



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ**

**SPİNAL MUSKÜLER  
ATROFİ  
TAŞIYICI TARAMA  
PROGRAMI  
SAHA REHBERİ**

**Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı**

**Ankara**

**2023**

## **HAZIRLAYANLAR**

### **SMA Bilim Komisyonu**

Doç. Dr. Ayça AYKUT

Doç. Dr. Taha BAHSİ

Uzm. Dr. Abdullatif BAKIR

Doç. Dr. Ahmet Cevdet CEYLAN

Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN

Uzm.Dr. Mesut GÜNGÖR

Prof. Dr. Göknur HALİLOĞLU

Uzm. Dr. Ömer Faruk KARAÇORLU

Doç. Dr. Kadri KARAER

Doç. Dr. Altuğ KOÇ

Prof. Dr. Z. Oya UYGUNER

Doç. Dr. Deniz YILMAZ

Prof. Dr. Deniz YÜKSEL

### **Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı**

Dr. Başak TEZEL

Rahşan ÇINAR

Şirin AYDIN

Eda Çağrı OLCAR

Gamze KAYMAK

### **YAYIN KOORDİNATÖRLERİ**

Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ

Uzm. Dr. Bekir KESKİNKILIÇ

Uzm. Dr. Yüksel Hakan AYDOĞMUŞ

## SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ

Spinal musküler atrofi (SMA), kraniyal sinir motor çekirdekleri ve omurilikte yer alan ön boynuz motor nöron hücrelerinin geri dönüşümsüz kaybı ve bunun sonucunda ortaya çıkan kas atrofisi ve güçsüzlüğü ile karakterize olan bir grup genetik hastalıktır. En sık görülen hastalık formu otozomal resesif olarak kalıtılır ve kromozom 5q13 bölgesindeki ‘Survival of Motor Neuron 1’ (*SMN1*) geninde meydana gelen homozigot delesyon veya patojenik varyasyonlardan kaynaklanır. SMA taşıyıcılığı için yapılan geniş, çok uluslu ve veri sayısı fazla olan bir çalışmada, insidansı 1/11.000 bulunmuştur.<sup>1</sup>

SMA hastalığı 1/40-60 oranında taşıyıcı oranına sahip bir hastalıktır. Ülkemizde SMA hastalığının görülme sıklığı ve taşıyıcılık oranları net olarak bilinmemekle birlikte, son yıllarda yaklaşık 1.100.000/ yıl canlı doğum gerçekleştiği göz önünde bulundurulduğunda, yıllık yeni vaka sayısının 130-180 (ortalama: 150) arasında olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde yaklaşık 3000 SMA hastası izlenmektedir.

SMA hastalığının şiddeti oldukça değişkendir. Tarihsel olarak, klinik özellikler başlangıç yaşı ve kazanılan maksimum motor fonksiyonlar temelinde dört ana fenotip şeklinde sınıflama yapılabilir.<sup>2</sup> SMA hastalığının moleküler genetik özelliklerinin anlaşılması, prelinik modellerin ve potansiyel tedavi yaklaşımlarının gelişmesine yol açmıştır.<sup>3</sup> Hastalığı modifiye eden tedaviler ve standart bakım kurallarına uyum hastalığın doğal gidişi ve fenotipi değişiklik göstermektedir.

SMA’daki bu gelişmeler, erken tanı ve klinik girişimlerin yanı sıra bu hastalığın doğal gidişini anlamaya odaklanmıştır. SMA kronik bir hastalıktır ve hastalığı modifiye eden tedavilerin tümü, multidisipliner standart bakım kriterlerine uyumu gerektirir.

### Klinik Özellikler

Spinal musküler atrofi (SMA) hastalığının en belirgin klinik özellikleri hipotoni, kas güçsüzlüğü ve kas atrofisidir. Zayıflık genellikle ekstremitelerde, aksiyal, interkostal ve bulbar kaslarda olup, proksimal kaslarda ve simetrik bir güçsüzlük şeklindedir.<sup>4</sup> Erken-bebeklik döneminde hipotoni, kuvvetsizlik, solunum ve beslenme problemleri ön planda iken, geç-bebeklik ve çocukluk döneminde kaba-motor gelişim basamaklarında gerilik, sık düşme, bağımsız yürümede gecikme merdiven çıkamada ve inmede zorluk başvuru bulguları arasında olabilir. Adölesan ve ileri yaş grubunda ilerleyici kas kuvvetsizliği, kas atrofisi ve denervasyon bulguları, spinal deformiteler, skolyoz, kontraktürler dikkat çekebilir. Klasik olarak hastalık başlama yaşı ve kazanılan maksimum motor gelişim basamağına göre sınıflandırılır. İntrauterin dönemde başlangıç gösteren formdan (SMA tip 0), yenidoğan ve erken-bebeklik (SMA tip 1), çocukluk (SMA tip 2 ve 3), adolesan ve erişkin (SMA tip 3) ve erişkin (SMA tip 4) dönemde başlangıç gösteren formlara kadar geniş bir spektrumda bulgu verebilir (Tablo 1).

Klinik araştırmaların ötesinde, günümüze kadar yayımlanan tüm gerçek hayat verileri, SMA hastalığında hastalığı modifiye eden tedavilerin tümünün hastalık bulguları başlamadan etkili olduğunu, bulgu verdikten sonra tedavi edilen hastalarda tam bir iyileşme olmasının beklenmediği görüşüne işaret etmektedir. Tedaviye verilen cevabı etkileyen ve düzenleyen faktörler ve biyobelirteçler eşliğinde, hastaların tedavi yanıtlarının da değişken olabileceği bilinmektedir.

Taşıyıcılık oranı yüksek olan (yaklaşık 1/50) SMA hastalığında, primer (toplumda taşıyıcılık taraması, risk altındaki popülasyonun taranması, evlilik öncesi tarama programı, prekonsepsiyonel tarama), sekonder (yenidoğan tarama programı, presemptomatik bebeklerin tedavi edilmesi) ve tersiyer (semptomatik bebeklerin tedavisi) korunma söz konusudur.

<sup>1</sup> Sugarman EA, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20(1):27–32.

<sup>2</sup> Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26–28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord.* 1992; 2(5–6):423–428.

<sup>3</sup> Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch Neurol.* 2011; 68(8):979–984. Arnold WD, Burghes AH. Spinal muscular atrophy: development and implementation of potential treatments. *Ann Neurol.* 2013; 74(3):348–362. Lorson CL, Rindt H, Shababi M. Spinal muscular atrophy: mechanisms and therapeutic strategies. *Hum Mol Genet.* 2010; 19(R1): R111–R118.

<sup>4</sup> Dubowitz V. Ramblings in the history of spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2009; 19(1):69–73.

Tablo 1. SMA Tiplerinin Klinik Özellikleri

SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ TİPİ	DİĞER İSİMLER	BAŞLAMA YAŞI	HASTALIĞIN DOĞAL SEYRİ İLE BİRLİKTE HAYAT BEKLENTİSİ	EN FAZLA KAZANILAN MOTOR KAPASİTE	DİĞER BULGULAR	SMN2 KOPYA SAYISI
Tip 0 (<%1)	Çok ağır	Prenatal bulgular ile birlikte yenidoğan dönemi	Hayatın ilk bir ayı ötesinde yaşam beklentisi yok	Hiç oturamaz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İntrauterin hareketlerde azalma</li> <li>• Artrogripozis</li> <li>• Respiratuar distres</li> <li>• Beslenme problemleri</li> <li>• Kranial sinir tutulumu</li> <li>• Fasiyal dipleji</li> <li>• Otonomik disfonksiyon</li> <li>• Kardiyak bozukluklar, ince kostalar, kırıklar</li> </ul>	1 kopya
Tip IA* (%50-60)	Prenatal, konjenital SMA, Werdnig-Hoffmann hastalığı	Prenatal	<6 ay	Sıklıkla motor gelişim basamağı kazanamaz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doğumda ağır kuvvetsizlik</li> <li>• Belirgin hipotoni</li> <li>• Arefleksi</li> <li>• Erken solunum yetmezliği</li> <li>• Eklem kontraktürleri</li> </ul>	Hastaların %80'inde 1-2 kopya
Tip IB* Tip IC (%50-60)	Werdnig-Hoffmann hastalığı, ağır SMA (oturamayanlar)	Tip IB (0-3 ay) Tip IC (3-6 ay)	Solunum desteği olmaksızın <2 yaş	Desteksiz asla oturamaz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kuvvetsizlik</li> <li>• Kurbağa-bacağı postürü, hipotoni</li> <li>• Dilde fasikülasyonlar</li> <li>• Hiporefleksi, arefleksi</li> <li>• Emme ve yutma zorlukları</li> <li>• Solunum yetmezliği</li> </ul>	Hastaların %80'inde 1-2 kopya
Tip II (%30)	Ara SMA (oturabilenler)	6-18 ay	>2 yaş ~%70'i 25 yaş itibarıyla hayatta	Bağımsız oturabilir, asla ayakta duramaz veya yürüyemez	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proksimal kuvvetsizlik, hipotoni</li> <li>• Postürel el tremoru</li> <li>• Hiporefleksi</li> <li>• Adölesan döneminde ortalama veya ortalamanın üstünde zihinsel yetenekler</li> <li>• Skolyoz</li> </ul>	Hastaların %80'inde 3 kopya
Tip III (%10)	Kugelberg-Welander hastalığı, hafif SMA (yürüyebilenler)	>18 ay Tip IIIA (3 yaş öncesi) Tip IIIB (3 yaş sonrası)	Neredeyse normal	Ayakta durur ve yürür	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El tremoru olabilir</li> <li>• Musküler distrofiye benzer</li> </ul>	Hastaların %96'sında 3-4 kopya
Tip IV (Erişkin SMA) (%1)	Erişkin SMA	>21 yaş	Normal	Normal		≥4 kopya

\*SMA tip I, IA, IB ve IC tüm SMA'ların %60'ını oluşturur. Darras BT: Spinal muscular atrophies, Pediatr Clin North Am 62:743-766, 2015; Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST: Spinal muscular atrophy: controversies and challenges, Lancet Neurol 11:443-452, 2012'den modifiye edilmiştir.

## Hastalığın Tipleri

### SMA Tip 0

Azalmış fetal hareket öyküsü olan, şiddetli güçsüzlük ve hipotoni ile klinik bulgu veren yenidoğanları tanımlamak için kullanılır. Bu vakalarda güçsüzlük muhtemelen doğum öncesi başlangıçlıdır. Tip 0 olan bebeklerde muayenede arefleksi, fasiyal dipleji, atriyal septal defekt ve eklem kontraktürleri tespit edilebilir. En önemli sorun, erken dönemde ortaya çıkan solunum yetmezliğidir. Bu bebeklerin yaşam beklentisi azalmış olup çoğu hasta 6 aydan uzun süre yaşayamamaktadır (Tablo 1).<sup>5</sup>

### SMA Tip 1

Werdnig-Hoffman hastalığı olarak da bilinen Tip 1 SMA'lı bebekler, hipotoni, yetersiz baş kontrolü ve 6 aylıktan önce azalmış ya da kaybolmuş tendon refleksleri ile kendini gösterir. Tanım olarak, asla yardımsız oturma yeteneğini kazanamazlar (Tablo 1). Ağır hipotoni nedeniyle hastalar uzanır pozisyonda ‘‘kurbağa’’ postüründedirler ve baş kontrolü azdır veya tamamen yoktur. İnterkostal kaslardaki güçsüzlüğe rağmen diyafram kasının göreceli olarak korunmasından dolayı çan şeklinde bir göğüs ve abdominal solunum olarak adlandırılan paradoksal solunum paterni oluşur. Tip 1 SMA'lı bebeklerin dil hareketlerinde ve yutma fonksiyonlarında güçsüzlük gelişir ve dilde fasikülasyon sıklıkla mevcuttur. Dil ve farengeal kaslar güçsüzleştikçe bu bebekler aspirasyon ve gelişim problemleri riski altındadır. Tip 1 SMA'lı bebekler genellikle hayatlarının ilk 2 yıllık döneminde solunum yetmezliği geliştirir.<sup>6</sup> Bu grupta yer alan ancak değişen şiddette hastalığa sahip çocuklar tanımlanmıştır. Ağır güçsüzlüğe rağmen, bu bebekler bilişsel olarak normal olup tanı anında dikkatli, uyanık ve neşelidirler.

### SMA Tip 2

Tip 2 SMA'lı çocuklar gelişimleri; yardımsız oturabilirler, ancak asla bağımsız olarak yürüyemezler (Tablo 1). SMA'nın bu ara formu, kollardaki güçsüzlükten daha belirgin olan bacak proksimallerindeki güçsüzlükle kendini gösterir. Muayenede hipotoni ve arefleksi vardır. Bu hastaların çoğunda kas güçsüzlüğü, ilerleyici skolyoz, eklem kontraktürleri ve çene kemiğinde gelişen ankiloz gibi kemik ve eklemlerle ilişkili ortopedik sorunlar gelişir. Skolyoz ve interkostal kas güçsüzlüğü birlikteliği önemli restriktif akciğer hastalığına neden olabilir. Bu çocuklar bilişsel olarak normaldir.<sup>7</sup> Bu grupta da değişen şiddette hastalığa sahip çocuklar vardır. Yaşam süreleri, iyileştirilmiş non invaziv mekanik ventilasyon desteği ve yeni bakım standartlarına uyulması ile yakından ilişkilidir.

### SMA Tip 3

Kugelberg-Welander hastalığı olarak da adlandırılan Tip 3 SMA'lı çocuklar ve yetişkinler yaşamları boyunca bir noktada yardımsız yürüyebilirler (Tablo 1). Bacaklarda kollardan daha fazla olan proksimal güçsüzlük ile başvururlar. Ancak bacak kaslarındaki güçsüzlük bir noktada tekerlekli sandalye kullanımını gerektirebilir. Tip 2'den farklı olarak, bu bireyler çoğunlukla skolyoz geliştirmezler ve solunum kaslarındaki güçsüzlük ya çok azdır ya da hiç yoktur. Bu grupta da bilinç değişmemiştir.<sup>8</sup> Tip 3A yürüme yetisini erken kaybeder ancak normal bir yaşam süresine sahiptir.

### SMA Tip 4

Hastalığın ılımlı ucunda, SMA Tip 4 olarak sınıflandırılan bireyler vardır. SMA vakalarının <math>\leq 5\%</math>'ini temsil ederler ve hastalığın en hafif formuna sahiptirler. Bu bireyler yürüyebilir, Tip 3'e benzerler, ancak

<sup>5</sup> Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. Eur J Paediatr Neurol. 1999; 3(2):49–51. MacLeod MJ, et al. Prenatal onset spinal muscular atrophy. Eur J Paediatr Neurol. 1999; 3(2):65–72.

<sup>6</sup> Finkel RS, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology. 2014; 83(9):810–817. Thomas NH, Dubowitz V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord. 1994; 4(5–6):497–502. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. Arch Neurol. 1995; 52(5):518–523.

<sup>7</sup> von Gontard A, et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord. 2002; 12(2):130–136.

<sup>8</sup> Zerres K, Davies KE. 59th ENMC International Workshop: Spinal Muscular Atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria 17–19 April 1998, Soestduinen, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 1999; 9(4):272–278. Zerres K, et al. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. J Neurol Sci. 1997; 146(1): 67–72.

başlangıç genellikle yetişkinlik döneminde 30 yaşından sonradır, ancak daha genç yaşta olabilir.<sup>9</sup> Normal yaşam süresine sahiptirler.

**Spinal Musküler Atrofi Genetiği:** İlk olarak 1995 yılında SMA vakalarının %95'inin, kromozom 5q13 bölgesinde bulunan *SMN1* geninde homozigot bir delesyondan kaynaklandığı keşfedildi.<sup>10</sup> İnsanlarda her alede *SMN* geninin bir telomerik (*SMN1*) ve bir sentromerik (*SMN2*) yerleşimli olmak üzere iki geni vardır. *SMN1* geninin transkripsiyonu, SMN proteinini kodlayan tam uzunlukta mRNA transkriptlerini üretir. *SMN2* nin kodladığı kesilmiş protein işlevsel değildir ve hızlı bir şekilde bozulmaktadır. *SMN2* geninden %10 kadar ekzon 7 ihtiva eden, normal uzunlukta mRNA üretilir ve fonksiyonel protein kodlar. SMA'lı tüm hastalar, işleyen bir *SMN1* geninden yoksundur ve bu nedenle hayatta kalmak için gerekli SMN proteinini üretmek için yetersiz olmasına rağmen *SMN2* genine bağımlıdırlar. SMA, halen bilinmeyen nedenlerle seçici motor nöron kaybına neden olan SMN proteininin eksikliğinden kaynaklanır. Hastalığın şiddeti, SMA hastalarında bulunan *SMN2* gen kopya sayısının miktarı ile ilişkilidir.<sup>11</sup> Genotip/ fenotip analizleri, *SMN2* kopya sayısındaki artış ile daha hafif fenotip arasında pozitif bir korelasyon olduğunu doğrulamıştır.<sup>12</sup> Her ne kadar *SMN2* kopya sayısı SMA tiplerinin birincil belirleyicisi olsa da kesinlikle tek fenotipik belirteç değildir.

### Patogenez

SMN sitoplazma ve çekirdekte bulunan, spliceosomal küçük nükleer ribonükleer protein (snRNP) sentezinde ve pre-mRNA eklemesinde önemli bir rol oynayan çok proteinli bir kompleksin parçasıdır.<sup>13</sup> SMN proteini tüm hücrelerde ve motor nöronlarda RNA işlem fonksiyonlarını etkiler, bu nedenle SMN'nin yetersiz anlatımından kaynaklanan değişmiş RNA oluşumu motor nöronun gelişimine ve hayatta kalmasına engel olur.<sup>14</sup>

### SMA Hastalığı Tanısı:

SMA tanısı öykü, belirtiler ve klinik bulgularla birlikte muayene bulgularına dayanır. Kesin tanı, *SMN1* moleküler genetik analizinde biallelik patojenik varyantın tespiti ile konur. *SMN2* kopya sayısı ise sıklıkla fenotipik özellik için istenir.

**Taşıyıcılık taraması:** Taşıyıcılık oranlarının ülkemizde yüksek olması nedeni ile SMA taşıyıcılığı, ailesinde hasta bebek olan veya olmayan tüm çiftlere gebelik öncesi önerilmelidir. Çiftin taşıyıcı olduğu belirlendiğinde, sağlıklı çocuk için genetik danışma, prenatal veya pre-implantasyon tanı testi seçenekleri sunulabilir.

**Doğum öncesi (prenatal) tanı:** Prenatal tanı ve pre-implantasyon tanı birçok genetik hastalıkta olduğu gibi SMA'da da her ikisi taşıyıcı olan çiftlere önerilmekte ve genetik danışma sonrası isteyen ailelere uygulanmaktadır. Taşıyıcı çiftlerin her gebelikte her fetus için %25 hasta çocuk riski vardır. Prenatal tanı testi gebeliğin 10. haftasından itibaren koriyon villüs örnekleme (CVS), 15. haftasından itibaren de amniyosentez örneği üzerinde yapılan testlerle gerçekleştirilir. SMA'da etkilenmiş bireyin varlığında baba ve anne muhakkak genetik açıdan araştırılmalıdır. Ailede indeks vaka olması durumunda anne ve babaya daha önce taşıyıcılık tarama testi yapılmamış olsa da yapılmalı, genetik danışma ve risk altındaki diğer aile bireylerinin taranması açısından Tıbbi Genetik uzmanlarına yönlendirilmelidir. Ailede etkilenmiş bir bireyin olmaması durumunda ise taşıyıcılık taramaları ile riskli çiftler belirlenebilir. SMA taşıyıcılık taraması sonrasında çiftlerin test sonucunu anlayabilmeleri, riskleri ve sağlıklı çocuk için seçenekleri hakkında bilgilendirilebilmeleri için tıbbi genetik uzmanından danışmanlık almaları gerekir.

<sup>9</sup> Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. Arch Neurol. 1995; 52(5):518–523. Piepers S, et al. A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. J Neurol. 2008; 255(9):1400–1404.

<sup>10</sup> Lefebvre S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell. 1995; 80(1):155–165.

<sup>11</sup> Lefebvre S, et al. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. Nat Genet. 1997; 16(3):265–269.

<sup>12</sup> Mailman MD, et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. Genet Med. 2002; 4(1):20–26.

<sup>13</sup> Kolb SJ, Battle DJ, Dreyfuss G. Molecular Functions of the SMN Complex. J Child Neurol. 2007; 22(8):990–994.

<sup>14</sup> Burghes AH, Beattie CE. Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? Nat Rev Neurosci. 2009; 10(8):597–609. Pellizzoni L. Chaperoning ribonucleoprotein biogenesis in health and disease. EMBO Rep. 2007; 8(4):340–345.

**Yenidoğanların taranması:** Hastalık belirtileri başlamadan önce hastalık varlığını belirlemeye yarar. Ülkemizde yürütülmekte olan Ulusal Yenidoğan Tarama Programı ile taranan hastalıklara Mayıs 2022’ de Spinal Musküler Atrofi (SMA) hastalığı da eklenmiştir.

## **SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ TAŞIYICI TARAMA PROGRAMI**

Ülkemizde Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) tarafından, SMA Taşıyıcı Tarama Programı 27 Aralık 2021 tarihinde 81 ilde uygulanmaya başlanmıştır.

### **Taramanın amacı nedir?**

SMA hastalığı olan bir çocuğa sahip bir çiftin, her gebeliğinde SMA hastalığı olan bir bebek dünyaya getirme riski %25’tir. Bu çiftten doğacak olan çocukların %50’si hastalık belirtisi göstermeyen taşıyıcılar olarak dünyaya gelirler. %25’i ise hastalık geni taşımadan sağlıklı olarak doğar. Her iki ebeveynin taşıyıcı olma olasılıkları akraba evliliklerinde artmıştır.

Taramanın amacı evlilik öncesi dönemde SMA açısından her ikisi de taşıyıcı çiftleri belirleyerek, ailelere genetik danışma vermek, prenatal tanı olanakları hakkında bilgilendirilmeleri ve yönlendirilmelerini sağlamak, SMA hastalığının uzun dönem morbidite ve mortalitesini azaltmaktır.

### **Kimlere, kimler tarafından uygulanır?**

- Evlilik öncesi dönemde evlilik raporu almak için aile hekimlerine başvurulara, halen evli olup bebek sahibi olmayı düşünen çiftlerden isteyenlere tarama testi uygulanır. Talep olması halinde ve gebelik mevcutsa gebeliğinin ilk 3 ayını tamamlamamış olan gebelerden eşleri ile birlikte örnek alınmalıdır. Bu durumda numuneler gebelik bilgisini içerecek şekilde ayrı paketlenerek gönderilmelidir.
- Tarama için öncelikle erkek eş/eş adayından örnek alınır. Evlilik öncesi sağlık raporu için başvurulara rapor düzenlenir. Erkek eşin/eş adayının tetkik sonuçlarında şüpheli pozitif bir sonuç yoksa takipten çıkarılır. Eğer erkek eş adayında şüpheli sonuç çıkarsa mutlaka kadın eş/eş adayına da tarama testi uygulanmalıdır.
- Evlilik Öncesi SMA Taşıyıcı Tarama Programı kapsamında doğurganlık çağını tamamlamış kadın adaylardan kan alınmasına gerek yoktur.
- Evlilik için başvuru yapan kişi daha önce evlenmiş ve Evlilik Öncesi SMA Taşıyıcı Tarama Programı kapsamında tetkik vermiş ise testin tekrarlanmasına gerek yoktur.
- Özel durumlarda her iki eş adayına da tarama testi uygulanabilir.
- Tarama testleri için kan örnekleri, eşlerin/eş adaylarının kayıtlı oldukları Aile Hekimliği Birimlerinde (AHB) alınır.

### **Nasıl yapılır?**

- Program Ek 1’deki Akış Şemasına göre yürütülecektir.
- Evlilik öncesi sağlık raporu almak ya da taşıyıcılık taraması yaptırmak için AHB’ye başvuran eş/eş adaylarına aile hekimi tarafından bilgi verilir.
- Tarama testleri için kan örnekleri, eş adaylarının kayıtlı oldukları AHB’de, EDTA’lı tek tüpe 2-3 cc olarak alınır, barkodlanır ve sisteme girişi yapılır.
- Evlilik öncesi sağlık raporu için başvurulara tarama sonucu görülmeden evlilik raporu düzenlenebilir. Prekonsepsiyonel dönemde taşıyıcılık tarama programına başvuran çiftlerin, değerlendirmeler sonuçlanana kadar gebelik planlamaması önerilir.
- Tüpler aynı gün laboratuvara gönderilemeyecekse, dondurulmadan +4 °C’de buzdolabında muhafaza edilir ve kargo gönderim gününde gönderimi sağlanır.
- Tüpler, kırılmayacak şekilde uygun kutulara (köpük vb.) konarak HSGM Genetik Hastalıklar Tarama Laboratuvarına (GHL) gönderilir.
- Kan örneklerinin AHB’lerden laboratuvara taşınması İl Sağlık Müdürlükleri tarafından sağlanır.
- Her il, AHB’lerden toplanan örnekleri HSGM tarafından kendisi için belirlenen günde GHL’ye

iletilmek üzere kargoya verir.

- Kan örnekleri; HSGM Genetik Hastalıklar Tarama Laboratuvarında (GHL) çalışılır.
- GHL çalışma sonuçları ilgili aile hekimine “normal” ya da “şüpheli” olarak iletilir.
- Sonuç “normal” ise eş/eş adayına bilgi verilerek takipten çıkarılır.
- Sonuç “şüpheli” ise kadın eş/eş adayına da tarama testi uygulanır. Eşlerin her ikisinin taşıyıcı çıkması durumunda riskler hakkında mutlaka ayrıntılı bir danışmanlık verilmelidir.
- Her ikisi de taşıyıcı çıkan çiftler tıbbi genetik uzmanına, ilde uzman yoksa en yakın ilde/ seçtiği ilde tıbbi genetik uzmanına sevk edilmelidir.
- GHL çalışma sonuçları başvuranların onamı ile tıbbi genetik uzmanına e-nabız üzerinden gösterilir.
- Tıbbi genetik uzmanınca taşıyıcılığın kesinleştirilmesinin ardından genetik danışmanlık verilir ve bebek sahibi olmadan önce uygun merkezlere yönlendirilir.

### **Taramada Görevli Sağlık Personelinin Eğitimi**

Taramada görev alacak aile hekimi ve aile sağlığı çalışanı hizmet içi eğitimleri İl Sağlık Müdürlükleri tarafından sağlanır. Eğitimlerde Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı tarafından gönderilen eğitim belgeleri kullanılmalıdır.

### **Tarama Yöntemi**

*SMNI* geni 7. ekzon kopya sayısı değişikliğini en az %95 hassasiyette ve özgünlükte gösterme özelliği bulunan moleküler genetik yöntemler arasından Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real Time PCR/RT-PCR) yöntemi kullanılır. Kullanılan yöntemle bağlı olarak *SMNI* geninde delesyon %5 oranında belirlenemez ve yanlış-negatiflik söz konusu olabilir.

### **Tarama Programına Katılmak İstemeyenler İçin Bilgilendirme**

Kişi tarama programına katılmak istemezse; evlilik için başvuran kişilere öncelikle gerekli danışmanlık (tarama programının amacı, olası riskler ve hastalıklar hakkında gerekli bilgi) verilmelidir. Bilgilendirilmesine rağmen kişi halen Evlilik Öncesi SMA Taşıyıcı Tarama Programına katılmak istemiyorsa onam vermediğine dair belge düzenlenir (SMA Taşıyıcı Taraması Onam Formu Ek 2).

### **Sevk / Bilgilendirme**

SMA Taşıyıcı Tarama Programı kapsamında taranan ve taşıyıcı çıkan eş/eş adayları mutlaka bilgilendirilmelidir.

Eş/Eş adaylarından sadece birinin taşıyıcı olması durumunda, diğer eş/eş adayının sessiz taşıyıcı olma olasılığı konusunda çiftler aşağıdaki gibi bilgilendirilir.

**Bilgilendirme:** “Sizin çocuklarınızda delesyon mutasyonuna bağlı SMA hastalığının ortaya çıkması beklenmemektedir. Bu nedenle tarama programı izleminden çıkarılırsınız. Ancak SMA hastalığı genetiğinin oldukça kompleks olmasına ve uygulanan tarama yöntemine bağlı olarak, taşıyıcı olsanız da %5 oranında tarama testinde tespit edilemeyebilirsiniz. Dolayısıyla yeni mutasyonlar ve diğer nadir nedenler SMA hastalığının ortaya çıkma ihtimalini tamamen dışlamayacaktır. Sonucunuz ile birlikte genetik danışma alabileceğiniz Tıbbi Genetik Polikliniğine başvurabilirsiniz.”

Taşıyıcı olmayan eş/eş adayına Ek 4’te yer alan “Eşi/Eş Adayı SMA Taşıyıcısı Olan Kişi İçin Bilgi Beyanı”nın 1. sayfası imzalatılarak arşivlenir, bilgilendirme içeren 2. sayfası da kişiye verilir.

Eş/Eş adaylarının her ikisinin de taşıyıcı olması durumunda ise, çiftler hastalık ve hastalığın olası sonuçları konusunda aşağıdaki gibi bilgilendirilmeli ve mutlaka Tıbbi Genetik uzmanına, ilde Tıbbi Genetik uzmanı yoksa en yakın ildeki uzmana “Evlilik Öncesi SMA/Hemoglobinoz Taraması Sevk Onam Formu (Ek 3) doldurularak sevk edilmelidir.

**Bilgilendirme:** “SMA taşıyıcı tarama testi için kan örneği verdiniz. Verdiğiniz kan örneğinin sonucunda ikiniz de SMA taşıyıcı şüpheli olarak saptandınız. SMA kalıtsal, ilerleyici bir alt motor nöron hastalığıdır. Toplumda ortalama her 50 bireyden birisi SMA hastalığı açısından taşıyıcıdır. Baba ve annenin



*hastalığı taşıdığı bir durumda, doğacak olan her bebekte hastalığın ortaya çıkma riski %25'tir. SMA hastalığın doğal seyrini değiştiren tedavilere rağmen, kronik bir hastalıktır. Bu tedaviler altında da düzenli kontroller ve bakım gerektirir. Bu nedenle, hastalıkla ilgili ileri tanısal incelemenizi yaptırmanız ve Tıbbi Genetik uzmanından genetik danışma almanız gerekir."*

Bilgilendirilmesine rağmen çiftler sevk işlemlerini kabul etmiyorsa, buna dair belge düzenlenir (Evlilik Öncesi SMA/Hemoglobinopati Taraması Sevk Onam Formu Ek 3). Onam formu hangi hastalık için dolduruldu ise o hastalık işaretlenerek doldurulur.

### **Tarama Programında İl Sağlık Müdürlüklerinin Görev ve Sorumlulukları**

Tarama Programı illerde İl Sağlık Müdürlüğü Çocuk, Ergen, Kadın, Üreme Sağlığı Hizmetleri (ÇEKÜS) Birimi tarafından yürütülecektir. İlde program sorumlusu; Halk Sağlığı Başkan Yardımcısı ya da ÇEKÜS Birim Sorumlusudur. Bu kapsamda İl Sağlık Müdürlüklerinin görev ve sorumlulukları aşağıda yer almaktadır.

- İlde tarama programının uygulanmasını sağlamak
- Evlilik öncesi danışmanlık hizmetinin verilmesini düzenlemek
- Tarama için AHB'lerde alınan kan örneklerinin, GHL' ye gönderimini sağlamak
- Yapılan taramaların aile hekimlerince veri girişlerinin yapılmasını sağlamak ve ilgili sistemler (Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi (LBYS) -Sağlıkta İstatistik ve Nedensel Analizler (SİNA)) üzerinden kontrolünü, ilin aylık ve yıllık veri takiplerini yapmak
- Tarama sırasında oluşan teknik problemleri çözmek, çözümü için HSGM' ye bildirmek
- Tarama ile ilgili olarak sağlık personelinin hizmet içi eğitimlerini planlamak ve uygulamak
- İlde taramada her ikisi de taşıyıcı çıkan çiftlerin bebek sahibi olmadan önce aile hekimleri tarafından takip edilip edilmediğini denetlemek
- İlde taramada her ikisi de taşıyıcı çıkan çiftlerin ikinci basamak testi olarak moleküler genetik analizlerinin yapılması ve genetik danışma almak üzere Tıbbi Genetik uzmanına yönlendirilmesini ve orada izlemlerini sağlamak
- İldeki tarama hizmetlerini yılda en az iki kez yerinde denetlemek
- Tarama Programında ülke hedeflerine ulaşabilmek için il düzeyinde strateji belirlemek ve uygulamak
- Halka yönelik bilgilendirme çalışmalarını yürütmek

### **Tarama Programında AHB'lerin Görev ve Sorumlulukları**

SMA taşıyıcı tarama programı kapsamında; erkek eş adayının taşıyıcı çıkması durumunda mutlaka kadın eş adayına da tarama testi yapılması gerekmektedir. Bu nedenle kadın eş adayının T.C. kimlik numarası ve telefon numarasının kaydedilmesi zorunludur. Bu kapsamda AHB'lerin Görev ve Sorumlulukları aşağıda yer almaktadır.

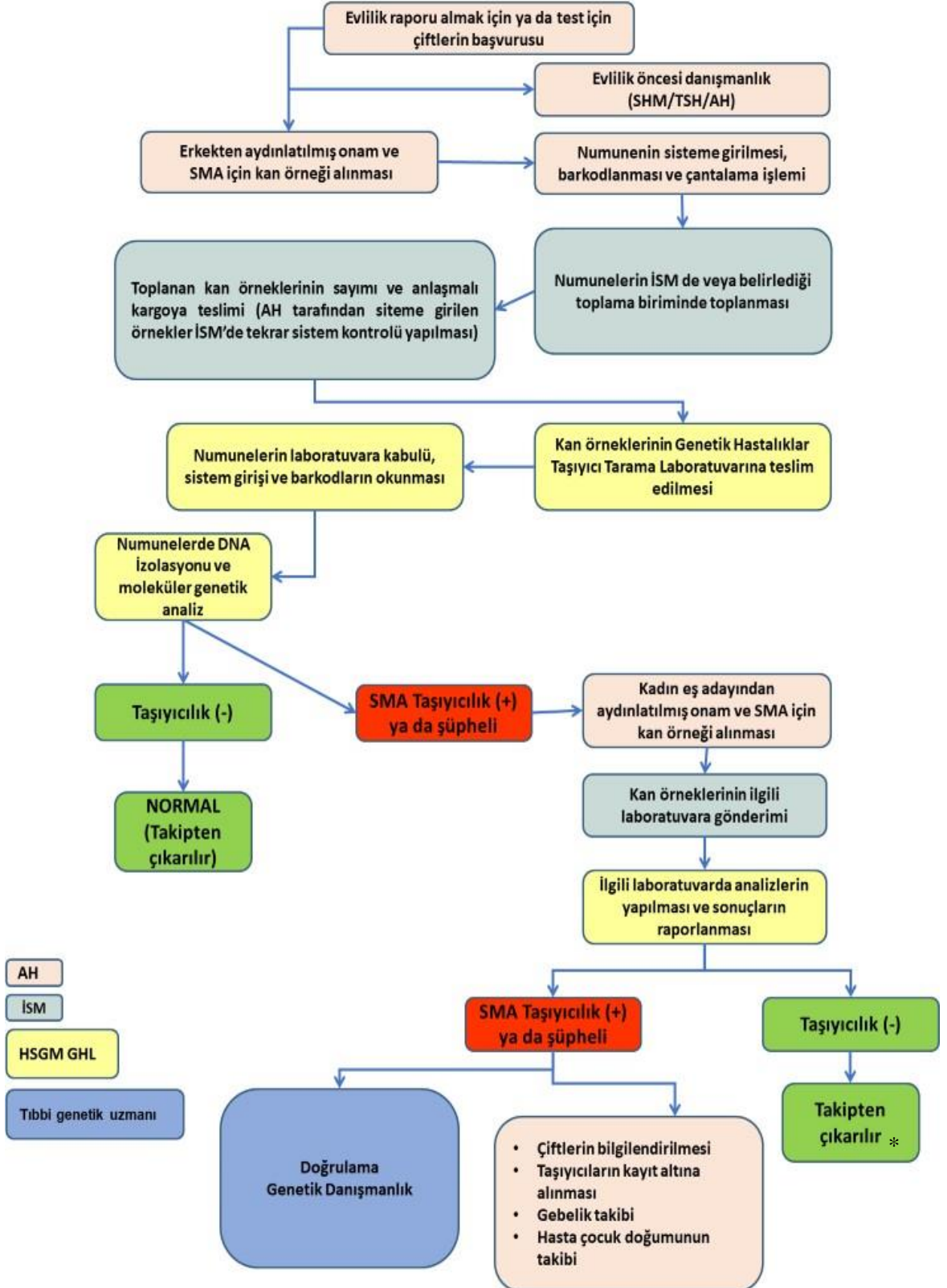
- Kendisine kayıtlı nüfustan evlenecek olan çiftlere evlilik öncesi danışmanlık vermek
- Gerektiğinde danışmanlık için toplum sağlığı merkezleri (TSM)/ilçe sağlık müdürlükleri/sağlıklı hayat merkezlerine (SHM) yönlendirmek
- SMA taşıyıcı taraması ile ilgili bilgilendirme yapmak, onam almak
- Evlilik öncesi sağlık raporu düzenlemeden önce erkek eş adayından veya SMA taşıyıcı taraması için başvuran çiftlerden erkekten kan almak, barkodlamak ve sisteme girişini yapmak
- Kan örneklerini il sağlık müdürlükleri tarafından toplanana kadar uygun biçimde muhafaza etmek
- Kan testi sonucunu takip etmek
- Taşıyıcı çıkan olgularda danışmanlık vermek/verilmesini sağlamak
- Gereğinde diğer eş/eş adayının da test için kan örneğini almak ya da kadın eş/eş adayını başka aile

hekimine kayıtlı ise test yaptırdığını takip etmek

- Her ikisi de taşıyıcı çıkan çifti genetik danışmanlık için yönlendirmek
- Eşlerden sadece birinin taşıyıcı olması durumunda, Tıbbi Genetik uzmanına yönlendirilerek diğer eş adayının sessiz taşıyıcı olma olasılığı konusunda bilgi alınmasını sağlamak
- Her ikisi de taşıyıcı olan çiftten kendi nüfusuna kayıtlı olan kadını gebelik öncesi ve gebelik sürecince takip etmek, gebelik sonrasında hasta çocuk doğumu söz konusu ise durumu il sağlık müdürlüğüne bildirmek
- Tarama ile ilgili tüm verileri Aile Hekimliği Bilgi Sistemine (AHBS) kaydetmek
- Kayıtları tam ve doğru bir şekilde yapmak



### EVLİLİK ÖNCESİ SMA TAŞIYICI TARAMASI AKIŞ ŞEMASI



\*Çiftler bilgilendirilir ve taşıyıcı olmayan eş adayı bilgilendirilerek, "Eşi/Eş Adayı SMA Taşıyıcısı Olan Kişi İçin Bilgi Beyanı" imzalatılır.



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

Ek 2

## SMA TAŞIYICI TARAMASI ONAM FORMU

Adı-Soyadı : Doğum Tarihi :  
T.C. Kimlik No : Telefon :  
Adresi : Varsa vasi :

### GENETİK TESTE AİT BİLGİLER

- Yapılacak genetik testin amacı SMA (Spinal Musküler Atrofi) hastalığının olası taşıyıcılık durumunu belirlemek olup, başka genetik hastalıkların tanısını veya taşıyıcılığını kapsamaz. Sonuçla birlikte başka bir genetik incelemeye gerek duyulabilir veya analizin tekrarlanması gerekebilir. Gebelik planlayan bir çiftin tarama testi sonuçlarını beklemesi önerilir.
- Çalışılacak yöntem kan örneğinden elde edilen DNA materyalinde uygulanan Gerçek-zamanlı kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPZR) tekniğini kullanır ve SMN1 geni 7. ekzon dozundaki değişiklikleri tespit etmeye yöneliktir. Bu yöntem SMA hastalığına ait taşıyıcılığın yaklaşık %90'ında tespit edilen "1+0" olarak tanımlanan formu yaklaşık %95 hassasiyette ve özgünlükte gösterebilmektedir. Uygulanan bu test diğer nadir SMA taşıyıcılıklarını ("2+0" formdaki delesyonları, patojenik dizi varyantlarını ve mozaikliği), SMN2 geni dozundaki değişiklikleri ve SMA hastalığının ayırıcı tanısına giren diğer genlerdeki taşıyıcılıkları gösteremez.
- Tüm diğer genetik testlerde olduğu gibi, örnek analizinde küçük bir başarısızlık veya hata olasılığı mevcuttur. Bu durumlar teknik ya da kişinin DNA'sında görülen nadir varyantlarla ilişkili olabilmektedir. Bu durumlarla karşılaşmamak için geniş önlemler alınmakla birlikte 100% garanti verilemez.
- Örneğin yeterli olmadığı, uygun koşullarda alınmadığı/gönderilmediği gibi durumlarda tekrar örnek istenebilir.
- Genetik test sonucuna ait bilgiler yalnızca Bakanlığın yetkilendirdiği personel tarafından erişebilen bir veri tabanında saklanır. Örneğin alındığı bireye ait bilgiler ve sonuçlar bireyin kendisi veya yazılı izin verdiği yakınları, ilgili hekim ve yasal zorunluluklar dışında üçüncü şahıslara aktarılamaz. Ayrıca bireyler test sonuçlarını bağlı oldukları aile sağlığı merkezlerinden öğrenebilirler.
- Taşıyıcılık tespit edilen bireyin genetik danışmanlık alması için en yakın tıbbi genetik polikliniğine başvurması gereklidir.
- Eş/eş adayından birinin numune sonucu "taşıyıcı şüpheli" çıktığında, kişisel bilgileri beyan edilen (T.C. kimlik numarası ve telefon numarası) diğer eş/eş adayına bilgi verilerek ondan da numune alınacaktır.

### Örnek Alınan Kişinin Beyanı

Yukarıdaki açıklamaları örneğimi vermeden önce **OKUDUM** ve **ANLADIM**. İşlemlerle ilgili bilgiler bana aktarıldı, sorularıma cevap verildi.

Bu koşullarda SMA hastalığı taşıyıcılığını tespit etmeye yönelik genetik analizler için benden kan örneği alınmasına, testin yapılmasına, test sonucumun "taşıyıcı şüpheli" çıkması durumunda kayıtlı olduğum/numune verdiğim aile hekimi tarafından eş adayım ve eş adayımın kayıtlı olduğu aile hekimi ile paylaşılmasına ve test bitiminde benden alınan biyolojik örneğin/genetik materyalin saklanması/imhasına, etik kurallara uyulması koşuluyla, kimliksizleştirilerek ileri tetkik ve bilimsel amaçlarla kullanılmasına, bilimsel platformlarda paylaşılmasına, hiçbir baskı ve yükümlülük olmadan kendi rızamla;

İZİN VERİYORUM

VERMİYORUM

ADI-SOYADI

TARİH

İMZA

Taraması yapılan kişi :

Doktor :

Varsa vasi :



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

Ek 3

..... İLİ  
..... AİLE HEKİMLİĞİ BİRİMİ

**EVLİLİK ÖNCESİ SMA/HEMOGLOBİNOPATİ TARAMASI SEVK ONAM FORMU**

Evlilik Öncesi Sağlık Raporu almak için aile hekimliği birimine müracaat ederek kan örneği verdik. Tetkik sonucunda taşıyıcılık durumumuzla ilgili sonuçlar (taşıyıcı, şüpheli) konusunda tarafımıza bilgi verildi. Kalıtsal kan hastalıklarından Hemoglobınopatiler/ SMA ve olası sonuçları hakkında bilgilendirildik. Hastalıkla ilgili ileri tetkikleri yaptırmamız ve gerekli tedaviler ile sağlıklı bebek sahibi olabilmemiz için hematoloji uzmanına/dahiliye uzmanına/tıbbi genetik uzmanına gitmemiz gerektiği söylendi. Hastalıkla ilgili ileri tanısal incelemeleri yaptırmamız ve tıbbi genetik uzmanından genetik danışmanlık almamız gerektiği belirtildi.

İlgili uzmana gitmediğim ya da uzmanın önerdiği takip ve tedavilere uymadığım takdirde, tüm sorumluluğun tarafımıza ait olacağını ve hiçbir görevli kişi, kurum ve kuruluş hakkında hukuki ve cezai dava açmayacağımızı kabul ve taahhüt ederiz.

**KADIN EŞ/EŞ ADAYI**

**ERKEK EŞ/EŞ ADAYI**

Adı Soyadı :

Adı Soyadı :

T.C. Kimlik No :

T.C. Kimlik No :

Telefon :

Telefon :

Adres :

Adres :

...../...../.....

...../...../.....

İmza.....

İmza.....

Kimlik bilgileri yukarda yazılı olan kişi/kişilere SMA/Hemoglobınopati hastalıkları ve tarama sonuçları ile bundan sonra yapacakları işlemler hakkında bilgi verilmiş olup, imzaladığı bu onam kendisine tebliğ edilmiştir.

**DANIŞMANLIK VEREN**

**ONAYLAYAN**

Adı Soyadı :

Adı Soyadı :

...../...../.....


...../...../.....

İmza.....

İmza.....

## EŞİ/EŞ ADAYI SMA TAŞIYICISI OLAN KİŞİ İÇİN BİLGİ BEYANI

<p style="text-align: center;"><b>EŞ/EŞ ADAYI İÇİN BİLGİ BEYANI</b></p> <p>Spinal Musküler Atrofi (SMA) taşıyıcı tarama testinde eşimin taşıyıcı olması sebebiyle verdiğim numune sonucunda taşıyıcı olmadığım ancak sessiz taşıyıcı olabileceğim tarafıma iletildi. Sonucum ile birlikte Tıbbi Genetik Polikliniğine başvurabileceğim konusunda bilgilendirildim.</p> <p>Hastalık ile ilgili tarafıma verilen bilgilendirmeyi dinledim/okudum.</p> <p>Genetik danışmanlık alabileceğim merkezler ile ilgili bilgi aldım.</p> <p>Tarih: ...../...../.....</p> <p><b><u>Eş/ Eş Adayımın</u></b></p> <p>TCKN: Adı Soyadı: İmzası:</p> <p><b><u>Bilgilendirmeyi Yapan Hekimin</u></b></p> <p>Adı Soyadı: İmzası:</p> <p><i>TCKN: Türkiye Cumhuriyeti Kimlik Numarası Bu bölüm sağlık kuruluşunda kalacaktır</i></p>	<p style="text-align: center;"><b>SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ (SMA)TAŞIYICI TARAMA TESTİNDE EŞİ/EŞ ADAYI SMA TAŞIYICISI OLAN KİŞİ İÇİN BİLGİLENDİRME</b></p> <p><b>Sadece eşiniz/eş adayınız taşıyıcı ise;</b> Sizin çocuklarınızda gen delesiyouna bağlı SMA hastalığının ortaya çıkması <b>beklenmemektedir.</b></p> <p>Bu nedenle tarama programı izleminden çıkarılırsınız.</p> <p>Ancak, SMA genetiğinin oldukça kompleks olmasına ve uygulanan tarama yöntemine bağlı olarak, taşıyıcılık %5 oranında tarama testinde <b>belirlenemeyebilir.</b></p> <p>Bu tarama testi, 5.kromozom ile ilişkili SMA hastalığının genetik tanısını belirlemede kullanılmakta olup, diğer genetik hastalıkları kapsamamaktadır.</p> <p>Sonucunuz ile birlikte genetik danışma alabileceğiniz</p> <p style="text-align: center;"><b>Tıbbi Genetik Polikliniğine başvurabilirsiniz.</b></p>
--	---

<p style="text-align: center;"> <b>T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI</b> YERLİ SAĞLIK GENEL MÜDÜRLÜĞÜ</p> <p style="text-align: center;"><b>SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ (SMA) NEDİR?</b></p> <p>SMA kalıtsal, ilerleyici bir alt motor nöron hastalığıdır. Tedavi edilmediğinde, spinal kordda (omurilik), vücudumuzun kas hareketlerini kontrol eden motor nöronların etkilenmesi sonucunda kuvvetsizlik, beslenme ve solunum problemleri ortaya çıkar. İlerleyen dönemlerde değişen derecelerde eklem hareketlerinde kısıtlılık, omurgada şekil bozuklukları, beslenme ve solunum problemleri klinik tabloya eşlik edebilir.</p> <p>Toplumda ortalama her 50 bireyden birisi SMA hastalığı açısından taşıyıcıdır. Baba ve annenin hastalığı taşıdığı bir durumda, her gebelikte bebekte hastalığın ortaya çıkma ihtimali %25'tir. Akraza evliliği hastalığın görülme sıklığını arttırmakla birlikte, toplumda taşıyıcılık oranı yüksek olduğundan, akraza olmayan bireylerin bebekleri de bu hastalıkla doğabilir.</p> <p>Çiftin taşıyıcı olduğu belirlendiğinde, genetik danışma almaları gereklidir. Çiftlerden sadece birinin taşıyıcı olduğu belirlendiğinde ise diğerinin de sessiz taşıyıcı olması ihtimaline karşılık <b>Tıbbi Genetik uzmanından genetik danışmanlık alması önerilir.</b></p> <p style="text-align: center;">-2-</p>	<p style="text-align: center;"><b>EVLİLİK ÖNCESİ SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ(SMA) TAŞIYICI TARAMA PROGRAMI EŞİ/EŞ ADAYI SMA TAŞIYICISI OLAN KİŞİ İÇİN BİLGİ BEYANI</b></p> <p style="text-align: center;"> <b>T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI</b> YERLİ SAĞLIK GENEL MÜDÜRLÜĞÜ</p>
--	--