler Atrofi

DISTAL HMN: Distal Herediter Motor Nöropati veya Nöronopati

kB: Kilobayt

snRNP: Small Nuclear Ribonucleoprotein

ESS: Exonic-Splicing Silencer

ESE: Exonic-Splicing Enhancer

kDa: Kilodalton

ISS-N1: İntronic Splicing Silencer N1

hnRNP: Heterojen Nükleer Ribonükleoprotein

hnRNA: Heterojen Nükleer RNA

SR: Serin/Arjininden Zengin Proteinler

SSS: Santral Sinir Sistemi

A-SMN: Aksonal-SMN

NMK: Nöromusküler Kavşak

NF: Nörofilament

FL SMN: Full-Length SMN

Δ7 SMN: Ekzon 7'den Yoksun SMN

CDKN 1a: Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1A

VGLUT: Vesicular Glutamate Transporter

WHD: Werdnig-Hoffman Disease

NGF: Nerve Growth Factor

NGF-R: Nerve Growth Factor Reseptör

GFAP: Glial Fibriler Asidik Protein

MLC: Myosin Light Chain

MHC: Myosin Heavy Chain

sMHC: slow MHC

fMHC: fast MHC

MyoD: Myogenic differentiation factor

MyoG: Miyogenin

Myf5: Myogenic Factor 5

ACHR: Asetilkolin Reseptör

NT: Nukal Translüsensi

EMG: Elektromiyografi

MUAP: Motor Unit Action Potential

BKAP: Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli

Crn: Kreatinin

MUNE: Motor Unit Number Estimation

CPK: Kreatin Fosfokinaz

HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

TIMPSI: Test Of Infant Motor Performance Screening Items (Bebek Motor Performans Öğeleri Testi)

ALS: Amyotrofik Lateral Skleroz

MHFMS: Modifiye Hammersmith Fonksiyonel Motor Skalası

FVC: Fonksiyonel vital kapasite

Bforsma: Biomarkers For Spinal Muscular Atrophy

BG Medicine: LC/MS İtraq Platformu

Neuro NEXT: Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials

CHOP İNTENT: Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders (Philadelphia Çocuk Hastanesi Nöromusküler Bozukluk Testi)

CK: Kreatin Kinaz

P NF-H: Plazma NF-H Düzeyi

HINE-2: Hammersmith Infant Neurological Examination -2

RNS: Repetitive Nerve Stimulation

Mv: Milivolt

HDAC: Histon Deasetiltransferaz

VPA: Valproik Asit

SAHA: Suberoylanilid Hidroksamik Asit

ss: Bağlanma Ek Yeri

RG7916: Risdiplam

LMI070: Branaplam

AAV: Adeno-İlişkili Virüs

TRO19622: Olesoksim

FSTA**:** Fast Skeletal Muscle Troponin Activator

CK-2127107: Reldesemtiv

6 DYM: 6 Dakikalık Yürüme Mesafesi

ROCK: Rho-Kinaz Yolu

Cr: Kreatin

HUI3: Health Utility Index (Sağlık Hizmetleri Ölçeği)

PedsQL: Pediatric Quality Of Life Inventory (Pediatrik Yaşam Kalitesi)

SMAIS: SMA Independence Scale (SMA Bağımsızlık Ölçeği)

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRC: Medical Research Council (Kas Gücü Değerlendirmesi)

PML: Progresif Multifokal Lökoensefalopati

1.GİRİŞ

Spinal musküler atrofi (SMA), omurilik ve beyin sapındaki ön boynuz motor hücrelerin atrofi ve dejenerasyonuyla bağlantılı olarak, yaygın güçsüzlük ve kas atrofisi ile karakterize, kalıtsal nörodejeneratif hastalık grubudur.1891 yılında Guido Werdnig ve Johann Hoffman tarafından, bebeklik çağında başlayan vakalarla ilk klinik tanım yapılmıştır. [1] Başlangıç yaşı, bağımsız oturma ve bağımsız ayakta durma ve yürüme yeteneğine dayalı klinik sınıflamaya göre SMA, dört forma ayrılmaktadır. SMA Tip 1 hastaları, 6 aydan daha küçük bebeklerde başlayan güçsüzlük, desteksiz oturamama ve solunum fonksiyonlarında değişken derecede zorlukla karakterizedir. SMA Tip 2 hastaları 18 aydan önce ortaya çıkan daha hafif formda güçsüzlükle gider, desteksiz oturabilir ama asla yardımsız yürüme becerisi kazanamazlar. SMA Tip 3 hastaları desteksiz ayakta durabilir ve yardımsız birkaç adım atabilirler. SMA Tip 4 hastalarında daha hafif seyirli erişkin başlangıçlı güçsüzlük vardır. [2 3] Vakaların % 95 inde, kromozom 5 q üzerindeki Survival Motor Neuron (SMN) geninde meydana gelen homozigot delesyon ve mutasyonlar hastalığa sebebiyet vermektedir, bununla birlikte diğer genlerde meydana gelen mutasyonlarda hastalığa sebep olabilmektedir (5q olmayan SMA). SMN1 de meydana gelen mutasyonlar fonksiyonel SMN proteinin üretimini engeller. SMN 2 birkaç nükleotid dışında SMN 1 geninin homoloğudur. Tipik olarak, SMA'lı hastalarda SMN1'in sıfır kopyası vardır; bununla birlikte, SMN2 kopyalarının sayısı değişkendir**.** SMN2'nin tek bir nükleotid geçişi, baskın ekzon 7 atlamasına neden olur ve esas olarak kararsız bir protein ile sonuçlanır. Yine de SMN 2'den gelen mRNA'nın yaklaşık %10'u ekzon 7 içerir ve bazı fonksiyonel, tam uzunlukta SMN proteini üretebilir. Bu, kayıp SMN1 ekzon 7'nin SMN2 sentezi ile kısmi telafisine izin verir. Bu nedenle SMN 2 kopya sayısı ile hastalığın ciddiyeti ve fenotipi arasında doğrudan bir ilişki vardır.[4 5] Başlangıçta, kromozom 5q13 (chr5q13) ile ilişkili otozomal resesif geçişli bir hastalık olarak görülen SMA, gelişen teknolojilerle birlikte, kromozom 5 dışında genlerle de ile ilişkilendirildi. Klinik ve genetik olarak heterojen gidişli, 5 q olmayan bu grup genellikle kalıtım modeline (otozomal dominant, otozomal resesif veya X 'e bağlı) ve kas zayıflığının dağılımına (proksimal, distal veya bulbar) göre sınıflandırıldı.[6]

1990 da chr5q13 ün haritalandırılması ve 1995'te SMN geninin tanımlanması, SMA'nın hayvan modellerinin oluşturdu ve 2000'lerin başında, SMN2'nin fenotipi kurtarmadaki rolünün tanınmasıyla, terapötik çalışmalar için yeni bir yol açıldı. [1] 2006 da ise, SMA hastalarında, SMN2 geninin intron 7'sinde İntronic Splicing Silencer N1 (ISS-N1) sekansı tanımlandı. ISS-N1 in silinmesi, SMN 2'den üretilen mRNA'lara ekzon 7 dâhil edilmesini

sağladı. ISS-N1'in susturucu işlevini doğrulanması ile ISS- N1'e karşı bir antisens oligonükleotit olan Nusinersen geliştirildi. Nusinersen SMN2 pre mRNA'sındaki ISS-N1 bölgesine bağlanarak ekzon 7'nin dâhil edilmesini ve tam uzunluktaki SMN proteininin üretimini sağladı. Nusinersen SMA hastalarında sağkalımı artırdı ve motor hareketlerde ilerleme sağladı. [7] [8] Biz bu çalışmamızda Nusinersen tedavisi almakta olan SMA Tip 2 ve Tip 3 hastalarında, hastaların daha çok hangi semptomlarla tanı aldıklarını, tanı aşamasında yaşamış oldukları zorlukları, bu zamana kadar almış oldukları tedaviler ve bunların etkilerini, hastalığın yaşamlarına olan etkilerini, Nusinersen 'den beklentilerini, ilacın hastalığın motor hareketlerde etkisini, psikososyal olarak ilaçtan gördükleri etkileri ve ilacın yan etkilerini gözlemlemek istedik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji

SMA, 10000 canlı doğumda bir insidansı ve 40-67 kişide bir taşıyıcılık oranı çocukluk çağında en yaygın otozomal resesif hastalıklardan ve bebek ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biridir. Prevalansı 100000 kişide yaklaşık 1-2 olarak tahmin edilmektedir. SMA Tip 1, tüm SMA vakalarının yaklaşık % 60 ını oluşturmaktadır.[9] [10] Bazı çalışmaların küçük bölgelerde yapılması, sağlık koşullarının bölgeye göre değişkenlik göstermesi, çalışmalara sadece çocukların alınması gibi sebeplerle bölgesel prevalans farklılıkları olsa da, Orta Doğu ve Avrupa arasındaki prevalans farklılığını akraba evliliği etkilemektedir. En yüksek taşıyıcı frekansı Kafkas ve Asya popülasyonunda, en düşük ise Hispanik ve siyah ırkta olduğu gösterilmiştir. Akraba evliliğinin frekans oranın artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle genetik danışmanlık ve toplum taraması yapılırken etnik kökenin dikkate alınması önerilmektedir. [11]

2.2.SMA'nın klinik özellikleri

SMA otozomal resesif kalıtım paternine sahip olan, omurilik alfa motor nöronların dejenerasyonu ile karakterize, proksimal kas güçsüzlüğü ve felç ile sonuçlanan nöromusküler bir hastalıktır.[12] Klinik spektrum prenatal dönemde erken solunum yetmezliğinden, yetişkinlik döneminde hafif proksimal kas güçsüzlüğüne kadar uzanır. İnterkostal kas tutulumu ile diyafram göreceli olarak korunur. Alt ekstremitelerin üst ekstremiteden daha fazla tutulduğu proksimal kas güçsüzlüğü; genelde simetrik olarak tanımlansa da birçok aile güçsüzlüğün bir tarafta belirgin olduğunu ifade etmektedir. Asimetri genelde hafif fenotiplerde daha belirgin bir biçimde görülmektedir. Hipotoni, arefleksi veya hiporefleksi mevcuttur. Nöromusküler kavşak denervasyonuna sekonder kas

atrofisi [13], anormal miyogenez ve mitokondriyal disfonksiyona [14] bağlı yorgunluk görülebilir.[15] Hastalığın ilerleyen dönemlerinde dil fasikülasyonları, eklem kontraktürleri, tremor gözlenebilir. [15 16] Bazı vakalarda mandibuler hareket kısıtlılığı, temporo -mandibuler ankiloz, yutma fonksiyon bozukluğu görülebilir. [17]

2.3 SMA Sınıflandırması

SMA tanı kriterlerini tanımlamak ve SMA varyantlarını tartışmak için, 1992'de Uluslararası SMA konsorsiyum toplantısı yapıldı. Buna göre SMA; görülme yaşı, ölüm yaşı ve motor fonksiyona bağlı olarak 3 klinik forma ayrıldı. [18] Her üç SMA grubunda, grup içerisinde bile bazı klinik farklılıklar mevcuttu. Bu sınıflandırma, üç grubun her biri içindeki ciddiyetteki değişkenliği ve klinik şiddetin sürekliliği açısından yetersiz kaldı. Şiddeti belirlemek için, ondalık sayılar ile klinik şiddetinin belirlenmesi önerildi. SMA Tip 1; grup içerisindeki değişkenliği yansıtmak için doğumda belirgin kas güçsüzlüğü, erken solunum ve bulbar güçlükleri olan ve mortalitesi yüksek kötü prognozlu olan uç tip 1.1 ve 3-5 aylıkken güçsüzlük şikâyeti başlayan, kısmi olarak yardımsız oturma becerisine ulaşabilen, solunumu etkilenmesine rağmen diğer uca göre daha iyi bir solunum kapasitesine sahip olan uç tip 1.9 olarak sınıflandırıldı. Aynı değişkenlik diğer gruplar arasında da uygulandı. SMA Tip 4.0 normal işlev olarak kabul edildi. [2]

Tablo 1: SMA Sınıflandırması

SMA SINIFLANDIRMASI		
Tip 1 SMA	ŞİDDETLİ (DEĞİŞKEN)	TİP 1.1-1.9
TİP 2 SMA	ORTA (DEĞİŞKEN)	TİP 2.1-2.9
TİP 3 SMA	HAFİF (DEĞİŞKEN)	TİP 3.1-3.9
TİP 4.0 SMA NORMAL		

2.3.1 Spinal Musküler Atrofi Tip 0

İntrauterin azalmış fetal hareket ve doğumda asfiksi hikâyesi olan yenidoğanları tanımlamak için kullanılır. Nörojenik artrogripozis, external oftalmopleji, eklem kontraktürleri olabilir. Solunum yetmezliği morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli etmendir. Bazı vakalarda resüsitasyon ihtiyacı, mekanik ventilatör gereksinimi olabilir. Yaşam beklentisi 6 aydan kısadır. [19 20]

2.3.2 Spinal Musküler Atrofi Tip 1 (Werdnig-Hoffman)

SMA tanısı alan hastaların yaklaşık %50 sini oluşturan SMA Tip 1, 6 aydan önce başlayan, kas güçsüzlüğü, desteksiz oturamama, solunum güçlüğü olan hastalardan oluşur.[21] Proksimal-simetrik kas güçsüzlüğü ile beraber, derin tendon reflekslerinin (DTR) azalması veya alınamaması, kas tonusunda azalma başlıca klinik bulgulardır. Eklem kontraktürleri, genellikle diz eklemlerinde görülse de dirsek eklemlerinde de olabilir. Baş kontrolü ve yuvarlanma yeteneği kazanabilirler; ancak bu özellik zamanla kaybedilir. [22] Bulber kasların tutulumu, yutma disfonksiyonuna sekonder aspirasyon pnömonisi görülebilir. Çoğu hastada 12 aylıkken intragastrik beslenmeye ihtiyaç duyulur. [23]

SMA Tip 1 kendi içinde üç gruba ayrılır. Hareket azlığı, doğumda eklem kontraktürleri ve yenidoğan döneminde solunum desteğine ihtiyaç duyabilen grup Tip 1a olarak sınıflandırılır. Tip 1 b baş kontrolü zayıf olan ve Tip 1c baş kontrolünü sağlayabilen, destekle oturabilen, en iyi prognoza sahip grup olarak sınıflandırılır. [24] Mortalite büyük oranda, solunum kaslarının ilerleyici zafiyetine sekonder solunum yetmezliği ile ilişkilidir. Tedavi edilmeyen veya solunum desteği almayan hastaların çoğu, 2 yaşından önce ölmektedir. İnvaziv veya noninvaziv mekanik ventilatör desteği alan SMA Tip 1 hastaları, çocukluk yaşına kadar veya nadiren erişkinlik yaşına kadar hayatta kalabilirler. Avxs-101 (Onasemnogene Aboparvovec) gen tedavisi ve Nusinersen tedavisi hem motor gelişim hem de bağımsız solunum adına faydalı görünmektedir. [23]

2.3.3 Spinal Musküler Atrofi Tip 2

Genellikle 6 ile 12 ay arasında görülen SMA Tip 2 bağımsız oturabilme özelliğine sahiptir. SMA Tip 2 bazen bağımsız oturma yeteneğini kaybeden çocuklar için Tip IIA ve bu yeteneği sürdürenler için Tip IIB olarak sınıflandırılır. [25] Klinik spektrumda oturabilme yaşında gecikme, yuvarlanmada güçlük çeken hastalar olduğu gibi, emekleyen ve ayakta durabilen vakalar da vardır. Asla bağımsız yürüyemezler. Bazı vakalarda skolyoz ve kontraktür gelişimi olabilir. Yutmada zorlanma, solunum güçlüğü ile kendini gösterebilir. [21] [26] SMA Tip 2 'li çocukların çoğunda 3 SMN2 kopyası vardır. Genel bir kural olmasa da dil fasikülasyonları mevcut olabilir. Birçoğu, ellerinde polimimiyoklonus olarak adlandırılan ince bir postüral titreme sergiler. İlerleyici interkostal kas güçsüzlüğü ve skolyoz, morbidite ve mortalite ile yakından ilişkili olan restriktif akciğer hastalığına yol açar. [15] [22] SMA Tip 2'de yaşam beklentisi yapılan çalışmalarda oturabilen hastaların daha iyi prognozlu olduğunu; ancak oturma yetisi kaybının kötü prognoz göstergesi olmadığını ortaya koydu. Ayakta durma yeteneği ise iyi prognoz göstergesi olduğu görüldü. Oturabilen SMA Tip 2

hastalarında 20 yaşında hayatta kalma olasılığı %77 idi. [27] Ayakta durma yeteneği ve daha iyi pulmoner fonksiyon uzun süreli sağkalım ile doğrudan ilişkilidir. Yaşam koşullarındaki farklılık, tıbbi imkânlara ulaşım kolaylığı (antibiyotik, solunum desteği vs.) prognozda iyileşme ile ilişkilidir. [26]

2.3.4. Spinal Musküler Atrofi Tip 3 (Kugelberg- Welander Hastalığı)

Genellikle 18 aylıktan sonra ortaya çıkar. Klinik olarak heterojen alt gruplara ayrılsa da tüm gruplar bağımsız yürüme yeteneğine ulaşırlar. SMA Tip 3 hastaları başlama yaşına göre SMA Tip 3a ve SMA Tip 3b olarak iki gruba ayrılır. 3 yaşından önce semptom başlangıcı olan hastalar SMA Tip 3a, 3 yaşından sonra semptom başlangıcı olanlar SMA Tip 3b olarak isimlendirilir. Klinik tekerlekli sandalye yardımında ihtiyaç duyan hastalardan, hafif kas zayıflığı ile yetişkin hayatı yaşayan hastalar mevcuttur. [28 29] Proksimal alt ekstremitelerden başlayan kas güçsüzlüğü, atrofi ilerleyen zamanlarda üst ekstremiteye ve gövdeye yayılır. Çocuklar önce koşmada, merdiven çıkmada, yerden kalkmada veya zıplamada zorluk gösterirler. Hastalığın ilerlemesi ile etkilenen pelvik kaslar yalpalayarak yürümeye yol açar, yürüme mesafelerini kısaltır ve ambulasyon kaybına katkıda bulunabilir. Ambulasyon kaybı olan hastalarda, skolyoz, obezite, osteoporoz gibi ikincil tıbbi problemler eşlik edebilir. SMA Tip 3'te solunum kas tutulumu çok azdır ya da yoktur. Kardiyak tutulum gözlenmez. [28 30]

SMA Tip 3 hastalarının büyük çoğunluğu zamanla ambulasyon yeteneğini kaybedecektir. SMA Tip 3a için 20 yıla kadar öngörülürken, SMA Tip 3b hastaları dördüncü dekata kadar ayakta kalır. SMA Tip 3 de yaşam beklentisi normal popülasyona yakındır. Alt gruplarında ise prognoz hakkında daha detaylı ve uzun vadeli incelemeye ihtiyaç vardır. [26]

2.3.5. Spinal Musküler Atrofi Tip 4

SMA'nın en hafif formu olan SMA Tip 4, 21 yaşından sonra şikâyetleri başlayan hastaları tanımlamaktadır. Ortalama başlangıç yaşı 30'lu yaşların ortasıdır. SMA hastalarının yaklaşık %5'ini tanımlamaktadır. Çoğu hasta; merdiven çıkmada zorlanma ve bacaklarda simetrik proksimal kas güçsüzlüğü ile gelir. Hastaların %75'ine fasikülasyonlar ve ara ara kas krampları eşlik eder. Bulber tutulum ve skolyoz nadir oranda görülür. İnterkostal kaslar genellikle korunur. SMA spektrumun en hafif formunu oluşturan bu grup; normal yaşam beklentisine sahiptir. SMN2 kopya sayısı dört veya beş ile uyumludur.[31 15]

Tablo 2: SMA Alt Tipleri ve Özellikleri

SMA Tip	Başlangıç Yaşı	Hareket Yeteneği	Smn2 Kopya Sayısı	Yaşam Ömrü
1A	1 Haftanın Altında	Asla Oturamaz	1	1 Ay Altı
1B	1 Hafta 3ay	Asla Oturamaz	2,3	2 Yaş Altı
1C	3-6 Ay	Asla Oturamaz	2,3	2 Yaş Altı
2A	6-15 Ay	Bağımsız Oturma Oturma Yeteneği Kaybı	2,3,4	2 Yaş Üstü
2B	6-15 Ay	Bağımsız Oturma Oturma Yeteneği Kaybı	2,3,4	2 Yaş Üstü
3A	3 Yaş Altı	Desteksiz Yürüme	3,4	Yetişkin
3B	3 Yaş Üstü	Desteksiz Yürüme	3,4	Yetişkin
4	21 Yaş Üstü	Desteksiz Yürüme	4,5	Yetişkin

2.4 Diğer SMA Türleri

Pediatrik ve erişkin başlangıçlı olmak üzere geniş bir yelpaze grubu olan SMA; motor nöron hastalıklarının klinik uygulamada en sık görülen motor nöropati grubudur. Bununla birlikte motor nöron hastalığı fenotipi ile ortaya çıkabilen ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken çok sayıda sporadik ve kalıtsal nörolojik hastalık vardır. Amyotrofik lateral skleroz ve 5q olmayan SMA, 5q SMA ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer kalıtsal hastalıklar arasındadır.[32] Genetik olarak heterojen bir grup olan 5q olmayan SMA; kendi içinde zayıflık dağılımına (ağırlıklı olarak proksimal veya distal) ve kalıtım (otozomal dominant, X'e bağlı) şekline göre sınıflandırılmaktadır. [15]

Tablo 3: 5q Olmayan SMA'ların Sınıflandırılması

GEN/LOKUS	HASTALIK FENOTİPİ/AYIRT EDİCİ ÖZELLİKLER	SEÇİLMİŞ OMIM TANIMLARI
DİSTAL SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ /DİSTAL HEREDİTER MOTOR NÖROPATİ VEYA NÖRONOPATİ (DSMA/DISTAL HMN)		
Otozomal Resesif		
IGHMBP2	Solunum sıkıntısı ile giden SMA	SMARD1/HMN6 veya DSMA1
9p21.1–pl2	Distal HMN	DSMA2/HMNJ
11q13	Distal SMA	DSMA3/HMN3,4
PLEKHG5	Çocuklukta başlayan alt motor nöron tutulumu	DSMA4
Otozomal Dominant		
7q34–q36	Distal HMN/SMA, juvenil	HMN1
HSPB8	Distal adult HMN, Type IIA	HMN2A
HSPB1	Distal HMN, Type IIB	HMN2B
HSPB3	Distal HMN, Type IIC	HMN2C
GARS	Üst ekstremite baskınlığı olan distal SMA, Tip VA Charcot–Marie–Tooth disease 2D	HMN5Aa CMT2D
BSCL2	Üst ekstremite baskınlığı olan distal SMA, Tip VB Silver sendrom/SPG17	HMN5Ba
SLCA7	Vokal kord paralizisi ile giden distal HMN	HMN7A
Dynactin1	Vokal kord paralizisi ile giden distal HMN	HMN7B
PROXIMAL SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ (+/− DISTAL TUTULUM)		
Otozomal Dominant		
VAPB	Geç başlangıçlı SMA, Finkel tipi/ALS8	
TRPV4	SMA, konjenital, kontraktür eşlik eden /SMA, konjenital, ilerleyici olmayan, alt ekstremite baskın Skapuloperoneal SMA Charcot–Marie–Tooth, Tip 2C	SPSMA HMSN2C
DYNC1H1, BICD2	Alt ekstremite baskınlığı olan erken başlangıçlı SMA	SMALED
TFG	HMSN, proksimal (Okinawa tip)	HMSNP
DİĞER 5Q OLMAYAN SPİNAL VE BULBER MUSKÜLER ATROFİLER, SMA PLUS TİPLERİ		
Otozomal Resesif		
GLE1	Ön boynuz hücre hastalığı olan ölümcül artrogripoz veya ölümcül konjenital kontraktür sendromu	LAAHD
VRK1, EXOCS3	Pontoserebellar hipoplazi ile SMA	SMA-PCH1
RFT2 (C20ORF54)	Brown–Vialetto–van Laere sendromu Fazio–Londe hastalığı, bulber paralizi	BVVLS
ASAH1	Progresif miyoklonik epilepsi ile spinal müsküler atrofi (Asit seramidaz eksikliği)	SMA-PME
X'e bağlı Resesif		
Androjen reseptör	Bulbo-SMA, Kennedy hastalığı	SBMA/SMAX1
UBA1	Artrogripoz ile infantil SMA	SMAX2
ATP7A	Distal SMA, X bağımlı	SMAX3

Tablo, Oskoui, Maryam et al. “Spinal Muscular Atrophy: 125 Years Later and on the Verge of a Cure.” (2017).’den alıntıdır.

2.5 Moleküler Genetik

İlk klinik örneğin 1891 yılında tariflenmesinden sonra SMA araştırmaları hız kazandı. 1990 yılında SMA geninin yeri 5q13.2’ye lokalize edildi ve birçok klinik spektrumla uyumlu bulundu. [33] Kromozom 5’in uzun kolunda dört protein kodlayan gen bulunur: SMN, NAIP, GTF2H2A ve SERF1A. [34] Bunlardan SMN geni hastalıktan sorumlu tutuldu. Bu amaçla; 1995 yılında SMA Tip1, Tip 2 ve Tip 3 hastalarını içine alan 229 hasta üzerinde çalışıldı. SMN geni 213 (%93) hastada eksik, 13 (%5,6) hastada kesintiye uğradı. SMN geni eksik ya da kesintili olan hastalarda zararlı mutasyonların bulunması SMA belirleyici gen olduğuna dair kanıt sağladı.[35]

2.5.1 SMN Geni

Lefebvre ve arkadaşları tarafından, 1995 yılında SMA belirleyici gen olarak belirlenen SMN geni; kromozom 5q13 bölgesinde 500 kb'lik bir elementin ters kopyalanması ile geniş bir alandadır. Telomerik bölge içindeki 140 kb’lık alanda ise, 294 amino asitlik yeni bir proteini kodlayan 20 kb’lık bir gen bulunur. Kontrollerin %95'inin sentromerik elementinde oldukça homolog bir gen mevcuttur. [35] Sentromerik kopya (SMN2) olarak adlandırılan bu gen ile SMN1 arasında birkaç nükleotid farkı vardır.[36] Bunlar, ekson 7'de eşanlamlı bir mutasyon (kodon 280; TTC, telomerik; TTT, sentromerik), ekson 8'de bir 3' kodlamayan bölge değişikliği (nükleotid 1155; TGG, telomerik; TGA, sentromerik), altıncı intronda bir ve yedinci intronda iki baz değişimidir. [35]

SMN1 geni insanda hayati öneme sahip tam uzunlukta bir SMN proteinini kodlar. Bu protein; transkripsiyon, homolog rekombinasyon, küçük nükleer ribonükleoprotein (snRNP) montajı, ekleme, hücre sinyali, translasyon, stres yanıtı ve makromolekül iletimi dâhil olmak üzere çeşitli hücre süreçlerinde yer alır. [37] Telomerik kopya olan SMN1’in homozigot veya birleşik heterozigot mutasyonu SMA gelişimi ile ilgilidir.[38] Bununla birlikte SMN2 geni; kısa uzunlukta bir SMN proteini oluşturarak doza bağımlı bir şekilde hastalık şiddeti ile ilişkilidir. [39] Sentromerik ve telomerik kopyanın homolog genler olmasına rağmen, farklı uzunlukta protein üretmeleri ekzon 7’ deki baz değişimi ile açıklanmaktadır. Buna göre; SMN2’nin ekzon 7’sindeki, C→T değişikliği, SMN2'de bir exonic-splicing silencer (ESS) nu oluşturur. ESS, baskılayıcı bir protein olan heterojen nükleer ribonükleoprotein (hnRNP) A1’in bağlanma bölgesidir. Bu bağlanma exonic-splicing enhancer (ESE) oluşumunu veya

aktivitesini bloke ederek U2 snRNP kompleksinin oluşumunu veya stabilizasyonunu engeller. Ekson 7, protein oligomerizasyonu ve stabilitesi için önemli olan C-terminalini kodlar.[40] Böylece ekzon 7'den yoksun SMN 2 geninden stabil olmayan proteinler üretilir.[41] Nadiren ekzon 7 SMN2'den etkilenmez ve % 90-95 un stabil protein ve %5-10 tam uzunlukta protein oluşur.

SMN1'in homolog etkilendiği SMA hastalarında, SMN2'nin kopya sayısına bağlı olarak küçük miktarda SMN proteini oluşur. SMA hastalarında; SMN2 kopya sayısı ile SMN protein düzeyi ve hastalık şiddeti arasında ilişki vardır. [15] Normal popülasyonda; SMN1 düzeyi 2 veya 3 kopya ile uyumlu iken SMN2 kopya sayısı değişkenlik arz ederek, çoğunda 1 veya 2 kopya mevcuttur. SMA Tip1 hastalarında SMN2 kopya sayısı 1 veya 2 ile uyumlu iken; %82,7' sinde 2 kopya ile mevcuttur. SMA Tip 3 hastalarında %77,8 oranda 3 kopya sayısı ile uyumludur. [42] Şiddetli Tip I hastalarda ise 1 veya 2 SMN2 kopyası olabilir. SMN2 geninin 4 veya 5 kopyasına sahip bireyler, SMN1'in tamamen kaybına rağmen klinik olarak normal olabilir. [43] Bu bilgilere dayanarak SMN2 kopya sayısı ile kliniğin doğru orantılı olduğu ve bir veya 2 kopya sayısının ciddi bir fenotipi öngördüğü, 3 veya daha fazla SMN2 kopya sayısına sahip bir hastanın en az yardımsız oturacağını ve iki yıldan daha fazla yaşayacağı öngörülebilir. [42]

Tablo 4: SMA Tip 1 ve Tip 3'de SMN2 kopya sayısı karşılaştırması

Kopya sayısı	Tip 1	Tip 3	Toplam hasta
1 Kopya	7 (13,75 %)	0 (0%)	7 (4,9%)
2 Kopya	43 (82,7%)	0 (0%)	43 (30,3%)
3 Kopya	2 (3,9)	70 (77,8%)	72 (50,7%)
4 Kopya	0 (0%)	20 (22,2%)	20 (14,1%)
Toplam	52	90	142

Tablo "Mailman MD, Heinz JW, Papp AC, et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2." den alıntıdır.

Klinik farklılığın, tek gen defektinin değişken ekspresyonu mu yoksa örtüşen fenotiplere sahip değişken, muhtemel bağımsız, hastalık alellerinin ekspresyonunun mu neden olduğu bilinmemektedir. SMA Tip 2 ve 3 (kronik SMA) genetik olarak homojen ve 5q11.2-13.3 kromozomal bölgeyle eşlenik olarak, konumu D5S6 lokusunun 2 santimetre (cm) proksimal bölgesini D5S78 lokusunun 4 cm proksimaline kadar kapsar. SMA Tip1 (akut form) geni için ise kronik formun 15 cm distalindedir. Kromozom üzerindeki bu konumlanma farklılığının klinik değişiklikte rol aldığı düşünülmektedir. [44]

2.5.2 SMN1 Ve SMN2'nin Ekleme Biyolojisi

SMN 2 ekzon 7' e görülen C→T baz değişimi kodlama mutasyonunu oluşturmasına rağmen, üretilen aminoasit değişmez. Bu mutasyonun bir sonucu olarak ekzon 7'nin SMN2

mRNA’ ya dâhil edilememesi birkaç mekanizma ile açıklanabilir. Ekzon 7’nin +6'daki (C67) konumunda bulunan optimal olmayan bir dizi, ekleme reaksiyonunun katalitik adımlarına müdahale edebilir veya C6T değişikliği, tesadüfen, bir protein için bir ekleme-inhibitör sekans veya ektopik bir bağlanma bölgesi oluşturarak eklemeye müdahale edebilir. C67 değişikliği, bir şekilde ekson 7'yi içeren eklenmiş mRNA'nın kararsızlığına neden olabilir. Başka bir teori, nükleotid değişikliği, temel bir ESE'yi doğrudan etkisiz hale getirerek ekson 7'nin eklenmesinin etkinliğini azaltabilir. [45]

Ekleme sırasında, ekzon tarafından gönderilen sinyaller önemli rol oynar. ESE eklemeyi uyararak verimli intron oluşumunu sağlar. ESS ise eklemeyi engelleyerek ESE ile antagonize etki gösterir. ESE’ler serin/arjininden zengin proteinler (SR) için bağlanma bölgesini oluşturur. SR proteinleri intronların eklenmesini teşvik eder. ESS'ler, RNA bağlayıcı bir protein olan hnRNP’ ye bağlanma bölgesini oluşturur ve eklemede baskılayıcı rol oynar. Genetik hastalıklarda oluşan mutasyonlar, ekleme fonksiyonun bozarak gen ekspresyon kaybına neden olur. Bu da hastalık için zemin oluşturur. [46]

Eklemede doğru yerine seçilebilmesi için çoklu protein ve nükleoprotein bileşenleri gereklidir. Eklemenin gerçekleştiği splaysozom; küçük nükleer ribonükleoprotein partiküllerini (snRNP’ler) U1, U2 ve U4/U5/U6, heterojen nükleer RNA (hnRNA) ile hnRNP partikülleri oluşturmak için birleşen polipeptitleri ve bir dizi protein birleşme faktörünü içerir. [47] SF2/ASF, SC35, SRp40 ve SRp55 ESE’leri tanıyan birleştirme faktörlerindendir. Bunlardan SF2/ASF heptamer ve SC35 oktamer motifleri SMN1 ekson 7'nin 5' ucunda örtüşür ve SMN2'de C6T ikamesi ile bozulur. Sadece SF2/ASF gerçek ESE’ ye özgüdür. [45] SF2, 5’ ek yeri için ve ESE tanınması için gerekli 33 kd’lık bir protein faktörüdür. Ek yeri seçiminde 3’ birleşme bölgesine en yakın 5’ birleşme bölgesinin kullanımını sağlar. [48]

hnRNA olarak bilinen hücre çekirdeğindeki pre-mRNA'lar, hnRNP partikülleri olarak adlandırılan tekrar eden yapılar oluşturan ayrı bir protein seti ile bulunur. hnRNA ile hnRNP arasındaki bu yakınlık nedeni ile hnRNP’nin, tüm pre-mRNA'ların paketlenmesi ve transkripsiyon sonrası işlenmesinde yer aldığı düşünülmektedir. SF2 eklemede proksimal 5’ yeri teşvik ederken, hnRNP A1 distal 5’ ekleme yerini teşvik eder. SF2’nin hnRNP’ye oranı hangi ekleme yerinin kullanılacağını belirler. [49]

SMN1 de ESE’nin varlığı SF2/ASF’nin tanınmasını kolaylaştırır. SMN2’deki C→T geçişi bu ESE’yi bozar ve ekzon 7’nin atlanmasına neden olur.[46] Bu baz değişimi ESE oluşumunu baskıladığı gibi aynı zamanda bir ESS oluşumunu da teşvik eder. Ekzon 7 de baz değişimi ile oluşan UAGACA dizisi, ESS gibi davranarak, inhibitör ekleme faktörü hnRNP-

A1 için bağlanma bölgesi oluşturur. hnRNP A1'in inhibitör mekanizması U2AF veya U2 snRNP kompleksi gibi genel ekleme faktörlerinin 3' ekleme bölgesine bağlanmasına müdahale etmesine bağlanmaktadır. SR proteinleri ile ESE ve hnRNP A1'in ESS aracılığıyla işlev görmesi, eklemenin pozitif ve negatif faktörleri arasında rekabeti oluşturur. [41]
SMN2 ekzon 7'deki bu baz değişimine ek olarak, intron 7'deki 5' birleşme bölgesinin hemen aşağısında inhibitör bir element bulunur: ISS-N1. [8] ISS-N1'in silinmesi, SMN2 minigeninden üretilen mRNA'lara ekson 7 dâhil edilmesini sağlar. ISS-N1'in inhibitör mekanizması, ISS-N1 içerisinde bulunan AG dinükleotitinin hnRNP A1 yüksek afiniteli bağlanması iledir. Ve ISS-N1 oligosens antinükleotidlerin hedefi olarak SMA' da güncel tedavi yerini almaktadır. [50]

2.5.3 SMN Proteini

SMN1 tarafından tam uzunlukta SMN proteini oluşturulurken, SMN2 tarafından %90 oranında SMNΔ7, %10 oranında ise tam uzunlukta SMN proteini oluşturulur. [51]

SMN, tüm hücrelerde bulunan hem sitoplazmada hem de çekirdekte bulunan ve Cajal cisimlerinin İkizleri olarak bilinen yapılara veya basitçe "Gemin" olarak adlandırılan subnükleer yapılarda lokalize olan 38 kd'lık bir proteindir. [15] [52] Geminler, SMN kompleks proteinlerinden oluşurken, Cajal cisimcikleri, SMN'nin de lokalize olduğu daha karmaşık nükleer yapılardır ve nöronal farklılaşma sırasında bu nükleer cisimlerdeki SMN'nin varlığı artar. [53]

SMN proteininin bazı ekleme ile ilgili proteinlerin arginin metilasyonuna yardımcı olmak, motor nöronlarda aksonal mRNA'ları taşımak gibi görevleri olsada ilk tanımlanan ve en çok anlaşılan işlevi snRNP montajında görev almasıdır. Geminlerle birlikte, sitoplazmadaki snRNA'lardan gelen snRNP'lerin biyogenezini ve ardından çekirdeğe transferini sağlar.[15] [53]

Cajal cisimleri U snRNP'lerin üretimi, olgunlaşması ve depolanmasında yer alabilir. SMN proteini her yerde eksprese edilse de düz kas, kalp kası, endotelyal hücreler, dermal ve epidermal hücreler, miyoepitelyal hücreler dâhil olmak üzere bazı yetişkin hücre tiplerinde bulunmaz. Toplam SMN seviyeleri fetal dokularda erişkin dokulara göre daha yüksektir. Genel olarak, nükleer taşlar santral sinir sisteminde (SSS), SSS olmayan dokulara göre daha fazla bulunur, erişkin omuriliğin motor nöronlarında nükleer cevher sayısı, fetal omuriliğe göre daha yüksektir. Bu SMN'nin motor nöronlarda özel işlevini belirtebilir. Nükleer taşların aksine, en yüksek Cajal cisimleri seviyeleri merkezi sinir sisteminin dışında, kalp, akciğer ve deride bulunur, bunların hiçbiri yetişkin dokularında Cajal cisimleri içermez.[52]

SMN1 geninin intron 3 bölgesinin bir transkripti tarafından aksonal-SMN (a-SMN) adı verilen bir protein daha kodlanır. A SMN gelişmekte olan motor nöronlarda eksprese edilir. Aksonlarda lokalize olması ve motor akson gelişiminde rol oynaması sebebi ile a-SMN nin kaybı ve azalması SMA fenotipi ile ilgili olabilir. [54]

SMA'da ön boynuz motor hücre kaybı hastalık gelişiminde geç dönem olabilir. En erken meydana gelen olay nöromusküler kavşakta (NMK) meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerdir. Bu değişiklikler presinaptik terminallerde nörofilamentlerin (NF'ler) birikmesini ve postsinaptik terminallerin basitleştirilmesini içerir. Motor sinir terminalinde NF birikimi SMA'ya özgüdür. SMA da NMK' da meydana gelen denervasyonun tek başına kas güçsüzlüğü için tek bulgu olmadığı, veziküllerdeki yoğunluğun %56 oranında azalmış olduğu, sinaptik veziküllerin terminal bölgede dağınık halde bulunması ile son plak akımında azalma da kas güçsüzlüğünün gelişiminde rol oynar. NMK morfolojisinin ve fonksiyonunun değişmesinde; NMK'larin her iki tarafındaki mitokondrilerin dejenerasyonu, perisinaptik schwann hücrelerinin yanı sıra endonöryal fibroblastlardaki morfolojik değişiklikler de etkili olur. NMK' daki bu değişiklikler, SMA' da ön boynuz hücre ölümü veya aksonal hücre dejenerasyonundan önce meydana gelir. NMK'da meydana gelen bu değişikliklerin aydınlatılması ile yeni tedavi modalitelerinin gelişimi amaçlanmaktadır. Bu amaçla geliştirilen, U7snRNA türevi molekül SMN 2 eklenmesini düzelterek, SMA semptomlarını geciktirdiği veya önlediği bulunmuştur. [55] [56]

2.6 SMA Patolojisi

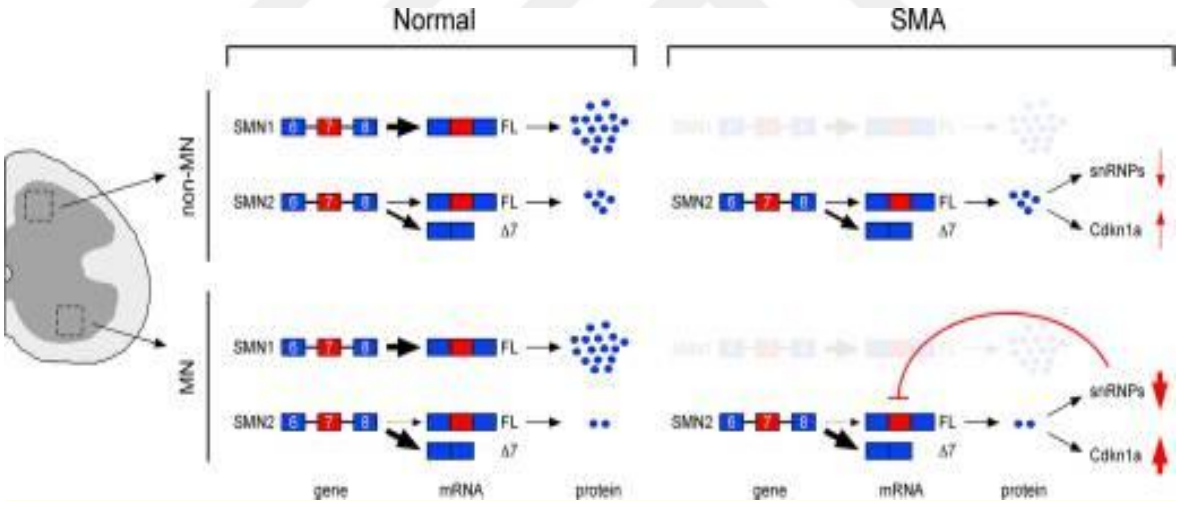
SMN proteini, lenfoblastoid hücre hatları, iskelet kası, kalp, böbrek, timus, beyin, pankreas ve akciğerde yaygın olarak bulunur. Bunlara ek olarak omurilik ve beyin sapı hücre gövdesi ve aksonlarında, hipokampusta özellikle dentat girusun granül hücre katmanında ve CA1, CA2 ve CA3 bölgelerinin piramidal hücre katmanı, serebellum granül katmanında ve daha az olarak derin serebellar çekirdeklerde yoğun olarak bulunur. [57] [58]

Fetal dönem ile doğum sonrası dönemi kapsayan çalışmalarda, iskelet kası, kalp, beyin gibi insan dokularında ve ayrıca hücre farklılaşması sırasında SMN protein seviyesinin azaldığı bulundu. Bu da hücre farklılaşması sırasında ve sonrasında SMN proteinine gereksinim olduğunu gösterdi. [57]

SMA hastalarında, SMN2'nin bulunması ve kopya sayısı ile hastalık arasındaki korelasyon nedeni ile yapılan daha kapsamlı bir çalışmada, kontrol grubu omuriliğinde, yüksek miktarda full-length SMN (FL SMN) proteini bulunurken, SMA grubunda FL SMN'nin azaldığı ve ekzon 7'den yoksun SMN (SMN Δ7) proteininde artış saptandı. [59] Bu

çalışmada fetal omurilik, kas ve böbrekte her iki proteinin oranında benzerlik olmasına rağmen, SMN2'nin kas ve böbreği hastalıktan koruduğu ama omurilikteki hücre kaybını nasıl önleyemediğini düşündürdü. Kerr ve arkadaşları, FL SMN'nin nöronal hücrelerde antiapopitotik etkisinin olduğunu ve SMN Δ7'nin ise proapopitotik olduğunu gösterdi.[60] Başka bir çalışmada ise motor nöronlarda motor nöron olmayanlara göre % 75 daha az SMN Δ7 üretildiğini ve ekzon 7 eklenmesinin % 65 daha az olduğu gösterildi. Buna göre motor nöronlarda SMN2 ekzon 7 inklüzyonu diğer dokulara daha azdır ve SMN eksikliği negatif geri besleme yoluyla ekzon 7 eklemesini azaltmaktadır. Motor nöronların seçici savunmasızlığı ile SMN geninin eksikliğinin aşağı yönlü etkileri düşük SMN seviyeleri nedeni ile daha şiddetlidir. Bu etkiler nükleer snRNP seviyelerinin aşağı regülasyonu ve hücre döngüsünün negatif düzenleyicisi olan cyclin dependent kinase inhibitör 1A (CDKN 1a) mRNA ifadesinin yukarı regülasyonunu içerir. Azaltılmış snRNP seviyeleri SMN ifadesinin daha da azalmasına ve motor nöronlarda ekzon 7 eklemesini etkileyen negatif geri besleme döngüsünü tetikler.[61]

Şekil 1: Motor Nöronların Seçici Güvenlik Açığı Modeli



Şekil "A Role for SMN Exon 7 Splicing in the Selective Vulnerability of Motor Neurons in Spinal Muscular Atrophy" den alıntıdır.

2.6.1 PRENATAL BULGULAR

İnsanda bulunan SMA motor nöronlar, 12- 15. gebelik haftasına kadar belirgin değişiklik göstermez. Bu süreçte yapılan çalışmalarda SMA ön boynuz hücrelerinde motor nöronlarda apopitozun daha belirgin olduğunu koydu. SMA motor nöronlarda iki antiapoptotik protein olan Bcl2 ve BclXL'nin aşağı regülasyonu söz konusudur. [62]

2.6.2 POSTNATAL BULGULAR

Doğum sonrası yapılan incelemelerde, SMA hastalarının omuriliklerinde belirgin olan klasik patolojik özellikler belirlemiş ve "nöropatolojik tetrad" olarak adlandırılan 4 bulgu tespit edilmiştir. Bunlar 1) motor nöron kaybı (alfa ve gama motor kaybı ile internöron kaybı) 2) boş hücre yatakları (nöron kaybı olan yerlerde) 3) ventral spinal köklerdeki glial demetler 4) heterotopik motor nöronlardır. [63] [64]

2.6.2.1Motor Nöron Kaybı:

Motor nöron kaybının daha çok alfa motor nöron olduğu ve daha önce ikamet ettiği alanı temsil eden SMA omuriliklerinde boş hücre yatakları ve glioz sıklıkla gözlenmiştir. SMA tip 2 ve 3 hastaların sıklığının daha az olması ve daha uzun yaşam süresi olması sebebi ile çalışma sayısı az olsada; bir çalışmada, SMA Tip 2 olan iki hasta incelenmiş ve motor nöron sayısında ciddi bir azalma, sık boş hücre yatakları ve omuriliğin ön boynuz hücrelerinde ve beyin sapındaki hipoglossal ve fasyal çekirdeği bölgelerinde gliozis rapor edilmiştir. Diyaframın korunduğu SMA hastalarında frenik sinir motor nöron sayıları korunmuştur. [62] Motor nöron kaybının ciddiyeti, motor nöronların alt kümeleri içinde koreledir. L1 segmentinde kaybın doğum anında belirgin olmadığı ilerleyen süreçte %50-60'a kadar kayıp olabildiği gösterildi. L5 segmentinde ise lateral nöronlarda anlamlı kayıp olmadığı, medial nöronlarda ise %35-50 arasında bir kaybın olduğu gösterildi. Proprioseptif girdilerin kaybı lateral nöron kaybından önce gelir. Çalışma sonunda motor nöron gövde ve proksimal dendritlerdeki birincil afferentlerin kaybı, sinapsların sayı ve işlevinde azalma ile proprioseptif reflekslerde azalmanın motor nöron kaybından daha erken bir bulgu olduğu gösterilmiş ve histon deasetilaz inhibitörü Trichostatin A ile SMN ekspresyonunun artırılması, SMA'da motor fonksiyonu ve yaşam süresinin artırılabileceği düşünülmüştür. [65]

SMA ön kök hücrelerinde kalan motor nöronların %50-85 kadarı kromatolitik olduğu gösterilmiştir. Kromatolitik motor nöronlar Werdnig Hoffman hastalığında (WHD) belirgin şekilde balon, küresel olma eğilimindedir. Kromatolitik motor nöronlar, perikaryanın merkezinde, periferde NF'leri ve motor nöronu çevreleyen bir glial ağ ile büyük bir mitokondri ve dağınık lizozomal granüller, içselleştirilmiş veya hapsedilmiş sinaptik ağlar, periferde ve merkezde ubikuitin birikimi gösterdi.[62] [66]

Sinapsa özel sinaptofizin boyama ile yapılan çalışmada, kromatolitik, balonlanmış SMA motor nöronların yeni oluşan astrositik hücre süreçleri tarafından sarılmış somatik ve kök dendritik yüzeylerden afferent sinaptik temaslarını kaybettiğini göstermiştir. Bu fenomene de "sinaptik soyma" denilmiştir. [67]

Sinapslarla ilgili yapılan diğer çalışmalarda, SMA hastalarında sinaps sayısındaki azalma bulunmuştur. Omurilikteki glutamaterjik sinapsların çoğunu işaretleyen vesicular glutamate transporter (VGLUT) 1 ve 2 kullanılarak yapılan bu çalışmada, sinaps sayısında %54 oranında azalma tespit edilmiş ve bunların çoğu azalmış glutamaterjik uyarıcı sinapslardan kaynaklanmaktadır. VGLUT1 pozitif sinapsların büyük çoğunluğunun, esas olarak proprioseptif duyu nöronlarından kaynaklanmaktadır. Sinapslardaki bu kayıp; SMN azalması ile işlev bozukluğu sonrasında hücre ölümü, afferent yolun olgunlaşma sürecindeki başarısızlık, bazı proprioseptif aksonların hedef motor nörona ulaşamaması, gelişimsel olarak olgunlaşmamış motor nöronlar üzerindeki aşırı sinaptik girdilerden kaynaklanan eksitotoksisite gibi sebeplerle açıklanmaya çalışılmaktadır. Proprioseptif sinaps proliferasyonunun azalması, uyarılan afferent potansiyellerin azalmasına yol açar. Proprioseptif afferentlerin motor nöronları uyarma yeteneği ise SMA' da erken evrelerde baskılanır. Sinapslarda oluşan bu değişiklilerin, SMA'da hastalık patogenezi ile mi ilgili yoksa sekonder bir süreç mi olduğu ise belirsizdir. [62] [65] [68]

2.6.2.2 Motor Nöronların Anormal Migrasyonu

Sinaps oluşumundaki değişiklikler, dentrit ve akson büyümesinin bozulması gibi sebeplerle birçok motor nöron, omuriliğin anterior ventral köklerine doğru göç etmeye devam ederek, anormal şekilde lokalizasyon oluştururlar. Heterotopik motor nöron adı verilen bu nöron grubu, hiperkromatiktir ve akson, dentritleri yoktur. Çoğunlukla ventral beyaz cevherde bulunurlar. Heterotopik motor nöronlar, farklılaşmamış motor nöronlardır. Gelişimin erken aşamasında "tutuklanmış farklılığı" gösterir ve olgun nöronlara ait NeuN ve MAP2 proteinlerini içermez.1938 yılında De Lange tarafından bir yaşın altındaki normal bebeklerde ön boynuzların yakınındaki beyaz cevherde birkaç dağınık heterotopik nöronla karşılaşılabildiği bildirilmiştir. Bu distale yer değiştirmiş nöron topluluğu WHD'de ise daha yaygın ve fazla olarak bulunur. Heterotopik motor nöronlardan bazıları, apopitozu tetikleyerek yakınlarındaki mikroglial hücreler tarafından elimine edilirler. Bazı motor nöronlar ise göçe devam ederek ventral köklere giderler.[69] [63] [70] Heterotopik motor nöronların ventral kök hücrelerini takiben glial hücrelerde (astrosit) göç eder. Bazal lamina tabakası ile çevrili olan glial demetlerin yanında sinir lifleri ve geniş boşluklar yer almaktadır. Boşlukların aşırı şişmiş hücre grupları olduğu ya da sinir hücrelerinin dejenerasyonu sonrası oluştuğu düşünülmektedir.[71]

2.6.2.3 Nöronal Patoloji

SMA motor nöron hastalığı olarak kabul edilse de 1930'larda incelenen 54 WHD vakasında dorsal kök ganglionu, talamus, serebellum, piramidal yol, alt oliver çekirdek, pontin çekirdekler, optik sinir ve Clarke's dâhil olmak üzere yaygın nöropatoloji tespit edilmiştir. [72] Bu bölgede bulunan balonlu kromatolitik nöronlar periferik perikaryada ve proksimal dentritlerde fosforlanmış nörofilament birikimi gösterirler. Antiubikuitin antikorları ise tercihen merkezi perikaryayı boyayarak dejeneratif bir süreci düşündürür. Bazı vakalarda; 3,6,7,10 ve 12. kranial sinir çekirdeklerinde kromatoliz görülebilir. [62] [73] Alt motor nöron dışı tutulumu olan SMA Tip 1 hastalarında yapılan bir çalışmada ise vakalarının neredeyse tamamı 1 yaşından önce kaybedilmektedir. Etkilenen bebeklerde yaş ile ters orantılı olarak lezyon yoğunluğu ve etkilenen sistem artmaktadır. Bu hastalarda etkilenen çekirdeklerde kromatoliz, nöronofaji ve nöronların balonlaşması mevcuttur. Talamus ve Spinal duysal ganglion tutulumu WHD'de yaygın olarak bulunmaktadır. [74]

SMA patogenezinde diğer nöropatolojilere ek olarak serebellum ve motor korteks tutulumunun da rol oynadığı düşünülmektedir. 2021 yılında Tharaneetharan ve arkadaşları tarafından incelenen SMA'lı farelerde serebellum ve motor kortekteki çıkış nöronlarının uyarılabilirliğinin azaldığı bulunmuştur. Serebellum ve kortekste aksiyon potansiyeli eşiğinde artışla beraber hiperekstabl motor nöronlar mevcuttur. Serebellumda spontan aktivitede azalma ve sinaptik membran direncinde artış vardır. Hastalığın presemptomatik evresi sırasında serebellum ve kortekste bu fonksiyonel farklılıkların başlaması, iki bölgenin SMA'nın patogenezinde rol oynadığını düşündürür. Semptom sonrası başlayan fonksiyonel değişikliklerin ise motor nöron dejenerasyonuna sebep olabileceği düşünülmektedir. [72]

2.6.2.4 SMA'da Aksonal Kayıp

Aksonal kayıp farklı şekillerde görülebilmektedir. İlki SMN eksikliğinin azalmış akson büyümesine sebebiyet vermesi, ikincisi nöron kaybı ile meydana gelen astrositik invazyon. Akson büyümesini göstermek için fareler üzerinde yapılan çalışmalarda SMN proteini ve onun bağlanma ortağı olan hnRNP'nin aşırı ekspresyonu, farklılaşan hücrelerde nörit büyümesini desteklediği gösterilmiştir. SMN eksikliği olan motornöronlarda azalmış akson büyümesi görülür.[75]

Omuriliğin ventral kök hücrelerinde motor nöron kaybı ile uyumlu olarak, ventral kök hücreleri atrofik görünümde, dorsal köklere kıyasla daha az miyelinli akson içerir. Etkilenme ciddiyetine göre miyelin miktarında azalma daha belirgin hale gelerek, demiyelinize

aksonlara rastlamak olasıdır. WHD'de miyelinsiz liflerde, aksonal dejenerasyonu takiben astrositik invazyon meydana gelebilir ve bu liflerde schwann hücrelerinden ziyade astrositlerinkine çok benzeyen filamentlerle dolu hücreler bulunur. Astrositler tarafından ventral spinal köklerin invazyonu, WHD'nin belirgin ve belki de karakteristik bir patolojik özelliği gibi görünmektedir. [71]

Duyusal ve sempatik nöronların gelişiminde ve hayatta kalmasında sinir büyüme faktörü (NGF) ve reseptörleri önemli bir rol oynar. İnsan sinirlerinde, NGF reseptörü (NGF-R), erken gelişim aşamalarında güçlü bir şekilde ifade edilir, ancak yaklaşık 16-18 haftadan başlayarak ekspresyon azalır.[76] SMA hastalarında NGF-R yukarı regülasyona uğrar. Bu reseptörün yeniden eksprese olması aksonal ve demiyelinize hastalıklarda gösterilmiştir. [77]

SMA Tip 1 hastalarında ön boynuz hücrelerinde, periferik sinirlerde ve kas içi sinirlerde multiaksonal demetler gözlenmiştir. Bu demetler, tekli schwann hücrelerinin sitoplazmasında sarılmış çok küçük, miyelinsiz aksonlar içerir. Bu demetlerin görünümü radyal ayrılmanın daha olmadığı fetal dönemde periferik sinirlerde görülene benzemesi nedeni ile SMA'da akson olgunlaşmasında bozulma olduğu düşünülmektedir. [62]

2.6.2.5 Glial Demetler

İlk olarak WHD'de anterior spinal köklerin proksimal kısımlarında çıkışta dağınık küçük miyelinli lifler arasında gözlenen glial demetler, longitudinal bir tarzda ve ara sıra fibrositik astrosit çekirdekleri ile ancak herhangi bir kollajen fibrilleri olmadan düzenlenmiştir. Glial demetler giderek incelir ve çıkışın 1,5 cm distalinde kaybolurlar. [70] Glial demetler SMA'da karakteristiktir, WHD ile SMA Tip 2 ve Tip 3 hastalarında da gözlenebilir. Daha az olarak da poliomyelit ve ALS 'de gözlenebilir. [69] [78]

Elektromikroskopik olarak, her bir glial demet bazal lamina ile çevreli astrositlerden oluşur. Glial demetler sıkıca paketlenmiş filamentler, çok sayıda mikrotübülün ayrı koleksiyonları, ara sıra mitokondri ve kaba endoplazmik retikulum içerir. Glial demetler içindeki astrositler çok sayıda mikrotübül içerir ve noktasal adezyonlara, desmozomlara ve boşluk bağlantılarına benzer sık bağlantı cihazlarına sahiptir. Glial demetler glial fibriler asidik protein (GFAP) eksprese ederler. Erken başlangıçlı motor nöron dejenerasyonuna astrositik bir yanıt olduğuna inanılır. [62] [79] [80]

2.6.3 KAS PATOLOJİSİ

2.6.3.1 Prenatal *Bulgular*

İskelet kası gelişimi sırasında, miyoblastlar, daha sonra kas lifleri haline gelecek olan miyotüplere farklılaşır. Gelişimin 9-10 hafta döneminde erken miyoblastlar santral çekirdek

zincirine sahip olan birincil miyotüplere (klasik miyotüpler) farklılaşır. 13-14 gebelik haftasında daha küçük çaplı ve daha geniş aralıklı çekirdeklere sahip ikincil miyotüpler ortaya çıkar. Fetal dönemin 20. Haftasına kadar miyoblastlardan miyotüp oluşumu devam eder. 18-23. haftalarda, olgun miyotüpler lifin çevresine doğru hareket etmeye başlar. 22-24. gebelik haftaları civarında, yavaş ve hızlı miyofiberler ve bunların histokimyasal karşılıkları, tip I ve II miyofiberler olarak ayırt edilebilir hale gelir. [62] [81]

İnsanlarda miyotüp çapları, gebeliğin 12 ila 15. haftaları arasında azalma meydana gelir. Martinez Hernandez ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada SMA hastalarında 15. haftada miyotüp çaplarında artış tespit edilmiş ve birincil miyotüplerin hala çok bol olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, SMA miyotüplerinin gelişim kalıplarının, miyotüp boyutu, gebelik yaşı ve zaman içindeki değişim kalıbı da farklılık göstermiştir. SMA miyotüpleri daha küçük çekirdek ve sitoplazmaya sahiptir. 12. gebelik haftasındaki SMA miyotüp uzunluğu kontrol miyotüplerin 10. haftasına denk bulunmuştur. Tüm bu bulgular miyogenez gecikmesinin SMA'da erken dönemde gözlendiğini göstermektedir.[81]

Kas Protein Ekspresyonunda Değişiklikler

Miyozinler, kas kontraksiyonunda ve ökaryotik hareketlilikte rol alan bir grup motor proteindir. Miyozin, iskelet kasında üretilir ve 4 hafif zincir, (myosin light chain, MLC) ve 2 ağır zincirden (myosin heavy chain, MHC) oluşur. MHC'ler, zamansal olarak düzenlenen çeşitli izoformlarda bulunur. Birincil miyotüp slow MHC (sMHC) için pozitifken, ikincil miyotüp fast MHC (fMHC) için pozitiftir. SMA Tip1'de primer miyotüplerin gelişimi gecikeceği için sMHC belirgin azalmış, fMHC artmıştır. [62] [82]

Miyogenez sırasında 22-24. gebelik haftalarında, yavaş ve hızlı miyofiberler ve bunların histokimyasal karşılıkları, tip I (yavaş kasılan lifler) ve tip II (hızlı kasılan lifler), miyofiberler olarak ayırt edilebilir hale gelir. Lif tipi, ağırlıklı olarak eksprese ettikleri MHC izoformu ile tanımlanır. Tip 1 miyofiberler sMHC eksprese ederken, tip 2 miyofiberler fMHC eksprese eder. SMA'da incelenen birkaç kas grubunda farklı MHC formlarının eksprese edildiği gözlenmiştir. Kuadriceps femoris ve interkostal kaslarda atrofik alanlar fMHC ve sMHC liflerini ifade ederken, hipertrofik kas grubu sMHC liflerini eksprese eder. Diyafram ise büyük kısmı sMHC eksprese eden liflerden ve nadir olarak atrofik liflerden oluşur. Buna göre ise diyaframın SMA'da daha az yer aldığını, bu üç kasın farklı inervasyon şekline sahip olduğu ve yetişkinlik sürecinde felç veya denerasyona farklı yanıt verdiğini gösterir. [62] [82]

Desmin çizgili kasta ve nöromusküler kavşakta bulunan ara filament proteinidir. Miyogenez sırasında ve yenilenen liflerde bol miktarda bulunur, olgunlaşma sırasında sayıları azalır. Yenilenen liflerde vimentin ile sekrete edilir. [83] 1991 yılında yapılan bir çalışmada, SMA'da hipertrofik ve normal boyutlu miyofibril popülasyonu, vimentin veya desmin için hiçbir reaktivite göstermemiş, daha küçük ve atrofik lifler ise güçlü desmin bazen de vimentin reaktivitesi sergilemiştir. [84]

Benzer şekilde myogenic differentiation factor (MyoD), miyogenin (MyoG) ve kasa özel miyojenik faktör 5 (Myf5) gibi miyojenik transkripsiyon faktörlerinin ifadesi, SMA'da atrofik denerve kaslarda artmış olup inervasyon ve miyofiber olgunluğu arasındaki ilişki nedeniyle, kaslarda gözlenen anormalliklerin SMN eksikliğinin neden olduğu intrinsik anormalliklerden mi yoksa inervasyon yetersizliğininin sonucu mu olduğu tartışmalıdır. Kusurlu inervasyon fetal MHC sentezini etkileyerek SMA kasının histokimyasal özelliklerinin gelişimini etkileyebilir.[62]

2.6.3.2 Postnatal Bulgular

Genetik testlerin tanıda kullanılmasından önce SMA tanısı patolojik bulgulara dayanıyordu. Dr. Victor Dubowitz ve arkadaşları tarafından bu bulgular ayrıntılı bir biçimde açıklanmıştır. SMA hastalarından alınan kaslar incelendiğinde, WHD'de lifler değişken büyüklükte gruplar halinde, tek tip atrofiye uğrayan tam fasikül görünümüdür. Görülen diğer bir patoloji ise, denerve liflerin, normal kas lifleriyle ilişkili olarak tek başına veya 2 veya 3 liflik gruplar halinde meydana gelen izole açılı ("yuvalanan") liflerin görülmesidir. ("Yaygın nörojenik atrofi" olarak adlandırılan model). Bu tür lifler nöral bağlantılarını henüz yeni kaybetmiş lifler olarak düşünülmektedir. Ve ağır hasta grubunda yuvalanan lifler, miyofiber tipi gruplandırma, yetişkin denervasyon koşullarında bulunan nörojenik atrofinin klasik özellikleri mevcut değildir. İnfantil SMA'da atrofik kas liflerinin miyozin ATPaz reaksiyonu ile hafif boyandığı görülmüş ve tip 1 lifleri temsil etmektedir. Bazı biyopsilerde ise tip 2 lifleri temsil ettiği gösterilmiştir. Aralara serpiştirilmiş hipertrofik miyofiberler tip I'dir ve inervasyonu koruyan veya yeniden innerve edilen miyolifler olduğu varsayılır. [62] [85]

2.6.4.NÖROMUSKÜLER KAVŞAK

NMK'lar, omurilik motor nöronların aksonları ile nörotransmitter olarak asetilkolini kullanan iskelet kası lifleri arasında oluşan elektriksel ve kimyasal sinapslardır. Bir kas lifi bir motor sinir terminali tarafından inerve edilen bir NMK'ya sahiptir. Bu nedenle belirli bir kas lifi ile motor nöron arasında bire bir ilişki vardır. Bir motor nöron, aksonunu inerve edeceği kas içinde dallara ayırır ve çoklu kas lifini inerve eder. Bu lif grubuna motor ünite

denir. NMK'lar kas hücre zarı üzerindeki girintili alanlarda bulunan sinaptik oluklarda oluşur. Motor sinir terminalleri, NMK'ları oluşturmak için sinaptik olukları doldurur; ama kas lifi ile doğrudan temas kurmaz. Motor sinir terminallerinin hücre zarları ve kas lifleri, yaklaşık 30 – 50 nm'lik sinaptik yarık adı verilen bir boşlukla ayrılır. Sinaptik yarıkta bulunan asetilkolinesteraz, asetilkolini hidrolize ederek sinaptik iletimi sonlandırır. [86]

Asetilkolin reseptör (AChR) gelişimi alt birimlerden oluşur. Gama (fetal) alt birimi gelişim sırasında epsilon (yetişkin) alt birimine geçer. Fetal gelişimin 10. haftasında AChR proksimal ve distal uzuvlardaki miyofibrillerde kümelenmeye başlar. 14 hafta civarında, AChR'lerinin agregasyonu birleşir ve birçok aksonal dal ile temas halinde olan postsinaptik aparatta bir plak oluşturdu. 18. haftada sinaptofizin AChR'lerine atanır. [86]

SMA'da Nöromusküler Kavşak

Prenatal dönem

SMA'da nöromusküler kavşak patolojisini aydınlatmak için fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, SMA örneklerinde bazı kaslarda 12. gebelik haftasında birden çok akson tarafından inerve edilen postsinaptik reseptörlerde erken çözünme meydana geldiği gösterilmiştir. Sinaptofizin boyası, presinaptik veziküllerin yoğunluğunun arttığı, distal sinir dallarında birikmiş ve proksimal bölgelerde ve kas içi sinir gövdelerinde gözlenmemiştir. 14. gebelik haftasında AChR'leri miyotüpler arasında dağınık bir biçimde görülür. AChR kümeleri ile temas halinde olan çoklu aksonlar ve sinaptofizin boyama ile bu bölgelerde presinaptik vezikül birikimi mevcuttur. Kontrol ve SMN2 1 kopyası olan farelerde AChR sinyal ölçümünde farklılık gözlenmiş, 3 kopyası olan grup ile anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca diyafram kas içi sinirlerinde ve dallanan terminal sinirlerde kontrol grubunda nadiren görülen aksonal boncuklar saptanmıştır.[62] [87]

Postnatal dönem

Yapılan çalışmalarda, doğum sonrası dönemde kalan NMK'ların kalıcı olgunlaşma göstermediği gösterilmiştir. İnerve edilmemiş NMK'lar geniş ve kalıcı bir AChRγ ekspresyonu ve sinaptofizin için boyama göstermeyen basitleştirilmiş bir sinaptik bölge mevcuttur. [87] Denervasyonun yanı sıra hastalığın son aşamasında farelerde, distal aksonlarda ve motor sinir terminallerinde önemli miktarda nörofilament protein birikimi gösterilmiştir. İnerve edilmiş bölgelerde ise aksonlar sinaptik vezikülleri olmayan basitleştirilmiş postsinaptik reseptörlere ulaşırlar. NMK yıkımı, gövdeden (transversus abdominis) gelen

postüral yavaş kasılan kaslarda, distal uzuv bölgelerinden (derin lumbrikaller) hızlı kasılan kaslara kıyasla daha erken meydana gelmiştir. [87] [88]

SMA'da sinaptik vezikül sayısında azalmanın yanısıra motor uç plak olgunlaşmasında meydana gelen gecikmenin asetilkolin reseptör alt birimi değişiminde g'den e'ye bir gecikme olduğu gösterilmiştir.[88]

2.7 SMA'DA FETAL DÖNEM

SMA'lı bebeklerde prenatal kas ve NMK patoloji bulguları göz önüne alınarak, inutero dönemde hareket gelişimi ve diğer patolojilerin tespiti için çalışmalar başlamıştır. Yapılan birkaç çalışmada, kontrol grupları ile kıyaslanarak nukal translüsensi (NT) ölçümü, fetal hareket, kardiyak defektler incelenmiştir.

NT, ilk gebelik trimesterinde (normal ≤3mm) fetal boynun arkasındaki deri altında sıvıyı ölçen ultrasonografik bir belirteç olup, doğum öncesi dönemde artmış NT fetüste kromozomal ve yapısal malformasyonlarla ilişkilidir. SMA hastalarında, bir SMN2 kopya sayısı olan hastalarda NT'de artış, sol hipoplastik kalp, atriyal septal defekt vs. gibi konjenital kalp hastalığı ile ilgili bulgular bulunmuştur. [62] [89]

Yaklaşık 7-8 gebelik haftasında fetüste ilk spontan hareketler ultrasonla tespit edilmesi NMK'ların oluşmasıyla açıklanmaktadır. Normal bir gebelikte, anneler genellikle ikinci trimesterin sonuna doğru fetal hızlanmayı algılarlar. Bazı gebelik durumlarında (hipoksi, SMA vs.) fetal hareketlerde azalma bildirilmiştir. Azalmış fetal hareketle başvuran hastalarda SMA'nın da ayırıcı tanıda düşünülmesi önerilmektedir.[19] [90]

2.8 ELEKTROMİYOGRAFİ

Moleküler tanıdan önce elektromiyografi (EMG), SMA tanısı için klinikte sık kullanılan bir yardımcı inceleme yöntemidir. Halen 5q ve 5q olmayan SMA için tanı değerini korumakta ve gelişen yöntemlerle prognoz tayininde rol oynamaktadır. SMA hastalarında EMG, fibrilasyon potansiyellerindeki değişiklikleri (aktif denervasyonu gösterir) ve genişlemiş motor ünite aksiyon potansiyellerini gösterir. [91]

Gevşemiş kaslarda bulunan motor unit action potentiali (MUAP) SMA'ya özgü bir bulgu olup, sıklıkla infantil SMA'da bulunur. Bu aktivite saatlerce sürebilir ve uyku sırasında da devam edebilir. Saniyede 5 ila 15 oranında düzenli olarak görülürler. Düzenli ateşleme ritmi, istemli kontrol ile aktive olma yeteneği, uzun süre kalıcılık ve uyku sırasında ortaya çıkma ile fasikülasyonlardan ayrılır. Çok şiddetli motor akson kaybı olan kaslarda, MUAP'lar uzun süreli ve büyük genlikli nörojenik özelliklerden yoksun olabilir ve hatta miyopatinin tipik

özelliklerini taklit ederek genlik olarak küçük ve süre olarak kısa görünebilir. Bu aktivite diğer ön boynuz hastalıklarında ve juvenil SMA'da gösterilmemiştir. Ön boynuz hücre hastalığını gösteren anormallikler, hayatta kalan motor nöronların eşzamanlı olarak ateşlenmesi ile motor ünite potansiyellerinin toplamı daha yüksek bir genlik verir, motor ünite potansiyellerinin daha yüksek başlangıç ve terminal genlikleri daha uzun bir süre ile sonuçlanır ve bitişik motor nöronların senkronize ateşlemesi görünüşte çok daha geniş motor ünite bölgeleri ile sonuçlanır. Korunmuş distal latans ve iletim hızları ile azalmış bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) boyutu (genlik veya alan) bulguları görülebilir. [92] [93]

2.9 SMA'DA BİYOBELİRTEÇLER

2001 Ulusal Sağlık Biyobelirteçleri Enstitüleri çalışma grubuna göre; bir biyobelirteç "normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya terapötik bir müdahaleye verilen farmakolojik tepkilerin bir göstergesi olarak nesnel olarak ölçülebilen ve değerlendirilebilen bir özelliği" olarak tanımlanır. Biyobelirteçler hastalıkların progresyonunu, tedaviye olan yanıtlarını izlemede kullanılabilirler. SMA'da son yıllardaki terapötik gelişimler neticesinde biyobelirteç tanımlanması önem arz etmektedir.[93] SMA için biyomarkerlar; SMN ifadesi ile doğrudan ilgili olanlar ve SMN ile doğrudan ilgili olmayanlar şeklinde sınıflandırılabilir. Potansiyel SMN ile ilgili biyobelirteçler, SMN2 kopya sayısı, terapötik indüksiyonlu veya terapötik indüksiyonsuz SMN2 geninden tam uzunluktaki transkriptler, terapötik indüksiyonlu veya terapötik indüksiyonsuz SMN2 geninden SMN proteini veya gen terapisi durumunda SMN geninin ekzojen kopyaları ile ilgilidir. SMN ile ilgili olmayan belirteçler arasında ise NF'ler, plazma protein analitleri, kreatin kinaz (CK) ve kreatinin (Crn) seviyeleri ve çeşitli elektrofizyolojik ölçümler bulunmaktadır. [93] [94]

Tablo 5: SMA'da Biyobelirteçler

Biyobelirteç türü	**Açıklama**	**SMA'daki gerçek ve potansiyel örnekler**	**Etkin tedavi ile mi değişiyor**
Prognostik	Gelecekteki bir klinik sonuç tahmin	SMN 2 kopya sayısı→ hastalık şiddeti (MUNE, SMN mRNA, nörofilament)	Hayır
Hastalık progresyonu	Hastalık etkisinin şiddeti	CMAP genliği →motor nöron kaybı (nörofilament, kreatin kinaz, MUNE, kreatin)	Hayır
Öngörücü parametreler	Tedaviye klinik yanıt ve tedavi sınıflandırması	Azaltılmış CMAP genliği → SMN geri yükleme tedavilerine daha az yanıt	Evet
Farmakodinamik	Test edilen ilacın terapotik etkisini izleme, artan tam uzunluktaki SMN seviyelerini ölçme	Artan SMN proteini →SMN geninin etkili indüksiyonu (SMN mRNA, NF, CPK, kreatin)	Evet

Vekil Bitiş noktası	Tedaviye gelecekteki klinik yanıt için kullanılan öngörücü biyobelirteç	Artan MUNE →gelişmiş fiziksel işlev	Evet
BKAP: Birleşik kas aksiyon potansiyeli	MUNE: Motor Unit Number Estimation		

SMA'da motor fonksiyonlarda görülen değişiklikler klinik sonuç içerisinde incelenmektedir. Nusinersen ile yapılan farmakodinamik çalışmalarda Nusinersen öncesi döneme kıyasla, Hammersmith Fonksiyonel Motor Skala Ölçeğinde (HFMSE) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) SMN seviyelerinde artış meydana gelmiştir. HFMSE ve BOS SMN seviyeleri SMA'nın tedavi sonrası izleminde öngörücü veya farmakodinamik biyobelirteçtir. [93]

2.9.1 SMN İLİŞKİLİ BİYOBELİRTEÇLER

2.9.1.1 SMN2 Kopya Sayısı

SMA patogenezinde SMN1'in homozigot delesyonu ve SMN1'in homolog geni olan SMN2 tarafından kodlanan yetersiz miktarda SMN protein üretimi rol oynamaktadır. Farklı SMN2 kopya sayıları farklı fenotiplere yol açmaktadır. [95] Düşük kopya sayısı artmış ölüm oranı ve invaziv solunum desteği ihtiyacı ile korele iken; SMN 2 kopya sayısı daha düşük bir hastalık fenotipi ile ilgilidir.[94]

İnfantil SMA hastalarında yapılan bir çalışmada yüksek SMN2 kopya sayısı olan hastalarda daha yüksek motor fonksiyon skorları bulunmuştur. İnfantil SMA grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük Test of Infant Motor Performance Screening Items (TIMPSI) elde edilmiş ve 24 aylık izlemde SMA grubunda TIMPSI giderek düşüş göstermiştir. Aynı çalışmada BKAP tepe genliği ve alanı TIMPSI ile korelasyon göstermiştir.[96]

Hastalık fenotipini değiştiren başka bir durumda nadir SMN2 varyantlarının varlığıdır. Bu varyantlardan bazıları ekzon 7 dâhil edilmesini teşvik ederek (ekson 7'deki c.859G>C varyantı) [97], bazılarının da ekson 7'nin dâhil edilmesini bozarak (Ekson 7'deki c.863G>T varyantı) [98] hastalık şiddetini etkilediği gösterilmiştir. SMN2 kopya sayısı ile hastalık şiddeti arasındaki bu ters korelasyon nedeni ile tedavi almayan hastalarda prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği öngörülse de SMA tipleri ve kopya sayısı arasındaki yakınlık, nadir SMN2 varyantlarının fenotipi üzerindeki etkisi nedeni ile tek başına güvenilir bir prognostik belirteç değildir. [93] [94]

2.9.1.2 SMN mRNA Seviyesi

İnsandaki protein izoformu ile gen sayısı karşılaştırıldığında, protein sayısının beklenenden daha fazla olduğu görülmektedir. mRNA'nın alternatif eklenmesi önemli bir etken olmakla beraber, posttranslasyonel modifikasyon, tek bir gen tarafından kodlanan farklı mRNA izoformlarının bulunması bu çeşitlilikte rol oynamaktadır. Alternatif ekleme, intronları veya protein kodlamayan bölgeleri çıkarmak için olgunlaşmamış pre mRNA'nın işlendiği süreçtir. pre mRNA'ların %95-100'ünün birden fazla mRNA elde etmek için alternatif ekleme sürecine girdiği gösterilmiştir.[99] [100]

Alternatif ekleme işlemi sırasında gelen mutasyonlar SMA, Amyotrofik lateral skleroz (ALS) vs. gibi birçok nörolojik hastalığa sebep olabilmektedir.[101] Ekzon 7 üzerindeki C→T değişikliği, alternatif eklemede rol alan pozitif ve negatif düzenleyicilerin dengesini değiştirerek eksik uzunlukta SMN transkripti oluşturulmasına neden olur. [99]

SMN2 kopya sayısı ile hastalık arasında ters bir ilişki bulunmasına rağmen, SMN transkriptleri ile SMN2 kopya sayısı arasında net bir ilişki bulunamamıştır. Yapılan bir çalışmada SMN 2 'nin ≤2 kopya sayısı olduğu sağlıklı deneklerde periferik kandaki SMN2 mRNA seviyeleri ile SMN kopya sayısı arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir. Hastalarda ise SMN2 mRNA ekspresyonu aynı kopya numarasına sahip kontrollere kıyasla daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu durum, SMN2'nin ifade düzeylerinin yalnızca kopya sayısı tarafından kontrol edilmediğini, SMN2 ekspresyonunun SMA hastalarında farklı şekilde düzenlendiğini, sağlıklı bireylere kıyasla SMA hastalarında güçlü bir şekilde yukarı doğru düzenlendiğini göstermiştir. [93] [102]

2.9.1.3 SMN Protein Seviyesi

SMN1'de oluşan homozigot delesyon hnRNP'lerin birleşiminde görev alan SMN protein eksikliğine neden olur. SMN 1'in homolog analoğu olan SMN2 tarafından ise ekzon 7'den yoksun bir SMN fraksiyonu oluşturulur. SMA'daki fenotipik varyasyon, SMN2 gen kopya sayısı ve SMN protein seviyesi ile ilişkilidir. [103] Bu nedenle SMN proteini SMA'da bir biyobelirteç olarak kullanılmakta ve SMA' da ilaç tedavi stratejilerinde SMN protein ekspresyonunu artırmak potansiyel bir hedef olarak görülmektedir. [104]

SMN protein seviyesi ile hastalık şiddeti arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. [102] Yapılan bir çalışmada kandaki SMN protein düzeyleri SMA Tip 1'li hastalarda önemli ölçüde düşük bulunmuş, SMA Tip 2 ve SMA Tip 3'lü hastalarda ise nispeten normal olarak ölçülmüştür. Bu değerlere göre SMA gelişiminin kesin olarak belirli bir SMN protein

düzeyine bağlı olmadığı düşünülebilir. Aynı çalışmada SMN2 gen kopya sayısı iki veya üçten fazla olan hastalarda kan SMN protein düzeylerinde plato gözlenmiş ve insan kan hücrelerinde SMN protein ekspresyonunu düzenleyen translasyon sonrası mekanizmaların varlığına bağlanmıştır. [105]

İnfantil SMA'da SMN protein seviyesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Yapılan takiplerde hastalarda motor fonksiyon skalalarındaki azalmaya kıyasla SMN protein seviyeleri stabil kalmıştır. Buna göre kandaki SMN protein seviyeleri klinik şiddet ile iyi bir korelasyon göstermemektedir. [94]

Kan SMN seviyeleri ve hastalık ilerleyişi arasında net bir korelasyon gösterilemese de SMN düzeylerini artırmayı amaçlayan intratekal tedavilere verilen sistemik yanıtı göstermede kullanılabilmektedir. 2016'da Nusinersen (ekson 7'nin SMN2 transkriptine dâhil edilmesini teşvik etmek için tasarlanmış bir antisens oligonükleotid) ile yapılan bir çalışmada HFMSE 5.8 puanlık bir artışla korele olarak BOS SMN proteininde iki kat artış gösterilmiştir. [94] [93]

2.9.2 SMN İLİŞKİLİ OLMAYAN BİYOBELİRTEÇLER

2.9.2.1 Moleküler Biyobelirteçler

Kandaki SMN proteini ölçümlerinin, SSS'deki ekspresyon seviyesini yansıtmaması, dalgalanma göstermesi gibi nedenlerle klinik kullanımının sınırlı olması SMA'da yeni aday biyobelirteçleri belirleme gereksinimi doğurmuştur. 2012 yılında 2-12 yaşları arasındaki SMA Tip1, Tip2 ve Tip3 bireylerden oluşan bir kohort ve aynı yaştaki kontroller üzerinde yapılan "SMA için Biyobelirteçler" (BforSMA) çalışmasında, proteomik, metabolomik ve transkriptomik dayalı sistem düzeyinde biyolojik numuneler (tam kan, periferik kan mononükleer hücreleri, plazma ve idrar) incelenmiş ve ölçümler birincil sonuç ölçütü olan Modifiye Hammersmith Fonksiyonel Motor Skalası (MHFMS) ve ikincil sonuç ölçütleri olan vücut kitle indeksi z-skoru, öngörülen fonksiyonel vital kapasite yüzdesi (FVC), 10 m yürüme testi, hastalığın başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir. İkincil sonuç ölçütlerinden yalnızca FVC, MHFMS ile korele olduğu bulunmuştur. Sonuç ölçümleri ile alakalı olan 490 analitten 200 tanesinin MHFMS ile korele olduğu bulunmuştur. Dipeptidil peptidaz-IV, osteopontin, tetranektin artan plazma seviyeleri ve MHMFS ile pozitif korelasyonlar gösterirken, fetuin-A, vitronektin plazma seviyelerinde azalma ve MHMFS ile negatif korelasyonlar göstermiştir. [106]

BforSMA çalışmasında keşfedilen plazma protein biyobelirteçleri daha sonraki bir çalışmada genişletilerek MHFMS ile gerileyen 84 plazma analitini tanımlamak için bir LC/MS iTRAQ platformu (BG Medicine) kullanılmıştır. Bu analitler tahlil performansına ve istatiksel güce göre filtrelenerek 35 analit belirlenmiş ve seçilen analitlerden 13 tanesi MHFMS ile belirgin olarak azalma göstermiştir. 35 biyolojik belirteçten 27 tanesi ise motor ve diğer fonksiyonel ölçümlerle ilişkilendirme için ticari bir panele (SMA-MAP) dâhil edilmek üzere seçilmiştir. 27 analitten her biri en az bir sonuç ile ilişkili olarak gerileme göstermiştir. CFH, CDH13, TNXB, SPP1 motor fonksiyonla ilişkili olarak bulunurken, APOB4 ve PEPD CMAP ile ilişkili olduğu bulunmuştur.[107]

Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials (Neuro NEXT) çalışmasında sağlıklı ve SMA bebeklerde motor fonksiyon ölçümleri ile plazma protein analitleri kıyaslanmış ve SMA grubunda TIMPSI ile AXL Reseptör Tirozin Kinaz, kıkırdak oligomerik matris proteini, dipeptidil peptidaz IV endoglin, HER2, İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 6 ve tetranektinin plazma konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Kıkırdak oligomerik matris proteini hem kontrol hem de SMA kohortunda TIMPSI ve Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders (CHOP- INTEND) ile korelasyon göstermiştir. C-reaktif protein plazma konsantrasyonu, SMA bebeklerinde CHOP-INTEND ile korele iken, TIMPSI ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. [108]

2.9.2.2 Kreatin Kinaz Ve Kreatinin

Kreatinin ve kreatin kinaz (CK) sistemi iskelet kasının fonksiyonunun sürdürülmesi ve yüksek metabolik ihtiyacı olan dokularda enerji homeostazı için gereklidir. CK, fosfatın kreatine geri dönüşümlü transferini katalize eder. Kreatinine (Crn) CK sisteminin atık ürünüdür ve motor nöron hastalıklarında hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilen kas kütlesi belirtecidir. [94] Artmış CK aktivitesi SMA'da sık görülen biyokimyasal bir bulgudur. SMA tipleri arasında SMA Tip 3b'de diğerlerine göre daha yüksek olarak bulunmuş ve bu durum nispeten korunmuş kas kütlesine bağlanmıştır. En yüksek CK aktivitesi 15-20 yaş aralığında bulunmuştur. [109] İleriki yıllarda yapılan daha kapsamlı bir çalışmada, yağsız kütle ve yaş için düzeltme yapıldıktan sonra, SMN2 kopya sayısı, Crn ve BKAP, MUNE arasındaki ilişki incelenmiştir. 3 SMN2 kopya sayısı olan hastalarda, 2 SMN2 kopya sayısı olanlara göre daha yüksek Crn değerleri elde edildi. SMN2 kopya sayısı ile Crn değerleri orantılı olarak bulunurken, 3 ve 4 kopya sayısı olanlarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Maksimum BKAP (%95 CI 0.073-0.139; $p < 0.0001$) ve Crn ile MUNE (%95 CI 0.087-

0.167; p<0.0001) arasında anlamlı ilişkiler gözlemlenmiştir. Semptom başlangıcı ile Crn seviyeleri 22 presemptomatik bebek arasında incelenmiş, hem BKAP hem Crn seviyeleri doğumdan ilk 3 aya kadar hızlı bir şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. Bu durumun 3 SMN2 kopya sayısı olan bebeklerde daha belirgin düşme gözlemlenmiştir. Crn seviyelerinde BKAP'dan daha önce azalma meydana gelmesiyle, 3 SMN2 kopyası olan bebeklerde erken denervasyonun daha duyarlı bir biyobelirteci olabileceği düşünülmüştür. [110]

Hasta ve sağlıklı kontrol deneylerden sonra, Crn ve CK'nın farmakodinamik biyobelirteç olarak kullanılması hakkında çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Nusinersen tedavisi verilen SMA Tip 2 ve 3, 206 hastada ilaç öncesi ve sonrası Crn, CK seviyeleri incelenmiştir. İlaç öncesi dönemde CK seviyeleri ile motor fonksiyon skalaları arasında güçlü, CK ve Crn arasında ise orta düzey korelasyon olduğu bulunmuştur. Yürüyebilen SMA Tip 3 hastalarının oturanlara göre daha yüksek düzeyde CK içerdiği gözlemlenmiştir. Nusinersen tedavisi altında 18 aylık gözlem sonucu Crn'de hafif bir artışla CK'da hafif bir düşüş gözlenmiştir.[111]

Tüm bu çalışmalarda CK ve Crn'nin prediktif ve farmakodinamik biyobelirteç olarak kullanılabileceği öngörülmüştür.

2.9.2.3 Nörofilament

Nörofilamentler, tip 4 intermediate filament ailesine ait, aksonal iletimi sağlayan ve aksonun yapısal bütünlüğünü koruyan, nörona spesifik hücre iskelet bileşenleridir. Light (NF-L), medium (NF-M), and heavy (NF-H) nörofilament olarak 3 tipi vardır. Merkezi sinir bozukluklarında akson hasarını takiben salınır ve BOS'a iletilir, bunlar daha sonra kana verilir. [112] SMA bebeklerde NF-H seviyelerinin arttığı ve hastalık şiddetini öngören klinik özelliklerle ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Nusinersen başlanmasının ardından 2 ay sonra hızlı bir düşüş meydana gelmiştir. [113] SMA tanısı almış 25 çocuğun incelendiği NURTURE çalışmasında, plazma NF-H düzeyi (p NF-H) presemptomatik olan 2 SMN2 kopya sayısı olan bebeklerde 3 kopya sayısı olan bebeklere göre daha fazla bulunmuş ve Nusinersen yükleme dozu ile hızlı bir düşüşün ardından plato fazı gözlenmiştir. 64. gün p NF-H düzeyinin 302. gündeki Hammersmith Infant Neurological Examination -2 (HINE-2) puanını ve desteksiz yürüme yaşını belirlemesi dikkati çekmiştir. Presemptomatik evredeki NF-H düzey yüksekliğinin Nusinersen ile bu hızlı düşüşü, SMN'yi güçlendiren tedavilere yanıtının, tedavinin potansiyel bir biyolojik belirteci olarak önemini göstermektedir. [114]

2.9.2.4 ELEKTROFİZYOLOJİK BİYOBELİRTEÇLER

SMA'da EMG ön boynuz hücre tutulumu, aktif ve kronik motor aksonal bozulma ve kas denervasyonunu gösterir. EMG'de istemli kas kasılması sırasında yüksek genlik, MUAP süre ve amplitüdünde artma, rekrütmanda azalma görülür. İğne EMG aktif denerve kas lifleri ile uyumlu olarak anormal spontan aktiviteyi (pozitif keskin dalgalar ve fibrilasyon potansiyelleri) gösterir. [93] Düzenli spontan MUAP aktivitesi genelde infantil SMA'da görülür ve neredeyse diğer ön boynuz hücre hastalıklarında hiç görülmez. Spontan MUAP aktivitesi, 5 ile 15 hz arasındaki deşarj oranı, düzenli ateşleme ritmi, istemli kontrol ile aktive olma yeteneği, uzun süre kalıcılık ve uyku sırasında ortaya çıkma ile karakterize edilir. [93] [92]

EMG'de görülebilen diğer bulgular NMK iletim anormallikleri, nispeten korunmuş iletim hızı ve BKAP' ta azalmadır. BKAP'ta repetitive nerve stimulation (RNS) ile azalma olması NMK iletim kusurlarını düşündürmektedir. [115] SMA'da görülen BKAP ve MUNE'de azalma motor denervasyonu gösterir. BKAP yaş ve SMN2 kopya sayısı ile değişkenlik göstermektedir. 3'ten küçük SMN2 kopya sayısı daha düşük sonuçlar ile koreledir. [116]

NURTURE çalışmasında, ortalama ulnar sinir BKAP genlikleri, sırasıyla iki ve üç SMN2 kopyası olan katılımcılarda 2.69 mV ve 3.11 mV olarak bulunmuş ve zamanla sabit kalmıştır. Aynı çalışmada Nusinersen tedavisi sırasında 64. gün BKAP genliği toplam HINE ve tek başına yürüme ile ilişkili olarak bulunmuştur. İki ve üç SMN2 kopyasına sahip olan NURTURE bebeklerinin ortalama ulnar BKAP amplitüdü zaman içinde sabit kalırken, iki SMN2 kopyası olan 6 aylıktan büyük kontrol SMA grubunda amplitüt hızla düşmüş ve 0,6 mV'den yüksek değerler görülmemiştir.[114]

2.10.0 SMA TEDAVİSİ

2.10.1 Standart Bakım

Multidisipliner bakım gerektiren nörodejeneratif hastalık bir hastalık grubu olan SMA'da hasta bakımı ve tıbbi uygulamalardaki farklılıklar, yeni klinik denemelerde tedavi etkilerinde değişken klinik sonuçlarla sonuçlanmıştır. Bu nedenle 2005 yılında Uluslararası Spinal Musküler Atrofi Bakım Standardı Komitesi kurulmuş ve daha tek tip uygulamalar oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu konuda pulmoner bakım, beslenme desteği, özellikle skolyoz onarımı konularında olmak üzere ortopedik hususlar, perioperatif yönetim ve palyatif bakım sorunları gibi hedeflere yoğunlaşılmıştır. [117] Yeri doldurulamaz motor nöron ünitelerinin kaybı SMA hastalarının tedavisinin önündeki engellerden biri olması sebebi ile erken tanı

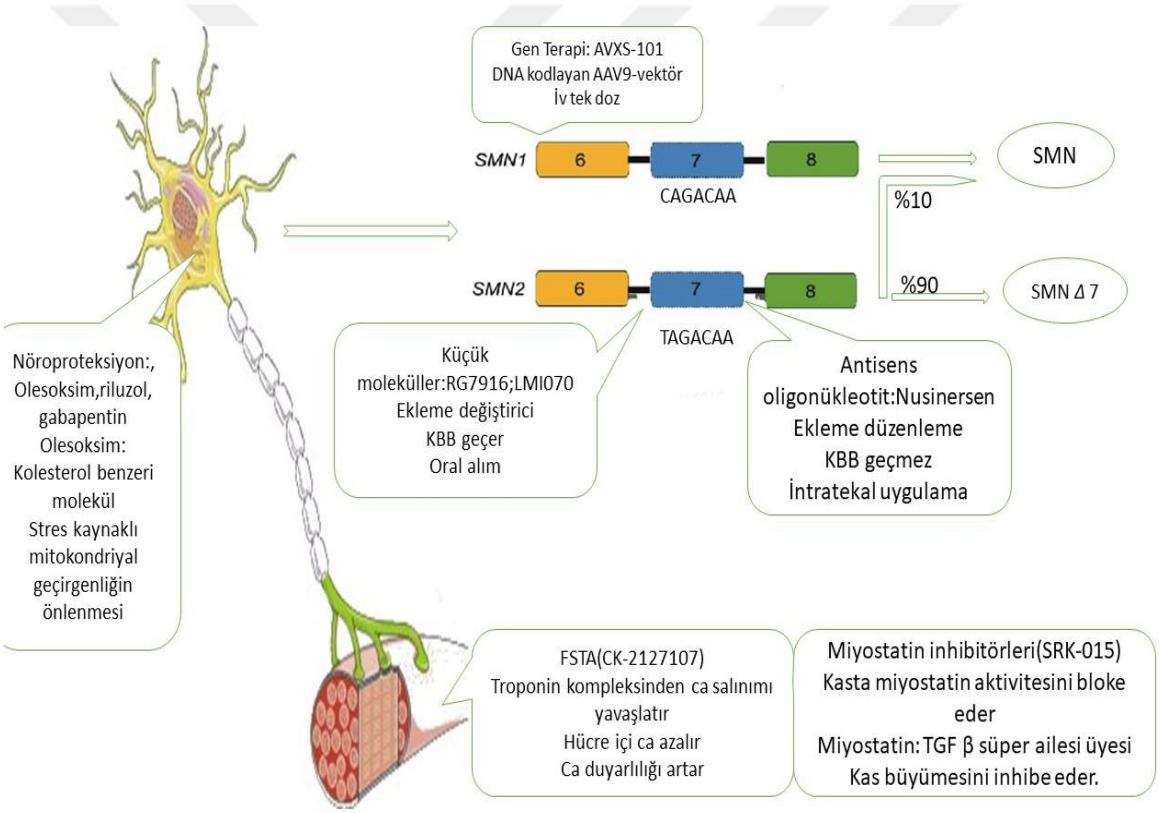
önemlidir. Erken tanıda diğer bir husus ise yenidoğan taraması yapılmasıdır. Böylelikle tanı alan hastaların büyük çoğunluğunda tedavi semptomatik olarak başlatılabilir. [1]

SMA 09.05.2022 tarihi itibari ile T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yenidoğan tarama programına alınmıştır.

2.10.2 Farmakolojik Yaklaşımlar

SMA'daki tedavisindeki gelişmeler, 1995 yılında SMN1'in bulunmasından ve 2000 yılında ilk fare modelinin oluşmasından sonra hız kazanmış [118] ve SMN2'nin eklenme modifikasyonu, SMN1 gen terapisi, kas büyümesinin düzenlenmesi ve nöroproteksiyonu içeren tedavi modaliteleri oluşturulmaya başlanmıştır. [4]

Şekil 2: SMA'da Tedavi Yöntemleri



2.10.2.1 SMN Proteinini Artırmaya Yönelik Çalışmalar

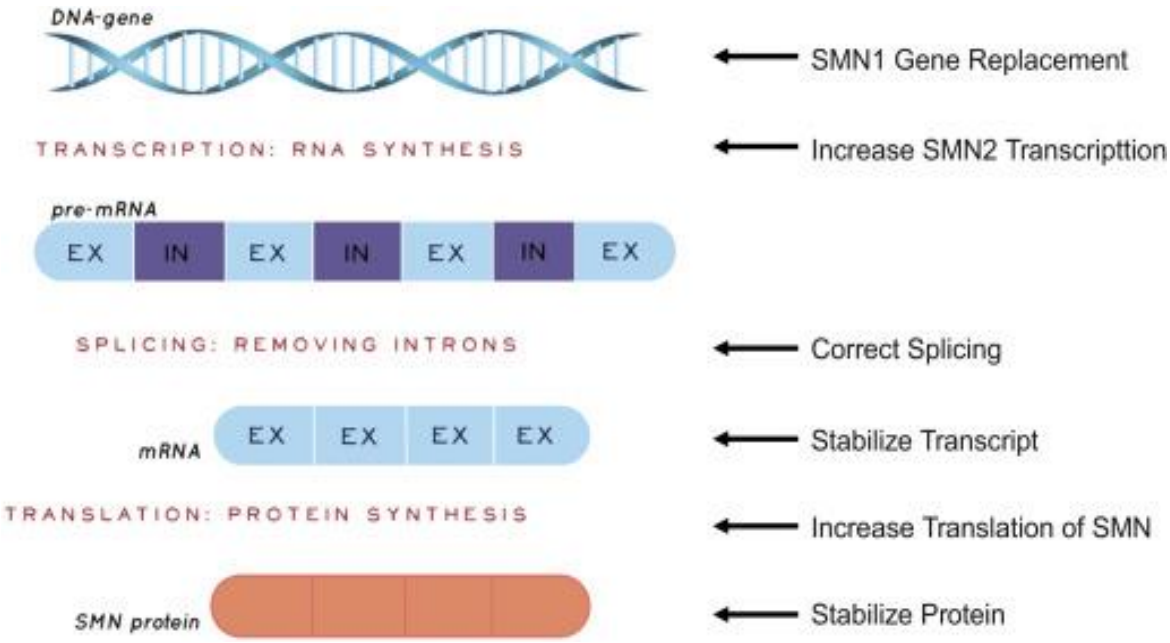
SMN1 yokluğuna ikincil yetersiz miktarda SMN proteininin neden olduğu SMA'da SMN seviyeleri ters orantılı olarak klinik şiddeti etkileyebilmektedir. Fare modellerinde artan SMN proteini seviyelerinin yaşam süresini uzatabileceğini ve motor fonksiyonlarda iyileşme sağlayabileceğini göstermektedir. [119]

SMN2′den yetersiz SMN proteini indüksiyonu, tedavinin motor nöron fonksiyonunun kaybından sonra verilmesi, yavaş progresyon gösteren hastalarda minör etkinin

belirlenememesi tedavi etkinliğini kısıtlamıştır.[118] Tedavi zamanlaması üzerine yapılan çalışmalarda presemptomatik dönemde uygulanan tedavilerde maksimal sonucun elde edilmesine rağmen, ilerleyen dönemdeki tedavi etkinliğinin daha az olduğu gösterilmiştir. [120] [121]

SMN proteini translasyon sürecinin (DNA'nın pre-mRNA'ya transkripsiyonu, pre-mRNA'nın nihai transkripte işlenmesi, transkriptin stabilize edilmesi, transkriptin translasyona dönüştürülmesi ve protein stabilitesi) her aşaması hedeflenerek teorik olarak artırılabilir. [119]

Şekil 3: SMN Protein Artırımında Kullanılabilecek Modeller



Şekil " Sunshine, S. S., Jarecki, J., MacKenzie, A., & Chen, K. S. (2017). Spinal Muscular Atrophy Therapeutics Development. Spinal Muscular Atrophy, 263–281."den alıntıdır.

2.10.2.1.1 SMN2 Transkripsiyonunun Artırılması

SMN1 geninin yokluğunda SMN2 geni, çoğunluğu Δ7SMN2 ve az oranda FL-SMN2 üretir. SMN2 kopya sayısı ile hastalık şiddetinin korelasyonu nedeni ile tedavide FL-SMN2 ve SMN proteininin artırılması amaçlanmaktadır. Transkripsiyonun modülasyonunun bir yolu ise histon deasetilaz inhibisyonudur. [122] DNA'nın yüksek oranda yüklü polimer yapısı ve çekirdek içinde bölümlere ayrılması katlanmasını gerektirir. Bu işlem histon proteinlerinin kromatini oluşturmak için DNA ile birleşmesi ile sağlanır. Kromatin 4 çekirdek histonun dışına iki tur halinde sarılmış 147 baz DNA çiftinden oluşan nükleozomdan oluşur. Nükleozomlar sırasıyla daha yüksek dereceli yapılara katlanır. Histonların translasyon sonrası modifikasyonları, kromatin katlanmasını ve dolayısı ile gen

aktivitesini etkilemektedir. Histon asetiltransferaz ve histon deasetiltransferaz (HDAC) histonların posttranslasyonel modifikasyonunda rol oynayan ve kromatin aktivitesini etkileyen iki ayrı enzim grubudur. Asetillenme ile kromatin transkripsiyonel olarak aktif olurken, hipoasetillenmiş kromatin (HDAC tarafından) baskılanmaktadır. [123] HDAC inhibitörleri, hiperasetilasyon yolu ile transkripsiyonun aktivasyonuna ve SMN seviyelerinde artışa neden olmaktadır. [124] Chang ve arkadaşları tarafından 2001 yılında histon deasetilaz inhibitörü sodyum bütirat fareler üzerinde denenmiş ve FL-SMN2'yi artırdığı bulunmuştur. [125] Bununla beraber sodyum bütiratın insan serumunda kısa ömürlü olması sebebi ile alternatif HDAC inhibitörleri araştırılmıştır. Daha uzun ömürlü bir HDAC inhibitörü olan valproik asit (VPA), FL-SMN2 ve Δ7 SMN'yi artırdığı gözlenmiş, ancak tam uzunluktaki transkriptin Δ7'den daha büyük bir oranda artması, VPA'nın ekson 7 atlama üzerinde ek bir etkiye sahip olduğunu düşündürmüştür. [119] [126] Faz 1 ve faz 2 çalışmalarında VPA'nın SMN seviyelerinde artış sağladığı, motor fonksiyonlarda görece iyileşme sağlamasına rağmen kilo alımı ve karnitin aminoasit seviyesinde düşüşe neden olduğu gözlemlenmiştir. [127] VPA'nın SMN seviyelerinde artış sağlaması için yüksek konsantrasyon gerektirmesi ve merkezi sinir sisteminde bu konsantrasyonun elde edilmesinin zor olması, ikinci jenerasyon HDAC inhibitörü arayışına neden olmuştur.[126] HDAC inhibitörü suberoylanilid hidroksamik asit 'in (SAHA) ise oral biyoyararlanımın iyi olduğu ve toksik olmadığı gösterilmiştir. Fare deneylerinde beyin dokusunda asetilenmiş histonların birikimi gösterilse de insanlarda kan beyin bariyerini geçtiği gösterilememiştir.[128] Trichostatin A nöroprotektif etkili bir HDAC inhibitörüdür. SMN2 den bağımsız olarak, sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiğini, kilo kaybını azalttığını ve motor davranışını iyileştirdiği gösterilmiştir. [129] Hastalık başlangıcından sonra bile SMN düzeylerini artırdığı ve fonksiyonda iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Fenilbütirat, LBH589 ve M344 diğer denenen HDAC inhibitörleridir.[119]

2.10.2.1.2 SMN2 Ekleme Modifikasyonu:

2.10.2.1.2.1 Antisens Oligonükleotit

Pre-mRNA eklemesi ekzon ve intron tanıma, araya giren intronların kesilmesi ve ekzon birleştirme gibi süreçleri içerir. Ekzon tanıma için 5' ek yeri, 3' ek yeri, polipirimidin yolu ve ekleme sinyalleri rol alsa da [50] SR proteinleri ve hnRNP gibi bazı proteinler, ESE'ler, intronik birleştirme arttırıcılar, ekzonik birleştirme susturucuları ve ISS'ler olarak adlandırılan ön mRNA dizilerine bağlanarak ek yeri (ss) seçimini teşvik ederler. [8]

SMN2'de ekzon 7'nin 6. Pozisyonundaki C→T değişikliği zayıf bir 3' ss' ye neden olarak ekzon 7 atlanmasına neden olur. [130] Başka bir sebep ise, SMN2 ekzon 7'deki zayıf bir 5 ′ ekleme bölgesi ile U1 küçük nükleer RNA baz eşleşmesine müdahale eden inhibitör bir kök halka yapısının mevcudiyetidir. Element 1 adı ile bilinen intron 6 ve intron 7'de ISS-N1 daha önce tanımlanmıştır.[50] ISS-N1 ekson 7'nin 5′ ekleme bölgesinin aşağı akışında yer alır ve ekleme baskılayıcı hnRNP A1'e bağlanır.[119]

ASO'lar, Watson-Crick baz eşleşmesi ile RNA'ya bağlandıktan sonra (kimyasal yapılarına ve bağlandıkları RNA'nın sınıfına) [131] hedef mRNA'larının RNaz-H'ye bağlı bozulmasını indükleyerek gen ekspresyonunu azaltmak [132], RNA bağlayıcı proteinler ve ribozom alt birimleri gibi spesifik proteinlerin RNA'sına erişimi engelleme, mRNA öncesi birleşimi engellemek, RNA'nın ikincil yapısını bozmak gibi etkilere neden olurlar. [133]

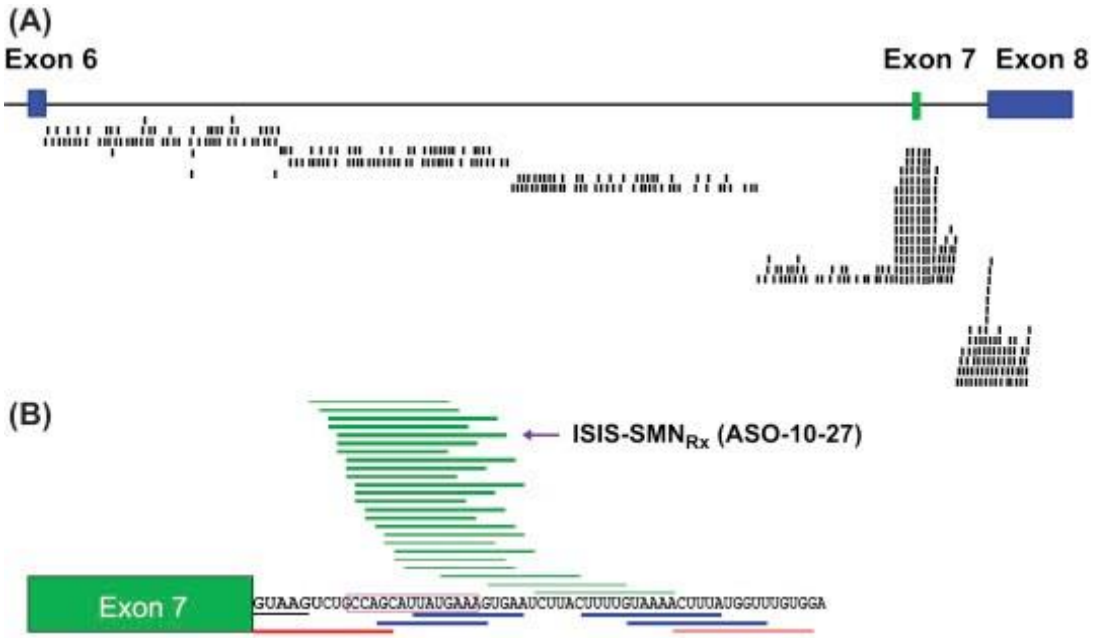
ISS-N1, 2004 yılında Massachusetts Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde keşfedildikten sonra, ISS-N1'in yukarısındaki ve aşağısındaki diğer düzenleyici unsurların varlığından etkilenebileceğinin gösterilmiştir. Bu gelişmeler ile ISS-N1'i hedefleyen ASO'ların, hnRNP A1'in bağlanmasını bloke ederek ve intron 7'nin aşağı akış dizileriyle inhibitör uzun mesafeli etkileşimi önleyerek SMN2'ye ekson 7 dâhil edilmesini artırdığı düşünülmüştür. [134] Bu sonuçlara dayanarak Ionis Pharmaceuticals (eski adıyla ISIS Pharmaceuticals), 2010 yılında Massachusetts Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden özel lisans aldıktan sonra etken maddesi Nusinersen (IONIS-SMNRx, ISIS-SMNRx) olan Spinraza müstahzar isimli bir 2′-MOE ASO tedavisini geliştirmiştir. Spinraza ile olumlu sonuçlar görülmesinin ardından 23 Aralık 2016'da U.S Food and Drug Administration (FDA) tarafından SMA'da tedavi amaçlı kullanımına onay verilmiştir.[134] [119]

ASO10-27 (ISIS-SMNRx, Nusinersen), intron 7'nin 5' ucunda (CAGCAUUAUGAAAAGUGAA) 10'dan 27'ye kadar olan pozisyonlara bağlanır, bu bölge ISS-N1 susturucuyu kapsar. ISS-N1 +10 ila +24. pozisyonda (CCAGCATTATGAAAG) nükleotidlerini içerir. ASO ve nokta mutasyon analizleri kullanılarak bu bölgede iki suboptimal susturucu motif (CAG ve AAAG) bulunmuş, bu iki zayıf susturucu motif birlikte güçlü bir ISS oluştururmuştur. [50] Her iki susturucu motifteki (CAG'den CCG'ye ve AAAG'den AACG'ye) mutasyonlar, hnRNP A/B ailesi proteinlerinin bağlanmasını iptal eder. [133] Suboptimal motiflerin yanında UAGGGU gibi yüksek afiniteli hnRNP A1 bağlanma bölgeleri de mevcuttur. Yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri nedeni ile hnRNP A1, RNA boyunca her iki yönde de çoğalabilse de 3′ ile 5′ bağlamayı daha kuvvetli

olmasından dolayı tercih eder. [135] ISS N1'in yukarı yönlü yayılması intron 7'nin 5' ucunu bloke ederek U1 snRNP bağlanmasını bloke eder. Nusinersen ISS N1'e bağlanmak için hnRNP A1/A2 ile yarışarak bağlanmasını engeller ve U1 snRNP'nin intron 7'nin 5' ucuna bağlanmasını artırır.[133] ISS-N1'in antisens oligonükleotid aracılı silinmesi mRNA 'ya ekzon 7 eklenmesini teşvik etmiştir.[8]

Kan beyin bariyerini geçemeyen ASO'ların etkili olabilmesi için ise hedef dokuya uygun dozda iletilmesi gerekmektedir. SSS'de yeterli konsantrasyonu elde edebilmek için sistemik olarak 100 kat daha yüksek dozların kullanılmasında ise toksisite artmaktadır. Bu nedenle intratekal yoldan kullanım daha etkili ve daha güvenli olmaktadır. [136] Esas etki alanı SSS dokusu olan Nusinersen için 4 bölmeli bir farmakokinetik model tanımlanmıştır. Model SSS'ini temsil eden 2 bölme (bir BOS bölmesi ve bir SSS doku bölmesi) ve plazma ve periferik dokuyu temsil eden 2 bölme ile toplam 4 bölmeden oluşmaktadır. Nusinersen tek bir dozun ardından, BOS'ta uzun süreli bir eliminasyon fazı sonrası dik bir dağıtım aşaması geçirerek, BOS ve SSS dokuları arasında hızla dengelenir, ardından plazma ve sistemik dokuya dağılım fazı gelir. (şekil 5)Bu modelde BOS'taki yarılanma ömrü 163 gün olarak bulunmuş ve yarılanma ömrü yaşla birlikte değişmemiştir.[137] Daha sonra Nusinersen eksonükleaz hidrolizi ile metabolize edilir ve idrar yoluyla vücuttan atılır. Nusinersen'in sitokrom P450 enzimleri bilinen bir etkileşimi yoktur. [138]

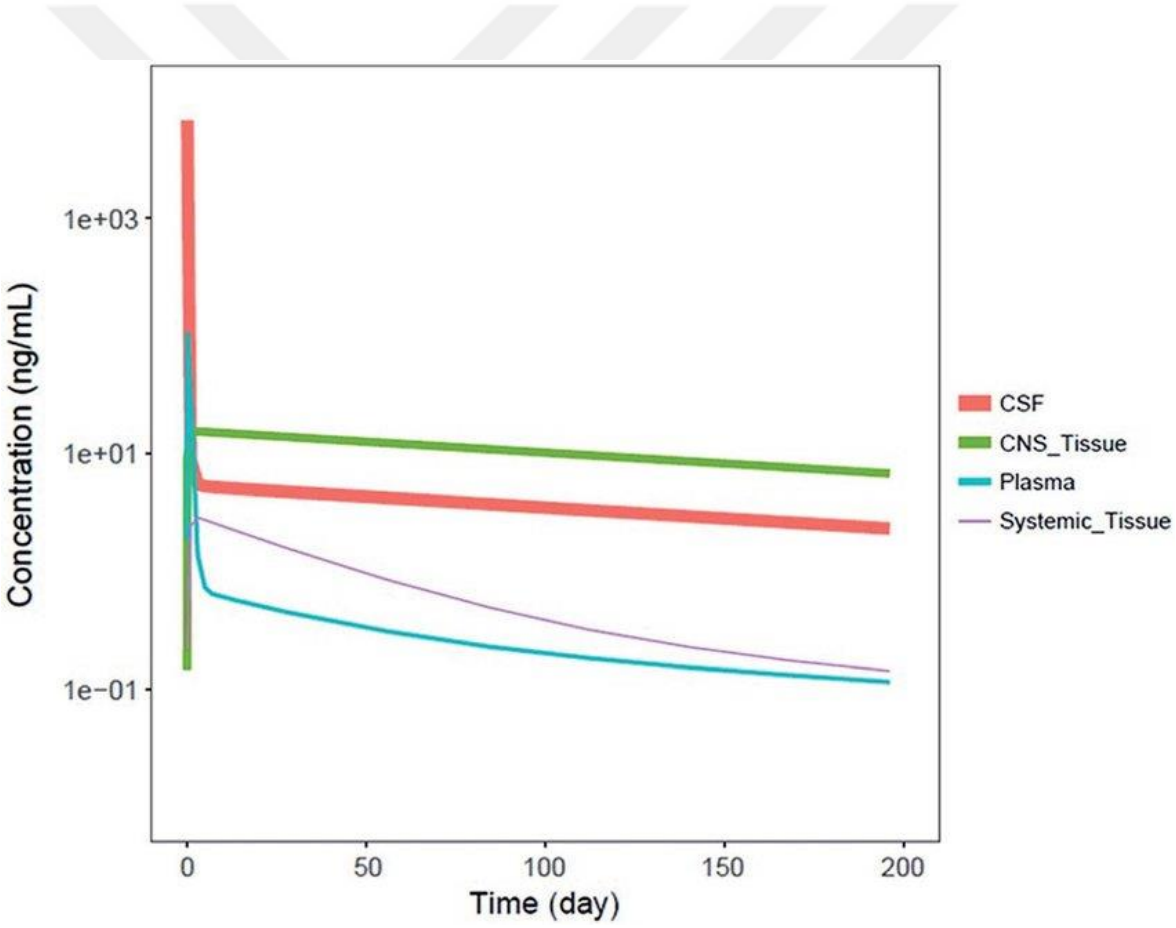
Şekil 4: Antisens Oligonükleotid Modeli



(A) İntron 6'nın 5' ucundan ekson 8'in 5' ucuna kadar olan bölümleri hedefleyen ASO'ların sistematik bir ekranı gerçekleştirildi. Ekson 7 ve yan intron dizileri, ekson 7'nin dâhil edilmesini teşvik etmek için ASO hedefleri olarak kapsamlı bir şekilde araştırıldı.
(B) ISS-N1'e bağlanan ASO'lar, in vitro ve in vivo olarak SMN2 ekson 7 dâhil edilmesini verimli bir şekilde düzeltir.
Kırmızı çubuklar: inhibitör ASO'ları, Yeşil çubuklar: Sitümülatör ASO'ları, Mavi çubuklar: Nötr ASO'ları gösterir.

Figür Hua, Y., & Krainer, A. R. (2017). Antisense-Oligonucleotide Modulation of SMN2 Pre-mRNA Splicing. Spinal Muscular Atrophy'den alınmıştır.

Şekil 5: Nusinersen'in BOS, SSS Dokusu, Plazma Ve Sistemik Dokuda Simüle Edilmiş Farmakokinetik Profilleri



Şekil: Population Pharmacokinetics of Nusinersen in the Cerebral Spinal Fluid and Plasma of Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy Following Intrathecal Administrations 'dan alıntıdır.

Nusinersen ile klinik çalışmalar:

Nusinersenin ilk faz 1 çalışması SMA Tip 2 ve Tip 3 hastalarını içeren 28 kişilik grupta yapılmıştır. 4 gruba bölünen hastalarda intratekal Nusinersen 1, 3, 6, 9 mg dozlarda uygulanmıştır. Nusinersen'in BOS'tan hızla sistemik dolaşıma transfer edilmesinden sonra

doza bağlı ortalama doruk plazma seviyeleri gözlemlenmiştir. Doruk plazma düzeyi sonrası Nusinersen'in plazma konsantrasyonları intratekal dozlamadan 20 saat sonra yavaş yavaş azalmış ve sonraki 7 gün boyunca daha yavaş bir düşüş periyodu izlemiştir. Dozdan 7 gün sonra, 6 mg'lık kohorttaki konsantrasyonlar, miktar belirleme sınırının (1 ng/mL) altına ve 9 mg'lık kohortta doz sonrası 20 saatlik konsantrasyonun <%1'ine düşmüştür. Bu durum plazma ve BOS ilaç seviyelerinin doza bağımlı olduğunu gösterilmiştir. SMN protein seviyeleri, dozdan 9-14 ay sonra 1 ve 3 mg'lık Nusinersen dozlarında artış gözlenmezken, 6 ve 9 mg'lık Nusinersen dozlarında yaklaşık 2 katına çıktığı bulunmuştur. 9 mg Nusinersen doz grubunda HFMSE skorlarında dozdan 9-14 ay sonra belirgin artış gözlenmiştir. (5,8 puan; p = 0,008).[139]

Semptomları 3 hafta ve 6 ay arasında başlayan 20 infantil başlangıçlı SMA hastası ile yapılan faz 2 çalışmasında, 4 katılımcıya 1,15 ve 85. günlerde 6 mg eşdeğer Nusinersen ve ardından 253. Günde ve daha sonra her 4 ayda bir 12 mg eşdeğer Nusinersen uygulanmıştır (6-12mg). Diğer 16 katılımcıya ise aynı zamanlarda 12 mg eşdeğer Nusinersen uygulanmıştır. Başlangıca göre 6-12 mg Nusinersen grubundaki 1 katılımcı ve 12 mg nusinsersen grubundaki 15 katılımcı HINE-2'de anlamlı artış göstermiştir. 12 mg doz grubunda, CHOP-INTEND motor fonksiyon skorlarında iyileşmeler (p=0,0013) ve ulnar sinir (p= 0.0103) ve peroneal sinirin (p<0.0001) BKAP amplitüdünde artış gözlenmiştir. [140]

6 aydan sonra semptom başlangıcı olan geç başlangıçlı 126 SMA hastası ile yapılan faz 3 aşamasındaki CHERISH çalışmasında hastalar kontrol grubu ve Nusinersen grubu olarak ayrılmıştır. Hastalar daha sonra rastgele 2:1 oranında intratekal nusinersen dozunda uygulanmak üzere ayrılmışlardır. 1,29,85,274. günlerde kontrol grubundakilere plasebo, Nusinersen grubundakilere intratekal Nusinersen tedavisi uygulanmıştır. Nusinersen grubundaki çocukların %57'sinin HFMSE skorunda başlangıçtan 15. aya kadar en az 3 puanlık bir artış olduğu gösterilmiştir. (P<0.001) [141]

Faz 2 aşamasındaki NURTURE çalışmasında ise bebeklik döneminde presemptomatik olan ve genetik olarak tanı alan 25 SMA hastasına Nusinersen tedavi rejimi dört yükleme dozu (1, 15, 29 ve 64. günlerde uygulanan) ve ardından beş yıl boyunca her 119 günde bir idame dozu şeklinde verilmiştir. Bu hastaların 15 tanesinde 2 SMN2 kopyası ve 10 tanesinde 3 SMN2 kopyası olduğu bildirilmiştir. 29 Mart 2019'da bildirilen sonuçlara göre hastalar medyan 34,8 [25.7-45.4] aylık ve SMA Tip I veya II için beklenen semptom başlangıç yaşını geçmiştir; ara değerlendirmede ölüm bildirilmemiş ve kalıcı ventilasyon ihityacı olmamıştır. 2 SMN2 kopyası olan 4 (%16) katılımcı, akut, geri dönüşümlü hastalıklar sırasında başlatılan

ardışık ≥7 gün boyunca ≥6 saat/gün solunum desteği kullanmıştır. 25 katılımcının tamamı desteksiz oturma becerisine ulaşmış, 23 (%92) hasta yardımla yürümeyi başarmıştır ve 22 (%88) hasta bağımsız yürümeyi başarmıştır. [114]

Yan etkiler:

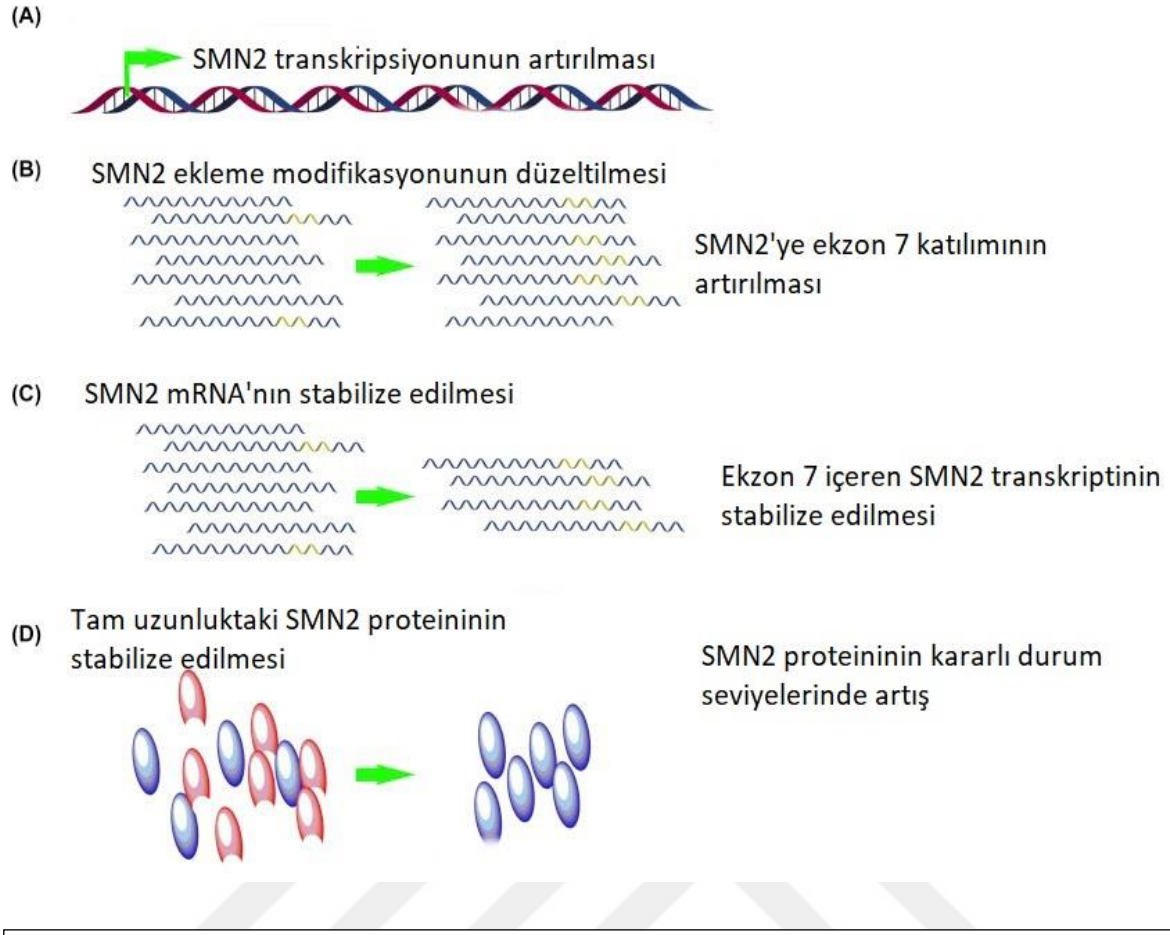
Nusinersen, trombositopeni ve böbreklerde toksisite gibi ciddi yan etkilere neden olabilir. En sık görülen yan etkiler solunum yolu enfeksiyonları ve kabızlıktır. Kontrollü çalışmada, Nusinersen ile tedavi edilen 56 hastanın 6'sı (%11) başlangıçta normal olan trombosit seviyeleri 28 kontrol hastaya kıyasla düşük trombosit seviyesi geliştirmiş, hiçbir hastada trombosit sayısı mikrolitre başına 50.000 hücreden az olmamıştır ve hiçbir hastada sürekli ilaca maruz kalmasına rağmen sürekli düşük trombosit sayısı gelişmemiştir.

Bir klinik çalışmada (ortalama tedavi maruziyeti 7 ay), Nusinersen ile tedavi edilen 51 hastanın 17'sinde (%33) idrar proteini yükselmişken, kontrol hastalarının 5'inde (%20) bu oran yükselmiştir. Geç başlangıçlı SMA hastalarından oluşan bir grupta (ortalama tedavi maruziyeti 34 ay), 52 hastanın 36'sında (%69) idrar proteini yükselmiştir. [142]

2.10.2.1.2.2 SMN2'nin Küçük Molekül Birleştirme Modülatörleri

SMN'nin iskelet kası, kalp kası gibi çevre dokularda rolü olduğu bulunduktan sonra, oral alınabilen vücuttaki tüm dokulara etkili bir bileşiğin bulunması için araştırmalar hız kazanmıştır. 2014 yılında, PTC Therapeutics, Hoffmann-La Roche ve SMA Vakfı ile yaptıkları ortak çalışmada, oral alınabilen doza bağımlı konsantrasyonlarda tam uzunluktaki SMN2 transkript seviyelerini artıran RG7800'ü tanımladı. Fareler üzerinde anlamlı sonuçlar elde edilmesine rağmen klinik olmayan bulguların değerlendirilmesi için 2016'da askıya alındı.[119] Ocak 2016' da Roche RG7916 (risdiplam) faz1 güvenlik ve farmakokinetik çalışmasını başlattı. [1] Daha sonra FIREFISH çalışmasında 1 ile 7 ay arası SMA Tip 1'li 21 bebek değerlendirilmiş ve 14,8 ay sonra düşük doz alan %33 bebek bağımsız oturabilirken yüksek doz alan %41 bebek oturabilmiştir. SUNFISH çalışmasında incelenen SMA Tip 2ve 3 hastalarında 43 hastanın %58'i motor fonksiyon ölçeğinde en az 3 puanlık artış göstermiştir. [4] Novartis ayrıca oral alınabilen LMI070 (branaplam) molekülünü tanımladı. LMI070'in tam uzunluktaki SMN protein miktarını artırması U1'in bağlanma stabilitesini artırarak, U1 snRNP'nin ekson 5′-ek bölgesine olan afinitesini arttırma yoluyla olmaktadır. [4] [119]

Şekil 6: SMA'da SMN2'yi Hedef Alan Tedavi Yaklaşımları



Spinal müsküler atrofi için hedef tedavi olarak SMN2'yi kullanan tedavi yaklaşımları. (A) SMN2'nin artan transkripsiyonu (B) ekson 7'nin dâhil edilmesiyle SMN2 eklemesinin düzeltilmesi (ekson 7 yeşil renkle gösterilmiştir (C) tam uzunluktaki SMN2 mRNA'nın stabilizasyonu (D) hayatta kalma motor nöron (SMN) proteininin stabilizasyonu. SMNΔ7 protein kırmızı, tam uzunlukta SMN proteini mavi renk ile gösterilmiştir.

Şekil " J. J. Cherry, A. N. Calder, K. J. Hodgetts, E. J. Androphy, in Spinal Muscular Atrophy: Disease Mechanisms and Therapy (Elsevier Inc., 2017), pp. 283–299 " dan alıntıdır.

2.10.2.1.3 SMN Protein Seviyesini Artırmak İçin Diğer Girişimler

SMN transkriptini stabilize etmek (selekoksib), SMN transkriptinden translasyonu artırmak (indoprofen, aminoglikozit) ve SMN proteini stabilize etmek, SMN protein seviyelerini artırmak için denenen yöntemler arasındadır. [119]

2.10.2.1.4 Gen Tedavisi

Artan kopya sayısının daha hafif klinik formlar ile ilişkili SMN 2 geninin varlığı gen tedavisinin bilimsel dayanağını oluşturmuştur. SMN cDNA güçlü promotör elementler ile taşıyıcı vektörlere sığacak kadar küçük bir moleküldür. [143] Adeno-ilişkili virüs (AAV) vektörleri, yüksek ekspresyon oranı ve düşük bağışıklık tepkisine sahip olması nedeni ile tercih edilmektedir. AAV alt tipleri arasında yapılan çalışmalarda, transgen ekspresyon seviyeleri (beta-glukuronidaz) açısından karşılaştırılmış ve AAV9'un AAV7 veya

AAV8'den daha fazla ekspresyon ürettiği gözlenmiştir. [144] İnsan SMN cDNA'sını (scAAV9-SMN) taşıyan adeno-ilişkili virüs-9 ile tedavi edilen SMA fareleri, omurilik motor nöronlarında yaygın transgen ekspresyonu göstererek hastalık fenotipinin kurtarılması sağlanmıştır. [1] 2 SMN2 kopya sayısına sahip SMA Tip 1 hastalığı olan 15 bebek üzerinde yapılan klinik çalışmada AVXS-101 (Zolgensma) tek doz intravenöz olarak verilmiş ve motor fonksiyonu ve sağkalımı iyileştirdiği gözlenmiştir.[4]

2.10.2.2 Nöroproteksiyon

SMA tedavisi için SMN düzenleme tedavileri önem arz etse de yapılan çalışmalarda tedavinin uygulandığı zamana göre farklılıklar olması nedeni ile SMN düzenlemenin sınırlı yararı olabilir. Bu nedenle SMA hastalarında mevcut motor nöronları dejenerasyondan koruması düşünülen ve diğer ilaçlarla kullanılabilecek nöroprotektif tedaviler araştırılmıştır.[119]

Nöronların hayatta kalması çevre ve hedef dokularla ilişkisinden etkilenmesi nörotrofik faktörlerin keşfedilmesine ve ardından EGF, IGF-1 gibi büyüme faktörleri tarafından aktive edilen reseptörlerin ve sinyal yolaklarının tanımlanmasına yol açtı. Trofik faktör sistemi hücre içi kinazlar aracılığıyla mitokondriyi hedefleyen pro-antiapopitotik protein dengesini, mitokondriyal membran geçirgenliğini ve apoptojenik faktör salınımını düzenleyerek apopitozda rol oynar. Nöroproteksiyon apopitozu çeşitli yollarla etkileyerek dejenerasyondan korumayı amaçlar.[145]

Olesoksim (TRO19622) mitokondriyal bütünlüğü koruyarak motor nöronların hayatta kalmasını sağlayan kolesterol benzeri küçük bir moleküldür. SMA Tip2 ve 3 hastalarında 24 aylık süre boyunca motor fonksiyonların korunmasını sağlamıştır.[1] Gabapentin ve riluzol nöroproteksiyon tedavisi için denenen diğer bileşiklerdir. [119]

2.10.2.3 Kök Hücre Tedavisi

Embriyonik kök hücreler, nöral hücreler ve fonksiyonel motor hücrelere ayrılabilirler. SMA farelere intratekal yapılan nöral kök hücre tedavisi sonrası hayatta kalımda ve motor fonksiyonlarda artış gösterilmiştir.[146] İntratekal uygulama olması, transplantasyon için hedeflenmesi gereken patolojik yola göre hücre alt tipi seçiminin net olmaması, etki mekanizmasının kesin olarak tanımlanmaması, hastaların plasebo etkisi bildirebilmesi gibi nedenler tedaviyi kısıtlamaktadır.[147]

2.10.2.4 Kas Büyümesinin Düzenlenmesi

SMA formu değişse bile hastalarda kas zayıflığı, yorgunluk ve halsizlik bulunmaktadır. Bu nedenle iskelet kas fonksiyonun geliştirmek için miyostatin inhibitörleri ve fast skeletal muscle troponin activator (FSTA) denenmektedir. Reldesemtiv (CK-2127107), hızlı iskelet troponin kompleksine seçici olarak bağlanır ve onu kalsiyuma duyarlı hale getirerek daha iyi kontraktilite ve dolayısıyla kas fonksiyonuna yol açar. Oral reldesemtiv ile yapılan çalışmada doz bağımlı olarak 6 dakikalık yürüme mesafesi (6 DYM) ve maksimum ekspiratuar basınçta artış gösterdi. Baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı ve astenopi (göz yorgunluğu) gibi yan etkiler hastaların en az birinde gözlemlendi. [4 148] Miyostatin TGF-β ailesinden kas kütlesinin negatif bir belirleyicisidir. Klinik deneylerde miyostatin inhibitörü SRK-015'in kullanılması kas kütlesinin artmasını, kemik hacmini artırarak kemik kaybını ve kırık insidansını azalmasını sağlamıştır. [149]

2.10.2.5 Hedef Değiştiriciler

Rho-kinaz (ROCK) yolu hücre iskeleti organizasyonu ve hücresel kasılma düzenlenmesinde rol oynamaktadır. SMN proteini presinaptik aktin dinamiğinde rol oynamaktadır. Güçlü bir ROCK inhibitörü olan Fasudil'in SMA farelerinde iskelet kası boyutunu ve gelişimini iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu tedavi Japonya ve Çin'de onaylanmış, ancak Avrupa veya ABD'de onay almamıştır. [119]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubu

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi (N.E.Ü) Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 09.12.2020 tarihinde 2020/391 versiyon numarası ile kabul edilmiştir. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından 26.02.2021 tarihinde E-66175679-514.05.01-355166 sayı numaralı belge ile onay verilmiştir. Çalışmaya katılan tüm hastalardan Nusinersen onam formu ve çalışmaya katılım onam formu alınmıştır. Ülkemizde Nusinersen Sosyal Güvenlik Kurumunun 1 Şubat 2019 tarihinde resmi gazetede yayınlanan tebliğe göre SMA Tip 2 ve Tip 3 hastalarında ödeme kapsamına alınmıştır.

Çalışma grubu N.E.Ü Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöroloji Polikliniği'ne Nusinersen tedavisi almak için başvuran SMA hastaları arasından seçilmiştir. Hastalardan 2'si SMA Tip 2, 9'u SMA Tip 3 hastası olmak üzere toplam 11 hasta mevcuttur. 5 tanesi kadın geri kalan 6 hasta erkek hasta idi. Tüm hastalarda SMN1 ekzon 7 ve 8 de homozigot

delesyon olmakla beraber, SMN2 kopya sayısı, 1 hastada 4 kopya, 2 hastada 2 kopya ve 8 hastada 3 kopya sayısı ile uyumludur. 4 hasta bağımsız ambule olurken, diğer 7 hasta tekerlekli sandalye ile mobilize olmaktadır.

3.1.1 Dâhil Edilme Kriterleri

Klinik olarak SMA hastalığı düşünülen, hastanemizde EMG ve genetik test ile teyit edilen 18- 60 yaş arası çalışmaya katılmak için onam formu veren, SMN2 kopya sayısı 2 ve üstü SMA Tip 2 ve Tip 3 hastaları çalışmaya alınmıştır. Katılımcılara istedikleri zaman çalışmadan çıkabilecekleri bildirilmiştir.

3.1.2 Dışlanma Kriterleri

18 yaş altı, gebe, herhangi bir sebepten ilaç alımına uygun olmayan hastalar, ilaç alerjisi olan hastalar, intratekal girişim yapılamayacak olan hastalar, ensefalit öyküsü olan hastalar, çalışmaya katılmak istemeyen ve takip sırasında Nusinersen tedavisi almaktan vazgeçen hastalar dâhil edilmemiştir.

3.2 Yöntem

3.2.1 Veri Toplama Teknikleri

Çalışma niteliksel ve niceliksel yöntemle karma desen olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalara, 12 mg Nusinersen T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen aylarda 4 doz yükleme tedavisi sonrası her 4 ayda bir idame doz olmak üzere intratekal olarak uygulanmıştır. Hastalar polikliniğe ilk başvuru anında, 4 doz yükleme tedavisi sonrasında ve her idame doz Nusinersen uygulamasından 3 ay sonra nöroloji polikliniğinde değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılmak isteyen tüm hastalara, niteliksel kısımda literatür doğrultusunda hazırlanan sorular sorulmuş ve görüşmeler video kayıt altına alınmıştır. Hastalar çalışma öncesinde veri güvenliği hakkında bilgilendirilmiştir. Nitel çalışma için gerekli olan araştırma sorularının hazırlanması için kas hastalıkları konusunda uzman olan öğretim üyeleri ile görüşülerek sorular hazırlanmıştır. Çalışmanın nicel kısmında ise hastalara her Nusinersen dozu öncesi ve sonrası rutinde bakılan kan tetkiklerinin incelenmesi, motor fonksiyon testlerinin kaydedilmesi, Nusinersen tedavisi öncesi ve sonrası BOS biyokimya tetkiklerinin incelenmesi yer almaktadır. Motor fonksiyon testleri içerisinde bulunan HFMSE fizik tedavi ve rehabilitasyon bölümü tarafından alanında uzman fizyoterapistler tarafından yapılmıştır.

3.2.1.1 Veri Toplama Formları

Hastalarla yapılan ilk görüşmede hastalar hakkında ayrıntılı bilgi edinilmeye çalışılmıştır. Bu kapsamda hastalara sorulan sorular demografik özellikler, hastalık bilgileri ve ilaç bilgileri ile ilgili olmak üzere üç başlık altında incelenmiştir. Demografik kısımda hastanın yaşı, mesleği, medeni hali, hobileri, sigara alkol gibi alışkınlıkları, ebeveynleri arasındaki akrabalık durumu, akraba ilişkisine bakış açısı, hastalık ile ilgili olan kısımda ise hastanın daha önce SMA hakkındaki bilgisinin olup olmadığı, hastalığı ilk duyduğunda ya da hastalığı anlama yaşına geldiğinde(küçük yaş grubunda tanı alanlar için) hissettiği duygular, tanı anında ve sonrasında yaşadığı sıkıntılar, hastalık hakkındaki endişeleri, hastalık hakkında edinmiş olduğu bilgilerin kaynağı, hastalık sürecinde en çok endişelendiren konu, SMA gruplarından birine üyeliği, daha önce almış olduğu tedaviler, alternatif tıp yöntemlerini deneyip denemediği gibi sorular sorulmuştur. Son başlık olan ilaç bilgisi kısmında hastanın Nusinersen hakkında nereden bilgi edindiği, intratekal tedavi yöntemi hakkında bilgi sahibi olup olmadıkları, ilaç hakkındaki endişeleri, ilaçtan beklentileri, geleceğe dair ümitleri ve hayalleri sorulmuştur. Diğer dozlarda yapılan görüşmelerde ise hastanın kendisinde gözlemlediği etkiler, hangi doz sonrası belirgin fayda görmeye başladıkları, ilacın hastaya ve yaşantısına olan etkileri, toplumsal alanda hastaya olan etkileri, ilacın yapmış olduğu yan etkiler sorulmuş ve hastanın kendi ifadeleri ile kayıt altına alınmıştır.

İkinci basamakta ise hastaların işlem öncesi kan tetkikleri yapılarak hastalık hakkında biyobelirteç olabilecek parametreler incelenmiş, olası yan etkiler araştırılmıştır. Bu açıdan böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kanda üre, kreatin, tam idrar tetkiki, spot idrarda kreatin, spot idrarda protein ve albümin değerlerine bakılmıştır. Karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için AST, ALT, albümin, INR, APTT değerlerine bakılmıştır. Hastalarda klinikle ilişkili olabilecek Cr, CPK, LDH, BOS'ta protein, Na, K klor, LDH, glukoz değerlerine bakılmıştır. Her vizitte hastaların kas gücü değerlendirilmiştir. Belirli vizitlerde motor fonksiyon değerlendirilmesi için seçilen hastalarda (teste uyum sağlama göz önüne alındı) RULM, HFMSE, testi yapılmıştır.

3.2.2 Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamız karma desen yöntemi ile yapılmıştır. Karma desen yöntemi istatistiksel verilerin, öyküler ve kişisel deneyimlerle bütünleştirmesine dayanan, problemin daha iyi anlaşılmasını sağlayan araştırma yöntemidir. [150] Karma desen yönteminin parçası olan nitel yöntemlerde ise insanların inançlarını, deneyimlerini, tutumlarını, davranışlarını ve

etkileşimlerini anlamak için kullanılır. Sağlık alanında kullanıldığında katılımcıların deneyimlerine izin vererek çalışmanın farklı taraflarını görmemizi sağlayabilir, nicel yöntemlerle beraber kullanımında sağlıkla ilgili konuların daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.[151] Nitel çalışmada anlatı araştırması, fenomenolojik araştırma, temellendirilmiş teori, etnografi ve vaka çalışmaları gibi bir çok yöntem kullanılabilmektedir.[152] Tipik olarak görüşme yapmayı içeren fenomenolojik araştırma, yaşanmış deneyimlere odaklanan, bir fenomen hakkında bireylerin yaşanmış deneyimlerini tanımladığı araştırma şeklidir. [152] [153] Çalışmamızın niteliksel basamağında fenomenolojik tasarım kullanılmış olup, SMA hastalarının deneyimleri anlaşılmaya çalışılmıştır. Yöneltilen sorular neticesinde hastaların vermiş olduğu cevaplar incelenerek temalar, alt temalar oluşturulmuş, her alt tema kendi içinde kategorilere ayrılmıştır. Oluşturulan tablolarda hastaların kendi ifadeleri ile örnek cümleler verilmiştir. Verilen örneklerin kime ait olduğunu belirtmek amacı ile her hasta 'Katılımcı (K)' ile kodlanmış ve numaralandırılmıştır. Niteliksel kısımda hastalara hastalık süreci, yetişkinlik dönemi, ilaç aşamaları ile ilgili sorular sorulmuştur. Nusinersen tedavisi sonrası deneyimleri inceleyebilmek için her doz sonrası hastalar ile görüşme yapılmıştır. Bu nedenle tedavi sonrası temaları 1. doz, 2. doz vs. şeklinde belirtilmiştir. Sorular şu şekildedir:

Tanıyı ne zaman ve nerede aldınız?

Hastalık hakkında bilgileri kimden veya nereden aldınız?

Hastalığı ilk duyduğunuzda ne hissettiniz?

Kullanmış olduğunuz bir tedavi var mı? Varsa fayda gördünüz mü?

Fizik tedavi ve rehabilitasyon (FTR) tedavisi aldınız mı?

Alternatif tıp yöntemlerini denediniz mi?

Hastalık sürecinde en çok endişelendiğiniz konu ne oldu?

Ergenlik ve yetişkinlik döneminde neler hissettiniz?

Nusinersen'i nereden ve ne zaman duydunuz?

İlacı ilk duyduğunuzda ne hissettiniz?

İlaç beklentiniz nedir?

İlaç ve ilacın veriliş yolu hakkında endişe ve korkularınız nelerdir?

İdame doza geçiş için gerekli olan Hammersmith testindeki 3 puanlık artış için ne düşünüyorsunuz? 3 puanlık artış sağlayıp geçeceğinizi düşünüyor musunuz?

Anne babanız arasında akraba evliliği var mı? Akraba evliliği hakkında ne düşünüyorsunuz?

Hobileriniz nelerdir?

SMA grubuna üye misiniz?

Geleceğe dair hayaliniz/planlarınız nelerdir?

En Fazla Etkiyi Hangi Dozda Gördünüz?

Hastanızda İlaç Sonrasında Gözlemlediğiniz Değişiklikler Nelerdir? (Hasta yakını)

Niceliksel kısmın istatiksel incelenmesinde elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama ± standart sapma, minimum-maximum, ortanca (1. çeyrek-3. çeyrek) kullanılarak verildi.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımlı iki gruptaki normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı; Wilcoxon işaretli sıra testi ile ikiden fazla bağımlı grupta normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Friedman testi ile değerlendirildi. Gereği halinde ikişerli karşılaştırmalar Wilcoxon testi kullanılarak yapıldı Dunn Bonferoni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Araştırmada kalitatif ve kantitatif çalışmalar konusunda uzman bir öğretim üyesinden görüş alınmıştır. Niteliksel kısımda hastalara yöneltilen sorulara aşağıda yer verilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğin'de takip edilen 11 SMA hastası dâhil edildi. Hastaların %18,2'si (n=2) SMA Tip 2, %81,8'i (n=9) SMA Tip 3 tanılı, yaş ortalamaları 29,73±9,10 idi. Hastaların diğer sosyodemografik özellikleri Tablo 6'da sunuldu.

Tablo 6: Hastaların Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımları

Özellik (n=11)	**n (%)**
Cinsiyet	
Kız	5 (45,5)
Erkek	6 (54,5)
Meslek	
Çalışmıyor	3 (27,2)

Öğrenci	4 (36,4)
Memur	4 (36,4)
Eğitim	
Lise	3 (27,3)
Lisans	8 (72,7)
Akraba evliliği	
Var	5 (45,5)
Yok	6 (54,5)
Kardeş öyküsü	
Yok	9 (81,8)
Taşıyıcı	1 (9,1)
Hasta	1 (9,1)

Çalışmaya dâhil edilen hastaların ortalama tanı alma yaşları 9,09±5,95 olarak saptandı. Hastaların tanı gecikme süresi ortalama 2,35±3,16 yıl olarak bulundu (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların SMN2 Gen Kopya Sayılarının ve Tanı Alma Yaşlarının Dağılımları

Özellikler (n=11)	**Ortalama ±SS**
SMN2 gen kopya sayısı	3,36±0,67
Tanı alma yaşı	9,09±5,95
Başlangıç yaşı	6,75±5,50
Gecikme yaşı	2,35±3,16

Hastaların kronik hastalık, operasyon ve ilaç kullanım öykülerinin dağılımları Tablo 8'de gösterildi. Hastaların %45,5'inde (n=5) skolyoz varlığı, %45,5'inde (n=5) bitkisel tedavi kullanma öyküsü tespit edildi.

Tablo 8: Hastaların Kronik Hastalık, Operasyon ve İlaç Kullanım Öykülerinin Dağılımları

Özellik (n=11)	**n (%)**
Skolyoz	
Var	5 (45,5)
Yok	6 (54,5)
Operasyon öyküsü	

Var	2 (18,2)
Yok	9 (81,8)
Endokrin hastalık	
Var	1 (9,1)
Yok	10 (90,9)
HT	
Var	1 (9,1)
Yok	10 (90,9)
GİS	
Var	1 (9,1)
Yok	10 (90,9)
Böbrek hastalığı	
Var	1 (9,1)
Yok	10 (90,9)
FTR tedavisi	
Alan	7 (63,6)
Almayan	4 (36,4)
Bitkisel tedavi	
Alan	5 (45,5)
Almayan	6 (54,5)
Valproik asit	
Alan	4 (36,4)
Almayan	7 (63,6)
Karnitin	
Alan	5 (45,5)
Almayan	6 (54,5)
Kreatin	
Alan	2 (18,2)
Almayan	9 (81,8)
Salbutamol	
Alan	4 (36,4)
Almayan	7 (63,6)

Çalışmaya dâhil edilen hastaların laboratuvar değerlerinde tekrarlayan ölçüm sonuçlarına göre meydana gelen değişiklikler Tablo 9'da karşılaştırıldı. Hastaların ilk ölçülen MCV değerleri 2. 3. ve 4. ölçümlerdeki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,029$). Diğer laboratuvar değerlerinde ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Yükleme doz sonrasında yapılan EEG incelemesinde 3 hastamızda patolojik bulguya rastlanıldı.(n=3, %27) Hastalarımızda görülen EEG değişiklikleri keskin yavaş dalga, keskin dalga ve yaygın serebral disfonksiyonla uyumlu idi

Tablo 9: Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Tekrarlayan Ölçüm Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	1.Ölçüm (Ortalama ±SS)	2.Ölçüm (Ortalama± SS)	3.Ölçüm (Ortalama± SS)	4.Ölçüm (Ortalama± SS)	5.Ölçüm (Ortalama± SS)	p
WBC	6,95±1,28	6,99±1,66	6,40±1,63	6,41±1,33	6,70±1,54	0,155
NEU	4,20±1,25	8,75±14,71	3,74±1,32	3,78±1,10	4,20±1,56	0,406
Lenfosit	2,09±0,60	2,08±0,76	2,11±0,56	2,10±0,75	1,90±0,53	0,059
Eozinofil	0,67±1,80	0,12±0,12	0,14±0,08	0,12±0,08	0,11±0,10	0,505
Bazofil	0,06±0,07	0,04±0,03	0,03±0,02	0,03±0,01	0,03±0,01	0,288
Monosit	0,44±0,19	0,43±0,13	0,42±0,12	0,38±0,14	0,44±0,14	0,687
Rbc	5,20±0,68	5,09±0,64	5,16±0,58	5,19±0,65	5,24±0,70	0,207
Hct	43,25±6,56	43,98±6,00	44,33±5,42	45,09±4,51	45,26±6,98	0,337
Hbg	14,41±2,83	14,53±2,19	14,80±2,28	14,71±1,89	14,82±2,63	0,298
Rdw	14,99±3,14	14,07±2,22	14,09±2,37	14,34±2,78	14,37±2,88	0,525
Mcv	80,64±22,64 *	87,82±10,46	86,24±10,05	87,58±10,03		**0,029**
MPV	10,60±1,04	10,60±0,97	10,44±0,92	10,69±1,06	10,62±0,79	0,838
Pct	0,28±0,08	0,24±0,05	0,24±0,06	0,23±0,05	0,28±0,09	0,065
Plt	273,09±100,48	242,27±66,79	244,91±78,23	233,64±52,40	262,00±94,98	0,120
INR	1,04±0,11	1,09±0,18	1,03±0,06	1,01±0,05	1,01±0,07	0,201
aPTT	31,69±3,57	30,55±3,93	30,77±3,74	32,71±4,45	26,51±2,87	0,215
LDH	178,50±88,80	173,28±119,05	199,75±57,78	226,33±158,70	209,00±63,67	0,366
CPK	504,25±685,53	284,33±281,35	277,40±200,49	421,75±379,58	457,00±698,68	0,209
Sedim	6,77±4,20	4,57±2,76	9,14±7,51	4,00±0,81	6,62±3,15	0,105
CRP	2,09±3,45	1,44±1,00	1,62±1,68	1,25±1,04	0,82±0,65	0,055
Üre	19,70±5,31	20,85±5,76	19,50±5,41	22,44±4,04	24,90±7,70	0,171
GRF	365,41±199,62	408,76±140,00	433,75±240,55	348,67±128,31	303,59±111,69	0,149
Kreatin	0,34±0,16	0,30±0,13	0,29±0,12	0,31±0,13	0,35±0,19	0,706
Na	139,64±1,56	138,82±1,66	139,45±2,20	139,64±1,91	139,55±2,42	0,366
K	4,21±0,25	4,16±0,24	4,32±0,47	4,35±0,62	4,39±0,33	0,640
Ca	9,34±0,50	9,43±0,28	9,32±0,47	9,30±0,44	9,43±0,34	0,832
Ast	22,90±10,22	20,40±7,90	24,05±12,09	22,28±9,69	24,20±10,24	0,625
Alt	27,10±17,85	23,78±12,21	23,36±12,11	21,74±11,87	24,50±13,18	0,544

Çalışmaya dâhil edilen hastaların tam idrar tetkiki (TİT) değerlerinde tekrarlayan ölçüm sonuçlarına göre meydana gelen değişiklikler Tablo 10'da karşılaştırıldı. Hastaların TİT değerlerinde ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0,05).

Tablo 10: Hastaların TİT Değerlerinin Tekrarlayan Ölçüm Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	1.Ölçüm (Ortalama ±SS)	**2.Ölçüm (Ortalama± SS)**	**3.Ölçüm (Ortalama± SS)**	**4.Ölçüm (Ortalama± SS)**	**5.Ölçüm (Ortalama± SS)**	**p**
Spot üre	1335,95±113,06	1854,20±269,83	1074,55±1041,63	1726,05±120,27	1299,00±502,04	0,434
Spot Cr	110,26±84,18	101,64±36,67	58,22±40,45	68,00±35,70	48,06±16,31	0,836
Protein	11,83±7,57	11,20±1,83	10,03±7,08	12,26±5,87	6,93±4,04	0,883
Albümin	2,35±1.59	1,87±1,65	1,80±1,30	0,80±0,50	0,69±0,35	0,254
Dansite	1014,33±9,00	1011,22±9,10	1015,09±9,11	1011,45±9,04	921,54±305,37	0,856
	Ortanca (min-max)	**Ortanca (min-max)**	**Ortanca (min-max)**	**Ortanca (min-max)**	**Ortanca (min-max)**	
Ph	6,00 (5,50-7,00)	6,00 (5,50-7,00)	6,50 (5,50-7,00)	5,50 (5,50-6,50)	6,00 (5,50-7,00)	0,651
Eritrosit	0,00 (0,00-9,00)	0,00 (0,00-9,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-6,00)	0,00 (0,00-,0,00)	0,075
Keton	0,00 (0,00-3,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-,0,00)	0,460
Lökosit	0,00 (0,00-11,00)	0,00 (0,00-11,00)	0,00 (0,00-8,00)	0,00 (0,00-11,00)	0,00 (0,00-,12,00)	0,460
Bakteri	0,00 (0,00-25,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-14,00)	0,00 (0,00-46,00)	0,00 (0,00-,69,00)	0,364
Kristal	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-11,00)	0,00 (0,00-17,00)	0,00 (0,00-,0,00)	0,406
Epitel	0,00 (0,00-14,00)	1,00 (0,00-12,00)	0,00 (0,00-29,00)	0,00 (0,00-17,00)	0,00 (0,00-21,00)	0,632

Çalışmaya dâhil edilen hastaların Cobb değerinde 1. ve 2. ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0,05). HFMSE 2. ölçüm değeri, 1. ölçüm değerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,01). HFMSE 3. ölçüm değeri, 1. ölçüm değerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,027). HFMSE 2. ölçüm ve 3. ölçüm değerleri istatistiksel olarak benzer saptandı (p>0,005) hastaların 1. Ve 2. Ölçümleri RULM değerleri arasında sağ üst ekstremitede anlamlı farklılık görülmezken (p=0,15), sol üst ekstremitede 2. ölçüm 1. ölçüme göre anlamlı yüksek bulundu. (p=0,04) (Tablo 11).

Tablo 11: Hastaların RULM Değerlerinin Tekrarlayan Ölçüm Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	1.Ölçüm (Ortalama±SS)	2.Ölçüm (Ortalama±SS)	3.Ölçüm (Ortalama±SS)	p
RULM Sağ	24,42±14,84	26,14±14,59		0,15
RULM Sol	22,71±13,99	24,57±14,59		0,04
Hammersmith	35,00±22,71	40,00±23,1	52,00±20,6	**1.Ö-2.Ö=0,01 1.Ö-3Ö=0,027 2.Ö-3.Ö=0,7**
Cobb**	20,00 (5,00-60,00)	18,00 (5,00-61,00)		0,500

**: Ortanca (1. çeyrek-3. çeyrek)

Çalışmaya dâhil edilen hastaların BOS değerlerinde tekrarlayan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların BOS Değerlerinin Tekrarlayan Ölçüm Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	1.Ölçüm (Ortalama± SS)	2.Ölçüm (Ortalama± SS)	3.Ölçüm (Ortalama± SS)	4.Ölçüm (Ortalama± SS)	5.Ölçüm (Ortalama± SS)	p
Protein	26,75±1,48	27,20±0,56	25,80±1,97	27,60±4,66	90,70±85,27	0,463
Na	145,00±2,82	149,00±0,00	146,00±1,41	147,00±0,00	147,50±2,12	0,179
Şeker	64,30±0,70	59,25±2,47	69,05±4,87	60,75±2,33	66,30±14,28	0,406
Ldh	20,50±2,12	22,00±1,41	19,50±0,70	23,00±0,00	22,00±2,82	0,364
Klor	122,40±2,40	126,45±1,20	122,80±1,27	121,05±0,21	116,00±1,41	0,147
K+	2,83±0,09	2,93±0,02	2,94±0,04	2,92±0,03	3,07±0,07	0,155

Araştırmaya dâhil edilen hastaların her iki üst ekstremite proksimal ve fleksör kas gruplarının 5. ve 6. ölçümlerde saptanan kas güçleri, 1. ölçümlerdeki kas güçlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,015, p=0,010, p=0,014, p=0,020, p=0,010, p=0,009, p=0,015, p=0,006). Her iki üst ekstremite ekstansör kas gruplarının 5. ölçümlerde saptanan kas güçleri, 1. ölçümlerdeki kas güçlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,014, p=0,009). Hastaların her iki alt ekstremite fleksör proksimal, ekstansör proksimal, fleksör distal ve ekstansör distal kas gruplarının 5. ve 6. ölçümlerde saptanan kas güçleri, 1. ölçümlerdeki kas güçlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,027, p=0,033, p=0,027, p=0,048, p=0,038, p=0,027, p=0,038, p=0,027, p=0,019, p=0,048, p=0,018, p=0,018, p=0,021, p=0,011, p=0,008, p=0,017). Hastaların toplam kas gücü

değerlendirildiğinde 5. ve 6. ölçümlerde saptanan kas güçleri, 1. ölçümlerdeki kas güçlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,005, p=0,008) (Tablo 13).

Tablo 13: Hastaların Kas Gücü Değerlerinin Tekrarlayan Ölçümlerde Karşılaştırılması

n=11	**1.Ölçüm Ortanca (1.-3.çeyrek)**	**5.Ölçüm Ortanca (1.-3.çeyrek)**	**6.Ölçüm Ortanca (1.-3.çeyrek)**	**P (Gruplar Arası Analiz)***
Üst Ekst Prok Sağ	3,00 (2,50-4,00)	3,75 (3,50-4,50)	4,50 (3,50-4,75)	1.Ö-5. Ö: **0,015** 1.Ö-6. Ö: **0,010** 5.Ö-6. Ö: 0,084
Üst Ekst Prok Sol	3,00 (2,50-3,50)	3,75 (3,37-4,00)	4,00 (3,25-4,25)	1.Ö-5. Ö: **0,014** 1.Ö-6. Ö: **0,020** 5.Ö-6. Ö: 0,257
Üst Ekst Fleksiyon Sağ	3,00 (2,50-4,00)	4,00 (3,50-4,50)	4,00 (3,50-4,75)	1.Ö-5. Ö: **0,010** 1.Ö-6. Ö: **0,009** 5.Ö-6. Ö: 0,680
Üst Ekst Fleksiyon Sol	3,50 (2,50-4,00)	4,00 (3,50-4,50)	4,50 (3,75-5,00)	1.Ö-5. Ö: **0,015** 1.Ö-6. Ö: **0,006** 5.Ö-6. Ö: 0,084
Üst Ekst Ekstansiyon Sağ	2,00 (2,00-3,00)	3,00 (2,87-3,25)	3,00 (2,25-3,00)	1.Ö-5. Ö: **0,014** 1.Ö-6. Ö: 0,059 5.Ö-6. Ö: 0,334
Üst Ekst Ekstansiyon Sol	2,00 (2,00-3,00)	3,00 (2,87-3,62)	3,00 (2,50-3,00)	1.Ö-5. Ö: **0,009** 1.Ö-6. Ö: 0,059 5.Ö-6. Ö: 0,330
Alt Ekst Fleksiyon Prok Sağ	2,00 (1,50-2,50)	3,00 (2,00-3,50)	2,50 (2,50-3,50)	1.Ö-5. Ö: **0,027** 1.Ö-6. Ö: **0,033** 5.Ö-6. Ö: 0,763
Alt Ekst Fleksiyon Prok Sol	2,00 (1,50-2,50)	3,00 (2,00-3,50)	2,50 (2,50-3,50)	1.Ö-5. Ö: **0,027** 1.Ö-6. Ö: **0,048** 5.Ö-6. Ö: 0,942
Alt Ekst Ekstansiyon Prok Sağ	3,00 (2,00-4,00)	4,00 (3,12-4,12)	4,00 (3,75-4,75)	1.Ö-5. Ö: **0,038** 1.Ö-6. Ö: **0,027** 5.Ö-6. Ö: 0,063
Alt Ekst Ekstansiyon Prok Sol	3,00 (2,00-3,50)	3,75 (3,12-4,12)	4,00 (3,50-4,75)	1.Ö-5. Ö: **0,038** 1.Ö-6. Ö: **0,027** 5.Ö-6. Ö: 0,063
Alt Ekst Fleksiyon Distal Sağ	3,50 (2,00-4,00)	4,50 (3,50-4,50)	4,50 (3,75-5,00)	1.Ö-5. Ö: **0,019** 1.Ö-6. Ö: **0,048** 5.Ö-6. Ö: 0,739
Alt Ekst Fleksiyon Distal Sol	3,50 (2,00-4,00)	4,50 (3,50-4,50)	4,50 (3,50-5,00)	1.Ö-5. Ö: **0,018** 1.Ö-6. Ö: **0,018** 5.Ö-6. Ö: 0,999
Alt Ekst Ekstansiyon Distal Sağ	2,00 (1,00-2,50)	2,75 (2,25-3,12)	3,00 (2,25-4,25)	1.Ö-5. Ö: **0,021** 1.Ö-6. Ö: **0,011** 5.Ö-6. Ö: 0,161
Alt Ekst Ekstansiyon Distal Sol	2,00 (1,00-2,50)	2,75 (2,25-3,12)	3,00 (2,25-4,00)	1.Ö-5. Ö: **0,008** 1.Ö-6. Ö: **0,017** 5.Ö-6. Ö: 0,317
MRC Toplam	41,25 (33,12-49,37)	49,75 (43,62-56,12)	51,00 (44,75-57,00)	1.Ö-5. Ö: **0,005** 1.Ö-6. Ö: **0,008** 5.Ö-6. Ö: 0,207

Hastaların kas gücü değerlerinin 2. ,3. ve 4. ölçümlerdeki dağılımları Tablo 14'de gösterildi.

Tablo 14: Hastaların Kas Gücü Değerlerinin 2. ,3. ve 4. Ölçümlerdeki Dağılımları

(n=11)	2.Ölçüm Ortanca (1.-3.çeyrek)	3.Ölçüm Ortanca (1.-3.çeyrek)	4.Ölçüm Ortanca (1.-3.çeyrek)
Üst Ekst Prok Sağ	3,50 (3,00-4,00)	3,50 (3,00-4,00)	3,50 (3,00-4,50)
Üst Ekst Prok Sol	3,50 (3,00-4,00)	3,50 (3,00-4,00)	3,50 (3,00-4,00)
Üst Ekst Flek Sağ	3,50 (3,00-4,00)	3,50 (2,50-4,00)	4,00 (3,50-4,50)
Üst Ekst Flek Sol	3,50 (2,50-4,00)	3,50 (2,50-4,00)	4,00 (3,50-4,50)
Üst Ekst Ekst Sağ	2,00 (2,00-3,00)	3,00 (2,00-3,00)	3,00 (2,50-3,00)
Üst Ekst Ekst Sol	2,00 (2,00-3,00)	3,00 (2,00-3,50)	3,00 (2,50-3,00)
Alt Ekst Fleks Prok Sağ	2,00 (1,50-3,00)	2,50 (2,00-2,50)	2,50 (2,00-3,00)
Alt Ekst Fleks Prok Sol	2,00 (1,50-3,00)	2,50 (2,00-2,50)	2,50 (2,00-3,00)
Alt Ekst Ekst Prok Sağ	3,50 (2,00-4,00)	3,50 (2,00-4,00)	3,50 (2,00-4,00)
Alt Ekst Ekstan Prok Sol	3,50 (2,00-3,50)	3,50 (2,00-4,00)	3,50 (2,00-4,00)
Alt Ekst Fleks Distal Sağ	3,50 (2,00-4,00)	4,00 (2,00-4,00)	4,00 (2,00-4,50)
Alt Ekst Fleks Distal Sol	3,50 (2,00-4,00)	4,00 (2,00-4,00)	4,00 (2,00-4,50)
Alt Ekst Ekstan Distal Sağ	2,50 (1,00-3,00)	2,50 (1,00-3,00)	2,50 (2,00-3,50)
Alt Ekst Ekstan Distal Sol	2,50 (1,00-3,00)	2,50 (1,00-2,50)	2,50 (2,00-3,00)

Çalışmaya dâhil edilen SMA Tip 3 hastalarının (n=9) her iki üst ekstremite proksimal ve fleksör kas gruplarının 5. ve 6. ölçümlerde saptanan kas güçleri, 1. ölçümlerdeki kas güçlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,015, p=0,016, p=0,014, p=0,024, p=0,010, p=0,009, p=0,015, p=0,010). Sol üst ekstremite proksimal kaslarının 6. Ölçümdeki kas gücü 5. Ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,011). Her iki üst ekstremite ekstansör kas gruplarının 5. ölçümlerde saptanan kas güçleri, 1. ölçümlerdeki kas güçlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,014, p=0,009). Hastaların her iki alt ekstremite fleksör proksimal, fleksör distal ve sağ ekstansör distal kas gruplarının 5. ölçümlerde saptanan kas güçleri, 1. ölçümlerdeki kas güçlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,027, p=0,027, p=0,031, p=0,031, p=0,034). Her iki alt ekstremite ekstansör proksimal ve sol alt ekstremite ekstansör distal kas gruplarının 5. ve 6. ölçümlerde saptanan kas güçleri, 1. ölçümlerdeki kas güçlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,038, p=0,042, p=0,038, p=0,042, p=0,014, p=0,027) Hastaların toplam kas gücü değerlendirildiğinde 5. ve 6. ölçümlerde saptanan kas güçleri, 1. ölçümlerdeki kas güçlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla; p=0,008, p=0,012) (Tablo 15).

Tablo 15: Hastaların Kas Gücü Değerlerinin Tekrarlayan Ölçümlerde Karşılaştırılması

(n=9)	1.Ölçüm Ortanca (1.-3.çeyrek)	5.Ölçüm Ortanca (1.-3.çeyrek)	6.Ölçüm Ortanca (1.-3.çeyrek)	P (Gruplar Arası Analiz)*
Üst Ekst Prok Sağ	3,50 (3,00-4,00)	4,00 (3,50-4,50)	4,50 (4,00-4,87)	1.Ö-5. Ö: **0,015** 1.Ö-6. Ö: **0,016** 5.Ö-6. Ö: 0,157
Üst Ekst Prok Sol	3,50 (3,00-3,75)	4,00 (3,50-4,00)	4,00 (3,62-4,37)	1.Ö-5. Ö: **0,014** 1.Ö-6. Ö: **0,024** 5.Ö-6. Ö: **0,011**
Üst Ekst Flek Sağ	3,50 (3,00-4,00)	4,00 (3,65-4,50)	4,25 (3,62-4,87)	1.Ö-5. Ö: **0,010** 1.Ö-6. Ö: **0,009** 5.Ö-6. Ö: 0,680
Üst Ekst Flek Sol	3,50 (3,00-4,00)	4,00 (3,50-4,50)	4,50 (4,12-5,00)	1.Ö-5. Ö: **0,015** 1.Ö-6. Ö: **0,010** 5.Ö-6. Ö: 0,131
Üst Ekst Ekst Sağ	2,50 (2,00-3,00)	3,00 (3,00-3,50)	3,00 (2,62-3,00)	1.Ö-5. Ö: **0,014** 1.Ö-6. Ö: 0,083 5.Ö-6. Ö: 0,194
Üst Ekst Ekst Sol	2,50 (2,00-3,00)	3,00 (3,00-3,75)	3,00 (3,000-3,00)	1.Ö-5. Ö: **0,009** 1.Ö-6. Ö: 0,102 5.Ö-6. Ö: 0,098
Alt Ekst Fleks Prok Sağ	2,50 (2,00-2,75)	3,00 (2,25-3,50)	2,75 (2,50-3,75)	1.Ö-5. Ö: **0,027** 1.Ö-6. Ö: 0,057 5.Ö-6. Ö: 0,705
Alt Ekst Fleks Prok Sol	2,00 (2,00-2,75)	3,00 (2,25-3,50)	2,50 (2,50-3,75)	1.Ö-5. Ö: **0,027** 1.Ö-6. Ö: 0,088 5.Ö-6. Ö: 0,527
Alt Ekst Ekst Prok Sağ	3,50 (3,00-4,00)	4,00 (3,50-4,25)	4,25 (4,00-4,87)	1.Ö-5. Ö: **0,038** 1.Ö-6. Ö: **0,042** 5.Ö-6. Ö: 0,102
Alt Ekst Ekst Prok Sol	3,50 (3,00-3,75)	4,00 (3,50-4,25)	4,25 (3,62-4,87)	1.Ö-5. Ö: **0,038** 1.Ö-6. Ö: **0,042** 5.Ö-6. Ö: 0,102
Alt Ekst Fleks Distal Sağ	3,50 (2,75-4,25)	4,50 (4,25-4,50)	4,50 (4,00-5,00)	1.Ö-5. Ö: **0,031** 1.Ö-6. Ö: 0,088 5.Ö-6. Ö: 0,999
Alt Ekst Fleks Distal Sol	3,50 (2,75-4,25))	4,50 (4,25-4,50)	4,50 (4,00-5,00)	1.Ö-5. Ö: **0,031** 1.Ö-6. Ö: 0,172 5.Ö-6. Ö: 0,999
Alt Ekst Ekstan Distal Sağ	2,00 (2,00-2,75)	3,00 (2,50-3,25)	3,00 (2,62-4,37)	1.Ö-5. Ö: **0,034** 1.Ö-6. Ö: 0,167 5.Ö-6. Ö: 0,236
Alt Ekst Ekstan Distal Sol	2,50 (2,00-2,75)	3,00 (2,50-3,25)	3,00 (2,50-4,25)	1.Ö-5. Ö: **0,014** 1.Ö-6. Ö: **0,027** 5.Ö-6. Ö: 0,480
MRC Toplam	42,50 (37,75-49,75)	51,00 (47,40-56,12)	53,00 (48,37-57,50)	1.Ö-5. Ö: **0,008** 1.Ö-6. Ö: **0,012** 5.Ö-6. Ö: 0,397

SMA Tip 3 hastalarının kas gücü değerlerinin 2. ,3. ve 4. ölçümlerdeki dağılımları Tablo 16'da sunuldu.

Tablo 16: Hastaların Kas Gücü Değerlerinin 2. ,3. ve 4. Ölçümlerdeki Dağılımları

(n=9)	2.Ölçüm Ortanca (1.-3.çeyrek)	3.Ölçüm Ortanca (1.-3.çeyrek)	4.Ölçüm Ortanca (1.-3.çeyrek)
Üst Ekst Prok Sağ	3,50 (3,25-4,00)	4,00 (3,25-4,00)	4,00 (3,50-4,50)
Üst Ekst Prok Sol	3,50 (3,25-4,00)	3,50 (3,25-4,00)	3,50 (3,25-4,25)
Üst Ekst Fleksör Sağ	4,00 (3,25-4,25)	3,50 (3,50-4,25)	4,00 (3,50-4,50)
Üst Ekst Fleksör Sol	4,00 (3,25-4,25)	4,00 (3,50-4,25)	4,00 (3,50-4,50)
Üst Ekst Ekstansör Sağ	2,50 (2,00-3,00)	3,00 (2,50-3,25)	3,00 (3,00-3,25)
Üst Ekst Ekstansör Sol	2,50 (2,00-3,25)	3,00 (2,50-3,50)	3,00 (3,00-3,25)
Alt Ekst Fleksör Prok Sağ	2,50 (2,00-3,25)	2,50 (2,25-2,75)	2,50 (2,25-3,25)
Alt Ekst Fleksör Prok Sol	2,50 (2,00-3,25)	2,50 (2,25-2,75)	2,50 (2,25-3,25)
Alt Ekst Ekstansör Prok Sağ	3,50 (3,00-4,25)	3,50 (3,00-4,25)	3,50 (3,25-4,25)
Alt Ekst Ekstansör Prok Sol	3,50 (3,00-4,00)	3,50 (3,00-4,25)	3,50 (3,25-4,25)
Alt Ekst Fleksör Distal Sağ	3,50 (3,25-4,25)	4,00 (3,75-4,25)	4,50 (4,00-4,75)
Alt Ekst Fleksör Distal Sol	3,50 (3,25-4,25)	4,00 (3,25-4,25)	4,50 (4,00-4,75)
Alt Ekst Ekstansör Distal Sağ	2,50 (2,25-3,00)	2,50 (2,50-3,00)	2,50 (2,50-3,50)
Alt Ekst Ekstansör Distal Sol	2,50 (2,25-2,75)	2,50 (2,00-2,50)	2,50 (2,50-3,00)

4.1. NİTELİKSEL BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışma N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na Nusinersen tedavisi almak için başvuran 11 SMA Tip 2 ve Tip 3 hastası ile yapılmıştır. Yapılan görüşmelerde hastalara yöneltilen sorular doğrultusunda 4 ana tema belirlenmiş, daha sonra bu 4 ana tema alt temalara ayrılmış ve alt temalarda kendi içinde kategorize edilmiştir. Bu kategorilerle ilgili olarak görüş bildiren hastaların ifadeleri tabloda belirtilmiştir. İfade sayıları frekans olarak gösterilmiştir. Hastaların mahremiyetine binaen katılımcılar "K" ile kodlanmış ve numaralandırılmıştır. Bazı hasta yakınlarının görüşmeye katılım sağlaması nedeni ile "ebeveyn ve hasta yakını görüşmeleri" olarak bir yan tema belirlenmiştir. Tablo 1' de tema ve alt temalar gösterilmiştir.

Tablo 17: Temalar

1)Hastalık süreci	2)Nusinersen öncesi	3)Sosyal yaşam	4)Nusinersen dönemi
Tanı	İlk tanışma	Akraba evliliği	1. doz sonrası
Duygulanım	Duygu	Hobiler	2.doz sonrası
Tedavi	Beklenti	SMA grubu	3. doz sonrası
Tanı sonrası dönem	Korku	Gelecek planı	4. doz sonrası
Ergenlik ve yetişkinlik dönemi			5. doz sonrası

Yan tema: Ebeveyn ve hasta yakını görüşmeleri

4.1.1. HASTALIK SÜRECİ TEMASI

Hastalık süreci teması kendi içerisinde tanı alma aşaması, tanı aldıklarında hissedilen duygular, kullanılan tedavi yöntemleri ve tanı sonrası yaşamları olmak üzere alt temalara ayrılmıştır. Verilen cevaplara göre de kategoriler oluşturulmuştur.

TANI

Soru: Tanıyı ne zaman ve nerede aldınız?

Hastalık hakkında bilgileri kimden veya nereden aldınız?

Tablo 18: Tanı Süreci

SEMPTOM	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE	
Düşme	5	K1 "6 yaşında sık düşme, merdiven çıkmada zorlanma, koşarken takılma, çabuk yorulma şikâyetlerim vardı, ortopediye gittik, hep orada dolandık durduk, 12 yaşında gittiğimde nörolojiye yönlendirdiler. Hacettepe Üniversitesi'nde tanı aldım."	
Çabuk yorulma	2	K5 "2005 yılında düşme, güçsüzlük, çabuk yorulma nedeniyle Meram Tıp Fakültesi nöroloji polikliniğine geldim ve tanı aldım."	
Merdiven çıkarken zorlanma	1,9	K9 "12 yaşında ellerde titreme, 13 yaşında oturma kalkmada, merdiven çıkmada zorlanma şikâyetler oldu 13 yaşında tanı aldım."	
Yürüme güçlüğü	4,5,10,11	K11 "3 yaşındayken yürüme güçlüğüm başladı.7-8. sınıfta iken daha zor yürümeye başladım."	
Emekleme zorluğu	6,8	K6 "2 yaşında emeklememe ve desteksiz oturamamak ile başladı Ankara'da genetik tahlili yapıldı. Küçükken daha iyiydim, birçok şeyi yapabiliyordum. 9-10 yaşlarında skolyozum ilerlemeye başlayınca hareket kabiliyetim azaldı."	
Oturup kalkmada güçlük	7,9	K9 "12 yaşında ellerde titreme, 13 yaşında oturma kalkmada, merdiven çıkmada zorlanma şikâyetler oldu 13 yaşında tanı aldım."	
Koşmada yavaşlama, zorlanma	2,7	K2 "16 yaşında topun ağırlığını hissetmeye başladım. Daha yavaş koşuyordum. Zıplamakta zorlanmaya başladım. Kayak yaparken düşmelerim arttı. 18 yaşında GATA'da ilk teşhisi konuldu.2019 yılında Celal Bayar Üniversitesi'nde genetik test yapıldı."	
Tanı alma süresi	2yıl	N=3	K11 "2 yaşında başlamış 4 yaşında tanı almışım hastanede birçok gereksiz işlemler testler yapıldı. 9 yaşına kadar yürüdüm."
	1yıl	N=6	K6 "2 yaşında şikâyetim başladı, bir yıl sonra Ankara'da genetik tahlil yapıldı. Tanıyı orada aldım."
	6 yıl	N=1	K1 "6 yaşında sık düşme, merdiven çıkmada zorlanma, koşarken takılma, çabuk yorulma şikâyetlerim vardı, ortopediye gittik, hep orada dolandık durduk, 12 yaşında gittiğimde nörolojiye yönlendirdiler. Hacettepe Üniversitesi'nde tanı aldım."
	11 yıl	N=1	K4 "1,5 yaşında annem hareketlerimin yavaşladığını, düştüğümde kalkamadığımı ve ufak bir engelden atlayamadığımı fark etmiş. Kesin tanı konulmamış, beyinden gelen sinir damarları tembel çalışıyor denilmiş.

			7-8 yaşında sallanarak yürüyordum. Çabuk yoruluyordum. Merdiven çıkamıyordum, çabuk düşüyordum. Destekle yürümeye başladım. 4-5 yıldır öksüremiyorum. 13 yaşında skolyoz ameliyatı öncesi nöroloji doktoru dilime baktı, dilim titriyormuş daha önce yanlış tanı almışım, test yapıldı SMA hastalığı tanısı kondu.
İlk başvuru polikliniği	Ortopedi	N=3	K7 "12-13 yaşında koşmada zorlanmaya başladım. Hızlı koşamadım sonra oturup kalkmada güçlük çektim. Ortopedi doktoruna gittik. Onlar normal dediler sonra nöroloji doktoruna gittik. Orda tanı aldım."
	Nöroloji	N=8	K5 "2005 yılında düşme, güçsüzlük, çabuk yorulma nedeniyle Meram Tıp Fakültesi nöroloji polikliniğine geldim ve tanı aldım."
Hastalık hakkındaki bilgiler	Doktor	2,3,5,9,10	K3 "Hastalık hakkında bilgileri Google'dan kendi yönteminde araştırdım ve doktorlardan aldım."
	Internet	1,2,3,4,6,7,8	K1 "Doktorlar pek bir şey anlatmıyor, internetten Amerikan sitelerinden çeviri yaparak öğrendim." K8 "14 yaşında kendim merak ettim araştırdım, internetten öğrendim. Büyüdükçe doktor takibinden çıktım bir faydası yoktu çünkü."
	Sosyal medya	6	K6 "İnternetten ve sosyal medyadan öğrendim."
	Aile	11	K11 "Ailemden bilgi aldım. Onlar yeterince biliyordu. "
Tabloda sadece sayı ile belirtilenler hasta kodunu oluşturmaktadır. N= hasta sayısı			

Tablo 18 incelendiğinde hastaların polikliniğe en sık başvuru nedenleri 'sık düşme' (n=5, %45) ve 'yürüme güçlüğüdür'. (n=4, %36) Diğer başvuru nedenleri arasında 'çabuk yorulma' (n=2), 'merdiven çıkarken zorlanma' (n=2, %18), 'emekleme zorluğu' (n=2, %18), 'oturup kalkmada güçlük' (n=2, %18), 'koşmada yavaşlama, zorlanma' (n=2, %18) yer almaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu ilk yıl tanı almıştır. (n=6, %54) Tanı alma süresi uzun olan iki hastadan, 6 yılda tanı almış olan K1'in ortopedi polikliniğine başvurusu mevcut iken, 11 yılda tanı almış olan K4 bir eğitim araştırma hastanesi nöroloji kliniğinde farklı bir tanı ile takip edilmiştir. 2015 yılında Qian ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada aileler SMA hakkında farkındalık ve bilgi eksikliği, normal gelişimi anormal gelişimden ayırmanın zorluğu ve ayırıcı tanı zorluğu nedeni ile tanının geciktiğini ifade etmişlerdir. [154] Bizim çalışmamızda yürüme güçlüğü olan hastaların öncelikle ortopedi polikliniklerine başvurduğu dikkati çekmiştir. Bu durum halk arasında yürüme bozukluklarının daha çok iskelet deformiteleri ile ilgili olduğunun düşünülmesine bağlanabilir. Bu nedenle yürüme bozukluğu olan hastaların nörolojiye yönlendirilmesi için Sağlık Bakanlığı tarafından televizyon, radyo, sosyal medya kanalı ile bilgilendirme çalışmalarının yapılması gereklidir. Başvuru polikliniğinden bağımsız olarak K11'in kullanmış olduğu "2 yaşında şikâyetlerim başlamış, 4 yaşında tanı almışım. Hastanede birçok gereksiz işlemler, testler yapıldı."

ifadesi, ön tanılardan ana tanıya ulaşmak için yapılan işlemlerin hasta ve hasta yakınına yeterli anlatılamamış olduğunu düşündürebilir.

Hastaların çoğu internet ve sosyal medya üzerinden bilgi edinmişlerdir. (n=7, %63) Sadece doktorlardan bilgi alan 3 hasta bulunmaktadır. 1 hasta ise ailesinin yeterli bilgiye sahip olduğunu söyleyerek onlardan bilgi almıştır. Hastaların sağlık çalışanlarının hastalıkla ilgili verdikleri bilgilerin yetersiz olduğunu ve yeni gelişen tedavi yöntemlerine karşı ilgisiz olduklarını düşündükleri için bilgi edinme sürecinde internet ve sosyal medyaya yöneldikleri düşünülebilir. Polikliniklerde hasta muayene etme süresinin kısalığı, gün içerisinde bakılan hasta yoğunluğunun artışı gibi nedenlerin, sağlık personeli ve hasta arasındaki iletişimi kısıtlamasının yanında hastalara yeterli sürenin ayrılamaması nedeni ile hastaya detaylı bilgi verilememesi, hastalığı hakkında detaylı bilgi sağlayamayan hastaların diğer sağlık kuruluşlarına başvuru sıklığının artması ve hastalıkla ilgili yanlış bilgilerin yer alabildiği sosyal medya platformunda bilgi edinme sıklığının artması gibi olumsuz sonuçlara sebebiyet verdiği düşünülebilir. Nitekim Pelentsov ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış olduğu çalışmaya göre nadir görülen hastalığa sahip olan bir çocuğa bakan ebeveynlerin, sağlık çalışanlarının bilgi ve deneyim eksiklikleri, kötü iletişim nedeni ile ebeveynlerin çocuklarının sağlığını yönetmelerini engellediğini hissetmeleri bilgileri kendilerinin sağlama yoluna itmiştir. [155] Nadir görülen hastalıklar için hastaların sosyal medya, çeşitli SMA dernekleri ve internet üzerinden hastalık ve tedavi yöntemleri araştırması toplum içerisinde fiziksel ve psikolojik faktörler dolayısı ile kendilerini izole eden, içe kapanan hastalar için sosyalleşme, yalnızlık kaygılarının giderilmesi, hastalığın ilerlemesi hakkında aynı hastalık grubundan kişilerin gözlemsel bildirileri hastalar için önem arz etmektedir.[156] [157]

Hastalardan K8 araştırmaları sonucu kendi isteği ile doktor takibinden çıkmış ve SMA' da 2005'ten beri süregelen ve SMA tedavisinin temellerinden olan standart bakım uygulamasından yararlanamamıştır.[117] Hastaların sosyal medya üzerinden edindikleri bilgilerin doğruluk payı olsa da, hastaların edindikleri bilgileri nasıl yorumladıkları, tedavileri hakkında ne gibi değişiklikler yaptıkları önem arz etmektedir. Ayrıca internet üzerinden edinilen bilgiler hastalıkla ilgili yanlış bilgilerin yayılmasına, sağlık personeli ile hasta arasında çatışmalara sebebiyet verebilmesi ve hastanın yeni doktor arayışına girmesine yol açabilmektedir. [156] [158]

DUYGULANIM

Soru: Hastalığı ilk duyduğunuzda ne hissettiniz?

Tablo 19: Hastalıkla İlgili İlk Hisler

DUYGU	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLELER
İçime kapandım	1,9	K9 "İçime kapandım. İnsanlar sürekli bana bakıyormuş gibi geliyordu. Özgüvenim azaldı."
Korku	2,3,4,5	K2 "İnsanlara muhtaç yaşamaktan korktum; ama her türlü hastalık insanlara özgü."
Üzüntü/mutsuzluk	3,8	K8 "Yürüyemediğim için daha adapte olmuştum hep biliyordum hep evde eğitim gördüm üzüldüm. 14 yaşında kendim merak ettim araştırdım. O zaman kavradım çok kötü hissettim. Depresyona girdim."
Endişe / umutsuzluk	5,11	K11 "Pat diye hayatımızda olmadığı için trafik kazası geçiren biri gibi şoka girmiyorsunuz. Kültürlü bir çevrede yetiştiğim için bir engelliye olabilecek psikolojik sıkıntıları yaşamadım. Bu benim şansım kendimi eve kapatma dışarıdan soyutlanma olmadı. Umutsuzluk vardı, çaresi olmayan bir hastalık. Doktorlar tedavisi çıkacak diyorlardı, çalışmalar sürüyor diyorlardı. Hep aynı laflar ama hep şey dedim 'bunun tedavisi yok çıksa da ben yetişemeyeceğim'. O yüzden 'olanla olabildiğince yaşamaya çalış' mantığım vardı. Hiç tedaviye odaklanmadım."
Çaba gösterme	6,1	K6 "Hastalığın hep farkındaydım. Çabalamaya çalıştım. Hayata tutunmaya çalıştım."
Ümit	7	K7 "İlk zamanlar iyileşeceğimi düşünüyordum. 12 yaşında hastalığı anlayamadım. Zaman geçtikçe kabullendim. Elimde olan bir şey yoktu."
Kabullenmek	1,2,6,7,10,11	K1 "Basit bir hastalık sandım; ama öyle değilmiş. Daha sonraları SMA' da zekâ seviyeleri yüksek olduğu için hemen anladım. 3 üniversite mezunuyum. Herhangi bir korkum olmadı. İlk başlarda güçlüydüm, basit bir şey sandım pek önemsemedim. Hayatımı etkileyen bir şey yoktu. Giderek kötüleşmeye başlayınca hastalığı araştırdım. Sosyal açıdan geri kaldığım için kendi içime kapandım. Ömür boyu senle kalacak bununla yaşamak zorundasın. Bu yüzden film izlemeyi çok sevdiğim için daha iyi anlayabilmek adına radyo-televizyon okudum."

Duygulanım alt temasına verilen cevaplar sonucunda 7 kategori oluşturulmuştur. Hastalığın başlangıç yaşı, ilerleme hızı, hastaların yetiştiği ortam ve aile desteği duygulanımı etkileyen önemli noktaları oluşturmaktadır. Hastaların tanı aldıklarında çok küçük yaşta olmaları ve bu nedenle ilk tanı anında hastalığı anlayamadıklarını, belirli bir zaman sonra hastalığı araştırmaya başladıklarını söylemişlerdir. [158] [159] Mevcut semptomların ani olmaması, büyüme ve gelişme döneminde şikâyetlerin mevcudiyeti sebebi ile çoğu hasta 'kabullendiğini' ifade etmiştir. Kendi yaşam koşullarını oluşturmuştur. Ho ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış oldukları çalışmada SMA hastalarının deneyimlerinin hastalıkla yaşamayı içerdiğini, hastaların yaşam koşullarında değişimler yaptıklarını ve zorluklarla olumlu bir şekilde başa çıkmak için çabaladıklarını göstermiştir. [160] Belirli yeti kaybı olan (zamanla koşmada zorlanma, oturup kalkmada güçlük, yürüme yetisini kaybı vs.) hastalar

ise korku (hastalığın nasıl ilerleyeceğini bilememe, insanlara muhtaç olma ve yatağa bağlanma korkusu vs.), umutsuzluk ve içine kapanma duyguları sonrası hastalığı kabullendiğini ifade etmiştir. Hastalığın fiziksel (çabuk yorulma, güçsüzlük vs.) ve psikiyatrik yansımaları sonucu hastalar sosyal yaşamdan soyutlandıklarını ve içe kapanma yaşadıklarını söylemişlerdir. Qian ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada benzer bulgular elde edilmiş ve hastalar azalan fiziksel işlev korkusu ve bununla ilgili üzüntülerini, fiziksel nedenler ve yorgunluk nedeni ile sosyal aktivitelerden uzaklaşma bildirmişlerdir. [154] Dikkati çeken önemli noktalardan biri K12'nin SMA'da zekâ seviyelerinin yüksek olduğundan bahsetmiş olmasıdır. Katılımcı zekâ sayesinde hastalığı daha çabuk kavradığını ifade etmiştir. Göze çarpan nokta 3 üniversite bitirmiş olduğunu söylemesi, sosyal aktivitelerden uzaklaştığı için üniversite olarak, film izlemeyi sevmesi sebebi ile filmleri daha iyi anlayabilmek adına radyo ve televizyonculuk okuduğunu ifade etmesidir. Bu durum bulunduğu çevreye ve sürece adaptasyonu, hastalıkla başa çıkma mekanizması veya katılımcının hayata tutunma çabası, kendi yaşam koşullarını oluşturması olarak düşünülebilir. Nitekim von Gontard ve arkadaşları Wechsler testlerinde (sözlü anlama, algısal akıl yürütme, çalışma belleği ve işlem hızını hesaplayabilen bir genel zekâ testidir. [161]) SMA'lı büyük çocukların kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuş, bilişsel becerilerin ve bilginin geliştirilmesinin, fiziksel engellerinden kaynaklanan birçok kısıtlamayı telafi etmenin bir yolu olduğunu öne sürmüştür. [162]

TEDAVİ

Soru: Kullanmış olduğunuz bir tedavi var mı? Varsa fayda gördünüz mü?

Fizik tedavi aldınız mı?

Alternatif tıp yöntemlerini denediniz mi?

Tablo 21: Daha Önce Alınan Tedaviler

KULLANILAN İLAÇ/ YÖNTEM	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
VPA	1,3,9,10	K1 "Depakin, karnitin, kreatin, ventolin kullandım. Karnitin enerji veriyordu, günü kurtarmalık bir tedaviydi." K10 "Depakin ve karnitin verilmişti. Depakin saç dökülmesi, tüylenme problemi yaptığı için kestik."
Karnitin	1,3,9,10,11	K3 "İlk başta karnitin, depakin, ventolin başlandı. 2 yıl kullandım sonradan bıraktırdı. Fayda gördüm mü bilmiyorum. Karnitin zayıflamama sebebiyet verdiği için bıraktım."

Kreatin	1,10	K1 " Kreatin kullandım."
Salbutamol	1,3,9	K3 "Ventolin kullandım."
Fizik tedavi ve rehabilitasyon	1,3,4,6,7,8,9,10,11	K3 "Fizik tedavi aldım. Şu anda da devam ediyorum. Fizik tedavi almasam zaten daha kötü olurdum."
Bioterapi	9	K9 "Bioenerji bir kere yaptırdım, fayda görmedim sonra bıraktım."
Hacamat	11	K11 "Hacamat bir kere yaptırdım. Fayda görmeyince bıraktım."
Kök Hücre	6	K6 "Kök hücre tedavisi aldım. O dönemde çok umutlanmıştım. Fayda görmedim bıraktım."
Ağız Sütü	1	K1 "Ağız sütü kullanıyorum, şu an devam ediyorum."

Tablo 21 incelendiğinde tedavi yöntemi olarak 11 hastadan 9 tanesi fizik tedavi ve rehabilitasyon programına katılmıştır. Medikal tedavi uygulanan hastalar en çok VPA (n=4, %36) ve karnitin (n=5, %45) tedavisi almıştır. Medikal tedavi kullanan hastalar ilaçtan fayda görmediklerini ve VPA kullanımı sonucu saç dökülmesi, kilo kaybı gibi yan etkiler meydana geldiği için bıraktıklarını ifade etmişlerdir.

Yapılan kontrollü bir çalışmada VPA ve salbutamol kullanan hastalarda anlamlı bir iyileşme gösterilememiş ama fizik tedavi alan hastaların hasta bildirisine dayalı olarak fayda gördüğü bildirilmiştir. [163] Alternatif tıp yöntemlerinden bioterapi, hacamat, kök hücre, ağız sütü gibi yöntemleri 4 hasta denemiş ve olumlu sonuç alamamaları üzerine bırakmışlardır. Hastalar arasında ortak kanı fizik tedavi ve rehabilitasyondan fayda gördükleri yönünde olmuştur. Yapılan çalışmalarda fizik tedavi ve rehabilitasyonun hastalık sürecini geriye çeviremezken, sekonder komplikasyonlarda kontraktür gelişimi, omurga deformiteleri, hareket kısıtlılığına fayda verdiği gösterilmiştir. [164]

TANI SONRASI DÖNEM

Soru: Hastalık sürecinde en çok endişelendiğiniz konu ne oldu?

Tablo 22: Hastalıkla İlgili Endişeler

KONU	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Bağımlı olmak (yatağa veya insanlara)	1,2,3,5,7,	K8 "İlerleyip hareket edemeyeceğimi bilmek zor bir durum. Ondan korkuyorum etrafımdaki insanların devam edip benim her konuda geri kalmam. Zamanla birilerine daha çok ihtiyaç duymak."
Solunum sıkıntısı / makineye bağlanmak	4,11	K4 "En çok solunum gitmesinden dolayı makineye bağlanmaktan korkuyordum."
Eğitim süreci	6	K6 "Hastalıktan dolayı eğitimimin engellenmesi endişelendirdi."

Rahat hareket edememek	3,8	K3 "Hastalık hakkında en çok endişelendiren; rahat hareket edememek oldu. Kendi vücudumu gerektiği gibi kullanamamak düşüncesi endişelendirdi. Yatağa bağlanmakla ile ilgili endişelerim oldu."
Fonksiyon kaybı	3,11	K11 "Yaş ilerledikçe yapabildiklerimi de yapamamaya başlar mıyım diye korkuyorum."

Katılımcılar en çok yatağa veya insanlara bağımlı olma konusunda endişe ettiklerini ifade etmiştir. (n=5, %45) İşlevlerinin tamamen kısıtlanması, günlük aktivitelerini yerine getirememe, yatağa bağlanıp hareket kabiliyetlerinin tamamen yitirilmesi bağımlılık düşüncelerinin temelini oluşturmaktadır. MM Baltes' e göre bağımlılık, pasif olma, yardım kabul etme gibi bireysel davranışın bir özelliğidir. Baltes fiziksel bağımlılığın yanısıra birçok bağımlılık çeşidinden bahsetmiş, bunların içerisinde davranışsal bağımlılığa müdahale edilmesi gerektiğini ifade etmiştir. [165] Gignac ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise katılımcılar yardım aldıklarını bildirdiği ölçüde bağımlılık duygularının büyük olduğu bulunmuştur.[166] Bedensel farklılıklar ve hastalığın vermiş olduğu güçsüzlük gibi sebeplerle eğitimlerinin aksaması, şu an sahip oldukları fonksiyonları da zamanla kaybetmek hastalık sürecinde endişelendikleri diğer konular arasındadır.

ERGENLİK VE YETİŞKİNLİK DÖNEMİ

Soru: Ergenlik ve yetişkinlik döneminde neler hissettiniz?

Tablo 23: Yetişkinliğe Giriş

HİSLER	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Farklılık olmadı	1.2	K2 "Ergenlik döneminde çok farklılık olmadı. Çalışma hayatında güçsüzlüğüm nedeni ile mesai arkadaşlarıma iş bırakıyorum. Bu nedenle erken emekli olmak istiyorum."
Bağımlı hissettim	3,11	K3 "Kendimden ümidi kestiğim için sosyolojiyi açık öğretimden okudum. Normalde genetik mühendisliği istiyordum; ama ona gidemedim, çünkü gidemem ailemden ayrılamam gibi düşüncelerim vardı. Kendimi bağımlı gibi hissettim."
Ümitsizlik	3	K3 "Kendimden ümidi kestiğim için sosyolojiyi açık öğretimden okudum."
Eğitim alırken yaşanılan sıkıntılar	3,4,5,6,7,9,10,11	K6 "SMA çabuk ilerleyen bir hastalık, hastalığımdan dolayı okula gidemedim. Dönem dönem çok üzüldüğüm oldu." K10 "Merdiven çıkmak zor oluyor diye okula gitmek istemedim." K4 "Çok yorulduğum için lisede okumayı bıraktım, yürümeyi kaybettiğimde beni çok uyardılar çalış diye çalışmadım sonrasında pişman oldum."
Depresyon/üzüntü	6,7,8,11	K8 "Hep evde eğitim gördüm üzüldüm."
Toplum içine çıkamadım	2,7	K7 "Tamamen saldım. Hiçbir şey içimden gelmedi, kendimi bıraktım sonra hiç çalışmadım. Bir müddet

		sonra hastalığı kabullendim halkla ilişkiler okumaya başladım. Düşeceğim, yapamayacağım, gidemeyeceğim diye korkudan topluma çıkamadım."
Özgüvende azalma/farklı hissetme	9,11	K11 "İlkokuldayken dengemi sağlayamıyordum yanımdan bir çocuk geçtiğinde hemen yere düşüyordum. Ergenlik dönemi ise daha zordu. Dış güzellik, şekilciliğe önem vermeye başlayınca kendinizi beğenmiyorsunuz. Önceden yaşıtlarımla hep aynı idim bir noktadan sonra herkes gibi olamamaya başladım ondan sonra sıkıntıya girdim. Çok iyi puan aldım, üniversiteyi kazandım. Çok iyi bir üniversiteye gidebilirdim ama yaşadığım şehirde üniversiteye gitmeliydim. Diğerleri başka yere giderken ben 'başladığım yer nasıl olur fiziksel yapısı nasıl olur' diye düşünmeye başladım. Herkes evlendi sonra ortak muhabbet bulamamaya başladım. Arkadaşlarımla paralel yapıda değildim."

Tablo 23'e göre hastalar en çok eğitimleri konusunda çektikleri sıkıntılardan bahsetmişlerdir. (n=8, %72) Eğitim görecekleri okulda yeterli fiziksel koşulların olmaması, gün içerisinde çabuk yorulmaları, güçsüzlük, merdiven çıkmada zorluk, üzüntü ve depresyon hali, katılımcıların ailelerine bağımlı olduğunu hissetmesi gibi nedenlerle eğitim sürecinin aksadığını, ama katılımcıların bir müddet sonra açık öğretim yolu ile eğitimlerine devam ettiği görülmektedir. Bu grupta eğitim süreçlerinin aksamasında en büyük pay hastalığın psikolojik etkileri ve gün içerisinde yorgunluk olarak gözlemlenebilir. Bir katılımcının 'Çok iyi puan aldım, her okula girebilirdim; ama gideceğim okulun fiziksel olarak yeterli olup olmadığını bilmediğim için ailemin yanında kaldım' ifadesi, SMA'nın hastaları bilişsel düzeyde etkilemediğini göstermekte, ama okulların engelliler için fiziksel olarak yeterli mi sorusunu gündeme getirmektedir. Evde eğitim gören bir hasta ise bu sebeple üzüldüğünü ve depresyona girdiğini belirtmiştir. Yapılan çalışmalarda SMA'da eğitimin bilişsel yönlerinin etkilenmediği, hastalığın fiziksel özellikleri, yorgunluk, okul ortamında enfeksiyona maruz kalabilme gibi sebeplerle eğitimde aksama olsa da hastaların belirli bilişsel görevlerde daha güçlü olduğu gözlemlenmiştir. [167] [168] Diğer kategoriler arasında en çok ifade edilen üzüntü ve depresif duygu durum olmuştur. 4 hasta üzüldüklerini ve depresyona (%36) girdiklerini ifade etmiştir. Hastalar bu konuda psikiyatrik bir yardım almamış ve herhangi bir ilaç kullanmamışlardır. Üzüntü ve depresyon nedenleri arasında, hastalığın ilerleyici olması, zamanla mevcut fonksiyonlarını gerilemesi, diğer insanlardan kendilerini farklı hissetme, eğitim sürecinde evde eğitim alma ya da hayallerindeki okula çeşitli faktörlerden dolayı gidememe gibi sebepler mevcuttu. Kruitwagen-van Reenen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada USER-P skalası kullanılarak yapılan ölçümlerde düşük katılım sıklığı ile azalmış

motor beceriler ve daha fazla depresyon arasında orta derece korelasyon bulunmuştur. Katılımdan memnuniyetle eğitim düzeyi, yorgunluk arasında orta derecede, daha az depresyon duygusuyla büyük bir korelasyon bulunmuştur. [169] 'Farklılık olmadı' (n=2, %18), 'bağımlı olmak' (n=2, %18), 'ümitsizlik' (n=1, %9), 'toplum içine çıkamamak' (n=2), 'özgüvende azalma olması/farklı hissetmek' (n=2, %18) diğer kategorileri oluşturmaktadır. Hastalardan iki tanesi ergenlik döneminde aktif oldukları için farklılık olmadığını ifade etmiş, bu hastalardan bir tanesi ise yetişkinlik döneminde yaşadığı yorgunluk dolayısı ile mesai arkadaşlarına iş yükü bırakmamak için erken emeklilik istediğini ifade etmiştir. Bir çalışmada da yorgunluk ve fiziksel bağımlılıktan dolayı hastalar evden çalışma, esnek ve yarı zamanlı çalışmayı tercih ettikleri gösterilmiştir. [170] SMA'lı bireyler arasında yaşam kalitesini sorgulayan bir çalışmada, iş üretkenliği ve aktivite bozukluğu hastalık şiddeti arttıkça artmakta, yorgunluk ise tüm SMA tiplerinde genel popülasyondan daha yüksek oranda görülmektedir. HUI3 sağlık durumu sınıflandırma sistemine göre SMA 'ağır engelli' (0,70 den az puan) kategorisine girmektedir.[171] (HUI3 Sağlık durumunu ölçmeye ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini raporlamaya dayalı, her biri 5 veya 6 yetenek/sakatlık düzeyine sahip 8 öznitelikten (Görme, İşitme, Konuşma, Ambulasyon, Beceri, Duygu, Biliş ve Ağrı) oluşan sağlık durumu sınıflandırma şiddetidir). [172] Hastaların ergenlik ve yetişkinlik dönemlerine bakıldığında SMA'nın hayatlarında önemli bir yer kapladığı, hastaların yaşamlarını şekillendirdiği görülebilir. Sosyal koşullarda, okul veya iş ortamında belirgin kısıtlamalara neden olsa da hastaların bu olumsuz koşullara uyum sağladıkları dikkati çekmektedir. Katılımcıların ailesel farklılıkları, ebeveyn desteği, almış oldukları eğitim, hastalık hakkındaki bilgileri ve farkındalıkları SMA' ya karşı olan tutum ve davranışlarını etkilemiş, kendi yaşam koşullarını oluşturmuşlardır. Katılımcıların ergenlik dönemi deneyimleri ile ilgili olarak belirttikleri konu eğitim almalarında yaşanılan sıkıntılar olmuştur.

4.1.2. NUSİNERSEN ÖNCESİ TEMASI

Nusinersen öncesi dönemi kendi içinde 4 alt temaya ayrılmıştır. Nusinersen'le tanışma dönemi, ilacı duydukları anda hissettikleri duygular, ilaç beklentisi ve ilaç korkusu alt temaları oluşturmaktadır.

NUSİNERSEN İLE TANIŞMA

Soru: Nusinersen'i nereden ve ne zaman duydunuz?

Tablo 24: Nusinersen'le Tanışma

BİLGİ YERİ	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE

İnternet	1,4,5,6,9	K1 “10 sene önce internetten, Amerikan sitelerinden araştırırken öğrendim.” K4 “2018'de internetten duydum.”
Televizyon	2,6,11	K6 “İlk televizyondan duydum. İnternetten araştırdım.”
Doktor, hastane	2,7,8,10	K7 “İlaç tedavisi çıkacağını biliyordum, umudum vardı o ne zaman çıkar bilmiyordum. Kubilay Hoca 5-10 yıl içerisinde çıkacak diyordu.”
Dernek	3	K3 “2019 yılında SMA Benimle Yürü Derneğinden duydum.”

Hastalardan 5 tanesi ilacı internet yoluyla öğrendiğini ifade ederken (%45), 4 hasta doktor ve hastane (%36) yoluyla öğrendiğini söylemiştir. 7 hasta 2018-2019 yılları arasında ilacı duymuştur. (%63) 2 hastaya ise takipte oldukları doktorlar tarafından ilaç çıkmadan 7-8 yıl önce ilacın çıkacağı konusunda bilgi verilmiştir. (%18) Bir hasta internet üzerinden kendi araştırmalarıyla 10 yıl önceden ilacın çıktığını öğrendiğini ifade etmiştir. Hastaların %72 si ilacı internet ve televizyondan (n=8) öğrendiğini ifade etmiştir. Hastaların bilgi almak için sosyal medyadan yararlandığı göze çarpmaktadır. SMA ile ilgili olarak deneme verilerinin eksikliği, uzun vadede yararları ve yan etkileri hakkında bilgiler kesin olmadığı için SMA hastalarında, ilaç hakkında bilgi almak için sosyal medya kolay etkileşimli bir platform olarak görünmektedir. [173]

DUYGULAR

Soru: İlacı ilk duyduğunuzda ne hissettiniz?

Tablo 25: İlaçla İlgili İlk Hisler

HİSLER	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Sevinç	4,9,10	K4 “2018'de internetten duyduğum, hemen sevindim mucize gibi, sanki her şey olacak gibi. Tekrar yürüyebileceğim diye umutlandım.”
Heyecan	5,8	K8 “Fizyoterapistim söyledi bir 2 yıl sonra da ilaç Türkiye'ye Geldi. Heyecanlandım. Daha sonraki insanlar için çok güzel bir şey olduğunu düşünüyorum. Bana etki etmeyeceğini biliyorum benim durumum çok ileri.”
Umut	2,4,5,6,7,9,11	K2 “Basın yoluyla ve hastaneden duydum. Umutlandım. Bir iki sene ilaç verilenleri, ilacın yan etkisini takip ettim.”
Tedirginlik	11	K11 “Televizyondan duydum. Hevese kapılmadım. Etrafım gaza getirdi. Bir anda kendimi umut içinde buldum; ama tedirgin oluyorum bir umuda kapılmaktan çok ümit edip beklenildiği gibi olmamasından, kriterlerimin uymaması, ilacın verilip verilmemesi hakkında tedirginim.”

Tablo 25 incelendiğinde hastalar ilacı ilk duyduklarında en çok umutlandıklarını ifade etmişlerdir. (n=7,% 63) Bir hastamız umutla beraber tedirginlik duyduğunu ve bu

tedirginliğin ilacın beklenilen etkiyi vermemesinden ya da kriterlerin uymaması nedeni ile ilacı alamama düşüncesinden olduğunu söylemiştir. Başka bir hastamız hastalığın ileri boyutta olmasından dolayı kendisine etki vermeyeceğini ama daha sonraki hastalar için güzel olacağını ifade etmiştir. K2 kodlu hastamızın "bir iki sene ilaç alanları gözlemledim" ifadesi hastaların ilaç konusunda teorik bilgi ile yetinmeyip gözlem düzeyinde de araştırdıklarını düşündürmektedir.

BEKLENTİ

Soru: İlaç beklentiniz nedir?

Tablo 26: İlaç Beklentisi

BEKLENTİ	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Normal insanlar gibi olabileyim	1,2,7	K1 "Biraz daha güçlü olayım Normal insanlar gibi olayım istiyorum. Hayatımı kolaylaştırsın."
İyileşmek	3	K3 "İyileşmek, nasıl bir iyileşme olabileceğini bilmiyorum. İkinci gene etki edeceği için ne kadar bir iyileşme olur onu tahmin edemiyorum."
Yürüyebilmek	4,7	K7 "Normal bir yaşam sürebilmek, yürüyebilmek, hayatımı idare ettirebilmek, çok beklentim yok."
Enerji	4,8,10	K8 "Yorgun hissediyorum. Kollarım belki biraz daha güçlenebilir. 2017 yılındaki enerjiye sahip değilim çabuk yoruluyorum. Buna etkisi olsun istiyorum. Parmaklarımı tam açamamaya başladım. Her şey gittikçe ilerliyor."
Bağımsız olmak	4,5	K5 "İyi olmak muhtaçlıktan kurtulmak, kendi başına kalabilmek beni daha çabuk toparlamasını istiyorum."
Çok beklentim yok	6,7,10,11	K10 "Daha az yorulurum, daha iyi hareket edebilirim. Oturduğum yerden daha rahat kalkabilirim, çok beklentim yok."
Hayatımın daha konforlu olması	1,6,8	K6 "Kök hücre yaptırdığım dönemde çok büyük umutlarım vardı ama olmadı bu yüzden çok büyük bir beklentim yok. Benim için hayatın daha konforlu olması büyük bir fırsat, daha güçlü olabilmek. Tekerlekli sandalyede rahat hareket edebilmek."
İlerlemesini durdurmak	9,11	K11 "Çok beklentim yok, durdurması bile yeterli. Ama bizim değil de devletin bizden beklentisi çok. Kısa zamanda çok ilerleme kaydetmek istiyorlar. Bu hastalığın ilerlemesi bile 1 aydan 1 aya değişebiliyorken tedavi süreci de fayda sağlama düzeyi de aynı olamaz. Yeti kayıpları olmadan önce alsaydım daha faydalı olurdu."

Bu alt tema için verilen cevaplar "normal insanlar gibi olmak", "iyileşmek", "yürüyebilmek", "enerji kazanabilmek", "bağımsız olmak", "hayatın daha konforlu olması", "ilerlemesini durdurması" ve "çok beklentide olmamak" şeklinde kategorilere ayrılmıştır. Hastalardan alınan cevaplar içerisinde en yüksek oran "çok beklentim" yok olmuştur. (n=4,

%36) bunu izleyen cevaplar “hayatımın daha konforlu olması” ve “enerji vermesidir”. (n=3, %27)

Hastaların fiziksel fonksiyonlarının farkında olarak ilaç beklentisi oluşturduğu düşünülmektedir. 4 hasta ilaçtan çok beklentisi olmadığını ifade ederken, bu hastalardan K11 ilacın hastalığın progresyonunu durdurmasının bile yeterli olduğunu ve yeti kayıplarından önce ilaç alımının daha fazla yarar sağlayacağını düşündüğünü ifade etmiştir. Bu dört hastadan K10 çabuk yorulmaları olması sebebi ile enerji vermesini istediğini söylemiştir. SMA Tip 2 ile takip ettiğimiz 2 hastamız ise yaşam koşullarının iyileşmesini istediklerini ifade etmiştir. K3 ise hastalığın temel patolojisine değinerek ikinci gen etkisinin tedavide ne kadar fayda sağlayacağını bilmediğini ve iyileşme beklentisinin ne yönde olacağını bilemediğini ifade etmiştir. McGraw ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada hastaların Nusinersen tedavisinde büyük beklentiler içerisinde olmadıkları, ilacın hastalığı stabilize etmesi ve yeti kaybının olmamasını tedavi etkinliği olarak görüldüğü gösterilmiştir. [174] Yapılan bir çalışmada SMA Tip 1 ve 2'de, üst ekstremitelerdeki semptomlara yönelik beklenti mevcut iken, SMA Tip 3'te beklentilerin çoğu bacak işlevleriyle ilgili olarak bulunmuş, hastaların Nusinersen tedavisinden beklentilerinin, fonksiyonel durumlarıyla yakından ilgili iken, işlevsel eksikliğin beklentiler arasında olmadığı gösterilmiştir. [175] Hastaların ilaç beklentilerini düşük düzeyde tutmalarının sebebi, olası bir aksilik sonucu ilacı alamama endişesi, tedavi altında olan başka SMA hastalarından ilaç etkilerini gözlemleyebilmeleri, beklentinin yüksek tutulmasından sonra tedavinin etkinliğinin beklentiyi karşılamaması vs. olabilir. Rouault ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan çalışmada %96,5 cevap oranıyla katılımcılar, hastalığın stabil hale gelmesinin ilerlemeyi temsil edeceğine inanmışlardır. [176] Hastalığın ilerlemesini durdurması terapötik bir etki olarak kabul etmeleri, muhtemel hastalığın ilerlemesi sebebi ile günlük aktivitelerini bağımsız olarak gerçekleştirebilme yetilerini zamanla kaybetme korkusuna sekonder olabilir.[177] K11 kodlu katılımcının ‘daha erken yaşta alsam daha faydalı olurdu’ ifadesi fonksiyon kaybı olmadan önce tedaviye başlamanın yeti yitimini önleyeceği, yeti kaybından sonra ise tedavi etkinliğinin daha az olacağı görüşünü düşündürmektedir. Kate Robbins ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, SMA farelerine tam uzunlukta SMN cDNA (scAAV-SMN) eksprese eden kendi kendini tamamlayan Adeno-İlişkili Virüs vektörü uygulanmasının semptomatik dönem öncesi aşamalarda verildiğinde maksimum fayda elde edildiği gösterilse de hastalık semptomlarının başlamasından sonra da önemli fayda elde edilmiştir. [120]

KORKU

Soru: İlaç ve ilacın veriliş yolu hakkında endişe ve korkularınız nelerdir?

Tablo 27: İlaç Hakkında Duyulan Endişeler

KORKU	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Yok	1,2,3,4,5,6,10,11	K3 "Önceden vardı şimdi korkmuyorum. Doktorlar ile konuştuktan sonra korkmuyorum. İlaç veriliş yolunun belden olduğunu biliyorum. Beyin cerrahisindeki doktordan zor olmadığını öğrendim." K5 "Yan etki için prospektüsü okudum. Hiç takmadım, veriliş yolunu biliyorum Hiçbir endişem yok Yeter ki yapılsın." K7 "Herhangi bir korkum yok. Ne olacaksa olacak, zaten ilerleyecek, öleceğim. O yüzden yan etkiler çok düşündürmedi. İntratekal tedaviyi biliyorum bir korkum yok." K11 "Tedirginlik olmadı. Dernek yurtdışında alanları gösterdi. Ne olmuş ne olmamış izliyorduk. Prospektüsü okudum. Bir ağrı kesici aldığında olan yan etkiler bunda da var. Ondan çok daha fazla bir şey yok. Bilinçli olduğumda anlayabiliyorum. Yine de ne kadar riskli bir durum olursa olsun değer mi değer. Bu zamana kadar beklemişim, bir korku adına almam diyemiyorum."
Organ yetmezliği	8,9	K8 "Korkuyorum. İlacın işe yaramaması değil bana zarar vermesinden korkuyorum. Mide problemi dolayısıyla korkuyorum. Hayat kalitemi düşmesinden korkuyorum ailem çok heyecanlı. En çok organ yetmezliğinden korkuyorum. Zaten hayatım zor, daha da zor olsun istemem. Daha önce duymadım, hayatımın yüklü bir bölümünü hastanede geçirmekten korkuyorum." K9 "Yan etkilerinden dolayı korkularım var. Organ yetmezliği gibi büyük yan etkiler görülüyor, görülür dediler çekindik."
Denenip denenip verilememesi	4	K4 "Yan etki daha önce alan kimsede olmamış, o yüzden korkmuyorum. İntratekal tedavi daha önce bilmiyordum, şu an çok araştırdım, çok korkuyorum, her an vazgeçirebilirim. Denenip denenip uygulanamamasından ve ilaç alamamaktan korkuyorum."
Veriliş yolundaki korku	4,10	K10 "Veriliş şeklinden korkuyorum acıtıyor. Yan etki yaşayacağımı düşünmediğimden korkmuyorum."

Hastaların büyük çoğunluğu ilaçtan doğabilecek yan etkiler nedeni ile korku taşımazken (n=8, %72), 2 hasta organ yetmezliğine sebebiyet vermesinden korku duymuştur. Hastaların herhangi bir korku taşımamaları nedenleri arasında kendi aralarında kurmuş oldukları SMA gruplarında ilacı daha önce alan hastalardan edindikleri bilgiler, doktorlardan veriliş yolu ve

ilaç hakkında bilgi almaları, hastalığın ileri boyuta ulaşma düşüncesi nedeni ile oluşacak yan etkilerin önemsiz görünmesi, kullanılan birçok ilacın yan etki potansiyellerinin olması bulunmaktaydı. Bir hastanın dernek yolu ile yurt dışında ilaç alan hastaların deneyimlerini incelemesi ve buna göre ilacı değerlendirmesi SMA hastalarının sadece sosyal destek için dernekleri kullanmadığını, hastalık ve ilaç hakkında bilgi aldıklarını düşündürür. Hastalar daha önce ilacın veriliş yolunu bilmediklerini, ilacı alma aşamasında doktorlardan ve ilacı alan diğer hastalardan öğrendiklerini ifade etmişlerdir. Sadece 2 hasta veriliş yolu nedeni ile korktuklarını ifade etmiştir. Bu hastalardan bir tanesi SMA Tip 2 hastası olup, oluşabilecek yan etkilerin hastanın mevcut durumunu olduğundan daha zor hale getirebileceği endişesinden dolayı korkmaktadır. Yapılan bir çalışmada, ilacın yan etki oluşturabilme potansiyeli nedeni ile hastaların çok az kısmında korku, endişe ve gerginlik bildirilmiş ve bu olumsuz düşünceler hastalığın süresi ile korele olarak bulunmuştur. [175]

İDAME DOZ GÖRÜŞLERİ

Soru: İdame doza geçiş için gerekli olan Hammersmith testindeki 3 puanlık artış için ne düşünüyorsunuz? 3 puanlık artış sağlayıp geçeceğinizi düşünüyor musunuz?

Tablo 28: Hammersmith Hakkındaki Görüşler

HİS	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Stres	1	K1 "hastayı strese sokmaktan ve ihtimal ki ilaç kullanımını sonlandırmaya çalışmaktan başka bir amaca hizmet etmiyor. Geçeceğimi düşünüyorum."
Rahatsızlık/endişe	3,5,11	K3 "HFMSE'den endişe duyuyorum. 5. Dozu alacağımı düşünüyorum."
Gereksiz	4	K4 "HFMSE'de belli hareketler var, onlarda ilerleme olmuyor ama farklı açıdan faydaları oluyor. Gereksiz bir uygulama. Bu konuda çok stresliyim. Geçemem diye düşünüyorum."
Kazanılan bazı etkiler skalada yok	4,5,6,8,9	K5 "Çoğu hasta testi geçemediği için alamadı. Bu yüzden rahatsızlık duyuyorum HFMSE de olmayan ama hastaya olan bazı etkiler mevcut. Kalkarsa iyi olacağını düşünüyorum. İkinci dozu alabilir miyim bilmiyorum, ama daha vakit çok alırım gibi geliyor." K6 "Skalada olmayan ama etkisi olan birçok şey var. Birçok hasta kişisel bakımını daha rahat yapıyor, saçlarını tarayabiliyor."
Korku	9	K9 "İnşallah alabilirim korkularım var alamazsam diye korkuyorum. Bazı belirtiler HFMSE' de değerlendirilemeyebiliyor."
Hastalığı durdurması bile yeterli	10,11	K10 "Skorlama benim gelişimimi doğru yansıttı ne yapabiliyorsam onu gösterdi. Skorlama yapılmalı ama bu ilacı alabilmek için bir kriter olmamalı. Çünkü bu ilaç sadece gelişim göstermek için değil hastalığın ilerlememesi için de yapılıyor."

		K11 “3 puanlık artış nedeni ile tedirgin oluyorum ilacın hastalığı durdurması bile yeterli bunu kaçırıyorlar.”
İdame doza geçebilirim	1,2,3,5,7,9,10,11	K1 “Geçeceğimi düşünüyorum.”
İdame doza geçemem	4,6	K4 “Geçemem diye düşünüyorum.”

Verilen cevaplar *“*Stres (n=1, %9)”, “Rahatsızlık/endişe (n=3, %27)”, “Gereksiz (n=1, %9)”, “Kazanılan bazı etkiler skalada yok (n=5, %45)”, "Korku (n=1, %9)”, “Hastalığı durdurması bile yeterli (n=2, %18)” kategorileri altında toplandı. Hastaların büyük kısmı skalada olmayan etkilerden bahsetti. (n=5, % 45)1 hasta gereksiz olduğunu ifade etti. 2 hasta ise ilacın pozitif etkisinin olmasından çok hastalığın ilerlemesinin de bir etki olduğunu ifade etti.9 hasta 3 puanlık artışı sağlayıp (%81), idame doz alabileceğini söylerken 2 hasta geçemeyebileceğini ifade etti.

HFMSE hakkında katılımcı görüşlerine bakıldığında birçok hasta, testin idame doz almak için kural olmaması gerektiği düşüncesini savundu. SMA Tip 2’ye sahip bir hasta HFMSE’nin tip 2 hastalarında klinik gözlem için yeterli olmadığını, orada mevcut olan mobilite değerlendirmelerinin SMA Tip 3 için uygun olduğunu savundu. Kontraktür gelişimi, ileri derecede skolyoz sebebi ile hastanın test içeriğinde bulunan hareketleri yapamaması bu savı destekleyebilir. Tip 2 de kullanım açısından RULM testi daha uygun görülebilir. RULM’nin de kısıtlayıcı etkileri nedeni ile klinik iyileşme ön planda tutulabilir. Yapılan bir çalışmada HMFSE ve RULM skorlamaları için katılımcılar, maddelerin ölçümlerdeki artışı gösterdiğini düşünse de küçük değişiklikleri göstermediğini ifade etmişlerdir. Aynı çalışmada hastalar HFMSE’de bir puanlık artışın bile yüksek çıtaya yükselmeyi temsil ettiğini belirtmişlerdir. [174] SMA'lı bireylerde görülen günlük yaşamdaki değişikliklerin motor değerlendirmeler tarafından kısmen yakalanabilmesi, Pediatrik Yaşam Kalitesi (PedsQL) gibi nöromusküler bozukluklarda kullanılan hasta tarafından bildirilen sonuçların, SMA Tip 2 ve Tip 3’lü bireylere özgü olmaması yeni modül ihtiyacı doğurmuş, günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığı önemseyen SMA Bağımsızlık Ölçeği (SMAIS) geliştirilmiştir.[178]

4.1.3. SOSYAL YAŞAM TEMASI

Hastaların sahip oldukları hobiler, akraba evliliği ile ilgili düşünceleri, gelecek beklentileri, hayalleri ile ilgili sorulan sorular üzerine bu tema oluşturulmuş ve kendi içerisinde “akraba evliliği”, “hobiler”, “SMA grubu üyeliği”, “hayal/gelecek planı” olarak alt temalara ayrılmıştır.

AKRABA EVLİLİĞİ:

Soru: Anne babanız arasında akraba evliliği var mı? Akraba evliliği hakkında ne düşünüyorsunuz?

Tablo 29: Akraba Evliliği

DÜŞÜNCE	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Akrabalığa bağlı olduğunu düşünenler	2,3,4,5,8,9,10,11	K3 "Anne babam teyze çocukları. Hiç onaylamıyorum ve çok saçma buluyorum. Bu evlilikler özellikle Askenazi Yahudilerinde çok sık hatta."
Akrabalığa bağlı olduğunu düşünmeyenler	1,6,7	K1 "Anne baba akrabalığı yok, aynı köyden değiller. Bizim ailemizde son 4 nesilde buna benzer hastalık yok. Ama yine de yasaklanmalı hatta ağır ceza getirilmeli." K6 "Anne babam amca çocukları. Etkisi olduğunu bazen düşünüyorum bazen düşünmüyorum. Diğer hastalardan anne babası akraba olmayan da var. Yine de yapılmaması lazım insanların hayatı bir anda kayabiliyor."

Hastalardan 5 tanesinin ebeveynlerinde akrabalık bağı bulunmaktaydı. (n=5, %45) Bu 5 hastadan 4 tanesinin ebeveynleri arasında anne tarafından akrabalık bağı varken, diğer 1 hastanın ebeveynleri baba tarafından akraba idi. Katılımcıların ebeveynleri arasındaki akrabalık birinci derece kuzenler arasında görülmekte idi. Otozomal resesif geçişli bir hastalık olması sebebi ile akrabalık toplumda insidansı artırmaktadır.[11] Hastalardan 3 tanesi ebeveynleri arasında akrabalık bağı olmadan hasta oldukları için akrabalığı primer sebep olarak düşünmedi. Ebeveyn akrabalığı olan bir hasta da yine aynı görüş nedeni ile etkisi olmadığını düşündüğünü söylemiştir. Akraba evliliğini tavsiye eder misiniz sorusuna ise tüm hastalar tavsiye etmiyoruz şeklinde cevap verdiler. Toplum kökenli çalışmalar yapılması, toplumun akraba evliliği konusunda sadece SMA için değil genetik hastalıklara yol açabilmesi nedeni ile bilinçlendirilmesi hastalık progresyonu önlemede etkili bir rol oynayabilir.

HOBİLER

Soru: Hobileriniz nelerdir?

Tablo 30: Günlük Yaşam Aktiviteleri Ve Hobiler

HOBİ	HASTA KODU	FREKANS
Film izlemek	1,8,9,10	K1 "Sosyal açıdan geri kaldığım için kendi içime kapandım. Ömür boyu senle kalacak bununla yaşamak zorundasın. Bu yüzden film izlemeyi çok sevdiğim için daha iyi anlayabilmek adına radyo-televizyon okudum."
Kitap okumak	2,6,9,10,11	K2 "Kitap okumayı ve spor yapmayı seviyorum."

Resim yapmak	1,8	K8 “Resim yapmayı seviyorum.”
Spor yapmak	2	K2 “Kitap okumayı ve spor yapmayı seviyorum.”
Gezmek	11	K11 “Kitap okumayı, gezmeyi ve konserleri seviyorum.”
Müzik dinlemek	3	K3 “Müzik dinlemeyi, satranç ve bilgisayarla ilgilenmeyi seviyorum.”
Yazı yazmak	6	K6 “Kitap okumayı ve Bir şeyler yazmayı seviyorum.”
Yok	4,5,7	K4 “Özel bir hobim yok.”

3 hasta hiçbir hobi ile ilgilenmediğini bildirdi. (n=3,%27) 8 hastanın ilgilendiği en az bir hobi mevcuttu. (n=8,%72) Hobiler arasında en yüksek oranda kitap okumak bulunurken resim yapmak, film izlemek vs. diğer hobiler arasında idi. Hastalardan bir tanesi film izlemeyi sevdiği için izlediği filmleri daha iyi anlayabilmek adına radyo ve televizyonculuk okuduğunu söyledi. Buna göre hobiler sadece boş zamanlarda yapılan aktiviteler olmayıp, kişisel gelişim, gelecek planlaması, meslek seçiminde de rol oynayabilir. Yahut çevresel etkileşime yol açıp, üretkenlikte rol oynayabilirler. Örnek olarak bir katılımcı boş zamanlarında yazı yazmayı sevdiğini ve kitap çıkardığını söylemiştir. Verilen cevaplar genel olarak hastaların evde yapabilecekleri aktiviteler ile ilgili idi. Bunun sebebinin ev dışı faaliyetlerin fiziksel açıdan yeterli olmaması, gün içerisindeki yorgunluk, hayattan bıkkınlık ve hastaların özgüven eksikliği gibi nedenlere bağlı olduğu düşünülebilir. Yapılan bir çalışmada SMA’lı hastaların damgalama yaşadıkları, sosyal tesislerde çevre düzenlemesi olmaması gibi sebeplerle sosyal aktivitelere katılımlarının az olduğu belirtilmiştir. [163] Kruitwagen-van Reenen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken başlangıçlı SMA hastalarının geç başlangıçlı olanlara göre daha fazla kısıtlanma yaşadığı, tüm hastalarda düşük katılım memnuniyeti ile depresyon arasında orta derece korelasyon olduğu bulunmuştur. [169] Engelli bireyler ile yapılan bir çalışmada pasif boş zaman aktivitelerine (kitap okumak, müzik dinlemek, televizyon izlemek vs.) katılımın aktif ve sosyal aktivitelere göre daha fazla olduğu bulunmuştur. [179] Ödüllendirici, zevkli, kısa aktiviteler olarak yorumlanan boş zaman aktivitelerinin (hobi) birçok faydası vardır. Spontan üretkenliğe, keşfe neden olabilirler. İnsanlar popüler müzikleri dinlemekle, televizyon programlarını izlemekle, bir taraftan tüketici konumda olurken bir taraftan da içinde yaşadıkları sosyal ve fiziksel dünya hakkında bilgi sahibi olurlar. Kişiler arası ilişkilerin gelişmesi ve sürdürülmesinde rol oynamasının yanında refah ve yaşam kalitesine fayda sağlarlar.[180] Yapılan bir çalışmada yaşam kalitesini belirleyen etkenler arasında medya kullanımı, spor ve açık hava boş zaman etkinlikleri, hobi ve diğer boş zaman etkinlikleri sayılmıştır. Hobiler ve diğer boş zaman etkinlikleri ise yaşam kalitesinin en güçlü belirleyicisini oluşturmuştur. [181]

SMA GRUBU

Soru: SMA grubuna üye misiniz?

Hastalardan 4 tanesi ilaca başvuru sürecinde ülkemizde faaliyet gösteren "SMA Benimle Yürü" adlı derneğe üye olduğunu ifade etti. 7 hasta ise hiçbir gruba üye değildi.

Herhangi bir gruba üye olmadığını belirten K 8 'Biri ile aynı hastalıktanım diye aynı fikre sahip olmak zorunda değilim" derken gruba üye olan K11 'Onlar sayesinde ilacımızı aldık her türlü bilgi paylaşılıyor resmi ilerlemeyi onlardan öğrendik. Doktorlar bilmiyordu. Biz ve dernek biliyorduk. Biz doktorlara söylüyorduk ilaçla birlikte girdim." demektedir. K11'in "doktorlar bilmiyordu, biz ve dernek biliyorduk." ifadesi de oldukça düşündürücüdür. Bu yanlış algılamanın önüne geçilmesi için hekimlerin de hastalara vakit ayırıp onlarla hastalıkları ve tedavi yöntemleri hakkında konuşmaları için yönlendirilmeleri gereklidir. Ayrıca hekimlerin de sivil toplum kuruluşlarında aktif yer almaları sağlanarak hastaların doktorlar hakkındaki "bilmiyorlar" düşüncesi değiştirilebilir. Sivil toplum kuruluşlarının hastalar için hastalıkları ve tedavileri hakkında bilgi alma yönünden çok etkili olduğu görülmüştür.

HAYAL/GELECEK PLANI

Soru: Geleceğe dair hayaliniz/planlarınız nelerdir?

Tablo 31: Hayaller

HAYAL	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Araba kullanmak	1,9	K1 "Araba kullanmak istiyorum."
Düzenli emeklilik	2	K2 "Hastalık başlangıç aşamasına dönersem düzenli bir emeklilik hayatı yaşamayı istiyorum."
Rahat hareket etmek	3	K3 "Daha rahat ve bağımsız hareket edebilmek istiyorum."
Kendi işimi yapabilmek	4,11	K11 "Olduğumdan daha kötü olmadan hayatımı bitirmek istiyorum. İlaçla ben bundan daha kötüye gitmem diyorsunuz. Hayatımı tek başıma yapabileceğim bir forma kavuşur muyum, tuvalet, yemek vesaire kendim halledebilir miyim?"
İyi olmak	5	K5 "İyi olmak istiyorum. Nasıl bir iyilik bilmiyorum, çünkü ilaç ikinci gene etki ediyor. "
Klinik açmak	6	K6 "İleride psikoloji kliniği açmak istiyorum. Özellikle benim gibi olan insanlara daha iyi umut olabilmek için."
Yok	7,10	K10 "Tamamen iyileşmeyeceğim için çok beklentim yok. Aynı şeyleri o zaman da yapabileceğim yine aynı olacağım."
Eğitim	8	K8 "Üniversiteye gitmek istiyorum, resme devam etmek istiyorum. Bunun için de daha iyi olmam gerekiyor."
Aile kurmak	9	K9 "Aile kurmak istiyorum. Çocuklarımda bir hastalık olur mu bilmiyorum yine de umutluyum. Araba kullanmak istiyorum."

Altı hasta daha aktif olabilmek yönünde hayalleri olduğunu ifade etti. (n=6, %54) hastaların verdiği cevaplar arasında araba sürebilmek, kendi işini yapabilmek, rahat hareket edebilmek yer alıyordu. Bir hasta diğer insanlara fayda verebilmek adına klinik açmayı düşündüğünü söyledi. Hastaların hayalleri de mevcut fonksiyonel durumları ile alakalı idi. Tekerlekli sandalye ile ambule, kontraktür mevcut olan SMA Tip 2 hastası bir katılımcı, üniversite okumak istediğini ve resme devam etmek istediğini söyledi. Fonksiyonel olarak sadece kol kaslarını, kısıtlı olarak kullanan bir hasta için bunun öneminin ne derece yüksek olduğu gözlemlenebilir. Bununla birlikte psikolojik ihtiyaçlarının gideriminde, sosyal çevre ile etkileşiminde rol oynayabilen sanat, bireyin iç dünyasında yaşadıklarını dışa vurmasına olanak vererek terapi görevi yapabilir ve SMA hastalarında devam eden yaşam kalitesini artırma yollarına katkı sağlayabilir. Bireyin kendini özgürce ifade etmesini, üretkenliğin artmasını amaçlayan sanat terapisi ruhsal, gelişimsel, nörolojik ve davranışsal birçok rahatsızlıkta antik çağlardan beri süregelen bir yöntem olmuştur. [182]

4.1.4. NUSİNERSEN DÖNEMİ

Bu bölümde Nusinersen'i 4 doz yükleme ve 5. idame doz şeklinde alan hastalara, ilacın fonksiyonel ve ruhsal olarak etkilerini incelemek için, ilaç ile ilgili olan gözlemleri, gündelik yaşamlarında olan değişiklikleri, ilacın psikolojik etkileri ve oluşan yan etkiler soruldu.

Hastalar ilaç öncesinde SMA hastalığının gün geçtikçe ilerlemesinden, fonksiyonel yetilerini kaybettiklerinden ve mevcut durumdaki yetilerini kaybetmek istememelerinden bahsettiler. İlacı alamama endişeleri, ilaç başvurusu sırasındaki prosedür açısından sıkıntıları en büyük korkuyu oluşturuyordu.

Bir hastanın, ilaç öncesi söylemiş olduğu ifade dikkat çekiciydi. Hasta ilacı almakla kaybedecek bir şeyi olmadığını ifade ediyordu. Hastalar arasında ilerleyen bir hastalık olduğu için, gelecekte fonksiyonel kaybın daha fazla olma riski daha endişe verici olarak görülüyordu. Bu durum hastaları ilaç alma konusunda teşvik edici bir durum olarak görülebilir. Hasta ifadeleri şu şekildedir.

K11 'Yine de ne kadar riskli bir durum olursa olsun değer mi değer. Bu zamana kadar beklemişim, bir korku adına almam diyemiyorum'

K7 'Heyecanlandım. İlerleyen bir hastalık olduğu için yan etkilerinden endişe etmedim. Stabil bir hastalık olsa kaybedeceklerimden korkardım. Şu an kaybedecek bir şeyim yok.'

Bu bölüm kendi içinde 5 alt temaya ayrılıyor. (1.doz, 2.doz vs.) Hastaların doz sonrası motor fonksiyon, bedensel değişim, duygu, yan etki, beklentileri kategorileri oluşturmaktadır.

1.DOZ

4 hasta ilaç öncesinde heyecanlandıklarını belirtirken, 2 hasta intratekal tedavi dolayısı ile korktuklarını ifade etmiştir. 2 numaralı hasta hiçbir etki görmediğin ifade etti. Diğer hastaların görmüş oldukları etkiler aşağıda belirtilmiştir.

MOTOR FONKSİYON:

Tablo 32: 1. Doz Sonrası Motor Kazanımlar

ETKİ	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Baş tutma	6	K6 "Okulda tek iken başımı tutabilmek benim için çok önemliydi. İlk dozdan sonra yapabildim daha az yoruldum. Kendi yemeğimi kendim yiyebildim."
Yatakta dönme	1,10	K10 "Bir hareket yapacağın zaman önceden 5 kere yapabiliyordum şu an 10 defa yapabiliyorum bacak açma kapama hareketlerini. Ayakta durma hareketini ilk 2 dakika dururken şu an 7 dakika durabiliyorum. Yatakta daha rahat hareket edebiliyorum. Daha rahat dönüyorum. Sol kolumu daha kolay kaldırıyorum. Kazandığım şeylerden çok bir şey hissetmedim. Bana öyle gelmiş de olabilir dedim ama ablamgil fark var dediler."
Ayakta durma	1,10,3	K1 "Kaslarımın direnci arttı. Uyurken sağa sola dönerken daha rahat dönebiliyorum, kendimi daha rahat çevirebiliyorum. Eskiden 15 dakikada bir kendimi sağa sola döndürürken şimdi 30 dakikada bir çeviriyorum. İki kat daha hızlı ve doğal olarak iki kat daha kolay dönüş sağlıyorum. Daha az yoruluyorum. Daha uzun mesafe yürüyebiliyorum."
Kol hareketleri	4,7,10	K4 "Kollarımı daha kolay kullandım. Kitapları kaldıramazdım. Bir anda alıp koyabildim, ben de şaşırdım. Daha az yoruluyorum. Walkerla daha rahat yürüyebiliyorum. Tek elle biraz yürüyebildim." K7 "Tıraş olurken kolumu daha rahat kullanıyorum. Normalde bir elimle karşı taraftaki yüzümü tıraş edemezdim ama şimdi yapabiliyorum."
Yürüme	1,3,4,5,9	K3 "Daha iyi hissediyorum birinci dozdan sonra bayağı bir artış sağladığını fark ettim. Fizik tedavide kedi pozisyonundayken, ön kolum ve arka ayağımı çapraz kaldırmada iyileşme fark ettim. Yürüyüş mesafem de artış oldu. Daha az yoruldum." K9 "Adımlarımın sağlamlaştığını hissettim. Tanıdıklarımın fark edebildiği önceden parmak ucunda yürüyormuşum şimdi daha çok topuklama yapabiliyorum."
Düşmede azalma	2	K2 "İlk dozdan sonra hiç düşmem olmadı daha önce 10-15 günde bir dizlerimin üzerinde geriye doğru düşüyordum."

1. doz sonrası motor kazanımlarda en fazla etki yürüme fonksiyonunda düzelme olduğu görüldü. (n=5, %45) Yürüme mesafelerine artış, yürürken sağlam ve dengeli yürüme konusunda etkiler olduğunu bildirdiler. Kol kaslarında kuvvetlenme, günlük işlerini yaparken daha rahat kollarını kullanabilme, ayakta durma süresinde uzama, düşmelerde azalma, yatak içi hareketlerin daha rahat olması diğer motor fonksiyonel etkiler arasında idi. Başını dik tutabilmek, yatak içinde kendi başına sağa sola rahat dönebilmek de önemli kazanımlar içindedir. Düşme sıklığının azalması hastaların düşmeye sekonder gelişen kafa travması ya da kemik kırıklarından korunmasını sağlaması açısından dikkat çekici bir durumdur.

BEDENSEL DEĞİŞİM

Tablo 33: 1.Doz Sonrası Bedensel Etki

ETKİ	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Daha enerjik hissettim	1,3,4,5,6,8,10,11	K1 "Daha az yoruluyorum." K3 "Daha az yoruldum ve daha enerjik hissettim."
Daha az hastalandım	4	K4 "Eskiden çok sık rahatsızlanıyordum ilaç alırken daha az hasta olmaya başladım."
Nefes alırken daha rahattım	11	K11 "Daha derin nefes alabiliyorum aslında yan etki var mı diye bakılıyor ama bende tersi oldu sesim daha fazla çıkıyor."

Hastaların büyük çoğunluğu daha enerjik olduklarını ve daha az yorulduklarını ifade ettiler. (n=8, %72) Bir hasta solunum fonksiyonunda iyileşme olduğunu, nefes alırken daha derinden alabildiğini, konuşurken daha sesli konuşabildiğini ifade etti. Başka bir hasta ise daha az hastalandığını, eskiden hastalanma nedeni ile sık tedavi alırken şimdi azaldığını belirtti.

DUYGULAR

Tablo 34: 1. Doz Sonrası Hisler

HİS	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Umut	1,3	K3 "Bilim insanı olmak istiyorum. Sporcu olabilmek, yüzücü olmak istiyorum. İlaca karşı daha ümitliyim."
Güven	1	K1 "Kendime güvenim arttı. Eskiden yatağa bağımlı olabilir miyim diye korkuyordum, kendimi kötü hissediyordum, şimdi daha umutlu hissediyorum."
Müthiş bir his, mutluluk	3,4	K3 "Daha iyi hissediyorum. Daha önceden kullanamadığım kasları

		kullanabildiğinizi fark etmek müthiş bir his.” K4 “Mutluyum, amacıma ulaştım.”
İyi hissettim	3,8	K8 “İlk dozdan sonra daha enerjik hissettim yorgunluğum gitti. Biraz daha iyi hissettim. İlaç beklentim arttı.”

Hastaların büyük kısmı ilaç sonrasında duygusal olarak belirgin bir şey hissetmediğini ifade etti. (n=7,%63) Sadece 4 hasta duygusal değişimlerin olduğunu belirtti. Hastaların kazanımları ile ilişkili duygulanımlarının olduğu ilk planda düşünülse de motor fonksiyon kategorisinde birçok hastanın kazanımlarının olması ama duygu kategorisinde 4 hastanın yorum yapması, ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Bu durum hastaların ilk dozda beklentilerinin görüşmelere aktarıldığından daha fazla olması, ilaçtan beklentilerinin karşılanamadığı ile açıklanabilir.

YAN ETKİLER

Hastalar büyük çoğunlukla 2-3 gün süren baş ağrıları olduğunu ifade etti. (n=8, %72) 2 hasta bel ağrısı bildirmiştir.

BEKLENTİ

Sadece 5 hasta ilaç beklentisi hakkında görüş bildirdi.

Tablo 35: 1.Doz Sonrası Beklentiler

BEKLENTİ	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Kuvvetlenmek	1,5,8	K1 “Kas direncim artarsa daha iyi olur. En azından moralim iyi olur.”
Şimdiki fonksiyonlarımın devamı	6,11	K6 “Fonksiyonlarımı kaybetmemek benim için önemli daha kötüye gitmesini istemiyorum.”

2.DOZ

MOTOR BULGULAR

Tablo 36: 2. Doz Sonrası Motor Kazanımlar

KAZANIM	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Düşmede azalma	7	K7 “Kolum düşüyordu onu düşmediğini fark ettim. Tıraş olurken diğer yanağımı daha rahat tıraş edebiliyorum. Çok sık düşüyordum artık düşmüyorum, düşmelerim azaldı.”
Kol hareketleri	1,3,4,7	K4 “Günlük yaşantım kolaylaştı, dişlerimi fırçalarken tek elimde fırçalayabiliyorum. Yüzümü kolay yıkayamıyordum, şimdi yıkayabiliyorum. Saçımı tarayabiliyorum.”
Merdiven çıkmada kolaylık	9	K9 “Debriyaj ve frende açık alanda araba kullanırken sıkıntı yaşamıyorum. Önceden kapalı alanda kullanıyordum. Merdiven çıkmada ve yürümede düzelmelerim oldu.”

Yatakta dönme	4	K4 "Kışın yorgan battaniyenin altından dönemiyordum, şimdi dönebiliyorum. Sırt kaslarım daha iyi oldu sandalyeye oturup kendimi düzeltebiliyorum."
Yürüme	1,2,3,5,7,9	K3 "Çok fazla farklılık gördüm, mesela çok fazla el titrememem olmasından dolayı, evde çay bardağı taşıyamıyordum. Şimdi taşıyorum, hem de bardağı sehpanın üzerine koyup titremeden ve düşmeden taşıyabiliyorum. Dinlenmeden daha uzun süre yürüyebiliyorum. Önceden 15 dakikada bir dinlenmem gerekirdi, şimdi 2 kilometre yürüyebiliyorum, yorulduğum zamanda çok hızlı bir şekilde toparlıyorum. Yatak seviyesinden oturup kalkarken daha rahat hareket edebiliyorum." K2 "Dışarıdan gören arkadaşlarım yürüyüşümü değiştiğini söylüyorlar daha hızlı daha güvenli yürüdüğümü söylüyorlar." K5 "2. dozdan sonra 2 gün kendimi daha hafif hissettim, daha hızlı yürüyebildim, sonra eski halime döndüm."
Postür	1,3,4,6	K1 "Daha dik oturabiliyorum, kollarımı daha iyi hissediyorum, daha iyi spor yapabiliyorum. Yürümem kolaylaştı." K6 "Uzun süre oturarak kalabiliyorum."
El titrememde azalma	3,11	K11 "Tokluk hissettim serilik hissettim. Kaslarımın çalıştığını hissettim. El titremelerim azaldı. Çevremdekiler de bunun farkında."

Motor kazanımlarda hastalar birçok kategoride yorum yapabildi. Tablo 36 incelendiğinde en yüksek değişimin yürümede olduğu görülüyor. (n=6,%54) Hastalar yürüme fonksiyonları ile değişik derece ve şekillerde farklılık olduğunu söylediler, yürüme mesafesinde uzama, yürüdükten sonra oluşan yorgunlukta azalma, daha güvenli yürüme bunlar arasında sayılabilecek özellikler arasındadır. Yürümeyi izleyen sırada postürde düzelme ve kol hareketleri mevcuttu. (n=4, %36) kol kaslarının güçlenmesinden ötürü gündelik işlerde kolaylaşma, kol için yaptıkları antrenmanlarda daha iyi katılım sağlama, oturma pozisyonunda daha dik oturma, oturma süresinde artış bu konuda gözlemlenen değişiklikler olarak yorumlanabilir. 2 katılımcı el titremelerinin azaldığını ifade etti, bu katılımcılardan bir tanesi bu kazanımın gündelik hayatında farklılıklar meydana getirdiğini ve çay, bardak gibi günlük kullanım eşyalarını taşırken daha rahat taşıdığını söyledi. 1 katılımcı yatakta dönerken daha rahat olduğunu, sandalyede otururken kendini daha rahat düzeltebildiğini ifade etti.

BEDENSEL DEĞİŞİM

Tablo 37: 2.Doz Sonrası Bedensel Etki

ETKİ	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE

Yürürken nefesim kesilmiyor	1	K1 "Yürümem kolaylaştı, eskiden nefes nefese kalıyordum. Şimdi kilo da almama rağmen daha rahat yürüyebiliyorum."
Öksürük	4	K4 "Çok fazla öksürüğüm vardı, boğulacak gibi oluyordum, nefesim falan gidiyordu. Şimdi hiç olmuyor, öksürdüğümde de rahatlayabiliyorum."
Enerjik	3,11	K11 "İlk aldığımda enerjik hissettim. Farklı bir enerji oluyor. Kaldıramadığınız bir şey kaldırabiliyorsunuz. Dinçlik oluyor, erken kalkıyorsunuz. Bir süre sonra ilk zamanlar ki kadar olmuyor."

4 hasta farklılık bildirdi. Hastalardan bir tanesi öksürürken daha rahat öksürebildiğini ifade ederken bir hasta yürüyüş sırasında nefes nefese kalmadan yürüyebildiğini ifade etti. Bu durum ilacın solunumsal fonksiyonlarda iyileşme yapıp yapmadığı sorusunu akla getirebilir. SMA Tip 1 hastalarının solunum fonksiyonları ile yapılan bir çalışmada özellikle 2 yaş ve altı hastalar için solunum desteği ihtiyacının azalması, 10 yaş ve üzeri çocuklarda ise solunum fonksiyonlarında kötüleşme olmadığı bildirilmiştir. [183] 2 hasta ise daha enerjik olduğunu ifade etti. . SMA Tip 2 ve Tip 3 hastalarında daha önce literatürde Nusinersen tedavisi sonrası solunum fonksiyonlarında düzelme ya da enerji artışıyla ilgili objektif verilerle desteklenmiş bir bilgiye rastlanmadı. SMA Tip 2 ve Tip 3 hastalarında Nusinersen'le ilgili solunum fonksiyonlarında yaptığı değişiklikler ya da enerji ile ilgili değişiklikler açısından çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

DUYGULAR

3 hasta duyguları ile ilgili görüş bildirdi.

Tablo 38: 2. Doz Sonrası Hisler

HİS	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Hayallerim daha yakın/ümit	1,4	K1 "Hayallerimi daha yakın görmeye başladım. Araç kullanmak ve tatile çıkmak hayalimdi." K4 "Ümidimi artırdı, gayretimi ve çabamı artırdı."
Heyecan	5	K5 "Heyecanlandım, acaba daha iyileşebilir miyim kaslarım güçlenebilir mi diye düşündüm."

YAN ETKİ

Tablo 39: 2. Doz Sonrası Yan Etkiler

YAN ETKİ	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Bel ağrısı	1	K1 "İşlem sonrası bel ağrısı oluyor."
Baş dönmesi	3	K3 "İkinci dozdan 7 gün sonra ayakta baş dönmem oldu bir yere tutunmak istedim. 2 dakika kadar sürdü kalpte hızlanma oldu. 1 gün sonra tekrar etti."

Ateş	1	K1 “Bel ağrısı oldu.2. doz sonrası 37,5- 38 arası ateşim meydana geldi sonra normale döndü.”

İkinci doz sonrası 2 hasta yan etki bildirimi yaptı. Hastalardan 1 tanesinde işlemden 2 saat sonra ölçülen ateş 37,5- 38 arasında idi. Yüksek ateş 3 saat sürdü takiplerde ateş normal seyretti. Hastanın tam kan sayımı ve CRP seviyesi normal seviyelerde idi. Diğer bir hasta ise işlemden 7 gün sonra ayakta meydana gelen baş dönmesi ile kalpte çarpıntı olduğunu bildirdi. 2 dakika kadar süren şikâyeti, bir gün sonra tekrar ettiğini ifade etti. Hastanın kardiyolojik muayenesinde patoloji saptanmadı. Baş dönmesi sırasında hastanın aç olduğu öğrenildi. O sırada hasta hastanede olmadığı için ya da evinde kendi şeker ölçüm cihazı olmadığı için kan şekerine bakmadığını bildirdi.

GELECEK HAKKINDA/BEKLENTİ

Tablo 40: 2.Doz Sonrası Beklentiler

BEKLENTİ	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Aktif olmak	1,3	K1 “Normal kişiler gibi bir gün tatile kendim gidebilir miyim diye ümit ediyorum.” *K3 “*Bilim insanı olmak istiyorum. Sporcu olabilmek, yüzücü olmak istiyorum. İlaca karşı daha ümitliyim.”
İyileşmek/fonksiyon kaybı olmaması	5,8	K8 “Kas kaybın olmamasını istiyorum güçlendirme egzersizi ile artabilir fiziksel açıdan daha rahat olmak istiyorum.”
Muhtaç olmamak	2	K2 “Sandalyeden kalkabileyim, yürüyüşlerim düzenli olsun istiyorum. Bunlar benim için önemli şeyler. Gelecek hakkında önceden karamsarlığım vardı. Şimdi o kalkıyor, inşallah insanlara muhtaç olmadan yaşayabilirim. Emeklilik için ufak tefek şeyler planlıyorum. Bağ bahçe ile uğraşmak istiyorum. Eskiden geri planda bir emeklilik yaşamayı istiyordum.*”*

3. DOZ

MOTOR BULGULAR

Tablo 41: 3. Doz Sonrası Motor Kazanımlar

KAZANIM	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Merdiven çıkmada kolaylık	2	K3 “Daha verimli geçti. Bazı şeyleri yapabilme kabiliyetim arttı. Eskiden merdiven çıkarken sağ ayak sol ayak şeklinde tırabzanlardan destek alarak çıkıyordum. Şimdi 8-10 merdiven kadar destek almadan sağlı sollu çıkıyorum. Düşmelerim artık olmuyor, daha dikkatsiz yürümeme rağmen düşmüyorum. Fizik tedavide bandajları germe kabiliyetim arttı.”

Ağırlık kaldırmada artış	2,3,10	K2 "Kaldırdığım ağırlık artmaya başladı." K3 "Yük kaldırmada kuvvetlenme var."
Yürüyüşte hızlanma	2	K2 **"**Yürümem hızlandı. Eskiden hastane ev arasını yarım saatte yürürken, şimdi 15 dakikada yürüyebiliyorum."
Omuz ve kol kaslarında kuvvetlenme	3,4,6	K3 "Omuz kaslarımda kuvvetlenme oldu. Üst kaslarımdan tutunup kalkabiliyorum. Dinlenme sürem ikinci ile aynı." K6 "Elimi kullanırken daha güçlüyüm"
Ayakta kalma süresinde uzama	4	K4 "Desteksiz ayakta kalma sürem uzadı, parmaklarımı çok rahat kullanıyorum. Eskiden parfüm, deodorant sıkamazdım, şimdi sıkabiliyorum."
Oturup kalkmada kolaylık	2,9	K2 "Eskiden oturup kalkarken 10 kilogramlık bir kuvvet uyguluyorsam, şimdi 6-7 kilogramlık bir kuvvetle daha rahat kalkabiliyorum." K9 "Otururken direk kalkabiliyorum önceden ayağımı açarak kalkmak durumunda kalıyordum tutunarak kalkabiliyorum."
Yatak içi hareketlerde rahatlık	10	K10 "Covid geçirdiğimden dolayı farklı geçti. 3 dozdan sonra bir etki görmedim ama diğer kazandığım etkiler devam ediyor. Yatakta daha rahat dönmeye başladım, daha ağır yükler kaldırmaya başladım. Covidi hafif geçirdim iştahsızlık halsizlik terleme oldu."
Çok fazla etki görmedim.	1,5	K1 **"**Çok fazla değişiklik fark edemedim. 2.dozdan sonraki halimden yüzde on daha iyiyim." K11 "Kaslarımı daha rahat hissediyorum. İlk zamanlarda kas ağrısı oluyordu, o bile hoşumuza gidiyor, bir şeyler olduğunu düşünüyorsunuz."
Lavaboya kendim gidebiliyorum	7	K7 "Evin içinde lavaboya kendim gidebiliyorum."
Motor kazanım yok	8	K8 "Eskiye göre daha enerjiğim."
Düşme	7	K7 "Düşmelerim tamamen bitti."

3 hasta hariç tüm hastalar, motor fonksiyonlarda kazanım bildirdiler. Oturup kalkarken duyulan enerji ihtiyacında azalma, daha rahat oturabilme, ayakta kalma süresinde uzama, yürüyüşte hızlanma, kaldırılabilen ağırlıkta artış sayılan motor belirtiler arasında idi. Düşmelerin tamamen bittiğinin bildirilmesi düşmeye bağlı kafa travması ya da kol, bacak, pelvis kırıklarına sekonder gelişen morbiditelerin önlenmesi açısından önemlidir.

BEDENSEL

Sadece 3 hasta bedensel değişim olduğunu ifade etti. Üç hastanın ifadesine göre de gün içerinde yorgunlukta azalma mevcuttu. Hasta ifadeleri şöyledir:
K2 'Yorgunluğum azaldı. Daha dirençli daha diriyim. Eskiden normalde bile yorgunluğum olurdu, şu an sadece çalışınca yoruluyorum.'

K7 'Gün içerisinde yorgunluğum azaldı.'

K8 ‘Eskiye göre daha enerjiyi yorulmalarım geçti.’

Bu bölümde de Nusinersen sonrası enerji artışı vurgusunun yapılması bu yönde çalışmaların gerekliliğini göstermektedir.

DUYGULAR

Tablo 42: 3. Doz Sonrası Hisler

HİS	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Güven	2,4	K2 “Kendime güvenim arttı.” K4 “Kendime güvenim geldi. Böyle şeyler yaptığımı gördükçe seviniyorum.”
Umut	3,5,6,7,8,11	K3 “Geleceğe daha umutla bakıyorum.” K5 “4. dozdan daha umutluyum heyecanlıyım.” K6 “Kazandığım etkiler ümidimi artırdı.” K11 “Hastalıkla ilgili bir şeyler yapılmaya başlandı, umut verdi, hayatla ilgili planlar yapmaya başladım. Psikolojik faydası çok fazla.”
Mutluluk	10	K10 “En ufak bir etki bile mutlu ediyor.”
Korku	1	K1 **“**HMFSE ‘den korkuyorum, ilacı alamazsam eskiye dönerim diye korkuyorum.”

Hastalar büyük oranda ‘umut’ hissettiklerini ifade ettiler. (n=6, %54) ilaçla birlikte elde edinilen kazanımlar sonucu, hastaların özgüvenlerinde artış olduğu saptandı. Bir hasta 4. doz sonrası yapılacak olan HFMSE’den korktuğunu, ilacı alamadığı takdirde eskiye dönme endişesi yaşadığını ifade etti.

BEKLENTİ/ HAYAL

Tablo 43: 3.Doz Sonrası Beklentiler

BEKLENTİ	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Eski fonksiyonlarımı yapabilmek	6	K6 “İleride de eski fonksiyonlarımı yapmak istiyorum.”
Emekli olmayı erteledim	2	K2 “İlacı almadan önce ilaca dair çok bilgim yoktu, bir anda normale döneceğim sanıyordum. Yine yüksek bir beklentim var; ama ilacı tanıdıkça sürecin daha uzun olacağını düşünüyorum. Emekli olmayı düşünüyordum şimdi ertelemeyi düşünüyorum.”
Yüzmek/ sporcu olmak	3,4	K3 “Daha rahat yüzebilmek ve spor aktivitelerde daha hızlı olmak istiyorum.” K4 “KPSS'ye girdim. Artık tembel değilim, çalışmayı düşünüyorum. Yüzmeye gitmeyi düşünüyorum.”
Daha iyi olmak	5,9,10	K5 “Beklentim daha fazla hastalığım gerileyecek, güçsüzlüğüm iyileşecek.”
Kendimi idare edebilmek	7	K7 “Uçmayı kaçmayı beklemiyorum. Kendimi toparlayabileyim idare edebileyim. Komple iyileşeceğim diye bir şey yok.”

Çok fazla bir beklentim yok	1,7	K1 “Çok fazla beklentim yok. İlaç az az etki ediyor gözle görülür bir artış olsa, şu aşamada şöyle olurum derdim ama şimdi zaten az az bir etki var. “
Yürümek	10	K10 “Belki daha iyi olabilir, hareketleri yaptıkça geliştiğimi hissediyorum. Geleceğe dair yürümeyi bekliyorum.”

Beklentiler incelendiğinde 4 hastanın ilaç öncesine göre beklentilerinde yükselme olması göze çarpmaktadır. K2, K4, K3, K10 kodlu hastalar ilaç öncesi dönemdeki beklentilerinde kendini idare edebilmek, iyi olmak, düzenli bir emeklilik hayatı yaşamak şeklinde beklentileri mevcut iken, 3 doz sonrasında daha aktif olmak yönünde yüksek beklentiler olduğu görülebilir. Bu durum hastaların mevcut fonksiyonlarında iyileşmeye, yorgunluk düzeyinde azalmaya, ilaçtan elde edilen kazanımların psikolojik yönden etkilerine bağlı olabilir.

YAN ETKİ

Tablo 44: 3. Doz Sonrası Yan Etkiler

YAN ETKİ	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Yok	2,9,10,11	K2 “Yan etki olmadı.”
Baş ağrısı	1,4,5,6,8	K5 “Baş ağrısı, bel ağrısı oldu. İkinci dozda daha belirgindi.”
Işık hassasiyeti	1	K1 “3. doz yapıldıktan sonra çok fazla yan etki oldu. Bulantı, kusma ses ve ışığa aşırı duyarlılık oldu. On gün hiç yürüyemedim sonra toparladım. 3 gün kısa süreli ellerde yüzlerde uyuşukluk ve kasılma oldu. CRP artışı magnezyum düşüklüğü tespit edildi. Kalktığımda ağrım oluyordu. 1 hafta sonra azalmaya başladı.”
Üşüme titreme	1	K1 “3. Doz sonrası ilk bir hafta üşüme titreme meydana geldi.”
Düşme korkusu/Anksiyete	3	K3 “Bir hafta sonra düşme korkuları başladı. Yanımda biri olmadığı zaman düşecek gibi oluyorum, çok hafif sersemlik ve denge kaybı oluyor. Bu yüzden bağlanma korkusu oldu.”
Baş dönmesi	3	K3 “3. dozdan sonra baş dönmem oldu ama şekerim düşmüştü.”
Bel ağrısı	5,7	K7 “Sırt ağrısı oluyor.”

Yan etki bildirimleri çoğunlukla baş ağrısı yönünde idi. 4 hasta yan etki gelişmediğini bildirdi. (n=4, %36) Bir hastamızda ilaç alımından 5 gün sonra baş ağrısı, bulantı, kusma, ışık hassasiyeti meydana geldi. Şikâyetlerinde gerileme olması üzerine hasta takibe alındı. 2. doz sonrası baş dönmeleri olan başka bir hastamız, 3. doz sonrası da baş dönmesi şikâyeti bildirdi. Hastanın baş dönmesi genellikle açlık anında olduğu için ön planda kan şeker düşüklüğüne bağlandı. Aynı hastamız ikinci doz sonrası başlayan ve üçüncü doz sonrasında da giderek devam eden sersemlik, denge kaybı meydana geldiğini ve bu nedenle düşme korkuları başladığını, bağlanma korkusu olduğunu bildirdi. Hiç düşme yaşamamıştı. Buna

sekonder hastamızın artarak devam eden kendi başına yürüyememe, düşeceğinden korkma, bu esnada çarpıntı, nefes darlığı, el ayakta güç kesilmesi şikâyetleri olmaya başlaması üzerine hastada anksiyete düşünüldü. Hasta tedavi almayı istemediği için psikiyatri kontrollerine devam etmesi önerildi.

4. DOZ

MOTOR BULGULAR

Tablo 45: 4. Doz Sonrası Motor Kazanımlar

KAZANIM	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Yok	5,6	K5 "Etki görmedim."
Yürümede iyileşme/yürüme süresinde artış	1,2,3,7,10	K7 "Önceden 20 metreyi dinlenerek gidiyordum, şu an tek seferde gidip gelebiliyorum. Önceden destekle yürüyordum, şu an daha az destek alıyorum. Kendimi daha iyi hissediyorum. İlk başta uçacağım diye beklemiyordum yavaş yavaş oluyor. İş hayatımda daha kolay hareket ediyorum. Ayakta belli bir süre bağımsız durabiliyorum."
Sırt kaslarında iyileşme	1,4	K1 "Dozlardan önce yere yattığımda, omurganın iskelet kemiğinin yere değdiğini hissediyordum o geçti. Yürümem zayıftı güçlendi, destekli 10 dakika kadar yürüyebiliyorum. Yürüme zamanımda uzamam oldu. Direncim arttı, yorulmalarım azaldı."
Denge sağlamada iyileşme	2,3	K2 "Hareketlerim biraz normale döndü, yürümem hızlandı, yokuş çıkarken daha düzgün çıkıyorum. Denge tahtasının üstünde daha rahat hareket edebiliyorum İlaç almadan önce ağırlık kaldırmada; 2 kilogramlıkları 5-6 defa kaldırabilirken, şimdi 10 defa kaldırabiliyorum. Eskiden sosyal hayatımda bir yere giderken çekiniyordum, nerede oturabilirim diye düşünüyordum, şimdi daha aktif olmaya başladım."
Bacak ve kol kaslarına iyileşme	3,4,10	K10 "Dizlerimin üstüne daha kolay gelmeye başladım. Önceden hiç duramıyordum. Şimdi tutunarak durmaya başladım. Yürümem daha da kolaylaştı, desteksiz kısa mesafe 4 metre kadar yürüyebiliyorum. Daha az yoruluyorum. Kol hareketlerim biraz daha kolaylaştı. Sol kolumu biraz daha kolay hareket ettirmeye başladım."
Postürde değişiklik	3,4	K3 "Üst kas grubumda artış oldu. Bacağın üst kas grubunda artışlar var. Ayağa kalktığım zaman desteğim arttı. Yürüyüş mesafem de biraz daha iyileşti. Bir de yine dinlenme sürem daha da kısaldı. Daha fazla dayanıklılık var. Boyum uzadı, dik duruşum düzeldi. Reflekslerim iyileşti. Arabada frene zor basıyordum şu an daha hızlı yapıyorum."
Ayakta bağımsız durma süresinde uzama	4,7,10	K4 "Kendi üzerimi değiştirmeye başladım. 1,5 litre su şişesinden artık su içebiliyorum. Ayakta kalma sürem uzadı. Dik durabiliyorum. Sırt kaslarında etkisi oldu. Arkaya düştüğüm zaman kendimi toplayıp, kalkabiliyorum, daha az yoruluyorum. Saçlarımı toplayabiliyorum. Yüksekteki bir şeyi daha kolay alabiliyorum."
Hareketlerde kolaylık	9,10	K9 "Arabaya binerken sağ ayağım attıktan sonra soldan paçamdan tutup kaldırmam gerekiyordu şimdi direkt

		binebiliyorum, önceden desteksiz çömelemezdim, şimdi desteksiz çömelebiliyorum.”

BEDENSEL DEĞİŞİM

5 hasta ilaç dozları sonrası daha az yorulduklarını ve daha fazla enerjik olduklarını ifade ettiler. (n=5, %45) Bir hasta daha az hastalandığını söyledi.

K2 ‘Daha enerjiğim. Çalışma hayatımda daha aktifim. Nöbet ertesi de çalışabiliyorum. İlaçtan öce insanlara iş yükü bırakmış oluyordum, bu yüzden emekli olmak istiyordum çalışma hayatımdaki bu aktiflikler nedeniyle emekliliğimi erteledim.’
K10 ‘Daha az yoruldum, hani yürürken.’

DUYGULAR

Tablo 46: 4. Doz Sonrası Hisler

HİS	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Umut/moral	1,2,4,9,10	K1 “Çok sevinmiyorum, çok da üzülmüyorum. Bu değişiklikler güzel bir şey umut veriyor, moral veriyor.” K4 “Umudum arttı. Bir şeylerin olduğunu gördükçe ben de çabalamaya başladım.”
İyi hissettim	3	K3 “Çok iyi hissettim hayata ve ilaca dair umudum arttı.”
Üzgünüm	5	K5 “Etki görmediğim için üzgünüm.”
Memnun değilim	2,7	K7 “Psikolojik olarak bir fark yok, belirli şeyleri yapamayınca çok fark etmedi. Şu an aşamaları iyi ama tam anlamı ile memnun değilim. İlk konuştuğumuzda beklentim çok yoktu. Etki arttıkça daha büyük beklentilerim olmaya başladı.” K2 “İlaca başlarken çok çok iyi olacağımı düşünüyordum, süreci bu yüzden yargıladım.”

BEKLENTİ / GELECEK HAYALİ

Tablo 47: 4. Doz Sonrası Beklentiler

BEKLENTİ/ GELECEK PLANI	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Beni güçlendirmesi/ hastalığı durdurması	1,6	K1 “İlk dozdaki gibi devam etseydi beklentim de çok olurdu. Şu an günü kurtarmalık hastalığım kötüleşmesin istiyorum. İntratekal tedavi zor ağızdan olacak yeni bir tedavi bekliyorum. Tatile gitmek istiyorum, sokakta kendim gezmek istiyorum; ama ilaç bunu yapamayacak bunu anladım. Biraz olsun beni güçlendirirsin hastalığımı durdursun yeterli. Hastalığımın normal seyrini yavaşlatsın. %10 bir etkisi var ilaç almasam bunları düşünemezdim.” K6 ‘Beni güçlendirmesini istiyorum, ilerlemesini engellemesini.’
Bağ bahçe ile ilgilenmek/aktif olmak	2	K2 “Bağ bahçe ile uğraşmak istiyorum. Bunu yapabilecek enerjiye sahip olduğumu düşünüyorum.”
Tamamen bağımsız olmak / yürüyebilmek	3,4,7,10	K7 “Desteksiz yürüyebileyim. Normal insan gibi olayım.”

		K4 "Günlük yaşantımın daha da kolaylaşması. Bağımsız yürümek istiyorum, bunun için üzerinde çalışıyorum." K3 "Beklentim Ronaldo gibi olabilmek. Daha bağımsız hareket etmek tamamen bağımsız oturup kalkmak istiyorum."
Kendi işimi yapabilmek	5	K5 "Biraz daha iyiye gitmek, kendi işimi yapabilmek istiyorum."

YAN ETKİ

Yan etki olarak 3 hasta baş ağrısı bildirdi. Hastalardan bir tanesinin 3. doz sonrası ağrı şikâyetinin devam etmesi, ışık hassasiyeti olması sebebi ile ön planda kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) düşünüldü. Nörolojik muayenesinde optik disk sınırlarında siliklik mevcuttu. Görme alanı testinde ise kör noktada genişleme mevcuttu. Görsel uyandırılmış potansiyelleri (GUP) P100 latansı sağ gözde 117 solda 125 olarak ölçüldü. Harici nörolojik muayene normal idi. Yapılan lomber ponksiyonda beyin omurilik sıvısı basınç düzeyi 30 cm H2O olarak tespit edildi. asetazolamid 3*1 başlanarak takibe alındı. Diğer hastalar yan etki gelişmediğini söylediler.

5.DOZ

Üç hasta 5.dozu almadı. Hastalardan 1 tanesi COVİD-19 pandemisi nedeni ile hastaneye gelmek istemedi, diğer hasta ise HFMSE'de 3 puanlık artış sağlamadığı için 5.dozu alamadı. 3. hasta ise 5.doz öncesi covid geçirdi, covid sonrası güçsüzlüğü meydana geldiği için başvuruyu ertelemek istedi. Tekrar başvuru zamanında ise 2 doz COVİD-19 canlı aşısı yaptırması ve aşı sonrası güçsüzlüğünde ilerleme olması üzerine ertelemeyi tercih etti. Hasta ve yakını ile görüşüldüğünde covid geçirdiği dönemde güçsüzlüğünün daha hafif olduğunu, aşı sonrası güçsüzlüğün ise belirgin derecede tedavi etkinliğini azalttığını ifade etmişlerdir. Pandemi dönemi ile ilgili yapılan bir çalışmada, hastaların Nusinersen tedavi süresini geciktirmemeleri belirtilmiş, 1 aylık gecikmenin beyin omurilik sıvısındaki Nusinersen maruziyetini %10 azalttığı gösterilmiştir. Bir dozun gecikmesi halinde, mümkün olan en kısa sürede diğer dozun verilmesi ve BOS kararlı durum konsantrasyonun sağlanması önerilmiştir. [184] COVİD-19 aşıların yan etkileri arasında kranial sinir tutulumu, ince lif nöropatisi, Guillain Barre sendromu gibi nörolojik komplikasyonlarla birlikte yorgunluk, halsizlik görülebilmektedir. [185] Bu durum SMA'lı hastalarda COVİD-19 ve aşısı ile ilgili daha fazla çalışma yapılmasını gerektirmektedir.

MOTOR BULGULAR

Tablo 48: 5. Doz Sonrası Motor Kazanımlar

KAZANIM	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Kol kaslarında iyileşme	7	K7 “Kolum daha rahat hareket ediyor.”
Yürüyüşte iyileşme	2,4,7	K7 “Destekle daha uzun mesafe yürüme, desteksiz adım atmaya başlama.”
Denge	3	K3 “Dengemi sağlamaya başladım sandalyeden kalkarken daha fazla tutuyordum ayağım kayıyordu şimdi olmuyor.”
Kol kasları	3	K3 “Diş fırçalarken, saç tararken çok yoruluyordum, çok kötüydüm, şimdi saçlarımı kendim bağlayabiliyorum.”

DUYGULAR

Tablo 49: 5. Doz Sonrası Hisler

HİS	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Mutluluk	3,4	K4 “Üzerimi çıkarabilmem bile mutlu ediyor.”
Sahiplenme	7	K7 “Gelecek için para biriktiriyorum.”

BEDENSEL DEĞİŞİM

Bu dozda hastaların tümünde ortak değişim enerji vermesi, bu sayede sabah daha erken kalkmaları ve günlük aktivitelerinde daha az yorulma idi. (n=8, %72**)**

GELECEK PLANI/BEKLENTİ

Tablo 50: 5. Doz Sonrası Beklentiler

BEKLENTİ	HASTA KODU	ÖRNEK CÜMLE
Tam bağımsız olmak	2,3,4,7,9	K7 “Hedefim tam bağımsız olmak, yürüyebilmek.” K3 “Daha fazla bağımsız olabilmeyi, sürekli hareket edebilmeyi ve hiç yorulmamayı istiyorum.”
Kendi işimi yapabileyim	1,4,5,	K1 “İlk dozdaki gibi devam etseydi beklentim de çok olurdu. Şu an günü kurtarmalık hastalığım kötüleşmesin istiyorum. Biraz olsun beni güçlendirirsin hastalığımı durdursun yeterli. Hastalığımın normal seyrini yavaşlatsın. %10 bir etkisi var ilaç almasam bunları düşünemezdim.”

YAN ETKİ

Hastalar bu dozlarda yan etki bildirimi yapmadılar.

YÜKLEME DOZ MU İDAME DOZ MU?

Soru: En Fazla Etkiyi Hangi Dozda Gördünüz?

Hastalara en fazla etki gördükleri doz soruldu. Hastaların tümü kümülatif etki açısından bakıldığında 4. doz diye cevap verdiler. Dozlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise 8 hasta 3. doz sonrası en belirgin etki meydana geldiğini, 2 hasta 1.dozdan sonra etki gördüğünü, 2 hasta da 4. dozdan sonra etki gördüğünü söyledi. Bu durum; yükleme dozlarında ilacın kararlı düzey konsantrasyonunda sabitlenme ile ilacın etkisinin en fazla bu dozlarda

görülmesi, idame dozları ise kararlı durum seviyesini koruma etkisi yapması ile açıklanabilir. Toplam 121 SMA Tip 1 hastası ile yapılan ENDEAR çalışmasında hastalar 12 mg Nusinersen tedavisi alan (80 hasta) ve kontrol grubu (41 hasta) şeklinde ikiye ayrılmıştır. Değerlendirmek için birincil ve ikincil son nokta oluşturulmuştur. Birincil son noktalar, HINE-2'deki sonuçlar, ölüme kadar geçen süre veya kalıcı destekli ventilasyon kullanımını içermiştir. İkincil son noktalar, tarama sırasında hastalık süresine göre genel sağkalım ve olaysız sağkalımın alt grup analizleri olarak belirlenmiştir. 1,15,29, 64. Günlerde uygulanan Nusinersen ve plasebo tedavinin 64,183,302, 394. günlerde değerlendirilmesi planlanmıştır. 21 Ağustos 2014'te uygulanan ilk tedavi için ara değerlendirme 15 Haziran 2016'da yapılmıştır. Yapılan ara değerlendirmede Nusinersen grubunda ki 51 bebeğin 21'inde [%41] motor kilometre taşlarında artış meydana gelmiş nihai son noktada ise 73 bebeğin 37'sinde [%51], ($p<0,001$) motor kilometre taşlarında artış görülmüştür. [186]

Hasta ifadelerinden bazıları şöyledir:

K1 'İlk doz beni çok kurtardı, çok etki gördüm. Koşacak gibi hissettim kendimi sanki biri beni destekliyor gibiydi. 2.doz da fena değildi. 3. dozda yan etkilerden dolayı kötü oldum.'

K3 'en fazla etki birinci dozdan sonra oldu. Doping gibiydi uçar gibi oldum hızlıca yürüdüm. 4. doz sonrası etkisi kaybolur gibiydi; ama yürüyüşü bıraktığım için oldu.'

HASTA YAKINI GÖRÜŞMELERİ

Soru: Hastanızda İlaç Sonrasında Gözlemlediğiniz Değişiklikler Nelerdir?

K1 annesi 'Özel ihtiyaçlarını kendisi daha rahat ve kolay yapabiliyor, daha az yardım alıyor. Psikolojik olarak daha olumlu daha pozitif. Hayallerimizi daha da genişlettik daha da odaklandık, daha ümitliyiz.'

K3 kardeşi 'Eskiden hiç dışarı çıkalım demezdi. Şimdi şu konsere gidelim bilet alalım diyor.'

K4 annesi 'Eskiden koyduğum yerde kalırdı. Yatakta geriye kaysa toparlanamazdı, şimdi kendi kendini toparlayabiliyor. Üstünü değişebiliyor. Fizik tedaviye zorla götürürdüm şimdi kendi gitmek istiyor. Fizik tedavide merdiven çıkarken daha kolay çıkmaya başladı.'

K7 babası 'Daha önce rampadan çıkarken kolundan tutuyordum. Şimdi elinden tutunca çıkabiliyor. Dünyaya ve insanlara bakış açısı değişti. Eskiden daha karamsardı. Halim ne olacak deyip duruyordu. Şimdi evde her işini desteksiz yapıyor. Hastanede ve kalabalık ortamlarda çekingenliğinden dolayı rahat değil. Eskiden benim demiyor, maaşını kullanmak istemiyordu: ama şimdi bu maaş benim diyor, bu ev benim diyor. Bir senedir maaşını kendi biriktiriyor. K7 'ileriye hazırlık yapıyorum.'

K9 babası 'İlaçtan sonra oturup kalkmaları düzeldi.'

K10 ‘4 doz yükleme tedavisinden sonra yürüyüşünde düzelme oldu. Destek almadan 3 metre kadar tek başına yürüyebiliyor. Sol kolunu daha rahat kullanıyor.’

Hasta yakını ile yapılan görüşmeler kısıtlılık arz etse de; hastaların vermiş olduğu ifadelere benzer şekilde mevcut etkide artış bildirilmiş, hastaların kişisel bakımlarını daha iyi yapabildiği, sosyal yaşama daha aktif olduğu, toplumda ben olma psikolojisine sahip olmaya başladıkları görülmüştür.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Karma desen yöntemi ile yapılan bu çalışmada 2020-2022 yılları arasında Meram Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine Nusinersen tedavisi almak için başvuran 2’si SMA Tip 2 olmak üzere toplam 11 hasta ile görüşülmüştür. Çalışmanın niteliksel basamağı için görüşmeler video kayıt altına alınmış ve elde edilen sonuçların analizinde fenomenolojik araştırma yöntemi kullanılmıştır. Araştırmada hastaların başlangıç semptomları, poliklinik başvuruları, tanı alma aşamasına kadar geçen dönem, tanı alma aşamasında yaşadıkları zorluklar, hastalıkla karşılaştıklarındaki tavırları, Nusinersen ile tanışma süreçleri, ilaç hakkındaki beklenti ve korkuları, hastaların gelecek hakkındaki planları incelenmeye çalışılmış, hastaların ilaç almak için poliklinik başvurusundan ilaç aldıktan sonraki döneme kadar olan yaşadıkları kayıt altına alınmaya çalışılmıştır. Çalışmanın niceliksel basamağında, hastaların ilaç öncesi laboratuvar değerleri, kas gücü değerlendirmeleri, Hammersmith, RULM test değeri ve yürüme mesafeleri (yürüyebilen hastalar üzerinde yapılması ve COVİD 19 pandemisine denk gelmesi sebebi ile eksik veriler mevcuttur.) kaydedilmiş, bu değerler 4 doz yükleme ve 5. doz idame sonrası değerler ile kıyas edilmiştir. Çalışmanın niteliksel basamağı için her ilaç dozu sonrası oluşan etkiler, yan etkiler, duygular, beklenti ve gelecek planlamaları ayrı ayrı gösterilmiştir. Hastaların motor kazanımları arasında en fazla etki ‘yürüme’ fonksiyonunda görülmüştür (n=8, %72). Bunu kol hareketlerinde iyileşme izlemiştir (n=6,%54). Diğer motor kazanımlar en yüksek oran sıralamasına göre; ‘ayakta durma (n=5, %45)’, ‘postür değişikliği (n=4, %36)’, ‘yatakta dönme (n=3, %27)’, ‘ağırlık kaldırma (n=3, %27)’, ‘düşmede azalma (n=2, %18)’, ‘merdiven çıkmada zorlanma (n=2, %18)’, ‘titremede azalma(n=2, %18)’, ‘oturup kalmada kolaylık (n=2, %18)’, ‘sırt kaslarında güçlenme (n=2, %18)’, ‘denge sağlamada kolaylık (n=2, %18)’, ‘hareketlerde kolaylık (n=2, %18)’ şeklindedir. SMA Tip 3 hastalarında gözlemlenen etkiler göze çarpmakla beraber, SMA Tip 2 hastalarından bir tanesi ‘baş tutma’ fonksiyonuna sahip olduğunu, eskiden kaldırımda giderken başının çok sık düştüğünü ve bu yüzden bağlamak zorunda kaldığını ifade etmiş, ilaç sonrası artık başının düşmediğini,

bağlama gereksinimi duymadığını söylemiştir. Bu durumun onun için büyük bir değişim olduğunu ve okulda daha rahat hareket ettiğini söylemiştir. Yapılan görüşmeleri nicel bulgularımızla kıyasladığımızda hasta ifadelerinin bulgularımızla uyumlu olduğu görülmektedir. Hastaların ilaç alımı sonrasında incelenen kas güçlerinde belirgin iyileşme göze çarpmaktadır. Kas gruplarında abdüktör, fleksör ve ekstansör kas güçlerinde ve proksimal, distal kas güçlerinde ayrım olmaksızın iyileşme mevcuttur. MRC toplam kas gücü puanı 4 doz yükleme tedavisi sonrası %20,7 (p=0,005) oranında artış göstermiştir. İdame doz olan 5. doz sonrasında ise %23,7 (p=0,008) oranında bir artış meydana gelmiştir. SMA Tip 3 ve 4 hastalarında yapılan bir çalışmada MRC toplam kas gücü, el kavrama kuvveti ve el motor fonksiyonunda iyileşme olduğu gösterilmiştir. [187] Dikkat çeken başka bir nokta ise 1. ve 5. ölçüm, 1. ve 6. ölçüm 5. ve 6. ölçüm arasında yapılan kıyaslamalarda 1. ve 5. ölçüm, 1. ve 6. ölçüm arasında anlamlı farklılık görülürken, 5. ve 6. ölçüm arasında anlamlı farklılık görülmemektedir. Yükleme doz sonrasında büyük oranda iyileşme gözlenirken, idame dozun hastaların mevcut kazanımlarını koruduğunu düşündürmektedir. (Örnek: MRC için 1.Ö-5. Ö: 0,005**;** 1.Ö-6. Ö: 0,008**;** 5.Ö-6. Ö: 0,207) Nusinersen ile yapılan uzun süreli bir çalışmada, 26 ay boyunca izlenen hastaların 6 ve 14 ay sonrasında kas güçlerinde artış saptanmasına rağmen sonraki izlemlerde anlamlı artış saptanmadığı, kas gücünde orta düzeyde bir iyileşme ve uzun bir gözlem süresi boyunca motor fonksiyonun stabilizasyonu sağlandığının gösterilmesi çalışmamızı desteklemektedir. [188]

Motor fonksiyon değelendirmesinde kullandığımız diğer bir ölçüt ise RULM idi. SMA'da kullanılan ölçütlerin daha düşük performansa sahip hastalarda progresif ilerleyişi tespitte yetersiz kalması, 6 yaşından küçük hastalarda oluşan kullanım zorluğu nedeni ile RULM'nin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. RULM toplam 20 maddeden oluşmakta ve 1. Madde hariç her madde 0 (yapamaz) ,1 (zorlukla yapabilir) ,2 (zorlanma olmadan yapabilir) puan şeklinde puan alabilmektedir. 1. Madde yapabilir veya yapamaz şeklinde puanlanabilir. Toplamda 37 puandan oluşmaktadır. [189] Hastalarımızda RULM'de sağ üst ekstremitede anlamlı iyileşme gözlenmedi. Buna karşılık sol üst ekstremitede RULM skorunda anlamlı artış mevcuttu. Bu durum hastaların dominant el kullanımı ve kas gücünde asimetri olmasına bağlı düşünüldü. Elde ettiğimiz sonuçlar Pane ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın SMA Tip 2 ile olan kısım ile uyumlu gözükmektedir. Bizim çalışmamızda hasta sayısının az olması ve sadece 2 SMA Tip 2 hastası olması sebebi ile grup ayrımı yapılamamıştır. Pane ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Nusinersen ile tedavi edilen SMA Tip 3 hastalarında RULM'de değişiklik gözlenmezken, SMA Tip 2 hastalarında RULM skorunda anlamlı artış saptanmış ve sonuçlar tedavi edilmeyen hastalar ile kıyaslandığında hem

HFMSE'de hem RULM'de anlamlı iyileşme gözlenmiştir.[190] HFMSE'de başlangıçtaki ölçüm ortalama 32,6 (SS=22,71) iken 4 doz Nusinersen yükleme tedavisi sonrası 35,45 (SS=23,17)' e yükseldi. Hastaların 5 doz sonrası HFMSE ortalama skoru ise 44,00' a yükseldi. CHERISH çalışması bulgularımızı destekler niteliktedir. CHERISH çalışmasında 15 ay süre boyunca izlenen geç başlangıçlı SMA hastalarında kontrol grubuna göre HFMSE skorunda anlamlı artış görülmüş, daha küçük çocuklarda ve semptom başlangıcından hemen sonra tedavi gören hastalarda ise iyileşmenin daha fazla olduğu bulunmuştur. [141] Başka bir çalışmada ise HFMSE'de tedavi sonrasında SMA Tip 2'de ortalama 10,8 puanlık artış olurken, SMA Tip 3'de ortalama 1,8 puanlık artış olmuştur. İki grup arasında görülen bu farkın SMA Tip 2 için başlangıçtaki düşük skorlara ve SMA Tip 3'de HFMSE'deki oturma, çömelme vs. gibi zor maddelere bağlı olduğu düşünülmüştür.[191]

Değerlendirmeye alınan fonksiyonlardan biri ise yürüme mesafesi ve dakikası idi. Bu amaçla hastalara 6 DYM testi yapılmıştır. Kişin egzersiz kapasitesinin objektif olarak ölçüldüğü testte, 6 dakika boyunca kaç santimetre yürüdüğü ve yürüyüş hızı not edilir. Nöromusküler hastalıklarda egzersiz kapasitesi ölçümünde anlamlı olarak görülmektedir. [192] Başlangıçta desteksiz yürüyebilen hasta sayısı 4, destekle ambule olabilen hasta sayısı 2 idi. Hastalardan 1 tanesi ilk aşamada destekle yürüyebiliyordu. 4. doz sonrası hastanın dinlenmeden yürüme süresi 2 dakika iken, 3000 santimetre yürüme mesafesi vardı. 6.doz sonrasında ise hasta 1 dakika kadar desteksiz yürüyebilir hale geldi. Desteksiz yürüyebilen hastalardan bir tanesi ilk aşamada 6 dakikada 17872 santimetre yürüyebilirken, 5 doz sonrasında yürüme mesafesi 29335 santimetre idi. Hastanın yürüme mesafesinde %64 oranında bir artış söz konusu idi. Desteksiz yürüyebilen diğer hastaların yürüme mesafesinde ise %40 ve %15,3 oranında artış meydana geldi. Baston ile yürüyebilen bir hastamız ilk aşamada 1,5 dakikada 1784 santimetre yürüyebilirken, 4 doz sonrasında 1,66 dakikada 3617 santimetre yürüme mesafesine erişmiştir. Hastaların yürüme mesafesinde ve yürüyüş süresinde uzama olduğu dikkati çekmektedir. Çalışmamızda kendi başına yürüyebilen hasta sayısının az olması, destekle yürüyen hastalarda ise yorgunluk gibi sebepler 6DYM'yi kısıtlayıcı rol oynamıştır. Yapılan bir çalışmada Nusinersen ile tedavi gören ayaktan hastaların 6 DYM'de anlamlı artış, nispeten yorgunlukta azalmanın gösterilmesi bulgularımızı destekler niteliktedir. [193]

SMA Tip 2 hastalarının motor fonksiyon değerlendirmesi kontraktür gelişimi ve hastalığın seyri nedeni ile daha kısıtlı olsa da hastalarımızdan bir tanesi yükleme dozu sırasında baş tutma fonksiyonun kazanabildi. Tedavi öncesi hasta tekerlekli sandalye ile hareketi sırasında baş kontrolünü sağlayamaz ve başını bağlamak zorunda kalırken, yükleme dozu sırasında

baş kontrolünü sağlayabilir hale geldi. Bu konuda yapılan çalışmalar genellikle erken yaşta SMA Tip 2 ile ilgili idi, bu sebeple yetişkin SMA Tip 2 hastasının baş tutma kontrolü sağlaması dikkate değerdir. Nitekim ENDEAR çalışmasında da Nusinersen ile tedavi gören bebeklerin %22'sinin baş kontrolü sağladığı gösterilmiştir. [186] Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda yetişkin SMA Tip 2 hastaları ile ilgili sınırlı bilgi olması sebebi ile yetişkin SMA Tip 2 hastasının baş kontrolünü sağlaması önem arz etmektedir.

Bedensel değişikliklerde en fazla görülen etki 'enerji (n=9, %81)' olmuştur. Hastalar ilaç sonrası özellikle ilk günler aşırı yoğun bir enerji hissettiklerini, bu etkinin birkaç gün sonra azalmaya başladığını, gün içerinde yorgunlukların azaldığını söylemişlerdir. Güç ve enerji eksikliği olarak yorumlanan yorgunluk, nörolojik hastalıklarda sık görülen bir şikâyettir. [194] Psikolojik, mental, fizyolojik birçok sebebe bağlı olabilen yorgunluğu bitkinlik, felç ve depresyondan ayırt etmek önemlidir. [195] [194] Lou'ya göre 'fiziksel' ve 'zihinsel' yorgunluk ve bitkinliğin ayırt edilmesi önemlidir. Buna göre 'öznel fiziksel bitkinlik' fiziksel aktiviteleri tamamlamak için gereken çabayı ifade eder. 'Fiziksel yorgunluk' kuvvet gerektiren motor beceriler tarafından oluşturulan yorgunluktur. Öznel zihinsel bitkinlik, görevlere dikkati sürdürmek için gerektiği düşünülen çabayı ifade ederken, zihinsel yorgunluk ise sürdürebilen dikkat derecesidir. [196] SMA Tip 2 ve 3 hastaları ile yapılan bir çalışmada bitkinliğin, fonksiyonla ilişkili olmadığı, bilişsel veya psikolojik faktörlerle alakalı olabileceği bulunmuştur. Aynı çalışmada SMA Tip 2 ve 3'de bitkinlik arasında fark bulunmamıştır. [197] Başka bir çalışmada ise SMA Tip 3'de yorgunluk prevalansı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. [198] Bu durum muhtemel, SMA Tip 2'li hastaların ağır sakatlıkları nedeni ile yardıma ihtiyaçlarının çok sık olması sebebi ile erken yaşlarda başa çıkma stratejileri uygulamaya başlamaları ile yorgunluğu aza indirebilmeleridir.[199] Mitokondriyal DNA'nın önemli tükenmesi ve mitokondriyal solunum zinciri kompleksi seviyelerinin (kompleks II dahil) azalması, nöromusküler kavşak patolojilerinin SMA'daki yorgunluğa neden olmaları muhtemeldir. [200] [14] Noto ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada SMA ve spinal müsküler bulber atrofi hastalarında istemli aktiviteye bağlı iletim bloğunun yorgunluğa sebep olabileceğini göstermiştir.[201] Nusinersen tedavisi sonrası yorgunluğun araştırıldığı bir çalışmada ise geçici olarak (6 ay sürede anlamlı iyileşme, 10 ay sonra başlangıca dönüş) yorgunluğun azaldığı bulunmuştur.[202] Bizim araştırmamızda, tedavi sonrası K2 kodlu hasta yorgunluğundaki azalmadan dolayı emekliliğini ertelediğini söylemiştir. Yorgunluğa olan etkileri araştırmak için daha fazla kişi ile daha çok çalışma yapmak gerekmektedir. İki hasta 'nefes alırken daha rahat olduğunu' (n=2, %18) ifade etmiştir. Diğer görülen etkiler bir hastamızda görülen daha az hastalanma ve öksürme

fonksiyonunda iyileşmedir. Yapılan bir çalışmada, SMA'da interkostal, abdominal kasların ve diyaframın değişken derecede tutulumu hastalarda hafif, orta, orta-ağır, ağır şeklinde öksürmede güçsüzlük tariflenmiştir.[203] Bu durum Nusinersen'in periferik kas gücünü iyileştirmesi ile açıklanabilir. Bu konuda yapılmış kesin bir çalışmanın olmayışı, araştırmalara zemin hazırlayabilir.[204]

Hastaların çoğunda ilerleyen dozlarla birlikte 'umutta'(n=11, %100) artış meydana gelmiştir. Bu durum ilacın çeşitli etkilerine bağlı olarak düşünülse de, hastalığa ve tedaviye dair gelişmelerin olması, sosyal gruplar sayesinde hastaların diğer hastalarda meydana gelen pozitif etkileri takip etmesi, hastalığın ilerlemeyeceği stabil kalacağı düşüncesi hastalara umut katmış olabilir. Hastaların diğer hissettikleri duygular 'özgüvende artış (n=3, %27)', 'müthiş bir his (n=1, % 9)', 'iyi hissettim (n=2, %18)', 'hayallerim daha yakın (n=2, %18)', 'heyecan (n=1, %9)', 'mutluluk(n=1, %9)', 'memnuniyetsizlik (n=2, % 18)' idi. Hastalar kazanmış oldukları motor fonksiyonlar sayesinde özgüven artışı yaşadıklarını, hayallerini gerçekleştirmeye daha yakın olduklarını ifade etti. İki hastamız sosyal ortamlara eskiden girmeye çekinirken şimdi daha rahat girebildiğini, çeşitli sosyal etkinlikler için plan yaptıklarını ifade ettiler. K7 kodlu hasta kazandığı etkilere rağmen ise ilaçtan memnun olmadığını daha fazla etki beklediğini ifade etmiştir. İlaç memnuniyetsizliğini dile getiren diğer hasta ise ilacın ilk dozda büyük etkiler yapacağını düşündüğünü, sürecin yavaş olmasını yargıladığını ifade etti.

Beklentiler arasında 'yürüyebilmek' (n=4, %36), 'fonksiyon kaybı olmaması' (n=4, %36), 'aktif harekette artış' (n=4, %36), 'kuvvetlenmek' (n=3 %27) ve 'muhtaç olmamak' (n=1, %9) yer alıyordu. Hastaların ilacı ilk duydukları andaki hisleri ve beklentileri incelendiğinde, ilaca karşı umutlanma olsa da ilaç beklentilerinin gerçeküstü boyutta olmadığı, hastaların fonksiyonel durumlarına uygun olarak beklentiye girildiği görülmüştür. Katılımcıların hastalığa ilişkin bilgilerinin yeterli farkındalık düzeyi oluşturduğu ve bu farkındalıkla tedavi ve hayat prognozu oluşturdukları düşünülebilir. Farkındalık, çevrenin veya içsel durumların, kişinin kendi işleyişinin gerçekçi algılama ve buna göre yanıt verme yeteneğidir. [205] Farkındalığın doğru anlaşılması ve ölçülmesi kişinin yapabileceği şeyleri fark etmesinde, hastalıkla ilgili bilgileri doğru anlayabilmesinde, tedavi sürecinde olasılıkların doğru olarak değerlendirilmesi ve tedavi seçim sürecinde etkili olabilir. David Hui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada farkındalığın ve kabulün tedavi seçimini etkilediğini göstermişlerdir. [206] Hastaların gelecek planları incelendiğinde, hastaların tedavi sırasında kazanımlarıyla tutarlı biçimde plan yaptıkları gözlenmiştir. Örnek olarak K1 kodlu hasta ilacın beklediği etkiyi sağlayamayacağını düşündüğünü, bu yüzden kuvvetlenmek ve fonksiyonlarının stabil kalmasını istediğini ifade etmiştir. Hastanın başlangıçta edindiği kazanımlar neticesinde

daha aktif olma hayallerini daha pasif beklentilere bırakması, hastanın 3. doz sonrası yan etki sonrasında motor kazanımlarda belirgin artış hissetmemesi ile ya da hastanın tedavi altına iken beklediği etkiyi görememesi ile açıklanabilir. Planlarında farklılık olan hastalardan K2; başlangıçta sade bir emeklilik hayatı isterken artık emeklilikte aktif bir hayat yaşamak istediğini ifade etmiş ve yorgunluk, mesai arkadaşlarına kendisinden kalabilen işler nedeni ile emekli olmak isterken, emekliliği ertelemiştir. Yapılan bir çalışmada bir işi yapamama olarak tanımlanan engelliğin, malulen emeklilikte en önemli etkeni iş görevlerinin getirdiği talepler olsa da tekrarlayan iş görevleri, çalışma durumunun düşük kontrolü gibi faktörlerde emekliliğe katkıda bulunabilmektedir. [207] Yapılan bir çalışmada istihdamın engelli bireylerde yaşam kalitesine katkısı olduğu gösterilmiştir. [208] K4 kodlu hasta başlangıçta gelecek planı olmadığını, ilgilenmiş olduğu bir hobisinin olmadığını söylemiş ve ilaç sonrasında ise KPSS'ye hazırlandığını, yüzme dersine gitmek için başvuru yaptığını söylemiştir. Hastalardan K7 kodlu hasta başlangıçta gelecek hakkında planı/hayali olmadığını söylerken, hasta 5. doz sonrasında para biriktirmeye başladığını ve ilerisi için yatırım yaptığını ifade etmiştir. Hasta yakınının ifadesine göre ise hasta artık bazı şeyleri sahiplenmeye başlamıştır. K10 kodlu hastada başlangıçta hiçbir planı hayali olmadığını, daha rahat hareket edebilmesinin yeterli olacağını söylerken, 4 doz tedavi sonrasında hasta yürümek istediğini belirtmiştir. Hastaların vermiş olduğu ifadelere göre beklentiler ilacın vermiş olduğu etkilere göre değişebilmektedir. Yan etki meydana gelen ya da ilaçtan çok fazla etki görmeyen bir hasta ilaç beklentisini en düşüğe çekebilirken, ilaçtan belirgin fayda gören hastalar, daha fazla etki görmek, tamamen bağımsız bir hayat yaşayabilmek, normal insanlar olarak niteledikleri yürüyebilmek, sağlıklı insan olmak gibi beklentilerini artırabilmektedir. Tüm etkiler göz önüne alındığında hastalarda sosyal yaşama olan katılımın arttığı, hastaların fiziksel ve ruhsal açıdan daha bağımsız bir hayat yaşamaya başladıkları ve bu özelliklerin yaşam kalitesinde ve refahında artışa neden olduğu gözlemlenebilir. Yapılan çalışmalarda sosyal katılımın ve istihdamın yaşam kalitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. [208] [209]

Değerlendirdiğimiz bir başka konu ise oluşabilecek yan etkilerdi. Bu amaçla rutin baktığımız kan parametrelerini inceledik. İncelemiş olduğumuz lökosit, lenfosit, bazofil, eozinofil, trombositopeni, üre, Cr, elektrolit, AST, ALT, CRP, sedim, INR, APTT, LDH, CPK değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Bakılan BOS parametrelerinde tüm hastalar arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Bununla beraber SMA Tip 2 ile takip ettiğimiz bir hastamızda BOS proteini 1.dozda 55 iken 4 doz sonrasına yükselerek 77 oldu. Bakılan BOS mikroskobisinde eritrosit mevcut değildi. SMA Tip 3 ile takip edilen diğer

hastamızda ise başlangıç BOS proteini 283, hemorajik zeminde 132 mm3/hücre %80 nötrofil %20 lenfosit mevcuttu. 2. doz öncesi alınan BOS proteini 36 iken 6. doz öncesinde 47,1 idi. SMA Tip 3 ile takip ettiğimiz bir başka hastada ise başlangıç BOS proteini 68 iken 5.doz sonrası 56 olarak ölçüldü. Yapılan bir çalışmada 7-60 yaş arası SMA Tip 1, Tip 2, Tip 3 hastaları incelenmiş ve başlangıçtaki BOS protein değerlerinde intratekal Nusinersen tedavisi sonrasında artış olduğu gözlenmiştir. Bu değerlerin tekrarlayan tedavi günlerine aynı olduğu gösterilmiştir. BOS proteinindeki bu yükseklik ilacın tekrarlayan intratekal uygulamasından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. [210] Lenfosit değerinde başlangıca göre %9 azalma saptansa da istatiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0,059) laboratuvar parametrelerinde dikkati çeken nokta MCV değerinde % 8,6 oranında görülen artışın istatiksel olarak anlamlı çıkması idi. (p=0,029) Diğer çalışmalarda trombositopeni gibi yan etkiler görülmesine karşı bizim çalışmamızda MCV değer yüksekliği görülmektedir.[211] Bizim çalışmamızda hastalarımızda nefrotoksisite ve hepatotoksisiteye rastlanılmadı. Benjamin ve arkadaşlarının Nusinersen'in laboratuvar parametreleri üzerine yaptıkları çalışmasında nefrotoksisite ve hepatotoksisite izlenmemesi çalışmamızı destekler niteliktedir. [212]

Yan etkiler arasında baş ağrısı (n=8, %72) en büyük sıklığı oluşturmaktaydı. Diğer yan etkiler görülme sıklığı ile bel ağrısı (n=4, %36), anksiyete, depresyon (n=3, %27), optik disk sınırlarında siliklik tespit edilmesi, intrakraniyal basınç artışı (n=2, %18) ateş (n=2, %18), baş dönmesi (n=1, % 9), ışık hassasiyeti (n=1, % 9). Baş ağrısı ve bel ağrısının lomber ponksiyona bağlı olduğu düşünüldü. SMA Tip 3 hastaları ile yapılan bir çalışmada intratekal Nusinersen tedavisi sonrası %10 hastada baş ağrısı ve bel ağrısı görülmesi çalışmamızı destekler niteliktedir. [213]

İki hastamızda ilk doz tedavi sonrası bir kez gelişen 37.5-38 derece ateş oldu. (%18) Ateşin tekrar etmemesi ve alınan kültür sonuçlarının negatif olması nedeni ile ilaca bağlı ateş düşünüldü. Tekrarlayan dozlarda ateş tekrar etmedi. 25 SMA hastası ile yapılan NURTURE çalışmasında da hastaların 21'inde (%84) pireksi görüldüğü bildirilmiştir.[114]

Hastalarımızdan 2 tanesinde göz dibi muayenesinde bilateral optik disk sınırlarında siliklik tespit edildi. Bir tanesinde 4. doz sonrası başlayan ışık hassasiyeti, baş ağrısı, titreme şikâyetinin olması üzerine yapılan göz dibi muayenesinde bilateral optik disk sınırları silik saptandı. GUP ölçümlerinde P100 latansı sağda 117 solda 129 idi. Görme alanı testinde bilateral kör noktada genişleme mevcut idi. Yapılan diğer nörolojik muayenede patolojik bulguya rastlanılmadı. KİBAS düşünülerek lomber ponksiyon yapıldı. BOS açılış basıncı 30

cm H2O saptandı. Etyoloji amacı ile çekilen kranial MRG, MRG venografi ve orbital MRG normal sınırlarda idi. Malignite taraması için yapılan abdomen ultrasonu (USG) normal idi. Yapılan tiroid USG'de her iki lobda görülen, büyüklüğü solda yaklaşık 5x7 mm ebatlı kistik komponent ve bazılarında kuyruklu yıldız artefakt içeren sınırları düzensiz izoekoik solid nodüller izlendi. Endokrin hastalıkları ile görüşüldü. Tiroid fonksiyonları normal olan hasta için 3 ay sonra biyopsi önerildi. Diğer etyolojik nedenler için bakılan tam kan sayımı, sedim, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, ürik asit, TSH, folik asit, B12, kollajen doku hastalıklarına yönelik ANA, ENA profilinde herhangi bir patoloji tespit edilmedi. Oral Vitamin A, tetrasiklin v.b kullanım öyküsü yoktu. Hastamızda 4. doz sonrası 20 gün süre ile akne tedavisi amacı ile topikal retinoik asit kullanımı mevcut idi. KİBAS tanısı ile oral asetazolamid 3*2 tedavisi başlandı. Takiplerinde ise şikâyetlerinde azalma meydana geldi. Hastamızın ilk doz öncesinde vücut kitle indeksi 17,62 iken 4 doz sonrası vücut kitle indeksi 19,41 idi. Bel çevresi 91 cm idi. Hastamızda kilo artışıyla beraber intratekal Nusinersen tedavisine bağlı KİBAS olabileceği, kilo artışının KİBAS'ı tetikleyebileceği düşünüldü. Daha önce pediatrik primer ve sekonder psödotümör serebri hastaları ile yapılan bir çalışmada tetrasiklinler ile tedavi edilen kilolu ve obez çocuklarda psödotümör serebri gelişimi, kilonun psödotümör serebri oluşumuna yatkınlık oluşmasına sebebiyet verdiği gösterilmiştir. [214] Diğer hastamızda ise 5. doz sonrası yapılan rutin muayenede optik disk nazal sınırları silik tespit edildi. BOS basıncı ölçümünde BOS açılış basıncı 20 cmH2O tespit edildi. Boşaltıcı LP yapıldı. Yapılan incelemelerde KİBAS yapabilecek başka herhangi bir patoloji tespit edilmedi. Hastanın herhangi bir şikâyetinin olmaması, başka ek patolojik muayene bulgusu olmaması, GUP ve görme alanının normal sınırlarda olması üzerine tedavisiz takip edildi. Literatürde SMA Tip 1 ile takip edilen sadece 1 olguda intratekal Nusinersen tedavisinin 8. dozundan 1 ay kadar sonra gelişen bilateral pitozis nedeni ile yapılan göz dibi muayenesinde bilateral papil ödem tespit edilmiş, hastanın intrakraniyal hipertansiyon ve triventriküler hidrosefali ile takip edildiği bildirilmiştir. ²⁰⁹[215] 58 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise 2 hastada asemptomatik olarak lomber açılış basıncının 34-36 cm H2O olduğu bildirilmiştir. [211] Bulanık görme, çift görme, fotofobi, optik disk ödemi ve optik atrofiye kadar değişebilen semptomlara sebep olabilen intrakraniyal basınç artışı BOS basıncının 20 mmHG'nın üzerinde olmasıdır. Görme kaybı ve serebral herniasyon riski olması sebebi ile erken tanınması önemlidir. [216] Bizim çalışmamız intratekal Nusinersen kullanırken kilo almanın KİBAS gelişimini kolaylaştırdığını göstermektedir. İntratekal Nusinersen kullanırken tedaviye başlamadan önce ve tedavi dozları sırasında beden kitle indeksi ve kilo ölçümü bakılması önemli görünmektedir. Dikkat edilmesi

gereken bir diğer nokta ise intratekal Nusinersen tedavisi alan hastalarda göz dibi muayenesinin rutin olarak yapılması gelişmekte olan KİBAS'ın erken bir belirtisi olabileceği ve erken teşhisle oluşabilecek zararlardan kaçınılabileceğidir.

Yan etkiler arasına incelediğimiz bir konu da ilaca sekonder meydana gelene ensefalit ve progresif multifokal lökoensefalopati (PML) idi. Hastalara rutin çekilen kranial MRG ve EEG görüntülemelerde, kranial MRG'de patoloji saptamazken, 3 hastamızda EEG'de keskin yavaş dalga, keskin dalga ve yaygın serebral disfonksiyonla uyumlu bulgulara rastladık. Kontrol EEG'lerin normal olması ve klinik herhangi bir semptom olmaması üzerine hastaları takibe aldık. Çeşitli immunsupresif durumlarda ve immunomodülatör tedavi kullanımında ortaya çıkan PML, JC virüsün neden olduğu merkezi sinir sisteminin ilerleyici bir hastalığıdır. [217] Literatürde CD+4 T lenfositlerde azalmaya neden olabilen rituksimab ve natalizumab gibi ilaca bağlı PML vakaları bildirilmiştir. [218] Yapılan bir çalışmada PML vakalarında nöropsikolojik testlerin ve EEG'nin MRG lezyonlarından önce ortaya çıktığı ve EEG bulgularının hastalığın seyri sırasında yaygın anormalliklere ilerlemesiyle beraber fokal yavaşlamadan oluştuğu gösterilmiştir. [219] Hastalarımızda bilişsel fonksiyon değişikliği ve nörolojik defisit görülmemesi üzerine hastalar takibe alındı.

İlaçla ilgili olabilecek yan etkiler arasında 3 hastada anksiyete ve depresyon geliştiğini saptadık. İki hasta psikiyatri tarafından değerlendirildikten sonra, psikiyatrinin önerdiği ilaç tedavisini kabul ederken, bir hasta antidepresan tedavi almayı reddetti. Literatürde intratekal Nusinersen'in psikolojik yönleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Bunlardan bir tanesi İtalya merkezli 16 SMA Tip 1 hastasında intratekal Nusinersen uygulaması öncesi lomber ponksiyona bağlı olan kaygı düzeyinin azaltılmasına yönelik çalışmadır.[220] Diğer bir çalışma ise 36 SMA hastasının tip ayrımı yapılmadan dâhil edildiği Suudi Arabistan merkezli çalışmadır. Bu çalışmada hastalardan 11 tanesine intratekal Nusinersen tedavisi verilirken 25 hastaya standart bakım tedavisi uygulanmıştır. Nusinersen grubundaki % 54'lük kısmı SMA Tip 1 oluşturmuştur. Her iki gruptaki hastalar EQ-5D-3L'nin beş alanı (hareketlilik, kişisel bakım, olağan aktiviteler, ağrı ve rahatsızlık ve depresyon ve anksiyete) içerisinde değerlendirilmiş, standart bakım altında olan ve Nusinersen tedavisi altında olan hastalarda iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.[221] Bildirilen bir vaka sunumunda ise 45 yaşında SMA Tip 3 ile takip edilen kadın hastada 6. doz Nusinersen tedavisi sonrası, 2018 yılında Biogen'in basın açıklaması yoluyla bildirdiği komunikan hidrosefali olgu nedeni ile özellikle hidrosefali olmak üzere lomber ponksiyon ve oluşabilecek diğer komplikasyonlar için artan kaygı düzeyinin geliştiği ve buna bağlı ilaç kesiminin yapıldığı bildirilmiştir. [222] Hastalarımızdaki kaygı, hastalarımızın intratekal Nusinersen tedavisinin oluşabilecek yan

etkilerinden herhangi bir korku duymaması, lomber ponksiyonla ilişkili korkularının olmaması nedeni ile daha çok Nusinersen'in bir yan etkisi olarak düşünüldü.

6. SONUÇ

Çalışmamızda hastaların tanı alma aşamasında birçok sıkıntı çekmesi, nöroloji polikliniklerinde bakılan hasta yoğunluğu nedeni ile hastalıkla ve tedavi yöntemleri ile ilgili yeterince bilgilendirme yapılamamış olması, bu sebeple hastaların bilgi alma konusunda doktorlar yerine sosyal medyayı tercih etmesi gibi nedenlerle SMA ve diğer nadir hastalıklara sahip insanların, deneyimli bir ekip tarafından takip edileceği bir klinik oluşturulmasının gerekli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışma ile T.C. Sağlık bakanlığımızın öncülüğünde ülkemizde henüz açılmaya başlanmış, hasta ve hasta yakınlarına destek olmak için geliştirilmiş nöromusküler hastalıklar tanı ve tedavi merkezlerinin sayısının en kısa zamanda artırılması gerektiğine de dikkat çekilmiştir. Damgalanma korkusu, fiziksel koşullar vs. gibi nedenlerle izolasyon yaşayan hastalar için sosyal yaşam alanlarının düzenlenmesine ihtiyaç vardır. SMA hastalarının istihdam edilmesinin hastalığın tedavisine ve hastaların yaşam kalitesine olan katkıları görülmekle beraber, hastalar için çalışma koşullarının oluşturulmasına ihtiyaç vardır. SMA birçok sistemi etkileyen bir hastalık olup, tedavi etkinliği için sadece motor ilerleme göz önüne alınması yeterli görünmemektedir. Öksürme, sırt kaslarında iyileşme, baş tutma fonksiyonu, yatak içinde dönme, COBB açı değerinde küçülme, solunum fonksiyonlarında düzelme hastalar için bir iyileşme sebebi midir? Hastaların bedensel, ruhsal ve ortopedik iyileşme yönleri dikkate alınmalıdır. Katılımcıların "ilerleyen bir hastalık, sadece hastalığı durdurması bile yeterli" ifadesi yeni çalışmalara yön verebilir.

Hastalarımızda bulduğumuz olumlu sonuçlar hasta ifadelerini doğrular niteliktedir. HFMSE'de daha belirgin görülmek üzere hastalarımızın motor güçlerinde artış gözlenmektedir. RULM skorunda elde edilen sol taraflı artış muhtemel baskın el kullanımı ve SMA'nın asimetrik kas güçsüzlüğü ile açıklanabilir. Yürüyebilen hastalarımızda yürüme mesafesinde artış ve sürenin uzaması dikkati çekmekte, bu durum hastaların sosyal hayatlarında ve yaşam kalitelerinde de artışa neden olmaktadır. SMA Tip 2 ile takip ettiğimiz bir hastamızın baş kontrolünü sağlaması hastalığın ilerleyen süreçlerde de etkili olabileceğini göstermektedir. Elde edilen sonuçlar her hastanın aynı sonuç ölçütü ile değerlendirilmesinin doğru olmadığını göstermektedir. Bununla beraber motor fonksiyon ölçüm testleri hastaların o günkü kondisyonlarına bağlı olarak değişebilmekte, tekrarlayan ölçümlerde birkaç puan farklı çıkabilmektedir. İlaç etkisinin kontraktür gelişimi mevcut olan

SMA Tip 2 hastalarında HFMSE ile değerlendirme yeterli olmayıp yeni modüllerin gelişimine ihtiyaç vardır. Genel olarak hastalarımızda Nusinersen iyi tolere edilmekle birlikte bazı hastalarımızın bildirdiği yan etkiler olmuştur. KİBAS 2 hastamızda görülmekle birlikte ciddi komplikasyonları olması sebebi ile önem arz etmektedir. Takip süreçlerinde hastalarda gelişen lenfopeni istatiksel olarak anlamlı çıkmasa da takip edilmesi gereken bir parametre olarak gözlenmektedir. 3 hastamızda görülen EEG bulgularının ciddi yan etkilerin erken dönemde habercisi olabilmesi, gelişen anksiyete ve depresyonun ilaç kullanımını gerektirecek düzeyde olması nedeni ile yan etkiler için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda başta hasta sayısının kısıtlı olması, pandemi nedeni ile hasta muayenelerinin zorluğu, hastaların hepsine testlerin ve bazı ölçümlerin yapılamaması, solunum kapasitesi ölçümü, yaşam kalitesi ve anksiyetenin gerekli testler ile değerlendirilememesi çalışmayı sınırlamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Bharucha-Goebel D, Kaufmann P. Treatment Advances in Spinal Muscular Atrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(11):91. doi:10.1007/s11910-017-0798-y
2. Dubowitz V. Chaos in the classification of SMA: A possible resolution. *Neuromuscul Disord*. 1995;5(1):3-5. doi:https://doi.org/10.1016/0960-8966(94)00075-K
3. Nance JR. Spinal Muscular Atrophy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26(5):1348-1368. doi:10.1212/CON.0000000000000918
4. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis*. 2020;7(1):1-13. doi:10.3233/JND-190424
5. Claborn MK, Stevens DL, Walker CK, Gildon BL. Nusinersen: A Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *Ann Pharmacother*. 2018;53(1):61-69. doi:10.1177/1060028018789956
6. Peeters K, Chamova T, Jordanova A. Clinical and genetic diversity of SMN1-negative proximal spinal muscular atrophies. *Brain*. 2014;137(Pt 11):2879-2896. doi:10.1093/brain/awu169
7. Gidaro T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(1):19-24.

doi:10.1111/dmcn.14027

8. Singh NK, Singh NN, Androphy EJ, Singh RN. Splicing of a critical exon of human Survival Motor Neuron is regulated by a unique silencer element located in the last intron. *Mol Cell Biol*. 2006;26(4):1333-1346. doi:10.1128/MCB.26.4.1333-1346.2006
9. Messina S, Sframeli M. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. *J Clin Med*. 2020;9(7). doi:10.3390/jcm9072222
10. Rouzier C, Chaussenot A, Paquis-Flucklinger V. Molecular diagnosis and genetic counseling for spinal muscular atrophy (SMA). *Arch Pédiatrie*. 2020;27(7, Supplement):7S9-7S14. doi:https://doi.org/10.1016/S0929-693X(20)30270-0
11. 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
12. Elsheikh B, Prior T, Zhang X, et al. An analysis of disease severity based on SMN2 copy number in adults with spinal muscular atrophy. *Muscle and Nerve*. 2009;40(4):652-656. doi:10.1002/mus.21350
13. Goulet BB, Kothary R, Parks RJ. At the "junction" of spinal muscular atrophy pathogenesis: the role of neuromuscular junction dysfunction in SMA disease progression. *Curr Mol Med*. 2013;13(7):1160-1174. doi:10.2174/15665240113139990044
14. Ripolone M, Ronchi D, Violano R, et al. Impaired Muscle Mitochondrial Biogenesis and Myogenesis in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol*. 2015;72(6):666-675. doi:10.1001/jamaneurol.2015.0178
15. Oskoui M, Darras BT, De Vivo DC. Chapter 1 - Spinal Muscular Atrophy: 125 Years Later and on the Verge of a Cure. In: Sumner CJ, Paushkin S, Ko C-P, eds. *Spinal Muscular Atrophy*. Academic Press; 2017:3-19. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803685-3.00001-X
16. Darras BT, Kang PB. Clinical trials in spinal muscular atrophy. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(6). https://journals.lww.com/co-pediatrics/Fulltext/2007/12000/Clinical_trials_in_spinal_muscular_atrophy.12.aspx
17. Willig TN, Paulus J, Lacau Saint Guily J, Béon C, Navarro J. Swallowing problems in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75(11):1175-1181. doi:10.1016/0003-9993(94)90001-9
18. Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992,

Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord*. 1992;2(5-6):423-428. doi:10.1016/s0960-8966(06)80015-5

19. Macleod MJ, Taylor JE, Lunt PW, Mathew CG, Robb SA. Prenatal onset spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 1999;3(2):65-72. doi:https://doi.org/10.1016/S1090-3798(99)80015-4
20. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol*. 1999;3(2):49-51. doi:https://doi.org/10.1016/S1090-3798(99)80012-9
21. Lin C-W, Kalb SJ, Yeh W-S. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatr Neurol*. 2015;53(4):293-300. doi:https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002
22. Prior TW. Spinal Muscular Atrophy Diagnostics. *J Child Neurol*. 2007;22(8):952-956. doi:10.1177/0883073807305668
23. Grychtol R, Abel F, Fitzgerald DA. The role of sleep diagnostics and non-invasive ventilation in children with spinal muscular atrophy. *Paediatr Respir Rev*. 2018;28:18-25. doi:https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.07.006
24. Bertini E, Burghes A, Bushby K, et al. 134th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Treatment of Spinal Muscular Atrophy11–13 February 2005Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2005;15(11):802-816. doi:https://doi.org/10.1016/j.nmd.2005.07.005
25. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014;83(9):810-817. doi:10.1212/WNL.0000000000000741
26. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. 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(1):67-72. doi:https://doi.org/10.1016/S0022-510X(96)00284-5
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):518-523. doi:10.1001/archneur.1995.00540290108025
28. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:71. doi:10.1186/1750-1172-6-71

29. Piepers S, van den Berg LH, Brugman F, et al. A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *J Neurol*. 2008;255(9):1400-1404. doi:10.1007/s00415-008-0929-0
30. Salort-Campana E, Quijano-Roy S. Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 3 (Kugelberg-Welander disease). *Arch Pediatr*. 2020;27(7S):7S23-7S28. doi:10.1016/S0929-693X(20)30273-6
31. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 2015;33(4):831-846. doi:10.1016/j.ncl.2015.07.004
32. Pinto WBV de R, Souza PVS de, Badia BML, et al. Adult-onset non-5q proximal spinal muscular atrophy: a comprehensive review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021;79(10):912-923. doi:10.1590/0004-282X-ANP-2020-0429
33. Gilliam TC, Brzustowicz LM, Castilla LH, et al. Genetic homogeneity between acute and chronic forms of spinal muscular atrophy. *Nature*. 1990;345(6278):823-825. doi:10.1038/345823a0
34. Lejman J, Zieliński G, Gawda P, Lejman M. Alternative Splicing Role in New Therapies of Spinal Muscular Atrophy. *Genes (Basel)*. 2021;12(9). doi:10.3390/genes12091346
35. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80(1):155-165. doi:10.1016/0092-8674(95)90460-3
36. Wirth B, Schmidt T, Hahnen E, 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
37. Prior TW. Chapter 4 - Strategy for the Molecular Testing of Spinal Muscular Atrophy. In: Sumner CJ, Paushkin S, Ko C-PBT-SMA, eds. Academic Press; 2017:63-71. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803685-3.00004-5
38. Douglas AGL, Wood MJA. Splicing therapy for neuromuscular disease. *Mol Cell Neurosci*. 2013;56:169-185. doi:10.1016/j.mcn.2013.04.005
39. 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;96(11):6307-6311. doi:10.1073/pnas.96.11.6307
40. Lorson CL, Strasswimmer J, Yao J-M, et al. SMN oligomerization defect correlates with spinal muscular atrophy severity. *Nat Genet*. 1998;19(1):63-66.

doi:10.1038/ng0598-63

41. Kashima T, Manley JL. A negative element in SMN2 exon 7 inhibits splicing in spinal muscular atrophy. *Nat Genet*. 2003;34(4):460-463. doi:10.1038/ng1207
42. 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(1):20-26. doi:10.1097/00125817-200201000-00004
43. Arnold ES, Fischbeck KH. Chapter 38 - Spinal muscular atrophy. In: Geschwind DH, Paulson HL, Klein C, eds. *Neurogenetics, Part II*. Vol 148. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2018:591-601. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00038-7
44. 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;344(6266):540-541. doi:10.1038/344540a0
45. Cartegni L, Krainer AR. Disruption of an SF2/ASF-dependent exonic splicing enhancer in SMN2 causes spinal muscular atrophy in the absence of SMN1. *Nat Genet*. 2002;30(4):377-384. doi:10.1038/ng854
46. Cartegni L, Hastings ML, Calarco JA, de Stanchina E, Krainer AR. Determinants of exon 7 splicing in the spinal muscular atrophy genes, SMN1 and SMN2. *Am J Hum Genet*. 2006;78(1):63-77. doi:10.1086/498853
47. Cáceres JF, Krainer AR. Functional analysis of pre-mRNA splicing factor SF2/ASF structural domains. *EMBO J*. 1993;12(12):4715-4726.
48. Krainer AR, Conway GC, Kozak D. The essential pre-mRNA splicing factor SF2 influences 5' splice site selection by activating proximal sites. *Cell*. 1990;62(1):35-42. doi:10.1016/0092-8674(90)90237-9
49. Mayeda A, Krainer AR. Regulation of alternative pre-mRNA splicing by hnRNP A1 and splicing factor SF2. *Cell*. 1992;68(2):365-375. doi:10.1016/0092-8674(92)90477-t
50. Hua Y, Vickers TA, Okunola HL, Bennett CF, Krainer AR. Antisense masking of an hnRNP A1/A2 intronic splicing silencer corrects SMN2 splicing in transgenic mice. *Am J Hum Genet*. 2008;82(4):834-848. doi:10.1016/j.ajhg.2008.01.014
51. Anderton RS, Meloni BP, Mastaglia FL, Boulos S. Spinal Muscular Atrophy and the Antiapoptotic Role of Survival of Motor Neuron (SMN) Protein. *Mol Neurobiol*. 2013;47(2):821-832. doi:10.1007/s12035-013-8399-5
52. Young PJ, Le TT, Dunckley M, Nguyen TM, Burghes AH, Morris GE. Nuclear

gems and Cajal (coiled) bodies in fetal tissues: nucleolar distribution of the spinal muscular atrophy protein, SMN. *Exp Cell Res*. 2001;265(2):252-261. doi:10.1006/excr.2001.5186

53. Chaytow H, Huang Y-T, Gillingwater TH, Faller KME. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(21):3877-3894. doi:10.1007/s00018-018-2849-1
54. Setola V, Terao M, Locatelli D, Bassanini S, Garattini E, Battaglia G. Axonal-SMN (a-SMN), a protein isoform of the survival motor neuron gene, is specifically involved in axonogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(6):1959-1964. doi:10.1073/pnas.0610660104
55. Voigt T, Meyer K, Baum O, Schümperli D. Ultrastructural changes in diaphragm neuromuscular junctions in a severe mouse model for Spinal Muscular Atrophy and their prevention by bifunctional U7 snRNA correcting SMN2 splicing. *Neuromuscul Disord*. 2010;20(11):744-752. doi:10.1016/j.nmd.2010.06.010
56. Kong L, Wang X, Choe DW, et al. Impaired synaptic vesicle release and immaturity of neuromuscular junctions in spinal muscular atrophy mice. *J Neurosci*. 2009;29(3):842-851. doi:10.1523/JNEUROSCI.4434-08.2009
57. Burlet P, Huber C, Bertrandy S, et al. The distribution of SMN protein complex in human fetal tissues and its alteration in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*. 1998;7(12):1927-1933. doi:10.1093/hmg/7.12.1927
58. Battaglia G, Princivalle A, Forti F, Lizier C, Zeviani M. Expression of the SMN Gene, the Spinal Muscular Atrophy Determining Gene, in the Mammalian Central Nervous System. *Hum Mol Genet*. 1997;6(11):1961-1971. doi:10.1093/hmg/6.11.1961
59. Soler-Botija C, Cuscó I, Caselles L, López E, Baiget M, Tizzano EF. Implication of Fetal SMN2 Expression in Type I SMA Pathogenesis: Protection or Pathological Gain of Function? *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64(3):215-223. doi:10.1093/jnen/64.3.215
60. Kerr DA, Nery JP, Traystman RJ, Chau BN, Hardwick JM. Survival motor neuron protein modulates neuron-specific apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(24):13312-13317. doi:10.1073/pnas.230364197
61. Ruggiu M, McGovern VL, Lotti F, et al. A role for SMN exon 7 splicing in the selective vulnerability of motor neurons in spinal muscular atrophy. *Mol Cell Biol*. 2012;32(1):126-138. doi:10.1128/MCB.06077-11

62. Pérez-García MJ, Kong L, Sumner CJ, Tizzano EF. Developmental Aspects and Pathological Findings in Spinal Muscular Atrophy. In: *Spinal Muscular Atrophy: Disease Mechanisms and Therapy*. ; 2017:21-42. doi:10.1016/B978-0-12-803685-3.00002-1
63. Simic G. Pathogenesis of proximal autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Acta Neuropathol*. 2008;116(3):223-234. doi:10.1007/s00401-008-0411-1
64. Simic G, Mladinov M, Seso Simic D, et al. Abnormal motoneuron migration, differentiation, and axon outgrowth in spinal muscular atrophy. *Acta Neuropathol*. 2008;115(3):313-326. doi:10.1007/s00401-007-0327-1
65. Mentis GZ, Blivis D, Liu W, et al. Early functional impairment of sensory-motor connectivity in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Neuron*. 2011;69(3):453-467. doi:10.1016/j.neuron.2010.12.032
66. Chou SM, Wang HS. Aberrant glycosylation/phosphorylation in chromatolytic motoneurons of Werdnig-Hoffmann disease. *J Neurol Sci*. 1997;152(2):198-209. doi:10.1016/s0022-510x(97)00161-5
67. Ikemoto A, Hirano A, Matsumoto S, Akiguchi I, Kimura J. Synaptophysin expression in the anterior horn of Werdnig-Hoffmann disease. *J Neurol Sci*. 1996;136(1):94-100. doi:https://doi.org/10.1016/0022-510X(95)00297-F
68. Ling KKY, Lin M-Y, Zingg B, Feng Z, Ko C-P. Synaptic defects in the spinal and neuromuscular circuitry in a mouse model of spinal muscular atrophy. *PLoS One*. 2010;5(11):e15457. doi:10.1371/journal.pone.0015457
69. Araki S, Hayashi M, Tamagawa K, et al. Neuropathological analysis in spinal muscular atrophy type II. *Acta Neuropathol*. 2003;106(5):441-448. doi:10.1007/s00401-003-0743-9
70. Chou SM, Nonaka I. Werdnig-Hoffmann disease: proposal of a pathogenetic mechanism. *Acta Neuropathol*. 1978;41(1):45-54. doi:10.1007/BF00689556
71. Ghatak NR. Spinal roots in Werdnig-Hoffmann disease. *Acta Neuropathol*. 1978;41(1):1-7. doi:10.1007/BF00689549
72. Tharaneetharan A, Cole M, Norman B, et al. Functional Abnormalities of Cerebellum and Motor Cortex in Spinal Muscular Atrophy Mice. *Neuroscience*. 2021;452:78-97. doi:10.1016/j.neuroscience.2020.10.038
73. Harding BN, Kariya S, Monani UR, et al. Spectrum of neuropathophysiology in spinal muscular atrophy type I. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015;74(1):15-24. doi:10.1097/NEN.0000000000000144

74. Towfighi J, Young RS, Ward RM. Is Werdnig-Hoffmann disease a pure lower motor neuron disorder? *Acta Neuropathol*. 1985;65(3-4):270-280. doi:10.1007/BF00687008
75. Rossoll W, Jablonka S, Andreassi C, et al. Smn, the spinal muscular atrophy-determining gene product, modulates axon growth and localization of beta-actin mRNA in growth cones of motoneurons. *J Cell Biol*. 2003;163(4):801-812. doi:10.1083/jcb.200304128
76. Scarpini E, Beretta S, Ross AH, et al. Rapid quantitative immunohistochemical assessment of human peripheral neuropathies using a monoclonal antibody against nerve growth factor receptor. *J Neurol*. 1989;236(8):439-444. doi:10.1007/BF00328502
77. Korinthenberg R, Sauer M, Ketelsen UP, et al. Congenital axonal neuropathy caused by deletions in the spinal muscular atrophy region. *Ann Neurol*. 1997;42(3):364-368. doi:10.1002/ana.410420314
78. Kuru S, Sakai M, Konagaya M, Yoshida M, Hashizume Y, Saito K. An autopsy case of spinal muscular atrophy type III (Kugelberg-Welander disease). *Neuropathology*. 2009;29(1):63-67. doi:10.1111/j.1440-1789.2008.00910.x
79. Shishikura K, Hara M, Sasaki Y, Misugi K. A neuropathologic study of Werdnig-Hoffmann disease with special reference to the thalamus and posterior roots. *Acta Neuropathol*. 1983;60(1-2):99-106. doi:10.1007/BF00685353
80. Brock TO, McIlwain DL. Astrocytic proteins in the dorsal and ventral roots in amyotrophic lateral sclerosis and Werdnig-Hoffmann disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1984;43(6):609-619. doi:10.1097/00005072-198411000-00005
81. Martínez-Hernández R, Soler-Botija C, Also E, et al. The developmental pattern of myotubes in spinal muscular atrophy indicates prenatal delay of muscle maturation. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68(5):474-481. doi:10.1097/NEN.0b013e3181a10ea1
82. 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;73(6):559-567. doi:10.1097/NEN.0000000000000078
83. Goebel HH, Bornemann A. Desmin pathology in neuromuscular diseases. *Virchows Arch B*. 1993;64(1):127. doi:10.1007/BF02915105
84. Sarnat HB. Vimentin/desmin immunoreactivity of myofibres in developmental

myopathies. *Acta Paediatr Jpn Overseas Ed*. 1991;33(2):238-246. doi:10.1111/j.1442-200x.1991.tb01549.x

85. Mastaglia FL, Walton JN. Histological and histochemical changes in skeletal muscle from cases of chronic juvenile and early adult spinal muscular atrophy (the Kugelberg-Welander syndrome). *J Neurol Sci*. 1971;12(1):15-44. doi:https://doi.org/10.1016/0022-510X(71)90249-8
86. Nishimune H, Shigemoto K. Practical Anatomy of the Neuromuscular Junction in Health and Disease. *Neurol Clin*. 2018;36(2):231-240. doi:10.1016/j.ncl.2018.01.009
87. Martínez-Hernández R, Bernal S, Also-Rallo E, et al. Synaptic defects in type I spinal muscular atrophy in human development. *J Pathol*. 2013;229(1):49-61. doi:10.1002/path.4080
88. Murray LM, Talbot K, Gillingwater TH. Review: neuromuscular synaptic vulnerability in motor neurone disease: amyotrophic lateral sclerosis and spinal muscular atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2010;36(2):133-156. doi:10.1111/j.1365-2990.2010.01061.x
89. Stiller RJ, Lieberson D, Herzlinger R, Siddiqui D, Laifer SA, Whetham JC. The association of increased fetal nuchal translucency and spinal muscular atrophy type I. *Prenat Diagn*. 1999;19(6):587-589.
90. Parra J, Martínez-Hernández R, Also-Rallo E, et al. Ultrasound evaluation of fetal movements in pregnancies at risk for severe spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2011;21(2):97-101. doi:10.1016/j.nmd.2010.09.010
91. Arnold WD, Porensky PN, McGovern VL, et al. Electrophysiological Biomarkers in Spinal Muscular Atrophy: Preclinical Proof of Concept. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(1):34-44. doi:10.1002/acn3.23
92. Buchthal F, Olsen PZ. Electromyography and muscle biopsy in infantile spinal muscular atrophy. *Brain*. 1970;93(1):15-30. doi:10.1093/brain/93.1.15
93. Arnold WD, Simard LR, Rutkove SB, Kolb SJ. Chapter 24 - Development and Testing of Biomarkers in Spinal Muscular Atrophy. In: Sumner CJ, Paushkin S, Ko C-PBT-SMA, eds. Academic Press; 2017:383-397. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803685-3.00024-0
94. Pino MG, Rich KA, Kolb SJ. Update on Biomarkers in Spinal Muscular Atrophy. *Biomark Insights*. 2021;16:11772719211035644. doi:10.1177/11772719211035643
95. Chen T-H. New and Developing Therapies in Spinal Muscular Atrophy: From

Genotype to Phenotype to Treatment and Where Do We Stand? *Int J Mol Sci*. 2020;21(9). doi:10.3390/ijms21093297

96. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017;82(6):883-891. doi:10.1002/ana.25101
97. Vezain M, Saugier-Veber P, Goina E, et al. A rare SMN2 variant in a previously unrecognized composite splicing regulatory element induces exon 7 inclusion and reduces the clinical severity of spinal muscular atrophy. *Hum Mutat*. 2010;31(1):E1110-25. doi:10.1002/humu.21173
98. Qu Y, Bai J, Cao Y, et al. A rare variant (c.863G>T) in exon 7 of SMN1 disrupts mRNA splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(6):864-870. doi:10.1038/ejhg.2015.213
99. Dominguez CE, Cunningham D, Chandler DS. SMN regulation in SMA and in response to stress: new paradigms and therapeutic possibilities. *Hum Genet*. 2017;136(9):1173-1191. doi:10.1007/s00439-017-1835-2
100. Nilsen TW, Graveley BR. Expansion of the eukaryotic proteome by alternative splicing. *Nature*. 2010;463(7280):457-463. doi:10.1038/nature08909
101. Scotti MM, Swanson MS. RNA mis-splicing in disease. *Nat Rev Genet*. 2016;17(1):19-32. doi:10.1038/nrg.2015.3
102. Czech C, Tang W, Bugawan T, et al. Biomarker for Spinal Muscular Atrophy: Expression of SMN in Peripheral Blood of SMA Patients and Healthy Controls. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139950. doi:10.1371/journal.pone.0139950
103. Swoboda KJ, Scott CB, Crawford TO, 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. doi:10.1371/journal.pone.0012140
104. Wadman RI, Stam M, Jansen MD, et al. A Comparative Study of SMN Protein and mRNA in Blood and Fibroblasts in Patients with Spinal Muscular Atrophy and Healthy Controls. *PLoS One*. 2016;11(11):e0167087. doi:10.1371/journal.pone.0167087
105. Sumner CJ, Kolb SJ, Harmison GG, et al. SMN mRNA and protein levels in peripheral blood: biomarkers for SMA clinical trials. *Neurology*. 2006;66(7):1067-1073. doi:10.1212/01.wnl.0000201929.56928.13
106. Finkel RS, Crawford TO, Swoboda KJ, et al. Candidate proteins, metabolites and transcripts in the Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy (BforSMA) clinical study. *PLoS One*. 2012;7(4):e35462. doi:10.1371/journal.pone.0035462

107. Kobayashi DT, Shi J, Stephen L, et al. SMA-MAP: a plasma protein panel for spinal muscular atrophy. *PLoS One*. 2013;8(4):e60113. doi:10.1371/journal.pone.0060113
108. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3(2):132-145. doi:10.1002/acn3.283
109. Rudnik-Schöneborn S, Lützenrath S, Borkowska J, Karwanska A, Hausmanowa-Petrusewicz I, Zerres K. Analysis of creatine kinase activity in 504 patients with proximal spinal muscular atrophy types I-III from the point of view of progression and severity. *Eur Neurol*. 1998;39(3):154-162. doi:10.1159/000007926
110. Alves CRR, Zhang R, Johnstone AJ, et al. Serum creatinine is a biomarker of progressive denervation in spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2020;94(9):e921-e931. doi:10.1212/WNL.0000000000008762
111. Freigang M, Wurster CD, Hagenacker T, et al. Serum creatine kinase and creatinine in adult spinal muscular atrophy under nusinersen treatment. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(5):1049-1063. doi:10.1002/acn3.51340
112. Lee Y, Lee BH, Yip W, Chou P, Yip B-S. Neurofilament Proteins as Prognostic Biomarkers in Neurological Disorders. *Curr Pharm Des*. 2020;25(43):4560-4569. doi:10.2174/1381612825666191210154535
113. Darras BT, Crawford TO, Finkel RS, et al. Neurofilament as a potential biomarker for spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(5):932-944. doi:10.1002/acn3.779
114. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(11):842-856. doi:10.1016/j.nmd.2019.09.007
115. Wadman RI, Vrancken AFJE, van den Berg LH, van der Pol WL. Dysfunction of the neuromuscular junction in spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology*. 2012;79(20):2050 LP - 2055. doi:10.1212/WNL.0b013e3182749eca
116. 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(5):704-712. doi:10.1002/ana.20473
117. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22(8):1027-1049. doi:10.1177/0883073807305788

118. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51(2):157-167. doi:10.1002/mus.24497
119. Sunshine SS, Jarecki J, MacKenzie A, Chen KS. Chapter 16 - Spinal Muscular Atrophy Therapeutics Development. In: Sumner CJ, Paushkin S, Ko C-PBT-SMA, eds. Academic Press; 2017:263-281. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803685-3.00016-1
120. Robbins KL, Glascock JJ, Osman EY, Miller MR, Lorson CL. Defining the therapeutic window in a severe animal model of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*. 2014;23(17):4559-4568. doi:10.1093/hmg/ddu169
121. Foust KD, Wang X, McGovern VL, et al. Rescue of the spinal muscular atrophy phenotype in a mouse model by early postnatal delivery of SMN. *Nat Biotechnol*. 2010;28(3):271-274. doi:10.1038/nbt.1610
122. Brichta L, Hofmann Y, Hahnen E, et al. Valproic acid increases the SMN2 protein level: a well-known drug as a potential therapy for spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*. 2003;12(19):2481-2489. doi:10.1093/hmg/ddg256
123. Roth SY, Denu JM, Allis CD. Histone acetyltransferases. *Annu Rev Biochem*. 2001;70:81-120. doi:10.1146/annurev.biochem.70.1.81
124. 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(2):103-115. doi:https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005
125. Chang JG, Hsieh-Li HM, Jong YJ, Wang NM, Tsai CH, Li H. Treatment of spinal muscular atrophy by sodium butyrate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(17):9808-9813. doi:10.1073/pnas.171105098
126. Lunke S, El-Osta A. Applicability of histone deacetylase inhibition for the treatment of spinal muscular atrophy. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2013;10(4):677-687. doi:10.1007/s13311-013-0209-2
127. Wertz MH, Sahin M. Developing therapies for spinal muscular atrophy. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1366(1):5-19. doi:10.1111/nyas.12813
128. Hahnen E, Eyüpoglu IY, Brichta L, et al. In vitro and ex vivo evaluation of second-generation histone deacetylase inhibitors for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Neurochem*. 2006;98(1):193-202. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.03868.x
129. Liu H, Yazdani A, Murray LM, Beauvais A, Kothary R. The Smn-independent

beneficial effects of trichostatin A on an intermediate mouse model of spinal muscular atrophy. *PLoS One*. 2014;9(7):e101225. doi:10.1371/journal.pone.0101225

130. Singh N, Androphy E, Singh R. An extended inhibitory context causes skipping of exon 7 of SMN2 in spinal muscular atrophy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;315:381-388. doi:10.1016/j.bbrc.2004.01.067
131. Rigo F, Hua Y, Krainer AR, Bennett CF. Antisense-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Cell Biol*. 2012;199(1):21-25. doi:10.1083/jcb.201207087
132. Smith RA, Miller TM, Yamanaka K, et al. Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2290-2296. doi:10.1172/JCI25424
133. Hua Y, Krainer AR. Chapter 18 - Antisense-Oligonucleotide Modulation of SMN2 Pre-mRNA Splicing. In: Sumner CJ, Paushkin S, Ko C-PBT-SMA, eds. Academic Press; 2017:301-311. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803685-3.00018-5
134. Ottesen EW. ISS-N1 makes the First FDA-approved Drug for Spinal Muscular Atrophy. *Transl Neurosci*. 2017;8:1-6. doi:10.1515/tnsci-2017-0001
135. Okunola HL, Krainer AR. Cooperative-binding and splicing-repressive properties of hnRNP A1. *Mol Cell Biol*. 2009;29(20):5620-5631. doi:10.1128/MCB.01678-08
136. Goyal N, Narayanaswami P. Making sense of antisense oligonucleotides: A narrative review. *Muscle \& Nerve*. 2018;57(3):356-370. doi:https://doi.org/10.1002/mus.26001
137. Luu KT, Norris DA, Gunawan R, Henry S, Geary R, Wang Y. Population Pharmacokinetics of Nusinersen in the Cerebral Spinal Fluid and Plasma of Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy Following Intrathecal Administrations. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(8):1031-1041. doi:https://doi.org/10.1002/jcph.884
138. Neil EE, Bisaccia EK. Nusinersen: A Novel Antisense Oligonucleotide for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG*. 2019;24(3):194-203. doi:10.5863/1551-6776-24.3.194
139. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2016;86(10):890-897. doi:10.1212/WNL.0000000000002445
140. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal

muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10063):3017-3026. doi:10.1016/S0140-6736(16)31408-8

141. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625-635. doi:10.1056/NEJMoa1710504
142. Fda. SPINRAZA (nusinersen) injection, for intrathecal use. Published online 2016.
143. Foust KD, Kaspar BK. Chapter 19 - Gene Transfer in Spinal Muscular Atrophy. In: Sumner CJ, Paushkin S, Ko C-PBT-SMA, eds. Academic Press; 2017:313-323. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803685-3.00019-7
144. Dayton RD, Wang DB, Klein RL. The advent of AAV9 expands applications for brain and spinal cord gene delivery. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(6):757-766. doi:10.1517/14712598.2012.681463
145. Pruss RM, Bordet T. Chapter 20 - Neuroprotection As a Therapeutic Approach for Spinal Muscular Atrophy. In: Sumner CJ, Paushkin S, Ko C-PBT-SMA, eds. Academic Press; 2017:325-339. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803685-3.00020-3
146. Zanetta C, Riboldi G, Nizzardo M, et al. Molecular, genetic and stem cell-mediated therapeutic strategies for spinal muscular atrophy (SMA). *J Cell Mol Med*. 2014;18(2):187-196. doi:10.1111/jcmm.12224
147. Faravelli I, Corti S. Addressing Cell Therapy for Spinal Muscular Atrophy. In: *Spinal Muscular Atrophy: Disease Mechanisms and Therapy*. ; 2017:357-367. doi:10.1016/B978-0-12-803685-3.00022-7
148. Rudnicki SA, Andrews JA, Duong T, et al. Reldesemtiv in Patients with Spinal Muscular Atrophy: a Phase 2 Hypothesis-Generating Study. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2021;18(2):1127-1136. doi:10.1007/s13311-020-01004-3
149. Long KK, O'Shea KM, Khairallah RJ, et al. Specific inhibition of myostatin activation is beneficial in mouse models of SMA therapy. *Hum Mol Genet*. 2019;28(7):1076-1089. doi:10.1093/hmg/ddy382
150. Creswell JW, Sözbilir M. *Karma Yöntem Araştırmalarına Giriş*. Pegem Akademi; 2017.
151. Pathak V, Jena B, Kalra S. Qualitative research. *Perspect Clin Res*. 2013;4(3).
152. Creswell JW. Qualitative, quantitative and mixed methods approaches. Published online 2014.

153. Sundler AJ, Lindberg E, Nilsson C, Palmér L. Qualitative thematic analysis based on descriptive phenomenology. *Nurs open*. 2019;6(3):733-739. doi:10.1002/nop2.275
154. Qian Y, McGraw S, Henne J, Jarecki J, Hobby K, Yeh W-S. Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: a qualitative study. *BMC Neurol*. 2015;15(1):217. doi:10.1186/s12883-015-0473-3
155. Pelentsov LJ, Laws TA, Esterman AJ. The supportive care needs of parents caring for a child with a rare disease: A scoping review. *Disabil Health J*. 2015;8(4):475-491. doi:https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2015.03.009
156. Iyer AA, Barzilay JR, Tabor HK. Patient and family social media use surrounding a novel treatment for a rare genetic disease: a qualitative interview study. *Genet Med*. 2020;22(11):1830-1837. doi:10.1038/s41436-020-0890-6
157. Barton KS, Wingerson A, Barzilay JR, Tabor HK. "Before Facebook and before social media…we did not know anybody else that had this": parent perspectives on internet and social media use during the pediatric clinical genetic testing process. *J Community Genet*. 2019;10(3):375-383. doi:10.1007/s12687-018-0400-6
158. Rupert DJ, Moultrie RR, Read JG, et al. Perceived healthcare provider reactions to patient and caregiver use of online health communities. *Patient Educ Couns*. 2014;96(3):320-326. doi:10.1016/j.pec.2014.05.015
159. Lawton S, Hickerton C, Archibald AD, McClaren BJ, Metcalfe SA. A mixed methods exploration of families' experiences of the diagnosis of childhood spinal muscular atrophy. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(5):575-580. doi:10.1038/ejhg.2014.147
160. Ho H, Tseng Y, Hsin Y, Chou F, Lin W. Living with illness and self-transcendence: The lived experience of patients with spinal muscular atrophy. *J Adv Nurs*. 2016;72(11):2695-2705.
161. Baron IS. Test review: Wechsler intelligence scale for children-(WISC-IV). *Child Neuropsychol*. 2005;11(5):471-475.
162. von Gontard A, Zerres K, Backes M, et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2002;12(2):130-136. doi:10.1016/s0960-8966(01)00274-7
163. Wan HWY, Carey KA, D'Silva A, et al. Health, wellbeing and lived experiences of adults with SMA: a scoping systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):70.

doi:10.1186/s13023-020-1339-3

164. Dunaway S, Montes J, McDermott M, et al. Physical therapy services received by individuals with spinal muscular atrophy (SMA). *J Pediatr Rehabil Med*. 2016;9:35-44. doi:10.3233/PRM-160360
165. Baltes MM. *The Many Faces of Dependency in Old Age*. Cambridge University Press; 1996.
166. Gignac MAM, Cott C, Badley EM. Adaptation to Chronic Illness and Disability and Its Relationship to Perceptions of Independence and Dependence. *Journals Gerontol Ser B*. 2000;55(6):P362-P372. doi:10.1093/geronb/55.6.P362
167. Bénony C, Bénony H. Precocity of the acquisition of language and type II spinal muscular atrophy in 3-4-year-old children: a study of 12 cases. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2005;9(2):71-76. doi:10.1016/j.ejpn.2005.02.001
168. Mazzella A, Curry M, Belter L, Cruz R, Jarecki J. "I have SMA, SMA doesn't have me": a qualitative snapshot into the challenges, successes, and quality of life of adolescents and young adults with SMA. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):96. doi:10.1186/s13023-021-01701-y
169. Kruitwagen-van Reenen ET, van der Pol L, Schröder C, et al. Social participation of adult patients with spinal muscular atrophy: Frequency, restrictions, satisfaction, and correlates. *Muscle Nerve*. 2018;58(6):805-811. doi:10.1002/mus.26201
170. Wan HWY, Carey KA, D'Silva A, Kasparian NA, Farrar MA. "Getting ready for the adult world": how adults with spinal muscular atrophy perceive and experience healthcare, transition and well-being. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):74. doi:10.1186/s13023-019-1052-2
171. Belter L, Cruz R, Jarecki J. Quality of life data for individuals affected by spinal muscular atrophy: a baseline dataset from the Cure SMA Community Update Survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):217. doi:10.1186/s13023-020-01498-2
172. Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:54. doi:10.1186/1477-7525-1-54
173. Pacione M, Siskind CE, Day JW, Tabor HK. Perspectives on Spinraza (Nusinersen) Treatment Study: Views of Individuals and Parents of Children Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6:119-131. doi:10.3233/JND-180330

174. McGraw S, Qian Y, Henne J, Jarecki J, Hobby K, Yeh W-S. A qualitative study of perceptions of meaningful change in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol*. 2017;17(1):68. doi:10.1186/s12883-017-0853-y
175. Osmanovic A, Ranxha G, Kumpe M, et al. Treatment expectations and patient-reported outcomes of nusinersen therapy in adult spinal muscular atrophy. *J Neurol*. 2020;267(8):2398-2407.
176. Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscul Disord*. 2017;27(5):428-438. doi:10.1016/j.nmd.2017.01.018
177. Gusset N, Stalens C, Stumpe E, et al. Understanding European patient expectations towards current therapeutic development in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2021;31(5):419-430. doi:https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.01.012
178. Trundell D, Skalicky A, Staunton H, et al. Development of the SMA independence scale–upper limb module (SMAIS–ULM): A novel scale for individuals with Type 2 and non-ambulant Type 3 SMA. *J Neurol Sci*. 2022;432:120059. doi:https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120059
179. Pagán-Rodríguez R. How do disabled individuals spend their leisure time? *Disabil Health J*. 2014;7(2):196-205. doi:https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2014.01.001
180. Stebbins R. The costs and benefits of hedonism: Some consequences of taking casual leisure seriously. *Leis Stud - LEIS STUD*. 2001;20:305-309. doi:10.1080/02614360110086561
181. Lee JH, Lee JH, Park SH. Leisure activity participation as predictor of quality of life in Korean Urban-dwelling elderly. *Occup Ther Int*. 2014;21(3):124-132.
182. ÇELİKBAŞ EÖZ. DIŞAVURUMCU SANAT TERAPİSİ. *Safran Kültür ve Tur Araştırmaları Derg*. 2019;2(1):20-37.
183. Sansone VA, Pirola A, Albamonte E, et al. Respiratory Needs in Patients with Type 1 Spinal Muscular Atrophy Treated with Nusinersen. *J Pediatr*. 2020;219:223-228.e4. doi:https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.12.047
184. Veerapandiyan A, Connolly AM, Finkel RS, et al. Spinal muscular atrophy care in the COVID-19 pandemic era. *Muscle Nerve*. 2020;62(1):46-49. doi:10.1002/mus.26903
185. Garg RK, Paliwal VK. Spectrum of neurological complications following COVID-19 vaccination. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*.

2022;43(1):3-40. doi:10.1007/s10072-021-05662-9

186. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1723-1732. doi:10.1056/NEJMoa1702752
187. De Wel B, Goosens V, Sobota A, et al. Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4. *J Neurol*. 2021;268(3):923-935. doi:10.1007/s00415-020-10223-9
188. Fainmesser Y, Drory VE, Ben-Shushan S, et al. Longer-term follow-up of nusinersen efficacy and safety in adult patients with spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neuromuscul Disord*. 2022;32(6):451-459. doi:https://doi.org/10.1016/j.nmd.2022.04.003
189. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve*. 2017;55(6):869-874. doi:10.1002/mus.25430
190. Pane M, Coratti G, Pera MC, et al. Nusinersen efficacy data for 24-month in type 2 and 3 spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9(3):404-409. doi:https://doi.org/10.1002/acn3.51514
191. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology*. 2019;92(21):e2492-e2506. doi:10.1212/WNL.0000000000007527
192. Montes J, McDermott MP, Martens WB, et al. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2010;74(10):833-838. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d3e308
193. Montes J, Dunaway Young S, Mazzone ES, et al. Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue in later-onset spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2019;60(4):409-414. doi:10.1002/mus.26633
194. Kumor K, Pierzchała K. [The problem of fatigue in neurological disorders]. *Wiad Lek*. 2006;59(9-10):685-691.
195. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet (London, England)*. 2004;363(9413):978-988. doi:10.1016/S0140-6736(04)15794-2
196. Lou J-S. Techniques in Assessing Fatigue in Neuromuscular Diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012;23:11-22, ix. doi:10.1016/j.pmr.2011.11.003
197. Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, Podwika B, Rao AK, De Vivo DC.

Perceived Fatigue in Spinal Muscular Atrophy: A Pilot Study. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(1):109-117. doi:10.3233/JND-180342

198. de Groot IJM, de Witte LP. Physical complaints in ageing persons with spinal muscular atrophy. *J Rehabil Med*. 2005;37 4:258-262.
199. Werlauff U, Højberg A, Firla-Holme R, Steffensen BF, Vissing J. Fatigue in patients with spinal muscular atrophy type II and congenital myopathies: evaluation of the fatigue severity scale. *Qual Life Res*. 2014;23(5):1479-1488. doi:10.1007/s11136-013-0565-8
200. Verstreken P, Ly C V, Venken KJT, Koh T-W, Zhou Y, Bellen HJ. Synaptic mitochondria are critical for mobilization of reserve pool vesicles at Drosophila neuromuscular junctions. *Neuron*. 2005;47(3):365-378. doi:10.1016/j.neuron.2005.06.018
201. Noto Y, Misawa S, Mori M, et al. Prominent fatigue in spinal muscular atrophy and spinal and bulbar muscular atrophy: Evidence of activity-dependent conduction block. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(9):1893-1898. doi:https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.12.053
202. Kizina K, Stolte B, Totzeck A, et al. Fatigue in adults with spinal muscular atrophy under treatment with nusinersen. *Sci Rep*. 2020;10(1):11069. doi:10.1038/s41598-020-68051-w
203. Khirani S, Amaddeo A, Fauroux B. Cough, sniff and maximal static pressure patterns in spinal muscular atrophy. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;271:103308. doi:https://doi.org/10.1016/j.resp.2019.103308
204. Fitzgerald DA, Doumit M, Abel F. Changing respiratory expectations with the new disease trajectory of nusinersen treated spinal muscular atrophy [SMA] type 1. *Paediatr Respir Rev*. 2018;28:11-17. doi:https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.07.002
205. Clare L. Awareness in people with severe dementia: Review and integration. *Aging Ment Health*. 2010;14(1):20-32. doi:10.1080/13607860903421029
206. Hui D, Mo L, Paiva CE. The Importance of Prognostication: Impact of Prognostic Predictions, Disclosures, Awareness, and Acceptance on Patient Outcomes. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22(2):12. doi:10.1007/s11864-020-00810-3
207. Knardahl S, Johannessen HA, Sterud T, et al. The contribution from psychological, social, and organizational work factors to risk of disability retirement: a systematic review with meta-analyses. *BMC Public Health*. 2017;17(1):176. doi:10.1186/s12889-017-4059-4

208. Ian Eggleton, Sue Robertson, Justine Ryan, Ralph Kober. The impact of employment on the quality of life of people with an intellectual disability. *J Vocat Rehabil*. 1999;13:95-107.
209. Jespersen LN, Michelsen SI, Tjørnhøj-Thomsen T, Svensson MK, Holstein BE, Due P. Living with a disability: a qualitative study of associations between social relations, social participation and quality of life. *Disabil Rehabil*. 2019;41(11):1275-1286. doi:10.1080/09638288.2018.1424949
210. Wurster CD, Koch JC, Cordts I, et al. Routine Cerebrospinal Fluid (CSF) Parameters in Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated With Nusinersen. *Front Neurol*. 2019;10:1179. doi:10.3389/fneur.2019.01179
211. Goedeker NL, Gibbons JL, Varadhachary AS, Connolly AM, Zaidman CM. Laboratory monitoring of nusinersen safety. *Muscle \& Nerve*. 2021;63(6):902-905. doi:https://doi.org/10.1002/mus.27217
212. Stolte B, Nonnemacher M, Kizina K, et al. Nusinersen treatment in adult patients with spinal muscular atrophy: a safety analysis of laboratory parameters. *J Neurol*. 2021;268(12):4667-4679. doi:10.1007/s00415-021-10569-8
213. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, et al. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 – A Prospective Observational Study. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6:453-465. doi:10.3233/JND-190416
214. Paley GL, Sheldon CA, Burrows EK, Chilutti MR, Liu GT, McCormack SE. Overweight and obesity in pediatric secondary pseudotumor cerebri syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(2):344-52.e1. doi:10.1016/j.ajo.2014.11.003
215. Falsaperla R, Wenzel A, Raudino G, Sframeli M, Gagliano C, Mazzeo A. Intrathecal administration of nusinersen in patients with SMA1: too little is known. *Neurol Case Rep 2019; 2*. 2019;1012.
216. Pinto VL, Tadi P, Adeyinka A. Increased intracranial pressure. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2021.
217. Anton R, Haas M, Arlett P, et al. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: European regulators' perspective. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(2):283-289. doi:10.1002/cpt.604
218. Focosi D, Tuccori M, Maggi F. Checkpoint inhibitors and progressive multifocal leukoencephalopathy: friends of foes? *Ann Transl Med*. 2019;7(Suppl 8):S298. doi:10.21037/atm.2019.11.07
219. Kleiter I, Schröder M, Lürding R, et al. Early changes on electroencephalography in

natalizumab-associated progressive multifocal leucoencephalopathy. *Mult Scler J*. 2010;16(6):749-753. doi:10.1177/1352458510367718

220. La Foresta S, Faraone C, Sframeli M, et al. Intrathecal administration of Nusinersen in type 1 SMA: successful psychological program in a single Italian center. *Neurol Sci*. 2018;39(11):1961-1964. doi:10.1007/s10072-018-3506-z

221. AlRuthia Y, Almuaythir GS, H Alrasheed H, et al. Proxy-Reported Quality of Life and Access to Nusinersen Among Patients with Spinal Muscular Atrophy in Saudi Arabia. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:729-739. doi:10.2147/PPA.S305849

222. Hiebeler M, Abicht A, Reilich P, Walter MC. Effect of Discontinuation of Nusinersen Treatment in Long-Standing SMA3. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(4):537-542. doi:10.3233/JND-210644

8. EKLER

Ek 1: Olgu Rapor Formu

Spinal musküler atrofi tip 2-3 (SMA) hastalarında Nusinersen tedavisinin klinik ve laboratuvar bulguları üzerine olan etkisi

Hastaya sorulacak sorular

1)Demografik sorular

İsminiz nedir? Kaç yaşındasınız? Mesleğiniz nedir? Medeni haliniz nedir?

İlgilendiğiniz hobiler nelerdir?

Anne babanız arasında akrabalık var mı?

Ailenizde erken yaşta ölüm, engelli yaşam ve tanı almış SMA hastası var mı?

Sigara alkol gibi zararlı alışkanlıklarınız var mı?

2)Hastalık süreci ile ilgili sorular

SMA hastalığının daha önce duymuş muydunuz?

Tanıyı ne zaman ve nerede aldınız

Hastalık hakkında bilgileri kimden veya nereden aldınız?

Herhangi bir ilaç tedavisi aldınız mı?

Bioterapi, hacamat, sülük, mezoterapi gibi tedavi yöntemleri denediniz mi?

Hastalığı ilk duyduğunuzda ne hissettiniz?

Hastalık sürecinde sizi en çok endişelendiren ne oldu?

Çocukluk, ergenlik ve yeni yetişkinlik zamanlarında gelişimsel süreçte neler hissettiniz?

Herhangi bir SMA grubuna dâhil misiniz? Size ne gibi etkileri oldu?

3)İlaç ile ilgili bilgiler

Nusinersen'i nereden ve ne zaman duydunuz?

İlaçtan beklentiniz nedir?

İlaç hakkında endişelendiğiniz ve korktuğunuz noktalar var mı?

İlk dozdan önce ve sonra neler hissettiniz

İlk fayda görmeye başladığınız tedavi dozu hangisi?

İlaç yaşam kaliteniz üzerine (mutluluk, canlı hissetme, hayattan zevk alabilme, yorgunluk vs) etki etti mi?

Herhangi bir yan etki oldu mu?

İyileşince olan hayalleriniz nelerdir?
Özgüven, heyecan, hafıza süreci üzerine bir etki oldu mu?

İkinci küre geçme konusunda ne düşünüyorsunuz? Faydasının daha fazla olacağı vs.?

Hasta yakını

SMA hastalığı daha önce ailenizde var mıydı?

İlk duyduğunuzda tepkiniz ne oldu?

Tanıyı nasıl aldınız?

Korkularınız?

Beklentileriniz

Gelişim sürecinde ne gibi değişiklikler fark ettiniz?

İlacı ne zaman duydunuz? Beklentiniz nedir?

İlk doz uygulamasından sonra fark ettiğiniz bir değişiklik oldu mu?

İlaçtan sonra ne gibi bir değişiklik oldu?

Smartnet& PNCR	SMA için Hammersmith Fonksiyonel Motor Ölçeği	07/03/

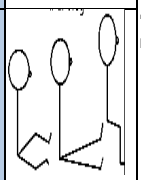
İsim | Doğum tarihi: | TARİH / VERSİYON

Değerlendirme tarihi: | Tamamlanması için geçen zaman | 22.06.2020/ VER 0.02

Spinal cerrahi tarihi: | Değerlendiren Kişi:

Lütfen bağımsız hareket düzeyinin mevcut olan en yükseğini yuvarlak içine alın LBC= Kontraktür ile sınırlanmış

Hiçbiri Yuvarlanır Yerde ayaklarını sürür sürünür/emekler Koltuk değnekleri/kasnak/yürüme desteği ile yürür KAFO's/AFO's ile yürür Bağ Yorum

Test	Talimat	2	1	0	L B C	S=	Yorumlar S=Skor
1 Duvar/sandalye oturma Duvar kenarında veya duvar üzerinde/zemin	*3'e kadarsayıncayakadarde stekiçinellerinizikullanm adanduvar/sandalyeüze rineoturabilirmisiniz? (Sırtınızdesteksiz/ayak+*	3'e kadar veya daha fazla sayıncaya kadar hiç el desteği olmadan oturabilir.	3'e kadar sayıncaya kadar dengeyi sağlamak için 1 el desteği gerekir.	Dengeyi sağlamak için iki el desteği gerekir. Oturamaz.			**Madde 1 Baskın spi postürü** Baskınbacak
2 Uzun oturma Bacaklar düz=dizler fleksiyona gelebilir, diz kapakları yukarı işaret eder, ayak	*3'e kadarsayıncayakadarze min/duvarüzerindedeste kiçinellerinizikullanmad anvebacaklarınızdüzola cakşekildeoturabilirmisi*	3'e kadar sayıncaya kadar zemin/duvar üzerinde bacaklar düz olacak şekilde el desteği olmadan oturabilir.	3'e kadar sayıncaya kadar zemin/duvar üzerinde bacaklar düz olacak şekilde 1 elden destek alarak oturabilir.	3'e kadar sayıncaya kadar iki eli kullanarak uzun oturabilir. veya bacaklar düz oturamama			"" Baskınspinalpostürüvebaca
3 Doğru dürüst oturmak için 1 el Kulak seviyesinin üzerinde el başa	*Boynunuzubükmedenbi relinizibaşınızagötürebili rmisiniz?*	Bir elini başına götürebilir. Baş ve gövde sabit kalır.	Sadece başını fleksiyona getirerek elini başına getirebilir	Baş ve gövde hareketlerini kullansa bile elini başına getiremez.			Sağ/sol
4 Doğru dürüst oturmak için 2 el Kulak seviyesinin üzerinde eller başa	*Boynunuzubükmeden her ikieliniziaynıandabaşını zakaldırabilirmisiniz?*	Kollar yanlardan ayrı olacak şekilde her iki elini başının üzerine yerleştirebilir. Baş ve gövde sabit kalır.	Ellerini başını üzerine yerleştirebilir fakat sadece başı fleksiyona getirerek veya yana eğilerek veya elleri yukarı	Her iki elini başının üzerine yerleştiremez.			
5 Supinden yan uzanmaya	*Her ikiyöndeyantarafınızayu varlanabilirmisiniz? Ellerinizikullanmamaya*	Supin pozisyondan her iki yönde Viyuvarlanma yapabilir.	V yuvarlanmayı sadece tek yönde yapabilir Sağ/Sol	Her iki yönde yarım yuvarlanma yapamaz.			OmuzlaryeredikGövdeveka
6 Sağ tarafının üzerinde	*Karnınızdansırtınıza her ikiyöndeyuvarlanabilirm isiniz?*	Serbest kollar sağa doğru olacak şekilde	İtip/çekmek için kolları kullanarak supin	Supin pozisyona dönemez.			
7 Sol tarafın üzerinde		Serbest kollar sola doğru olacak şekilde	İtip/çekmek için kolları kullanarak supin	Supin pozisyona dönemez.			
8 Sağ tarafın üzerinde supindenpron	*Her ikiyöndesırtınızdanönta rafınızayuvarlanabilirmi siniz?*	Serbest kollar sağ tarafta olacak şekilde prona döner.	Kollar üzerinde çekip/iterek prona döner.	Prona dönemez.			
9 Sol taraf üzerinde supindenprona		Serbest kollar solda olacak şekilde prona döner.	Kollar üzerinde çekip/iterek prona döner.	Prona dönemez.			
10 Oturmadan uzanmaya	*Kontrollübirşekildeotur mapozisyonundanuzan mapozisyonunageçebilir misiniz?*	Yan yatma veya kıyafetleri kullanma yoluyla kontrollü bir şekilde uzanabilir.	Öne doğru çırpınarak ve yanlara yuvarlanarak uzanabilir.	Yapamaz veya düşer.			
11 Ön kol üzerinde destek alır	*Önkolüzerindekendinizi destekleyebilirve 3'e kadarsayıncayakadarbu*	3'e kadar sayıncaya kadar kafa yukarıda dirsekler üzerinde	Pozisyon verildiğinde bu pozisyonu 3'e kadar sayıncaya kadar devam	Yapamaz.			
12 Kafasını pron pozisyondan kaldırır	*Kollarınızıyanlarınızdat utarakbaşınızyukarda 3'e kadarsayıncayakadarke*	Kollar yanlarda 3'e kadar sayıncaya kadar pron pozisyonda kafasını	Kollar ön pozisyonda 3'e kadar sayıncaya kadar kafasını kaldırır.	Yapamaz.			
13 Uzanan kollar üzerinde destek alır	*Düzkollarla 3'e kadarsayıncayakadarke ndiniziyukarıdestekleye*	3'e kadar sayıncaya kadar kafa yukarıda uzanmış kollar	Eğer yerleştirilirse 3'e kadar sayıncaya kadar uzanmış kollar üzerinde	Yapamaz.			
14 Uzanmadan oturmaya	*Karnınızayuvarlanmada nuzanırpozisyondanotu rmapozisyonunageçebili*	Yan uzanmayı kullanarak yapabilir	Pron pozisyona veya zemine doğru döner.	Yapamaz.			
15 Dört-nokta diz çökme	*Başınızyukarıdavebunu 3'e kadarsayıncayakadarde vamettirerekellerinizved*	Dört-nokta diz çökmeyi elde eder-3'e kadar sayıncaya kadar baş yukarı	Pozisyon verildiğinde bu pozisyonu 3'e kadar sayıncaya kadar devam ettirir.	Yapamaz.			

	Talimat	2	1	0	L B C	S=	Yorumlar S=Skor
	Önedoğruemekleyebilirmisiniz?	Öne doğru emekleyebilir- 2 veya daha fazla kez 4 noktanın hepsini hareket ettirir.	Dört noktanın hepsini sadece bir kez hareket ettirir.	Yapamaz.			
ılır	*3'e kadarsayıncayakadarkollarınızıkatlanmıştutarakayakparmaklarınızabakmakiçinbaşınızıkaldırabilirmi*	Supin pozisyonda baş orta-hatta kaldırılmalıdır. Çene göğüse doğru hareket eder. 3'e kadar sayıncaya kadar devam	Baş kaldırılır fakat yan fleksiyon aracılığıyla veya boyun fleksiyonu olmadan 3'e kadar	Yapamaz.			
ta	*3'e kadarsayıncayakadarbirelinizidestekiçinkullanarakayaktakalabilirmisiniz?*	3'e kadar sayıncaya kadar bir eli kullanarak ayakta kalabilir.	3'e kadar sayıncaya kadar minimal gövde desteği ile (kalça değil) ayakta kalabilir.	El desteği ile ayakta durabilir fakat 3'e kadar sayıncaya kadar ek olarak diz/kalça desteğine gereksinimi vardır			
kta	*3'e kadarsayıncayakadarherhangibir şeyitutmayaçalışmadanayaktadurabilirmisiniz?*	3'e kadar sayım süresinden daha uzun süre bağımsız olarak ayakta durabilir.	3'e kadar sayıncaya kadar bağımsız olarak ayakta durabilir.	Sadece bir an için ayakta durur (3'e kadar sayma süresindendaha kısa) veya yapamaz			
	Herhangibiryardımkullanmadanyürüyebilirmisiniz? Bana gösterin	Yardımsız olarak 4 adımdan fazla adım atabilir.	Yardımsız olarak 2-4 adım atabilir.	Yapamaz.			
		2'lerin sayısı	**1'lerin sayısı**	**0'ların sayısı**	**TOPLAM=/40**		

SMA için uzatılmış Hammersmith Fonksiyonel Motor Ölçeği (HFMSE) eklenti modülü							
	Talimat	2	1	0	L B C	S	Y
ıda ıu	*Sağdizinizigöğsünüzegetirebilir misiniz?*	Tam kalça fleksiyonu sağlandı.	Sağ kalça ve diz fleksiyonunu başlatır (mevcut hareket açıklığının %10'undan fazla).	Yapamaz.			
ıda ıu	*Sol dizinizigöğsünüzegetirebilirmisiniz?*	Tam kalça fleksiyonu sağlandı.	Sol kalça ve diz fleksiyonunu başlatır (hareket açıklığının %10'undan fazla).	Yapamaz.			
ım	*Kollarınızıkullanmadanayakları nızyerdedüzolacakşekilde sol bacağınızıyukarıgetirebilirve 10'a kadarsayıncayakadarbuşekildek alabilirmisiniz?*	Geçiş için kollar kullanılır, 10'a kadar sayıncaya kadar yarım diz çömelme pozisyonunda kollar serbest halde durur.	10'a kadar sayıncaya kadar yarım diz çökme pozisyonunda kol desteği ile durur.	Yapamaz.			
ım	*Kollarınızıkullanmadanayakları nızyerdedüzolacakşekildesağba cağınızıyukarıgetirebilirve 10'a kadarsayıncayakadarbuşekildek alabilirmisiniz?*	Geçiş için kollar kullanılır, 10'a kadar sayıncaya kadar yarım diz çömelme pozisyonunda kollar serbest halde durur.	10'a kadar sayıncaya kadar yarım diz çökme pozisyonunda kol desteği ile durur.	Yapamaz.			
nde	*Ellerinizikullanmadan sol bacağınızlabaşlayarakbupozisyo ndanayağakalkabilirmisiniz? Gösterimeihtiyaçduyabilir*	Kollar serbestken yapabilir.	Her iki dizini değişimli olarak dinlendirebilir (kol desteği ile veya kol desteksiz).	Yapamaz.			
nde	*Ellerinizkullanmadansağbacağı nızlabaşlayarakbupozisyondana yağakalkabilirmisiniz? Gösterimeihtiyaçduyabilir*	Kollar serbestken yapabilir.	Her iki dizini değişimli olarak dinlendirebilir (kol desteği ile veya kol desteksiz).	Yapamaz.			
ktan	*Kontrollübirşekildeyereoturabilir misiniz? Kollarınızıkullanmamayaçalışın*	Kollar serbest olarak ve çökmeden oturabilir.	Yere oturur fakat koları ve değnekleri kullanır.	Yapamaz.			
	Çömelebilirmisiniz? Çokalçakbirkoltuğaoturacakmış sınızgibigörünün	Kollar serbest olarak çömelir (kalça ve diz fleksiyonu en az 90 derece)	Çömelmeyi başlatır (%10'dan fazla), kol desteğini kullanır.	Başlatamaz.			
	Her ikiayağınızlamümkünolduğunca uzağabuçizgidendiğerçizgiyekad arzıplayabilirmisiniz?	En az 12" zıplar, her iki ayak aynı anda	2-11" arasında zıplar, her iki ayak aynı anda	Her iki ayak aynı anda zıplamayı başlatamaz.			
	Merdivenlerdençıkabilirmisiniz? Bir korkulukkullanabilirsiniz	Ayağını değiştirerek korkulukla 4 basamak çıkar.	2-4 basamak çıkar, 1 korkuluk, herhangi bir patern	1 korkulukla 2 basamak çıkamaz.			
	Basamaklardanaşağıyürüyebilir misiniz? Bir korkulukkullanabilirsiniz	Ayağını değiştirerek korkulukla 4 basamak aşağı iner.	2-4 basamak aşağı iner, 1 korkuluk, herhangi bir patern	Bir korkulukla 2 basamak inemez.			
	Merdivenlerdençıkabilirmisiniz? Bu seferkorkulukkullanmamayaçalı	Kollar serbest, ayakları değiştirerek 4 basamak çıkar.	Kollar serbest, herhangi bir paternde 2-4 basamak çıkar.	Kollar serbestken 2 basamak çıkamaz.			
dan	*Basamaklardanaşağıyürüyebilir misiniz? Bu seferkorkulukkullanmamayaçalı şın*	Kollar serbest, ayağı değiştirerek 4 basamak iner.	Kollar serbest, herhangi bir paternde 2-4 basamak iner.	Kollar serbestken 2 basamak inemez.			
		2'lerin sayısı	**1'lerin sayısı**	**0'ların sayısı**			**TOPLAM**

RULM (REVİSED UPPER LİMB MODULE, REVİZE ÜST KOL MODÜLÜ

RULM, Tip2-3 SMA hastalarında üst ekstremite fonksiyonlarını araştırmak için kullanılan bir ölçektir.

• Ölçeğin 19 puanlanabilir öğesi vardır

• Her madde 0 ile 2 arasında puanlanır (0 = Başarısız 1 = Değiştirilebilir 2 = Mümkün, zorluk yok)

• Maksimum puan 37'dir - Bir madde bir yapabilir/yapamaz skorunda puanlanır

• Hastalar her iki üst ekstremitede de puanlanır • RULM, SMA'lı çocuklar ve yetişkinler için geçerlidir

TARİH / VERSİYON

22. 06.2020 / VER 0.03

Açıklama	0 (en düşük puan)	2(en yüksek puan)
Ellerinizi kucaktan masaya getirin	1 el masaya getirilemiyor	2 eli tamamen masaya getirir, Birlikte ya da her seferinde 1
Durmadan veya kâğıttan kalem kaldırmadan arabayı bitiş çizgisine getiren yolu tamamlayın	Elinde kalem tutamaz veya bir işaret yapamaz	Yolu durmadan veya kalemden kâğıt kaldırarak tamamlayabilir
Paraları / jetonları topla	1 jeton / jeton alınamıyor	2 jeton / jeton alabilir ve tutabilir
Madeni para / jetonu bardağa yerleştirin • Masada: yatay • Omuz yüksekliğinde: dikey	Bozuk para / jeton getirilemiyor	Omuz seviyesine yerleştirilmiş bardağa bozuk para / jeton getirebilir
• Yana ulaşın ve bozuk paraya / jetona dokunun • Elinizi omuz yüksekliğine ve üstüne getirin	El omuz yüksekliğine getirilemez	Elinizi omuz yüksekliğinin üzerine, dirseği en azından göz hizasına getirir.
1 elinizle ışık açma butonunu açın	1 el ile ışık açılamıyor	Işığı parmaklarınızla ve / veya 1 elinizin başparmağı ile kalıcı olarak açabilir
Kağıdı yırtın	2'ye katlanmış kâğıt parçası yırtılamaz	Katlanmış kenardan başlayarak 4 'e katlanmış kâğıt sayfasını yırtar
Ziploc® kabını açın	Açılamıyor	Kapları masaya veya gövdeye karşı tamamen açabilme - maksimum 1 nokta
200 g ile bardağı ağza kaldırın	Fincan ağzına alınamıyor	1 el ile ağzına 200 g bardak
Ağırlığı kaldırın ve yatay daireler arasında kaymadan 1 daireden diğerine getirin	Yapamıyor	200 g ağırlık kaldırma

Ağırlığı kaldırın ve yatay daireler arasında kaymadan 1 daireden diğerine getirin.	Yapamıyor	500 g ağırlık kaldırma
Ağırlığı kaldırın ve çapraz daireler arasında kaymadan çapraz olarak 1 daireden diğerine getirin.	Yapamıyor	200 g ağırlık kaldırma
Turdan masaya veya göz seviyesine 500 g kum ağırlığı getirin	2 el kullanarak masaya ağırlık getirilemiyor	2 el kullanarak göz hizasına ağırlık verir
Her iki kolu da başınızın üzerine getirin - Omuz abdüksiyonu	Yapamıyor	Her iki kolu aynı anda kaçırır, dirsekler başın üstüne değene kadar tam bir daire içinde uzarlar
Omuz yüksekliğinin üzerine 500 g ağırlık getirin - Omuz abdüksiyonu	Dengeleme ile bile 500 g ağırlık kaldırılamıyor	500 g ağırlığı dengelemeden kaldırabilir
1 kg ağırlığın omuz yüksekliğinin üzerine getirilmesi - Omuz abdüksiyonu	Telafi ile bile 1 kg ağırlık kaldırılamıyor	1 kg ağırlığı dengelemeden kaldırabilir
Elinizi omuz yüksekliğinin üzerine getirin - Omuz fleksiyonu	Yapamıyor	Dengeleme olmadan yapabiliyor
Omuz yüksekliğinin üzerine 500 g ağırlık getirin - Omuz Fleksiyonu	Dengeleme ile bile 500 g ağırlık kaldırılamıyor	500 g ağırlığı dengelemeden kaldırabilir
1 kg ağırlığı omuz yüksekliğinin üzerine getirin— Omuz fleksiyonu	Telafi ile bile 1 kg ağırlık kaldırılamıyor	1 kg ağırlığı dengelemeden kaldırabilir

TARİH / VERSİYON
22.06.2020/ VER 0.04

6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ (6 MİNUTE WALKİNG TEST, 6MWT)

SMA Tip 2 ve Tip 3 olan ayaktan hastalarda fonksiyonel egzersiz yeteneğinin objektif bir değerlendirmesi için kullanılır.

- Test mesafeye dayanır
- Birey 6 dakikada mümkün olduğunca yürür
- Test, 25 metrelik doğrusal bir rota üzerinde gerçekleştirilir. Hastanın katettiği mesafe kaydedilir.



TARİH /VERSİYON
22.06.2020 /ver 0.05

SPINRAZA (NUSINERSEN) 12 MG/5 ML İNTRATEKAL UYGULAMA BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

İntratekal İlaç Uygulaması Hakkında Genel Bilgi:

İntratekal İlaç Uygulama İşlemi; Bel bölgesinden, omurgalar arasından beyin-omurilik sıvısı alınarak, onun yerine ilaç verilmesi şeklindedir**.**

Uygulamadan önce 5 ml beyin-omurilik sıvısı alınır.

Spinraza (Nusinersen) uygulanacak deri bölgesinde enfeksiyon ya da inflamasyon varsa uygulanmaz.

Spinraza (Nusinersen) her doz uygulanmasından önce :

Trombosit Sayımı, Protrombin Zamanı, Aktive ParsiyelTromboplastin Zamanı ve Kantitatif Spot İdrar Protein Testi yapılır.

İntratekal İlaç Uygulama İşleminin Riskleri ve Yan Etkileri:

1. Uygulama İle İlgili Olanlar: İlaç uygulaması sırasında uygulama bölgesinde kızarıklık, şişlik, iltihaplanma veya sıvı sızıntısı olabilir. Bölgesel tahrişe bağlı cilt hasarı ve yaralar oluşabilir. Bazı ilaçlarda aşırı ağrı oluşabilir. Kafa içi basınç değişikliklerine bağlı bulantı, kusma, başağrısı, sara nöbeti geçirme ve nadiren koma veya ölüm hali görülebilir. Hastanın ağrısının azaltılması ve sakinleştirilmesi için verilecek olan ilaçlar allerji ve nadiren solunum durmasına sebep olabilir.

2.İlaçSPINRAZA (NUSINERSEN) İle İlgili Riskler Ve Yan Etkiler:

a) Trombositopeni ve Kan Pıhtılaşma Anormallikleri :

Spinraza verilen hastaların %16'sında ilaç verilmeden önce trombosit sayıları normal değerlerde ya da yüksek değerlerde olsa da akut ciddi trombositopeniyi içeren kan pıhtılaşma anormallikleri görülmüştür.

Spinraza ile tedavi edilen 2 hastadan birinde trombosit sayısı 50.000'in altına düşmüş bir diğerinde ise 10.000'e kadar düşmüştür.

Spinraza uygulanan hastalarda trombositopeni ve pıhtılaşma anormallikleri dolayısıyla ciddi kanama komplikasyonları olabilir.

b) Böbrek Hasarı:

Spinraza böbrekten atılır.

Spinraza uygulamasından sonra ölümcül glomerulonefriti içeren böbrek hasarı görülebilir.

Spinraza uygulaması yapılan hastaların %58'inde artmış idrar proteini bulunmuştur.

c) Spinraza uygulamasından sonra hastaların en az %20'sinde görülen yan etkiler:

Ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, bel ağrısı

d) Spinraza uygulamasından sonra daha az görülen diğer yan etkiler:

Burun kanaması, mevsimsel allerji, enfeksiyon ve düşmedir.

3. SPİNRAZA uygulamasının SpinalMuskulerAtrofi dışında eşlik eden hastalıklarda ya da komorbid durumlarda kullanımı, ilaç etkileşimi, hamilelik durumunda kullanımı ya da fetüse etkisi teratojenite durumu ile ilgili yeterli veri ya da bilgi yoktur.

İLK UYGULAMADA YA DA TAKİP EDEN UYGULAMALARDA BEKLENEN YA DA BEKLENMEDİK HERHANGİ BİR YAN ETKİ YA DA KOMPLİKASYON ÇIKMASI DURUMUNDA SPINRAZA (NUSINERSEN) 12 MG/5ML UYGULAMASINA SON VERİLİR.

SPINRAZA (NUSINERSEN) 12 MG/5 ML UYGULAMA DEVAM DOZU HASTANIN

KLİNİK NÖROLOJİK MUAYENE BULGULARINA VE HAMMERSMITH FONKSİYONEL MOTOR SKALA TAKİPLERİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLEREK VERİLİR.

HASTA ONAMI:

Yukarıdaki anlatılan bilgileri okudum, bilgilendirildim. Yapılacak olan müdahalenin amacı, riskleri, komplikasyonları açısından bilgi sahibi oldum .

Ek açıklamaya gerek duymadan, hiçbir baskı altında kalmadan ve bilinçli olarak bu formu imzalıyorum.

Hastanın Adı-Soyadı:

İmzası: Tarih:

Hastanın vasisi/yakının Adı Soyadı:

İmzası: Tarih:

Doktor Adı Soyadı İmza Kaşe Tarih:

Doktor Adı Soyadı İmza Kaşe Tarih:

Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı: Spinal musküler atrofi tip 2-3 (SMA) hastalarında Nusinersen tedavisininklinik ve laboratuvar bulguları üzerine olan etkisi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Figen Güney

Yardımcı araştırmacıların adları: Asistan Dr. Şeyma Ataman

Doç.Dr.Süleyman Barbaros Yalçın

Doç. Dr.Mehmet Uyar

Dr. Öğretim üyesi Densel Araç

Fizyoterapist Mustafa Şişman

Hekimin Açıklaması

"Spinal musküler atrofi tip 2-3 (SMA) hastalarında Nusinersen tedavisinin klinik ve laboratuvar bulguları üzerine olan etkisi " isimli çalışmada yer almak üzere davet edilmektesiniz.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz bu formu imzalayınız.

Bebek ölümlerinin en sık sebeplerinden biri olan Spinal Müsküler Atrofi adlı kas hastalığı genetik geçişli bir hastalık olup toplumda 10.000 de bir sıklıkta görülmektedir. Spinal kanaldaki alfa motor nöron denilen sinirlerin harabiyeti ile giden bir hastalıktır. Klinik olarak 3 farklı tipte ortaya çıkmaktadır. Bu 3 tipin de ortak özelliği yaygın kas güçsüzlüğü ve tonusda azalmadır. Solunum kaslarından diyafram korunurken solunumu destekleyen destek kasları tutulduğu için solunum zaafiyeti de görülür.

Kesin bir tedavisi henüz mevcut değildir. Nusinersen adlı ilaç 1 Şubat 2019 tarihinden itibaren endikasyon dışı tedavi olarak T.C Sağlık Bakanlığımızın talimatları doğrultusunda ülkemizde kullanılmaya başlanmıştır. Fakültemiz Nöroloji Bölümünde de bu tedavi yöntemi T.C Sağlık Bakanlığımızın Fakültemiz Nöroloji Bölümünü görevlendirmesi sonucu uygulanmaya başlanmıştır.

T.C. Sağlık Bakanlığının 1 Şubat 2019 tarihli tebliği ile Nusinersen tedavisi almak için başvuran SMA tip 2 ve tip 3 hastalarında Nusinersen tedavisi öncesi ve sonrası edindiğimiz klinik tecrübeleri kayıt altına almak, tanı almış olan hastaların tanı alana kadar yaşamış olduğu zorlukları psikososyal yönden incelemek, daha önce almış olduğu diğer tedavilerin kayıt altına almak ve bu tedavilerin hastalığın ilerleme sürecine olan etkisi, Nusinersen adlı

ilacı öğrenme ve bu tedavinin uygulanmasını kabul eden hastalarda ilaç sonrası dönemde nusinersenin meydana getirdiği etki profilinin gözlemlenmesi, yapılan testler ile Nusinersen'in motor fonksiyonlara etkisi ve yan etki profilinin gözlemlenmesi amaçlanmaktadır.

Bu araştırmada, elde edilen tüm verileri detaylı olarak incelenecek olup, SMA hastalarına tanı koymada yaşanılan zorluklar hastaların bu süre zarfında yaşamış oldukları psikososyal baskı ve bu sürecin hastalığa olan etkisi, SMA hastalığı hakkında toplumun, hastaların ve doktorların bilgisi, hastalıkla ilgili olarak yaşanılan korku ankisyete vb duyguların incelenmesi, daha önce yapılan tedavilerin hastalarda oluşturduğu olumlu veya olumsuz etkileri, nusinersen tedavisi ile varsa daha önce almış oldukları ilaç tedavisinin karşılaştırılması, Nusinerseni 4 doz olarak alacak olan hastaların kaçıncı dozunda psikolojik ve motor iyileşmenin gerçekleştiğinin belirlenmesi, nusinersen tedavisi ile meydana gelen olumlu ve olumsuz etkilerin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Çalışma sonunda, toplum genelinde sıkça görülen SMA hastalığına olan bilincin artırılması, bu sayede tanı almanın kolaylaşması, SMA hastalığına katkısı veya zararı olan yaklaşımların belirlenerek tedavi yönetiminin yeniden planlanması, endikasyon dışı uygulanan nusinersen tedavisi ile elde edilen verilerin toplanarak, yurt dışı verileri yerine, kendi hasta profilimiz üzerinde yeni verilerin elde edilmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmamıza yaklaşık 15 hasta katılacak olup, hastalar kliniğimizde nusinersen tedavisi almak isteyen gönüllü hastalardan oluşacaktır.

Çalışma tasarımı şu şekildedir:

Niteliksel bir çalışma yapılması planlanmaktadır. Hastalar psikososyal yönden analiz edilmekle birlikte, Nusinersen tedavisi öncesi bakanlık tarafından zorunlu olarak yapılması önerilenHammersmith Fonksiyonel Motor testi yanısıra uygun hastalarda Revize edilmiş üst ekstremite modülü (Rulm) testi ve 6 dakika yürüyüş testi olarak adlandırılan diğer motor testler yapılacaktır. Yan etki değerlendirilmesi için bakanlık tarafından zorunlu yapılması tavsiye edilen biyokimya takibi, idrar analizi ile böbrek fonksiyonları değerlendirilirken kan anormalliklerinin takibi için INR ve hemogram takibi yapılacak, enfeksiyon gelişip gelişmediğinin belirlenmesi için de akciğer grafisi ve CRP takibi yapılacaktır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, Dr. Şeyma Ataman tarafından muayene edilecek ve bilgileriniz kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Bu çalışmaya katılımınız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecek ve size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak, araştırma sonuçlarınınyayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizlenecektir.

Çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerince gereği halinde incelenebilecek ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzaladığınızda siz veya kanuni temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.

Bu çalışmaya katılımınız halinde sizin için hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında bu durum hakkında Dr. Şeyma Ataman, tarafından bilgilendirileceksiniz.
Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır vereddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Araştırmaya katılımınızın devam etmesini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya kanuni temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

Hastanın Beyanı

Sayın Dr. Şeyma Ataman tarafından Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı.
Eğer bu araştırmaya katılırsam gerekli hallerde tıbbi kayıtlarının inceleneceğini biliyorum ve hekim ile aramda kalması gereken bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.
Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda*;* 24 saat boyunca Dr. Şeyma Ataman'ı 05530945897 no'lu numaradan arayabileceğimi biliyorum. Ayrıca Dr. Şeyma Ataman'a drseymakocak@hotmail.com mail adresinden ulaşabilirim.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim

tarafından yapıldı. Araştırmaya katılmamda gönüllü olduğumu, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan çekilebileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllü	***Gönüllü ile görüşen hekim***
Adı, soyadı:	Adı soyadı, unvanı:
İmza:	İmza:

Görüşme tanığı Adı, soyadı: İmza: