

SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ EL KİTABI

TIBBİ GENETİK DERNEĞİ



ÖNSÖZ

Değerli sağlık hizmeti sunucuları,

Spinal musküler atrofi (SMA), nadir bir genetik hastalıktır. Ülkemizde SMA hastalığının görülme sıklığı ve taşıyıcılık oranları net olarak bilinmemektedir. Ülkemizde yıllık yaklaşık 1.100.000 canlı doğum gerçekleştiği göz önünde bulundurulduğunda, yıllık yeni vaka sayısının ortalama 150 olduğu tahmin edilmektedir. Taşıyıcılık oranı yüksek olan (yaklaşık 1/40) SMA hastalığında, primer (toplumda taşıyıcılık taraması, risk altındaki popülasyonun taranması, evlilik öncesi tarama programı, prekonsepsiyonel tarama), sekonder (yenidoğan tarama programı, pre-emptomatik bebeklerin tedavi edilmesi) ve tersiyer (sempptomatik bebeklerin tedavisi) korunma söz konusudur. Bu amaçlar çerçevesinde T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yürütülen ‘SMA taşıyıcı tarama programı’ 2021 yılı aralık ayından itibaren sürdürülmektedir. Ayrıca ‘Yenidoğan SMA tarama programı’ Mayıs 2022’den itibaren devam etmektedir.

Bu kılavuzun amacı; sağlık sunumunun her kademesinde karşılaşılabilen SMA hastalığının temel bilgilerini ve genel algoritmaları bir arada sunmaktır.

Tıbbi Genetik Derneği, spinal musküler atrofi çalışma grubunun yoğun emek vererek hazırladıkları bu kılavuz SMA hastaları ve yakınlarının sık sık başvurdukları tıbbi genetik uzmanları, genel pediatri, çocuk nöroloji ve aile hekimleri başta olmak üzere tüm sağlık profesyonelleri için güncel ve yerel bir rehber olacaktır.

Kılavuzun hazırlanmasında emeği geçen spinal musküler atrofi çalışma grubundaki tüm meslektaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum. Bu kılavuzdan yararlanarak onu gerçek anlamda değerli kılacak tüm sağlık profesyonellerine de çalışmalarında başarılar ve hasta takiplerinde kolaylıklar diliyorum.

Saygılarımla,

Doç. Dr. Taha BAHSİ

Tıbbi Genetik Derneği Başkanı

İÇİNDEKİLER

1. SMA – GENEL BAKIŞ	1
2. SMA – ETİYOLOJİ.....	1
3. SMA TANISINDA ve TAŞIYICILIK TESPİTİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER.....	3
4. SMA TİPLERİ – KLİNİK BULGULAR	5
5. GÜNCEL TEDAVİ SEÇENEKLERİ	7
6. SMA YENİDOĞAN TARAMA PROGRAMI.....	8
7. SMA TAŞIYICI TARAMA PROGRAMI.....	10

SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ EL KİTABI

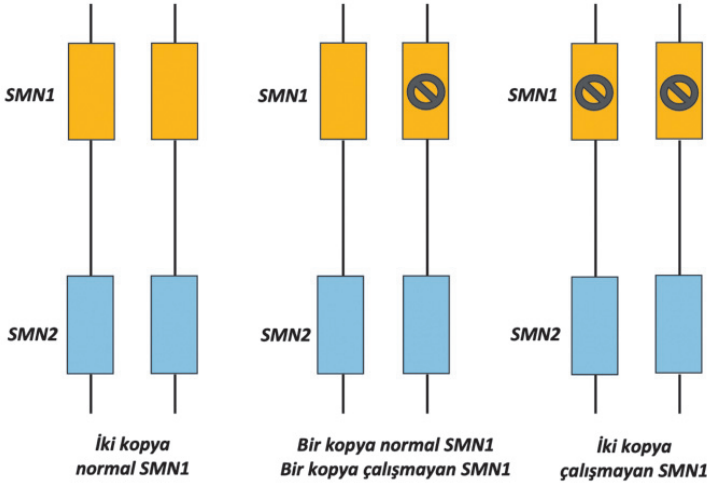
1. SMA - GENEL BAKIŞ

Spinal musküler atrofi (SMA), çeşitli kaynaklarda değişmekle birlikte, ortalama 10.000 canlı doğumda 1 kişiyi etkileyen, ikinci en yaygın otozomal resesif (çekinik) bozukluktur. SMA taşıyıcı sıklığı ise 1/40-50'dir. Survival motor nöron 1 (*SMN1*) genine ait bialelik yani mevcut iki geni de etkileyen, fonksiyon kaybına yol açan varyantlar hastalarda kas zayıflığına, hipotoniye ve omuriliğin ventral kısmındaki alfa motor nöronların ve alt beyincik motor çekirdeklerinin ilerleyici kaybına neden olmaktadır.

Ülkemizde SMA hastalığının taşıyıcı sıklığı ve insidansı net olarak bilinmemekle birlikte, yüksek akraba evliliği oranları göz önünde bulundurulduğunda birincil koruma sağlamak ve aileleri gerekli yerlere yönlendirmek adına evlilik öncesi tarama programı ihtiyacı doğmuştur. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yürütülen 'SMA taşıyıcı tarama programı' 2021 yılı aralık ayından itibaren sürdürülmektedir. Ayrıca son yıllarda geliştirilen terapötik yaklaşımların hastalara erken dönemde uygulanması halinde klinik açıdan olumlu sonuçlar göstermesi ülkemizde yenidoğan SMA taramasını gerekli kılmıştır. Türkiye'de 'SMA yenidoğan tarama programı' Mayıs 2022 tarihinden itibaren devam etmektedir.

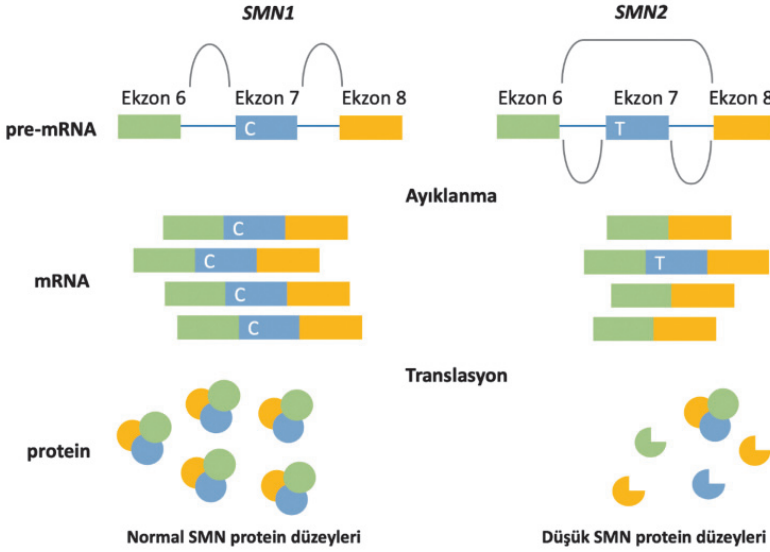
2. SMA - ETİYOLOJİ

SMA vakalarının çoğu 5. Kromozomunun q13.2 bölgesinde (5q13.2) yerleşik olan *SMN1* geninin fonksiyon kaybından kaynaklanmaktadır [1]. SMA'dan etkilenen bireylerin %95'inde altta yatan sebep *SMN1* geninin ekzon 7'sinin homozigot yani her iki kopyasında delesyonu, diğer bir deyişle silinme ya da kaybıdır. Hastaların %5'lik kısmında ise büyük oranda görülen durum *SMN1* geninin bir alelinde heterozigot delesyon ve karşı alelinde nokta mutasyonudur. Ayrıca; daha nadir olarak iki alelde de nokta mutasyonu görülebilmektedir [2, 3] (Şekil 1).



Şekil 1. Spinal musküler atrofi (SMA) taşıyıcılık ve hastalığı şematize edilmiştir. *SMN1* genine ait çalışmama durumları delesyon ya da nokta mutasyonları kapsayacak şekilde çizilmiştir. Orta şekilde şematize edilen taşıyıcılık en sık görülen 1+0 taşıyıcılık durumuna örnek iken; hastalık için ise Tip 1 SMA hastalık modeli görselde kullanılmıştır.

İnsanlarda her alelde SMN geninin bir telomerik (*SMN1*) ve bir sentromerik (Survival motor nöron 2- *SMN2*) yerleşimli olmak üzere iki geni bulunmaktadır. *SMN2* olarak adlandırılan sentromerik gen *SMN1* ile %99'dan fazla oranda benzerlik göstermektedir. *SMN2* transkriptlerinin çoğu ekzon 7'yi içermediği için üretilen proteinin yaklaşık %10'unun işlevsel olduğu tahmin edilmektedir, bu nedenle *SMN2* modifiye edici bir gen olarak kabul edilir [4]. *SMN1* proteininin kaybı, SMA hastalarındaki fenotipik değişkenliğin tamamını olmasa da bir kısmı *SMN2* protein sentezi (**Şekil 2**) tarafından kısmen telafi edilmektedir [5]. SMA'da hastalık şiddeti genellikle normal popülasyonda 0-8 arasında değişen *SMN2* kopya sayısı ile ters orantılı olarak değişmektedir [6]. Dört veya daha fazla *SMN2* kopyasının varlığı daha hafif bir fenotiple ilişkilidir [7].



Şekil 2. *SMN1* ve *SMN2* genlerinin ayıklanma ('splicing') işlemi sonrası oluşan protein düzeylerinin şematik gösterimi. Şekil Butcbatch ve ark.,2004 yayınından modifiye edilmiştir [8].

3. SMA TANISINDA ve TAŞIYICILIK TESPİTİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

SMN1 geninin iki kopyasının da çalışmadığı genetik test ile gösterildiği durumlarda test yapılan kişiye SMA tanısı konur. *SMN1* genini bir kopyası çalışıyor ve bir kopyası çalışmıyor ise bu kişiler SMA taşıyıcısı olup hastalık belirtisi göstermezler.

SMN1 geninde en sık mutasyon yani genin çalışmama sebebi ekzon 7 delesyonudur. Yani *SMN1* genine ait bir bölgenin silinmesidir. SMA hastalarında sıklıkla bu genin homozigot – iki taraflı- kaybı görülürken; SMA taşıyıcılarında genin bir kopyası silinmiş, bir kopyası sağlamdır.

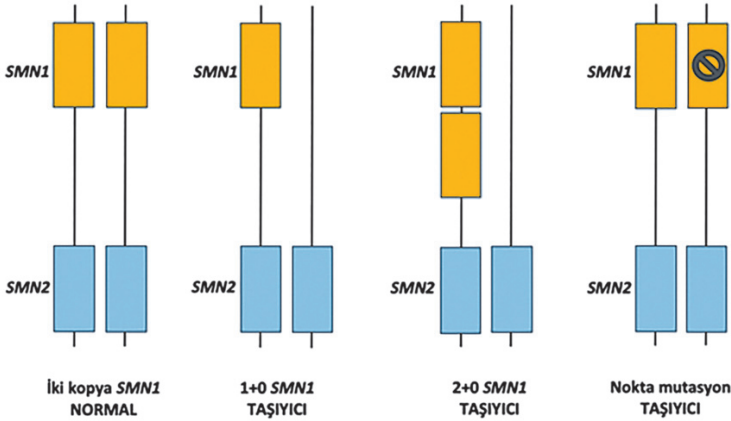
SMA'nın hem tanı hem de taşıyıcılık testlerinde kullanılan yöntemlerde belli bir algoritma izlenir. SMA'ya neden olan en sık genetik mekanizma delesyon olduğu için ilk olarak gen hedefli delesyon/duplikasyon analizi ile homozigot *SMN1* ekzon 7 delesyonunun gösterilmesine yönelik testler yapılır (Tablo 1). İki alelde delesyon yani homozigot delesyon saptanan hastalar SMA tanısı alır. Eğer aile öyküsü ya da klinik özellikleri SMA ile uyumlu kişilerde tek taraflı delesyon tespit edilmiş ise dizi analizi ile diğer taraftaki hastalık sebebi varyantın aranması gerekmektedir. Homozigot *SMN1* varyantının tespiti sonrası *SMN2* kopya sayısı hastanın prognozunu belirlemek için mutlaka tespit edilmelidir.

Tablo 1. Spinal Muküler Atrofi Tanısında Kullanılan Moleküler Genetik Testler

Test tipi	Gen adı		Kullanılan yöntemler	
Diagnostik	<i>SMN1</i>	%100	%2-5 [9]	%95-98 [10]
Prognostik	<i>SMN2</i>	-	-	-

SMA taşıyıcıları tespitinde ise yine ilk olarak gen hedefli delesyon/duplikasyon analizi ile homozigot *SMN1* ekzon 7 delesyonunun gösterilmesine yönelik testler yapılır. Bu yöntem ile taşıyıcıların büyük kısmı saptanabilmektedir. Aile öyküsünde SMA tanısı/şüphesi olup da delesyon/duplikasyon analizleri ile taşıyıcılık saptanamayan bireylerin genetik danışmanlık almaları önerilir.

Nüfusun yaklaşık %5-8'inin tek bir kromozomda iki *SMN1* kopyası ve diğer kromozomda (2+0) konfigürasyonu olarak bilinen bir delesyon olması nedeniyle yanlış negatif sonuçlar meydana gelebilir [11] (**Şekil 3**).



Şekil 3. Spinal musküler atrofi taşıyıcılık tipleri. Normal genetik yapı ve SMA taşıyıcılık tipleri gösterilmiştir.

4. SMA TİPLERİ – KLİNİK BULGULAR

SMA hastalığı, tanımlanan genotipe bağlı olarak değişken şiddette hipotoni, kas zayıflığı ve atrofisi ile sonuçlanan omuriliğin ventral kısmındaki alfa motor nöronların ve alt beyincik motor çekirdeklerinin ilerleyici kaybı ile karakterizedir [12]. Zayıflık genellikle proksimal bölgelerde daha yaygın olup, alt ekstremiteler daha fazla etkilenmektedir. Muayene sırasında derin tendon reflekslerinde azalma/kayıp gözlenmektedir. Daha şiddetli vakalarda solunum kaslarında zayıflık ortaya çıkabilir. Genellikle yüz ve göz kasları etkilenmez [2].

Tablo 2'de gösterildiği gibi, bozukluk geleneksel olarak semptom şiddeti ve genotipe dayalı olarak 0-4 tipte sınıflandırılmıştır, ancak son zamanlarda hastalığı değiştiren tedavilerle birlikte klinik bulgular daha çeşitli hale gelmiş ve sınıflandırmalar fonksiyonel duruma göre (oturmayanlar, oturanlar, yürüyenler) veya tedavi yanıtına (gerileme oldu, değişiklik olmadı, iyileşme oldu) şeklinde evrimleşmiştir [13].

Tablo 2. Spinal Musküler Atrofi Tipleri Keinath ve Ark., 2021 Yayınından Alıntı Yapılarak Hazırlanmıştır [14, 15]

SMA Tipleri	Hastaların yüzdesi	Başlangıç	Motor gelişim	Klinik bulgular	Sağ kalım	Beklenen SMN2 kopya sayıları
0	Nadir, <%1	Prenatal, doğumda	Baş kontrolü yok Oturma yok	Generalize zayıflık, hipotoni, solunum yetmezliği, zayıf beslenme, kontraktür	Yaşamın ilk bir haftası sonrası yaşam belirtisi yok	1
1 (Werdnig-Hoffmann hastalığı)	%45	0-6 ay	Oturma yok	Proksimal zayıflık, solunum yetmezliği, zayıf beslenme, dil fasikülasyonları	Ortalama 2 yaş	2
2	%20	6-18 ay	Bağımsız oturma var, ayağa kalkma ve yürüme yok	Proksimal zayıflık, dil fasikülasyonları, myoklonus, skolyoz	Ortalama 25 yaş	3
3	%30	18 ay-3 yaş 3-30 yaş	Bağımsız yürüme var	Proksimal, alt ekstremitelerde baskın zayıflık, anormal yürüme	Normal yaşam süresi	3-4
4 (Erişkin SMA)	<%5	>30 yaş	Bağımsız yürüme var	Korunmuş yürüme yetisi	Normal yaşam süresi	>4

SMA: spinal msküler atrofi, SMN2: survival motor nöron 2

Geleneksel sınıflandırmaya göre;

Tip 0 SMA, bir *SMN2* kopyasıyla en şiddetli fenotipi temsil etmektedir. Hastalar doğumda genel güçsüzlük ve hipotoni, solunum sıkıntısı ve yetersiz beslenme ile başvururlar. Rahim içi hareketlerin azalması doğum öncesi hissedilebilir ve kontraktürlere yol açabilir [2, 16].

Tip 1 SMA; SMA'nın en yaygın biçim olan ve vakaların yaklaşık %45'inde gözlenen SMA tipidir. Hastalarda 0-6 ay civarında proksimal baskın ekstremitte zayıflığı, solunum yetmezliği ve yetersiz beslenme gibi semptomlar gelişir. Ayrıca paradoksal nefes alma ile çan şeklinde bir göğüs deformitesi görülür. Hastaların dilinde fasikülasyonlar mevcuttur ancak yüz ve oküler kas gücü bozulmadan kalır. Bilişsel işlev genellikle korunur. Bu hastalar bağımsız olarak oturabilme becerisine ulaşamazlar ve sıklıkla 2 yaşından önce kaybedilirler. Tip 1 hastalarının çoğunda *SMN2* geninin bir veya iki kopyası vardır [17].

Tip 2 SMA vakaların %30'unu oluşturur. Hastalar 6-18 ay arasında ekstremitte zayıflığı gösterirler ve çoğunlukla üç *SMN2* kopyası taşırlar. Bu hastalar genellikle 9 ay içerisinde desteksiz oturma becerisine ulaşır, ancak hiçbir zaman bağımsız olarak ayakta duramaz veya yürüyemez. Muayenede ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde daha şiddetli proksimal zayıflık, dil atrofi ve fasikülasyonları gözlenir. Bazı hastalarda ince distal tremor görülebilir. Solunum yetmezliği ve disfaji, özellikle daha şiddetli fenotiplerde yaygındır. Zayıf aksiyal kas yapısı, kısıtlayıcı akciğer hastalığını ve solunum yetmezliğini kötüleştirebilecek ciddi skolyoz ile sonuçlanabilir.

Tip 3 SMA'nın başlangıç yaşı 18 aydan yetişkinliğe kadar değişir ve vakaların %15'ini oluşturur. Hastalar desteksiz ayakta durma veya yürüme yeteneğini elde edebilirler ancak hastalığın ilerlemesiyle bu yetenekleri kaybolabilir. Hastalar düşme, anormal yürüyüş ve merdiven çıkmada zorluk gibi proksimal zayıflık semptomlarıyla başvurabilir. Tip 3 hastalarının yaşam beklentisi normaldir [18]. Semptomların başlangıcı 18 ay-3 yıl olanlar Tip 3a, 3-30 yaş arası başlangıçlı olanlar ise Tip 3b olarak alt gruplara ayrılabilir [13].

Tip 4 SMA'da başlangıç 30 yaş veya üzerindedir. Bu hastalar genellikle *SMN2*'nin 3-4 kopyasını taşırlar.

SMA, motor nöronların bir bozukluğu olarak tanımlansa da *SMN* proteini vücudun çeşitli dokularında farklı işlevler için bulunmaktadır. SMA'nın sadece motor nöronları etkilemekle kalmayıp aynı zamanda iskelet kası, kalp, böbrek, karaciğer, pankreas, dalak ve bağışıklık sistemini de etkileyen çoklu sistem hastalığı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle daha ciddi SMA tipleri olan tip 0 veya 1 alt tiplerinde, hastalarda konjenital kalp kusurları, kardiyak ritim anormallikleri ve böbrek fonksiyonunun bozulması gibi çoklu organ bulguları bildirilmiştir [19, 20].

5. GÜNCEL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

SMA tedavisi Aralık 2016 tarihine kadar destekleyici bakımla sınırlıydı. SMA'nın altında yatan genetik mekanizmanın anlaşılması, fonksiyonel SMN protein üretimini artıran iki hedefe yönelik tedavinin geliştirilmesini sağlamıştır (Tablo 3):

- Birincisi tam uzunlukta bir SMN proteini üretmek için *SMN2* haberci ribonükleik asit (mRNA)'sını değiştirerek
- İkincisi *SMN1* geninin bir viral vektör aracılığıyla doğrudan verilmesi yoluyla etki gösterir.

Nusinersen, *SMN2* pre-mRNA'sına ekzon 7'nin dahil edilmesini sağlayarak tam uzunlukta bir SMN proteininin üretilmesini sağlayan bir antisens oligonükleotiddir. Nusinersen, güvenliğini ve etkinliğini destekleyen çok sayıda denemenin ardından Aralık 2016 tarihinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Haziran 2017 tarihinde Avrupa İlaç Ajansı tarafından SMA tedavisi için onaylanan ilk ilaç olmuştur. Bu antisens oligonükleotid kan beyin bariyerini geçemediğinden uygulama intratekal enjeksiyon şeklinde yapılır [21]. Prosödür ilişkili sık görülen istenmeyen etkiler baş ağrısı, kusma ve enjeksiyon yerinde ağrıdır. Antisens oligonükleotid uygulamasına bağlı bildirilen istenmeyen etkileri ise trombositopeni, koagülasyon bozuklukları ve renal toksisitedir.

Risdiplam, *SMN2* mRNA öncesi bağlanmasını değiştiren, sıvı formda ağızdan uygulanan, sistemik olarak etki eden küçük bir moleküldür. Risdiplam, yetişkinlerin ve iki aylık veya daha büyük çocukların tedavisi için Ağustos 2020'de ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Diyare, bulantı, döküntü, yüksek ateş sık görülen istenmeyen etkiler iken; pnömoni, akut solunum yetmezliği başta olmak üzere nadir görülen ciddi istenmeyen etkiler bildirilmiştir [22]

Onasemnogene abeparvovec, *SMN1* geninin bir kopyasını sitomegalovirüs 'enhancer' ve tavuk beta-aktin 'promotor' ile motor nöronlara, kaslara ve diğer periferik dokulara iletmek için adeno ile ilişkili bir virüs kapsidini kullanmaktadır. Bu ilaç, *SMN1* geninde bialelik (iki taraflı) mutasyonları olan iki yaşından küçük SMA'lı çocukların tedavisi için 2019 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Yapılan çalışmalarda onasemnogene abeparvovec tedavisi alan bebeklerin yarıdışı oturma, ağızdan beslenme, yuvarlanma ve bağımsız yürüme gibi motor fonksiyonlarında iyileşme bildirilmiştir [23]. Onasemnogene abeparvovec'in en sık görülen yan etkileri aminotransferazların yükselmesi ve kusmadır. Nadir de olsa letal seyreden akut karaciğer yetmezliği vakaları rapor edilmiştir [24].

Bazı hastalarda ise trombosit sayısında geçici azalma ve serum troponin düzeylerinde artış bildirilmiştir [25].

Tablo 3. Spinal Musküler Atrofi Tedavisinde Kullanılan İlaçların Tedavi Türü, Etki Mekanizması, Uygulama Yolu ve Güncel Durumu

Tedavi türü	Mekanizma	İlaç adı	Kullanım şekli	Güncel durum
<i>SMN1</i> gen gönderimi	Adenovirus vektörü kullanılarak <i>SMN1</i> geninin transferi	Onasemnogen abeparvovec	Tek intranvenöz enjeksiyon	Mayıs 2019, FDA onayı 2002, EMA onayı
<i>SMN2</i> geni hedeflenerek SMN protein düzeylerini artırma	<i>SMN2</i> mRNA'sına bağlanan antisense oligonükleotid ile ' <i>splicing</i> ' modifikasyonu	Nusinersen	Her dört ayda bir intratekal enjeksiyon	Aralık 2016, FDA onayı Haziran 2017, EMA onayı, Türkiye'de de 5 Temmuz 2017 ve 9 Eylül 2017 tarihlerinde yayınlanan SGK Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) değişiklikleriyle bu ilaç, Tip-1 SMA hastaları için geri ödeme kapsamına alındı. 1 Şubat 2019 tarihinde yayınlanan SUT değişiklikleri neticesinde de SMA hastalığının 2. ve 3. tipleri de ödeme kapsamına dahil edildi.
	Küçük molekül gönderimi ile <i>SMN2</i> mRNA'sının ' <i>splicing</i> ' modifikasyonu	Risdiplam	Günlük oral medikasyon	Ağustos 2020, FDA onayı Mart 2021, EMA onayı

EMA: European medicines agency. FDA: Food and Drug Administration ("Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi"), mRNA: mesajcı ribonükleik asit, SMN: survival motor nöron, splicing:ayıklanma,

6. SMA YENİDOĞAN TARAMA PROGRAMI

Yenidoğan SMA taraması ile etkilenen bebeklerin klinik semptomlarının ortaya çıkmadan önce tanımlanması geri dönüşü olmayan bozukluklar ortaya çıkmadan önce tedavi edilmelerine olanak sağlamıştır. Türkiye'de akraba evliliği oranlarının yüksek olması, hastalığın erken yenidoğan dönemde tespit edilebilmesi ve erken terapötik müdahaleler sonucunda olumlu klinik yanıt çalışmalarının mevcut olması nedeniyle Türkiye'de SMA yenidoğan program kapsamına dahil edilmiştir. Tip 1 SMA bebeklerde, ilk üç ay içinde hızlı motor kaybının meydana geldiği bilinmektedir ve çalışmalarda altı ay içinde motor becerilerin %95'inden fazlasının kaybedildiği gösterilmiştir [26]. Tip 1 SMA hastalarının terapötik uygulamalardan maksimum fayda sağlayabilmeleri için tedavinin yenidoğan dönemde, motor nöron kaybı yaşanmadan önce uygulanması gerekmektedir. Bu da ancak yenidoğan döneminde SMA taraması ile mümkün olabilmektedir. Yeni doğmuş bir bebekte SMA tanısının tarama programı ile konması, aileyi gelecekte gereksiz ve maliyetli testlerden korumaktadır. Ayrıca erken teşhis ve genetik danışmanlık, risk altındaki diğer aile üyelerinin belirlenmesine ve ek vakaların önlenmesine de yardımcı olmaktadır.

```

graph TD
    A[YENİDOĞAN SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ (SMA) TARAMASI AKIŞ ŞEMASI] --> B[TÜM BEBEKLERDEN İLK 48 SAATTE ALINAN<br/>KURU KAN ÖRNEĞİ]
    B --> C[Uygun kuru kan örneği]
    B --> D[Kuru kan örneği tekrar]
    C --> E[Tarama laboratuvarında<br/>SMN1 Geni Moleküler Analizi]
    D --> E
    E --> F[SMN1 geni ekzon 7 homozigot<br/>delesyon saptanmadı]
    E --> G[SMN1 geni ekzon 7 homozigot<br/>delesyon/Belirsiz Sonuç]
    F --> H[Takipten<br/>Çıkar]
    G --> I[Kuru kan örneğinden moleküler<br/>yöntemle doğrulama]
    I --> J[SMN1 geni ekzon 7 homozigot<br/>delesyon saptandı]
    I --> K[Belirsiz sonuç/sonuç verilemeyen<br/>durumlarda]
    I --> L[SMN1 geni ekzon 7 homozigot<br/>delesyon saptanmadı]
    J --> M["Periferik Kan Gönderiniz Ve İlgili<br/>Kliniğe Sevk Ediniz" olarak<br/>sistemde onaylanır]
    K --> N["Periferik Kan Gönderiniz" olarak<br/>onaylanır]
    L --> O[Takipten<br/>Çıkar]
    M --> P[Toprak kanı SMA Sonuç Raporu ile aileye<br/>bilgi verilir ve Pediatrik Nörolojiye sevk edilir]
    N --> P
    O --> P
    P --> Q[Periferik kan örneği<br/>gönderildiğinde moleküler<br/>yöntem ile doğrulama yapılır]
    Q --> R[Periferik Kan Raporu ile aileye bilgi verilir ve<br/>Pediatrik Nörolojiye sevk edilir]
    Q --> S[SMN1 geni ekzon 7 homozigot<br/>delesyon saptandı]
    Q --> T[SMN1 geni ekzon 7 homozigot<br/>delesyon saptanmadı]
    S --> R
    T --> O

```

1. Tarama sonucu pozitif saptandığında bebeğin kayıtlı olduğu aile hekimi,
 - a. Bebeğin anne ve/veya babasına hızla ulaşp yüz yüze görüşmeye çağırarak danışmanlık verir,
 - b. Bilgilendirme beyanını imzalatır,
 - c. İl sağlık müdürlüğündeki çocuk, ergen, kadın ve üreme sağlığı (ÇEKÜS) birimi personelinin kendilerine ulaşarak 3 iş günü içinde bir tarihe uygun hastaneden çocuk nörolojisi randevusunu organize edeceği bilgisini verir.
2. Bebeğin kayıtlı olduğu aile hekimi, kanın alındığı ilden farklı bir ilde ise, bu durumda kan örneği alınan ilin ÇEKÜS birim personeline aileye ulaşarak yukarıdaki işlemler gerçekleştirilir.
3. ÇEKÜS birim personeli, öncelikle varsa kendi ilindeki 18 yaş altı Nusinersen uygulaması yapan hastanelerde iletişim bilgileri bulunan kişilerle görüşerek, hasta için çocuk nöroloji polikliniği randevusu alır ve randevu bilgisini hastaya iletir.

4. Kendi ilinde uygun merkez yok ise veya ilgili doktorun herhangi bir sebepten görevde bulunmaması söz konusuysa ailenin tercihi doğrultusunda başka bir merkez belirleyerek bu merkezin bulunduğu ilin ÇEKÜS birim personeli ile iletişime geçer, randevu alınmasını sağlar. Alınan randevu bilgisini aileye iletir.
5. Randevu tarihi, sisteme tarama sonucu düştüğü günden itibaren 3 iş günü içinde olmak zorundadır.
6. Randevuyu alan ÇEKÜS birim personeli, randevu tarihinin ertesi iş gününde aileye ulaşarak hastaneye gidip gitmediğini teyit eder ve gitmediyse nedenini yenidoğan metabolik ve endokrin hastalıklar tarama programı (NTP) web uygulamasında yer alan SMA randevu kısmına girer.

Gerekirse tekrar madde 4 ve 5'teki basamaklar izlenerek yeni randevu oluşturulur.

7. Randevuyu alan ÇEKÜS birim personeli, randevu gününü takip eden 3 iş günü sonrasında, hastanın klinik tanısının (SMA tip 1-2-3) ve ilaç kullanım durumuna ait bilgilerin (Gerekli görülmedi- Hasta istemedi- Nusinersen başvurusu yapıldı- Diğer) NTP web uygulamasının ilgili bölümüne girildiğinden emin olur. Eğer doldurulmadıysa hastane ile temasa geçerek doldurulmasını sağlar.

Son olarak, tek bir *SMN1* ekzon 7 delesyonuna ve bir nokta mutasyonuna sahip bileşik heterozigotluk gösteren hastalar bu yöntem ile belirlenemeyeceğinden, SMA'lı bir yenidoğanı tanımlamanın klinik duyarlılığı yaklaşık olarak %95'tir.

7. SMA TAŞIYICI TARAMA PROGRAMI

Taşıyıcı taramanın amacı, hamilelik öncesinde, geçmişte herhangi bir hastalık öyküsü olmasa bile, etkilenecek bir çocuğun doğum riskini belirlemektir. Aşağıdaki kriterler kullanılarak SMA için toplum tabanlı bir taşıyıcı tarama programı göz önüne alınmıştır:

- (1) hastalığın klinik olarak ciddi olması
- (2) taranan popülasyonda taşıyıcı sıklığının yüksek olması
- (3) yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahip güvenilir bir testin bulunması
- (4) doğum öncesi tanı seçeneklerinin varlığı
- (5) genetik danışmanlığa erişim sağlanması
- (6) prenatal genetik test seçeneğinin varlığı

Ülkemizde Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) tarafından yürütülen SMA Taşıyıcı Tarama Programı 81 ilde uygulanmaktadır. Evlilik öncesi dönemde evlilik raporu almak için kayıtlı oldukları aile hekimlerine başvuranlara ve halen

evli olup bebek sahibi olmayı düşünen çiftlerden programa katılmak isteyenlere tarama tarama testi yapılmaktadır.

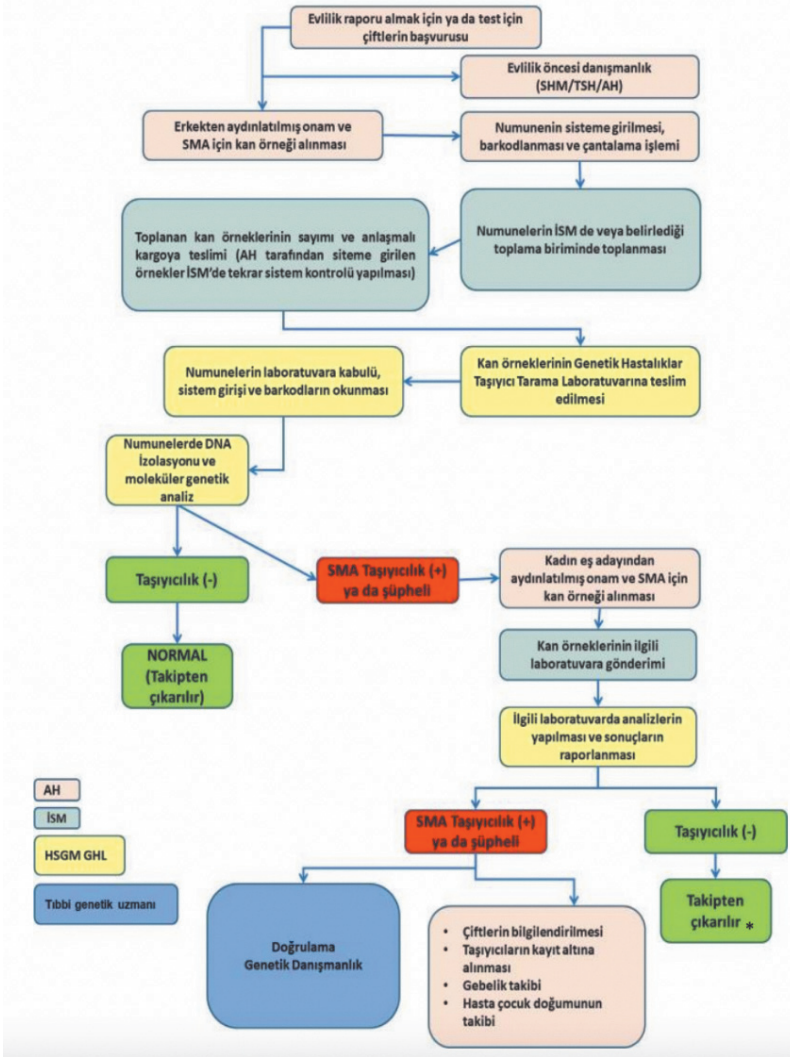
Talep olması halinde ve gebelik mevcutsa gebeliğinin ilk 3 ayını tamamlamamış olan gebelerden eşleri ile birlikte örnek alınmalıdır.

- Doğurganlık çağını tamamlamış kadın adaylar
- Daha önce programa katılarak program kapsamında tarama testi için kan vermiş olan adaylar
- Daha önce evlenmiş olup program kapsamında tarama testi için kan vermiş adaylardan tekrar kan alınmasına ihtiyaç bulunmamaktadır.

Tarama programı nasıl yapılmaktadır?

1. Evlilik öncesi sağlık raporu almak ya da taşıyıcılık taraması yaptırmak için kayıtlı olunan aile hekimliğine başvuran eş/eşlere ön bilgi verilir.
2. Erkek adaydan bir EDTA'lı (mor) tüpe 2-3 cc'lik kan alınır, barkodlama sonrası sisteme girişi yapılır. Tüpler güvenli bir biçimde uygun kutulara konarak HSGM Genetik Hastalıklar Tarama Laboratuvarına gönderilir.
3. Tüpler aynı gün laboratuvara gönderilemeyecekse +4 C buzdolabında muhafaza edilir.
4. Kan örneklerinin aile hekimliklerinden laboratuvara taşınması il sağlık müdürlükleri tarafından sağlanır.
5. Kan örnekleri; HSGM Genetik Hastalıklar Tarama Laboratuvarında test edilir.
6. Laboratuvar çalışma sonuçları ilgili aile hekimine "normal" ya da "şüpheli" olarak iletilir.
7. Erkek adayın sonucu 'normal' ise eş/eş adayına bilgi verilerek ve tarama programının sınırlılıkları anlatılarak takipten çıkarılır.
8. Erkek adayın sonucu "şüpheli" ise kadın eş/eş adayına da tarama testi uygulanır. Eşlerin her ikisinin 'şüpheli taşıyıcı' çıkması durumunda çiftin ayrıntılı genetik danışmanlık alması ve doğrulama tetkiklerinin planlanması için tıbbi Genetik uzmanına sevk edilir. Çiftin bebek sahibi olmadan önce gerekli merkezlere yönlendirmeleri tıbbi genetik uzmanı tarafından yapılır.
9. Tarama programı kapsamı gereği, tıbbi genetik uzmanına yönlendirme için özel durumlar dışında her iki adayın da 'şüpheli' sonucunun çıkması gerekmektedir.
10. Evlilik için başvuran kişiler sevk işlemlerini kabul etmez ve yönlendirme yapılan ilgili kliniğe gitmeyi reddederse aile hekimleri tarafından bilgilendirme (olası riskler, hastalıklar ve hasta bebek doğumu hakkında gerekli bilgi) verilir.

Evlilik öncesi SMA taşıyıcı tarama programının akış şeması **Şekil 5**'teki gibidir.



Şekil 5. Evlilik öncesi SMA taşıyıcılık taraması. Kaynak: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk-ergen-sagligi-db/Programlar/Akis_Semasi.pdf

Tarama Metodunun Sınırlılıkları

Bu programda moleküler yöntem olarak Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real Time PCR/rtPZR) yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntem ile SMA hastalığının %95'inden sorumlu *SMN1* geninin delesyonu saptanabilmektedir.

- SMA vakalarının %2'si bir ebeveynden miras kalınmadan, yani ilk kez o bireyde (de novo) oluşmaktadır. Bu nedenle tarama programında eş/eş adaylarından sadece bir tanesi taşıyıcı olarak saptansa bile mutasyonun 'de novo' gelişebileceği ihtimali ile ilgili bilgilendirme yapılmalıdır [27].
- Bir kromozomda iki *SMN1* geni bulunan ve diğer kromozomda *SMN1* delesyonuna sahip bir taşıyıcı, her bir kromozom üzerinde birer *SMN1* kopyası bulunan taşıyıcı olmayan kişiden ayırt edilemez. Buna "2 + 0" genotipi denir (Şekil 3). Bu genotip toplumdaki taşıyıcıların yaklaşık %3-4'ünde gözlenmektedir. Bu yöntem ile "2 + 0" genotipi taşıyıcıları tespit edilemez [28].
- SMA vakalarının %5'inden sorumlu sekans yöntemi ile tespit edilen varyantlar bu yöntem ile saptanamamaktadır (nokta mutasyon vs.) (Şekil 3).
- Tarama programı kapsamında ilk olarak erkek adaylardan kan alındığı için sonucun 'normal' çıkması halinde kadın adaya test yapılmamaktadır. Dolayısıyla kadın adayın 'taşıyıcı' olup olmadığı bilinmemektedir. Bu konuyla ilgili eş adayları bilgilendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Lefebvre, S., et al., Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*, 1995. 80(1): p. 155-165.
2. Arnold, W.D., D. Kassar, and J.T. Kissel, Spinal muscular atrophy. *Muscle and Nerve*, 2015. 51(2): p. 157-167.
3. Zhao, X., et al., Identification of two novel *SMN1* point mutations associated with a very severe SMA-I phenotype. *European Journal of Medical Genetics*, 2020. 63(9): p. 104006.
4. Kolb, S.J., D.J. Battle, and G. Dreyfuss, Molecular functions of the SMN complex. *Journal of child neurology*, 2007. 22(8): p. 990-994.
5. Hsieh-Li, H.M., et al., A mouse model for spinal muscular atrophy. *Nature genetics*, 2000. 24(1): p. 66-70.
6. Rosero, S., et al., Disease Burden in Children With Spinal Muscular Atrophy: Results From a Large Cross-Sectional Study. *Journal of Child Neurology*, 2023. 38(1-2): p. 52-63.
7. Mailman, M.D., et al., Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by *SMN2*. *Genetics in Medicine*, 2002. 4(1): p. 20-26.
8. Butchbach, M.E. and A.H. Burghes, Perspectives on models of spinal muscular atrophy for drug discovery. *Drug Discovery Today: Disease Models*, 2004. 1(2): p. 151-156.
9. Wirth, B., An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (*SMN1*) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Human mutation*, 2000. 15(3): p. 228-237.
10. Ogino, S. and R.B. Wilson, Genetic testing and risk assessment for spinal muscular atrophy (SMA). *Human genetics*, 2002. 111: p. 477-500.

11. Verhaart, I.E., et al., Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy—a literature review. *Orphanet journal of rare diseases*, 2017. 12(1): p. 1-15.
12. Groen, E.J., K. Talbot, and T.H. Gillingwater, Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. *Nature Reviews Neurology*, 2018. 14(4): p. 214-224.
13. Wirth, B., et al., Twenty-five years of spinal muscular atrophy research: from phenotype to genotype to therapy, and what comes next. *Annual review of genomics and human genetics*, 2020. 21: p. 231-261.
14. Keinath, M.C., D.E. Prior, and T.W. Prior, Spinal muscular atrophy: mutations, testing, and clinical relevance. *The Application of Clinical Genetics*, 2021: p. 11-25.
15. Butchbach, M.E., Copy number variations in the survival motor neuron genes: implications for spinal muscular atrophy and other neurodegenerative diseases. *Frontiers in molecular biosciences*, 2016. 3: p. 7.
16. Dubowitz, V., Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 1999. 3(2): p. 49-51.
17. Kolb, S.J. and J.T. Kissel, Spinal muscular atrophy. *Neurologic clinics*, 2015. 33(4): p. 831-846.
18. Zerres, K. and S. Rudnik-Schöneborn, Natural history in proximal spinal muscular atrophy: clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Archives of neurology*, 1995. 52(5): p. 518-523.
19. Pera, M.C., et al., Sleep disorders in spinal muscular atrophy. *Sleep medicine*, 2017. 30: p. 160-163.
20. Rudnik-Schöneborn, S., et al., Congenital heart disease is a feature of severe infantile spinal muscular atrophy. *Journal of medical genetics*, 2008. 45(10): p. 635-638.
21. Ramdas, S. and L. Servais, New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2020. 21(3): p. 307-315.
22. Baranello, G., et al., Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*, 2021. 384(10): p. 915-923.
23. Mendell, J.R., et al., Five-year extension results of the phase 1 START trial of onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy. *JAMA neurology*, 2021. 78(7): p. 834-841.
24. Bodamer, O.A., Spinal muscular atrophy. *Up to Date*, Accessed January, 2017. 29.
25. Yazaki, K., et al., Child neurology: pathologically confirmed thrombotic microangiopathy caused by onasemnogene abeparvovec treatment for SMA. *Neurology*, 2022. 98(19): p. 808-813.
26. Swoboda, K.J., et al., Natural history of denervation in SMA: relation to age, *SMN2* copy number, and function. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2005. 57(5): p. 704-712.
27. McAndrew, P., et al., Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMNT and SMNC gene copy number. *The American Journal of Human Genetics*, 1997. 60(6): p. 1411-1422.
28. Wirth, B., et al., Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle *SMN1* mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implications for genetic counseling. *The American Journal of Human Genetics*, 1999. 64(5): p. 1340-1356.