

Posebnosti skrbi kod djece oboljele od spinalne mišićne atrofije

Pijanec, Ana-Marija

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University North / Sveučilište Sjever**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:744864>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

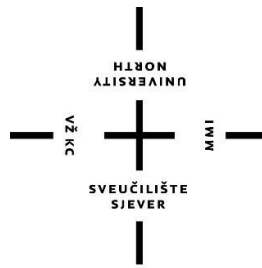
Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-22**



Repository / Repozitorij:

[University North Digital Repository](#)





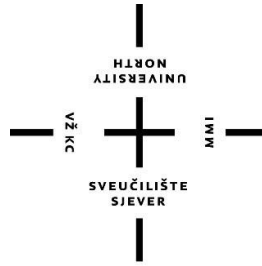
**Sveučilište
Sjever**

Završni rad br. 1068/SS/2018

Posebnosti skrbi djece oboljele od spinalne mišićne atrofije

Ana-Marija Pijanec, 5546/601

Varaždin, travanj 2019. godine



Sveučilište Sjever

Odjel za sestrinstvo

Završni rad br. 1068/SS/2018

Posebnosti skrbi djece oboljele od spinalne mišićne atrofije

Student

Ana-Marija Pijanec, 5546/601

Mentor

Jurica Veronek, mag.med.tehn.

Varaždin, travanj 2019. godine

Predgovor

Veliku zahvalu u prvom redu dugujem svom mentoru Jurici Veroneku, mag.med.tech. koji mi je pomogao svojim znanjem, stručnom pomoći i savjetima pri izradi ovog završnog rada.

Također se zahvaljujem roditeljima djece oboljele od spinalne mišićne atrofije, bez kojih pisanje završnog rada ne bi bilo moguće.

Najveća hvala mojim roditeljima i suprugu jer su mi bili najveća podrška prilikom studiranja, imali razumijevanja i strpljenja te su uvijek bili tu bez obzira radilo se o teškim ili sretnim trenucima.

I na kraju najveću zaslugu za ovaj rad ima moja kuma Ivona Matijević i njezina kćerka Tea koja je veliki SMA borac.

Veliko hvala svima!

Sažetak

Spinalna mišićna atrofija je genetski nasljedna bolest koja obuhvaća nekoliko tipova bolesti, a očituje se propadanjem živčanih stanica kralježnične moždine i moždanog debla i uzrokuje atrofiju mišića.

S obzirom da je spinalna mišićna atrofija jedna od rijetkih bolesti kod djece u Hrvatskoj i inozemstvu, potrebna je bolja zdravstvena skrb i veća dostupnost informacija o samoj bolesti i liječenju. Također se povećava interes u istraživanju liječenja i mjerenju kvalitete života oboljele djece. Kako bi dobili uvid u kvalitetu života, dostupnost informacija o bolesti i najčešćim problemima u liječenju oboljele djece, tijekom izrade rada provedeno je istraživanje.

Cilj istraživanja je bio ispitati kvalitetu zdravstvene skrbi djece oboljele od spinalne mišićne atrofije. Ispitivanje je provedeno na uzorku od ukupno 68 ispitanika roditelja / skrbnika iz Hrvatske i inozemstva, od kojih je 38 ispitanika s područja Hrvatske, Bosne i Hercegovine, Srbije i Slovenije, dok je njih 30 iz inozemstva. U upitniku je sudjelovalo 56 roditelja / skrbnika ženskog spola i 12 muškog spola. Dob roditelja / skrbnika je u rasponu od 18 pa više od 40 godina. Kod ovog upitnika analizirala se procjena informiranosti o bolesti od koje njihova djeca boluju, zadovoljstvo zdravstvenom skrbi, dodatna pomoć u kući za oboljelo dijete, te liječenje i ublažavanje simptoma koji su potrebni za njihovo oboljelo dijete. Roditelji / skrbnici, sudionici ovog ispitivanja su ocijenili informiranost prilično dobro od strane liječnika i ostalih roditelja / skrbnika čija djeca boluju od iste bolesti. Najlošije je ocjenjena dodatna pomoć u kući za oboljelo dijete, te primanje terapije Nusinersen.

Zdravstveni djelatnici, uključujući i medicinske sestre mogu na različite načine utjecati na poboljšanje kvalitete života djece oboljele od spinalne mišićne atrofije. Zdravstvena njega u kući, patronažna služba te fizioterapeuti mogu mnogo učiniti za oboljelu djecu ako ih redovito prate, upućuju, kontroliraju i pomažu u rješavanju njihovih problema i problema roditelja / skrbnika.

Ključne riječi: spinalna mišićna atrofija, nasljedna bolest, Nusinersen, zadovoljstvo informiranosti, kvaliteta zdravstvene skrbi, medicinska sestra

Abstract

Spinal muscular atrophy is a genetic hereditary disease that includes several types of illness, and is manifested by the decay of nerve cells of the spinal cord and brainstem and causes muscle atrophy.

Given that spinal muscular atrophy is one of the rare diseases in children in Croatia and abroad, better health care and greater availability of information on the illness itself and treatment is needed. There is also an increasing interest in the research of the treatment and measurement of the quality of life of the infant. In order to gain insight into the quality of life, the availability of information about the disease and the most common problems in the treatment of the underrated children, research was carried out during the work.

The aim of the research was to examine the quality of health care of children suffering from spinal muscular atrophy. The survey was conducted on a sample of 68 parents / carers from Croatia and abroad, 38 of them from Croatia, Bosnia and Herzegovina, Serbia and Slovenia, while 30 from abroad. The questionnaire was attended by 56 female parents and 12 male spouses. The age of parents / carers ranges from 18 to over 40. In this questionnaire, an assessment was made of information on the illnesses from which their children are suffering, health care satisfaction, additional home help for the ill child, and treatment and mitigation of the symptoms that are needed for their diseased child. Parents / carers, participants in this study assessed the information quite well by doctors and other parents / caregivers whose children are suffering from the same illness. The worst was the estimated additional help in the home for the ill child, and receiving Nusinersen therapy.

Health care workers, including nurses, can in different ways affect the quality of life of children with spinal muscular atrophy. Home care, patronage and physiotherapists can do a lot for illness children if they are regularly monitored, directed, controlled, and assisted in solving their problems and problems of parents / carers.

Key words: spinal muscular atrophy, hereditary illness, nusinersen, satisfaction of information, quality of health care, nurse

Popis korištenih kratica

SMA	Spinalna mišićna atrofija
SMN	eng. Survival motor neuron
EMNG	Elektromioneurografija
FDA	eng. Food and Drug Administration; Američka agencija za hranu i lijekove
SAD	Sjedinjene Američke Države
EU	Europska unija
EMA	European Medicines Agency; Europska agencija za lijekove
snRNPs	eng. small nuclear ribonucleoproteins; mali nuklearni ribonukleoproteini
Kb	kilobaza
SMN-fl	proteina pune duljine SMN
mRNA	molekula ribonukleinske kiseline
SMN-del	SMN delta
CK	Kreatin kinaza
IQ	eng. intelligence quotient; kvocijent inteligencije
DNA	eng. deoxyribonucleic acid; deoksiribonukleinska kiselina
CVS	engl. chorionic villus sampling; biopsija resica posteljice
MMT	Manual Muscle Testing; ručni test
AIMS	Alberta Infant Motor Scale
PedsQL	Instrument mjera za pedijatrijsku kvalitetu života
VEST	Visokofrekventna oscilacija prsne stijenke
NIV	Neinvazivna mehanička ventilacija
PaCO₂	eng. Partial pressure carbon dioxide; parcijalni tlak ugljikova dioksida u arterijskoj krvi
CPAP	eng. continuous positive airway pressure; Kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima
kPa	kilopaskal
FRC	funkcionalni rezidualni kapacitet
Mg	miligram
CNS	eng. Central nervous system; središnji živčani sustav
Bipap	eng. biphasic positive airway pressure; dvofazna ventilacija pozitivnim tlakom

Sadržaj

Predgovor.....	5
Sažetak.....	2
Abstract.....	3
Popis korištenih kratica.....	4
Sadržaj.....	5
1. Uvod.....	6
2. Klinička slika spinalne mišićne atrofije.....	8
2.1. Tipovi spinalne mišićne atrofije.....	8
3. Molekularna genetika spinalne mišićne atrofije.....	11
4. Dijagnoza spinalne mišićne atrofije.....	12
5. Fizička procjena oboljelih od spinalne mišićne atrofije.....	13
6. Liječenje i terapije djece oboljele od SMA.....	15
6.1. Terapeutske vježbe i trening snage.....	15
6.2. Vježbe jačanja mišića.....	16
6.3. Ortopedska pomoć i rehabilitacija.....	17
6.4. Vodena ili hidroterapija.....	17
6.5. Govorna ili logopedska terapija.....	18
6.6. Prehrana.....	18
6.7. Respiratorna potpora.....	18
7. Nusinersen.....	20
7.1. Terapija kroz klinička istraživanja.....	20
8. Sestrinska skrb kod djece oboljele od SMA.....	22
9. Istraživački dio rada.....	24
9.1. Cilj rada.....	24
9.2. Istraživačke hipoteze.....	24
9.3. Metodologija.....	24
9.4. Deskriptivna statistička analiza.....	25
9.5. Inferencijalna statistička analiza.....	33
9.6. Zaključci u vezi hipoteza.....	41
10. Rasprava.....	43
11. Zaključak.....	45
12. Literatura.....	46
Popis tabela.....	48
Popis grafikona.....	49
Prilozi.....	50

1. Uvod

Povijest spinalne mišićne atrofije (SMA) započinje Guido Werdnig i Johann Hoffmann 1890-ih. Njihovi radovi daju prilično cjelovitu sliku o kliničkim i patološkim aspektima SMA: početak prve godine života, pojava SMA kod braće s normalnim roditeljima, progresivna slabost, tremor ruku i smrt od pneumonije u ranom djetinjstvu. [1]

Gilliam i sur. 1990. godine izvijestili su da je SMA autosomno recesivna bolest karakterizirana degeneracijom donjeg alfa-motoneurona, kada je identificiran lokus 5q13 kao mogući genetski uzrok spinalne mišićne atrofije. Istraživanjem 5 godina kasnije novi gen, čija je funkcija nepoznata, nazvan je genom survival motor neuron (SMN). Svaka osoba ima 2 SMN gena, SMN1 i SMN2. Djeca oboljela od spinalne mišićne atrofije, njih oko 98%, ima homozigotnu mutaciju delecije, reorganizacije ili točkaste mutacije gena SMN1 u SMN 2, ali njegovom transkripcijom i translacijom nastaje samo 10-15% funkcionalnog proteina.[2]

Temeljem rada međunarodne suradnje, trenutna nomenklatura je: SMA tip I, koji se ponekad zove infantilni ili Werdnig-Hoffmannova bolest. Ovo je najteži oblik SMA, pojava prvih simptoma je prije 6 mjeseci starosti. SMA tipa II javlja se između 6 i 18 mjeseci. Djeca mogu sjediti samostalno, ali ne mogu hodati. Simptomi mogu varirati od umjerenih do teških. SMA tipa III nastupa nakon dobi od 18 mjeseci do adolescencije. Djeca mogu hodati neovisno, ali imaju slabost u rukama i nogama i mogu često pasti. Ovo je najblaži oblik SMA kod djece. [3]

Tip IV je obrazac za odrasle. Simptomi obično počinju nakon 35. godine i polako se pogoršavaju tijekom vremena. Budući da se polako razvija, mnogi ljudi s tipom IV SMA ne znaju da ih imaju godinama nakon početka simptoma. [1]

Klinički spektar spinalne mišićne atrofije kreće se od rane smrti djeteta do normalnog života odrasle osobe s blagom slabosti. Teško oboljeli nikada ne stječu, ili progresivno izgube, sposobnost hodanja, stajanja, sjedenja i na kraju kretanja. Djeca pate od deformacije kostiju, kralježnice i obično pate od raznih respiratornih komplikacija, dolazi do paralize i najčešći je genetski uzrok smrti dojenčeta. Iako spinalna mišićna atrofija utječe na mišiće u cijelom tijelu, proksimalni mišići najbliži trupu (ramena, kukovi i leđa) često su teže pogođeni. Tetivni refleksi su odsutni ili oslabljeni. [4]

Liječnik će obaviti opsežan pregled, uzeti detaljnu anamnezu i obiteljsku anamnezu. Utvrđuje se da li su mišići opušteni, mekani i mlohavi, provjeravaju se refleksi tetive i mišića, i prisutnost

fascikulacije (fini tremor) na jeziku. Testovi koji se koriste za dijagnosticiranje SMA uključuju krvne pretrage, biopsiju mišića, genetske testove i elektromioneurografija (EMNG). EMNG se koristi za procjenu zdravlja mišića i živčanih stanica, ili motoričkih neurona, koji ih kontroliraju. Uzorkovanje amniocentezom ili chorionic villus može procijeniti fetus tijekom trudnoće. [4]

U prosincu 2016. godine američka Food and Drug Administration (FDA) odobrila je lijek nusinersen (Spinraza) za liječenje SMA u SAD-u. U zemljama Europske unije lijek je odobren 30. svibnja 2017. godine, centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka za sve članice Europske unije temeljem stručne ocjene Europske agencije za lijekove (EMA). To je prvi lijek odobren za ovu dijagnozu. Primjenjuje se intratekalnom injekcijom (lumbalnom punkcijom), a primjenjuje je liječnik ili medicinska sestra s iskustvom u izvođenju tog postupka. [5] Prve tri doze primjenjuju se u intervalima od 14 dana, četvrta nakon 30 dana, a zatim svakih 4 mjeseca. Nusinersen cilja temeljni nedostatak u SMA, tako da može pomoći odgoditi, spriječiti ili čak preokrenuti simptome. Uobičajene nuspojave uključuju veći rizik od infekcije respiratornog sustava i zatvora. Postoji i rizik od krvarenja i problema s bubrezima. Pomoćna tehnologija kao što je mehanički ventilator, invalidska kolica i modificirani pristup računalima omogućuju pojedincima s SMA duži životni vijek, te su tako aktivniji u sudjelovanju u zajednici. Mehanička ventilacija je osobito važna. Stupanj slabosti pojedinca izravno utječe na tijek bolesti. Dojenčad s teškim SMA može doživjeti respiratorne bolesti, jer su mišići koji podržavaju disanje slabi. Djeca s blažim oblicima SMA očekivano imaju dulji životni vijek, iako im je potrebna velika medicinska pomoć. [6]

Primanje najbolje skrbi može dramatično poboljšati kvalitetu života bolesnika i čak produžiti životni vijek, od dijagnoze do fizikalne terapije i zdravstvene njege oboljelih. Ti bolesnici često zahtijevaju sveobuhvatnu medicinsku njegu koja uključuje više disciplina. Multidisciplinarni tim se sastojati od neurologa, pedijatar, fizioterapeuta, radnog terapeuta, logopeda, nutricionista, pulmologa, ortopeda, genetičkog savjetnika, medicinske sestre, socijalnog radnika i psihologa. Upravljanje se sastoji od sprječavanja ili liječenja komplikacija teške slabosti, kao što su ograničavajuća respiratorna bolest, loša prehrana, ortopedska deformacija, nepokretnost i psihosocijalni problemi. Kod liječenja SMA bitno je uključiti i roditelje/skrbnike u cjelokupnu skrb za bolesnika. Roditelje/skrbnike važno je prije svega educirati o svemu što je vezano uz bolest, preporučiti literaturu, kao i uključivanje u razne udruge podrške za roditelje/skrbnike oboljele djece od SMA. Ukoliko je bolest napredovala, bolesnik nije u mogućnosti disati samostalno, jesti, mijenjati položaj. Roditelji/skrbnici uz medicinsku sestru obavljaju hranjenje, okretanje, masiranje,

vježbanje, aspiriranje itd. Izuzetno je važno u slučaju terminalne faze bolesti, osigurati adekvatnu medicinsku, socijalnu i duhovnu podršku samom bolesniku i roditeljima/skrbnicima.

2. Klinička slika spinalne mišićne atrofije

Spinalna mišićna atrofija je nasljedna neuromuskularna bolest koja prvenstveno utječe na djecu. SMA uzrokuje degeneraciju i gubitak donjeg motornog neurona (spinalnih živaca) u prednjem rogu leđne moždine, što dovodi do progresivne slabosti mišića i u ozbiljnijim slučajevima, respiratorni neuspjeh i smrt. [7]

Kod djece su najčešće spinalne mišićne atrofije koje zahvaćaju proksimalne skupine mišića. SMA je zapravo klinički spektar s težinom bolesti povezanom s manjim brojem kopija gena SMN2 i mlađom dobi pri pojavi simptoma. [5]

SMA predstavlja široki klinički spektar u smislu dobi početka i težine bolesti i klasificiran je u nekoliko različitih tipova temeljenih na početku bolesti i najvišim značajkama motoričkih funkcija. Pacijenti s teškim tipom oblika SMA I, koji je također najčešći oblik, pokazuju znakove bolesti ubrzo nakon rođenja (do 6 mjeseci starosti), nikad nemaju sposobnost sjediti i obično ne preživljavaju više od dvije godine života. Pacijenti s intermedijarnim oblikom bolesti (tip II) pogođeni su prije 18-og mjeseca života i sposobni su sjediti uspravno, ali nikad nemaju sposobnost stajati bez podrške. Blaži oblik bolesti (tip III) započinje nakon druge godine i pacijenti održavaju sposobnost samostalnog stajanja i normalnog životnog vijeka. Dodatni oblici SMA identificirani su na oba kraja ozbiljnog spektra: SMA tip 0 je prenatalni oblik bolesti koji je ujedno fatalan in utero ili nekoliko mjeseci nakon rođenja i SMA tip IV predstavljen je kod odraslih bolesnika s blagom proksimalnom slabošću mišića i normalnim životnim vijekom. Sa svim bolesnicima spinalne mišićne atrofije klinički i elektrofiziološki nalazi su u skladu s neurogenskim poremećajem u kojem se gubitak motoričkih funkcija i brzo funkcionalno propadanje događaju ubrzo nakon pojave simptoma. Liječenje SMA-a ostaje ograničeno na simptomatsku i pomoćnu njegu. [7]

2.1. Tipovi spinalne mišićne atrofije

SMA tip I (akutni infantilni oblik ili Werdnig-Hoffmannova bolest) je najteži i najčešći tip, koji čini oko 50-60% pacijenata s dijagnozom spinalne mišićne atrofije. Obično dojenčad s tim tipom imaju znakove bolesti prije 6 mjeseci starosti. Nikada ne stječu sposobnost sjedenja nepodržani, i

ako nema intervencije, uglavnom ne prežive prve dvije godine. Ovi bolesnici imaju duboku hipotoničnost, simetričnu flacidnu paralizu, a često i nemaju kontrolu glave. Spontana pokretljivost je općenito loša i pokreti udovima su nekontrolirani. U najtežim oblicima smanjen je intrauterin pokret koji ukazuje na prenatalni napad bolesti i prisutnost s teškom slabosti i zglobnim kontrakcijama s rođenjem i označen je SMN 0. Neka djeca s tim tipom mogu pokazati i kongenitalne frakture kostiju i iznimno tanka rebra. [8]

Unutar SMA tipa I mogu se definirati barem tri kliničke podskupine prema težini kliničkih znakova:

- a) teška slabost od rođenja / neonatalnog razdoblja, kontrola glave se nikada ne postiže;
- b) početak slabosti nakon neonatalnog razdoblja, ali uglavnom unutar 2 mjeseca, kontrola glave se nikad ne postiže;
- c) pojava slabosti nakon neonatalnog razdoblja, ali se postiže kontrola glave.

Neka djeca mogu biti u mogućnosti sjediti s podrškom. Na kraju, sva djeca s SMA tipom I pokazuju kombinaciju teške hipotonije i slabosti, te dišu uz pomoć respiratora. Slabost je obično simetrična i više proksimalna nego distalna, s donjim udovima općenito slabijim od gornjih udova. Refleksi tetiva su odsutni ili smanjeni, ali je sačuvana osjetljivost. Usporena dijafragma, u kombinaciji s oslabljenim interkostalnim mišićima, rezultira paradoksalnim disanjem. Uključenost bolesti motoričkih neurona često daje jezičnu fascikulaciju, slabo sisanje i gutanje povećavajući tegobe gutanja i hranjenja tijekom vremena. Aspiracijska upala pluća važan je uzrok morbidnosti i smrtnosti. U posljednjih nekoliko godina sve je više dokaza da neki slučajevi s teškim SMA tipom I mogu imati srčane mane, uglavnom atrijalni i ventrikularni septalni defekti i moguće uključivanje autonomnog sustava koji može biti odgovoran za aritmiju i iznenadnu smrt. [8]

SMA tip II (kronični infantilni) intermedijarni je oblik bolesti, počinje između 7-og i 18-og mjeseca starosti. Pacijenti postižu sposobnost sjedenja, neki i stajanja, ali ne stječu sposobnost hodanja samostalno. Odsutni su refleksi dubokih tetiva i uobičajena su prevelika podrhtavanja gornjih ekstremiteta. Zajedničke kontrakture i kifoskolioza su vrlo česte i mogu se dogoditi u prvim godinama života u većem broju pacijenata s tipičnim tipom II. Može biti prisutno slabo gutanje, ali nije uobičajeno dok slabost žvačnih mišića često utječe na sposobnost žvakanja. Postoji spektar jačine od slabe djece koja mogu samo sjediti samostalno bez podrške i više su sklona respiratornim znakovima i ranoj skoliozi, pa do relativno jake djece koja imaju jače udove i dišne mišiće. Slabijim pacijentima se može dogoditi zatajenje respiratornog sustava pa im treba mehanička ventilacija. [8]

SMA tip III (kronični juvenilni ili Kugelberg-Welanderova bolest) uključuje klinički heterogene bolesnike. Oni obično postižu sve glavne motoričke sposobnosti, kao i samostalan hod. Međutim, tijekom djetinjstva oni razvijaju proksimalne mišićne slabosti. Nekima će možda u djetinjstvu trebati kolica, dok bi drugi mogli hodati i živjeti s minimalnim mišićnim slabostima. Pacijenti koji izgube samostalnost često razvijaju skoliozu i druge medicinske poteškoće povezane s lošim kretanjem kao što je pretilost i osteoporoza. Dvije podskupine su predložene (SMA IIIa) bolesnici koji mogu hodati sa 10 godina i (SMA IIIb) povećana vjerojatnost gubitka hoda s 40 godina života. [8]

SMA tip IV ili adultni oblik dodan je u ovu klasifikaciju da opiše bolesnike starije od 18 godina. Ova skupina uključuje pacijente koji su u mogućnosti hodati u odrasloj dobi, bez dišnih i prehrambenih problema. Simptomi spinalne mišićne atrofije se obično razvijaju u dobi od 35 godina i obično napreduju vrlo sporo. [4]

Tip SMA/inciden cija	Početak bolesti (dob)	Zahtjev za respirator nom potporom pri rođenju (da/ne)	Mogućnost sjedenja	Mogućnost stajanja	Mogućnost hodanja	Očekivano trajanje života	Broj kopija gena SMN2
0/vrlo rijetka	prenatalno	Da	ne	ne	ne	<6 mjeseci	1
I (oko 58%)	<6 mjeseci	Ne	ne	ne	ne	<2 godine	2
II (oko 29%)	6-18 mjeseci	Ne	da	ne	ne	10-40 godina (70% živih u 25. g.)	3 (80%)
III (oko 13%)	>18 mjeseci	Ne	da	da	uz pomoć (invalidska kolica)	odrasla dob (normalan životni vijek)	3-4 (80% ima 4 kopije)
IV (<5%)	>30 godina	Ne	da	da	da	odrasla dob (normalan životni vijek)	>4

Tabela 2.1.1. Klinička podjela spinalne mišićne atrofije (SMA)

[izvor: Hitno izvješće za Ministarstvo zdravstva, 21. srpnja 2017.]

3. Molekularna genetika spinalne mišićne atrofije

Povijest genetike počinje 1990. godine kada je otkriven lokus 5q13, a 5 godina kasnije 1995. otkrivena su dva gotovo identična SMN (survival motor neuron) gena koja su prisutna na lokusu 5q13, SMN1 ili telomer, koji određuje spinalnu mišićnu atrofiju i centromerni SMN2 gen. [9]

SMN1 protein je jedan od skupina bjelančevina zvan SMN kompleks, koji je važan za održavanje specijaliziranih živčanih stanica nazvanih motorički neuroni. Srodni gen, SMN2, vrlo je sličan SMN1 i kodira slične, ali ne i identične proteine. SMN protein je dio proteinskog kompleksa koji igra važnu ulogu u montaži malih ribonukleoproteina (snRNPs), koji se nalaze u jezgri. [4]

Kako SMN1, tako i SMN2 sastoje se od devet egzona i osam introna. Veličina gena je oko 20 kb, a protein SMN sadrži 294 aminokiseline. [2]

Kodni slijed SMN2 razlikuje se od SMN1 u jednom nukleotidu, koji ne mijenja aminokiselinski slijed već rezultira alternativnim srastanjem eksona 7. Zbog alternativnog srastanja eksona 7, SMN2 geni proizvode reduciranu količinu transkripata pune dužine (SMN-fl) i proteina, a varijabilna količina mRNA je u nedostatku eksona 7 (10% do 50%, SMN-del7) koji povećava krajnji i nestabilan protein. Oko 98% pacijenata ima homozigotnu povredu SMN1 zbog brisanja ili mutacije SMN1 u SMN2. Preostali zahvaćeni pojedinci su vezani heterozigotno za gubitak jedne SMN1 alele i fine intragenske mutacije. [8]

Svi pacijenti, sadrže barem jednu kopiju SMN2, općenito 2 do 4 kopije. Gubitak SMN1 je ključan u patogenezi SMA, dok je težina bolesti primarno povezana brojem kopija SMN2. Bolesnici SMA tipa I imaju najviše dvije kopije SMN2, tri kopije SMN2 su česte u SMA tipu II, dok tip III i IV općenito imaju tri ili četiri. Bolesnici s pet ili više kopija SMN2 gena su asimptomski, ali oni imaju 50% šanse da su nositelji mutacije. SMN geni kodiraju SMN protein koji je svugdje izražen i lokaliziran u citoplazmi i jezgri te je posebno obilan u motoričkim neuronima leđne moždine. U jezgri, SMN protein je koncentriran u točkaste strukture povezane s pletenim (Cajal) tijelima, zvanim „gems“ (blizanci povezanih tijela). Iako precizna stanična funkcija SMN proteina odgovorna za patogenezu SMA ostaje nepoznata, stanice pacijenata sa spinalnom mišićnom atrofijom sadrže manje „gema“ u usporedbi sa kontrolerima i nositeljima mutacije. [8]

4. Dijagnoza spinalne mišićne atrofije

Prvi koraci u dijagnosticiranju SMA su uzimanje potpunog kliničkog pregleda i obiteljske povijesti bolesti. Potrebna su krvna ispitivanja kako bi se utvrdila količina kreatin kinaze (CK), testiranje koje bi ukazivalo na to da li je došlo do oštećenja mišića. Vrlo visoke razine CK u krvi za razliku od SMA važan je pokazatelj stanja mišićnog poremećaja. Daljnja istraga vjerojatno će uključivati genetsko testiranje jer je to najtočniji način dijagnosticiranja ako bolesnik ima spinalnu mišićnu atrofiju. [8]

Kod bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom često su prisutne slabosti i gubitak mišićnog tonusa u udovima, respiratornom sustavu kao i funkcija živaca. Nemaju dokaza disfunkcije cerebralnog ili drugog središnjeg živčanog sustava i često su iznadprosječne inteligencije (IQ). Spinalna mišićna atrofija prvenstveno dijagnosticira genetskim testiranjem. U 95% slučajeva pojedincima nedostaju kopije SMN1, i tako se može napraviti DNA test te otkriti prisutnost ili odsutnost SMN1 gena. Taj se test naziva homozigotno brisanje 5q-SMA dijagnostičkog testa. Međutim, ovaj test neće biti koristan u sustavu preostalih 5% pojedinaca koji imaju rijetke točke mutacije u barem jednoj kopiji SMN1. Radi se fizički pregled radi provjere znakova gubitka mišića, smanjen ili odsutan refleks, ili trzanje pojedinih mišićnih vlakna. Liječnici također mogu razmotriti elektromioneurografiju (EMNG) test metodu koja se koristi kod bolesti mišića i perifernih živaca, gdje se mala igla umetne kroz kožu u mišiće. EMNG detektira električni potencijal koji generira mišićne stanice kada su oni mehanički aktivni i u mirovanju. To omogućuje kliničarima da razlikuju je li slabost mišića uzrokovana samim mišićima ili je umjesto toga uzrokovana smanjenom snagom živaca, što ukazuje na spinalnu mišićnu atrofiju. Također se uzima biopsija mišićnog tkiva u nekim slučajevima. Uzorak se ispituje pod mikroskopom za denervaciju bez drugih histoloških abnormalnosti poput glikogena. U dodatku za određivanje specifičnog genetskog poremećaja nakon dijagnoze, genetsko ispitivanje također je korisno u određivanju pojedinaca i ostalim članovima obitelji koji mogu biti nositelji. Genetski testovi također mogu biti korisni u prenatalnom testiranju kako bi se utvrdilo je li nerođeno dijete naslijedilo poremećaj. Amniocenteza je najčešći tip prenatalnog testa, ali chorionic villus test (CVS) može se izvesti već 10-12 tjedana trudnoće, to je test koji se provodi tijekom trudnoće radi otkrivanja specifičnih abnormalnosti kod nerođenog djeteta. [8]

Genetsko savjetovanje može biti korisno roditeljima i članovima obitelji, te za nositelje mutacije koji razmišljaju o osnivanju obitelji. Genetski savjetnici mogu pružiti savjete i podršku nositeljima mutacije koji razmatraju postupke kao što je genetska preimplantacijska dijagnoza. [8]

5. Fizička procjena oboljelih od spinalne mišićne atrofije

Tijek SMA neumoljivo je progresivan. Prognoza se razlikuje ovisno o starosnoj dobi, vrsti SMA i maksimalnoj postignutoj funkciji. Trenutna prognoza za djecu s tipom I SMA je vrlo slaba, a smrt se obično događa u prve dvije godine života kao rezultat respiratornih neuspjeha uzrokovanih respiratornim komplikacijama. Neka djeca s tipom I SMA mogu preživjeti dulje od dvije godine uz upotrebu mehaničkog ventilatora. Bolesnici s tipom II SMA imaju kratki životni vijek, opstanak u odrasloj dobi moguć je uz agresivnu respiratornu njegu. Većina bolesnika s tipom III SMA ostaje neovisna tijekom cijelog života. Očekuje se da će bolesnici s tipom III SMA imati normalni životni vijek. Procjena bi trebala uključivati redovito praćenje držanja, snagu mišića, raspon kretanja, procjene hodanja, procjene disanja i procjena kvalitete života. Treba uključiti i procjenu funkcionalnog statusa i razine invalidnosti primjenom standardiziranih mjera ishoda. Aktivni i pasivni spojevi gibanja mogu se procijeniti pomoću goniometrije. Funkcionalni raspon gibanja mišića i fleksibilnost mekog tkiva treba procijeniti pomoću standardnih metoda. Procjena zajedničkog integriteta, raspona gibanja i fleksibilnosti mišića treba periodično obavljati kako bi se pratio razvoj kontraktura, osobito kada pacijent izgubi sposobnost kretanja. Procjena snage mišića kod djece može biti teška, jer rezultati ovise o naporima pacijenta. Debljina čvrstoće mišića kod djece s SMA može se procijeniti pomoću ručnog testa (MMT) ili ručnog dinamometra. Ručno testiranje mišića najčešće je metoda za procjenu jačine mišića u bolničkoj praksi. Kalibrirajući dinamometar može se upotrijebiti za kvantifikaciju snage mišića. Korištenje dinamometra je jednostavno i omogućuje mjerenje malih promjena čvrstoće preko kontinuiranog raspona. [10]

Testovi funkcije pluća dio su redovitih procjena kod bolesnika s SMA za praćenje promjena u respiratornom statusu. Rutinska procjena funkcije dišnog sustava obuhvaća testove plućne funkcije, uključujući spirometar, volumen pluća i testove funkcije respiratornog mišića. Procjene učinkovitosti kašlja i disanja su važni za bolesnike koji nisu ambulantni ili za bolesnike koji su premali za izvođenje ispitivanja plućne funkcije. [10]

Kod bolesnika s spinalnom mišićnom atrofijom ne postoji test za bolest ili mjerenje specifično za bolest. Opis odstupanja sigurnosti i stabilnosti tijekom hodanja treba uključiti kao dio rutinske

analize hoda. Tako se 10 Meters Walk Test može koristiti za mjerenje brzine. Test Six Minute Walk ili Two Minute Walk Test mogu se koristiti za mjerenje izdržljivosti tijekom hodanja. [10]

Važno je napraviti provjeru funkcionalnog stanja, uključujući ispitivanje sposobnosti funkcionalne mobilnosti i aktivnosti svakodnevnog života. Mnoge mjere kliničkog ishoda mogu se koristiti za mjerenje funkcionalnih ishoda kod bolesnika s SMA, uključujući generičko mjerenje i mjere specifične za bolest. Mjerenja generičkih ishoda koje se obično koriste kod bolesnika s SMA uključuju testovi motoričke sposobnosti dojenčadi, Alberta Infant Motor Scale (AIMS), Egen Klassifikation Scale, Test snage SMA, testovi za neuromuskularne bolesti. Odabir mjera i testova koji će se koristiti temelji se na dobi bolesnika, funkcionalnoj razini pacijenta, jednostavnosti primjene i teretu nametnutom pacijentu. Instrument mjera za pedijatrijsku kvalitetu života (PedsQL) može se koristiti za mjerenje kvalitete života. [10]

6. Liječenje i terapije djece oboljele od SMA

Liječenje i skrb su važni kako bi se omogućilo djeci s SMA da postignu najveću moguću razinu samostalnosti i mobilnosti te da spriječe ili odgode razvoj komplikacija. Liječenje obično sadrži fizikalnu terapiju, radnu terapiju, nutricionističku, ortoptičko upravljanje i moguće kirurške intervencije. Odgovarajuće preporuke napravljene su na temelju prezentacije i funkcionalne razine svakog bolesnika. Najvažniji cilj je postizanje maksimalnog neovisnog života s maksimalnom mobilnošću i sprječavanje razvoja komplikacija. Liječenje se fokusira na prevenciju komplikacija teške slabosti uključujući restriktivnu plućnu bolest, ortopedske deformacije, nepokretnost i psihosocijalne probleme. [10]

Multidisciplinarni pristup je važan za procjenu i rješavanje potreba bolesnika/obitelji. Multidisciplinarni tim se sastojati od neurologa, pedijataru, fizioterapeuta, radnog terapeuta, logopeda, nutricionista, pulmologa, ortopeda, genetičkog savjetnika, medicinske sestre, socijalnog radnika i psihologa. Obiteljska edukacija i skrb za bolesnike/obitelj važni su dijelovi kod bolesnika s SMA. Edukacija treba uključivati proces bolesti, povezane poremećaje i komplikacije, fizička ograničenja, funkcionalne sposobnosti, prognozu i očekivane ishode. [10]

6.1. Terapeutske vježbe i trening snage

Procjena je važna za usmjeravanje liječenja djeteta s SMA. Liječnik i fizioterapeut će provesti temeljitu procjenu općeg stanja djeteta, snagu mišića i motoričke vještine koje uključuju hodanje, kretanje, funkciju disanja i život s obitelji.

Koriste se različite vježbe kako bi pomogli djeci s SMA da poboljšaju i održe pokretljivost, te spriječe ili uspore napredovanje kontraktura i respiratornih neuspjeha. Terapeutske vježbe mogu uključivati vježbe jačanja i aerobik na odgovarajućim razinama za određeno dijete. [11]

Slabost i poteškoće kod djece s SMA doprinose fizičkoj neaktivnosti i ograničeno sudjelovanje u programima vježbanja. Posljedice fizičke neaktivnosti su osobito štetne, mogu doprinijeti sekundarnim oštećenjima i mogu dovesti do dodatnog pada funkcionalnog statusa. Nedavni dokazi „Report on the muscular dystrophy campaign workshop: exercise in neuromuscular diseases Newcastle, January 2002.“ sugeriraju da angažiranje u tjelesnim aktivnostima pomažu u poboljšanju fizičkog funkcioniranja djece s invaliditetom. Sudjelovanje u tjelesnim aktivnostima može promicati fizičko funkcioniranje, kvalitetu života, zdravlje i dobrobit. [10]

Tjelesna aktivnost može sadržavati sudjelovanje u rekreacijskim i sportskim aktivnostima. Rekreativni programi koji mogu biti korisni, uključuju plivanje, vožnju bicikla i jahanje kada je primjereno. Aktivnosti se trebaju pažljivo birati s ciljem poboljšanja funkcionalnih performansi i dnevnih aktivnosti, promicanja aerobne kondicije i sprečavanja komplikacija neaktivnosti. Aktivnosti treba odabrati na temelju dobi, razvojnih sposobnosti i funkcionalnih sposobnosti. [10]

6.2. Vježbe jačanja mišića

Cjelokupni terapijski ciljevi su postizanje maksimalne samostalnosti, mobilnosti, sprječavanje i odgađanje progresije komplikacija. Programi vježbanja mogu pomoći u poboljšanju i održavanju kretanja, pokretljivosti i sprječavanju ili usporavanju napredovanja kontraktura, ortopedskih deformacija i poremećaja dišnog sustava. [10]

Pokazalo se da su vježbe za jačanje učinkovite za usporavanje pogoršanja slabosti mišića kod bolesnika s neuromuskularnim poremećajima. Vježbe za jačanje mogu produžiti samostalnost i odugovlačiti ovisnost o invalidskim kolicima. Vježbe za jačanje mogu se koristiti za usporavanje pogoršanja mišićne snage. Uloga vježbi kod SMA nije dobro utvrđena zbog nedostatka kliničkih ispitivanja o učincima programa vježbanja i nedostatka ispitivanja kritičnih podataka za podršku prikladnim propisima za vježbanje. Odgovarajuće preporuke za vježbanje kod SMA temelje se na prezentacijama bolesnika i funkcionalnom statusu, i iskustva terapeuta s sličnim neuromuskularnim oboljenjima. [10]

Kod bolesnika s neuromuskularnim bolestima prekomjerne vježbe jačanja mogu pridonijeti pogoršanju mišićne snage povećanjem degeneracije mišića. Stoga treba izbjegavati prekomjerne napore kao što su prekomjerne otporne vježbe, ekscentrične vježbe i maksimalni aerobni trening. Treba izbjegavati pretjeran umor i prekomjernu slabost, raditi česte pauze, posebno za slabije pacijente i bolesnike sa smanjenom funkcijom disanja. Monitoring s oksimetrijom preporuča se osobito kod bolesnika s ugroženim respiratornim funkcijama. Važno je pratiti simptome kao što su umor, bol i bol u mišićima. [10]

Vježbe jačanja za SMA može uključivati vježbe za jačanje niskog intenziteta i submaksimalnu aerobnu vježbu. Ove vježbe i aktivnosti trebaju biti oblikovane na temelju dobi, stupnju razvoja bolesti i funkcionalne razine. [10]

Razvojne vještine za dojenčad i djecu:

- Održavanje glave
- Mobilnost na podu, kao što je valjanje i puzanje
- Mijenjanje položaja kao što je povlačenje prema gore
- Učenje uspravnih pozicija i vještina, kao što su sjedenje, stajanje i hodanje [11]

6.3. Ortopedska pomoć i rehabilitacija

Djeca sa SMA-om trebaju prilagodljive ili pomoćne naprave kako bi im pomogli održati funkciju tijekom bolesti, a posebno nakon operacije. Fizioterapeuti, stručne osobe za rehabilitaciju te medicinsko osoblje modificiraju pomoćne uređaje kako bi zadovoljili specifične potrebe svakog pojedinog djeteta. Vrste pomoćnih uređaja kreću se od pomagala za hranjenje do motoriziranih invalidskih kolica. [12]

Ključni problemi su mišićna slabost koja rezultira kontrakturama, deformacijom kralježnice i i povećanim rizikom za bol, osteopeniju i frakture. Ključne procedure za evaluaciju su amplituda pokreta, snaga, funkcija, sjedenje i pokretljivost, ortoze, radiografija, ortopedska kirurgija. [12]

6.4. Vodena ili hidroterapija

Vodena terapija ili hidroterapija osobito je korisna kod djece sa spinalnom mišićnom atrofijom. Prema studiji sa Sveučilišta Long Island, vodena terapija može povećati snagu, mobilnost i fleksibilnost djece oboljele od SMA. [13]

Tijelo u vodi je lakše te samim tim lakše su i kretnje odnosno vježbe. Fizioterapeuti su specijalizirani za vodene terapije i koriste fizikalna svojstva vode za pružanje treninga snage, vježbanja hodanja i ravnoteže i aerobnog treninga, bez opasnosti od umora ili preopterećenja mišića. Stalni programi za djecu koja ne mogu hodati koriste se za održavanje i fleksibilnost mišića, sprječavanje kontraktura, promicanja mišićno-koštanog razvoja i sprječavanja gubitka gustoće kostiju. [14]

6.5. Govorna ili logopedska terapija

Govornom terapijom pokušava se spriječiti zategnutost (kontraktura) i povećava fleksibilnost govornih mišića kod djece sa spinalnom mišićnom atrofijom. [14]

6.6. Prehrana

Potrebno je osigurati optimalan unos kalorija. Prehrana mora biti kalorijski prilagođena dobi djeteta, njegovim potrebama za rast i razvoj. Promjena konzistencije hrane i optimiziranje oralnog unosa prikladne su strategije liječenja. [12]

Ortotički uređaji i različiti sjedeći položaji također povećavaju sposobnost da osobe s SMA jedu samostalno, također mogu poboljšati učinkovitost i sigurnost gutanja. Ako osobe s SMA ne dobiju dovoljno hrane oralno, potrebni su određeni prehrambeni dodaci. [15]

Postupno dolazi do slabljenja mišićne mase farinksa i larinksa, javljaju se problemi s gutanjem i kod težih pacijenata potrebno hranjenje kroz nazogastričnu sondu ili gastrostomu. [16]

6.7. Respiratorna potpora

Fizikalna terapija prsne stjenke sastoji se od vanjskih mehaničkih postupaka kao što su perkusija, posturalna drenaža i vibro–masaža prsnog koša kako bi se pojačala mobilizacija i uklanjanje nagomilanog sekreta iz dišnih putova. Fizikalnu terapiju prsne stjenke provodi respiratorni terapeut, iako tehniku rehabilitacije (vježbe) mogu naučiti i članovi bolesnikove obitelji. Najčešće korišteni postupci su posturalna drenaža i perkusija prsnog koša. Bolesnika se okreće u što vertikalniji položaj kako bi se olakšala drenaža sekreta iz određenog lobusa ili segmenta, perkutira se stisnutim šakama dok se ne oslobodi i mobilizira nagomilani sekret koji se zatim iskašlje ili drenira. Trajanje je od 15 do 30 minuta. Postupak je za bolesnika donekle neugodan i zamoran. Alternative za perkusiju prsnog koša, čija je djelotvornost još nije dokazana, su mehanički vibratori, zračni prsluci, sprave za kontrolirani način disanja, uređaji s pozitivnim ekspiratornim tlakom za održavanje prohodnosti dišnih putova i niskofrekventni oscilatori za mobilizaciju sputuma. [17]

Aspiracija je postupak koji omogućava odstranjenje sekreta iz dišnih putova pomoću katetera za aspiraciju spojenog na izvor negativnog tlaka. Aspiracija se vrši kroz nos, usta i umjetnim otvorom na prednjoj strani traheje, u području vrata koji se naziva traheostoma. [18]

Visokofrekventna oscilacija prsne stjenke (VEST) predstavlja jednu od nekoliko tehnika koje su dostupne kako bi se olakšalo uklanjanje sekreta kod bolesnika. Dostupni su različiti uređaji koji generiraju VEST primjenom sile, bilo na otvoru dišnih putova ili preko prsne stjenke. [19]

Generator zračnih impulsa brzo napuhuje i ispuhuje prsluk, nježno tiskajući i otpuštajući stjenku prsnog koša do 20 puta u sekundi. Ovaj proces uzrokuje „mini-kašalj“ koji odvaja sluz od bronhalnih stjenki, povećava mobilizaciju i pomiče sluz prema središnjim dišnim putovima. Ovaj postupak je također djelotvoran pri stanjivanju debelih naslaga sekreta radi njihova lakšeg uklanjanja. Kada se sluz premjesti iz manjih u veće dišne putove, može se lakše izbaciti kašljem. VEST može provesti fizioterapeut, medicinska sestra, odgovarajuće obučeni njegovatelji ili sam pacijent, što omogućuje mogućnost neovisnog liječenja. [20]

Neinvazivna mehanička ventilacija (NIV) predstavlja oblik mehaničke ventilacijske potpore pri kojoj nije potrebna intubacija bolesnika. Ciljevi primjene NIV-a su poboljšanje bolesnikovih kliničkih simptoma i normalizacija dišnih plinova u krvi, osobito snižavanje ili normalizacija PaCO₂. Postavljanje indikacije za NIV, namještanje i titracija parametara ventilacije, nabava uređaja, edukacija i prilagodba bolesnika provode se tijekom hospitalizacije. Indiciranje i započinjanje terapije NIV-om provodi se u specijaliziranim centrima: na specijaliziranim otvorenim odjelima, odjelima postintenzivne ili intenzivne skrbi ili u laboratorijima za medicinu spavanja. [21]

Multidisciplinarni tim treba koordinirati i osigurati kontinuirano vođenje i liječenje bolesnika na neinvazivnoj ventilaciji u kućnim uvjetima, što uključuje redovitu procjenu ukupnoga zdravstvenog i respiracijskog statusa te kontrolu primjene neinvazivne ventilacije. Tim treba uključivati specijalista pulmologa, neurologa, medicinsku sestru, respiratornog fizioterapeuta te, specijalista palijativne skrbi i psihologa. Članovi tima koji provode neinvazivnu ventilaciju trebaju posjedovati odgovarajuće kompetencije. [21]

Kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (CPAP) postupak je koji omogućuje umjetnu potporu u izmjeni plinova kada se ta izmjena spontanom disanjem ne može osigurati, a izvodi se pomoću posebnih uređaja – ventilatora. Takva ventilacijska potpora invazivni je postupak za koji treba imati jasne indikacije i ciljeve takva liječenja. Ovaj modalitet predstavlja kontinuiranu primjenu pozitivnog tlaka tijekom cijelog dišnog ciklusa pa tlak na kraju izdisaja (odnosno bazalna varijabla) poprima vrijednost veću od 0 kPa. Kao takav, CPAP ne pridonosi smanjenju dišnog rada izravno, već se njegovom primjenom mali dišni putovi održavaju otvorenima što povećava FRC, pridonosi povećanju popustljivosti, olakšava udisaj i time poboljšava oksigenaciju. [22]

7. Nusinersen

Nusinersen je prva odobrena terapija u liječenju spinalne mišićne atrofije, 23. prosinca 2016. godine Food and Drug Administration (FDA) je priopćila da je odobrila Nusinersen za SMA u SAD-u. U zemljama EU lijek je odobren 30. svibnja 2017. godine, centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka za sve članice Europske unije temeljem stručne ocjene Europske agencije za lijekove (EMA). Budući je broj osoba oboljelih od spinalne mišićne atrofije nizak, ta se bolest smatra „rijetkom” te je lijek Nusinersen dobio status „lijeka za liječenje rijetkih bolesti”. Više istraživačkih studija, pokazalo je da lijek značajno usporava progresiju bolesti i u mnogim slučajevima poboljšava snagu pojedinaca sa SMA. [23]

Nusinersen je sintetički protusmjerni oligonukleotid koji genu SMN2 omogućava proizvodnju proteina pune duljine, tako da protein može funkcionirati normalno. Na taj način zamijenjen je protein koji nedostaje, a to smanjuje gubitak živčanih stanica, može povećati snagu mišića te ublažava simptome bolesti. Lijek je dostupan kao otopina u bočicama od 12 mg. Primjenjuje se intratekalnom injekcijom (lumbalnom punkcijom) ubrizgavanjem od strane liječnika ili iskusne medicinske sestre. Pacijentu je ordinira sredstvo za sedaciju prije nego što se Nusinersen primjeni. [24]

Preporučena doza je 12 mg (jedna bočica), a liječenje treba započeti čim je prije moguće nakon što se bolesniku utvrdi dijagnoza SMA. Poslije prve doze, trebaju slijediti još 3 doze nakon 2, 4 i 9 tjedana, a potom jedna doza svaka 4 mjeseca. Liječenje se treba nastaviti sve dok se kod pacijenta primjećuju pozitivni učinci Nusinersena. [24]

Najčešće nuspojave (pojavnost kod 1 od 10 osoba) su glavobolje, bol u leđima i povraćanje. Smatra se da ove nuspojave uzrokuju intratekalne injekcije. Kod male djece neke nuspojave se ne mogu procijeniti, zbog starosti i komunikacijskih vještina djeteta. [5]

7.1. Terapija kroz klinička istraživanja

Iako je Nusinersen jedina odobrena terapija u Hrvatskoj, postoje terapije koje su još pod kliničkim ispitivanjem kao Rg7916 i AVX-101

Rg7916 oralni SMN2 modifikator, je trenutno istraživački, oralni lijek koji je sustavno raspodijeljen i dizajniran za povećanje razine SMN proteina u CNS-u i cijelom tijelu. Osmišljen je

kako bi pomogao genu SMN2 da proizvodi više funkcionalnih SMN proteina, kako bi bolje podržao motoričke neurone i funkciju mišića. [25]

AVX-101 je genska terapija osmišljena za isporuku funkcionalne kopije SMN1 gena u motoričke neuronske stanice kod bolesnika s SMA tip I i tip II. AVX-101 obuhvaća čahuru genetski modificiranog virusa, adeno-povezanog virusa (AAV) 9, nazvan ovojnica, koja donosi normalnu kopiju SMN1 gena u mozak preko krvotoka. Time se izbjegava isporuka lumbalnom punkcijom pri liječenju dojenčadi. Jednom kad gen SMN1 (koji se naziva transgen, dolazi iz vanjskog izvora) dosegne stanice bolesnika, ona nadopunjuje vlastitu proizvodnju SMN proteina tih stanica. AVX-101 uključuje genetske upute za aktiviranje transgena tako da je proizvodnja SMN proteina kontinuirana i održiva. [26]

8. Sestrinska skrb kod djece oboljele od SMA

Zdravstvena njega djeteta započinje čim je postavljena dijagnoza spinalne mišićne atrofije. Potrebno je definirati ciljeve u koje se ubraja poboljšanje kvalitete spavanja, smanjiti učestalost hospitalizacija i boravka na odjelu intenzivne njege te pružiti obitelji i djeci psihološku podršku. Rane intervencije mogu produžiti i poboljšati kvalitetu života. [12]

Respiratorne poteškoće glavni su uzrok morbiditeta i mortaliteta djece oboljele od SMA tipa I i II, a mogu se pojaviti i kod malog broja djece sa SMA tipom III. Kada je prisutno plitko, brzo i depresivno disanje tokom sna potrebno je uvesti mehaničku ventilaciju noću. Aspiracija sekreta iz respiratornih putova je jako važna kod akutnih i kroničnih respiratornih infekcija kod djece oboljele od SMA. Najvažnije kod respiratornih poteškoća je educirati roditelje/skrbnike ili obitelj o svakodnevnoj njezi kod akutne bolesti i postoperativnoj njezi. Bolesnici koji ne sjede najosjetljivija su skupina. Obitelj je potrebno educirati o tehnikama rukovanja s NIV-om i održavanjem prohodnosti dišnih putova i tehnike aspiracije sekreta. Neinvazivnu ventilaciju potrebno je kombinirati s tehnikom održavanja prohodnosti dišnih putova.

Kod djece koja ne sjede traheotomija je kontroverzna i predstavlja etičku dilemu. Postoji širok spektar mogućnosti koje idu od izostanka respiratorne podrške, preko NIV-a i traheotomije do mehaničke ventilacije. Velike poteškoće se javljaju kod GI problema, to su gastroezofagealni refluks (GER), konstipacija i abdominalna distenzija. SMA bolesnici, prije svega oni koji ne sjede i oni koji sjede su osjetljivi na stanje gladovanja i lakše razvijaju hipoglikemiju kod restrikcije oralnog unosa. Zbog toga je neophodno kod svih SMA bolesnika izbjeći gladovanje, naročito kod akutnog stanja bolesti. Nutritivni unos treba optimizirati kako bi se ispunile potrebne kalorijske vrijednosti u okviru 4-6 sati nakon prijema u bolnicu i to enteralnom prehranom, parenteralnom prehranom ili kombinacijom ako je neophodno. Cilj je održati kod svakog djeteta njen/njegov tempo razvoja. Što uključuje praćenje BMI kroz određeni vremenski period. Kod utvrđivanja nutritivnog statusa anamneza 24 satnog unosa je praktična metoda orijentacije. Jako je važno dokumentirati unos kalcija i vitamina D. [12]

U palijativnoj njezi velika odgovornost je u što kraćem roku, nakon postavljene dijagnoze predstaviti obitelji mogućnosti zdravstvene njege i to na iskren, moralan i odgovoran način. Najvažnije je posvetiti dovoljnu pažnju bolesniku, iskren pristup i otvorenost te prilagoditi njegu u skladu s okolnostima. Multidisciplinarni pristup njezi ovih bolesnika je najoptimalniji, uključujući odgovarajuću medicinsku, socijalnu i duhovnu podršku. Stoga je izuzetno važno u slučaju

terminalne faze bolesti, osigurati pristup u ustanove za osobe s posebnim potrebama i odgovarajućom njegom. Ako obitelj donese odluku protiv primjene mehaničke respiratorne podrške kod tretmana terminalne dispneje, važno je očuvati dostojanstvo pacijenta i obitelji.

Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy navode da se upotrebljavaju pumpice s narkoticima, kako bi se izbjeglo predoziranje, mogućnost smrtnog ishoda te omogućila bolja njega bolesnika sa SMA. [12] Medicinska sestra je odgovorna za planiranje, provođenje i evaluaciju zdravstvene njege uz kontinuiranu procjenu, evaluaciju, edukaciju bolesnika i obitelji, te suradnju s ostalim članovima interdisciplinarnog tima.

9. Istraživački dio rada

9.1. Cilj rada

Provedeno istraživanje imalo je za cilj utvrditi dostupnost informacija o spinalnoj mišićnoj atrofiji, potom od kakvog je značaja zdravstvena skrb djeci i roditeljima te u kojoj mjeri su ispitanici upoznati s posebnostima same bolesti od koje njihova djeca boluju.

9.2. Istraživačke hipoteze

H1: „Roditelji/skrbnici djece oboljele od SMA u statistički značajno većem postotku navode dostupnost informacija o bolesti putem interneta nego li od strane medicinskog osoblja.“

H2: „Roditelji/skrbnici djece oboljele od SMA smatraju da im je neophodna pomoć vezana uz oboljelu djecu, ali im ista takva nije dostupna.“

H3: „Više od polovinu djece oboljele od SMA često koristi Nusinersen kao vrstu terapije.“

9.3. Metodologija

Istraživanjem problema i liječenja djece oboljele od spinalne mišićne atrofije (SMA) obuhvaćeno je 68 ispitanika sa područja Hrvatske, država bivše Jugoslavije, nekih europskih država pa i vaneuropskih država. Bio je korišten prigodni uzorak ($n = 68$), a anketa je provedena u listopadu i studenom 2018. godine. Ispitani su bili roditelji oboljelih od SMA on line putem. Upitnici su imali tri skupine podataka:

- opći podaci o ispitanicima-roditeljima (država prebivališta, spol, dob, bračno stanje, broj djece, zaposlenost i sl.);
- opći podaci o djetetu (spol, dob dijagnosticiranja SMA, naziv dijagnoze);
- pitanja u vezi liječenja oboljelog djeteta (izvor informacija, adekvatnost informacija, značaj stručne pomoći, jačina pojedinih simptoma, korišteni pribor za pomoć dišnim putevima oboljelom, način hranjenja, vrsta korištene terapije, izraženost pomaka u liječenju oboljelog djeteta).

Na sva pitanja u upitnicima su odgovarali roditelji odnosno skrbnici. Pitanja su bila gotovo isključivo sa jednim mogućim odgovorom od njih više ponuđenih osim dva pitanja: pitanja 13 u vezi postojanja dodatne medicinske pomoći kod kuće od strane stručnog osoblja, te pitanja 14 u vezi izvora informacija potrebnih za brigu o oboljelom djetetu. Svi upitnici su se popunjavali on line

putem Google aplikacije. Iz dobivene excel datoteke konvertirani su u SPSS datoteku. Na osnovu SPSS datoteke izvedene su sve vrste statističkih analiza (programom SPSS Statistics for Windows, verzija 17.0) dok su grafički prikazi izrađeni pomoću Microsoft Excela 2010.

Metode statističke analize koje su ovdje korištene su:

- a) deskriptivne metode (tabelarni i grafički prikazi, postoci, srednje vrijednosti, mjere disperzije te Spearmanov koeficijent korelacije ranga)
- b) inferencijalne metode (Kolmogorov-Smirnovljev test normalnosti distribucije, hi-kvadrat test, Mann-Whitneyev U test, Kruskal-Wallisov H test i test razlike proporcija).

Zaključci u vezi razlika i povezanosti među varijablama donošeni su na uobičajenom nivou signifikantnosti od 0,05 odnosno uz pouzdanost od 95%.

Rezultati analize su izneseni i opisani u tri poglavlja:

- deskriptivna statistička analiza,
- inferencijalna statistička analiza i
- zaključci u vezi hipoteza.

9.4. Deskriptivna statistička analiza

Uzorak ispitanika činilo je 68 roditelja djece oboljele od spinalne mišićne atrofije (12 očeva i 56 majki). Ti su roditelji bili pretežno u braku, njih 53 (78%). Njih devetoro su samci, četvero su rastavljeni, a dvoje su ostalih bračnih statusa. Roditelji su pretežno u dobi između 31 i 35 godina (21 roditelj). Najmanje ih je u dobnoj skupini 18 do 25 godina (šestoro roditelja) kao i u najstarijoj dobnoj skupini od 40 i više godina (13 roditelja). Prosječna dob roditelja iznosi približno 35 godina.

Od anketiranih 68 roditelja najviše ih je iz Hrvatske (26 roditelja odnosno 38%). Dosta ih je iz bivših država Jugoslavije kao i iz ostalih europskih država (ukupno 27 roditelja). Treću skupinu roditelja čine oni koji žive u vaneuropskim zemljama (15 roditelja), najviše u SAD (11 roditelja).

Prije spoznaje da dijete boluje od SMA sa ovom bolesti je bilo upoznato samo četvero roditelja, dok ih većina od 64 roditelja (94%) nije tu bolest poznavalo.

Od 68 roditelja njih 30 je imalo muško dijete oboljelo od SMA (44%), dok ih je 38 imalo oboljelo dijete ženskog spola (56%).

Od 68 roditelja oboljele djece njih 29 je zaposleno dok ih 39 (57%) ima status roditelja njegovatelja.

Od 68 anketiranih roditelja njih 13 (19%) je navelo da nije učlanjeno u neku od udruga oboljelih od SMA. Prema tome, njih 55 (81%) je uključeno u rad neke udruge. Kada je trebalo u narednom pitanju navesti naziv te udruge, tada su dobiveni sljedeći podaci od tih 55 roditelja:

18 roditelja je u udruzi Kolibrići,

24 roditelja je u nekoj drugoj udruzi (koje postoje u njihovim državama), dok

13 roditelja nije navelo naziv te udruge.

U tabeli 9.4.1. distribucija je anketiranih roditelja prema broju djece i prema tome kod kojeg se djeteta bolest javila. U tabeli 9.4.2. je distribucija djece prema dobi kada je kod oboljelog djeteta dijagnosticirana SMA, te kategorizacija oboljele djece prema postavljenoj dijagnozi.

Broj djece u obitelji	Kod kojeg se djeteta bolest pojavila				Ukupno
	kod 1. djeteta	kod 2. djeteta	kod 3. djeteta	kod blizan.	
jedno dijete	21	-	-	-	21
dvoje djece	16	13	-	-	29
troje djece	2	4	8	1	15
četvoro ili više	-	2	1	-	3
Ukupno	39	19	9	1	68

Tabela 9.4.1.: Anketirana djeca prema važnijim varijablama (u apsolutnim i relativnim frekvencijama ($n = 68$)) [izvor:autor]

Varijabla i oblik varijable	Ukupno	%
Dob djeteta kada je SMA dijagnosticirana:		
0 – 6 mj	24	36
6 – 15 mj	22	32
15 mj – 18 g.	22	32
Ukupno	68	100
Dijagnoze kod oboljele djece:		
tip 0	1	1
tip 1	41	61
tip 2	20	29
tip 3	6	9
Ukupno	68	100

Tabela 9.4.2.: Anketirana djeca prema važnijim varijablama (u apsolutnim i relativnim frekvencijama ($n = 68$)) [izvor:autor]

Prema tabeli 9.4.2. može se konstatirati da je pretežni broj djece dobilo dijagnozu SMA u dojenačkoj dobi (0 – 6 mj), njih preko 1/3. Od dijagnoza kod oboljele djece znatno prevladava SMA tip 1 (61% djece).

Pružila li se oboljelom djetetu dodatna medicinska pomoć kod kuće sljedeće je pitanje iz ankete na koje su bili predviđeni višestruki odgovori. Prebrojavanjem tih odgovora utvrđene su frekvencije koje su navedene u tabeli 9.4.3.

Davatelj stručne medicinske pomoći	Broj djece
kućna njega	9
patronaža	2
fizioterapeut	21
govorni terapeut	2
radni terapeut	2
ne prima nikakvu pomoć	39
Ukupno	75

Tabela 9.4.3.: Djeca oboljela od SMA prema dodatnoj medicinskoj pomoći kod kuće (n = 68 djece)

[izvor:autor]

Iz tabele 9.4.3. proizlazi da 57% djece ne prima nikakvu pomoć, dok ih 43% ima jedan, dva ili tri oblika pomoći kod kuće od strane stručne medicinske osobe. Naime,

- 24 oboljele djece dobiva pomoć od 1 stručne osobe,
- 3 oboljela djeteta dobiva pomoć od 2 stručne osobe, te
- 2 oboljela djeteta dobiva pomoć od 3 stručne osobe.

Potrebne informacije o oboljenju (naredno pitanje sa predviđenim višestrukim odgovorom) dobili su roditelji iz šest izvora:

od liječnika	41
od medicinske sestre	2
od fizioterapeuta	5
od drugih roditelja	18
od udruge	2
od interneta	7
Ukupno	75

Prema tome, od stručnih osoba informacije je dobilo 48 roditelja (71%). Koliko je od svih roditelja bilo manje ili više zadovoljnih dobivenim informacijama vidljivo je iz sljedećih frekvencija:

sasvim nezadovoljan	10
nezadovoljan	10
niti zadovolj., niti nezad.	16
zadovoljan	27
izuzetno zadovoljan	5

Dakle, nezadovoljnih je 29% ($10+10/68*100$), neodlučnih 24%, a zadovoljnih 47% ($27+5/68*100$).

Kada bi zadovoljstvo iskazali na skali od 1 (sasvim nezadovoljan) do 5 (izuzetno zadovoljan) tada bi mogli izračunati prosječno zadovoljstvo od 3,10 koje je najbliže vrijednosti 3 odnosno pojmu „niti zadovoljan, niti nezadovoljan“.

Koliko bi stručna pomoć u brizi oko oboljelog djeteta bila značajna za roditelja vidljivo je iz sljedećih odgovora:

ne bi mi značilo	1
ponekad	10
relativno značajno	11
značajno	17
vrlo značajno	29

Dakle, manji značaj stručnoj pomoći daje 16% roditelja (1+10), dok veći značaj toj pomoći daje 84% roditelja (11+17+29).

Način hranjenja oboljelog djeteta je sljedeći:

nazogastrična sonda (NGS)	8
perkutana endoskopska gastronomija (PEG)	24
hranjenje na usta	36

Prema tome, pretežni broj djece hrani se prirodnim putem (na usta), njih 53%.

O postojanju pomaka u postupku liječenja oboljelog djeteta roditelji su dali sljedeće ocjene:

slabo vidljivi	8
umjereno vidljivi	8
jako vidljivi	12
vrlo jako vidljivi	15
nemamo pristup terapiji	25

Iz navedenog, od 43 roditelja koji imaju pristup terapiji, njih 16 (37%) ne vidi značajne pomake, dok ih 27 (63%) smatraju jasno vidljivima. Stoga se može zaključiti da približno 1/3 roditelja ne smatra učinak terapija jasno vidljivim, dok ih 2/3 smatra jako vidljivim.

Na tri složena pitanja u upitniku bili su predviđeni odgovori na skali od 1 do 5. Tako su najprije u tabeli 9.4.4. prezentirani odgovori na pitanja o tome koji su od navedenih simptoma imali najveći utjecaj na oboljelo dijete. Simptomi su procjenjivani izrazima od 1 (nema) do 5 (jako). U tabeli su osim apsolutnih frekvencija navedeni i deskriptivni pokazatelji, tj. aritmetičke sredine, standardne devijacije i koeficijenti varijacije.

	Vrsta problema	1 = nema	2 = vrlo blago	3 = blago	4 = umjereno	5 = jako	Ukupno	Medijan	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Koeficijent varijacije
a	Teškoće disanja	24	10	8	12	14	68	2,5	2,74	1,589	58
b	Dišne i plućne infekcije	22	11	10	16	9	68	3	2,69	1,469	55
c	Frakture kostiju/dislok.kukova	31	8	8	13	8	68	2	2,40	1,508	63
d	Komunikacijski problemi	38	5	8	9	8	68	1	2,18	1,506	69
e	Teškoće pri hranjenju i gutanju	26	6	7	10	19	68	3	2,85	1,704	60
f	Padovi	48	5	5	6	4	68	1	1,72	1,268	74
g	Zamor	23	10	13	14	8	68	3	2,62	1,435	55
h	Nemogućnost iskašljavanja	10	12	12	13	21	68	3	3,34	1,452	43
i	Zglobne kontrakcije	12	14	12	15	15	68	3	3,10	1,426	46
j	Mišićna slabost	7	6	16	16	23	68	4	3,62	1,316	36
k	Paraliza	45	2	5	5	11	68	1	2,04	1,588	78
l	Otkazivanje respirator.sustava	33	2	6	9	18	68	2	2,66	1,759	66
m	Problemi sa spavanjem	43	9	7	6	3	68	1	1,78	1,208	68

Napomena: U tabeli je u svakom retku deblje otisnuta najveća frekvencija.

Tabela 9.4.4.: Utjecaj pojedinih simptoma oboljelih od SMA na život djeteta – procjene 68 roditelja

[izvor:autor]

Treba konstatirati da se većina simptoma (10 od njih 13) što su navedeni u tabeli 9.4.4. rijetko pojavljuju, dok se samo tri simptoma češće pojavljuju (u tabeli 9.4.4. označeni sa h, i, j). Distribucije frekvencija u tabeli 9.4.4. su najčešće u obliku slova L, u obliku slova J (pod h, j), ili je distribucija slična uniformnoj (pod i). Stoga su u tabeli navedene i medijalne vrijednosti. No, medijani kao reprezentativnije srednje vrijednosti od aritmetičkih sredina su cjelobrojne vrijednosti pa se razlike bolje uočavaju na osnovu aritmetičkih sredina.

U cjelini se za promatrani uzorak djece oboljele od SMA može ustvrditi da su najrjeđa tri simptoma:

zamor	1,72
problemi sa spavanjem	1,78
paraliza	2,04

dok su najčešća tri simptoma:

zglobne kontrakcije	3,10
nemogućnost iskašljavanja	3,34
mišićna slabost	3,62

Aritmetičke sredine su slabije reprezentativnosti i zbog toga što su koeficijenti varijacije najčešće povećani (iznad 50%). To onda znači da se promatrana djeca oboljela od SMA međusobno dosta razlikuju s obzirom na utjecaj pojedinih simptoma na njihov život.

U tabeli 9.4.5. navedene su frekvencije učestalosti korištenja pojedinih pomagala kod disanja djece oboljele od SMA.

	Vrsta pomagala kod disanja	1 = nikad	2 = ponekad	3 = relat. često	4 = vrlo često	5 = uvijek	Ukupno	Medijan	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Koeficijent varijacije
a	Prsna fizioterapija	28	13	4	6	17	68	2	2,57	1,669	65
b	Posturalna drenaža	32	14	8	5	9	68	2	2,19	1,438	66
c	Visokofr. oscilac. prsne stjenke	59	1	2	-	6	68	1	1,43	1,176	82
d	Pomagala za kašalj	28	8	7	3	22	68	2	2,75	1,757	64
e	Aspirator za uklanj. sekreta	24	8	4	3	29	68	3	3,07	1,823	59
f	Neinvazivna ventilacija	38	5	5	5	15	68	1	2,32	1,688	73
g	Invazivna ventilacija	50	2	-	1	15	68	1	1,96	1,679	86

Napomena: U tabeli je u svakom retku deblje otisnuta najveća frekvencija.

Tabela 9.4.5.: Učestalost korištenja pojedinih pomagala za pomoć kod disanja djeteta oboljelog od SMA – procjene 68 roditelja [izvor: autor]

Različita pomagala (tabela 9.4.5.) uglavnom se rjeđe koriste kod promatrane djece. Izuzetak su aspirator za uklanjanje sekreta i pomagala za kašalj. S obzirom na učestalost korištenja pojedinih pomagala oboljela djeca se međusobno dosta razlikuju (koeficijenti varijacije se kreću između 59% i 86%).

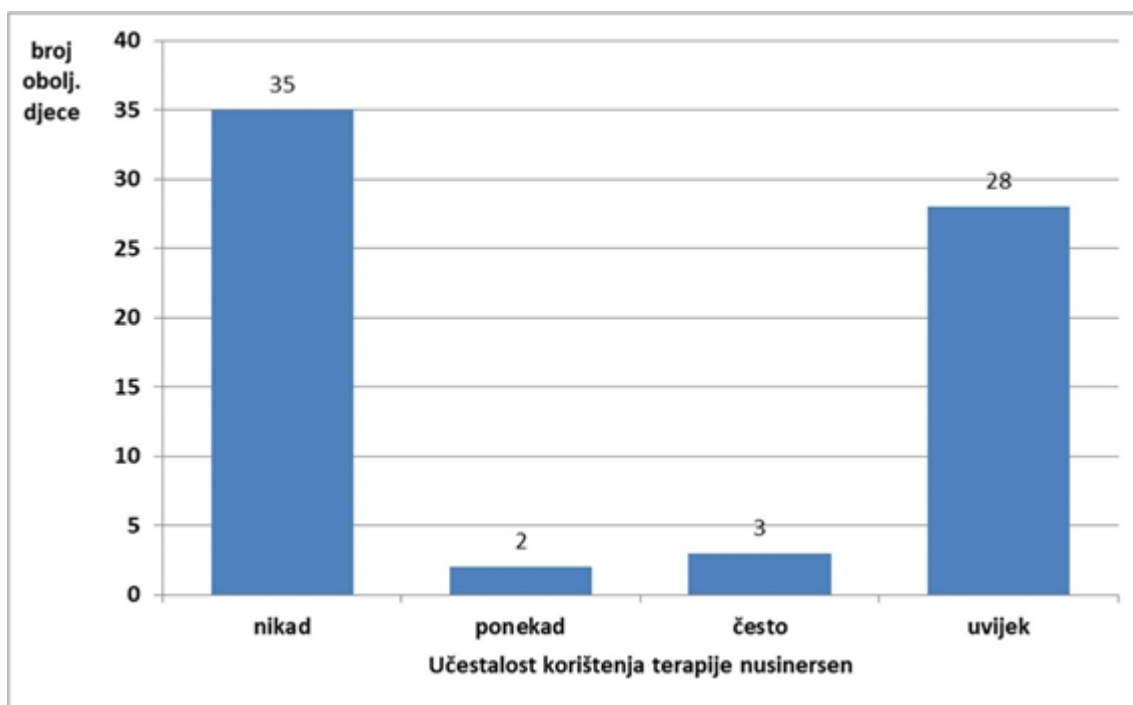
U tabeli 9.4.6. prikazane su učestalosti korištenja pojedinih vrsti terapija kod oboljele djece, prema procjenama njihovih roditelja.

	Vrsta terapije kod liječenja simptoma SMA	1 = nikad	2 = ponekad	3 = relat. često	4 = vrlo često	5 = uvijek	Ukupno	Medijan	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Koeficijent varijacije
a	Održavanje dišnog sustava	15	9	4	6	34	68	4,5	3,51	1,697	48
b	Nutricionistička podrška	30	3	2	1	32	68	3	3,03	1,939	64
c	Fizioterapija/radna terapija	4	5	10	12	37	68	5	4,07	1,238	30
d	Terapija u vodi	28	14	9	9	8	68	2	2,34	1,431	61
e	Govorna terapija	46	6	5	4	7	68	1	1,82	1,382	76
f	Mobilna oprema (štake,kolica,..)	24	3	3	6	32	68	4	3,28	1,843	56
g	Ortopedska podrška	26	8	9	10	15	68	2,5	2,71	1,621	60
h	Odobrena terapija (nusinersen)	35	2	2	1	28	68	1	2,78	1,938	70
i	Istražni proizvodi (klinič.ispit.)	58	3	1	1	5	68	1	1,41	1,123	80

Napomena: U tabeli je u svakom retku deblje otisnuta najveća frekvencija.

Tabela 9.4.6.: Učestalost korištenja pojedinih vrsti terapija djeteta oboljelog od SMA – procjene 68 roditelja [izvor:autor]

Učestalost korištenja pojedinih terapija (tabela 9.4.6.) se kod oboljele djece dosta razlikuje (koeficijenti varijacije se kreću između 30% i 80%). Najrjeđe se koriste istražni proizvodi (prosjeck je 1,41) i govorna terapija (1,82), a najčešće se koriste terapije za održavanje dišnog sustava (3,51) i fizioterapija odnosno radna terapija (4,07). Učestalost korištenja nusinersen grafički je prikazana na grafikonu 9.4.1. jednostavnim stupcima.



Grafikon 9.4.1.: Učestalost korištenja terapije nusinersen kod oboljele djece od spinalne mišićne atrofije (n = 68) [izvor:autor]

9.5. Inferencijalna statistička analiza

Ova je analiza obavljena sa nekoliko skupina statističkih metoda.

Prvu skupinu analiza čine testovi normalnosti Kolmogorov-Smirnova. Prije analize razlika i povezanosti podataka iz ankete roditelja djece oboljele od SMA provedeno je provjeravanje normalnosti raspodjele ordinalnih varijabli (varijabli koje su iskazane na skalama od 1 do 5, a odnose se na pitanja 17a-17m, 18a-18g i 20a-20i) pomoću navedenog neparametrijskog testa. U tabeli 9.5.1. prezentirani su rezultati tih testova.

R b	Varijable za koje je provedeno testiranje normalnosti raspodjele pomoću KS testa	n	Z	p	Distrib.su približno normalne
1.	Utjecaj pojedinih simptoma na oboljelo dijete (pitanja 17a – 17m)	68	1,455-3,472	0,000-0,021	ne
2.	Učestalost korištenja pojedinih pomagala za pomoć kod disanja djeteta (pitanja 18a-18g)	68	1,970-4,199	0,000-0,001	ne
3.	Učestalost korištenja pojedinih vrsti terapija kod oboljelog djeteta (pitanja 20a – 20i)	68	1,946-4,090	0,000-0,001	ne
4.	Zadovoljstvo roditelja sa dobivenim inform. od stručnog medic.osoblja o brizi o oboljelom djetetu (pitanje 15)	68	2,008	0,001	ne

Tabela 9.5.1.: Rezultati provjere normalnosti raspodjele kod 29 ordinalnih varijabli (n = 68)

[izvor:autor]

Kao što se iz rezultata KS testova vidi u tabeli 9.5.1. sve su p vrijednosti manje od 0,05 pa na osnovu toga zaključujemo da niti jedna od navedenih 29 distribucija nije slična normalnoj¹. [27] To onda znači da kod primjene inferencijalne statističke analize navedenih varijabli nije moguće koristiti parametrijske već samo neparametrijske testove.

Drugu skupinu analiza čine hi-kvadrat testovi kojima je svrha utvrditi postoji li statistički značajna povezanost između nekih nominalnih varijabli. Provedeno je više hi-kvadrat testova u tablicama kontingencije čiji su rezultati navedeni u tabeli 9.5.2.

¹ „... čest je slučaj u nekim društvenim istraživanjima (npr.sociologiji) da se neke pojave distribuiraju upravo „suprotno“ od normalne raspodjele...“ (B.Petz, 2007., strana 321)

R b	Varijable u kontingencijskoj tabeli	Format konting. tabele	n	χ^2	df	p	korek. testa
1.	Kod kojeg djeteta u obitelji se bolest pojavila Broj djece u obitelji	3 x 4	67	50,528	6	<0,001	ne (58%)
2.	Značaj pomoći roditeljima Dostupnost pomoći roditeljima	2 x 2	68	0,290 Y	1	0,590	ne (25%)
3.	Značaj pomoći roditeljima Dostupnost pomoći roditeljima	2 x 2	26	0,508 Y	1	0,476	ne (50%)
4.	Značaj pomoći roditeljima Dostupnost pomoći roditeljima	2 x 2	42	0,000 Y	1	1,000	ne (50%)
5.	Učestalost korištenja nusinerena Vidlj.pomaka u postup.liječenja	2 x 2	43	18,018 Y	1	<0,001	ne (25%)

Napomena: * statistička značajnost do 5%; ** statistička značajnost do 1%; *** statistička značajnost do 0,1%
Y = hi-kvadrat vrijednost izračunata uz Yatesovu korekciju (korekcija za kontinuitet) budući da se radi o kontingencijskoj tabeli 2 x 2.

Test je korektan ukoliko je kod njegovog izvođenja bilo manje od 20% očekivanih frekvencija manjih od 5.

Ukoliko je više od 20% očekivanih frekvencija bilo manje od 5 test nije korektan. Postotak očekivanih frekvencija koje su manje od 5 odštampan je u zagradi ispod riječi „ne“.

Tabela 9.5.2.: Rezultati hi-kvadrat testova [izvor:autor]

Na osnovu rezultata što su navedeni u tabeli 9.5.2. mogu se dati sljedeća objašnjenja odnosno zaključci:

- 1) Kada se kontingencijska tabela 9.4.1. smanji za jednu kolonu (isključi posljednja kolona sa jednim djetetom) dobije se tabela sa tri kolone i sa četiri retka (tabela formata 3 x 4) koja je prikladna za hi-kvadrat test. Dobivena p vrijednost u provedenom testu upućuje na zaključak da između redoslijeda oboljelog djeteta u obitelji i broja djece u obitelji postoji statistički značajna povezanost. O prirodi te povezanosti može se saznati izračunavanjem okomitih postotaka na osnovu kontingencijske tabele. Tako se može izračunati da postoci oboljele djece iznose 54% kod 1. djeteta ($21/39 \times 100 = 54$), 68% kod drugog djeteta i 89% kod trećeg djeteta (rast vjerojatnosti oboljenja).
- 2) Kod sljedeće tri kontingencijske tabele istraživano je postoji li povezanost između dostupnosti pomoći roditeljima od strane stručnih medicinskih radnika i značaja te pomoći za roditelje. U prvom slučaju su u tabelu uključena sva promatrana djeca (iz svih država), u drugom slučaju su obuhvaćena samo djeca iz Hrvatske (26 djece), dok su u trećem slučaju obuhvaćena sva djeca izvan Hrvatske (njih 42). U sva tri slučaja se došlo do rezultata koji pokazuje da ne postoji

statistički značajna povezanost ($p > 0,05$) između tih dviju varijabli (kako se to tvrdi prema drugoj hipotezi).

- 3) Između učestalosti korištenja nusinersena (rijetko, često) i vidljivosti pomaka u liječenju (slabo vidljivi, vidljivi pomaci) postoji statistički značajna povezanost. Test je proveden sa podacima u tabeli 9.5.3. na osnovu kojih se mogu izračunati vodoravni postoci i zaključiti o kakovoj se povezanosti radi. Naime, od ukupnog broja djece kod koje su slabo vidljivi pomaci u liječenju njih 69% je rijetko koristilo nusinersen, a 19% često. S druge strane, od ukupnog broja djece kod koje su vidljivi pomaci u liječenju njih 4% je rijetko koristilo nusinersen, a 96% često.

Dakle, uz češće korištenje nusinersena su prisutni vidljiviji pomaci u liječenju.

Vidljivost pomaka u liječ.	Korišt. nusinersen		Ukupno
	rijetko	često	
slabo vidljivi	11	5	16
vidljivi pomaci	1	26	27
Ukupno	12	31	43

Tabela 9.5.3.: Odnos između učestalosti korištenja nusinersen i vidljivosti pomaka u postupku liječenja djece oboljele od SMA (n=43 djece) [izvor:autor]

Treću skupinu analize čine U testovi odnosno H testovi. Njima se željelo utvrditi postoji li statistički značajna razlika u zadovoljstvu roditelja sa dobivenim informacijama od stručnog medicinskog osoblja o brizi o oboljelom djetetu (pitanje 15 iz upitnika). Kako se radi o varijabli koja nije normalno distribuirana (što je navedeno u tabeli 9.5.1. pod rednim brojem 4) nije moguće koristiti parametrijske testove (t test i F test) nego neparametrijske testove (U test odnosno H test).

Njima se ne uspoređuju aritmetičke sredine već medijani kao reprezentativnije srednje vrijednosti kod distribucija koje nisu slične normalnoj distribuciji.

Testna kategorij. (nezavisna) varij	Podskup ispitanika	n	Sredine rangova	U odnosno χ^2	z odnosno df	p ₁₎
1. Skupina država	Hrvatska	26	33,56			
	ostale europ.drž.	27	32,69			
	vaneurop.države	15	39,40	$\chi^2 = 1,316$	df = 2	0,518
2. Status roditelja	zaposlen	29	34,67			
	roditelj njegovat.	39	34,37	U = 560,5	z = 0,065	0,948
3. Prema korišt.dodatne medicinske pomoći	ne koristi	39	29,83			
	koristi	29	40,78	U = 383,5	z=-2,356	0,018*
4. Prema postoj.pomaka u postupku liječenja	slabije vidljivi	16	24,41			
	vidljivi pomaci	27	20,57	U = 177,5	z=-1,019	0,308

Napomena: * statistička značajnost do 5%; ** statistička značajnost do 1%; *** statistička značajnost do 0,1%
U test se koristi kada nije primjenjiv t-test zbog nenormalnost raspodjele, kada je varijabla ordinalna umjesto omjerna i sl.
H test se koristi kada nije primjenjiv F-test zbog nenormalnost raspodjele, kada je varijabla ordinalna umjesto omjerna i sl.

Tabela 9.5.4.: Rezultati usporedbe medijana za pitanje o zadovoljstvu roditelja sa dobivenim informacijama od stručnog medicinskog osoblja o brizi o oboljelom djetetu – pomoću MannWhitneyevog U testa (za varijable sa dvije kategorije) i Kruskal-Wallisovog H testa (za varijablu sa tri kategorije) n = 68 [izvor:autor]

Zaključci su sljedeći na osnovu provedena četiri neparametrijska testa (tabela 9.5.4.):

- 1) Zadovoljstvo roditelja informacijama od stručnog medicinskog osoblja o brizi o oboljelom djetetu statistički se značajno ne razlikuje po skupinama država ($p = 0,518$), po statusima roditelja ($p = 0,948$) i s obzirom na vidljivost pomaka u liječenju djeteta ($p = 0,308$).
- 2) Zadovoljstvo roditelja informacijama od stručnog medicinskog osoblja o brizi o oboljelom djetetu statistički se značajno razlikuje prema tome koristi li se ili ne koristi dodatna medicinska pomoć ($p = 0,018$). Zadovoljstvo je manje kod roditelja koji dodatnu pomoć ne koriste u odnosu na roditelje koji tu pomoć koriste ($29,83 < 40,78$).

Četvrtu skupinu analiza čine testovi razlike proporcija. Za varijablu „korištenje terapije Nusineresen“ (samo kategorije češćeg korištenja nusinersen) ovim testovima željelo se provjeriti (zbog ispitivanja istinitosti hipoteze H3) koristi li se ta terapija kod nekih kategorija ispitanika

statistički značajno više nego kod drugih kategorija. Rezultati provedenih šest testova navedeni su u tabeli 9.5.5.

R b	Varijabla	Grupa ispitanika	n ₁ n ₂ n ₃	Proporcija	t	p
1.	Češće korištenje terapije Nusinersen (prema spolu)	muška djeca ženska djeca	30 38	13/30 = 0,433 18/38 = 0,474	0,332	0,743
2.	Češće korištenje terapije Nusinersen (prema državi)	Hrvatska ostale europ.drž. vaneurop.države	26 27 15	5/26 = 0,192 15/27 = 0,556 11/15 = 0,733	7,083	0,029*
3.	Češće korištenje terapije Nusinersen (prema dijagnozi)	SMA tip 1 SMA tip 2 SMA tip 3	41 20 6	21/41 = 0,512 7/20 = 0,350 3/6 = 0,500	0,784	0,676
4.	Češće korištenje terapije Nusinersen (prema dobivanju dodatne medicinske pomoći)	ne dobiva dobiva	39 29	19/39 = 0,487 12/29 = 0,414	0,601	0,550
5.	Češće korištenje terapije Nusinersen (prema načinu hranjenja djeteta)	NGS PEG na usta	8 24 36	4/8 = 0,500 12/24 = 0,500 15/36 = 0,417	0,258	0,879
6.	Češće korištenje terapije Nusinersen (prema vidljivosti pomaka u liječenju djeteta)	manje vidljivi jače vidljivi	16 27	5/16 = 0,313 26/27 = 0,963	4,596	<0,001***

Napomena: * statistička značajnost do 5%; ** statistička značajnost do 1%; *** statistička značajnost do 0,1%

Kod uspoređivanja razlika između dviju proporcija koristi se t-test razlike proporcija.

Kod uspoređivanja razlika između proporcija triju ili više osnovnih skupova „kao srodni pokazatelj svih razlika između originalnih i očekivanih vrijednosti uzima se izračunani hi-kvadrat“ (V.Serdar, 1981., strana 397).

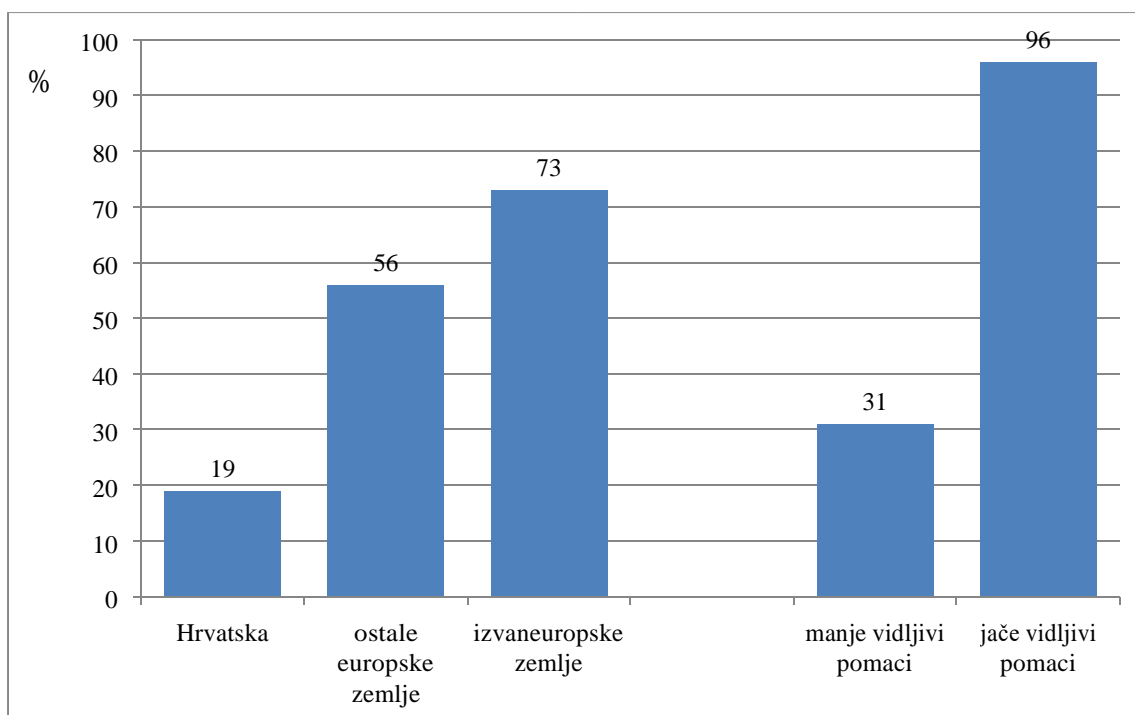
Međutim, po obje metode se dobiva p vrijednost na osnovu koje zaključujemo da li je razlika između proporcija slučajna ($p > 0,05$) ili je ona statistički značajna ($p < 0,05$).

Tabela 9.5.5.: Rezultati testova usporedbe proporcija [izvor:autor]

Zaključci na osnovu rezultata što su navedeni u tabeli 9.5.5. su sljedeći:

- 1) Terapiju sa nusinersen podjednako koriste muška kao i ženska djeca ($p = 0,743$) odnosno učestalost korištenja te terapije slučajno se razlikuje između tih dviju kategorija djece.
- 2) Terapija sa nusinersen statistički je značajno manje zastupljena među oboljelom djecom u Hrvatskoj (19%) u odnosu na druge europske države (56%), a naročito u odnosu na vaneuropske države (73%). Ova razlika nije slučajna već je statistički značajna ($p = 0,029$).

- 3) Učestalost uzimanja terapije nusinersen podjednako je zastupljena kod pojedinih tipova SMA ($p = 0,676$). Premda je ta terapija najmanje zastupljena kod tipa 2 (35%) u odnosu na tip1 (51%) i tip 3 (50%), navedena razlika je slučajna odnosno nije statistički značajna.
 - 4) Učestalost uzimanja terapije nusinersen podjednako je zastupljena kod djece koja ne dobivaju dodatnu medicinsku pomoć u odnosu na djecu koja tu pomoć dobivaju ($p = 0,550$).
 - 5) Učestalost uzimanja terapije nusinersen podjednako je zastupljena kod djece koja se hrane pomoću nazogastrične sonde (NGS), kod djece koja se hrane pomoću perkutane endoskopske gastronomie (PEG) kao i kod djece koja se hrane na usta ($p = 0,879$).
 - 6) Učestalost korištenja terapije nusinersen statistički se značajno razlikuje kod djece kod koje su manje vidljivi pomaci u liječenju (31%) u odnosu na djecu kod koje su pomaci u liječenju jače vidljivi (96%). Ova značajna razlika može biti zbog uzročne povezanosti ovih dviju varijabli ($p < 0,001$).
- Statistički značajne razlike između spomenutih postotaka pod 2 i pod 6 prikazane su i grafički jednostavnim stupcima na grafikonu 9.5.1.



Grafikon 9.5.1.: Postotak djece oboljele od spinalne mišićne atrofije koja češće koriste terapiju nusinersen – po skupinama država i prema vidljivosti pomaka u liječenju ($n = 68$) [izvor: autor]

Petu skupinu analiza čine koeficijenti korelacije ranga kojima je svrha utvrditi postoji li između nekih ordinalnih varijabli povezanost. Izračunata su tri koeficijenta korelacije koja su navedena u tabeli 9.5.6.

R b	Varijable	n	Spearmanov koef.korel. r_s	p
1.	Broj dodatnih oblika medicinske pomoći kod kuće Zadovoljstvo dobivenim informac.od stručnog medic.osoblja	68	0,31	0,011*
2.	Broj dodatnih oblika medicinske pomoći kod kuće Vidljivost pomaka u postupku liječenja oboljelog djeteta	68	0,07	0,643
3.	Zadovoljstvo dobivenim informac.od stručnog medic.osoblja Značaj stručne pomoći u brizi oko oboljelog djeteta	68	0,00	0,992

Napomena: * statistička značajnost do 5%; ** statistička značajnost do 1%; *** statistička značajnost do 0,1%

Tabela 9.5.6.: Rezultati korelacijske analize [izvor:autor]

Zaključci u vezi rezultata što se nalaze u tabeli 9.5.6. su sljedeći:

- 1) Između broja dodatnih oblika medicinske pomoći kod kuće i zadovoljstva dobivenim informacijama od stručnog medicinskog osoblja postoji slabija, pozitivna i statistički značajna povezanost ($r_s = 0,31$ $p = 0,011$).
- 2) Između broja dodatnih oblika medicinske pomoći kod kuće i vidljivost pomaka u postupku liječenja oboljelog djeteta ne postoji međusobna povezanost ($r_s = 0,07$ $p = 0,643$).
- 3) Između zadovoljstva dobivenim informacijama od stručnog medicinskog osoblja i značaja stručne pomoći u brizi oko oboljelog djeteta ne postoji međusobna povezanost ($r_s = 0,00$ $p = 0,992$).

9.6. Zaključci u vezi hipoteza

U ovom su radu postavljene tri hipoteze. U nastavku su iznesene te tri hipoteze, dokazi o njihovoj točnosti odnosno netočnosti te zaključak o njihovom prihvaćanju odnosno odbacivanju.

Prva hipoteza je glasila: „Roditelji/skrbnici djece oboljele od SMA u statistički značajno većem postotku navode dostupnost informacija o bolesti putem interneta nego li od strane medicinskog osoblja.“ Dokaz da je ta hipoteza netočna je sljedeći:

Prema podacima iz ankete od 68 roditelja njih samo sedmero (10%) je odgovorilo da su koristili informacije o bolesti putem interneta, dok ih je 48 dobilo informacije o bolesti od stručnog medicinskog osoblja (71%). Dakle, glavni i pretežni izvor informacija o bolesti nije Internet već stručno medicinsko osoblje (liječnik, medicinska sestra, fizioterapeut i dr.).

Prema tome, može se zaključiti da navedena hipoteza nije prihvaćena kao istinita.

Druga hipoteza je glasila: „Roditelji/skrbnici djece oboljele od SMA smatraju da im je neophodna pomoć vezana uz oboljelu djecu, ali im ista takva nije dostupna.“

Pomoću hi-kvadrat testa je utvrđeno (tabela 9.5.2., redni broj 2, 3 i 4) da između značaja pomoći roditeljima (neophodna, nije neophodna) i dostupnosti te pomoći (ne, da) ne postoji statistički značajna povezanost ($\chi^2 = 0,290$ df = 1 n = 68 p = 0,590). Ovakav zaključak je izveden na osnovu cjelokupnog uzorka od 68 roditelja/skrbnika, ali i na osnovu uzorka ispitanika samo iz Hrvatske ($\chi^2 = 0,508$ df = 1 n = 26 p = 0,476), kao i na osnovu uzorka ispitanika izvan Hrvatske ($\chi^2 = 0,000$ df = 1 n = 42 p = 1,000).

Prema tome, može se zaključiti da navedena hipoteza nije prihvaćena kao istinita.

Treća hipoteza je glasila: „Više od polovinu djece oboljele od SMA često koristi nusinersen kao vrstu terapije“.

Analizom podataka iz provedene ankete proizlazi da samo 48% djece (njih 31 od 68) često koristi nusinersen kao terapiju.

U vezi ove hipoteze treba dodati i rezultate provedenih testova razlike proporcija (tabela 9.5.5., pod 2 i pod 6) djece koja su češće koristila ovu vrstu terapije. Naime, utvrđeno je sljedeće:

- a) Terapija sa nusinersen statistički je značajno manje zastupljena među oboljelom djecom u Hrvatskoj (19%) u odnosu na druge europske države (56%), a naročito u odnosu na vaneuropske države (73%).

- b) Učestalost korištenja terapije nusinersen statistički se značajno razlikuje kod djece kod koje su manje vidljivi pomaci u liječenju (31% djece) u odnosu na djecu kod koje su pomaci u liječenju jače vidljivi (96% djece).

Na kraju treba zaključiti da se i ova hipoteza ne prihvaća kao istinita.

10. Rasprava

Provedeno istraživanje imalo je za cilj utvrditi dostupnost informacija o spinalnoj mišićnoj atrofiji, potom od kakvog je značaja zdravstvena skrb djeci i roditeljima te u kojoj mjeri su ispitanici upoznati s posebnostima same bolesti od koje njihova djeca boluju.

Ukupan broj sudionika u istraživanju je 68 roditelja/skrbnika djece oboljele od spinalne mišićne atrofije. Od toga je 56 ispitanika ženskog spola i 12 ispitanika muškog spola.

Istraživanjem se utvrdilo da čak 64 ispitanih roditelja/skrbnika (94%) nije bilo upoznato s posebnostima bolesti od koje njihova djeca boluju. Slično istraživanje provedeno je pod naslovom „Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: a qualitative study“ (New York, 2015.) gdje se također navodi kako većina ispitanih roditelja/skrbnika nije upoznata s dijagnozom njihovog djeteta. [28]

Tijekom istraživanja također je utvrđeno da je pojava bolesti kod prvog djeteta prisutna u slučaju 39 ispitanika (57%) dok samo jedan roditelj/skrbnik (1%) navodi kako se bolest javila kod blizanaca (drugo i treće dijete). Važno je napomenuti i da većina odnosno 41 roditelj/skrbnik (61%) navodi da im dijete boluje od SMA tip I, dok 20 oboljele djece (29%) ima dijagnozu tipa II, a SMA tip III ima 6 oboljele djece (9%) od ukupno ispitanih u ovom istraživanju. Dijagnozu SMA tip 0 ima tek 1 dijete (1%) ispitanika.

Od ukupnog broja ispitanih u ovom istraživanju 38 oboljele djece (56%) je ženskog spola, dok je 30 oboljele djece (44%) muškog spola. U Japanu je provedeno istraživanje 2015. godine u kojem je sudjelovalo 122 oboljelih od spinalne mišićne atrofije kako bi razjasnili postoji li utjecaj spola na težinu bolesti. Pri tome utvrđena je dominacija muških bolesnika (tip I, tip II, tip III) koja iznosi 62 ispitanika, dok je 60 ispitanika bilo ženskog spola. [29]

Istraživanje pokazuje kako 39 ispitanika nema dodatne pomoći kod kuće od strane stručnog osoblja, ali navode kako bi im bila vrlo značajna u brizi oko oboljelog djeteta. U istraživanju iz 2017. godine u kojem je sudjelovalo 19 roditelja / skrbnika djece oboljele od SMA, navodi se da roditelji / skrbnici imaju potrebu za dodatnom pomoći kod kuće. Kao što je socijalni radnik, patronaža, fizioterapeut kako bi im pružili potrebne informacije, njegu i liječenje njihove oboljele djece. [30]

U ovom istraživanju 27 ispitanih (40%) roditelja/skrbnika navodi da su zadovoljni dobivenim informacijama koje su u najvećem postotku dobili od liječnika (60%) te dijelom (40%) iz drugih izvora kao što su internet grupe i udruge roditelja/skrbnika s istim ili sličnim iskustvom. Najlošije je

procijenjeno zadovoljstvo pruženim informacijama od strane medicinskih sestara s 3%. Većina ispitanih roditelja/skrbnika, čak njih 55 (81%) sudjeluje u SMA udrugama, dok 13 ispitanika (19%) ne sudjeluje niti u jednoj udruzi. U spomenutom istraživanju provedenom 2017. godine navodi se također kako se roditelji/skrbnici nisu oslanjali na liječnike kao glavni izvor informacija o SMA. Utvrđeno je da se polovica ispitanika obratila drugim roditeljima/skrbnicima s istim iskustvom, a njih 37% je tražilo on line grupe za podršku dok je 32% ispitanika koristilo CURE SMA materijale. U navedenom istraživanju roditelji/skrbnici navode da im je bilo teško komunicirati sa stručnim osobljem, dok je troje od ukupno devetnaest navelo da su zadovoljni dobivenim informacijama od stručnog osoblja. [30]

Učestalost korištenja pojedinih terapija se kod oboljele djece dosta razlikuje, najrjeđe se koriste istražni proizvodi 58 odgovora i govorna terapija 46 , a najčešće se koriste terapije za održavanje dišnog sustava 34 odgovora i fizioterapija odnosno radna terapija sa 37 odgovora. Prva hipoteza (H1) nije potvrđena, da su roditelji/skrbnici oboljele djece od SMA u statistički značajno većem postotku dobili informacije o bolesti putem interneta nego li od strane stručnog osoblja. Glavni i pretežni izvor informacija o bolesti nije internet već stručno medicinsko osoblje. Druga hipoteza (H2) roditelji/skrbnici djece oboljele od SMA smatraju da im je neophodna pomoć vezana uz oboljelu djecu, ali im ista takva nije dostupna, također nije potvrđena.

Treća hipoteza (H3) nije potvrđena, da više od polovinu djece oboljele od SMA često koristi Nusinersen kao vrstu terapije. Terapija sa nusinersen statistički je značajno manje zastupljena među oboljelom djecom u Hrvatskoj u odnosu na druge europske i van-europske države.

11. Zaključak

Na temelju svih prikupljenih podataka iz upitnika te drugih znanstvenih članaka važno je istaknuti kako je djeci oboljeloj od spinalne mišićne atrofije i njihovim roditeljima/skrbnicima potrebno osigurati bolju kvalitetu života kao i veću dostupnost informacija o samoj bolesti koje su od presudne važnosti pri donošenju ispravnih odluka i dobivanju odgovarajuće potrebne skrbi od strane medicinskog osoblja.

Spinalna mišićna atrofija karakterizira tešku i progresivnu slabost, atrofiju i hipotoniju mišića. Komplikacije uključuju smanjenu funkciju mobilnosti, respiratorne bolesti, kontrakture, ortopedske deformacije te psihosocijalne probleme.

Djeca sa spinalnom mišićnom atrofijom zahtijevaju posebnu njegu. Pružanjem dobre i kvalitetne njege uvelike se omogućava kvalitetniji i bolji život oboljelima, njihovim roditeljima/skrbnicima, kao i cijeloj zajednici.

Potrebno je napraviti smjernice njege roditeljima / skrbnicima djece oboljele od spinalne mišićne atrofije na hrvatskom jeziku u obliku priručnika o ortopedskoj, respiratornoj, nutritivnoj i palijativnoj njezi.

Također, bilo bi važno dodatno educirati medicinsko osoblje o posebnostima ove bolesti kako bi prenosili najnovija stručna saznanja i pružili pomoć roditeljima / skrbnicima oboljele djece.

Roditelje / skrbnike je isto tako potrebno detaljno informirati o samoj bolesti već u ranom stadiju budući da je održavanje respiratornog sustava za oboljelu djecu važan čimbenik u osiguravanju njihove kvalitete života. Održavanje dišnog sustava korištenjem aparata za disanje, prsluka za drenažu (kašalj), aspiraciju plućnog sekreta uvelike pomaže osigurati da oboljelo dijete ima manje problema s disanjem. Također fizikalna terapija ima veliku ulogu u usporavanju ove degenerativne bolesti jer pomaže u jačanju mišića. Isto tako pomoćna pomagala kao invalidska kolica neophodni su za psihosocijalni status, stoga pomoć zdravstva u financiranju ovakve vrste pomoći bila bi od velike važnosti.

Rezultati ovog istraživanja poticaj su za podizanje svijesti društva, obitelji i zdravstvenog osoblja u osiguravanju dobre i kvalitetne zdravstvene njege oboljelima, pomoći u kući i korištenju terapije nusinersen koja trenutno nije dostupna svima.

12. Literatura

- [1] S.T Iannaccone: Spinal Muscular Atrophy. Thieme Medical Publishers©, 1998.
- [2] N. Barišić, P. Grđan, V. Ivanović et al. : Spinalna mišićna atrofija : Novosti u dijagnostici i terapiji. Zagreb, 2013.
- [3] <https://kidshealth.org/en/parents/sma.html>, dostupno 15.10.2018.
- [4] Understanding and managing spinal muscular atrophy (British Journal of Neuroscience Nursing 2009. Vol 5 No 7)
- [5] Nusinersen (Spinraza) u liječenju bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) (Hitno izvješće za Ministarstvo zdravstva »Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi«) Zagreb, 21. srpnja 2017.
- [6] <https://www.medicalnewstoday.com/articles/192245.php>, dostupno 15.10.2018.
- [7] S. Tisdale and L. Pellizzoni: Disease Mechanisms and Therapeutic Approaches in Spinal Muscular Atrophy, The Journal of Neuroscience, 2015.
- [8] A. D'Amico, E. Mercuri, F. D Tiziano and E. Bertini: Spinal muscular atrophy, Orphanet Journal of rare diseases, 2011.
- [9] D. Claribel Wee, L. Kong and C. J. Sumner: The genetics of spinal muscular atrophies, 2010.
- [10] Yasser Salem, University of North Texas Health Science Center, Cairo University et al. : Spinal Muscular Atrophy
- [11] [https://www.physio-pedia.com/Spinal_Muscular_Atrophy_\(SMA\)](https://www.physio-pedia.com/Spinal_Muscular_Atrophy_(SMA)),dostupno 11.11.2018.
- [12] Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy (Journal of Child Neurology, 2007. Volume 22 Number 8)
- [13] <https://smanewstoday.com/2017/10/11/3-benefits-of-aquatic-therapy-when-you-havesma/>, dostupno 12.11.2018.
- [14] <https://www.moveforwardpt.com/SymptomsConditionsDetail.aspx?cid=c87d55f5-f03d4898-afe3-d86933aaecd1>, dostupno 12.11.2018.
- [15] <https://smanewstoday.com/nutritional-help-spinal-muscular-atrophy>, dostupno

17.11.2018.

[16] <https://fizioterra.com/2012/01/23/spinalna-misicna-atrofija/>, dostupno 12.11.2018.

[17] <https://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pulmologija/dijagnosticki-iterapijski-postupci-u-pulmologiji/fizikalna-terapija>, dostupno 23.11.2018.

[18] M. Ljubičić: Aspiracija dišnog puta na traheostomu, Plavi fokus 2008.

[19] <https://www.rcjournal.com/contents/07.02/07.02.0797.cfm>, dostupno 11.11.2018.

[20] <https://www.kardian.hr/index.php/ponuda/vest-ciscenje-disnog-puta>, 11.11.2018.

[21] G. Pavliša, Lj. Bulat Kardum, H. Puretić et al. : Smjernice za neinvazivnu mehaničku ventilaciju pri liječenju kronične respiracijske insuficijencije, Zagreb 9. siječnja 2018.

[22] E. Čurčić: Osnove mehaničke ventilacijske potpore, Diplomski rad, Zagreb, 2014.

[23] <https://columbianeurology.org/patient-care/child-neurology/treatments-and-services/spinraza-treatment-spinal-muscular-atrophy-smapatients/qa-spinraza-treatment-spinal-muscular-atrophy-sma-patients>, dostupno 17.11.2018.

[24] European Medicines Agency: Spinraza, EPAR summary for the public 2018.

[25] <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2018-10-03.htm>, 24.11.2018.

[26] <https://smanewstoday.com/avxs-101-avexis>, dostupno 24.11.2018.

[27] V. Serdar – Dr. Ivan Šošić „Uvod u statistiku“, Školska knjiga, Zagreb, 1981.

[28] Y. Qian, S. McGraw, J. Henne et al. : Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents, a qualitative study, 2015.

[29] M. A. Rochmah: Gender effect on the clinical phenotype in Japanese patients with spinal muscular atrophy, Kobe Journal of medical sciences , 2017.

[30] DV. Murrell, A. Shima, N. Imma Fatimah Harahap et al. : The Experience of Families With Children With Spinal Muscular Atrophy Type I, Across Health Care Systems, 2017.

Popis tabela

Tabela 2.1.1. Klinička podjela spinalne mišićne atrofije (SMA)	10
Tabela 9.4.1.: Anketirana djeca prema važnijim varijablama (u apsolutnim i relativnim frekvencijama (n = 68)) [izvor:autor]	26
Tabela 9.4.2.: Anketirana djeca prema važnijim varijablama (u apsolutnim i relativnim frekvencijama (n = 68)) [izvor:autor]	26
Tabela 9.4.3.: Djeca oboljela od SMA prema dodatnoj medicinskoj pomoći kod kuće (n = 68 djece) [izvor:autor]	27
Tabela 9.4.4.: Utjecaj pojedinih simptoma oboljelih od SMA na život djeteta – procjene 68 roditelja [izvor:autor]	29
Tabela 9.4.5.: Učestalost korištenja pojedinih pomagala za pomoć kod disanja djeteta oboljelog od SMA – procjene 68 roditelja [izvor:autor]	31
Tabela 9.4.6.: Učestalost korištenja pojedinih vrsti terapija djeteta oboljelog od SMA – procjene 68 roditelja [izvor:autor]	32
Tabela 9.5.1.: Rezultati provjere normalnosti raspodjele kod 29 ordinalnih varijabli (n = 68) [izvor:autor]	34
Tabela 9.5.2.: Rezultati hi-kvadrat testova [izvor:autor]	35
Tabela 9.5.3.: Odnos između učestalosti korištenja Nusinersen i vidljivosti pomaka u postupku liječenja djece oboljele od SMA (n=43 djece) [izvor:autor]	36
Tabela 9.5.4.: Rezultati usporedbe medijana za pitanje o zadovoljstvu roditelja sa dobivenim informacijama od stručnog medicinskog osoblja o brizi o oboljelom djetetu – pomoću MannWhitneyevog U testa (za varijable sa dvije kategorije) i Kruskal-Wallisovog H testa (za varijablu sa tri kategorije) n = 68[izvor:autor].....	37
Tabela 9.5.5.: Rezultati testova usporedbe proporcija [izvor:autor]	38
Tabela 9.5.6.: Rezultati korelacijske analize [izvor:autor]	40

Popis grafikona

Grafikon 9.4.1.: Učestalost korištenja terapije nusinersen kod oboljele djece od spinalne mišićne atrofije (n = 68)	33
Grafikon 9.5.1.: Postotak djece oboljele od spinalne mišićne atrofije koja češće koriste terapiju nusinersen – po skupinama država i prema vidljivosti pomaka u liječenju (n = 68)	39

Prilozi

Anketa o spinalnoj mišićnoj atrofiji kod djece na hrvatskom jeziku

1. Naznačite naziv države u kojoj živite:

- Hrvatska
- SAD
- ostalo _____

2. Označite Vašu spol:

- M
- Ž

3. Vaš bračni status je:

- Samac
- U braku
- ostalo _____

4. Označite Vašu dob:

- 18 - 25 godine
- 26 - 30 godina
- 31 – 35 godina
- 36 – 40 godina
- više od 40 godina

5. Jeste li prije spoznaje da Vam dijete boluje od spinalne mišićne atrofije bili upoznati s ovom bolesti?

- Da
- Ne

6. Navedite broj djece u obitelji:

- 1 dijete
- 2 djece
- 3 djece
- 4 djece i više

7. Navedite kod kojeg se djeteta bolest javila:

- 1 djeteta
- 2 djeteta
- 3 djeteta

Ostalo _____

8. Naznačite spol djeteta oboljelog od spinalne mišićne atrofije:

M

Ž

9. Označite dob oboljelog djeteta kada je spinalna mišićna atrofija dijagnosticirana:

0-6 mjeseci

6-15 mjeseci

15 mjeseci – 18 godina

Ostalo _____

10. Naziv postavljene dijagnoze kod oboljelog djeteta:

Tip 0 Tip 1 Tip 2 Tip 3 Tip 4

11. Jeste li član neke udruge/a? Ukoliko je odgovor potvrđan, navedite naziv/e udruge/a

DA NE

Naziv udruge/a _____

12. Jeste li zaposleni i/ili imate status roditelja njegovatelja?

Zaposlen

Roditelj njegovatelj

13. Postoji li dodatna medicinska pomoć kod kuće od strane stručnog osoblja?

Kućna njega

Patronaža

Fizioterapeut

Nemam pomoći

Ostalo _____

14. Od koga ste zaprimili potrebne informacije koje su vam bile potrebne za brigu o oboljelom djetetu? Liječnik

Medicinska sestra

Fizioterapeut

Ostalo_____ (npr. Udruga, obitelj, prijatelji, internet)

15. Smatrate li da ste od navedenog stručnog osoblja (npr. med sestre, liječnika, fizioterapeuta) dobili odgovarajuće potrebne informacije kako se brinuti o oboljelom djetetu?

- Sasvim nezadovoljan
- Nezadovoljan
- Niti zadovoljan, niti nezadovoljan
- Zadovoljan
- Izuzetno zadovoljan

16. Koliko bi stručna pomoć u brizi oko oboljelog djeteta bila značajna za vas?

- Ne bi mi značilo
- Ponekad
- Relativno značajno
- Značajno
- Vrlo značajno

17. Koji od navedenih simptoma trenutno imaju najveći utjecaj na život vašeg oboljelog djeteta?
Odaberite intenzitet na skali od 1-5

1-Nema, 2 - Vrlo blago, 3 -Blago, 4 -Umjereno, 5-Jako

Teškoće disanja (plitko, brzo, depresivno disanje i sl.)

Dišne i plućne infekcije (upala pluća, virusna infekcija)

Frakture kostiju/ dislokacija kukova

Komunikacijski problemi

Teškoće pri hranjenju i gutanju

Padovi

Zamor

Nemogućnost iskašljavanja/ iskašljavanje plućnog sekreta

Zglobne kontrakcije (ukočenost mišića i tetiva / teška skolioza)

Mišićna slabost (lice, vrat, ruke, prsti, šake, kukovi, noge)

Paraliza

Otkazivanje respiratornog sustava koji zahtjeva pomoćne naprave (BiPAP, ventilator..) Problemi sa spavanjem

18. Navedite što od navedenog koristite za pomoć u dišnim putevima kod oboljelog djeteta?

Odaberite učestalost na skali od 1-5

1-Nikad, 2-Ponekad, 3-relativno često, 4-Vrlo često, 5-Uvijek

Prsna fizioterapija (CPT)

Posturalna drenaža

Visokofrekventna oscilacija prsne stjenke (VEST ©)

Pomagala za kašalj

Aspirator za uklanjanje sekreta

Neinvazivna ventilacija (NIV), kao što je BiPAP

Invazivna ventilacija / mehanički ventilator (s traheotomijom)

19. Navedite na koji način se odvija hranjenje oboljelog djeteta?

a) Nazogastrična sonda

b) PEG

c) Hranjenje na usta

d) Ostalo_____

20. Koju terapiju koristite kako bi pomogli oboljelom djetetu u liječenju SMA simptoma?

Odaberite učestalost na skali od 1-5

1-nikad, 2-ponekad, 3-relativno često, 4-vrlo često, 5-uvijek

Održavanje dišnog sustava (može uključivati prsni PT, isisavanje sekreta, prohodnost dišnih putova, asistiranje s kašljem, podrška disanja, sprave..)

Nutricionistička podrška (nazogastrična sonda, gastrostomija PEG)

Fizioterapija/ Radna terapija

Terapija u vodi

Govorna terapija

Mobilna oprema (štake, invalidska kolica, električna kolica, skuter, tricikl, hodalice)

Ortopedska podrška

Odobrena terapija (nusinersen)

Istražni proizvod (kliničko ispitivanje)

21. Postoje li pomaci u postupku liječenja oboljelog djeteta? Ukoliko postoje u kojoj su mjeri su prema vašoj procjeni oni vidljivi?

- Slabo vidljivi
- Umjereno vidljivi
- Jako vidljivi
- Vrlo jako vidljivi
- Nemamo pristup terapiji

Anketa o spinalnoj mišićnoj atrofiji kod djece na engleskom jeziku

1. Name of the country you live in:

- Croatia
- USA
- other _____

2. Highlight your gender:

- M
- F

3. Your marital status:

- Single
- Married
- other _____

4. Age category:

- 18-25 year
- 26-30 year
- 31-35 year
- 36-40 year
- More than 40 year

5. Before your child was diagnosed with spinal muscular atrophy, did you know anything about this disease?

- Yes
- No

6. Number of children in your family:

- 1 child
- 2 children
- 3 children
- 4 children and more

7. Child where the disease was diagnosed?

- first child
- second child
- third child
- other _____

8. Gender of the child diagnosed with spinal muscular atrophy:

- M
- F

9. How old was your child when diagnosed with the spinal muscular atrophy?

- 0-6 months
- 6-15 months
- 15 months – 18 years
- Other _____

10. Name of diagnosis that is set for ill child?

- Type 0
- Type 1
- Type 2
- Type 3
- Type 4

11. Are you a member of any support group or association? If answer is yes please indicate the name of the association or group?

- Yes

Name of group _____

No

12. Are you employed and/or have caregiver's status?

Employed

The caregiver parent

13. Is there any additional medical assistance by professional staff?

Home care

Patronage

Physioterapist

I do not have any help

Other _____

14. From whom did you receive the necessary information that you needed to take care of ill child?

Doctor

Nurse

Physioterapist

Other _____ (eg Association, family, friends, internet)

15. Do you think that you got adequate information about ill child care form the professional personnel (for example, nurse, physician)?

Totally dissatisfied

Unhappy

Neither happy, nor dissatisfied

Satisfied

Extremely satisfied

16. How much professional care in caring for an ill child would be significant to you?

It wouldn't be significant

Sometimes

Relatively significant

Significantly

Very significant

17. Which of the following symptoms currently has the biggest impact on your ill child life?

Chose intensity from 1 – 5

1-Nothing, 2-Very mild 3-Mild 4-Moderately 5-Extreme

Breathing difficulty(shallow,rapid,depressive breathing...)

Respiratory and plumonary infection(pneumonia,viral infection)

Bone fracture,hip dislocation

Communication problem

Feeding and swallowing difficulties

Falls

Fatigue

Inability of cough/cough plumonary secretion

Joint contractions(muscle and tendons stiffness,severe scoliosis)

Muscular weakness (face,neck,hands,fingers,fists,hips,legs...)

Paralysis

Respiratory failure wich demands auxiliary devices(BiPAP,ventilator...)

Sleeping problems

18. Specify wich of given do you use for help in respiratory problems of an ill child?

Chose frequency on a scale of 1 – 5

1-Never 2-Sometimes 3-Relatively often 4- Very often 5-Always

Chest phisioterapy (CPT)

Postural drainage

High-frequency thoracic wall oscilation (VEST)

Cough assistance

Aspirator for secret removal

Non-invasive ventilation(NIV),souch as BiPAP

Invasive ventilation/mechanical fan(with tracheotomy)

19. Specify through which way of following does feeding go for an ill child?

- Nasogastric probe
- Peg
- Mouth feeding
- Other _____

20. What therapy do you use to help an ill child in treatment of SMA symptoms?

Choose frequency on a scale of 1 – 5

1-Never 2-Sometimes 3-relatively often 4-very often 5-Always

Respiratory system maintenance (chest PT, secret suction, respiratory pathway clearance, cough assist, respiratory support, devices)

Nutritional support (nasogastric tube, gastrostomy PEG)

Physiotherapy/work therapy

Aqua-therapy

Speech therapy

Mobile equipment (crutches, wheelchairs, electric trolley, scooter, walkers, tricycle)

Orthopedic support

Approved therapy (nusinersen)

Investigative product (clinical trial)

21. Is there any progress in the treatment of an ill child? If there is, to what extent are your estimates visible?

- Poorly visible
- Moderately visible
- Visible
- Very visible
- We do not have access to therapy

IZJAVA O AUTORSTVU
I
SUGLASNOST ZA JAVNU OBJAVU

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, ANA-MARIJA RIJANEC (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom POZORNOST NA ČESTI DJECE OBOLJELE OD SPINALNE MIŠIČNE ATROFIJE (upisati naslov) te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:
(upisati ime i prezime)

Ana-Marija Rijanec
(vlastoručni potpis)

Sukladno Zakonu o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišne te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Ja, ANA-MARIJA RIJANEC (ime i prezime) neopozivo izjavljujem da sam suglasan/na s javnom objavom završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom POZORNOST NA ČESTI DJECE OBOLJELE OD SPINALNE MIŠIČNE ATROFIJE (upisati naslov) čiji sam autor/ica.

Student/ica:
(upisati ime i prezime)

Ana-Marija Rijanec
(vlastoručni potpis)