



Spinal Musküler Atrofi Hastalarında Nusinersen Doz Öncesi İdrar Protein/Osmolarite Oranının Retrospektif Değerlendirilmesi: Çok Merkezli Pilot Çalışma



Hüseyin Bahadır Şenol¹, Gizem Yıldız², Ezgi Çağlar³, Mustafa Kömür³, Gizem Doğan⁴, Gamze Sarıkaya Uzan⁴, Ayşe İpek Polat¹, Adem Aydın¹, Ayşe Semra Hız¹, Alper Soylu⁵, Uluç Yiş¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

² Denizli Devlet Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Denizli

³ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Mersin

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

⁵ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, İzmir

Giriş

- Spinal musküler atrofi (SMA)' de hastalık modifiye edici tedaviler, motor nöronlardaki SMN protein seviyelerini arttırmayı hedefler.
- İntratekal olarak uygulanan bir antisens oligonükleotid olan Nusinersen, Aralık 2016'da SMA'lı hastalar için FDA onayı alan ilk hastalık modifiye edici tedavi olmuştur (1).
- Her nusinersen intratekal enjeksiyonundan önce spot idrar protein testi yapılması önerilmektedir (2).

Giriş

- Ancak tedavi öncesi güvenli spot idrar protein değeri bilinmemektedir, takipte İP/Kr, spot idrar proteininden daha güvenilir bir testtir (3).
- Ayrıca bu hasta grubunda azalmış kas kitlesine bağlı olarak idrar kreatinin düzeyi düşük olduğundan, idrar protein/kreatinin oranı (İP/Kr) sıklıkla patolojik bulunmakta ve tedavi öncesinde belirsizlik yaratmaktadır.

Amaç

- Bu çalışmada, düşük kas kitlesine sahip hastalarda kullanılan idrar protein/osmolarite oranının (İP/Osm) işlevselliğini değerlendirmek ve idrarda kreatinin atılımı ile biyokimyasal parametrelerin tedavi yanıtındaki rolünü belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

- Eylül 2023-Şubat 2025 yıllarında üç merkezdeki Çocuk Nörolojisi Polikliniğinde SMA tanısı ile Nusinersen tedavisi alan olgular retrospektif olarak tarandı.



Gereç ve yöntem / Referans Değerler

1. Proteinüri tanımı: 6 ay-24 ay için idrar protein/kreatinin (İP/Kr) <0.5 mg/mg normal. Daha büyük çocuklarda İP/Kr <0.2 mg/mg normal (4).
2. İdrar Protein/Osmolarite : $<0,033$ mg/dL/mosm/kg (Normal), $>1,75$ mg/dL/mosm/kg (Nefrotik düzeyde proteinüri) (5).

Gereç ve Yöntem/İstatiksel Değerlendirme

- Her hasta grubu (Tip 1 - Tip 2 – Tip 3) kendi içerisinde değerlendirildi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı
- Tüm gruplar dahil edilerek İKr/Osm ile HMSFE Skorları arasında Spearman testi ile korelasyon değerlendirildi
- Ayrıca tüm gruplarda doz öncesi değerlendirmede İP/Kr oranı ile İP/Osm işlevselliği karşılaştırıldı

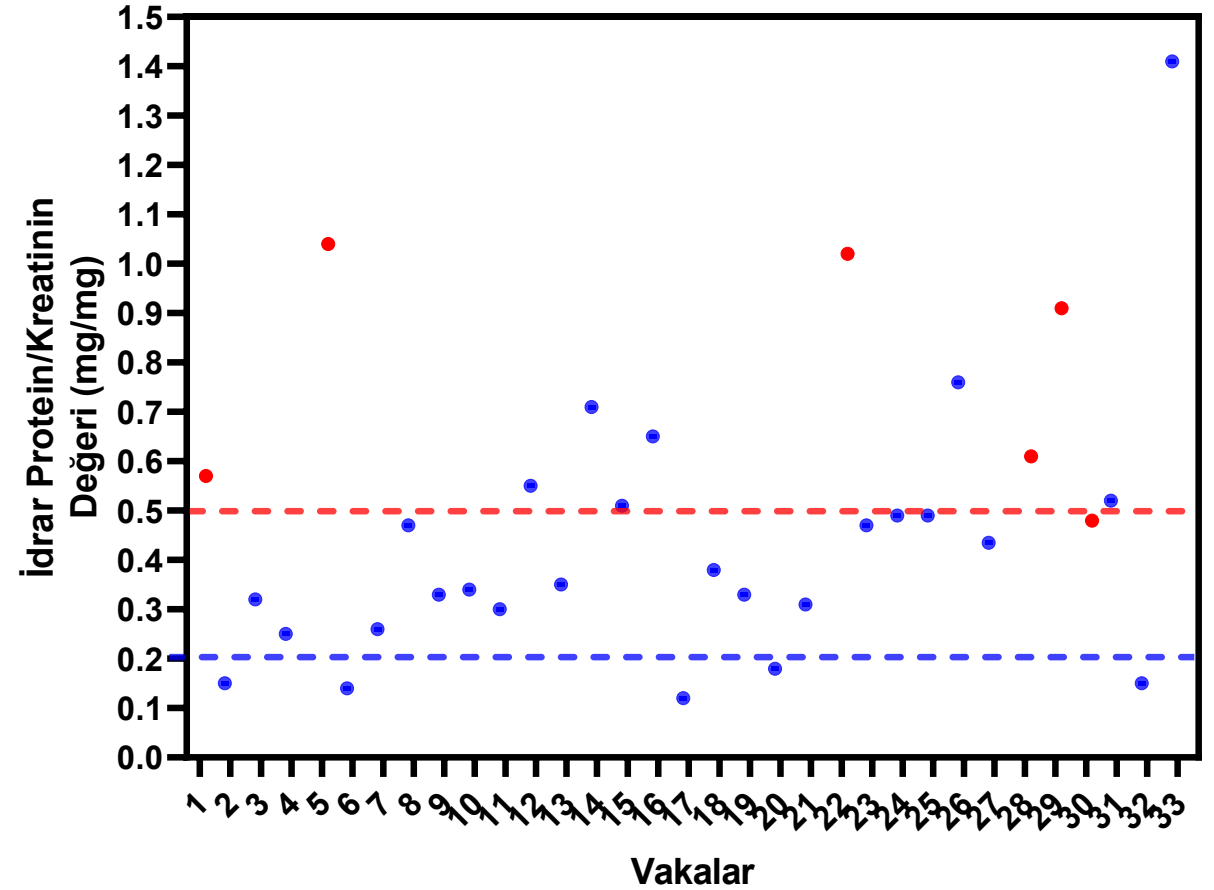
Bulgular

- Toplamda 33 hasta çalışmaya dahil edildi.
- Medyan yaş; 97 ay (2-187 ay; 29,138) iken 19 hasta (%57,6) kızdı.
- Doz sayısı; medyan değeri 14 (6,16) olarak saptandı

Değerler, Medyan (Aralık; 25-75 persantil) olarak verilmiştir.

Bulgular

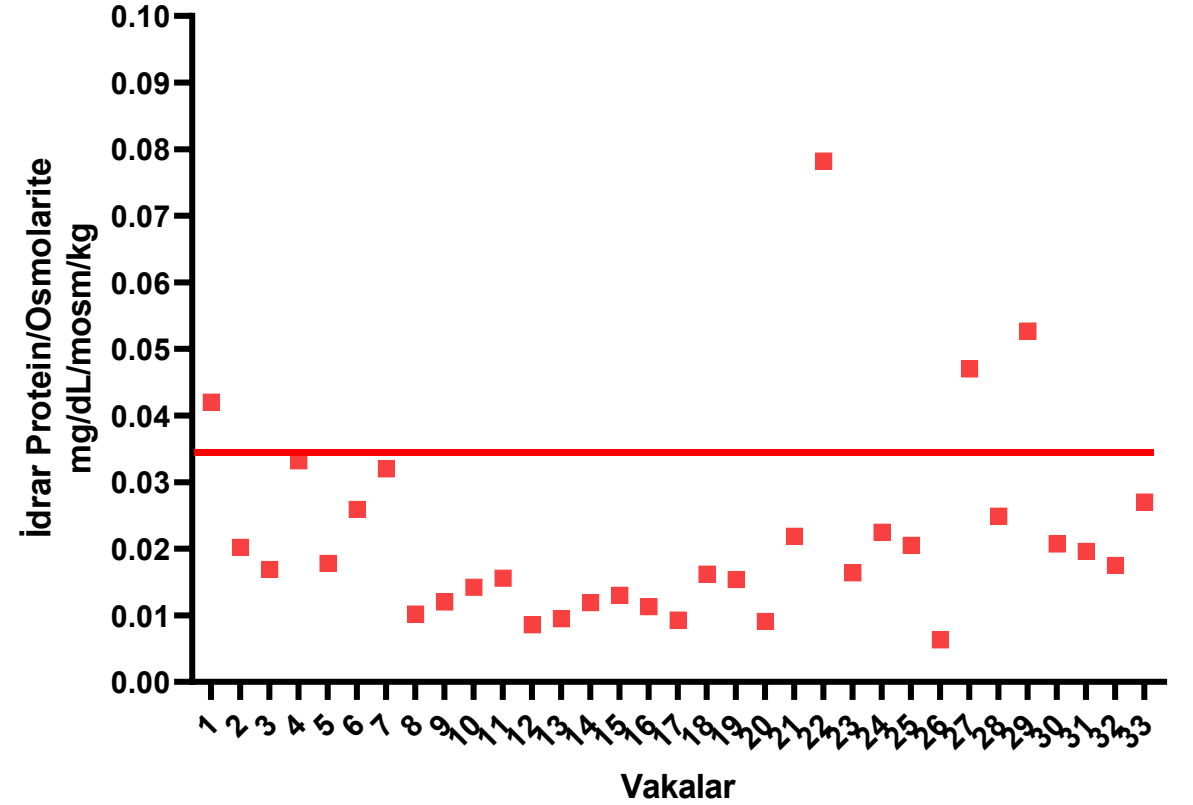
- Hastaların %79'unda(n=26) İP/Kr değeri yaşına uygun referans aralığının üzerindeydi.
- Vakaların 6'sı 24 ayın altında, 27'si ise daha ileri yaş grubunda bulunmaktaydı



Kırmızı renkle işaretlenen vakalar 24 ay altı olup, normal sınırları <0,5 mg/mg'dir. Mavi renkle gösterilenler ise daha büyük yaş grubuna ait olup, normal değerleri <0,2 mg/mg'dir.

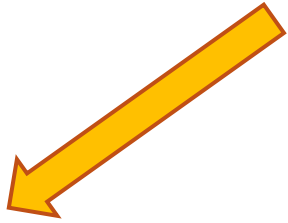
Bulgular

- İP/Osm, dört hastada (%12) artmış düzeyde protein atılımı ile uyumlu bulundu



Bulgular

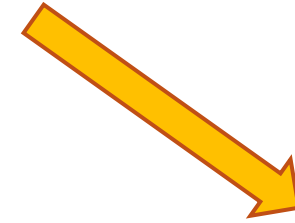
33 hasta



SMA Tip 1
n=11



SMA Tip 2
n=15



SMA Tip 3
n=7

Bulgular / SMA Tip 1

SMA Tip 1 (n=11)	
Yaş (Ay)	28 (5-100)
Önceki Nusinersen Doz Sayısı	10 (0-23)
HMSFE Skoru	30 (14-64)
İdrar Protein/Kreatinin (mg/mg)	0.49 (0.15-1.41)
İdrar Protein/Osmolarite (mg/dL/mosm/kg)	0.02 (0.006-0.052)
İdrar Kreatinin/Osmolarite (mg/dL/mosm/kg)	0.041(0.008-0.120)

Bulgular /SMA Tip 2

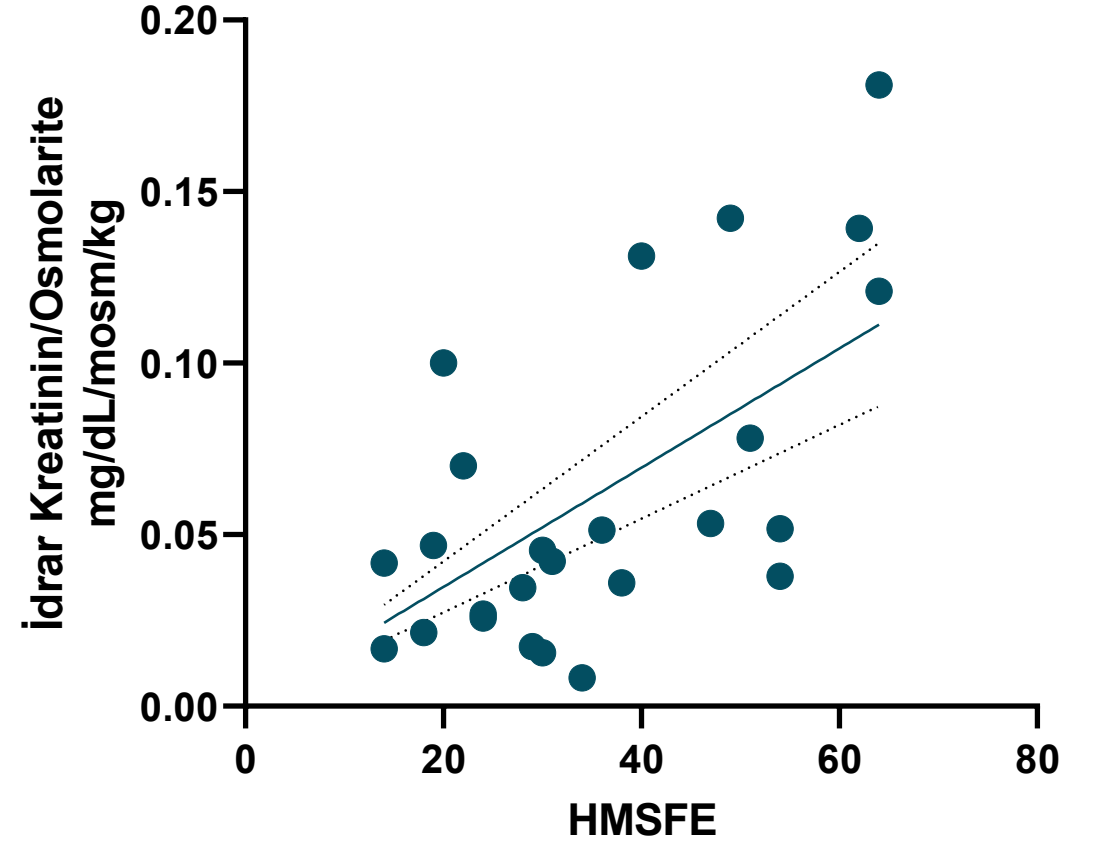
SMA Tip 2 (n=15)	
Yaş (Ay)	130.5 (26-187)
Önceki Nusinersen Doz Sayısı	15 (0-18)
HMSFE Skoru	29.5 (14-54)
İdrar Protein/Kreatinin (mg/mg)	0.35 (0.12-1.02)
İdrar Protein/Osmolarite (mg/dL/mosm/kg)	0.012 (0.008-0.078)
İdrar Kreatinin/Osmolarite (mg/dL/mosm/kg)	0.042 (0.01-0.07)

Bulgular /SMA Tip 3

SMA Tip 3 (n=7)	
Yaş (Ay)	146 (136-176)
Önceki Nusinersen Doz Sayısı	15 (1-16)
HMSFE Skoru	49 (40-64)
İdrar Protein/Kreatinin (mg/mg)	0.26 (0.14-1.04)
İdrar Protein/Osmolarite (mg/dL/mosm/kg)	0.025 (0.016-0.042)
İdrar Kreatinin/Osmolarite (mg/dL/mosm/kg)	0.131 (0.017-0.181)

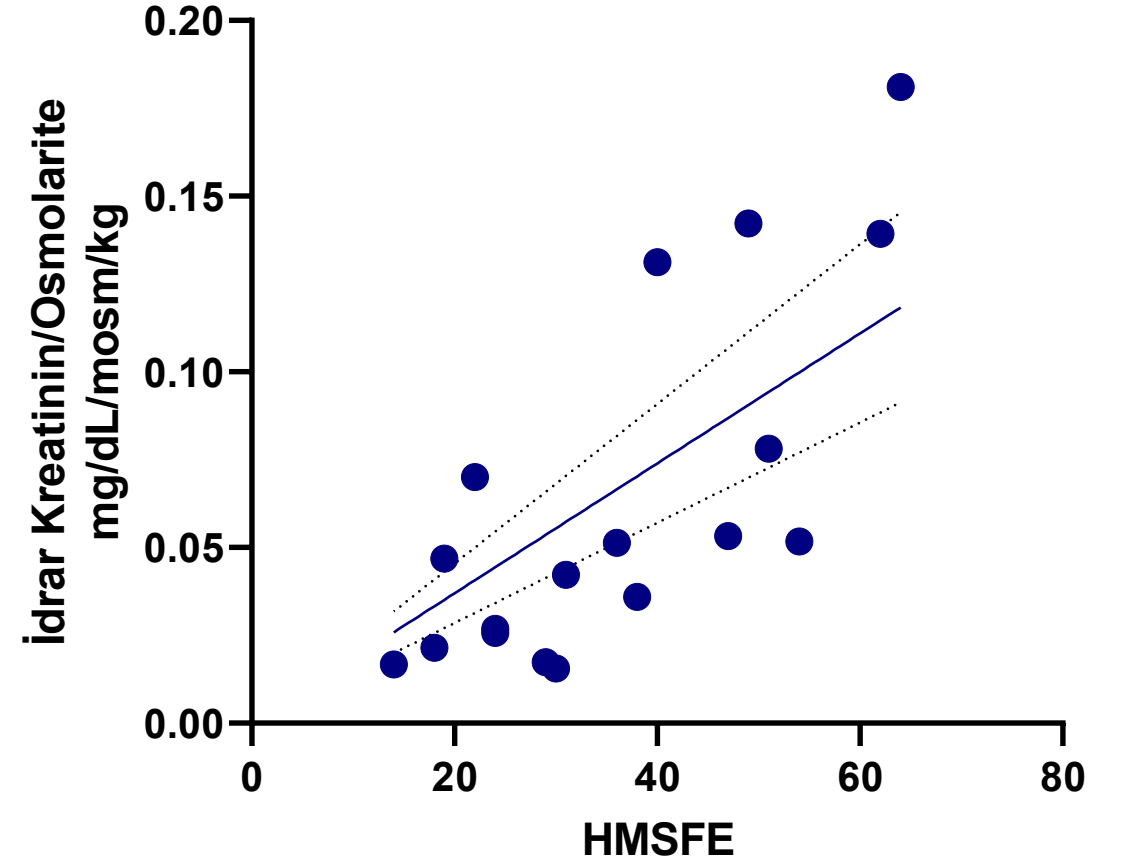
Bulgular

- Tüm gruplarda HMSFE- İKr/Osm orta düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı (**$r = 0.558$** , **$p = 0.003$**).



Bulgular

- Tip 2 ve 3 SMA gruplarında HMSFE- İKr/Osm yüksek düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı ($r = 0.743$, $p < 0.001$).



Tartışma

- Daha önceki çalışmalar, doz öncesi değerlendirme yerine nusinersen'in doz bağımlı etkisini araştırmışlardır
- Bu çalışmalardan Nagarajan ve arkadaşları spot idrar protein seviyelerine odaklanmış (6). Chen ve arkadaşları ise stick ölçümde protein atılımı ile değerlendirme yapmışlar (7).

Tartışma

- Takipte değerlendirilmede İP/Kr oranı diğer tetkiklere oranla daha güvenilir bulunmuştur (3).
- Bu çalışmada İP/Osm oranı normal değerleri sağlaması ile İP/Kr oranına göre daha işlevsel bulunmuştur. Ayrıca yaş grubu açısından ek bir değerlendirme gerektirmemiştir.

Tartışma

- HMSFE ve İKr/Osm oranı arasındaki korelasyon, tüm tiplerde tedavi yanıtını değerlendirmek için bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.
- Daha önce yapılan bir çalışmada ise SMA Tip 1 hastalarında idrar kreatininin biyomarker olarak kullanılabileceği savunulmuştur (3).

Tartışma

- Bildiğimiz kadarıyla İKr/Osm oranı SMA tanılı hastalarda araştırılmamıştır. Ancak Duchenne Musküler Distrofi hastalarında kas kitlesinin korunmasını desteklediğini savunan bir çalışma mevcuttur (8).

Kısıtlılıklar

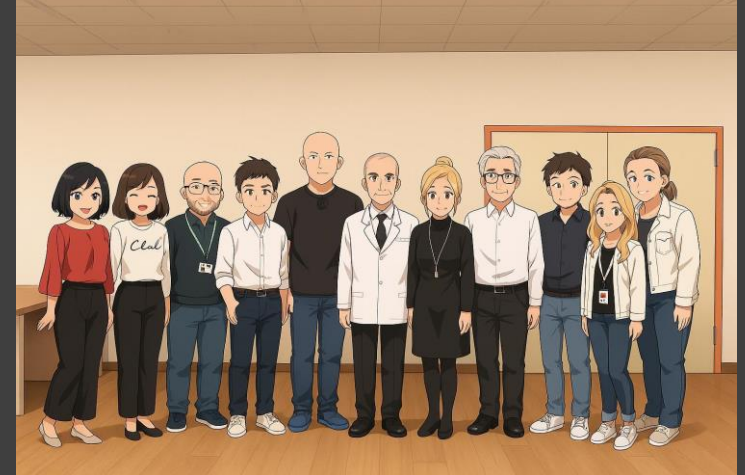
- Çalışmamızın retrospektif ve örneklem boyutunun küçük olmasının sınırlılık olarak belirtilmesi gerekmektedir.

Sonuç

- SMA tanılı hastalarda nusinersen doz öncesi değerlendirilmede İP/Osm kullanılabilir
- Tüm tiplerinde İKr/Osm oranı tedavi yanıtı değerlendirilmede biyobelirteç olarak kullanılabilir

Kaynaklar

1. Claborn MK, Stevens DL, Walker CK, Gildon BL. Nusinersen: A Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *Annals of Pharmacotherapy*. 2018;53(1):61-69. doi:[10.1177/1060028018789956](https://doi.org/10.1177/1060028018789956)
2. Spinraza (package insert). Cambridge MBL. [Internet]. Available from: www.fda.gov/medwatch.
3. Bahadır Şenol, H., Yıldız, G., Polat, A. İ., Aydın, A., Hız, A. S., Soylu, A., & Yiş, U. (2025). Safety and Efficacy of Nusinersen Focusing on Renal and Hematological Parameters in Spinal Muscular Atrophy. *Brain and behavior*, 15(1), e70221. <https://doi.org/10.1002/brb3.70221>
4. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? Vol. 46, *Annals of Clinical Biochemistry*. 2009. p. 205–17.
5. Borrego Utiel, F. J., Camacho Reina, M. V., Moriana Domínguez, C., & Merino García, E. (2020). Osmolalidad urinaria en pacientes con poliquistosis renal: ¿medida o calculada? *Nefrología*, 40(2), 202–204. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.03.010>
6. Nagarajan EK, Özütemiz C, Rubin N, Nascene DRJM, Nerve. Stability of serial platelet and urine protein measurements in patients receiving nusinersen for spinal muscular atrophy. 2022;66(1):76-79.
7. Chen L, Liu F, Fang D, Li JJFiP. Study on the efficacy, safety, and biomarkers of nusinersen in type II and III spinal muscular atrophy in children. 2023;11
8. Zygmunt AM, Wong BL, Horn PS, et al. A longitudinal study of creatine kinase and creatinine levels in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle & Nerve*. 2023;67(2):138-145. doi:10.1002/mus.27760ZYGMUNT ET AL . 145



TEŞEKKÜRLER