



T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GAZİOSMANPAŞA
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİğİ ANABİLİM DALI**

**KİŞİLERİN EVLİLİK ÖNCESİ SMA TAŞIYICILIğI TARAMALARI
HAKKINDA BİLGİ, TUTUM VE DAVRANIŞLARININ
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Muhammet ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2023



T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GAZİOSMANPAŞA
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİğİ ANABİLİM DALI**

**KİşİLERİN EVLİLİK ÖNCESİ SMA TAşIYICILIğİ TARAMALARI
HAKKINDA BİLGİ, TUTUM VE DAVRANIşLARININ
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Muhammet şAHİN

TEZ DANIřMANI: Prof. Dr. Okcan BASAT

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi aldığım 6 yıl boyunca engin tıbbi bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, öğrencisi olmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam, tez danışmanım ve Aile Hekimliği Klinik ve Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Okcan BASAT'a sonsuz saygıyla teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında emeğini, desteğini ve yardımlarını bir an bile benden esirgemeyen Uzman Dr.Sibel TUNÇ KARAMAN'a

Hayatımın her anında yanımda olan, desteğini ve sevgisini hep hissettiğim eşim Seher İrem ŞAHİN' e

Eğitim hayatım boyunca yolumun kesiştiği tüm hocalarım, uzman hekimler, asistan arkadaşlarım ve yardımcı sağlık personeline, yaşamım boyunca bana destek olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ.....	10
2.1.1. Tanım	10
2.1.2. Epidemiyoloji.....	11
2.1.3. Genetik.....	11
2.1.4. Tiplendirme ve Klinik Bulgular.....	12
2.1.4.1. SMA Tip 0	13
2.1.4.2. SMA Tip 1	13
2.1.4.3. SMA Tip 2	14
2.1.4.4. SMA Tip 3	14
2.1.4.5. SMA Tip 4	15
2.1.4.6. Fonksiyonel Sınıflandırma	15
2.1.4.7. Diğer Spinal Musküler Atrofiler	16
2.1.5. SMA Komplikasyonları	18
2.1.5.1. Beslenme ve Gastrointestinal Sistem ile İlişkili Sorunlar.....	19
2.1.5.2. Solunum Sistemi ile İlişkili Sorunlar	19
2.1.5.3. Kas- İskelet Sistemi ile İlişkili Sorunlar	19
2.1.5.4. Metabolik Sorunlar.....	20
2.1.6. Tanı Yöntemleri.....	20
2.1.7. Tedavi	21
2.1.7.1 Farmakolojik Yaklaşımlar.....	22
2.1.7.1.1. SMN Bağımlı Tedaviler	22
2.1.7.1.2. SMN Bağımsız Tedaviler	24

2.1.8. Tarama Programları	25
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. ETİK KURUL İZNİ	27
3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ	27
3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	27
3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ	27
3.5. HASTA BİLGİ FORMU ÖZELLİKLERİ	27
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	43
6. KISITLILIKLAR.....	48
7. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	49
8. KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR

SMA: Spinal Musküler Atrofi

SMN1: Survival Motor Nöron 1 Geni

SMN2: Survival Motor Nöron 2 Geni

C: Sitozin nükleotid

T: Timin nükleotid

FL-SMN: Full-length (tam uzunlukta) Survival Motor Nöron geni

ASD: Atriyal Septal Defekt

HFMS-E: Genişletilmiş Hammersmith Fonksiyonel Motor Skalası (HFMS-E)

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man

CK: Kreatinin kinaz

EMG: Elektromiyografi

NCS: Sinir iletim çalışması

NCV: Sinir iletim hızı

ASO: Antisens oligonükleotit

ACOG: Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: İnsan SMN-1 ve SMN-2 genlerinin 5. Kromozom üzerindeki şeması.....	4
Şekil-2: SMA için tanı algoritma şeması.....	13
Şekil-3: SMA hastalığının belirti ve bulgularının bilinme oranlarının dağılımı.....	24



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1: Non 5q SMA' ların Özetlenmiş Sınıflandırması.....	9
Tablo-2: Katılımcıların sosyodemografik özellikleri	21
Tablo-3: Katılımcıların eşlerinin sosyodemografik özellikleri.....	22
Tablo-4: SMA ile ilgili bilgi ve tarama yaptırma özelliklerinin dağılımı.....	23
Tablo 5: Eşin SMA ile ilgili bilgi ve tarama yaptırma özelliklerinin dağılımı.....	23
Tablo 6: SMA ile ilgili bilgi düzeyi sorularına verilen cevaplar.....	25
Tablo 7: SMA ile ilgili bilgi düzeyi sorularına verilen cevaplardan elde edilen farkındalık puanı.....	26
Tablo 8: Daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi alma durumuna göre SMA bilgi düzeyi sorularına verilen cevapların değerlendirilmesi.....	27
Tablo 9: Sosyodemografik özelliklere göre daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi alma durumunun değerlendirilmesi.....	29
Tablo 10: Sosyodemografik özelliklere göre SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak isteme durumunun değerlendirilmesi.....	30
Tablo 11: Sosyodemografik özelliklere göre SMA farkındalık puanının değerlendirilmesi.....	31
Tablo 12: Daha önceden SMA hakkında bilgi alma ve SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak isteme durumuna göre SMA farkındalık puanının değerlendirilmesi.....	32
Tablo 13: Sosyodemografik özelliklere göre SMA farkındalık düzeyinin değerlendirilmesi.....	33
Tablo 14: Daha önceden SMA hakkında bilgi alma ve SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak isteme durumuna göre SMA farkındalık düzeyinin değerlendirilmesi.....	34

ÖZET

Giriş ve Amaç: Spinal Musküler Atrofi (SMA), kalıtsal nöromusküler hastalıklar grubunda yer almakta olup ülkemizde evlilik öncesi taşıyıcılık taraması yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, SMA hastalığı ve evlilik öncesi SMA taşıyıcılığı taraması hakkında bilgi, tutum ve davranışların değerlendirilmesidir.

Yöntem: Bu kesitsel çalışma Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne 23 Haziran-15 Eylül 2022 tarihleri arasında evlilik raporu almak için başvuranlardan çalışmaya dahil etme kriterlerini karşılayanlar ile gerçekleştirildi. Sosyodemografik, tıbbi özellikleri ile SMA hastalığı ve taşıyıcılık taramasına ilişkin bilgileri tarafımızca hazırlanan hasta bilgi formu kullanılarak sorgulandı. SMA bilgi düzeyi sorularına verilen cevaplardan elde edilen puanlar 100'lük puanlama sistemine çevrilerek toplam puan elde edildi. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 154 kişinin yaşları 18 ile 54 arasında değişmekte olup, ortalaması $28,16\pm 5,54$ yıl idi. Katılımcıların %87'si ($n=134$) SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak istediğini bildirdi. %31,2'si ($n=48$) SMA hakkında düşük, %44,2'si ($n=68$) orta ve %24,7'si ($n=38$) yüksek farkındalık düzeyine sahipti. Kadınların ve daha önce SMA ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi alanların SMA farkındalık puanı anlamlı şekilde yüksekti ($p:0.038$; $p:0.006$, sırasıyla). Daha önce bilgi alanların %55,2'si ($n=32$) sosyal medyadan, %44,8'i ($n=26$) yazılı/görsel basından, %36,2'si ($n=21$) doktor/sağlık çalışanından bilgi almış idi.

Sonuç: Katılımcıların büyük çoğunluğu (%87) SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak istemekte olup %31,2'si halen düşük farkındalık düzeyinde idi. Daha önce bu hususta bilgi alanların SMA farkındalığı ise daha yüksekti. Toplumsal farkındalığın artırılması hususunda başta taramaların yapıldığı birinci basamak olmak üzere tüm sağlık çalışanlarına önemli sorumluluk düşmektedir. Bununla birlikte sosyal medya, yazılı ve görsel basında her yaş grubu ve eğitim düzeyine uygun bilgilendirici materyaller hazırlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler : Spinal musküler atrofi, evlilik öncesi tarama, taşıyıcılık taraması, farkındalık

ABSTRACT

Introduction and Aim: Spinal Muscular Atrophy (SMA) is included in the group of hereditary neuromuscular diseases, and premarital carrier screening has begun in our country. The aim of this study is to evaluate knowledge, attitudes and behaviors about SMA disease and premarital SMA carrier screening.

Methods: This cross-sectional study was conducted with people who applied to Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital Family Medicine Polyclinic between 23 June and 15 September 2022 for a marriage report, and who met the inclusion criteria. Sociodemographic, medical characteristics and information about SMA disease and carrier screening were questioned using a questionnaire prepared by us. The scores obtained from the answers given to the SMA knowledge level questions were converted into a 100-point scoring system and the total score was obtained. Significance was evaluated at the $p<0.05$ level.

Results: The ages of 154 people included in the study ranged from 18 to 54, with a mean of 28.16 ± 5.54 years. 87% (n=134) of the participants reported that they wanted to be screened for SMA carriage. 31,2% (n=48) of the participants had a low level of awareness about SMA, 44,2% (n=68) had a medium level and 24,7% (n=38) had a high level of awareness. The SMA awareness score of women and those who had previous information about SMA and carrier screening was significantly higher ($p:0.038$; $p:0.006$, respectively). 55.2% (n=32) of those who had previously received information received information from social media, 44.8% (n=26) from written/visual media and 36.2% (n=21) from doctors/health workers.

Conclusion: The majority of the participants (87%) wanted to be screened for SMA carriage, and 31.2% were still at low awareness level. The awareness of SMA was higher for those who had previously been informed about this issue. In order to increase social awareness, all healthcare professionals, especially the primary care level where screening is carried out, have an important responsibility. In addition, informative materials suitable for all age groups and educational levels should be prepared in social media, written and visual media.

Key Words: Spinal muscular atrophy, premarital screening, carrier screening, awareness

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spinal Musküler Atrofi (SMA), otozomal resesif, X'e bağılı resesif veya otozomal dominant geçişli olan kalıtsal nöromusküler hastalıklar grubunda yer almaktadır. Spinal kord ön boynuz hücreleri ve beyin sapı motor nükleuslarının dejenerasyonu sonucu ilerleyici kas güçsüzlüğü ve atrofi ile karakterize genetik bir bozukluktur. Tanı kriterleri arasında konjenital hipotoni, üst ve alt ekstremitelerde simetrik kas güçsüzlüğü, tremor, kontraktür, skolyoz ve dil kaslarında fasikülasyon yer almaktadır [1]. SMA' nın tahmini insidansı 1/10000 canlı doğum, taşıyıcılık sıklığı 1/40 - 1/50' dir [2].

Farklı klinik şiddetlerde bildirilen birçok olgu ile hastalığın klinik olarak geniş bir spektrumu olduğu gösterilmiştir. SMA Tip 0 (prenatal başlangıçlı) ve SMA tip 1 (infantil başlangıçlı) en yaygın ve şiddetli tiplerdir. SMA Tip 2 ve SMA Tip 3 daha geç bir başlangıç ve daha az şiddetli bir seyir gösterir. SMA Tip 4 (yetişkin başlangıçlı) en hafif klinikle seyreden tiptir [3].

SMA taşıyıcılığının batı toplumlarında yaklaşık 1/40 oranında görülmesi ve hastalığın mortalite ve morbiditesinin yüksek olması, birçok gelişmiş ülkeyi bu hastalık ile ilgili koruyucu ve önleyici sağlık politikaları geliştirmek zorunda bırakmıştır [4].

Ülkemizde de planlanan ve hayata geçirilen tarama programları ile hem taşıyıcı çiftlerin bilinçlenerek hasta çocuk sahibi olmalarının engellenmesi hem de hasta çocukların hemen tanı alarak takip ve tedavi açısından hızla aksiyon alınması amaçlanmıştır. Bugün ki bilgimizle literatürde ülkemizde SMA taşıyıcılık oranına yönelik şimdiye kadar yapılmış kapsamlı bir araştırmaya rastlanılmamakla birlikte, tarama projesinden elde edilen verilerin analiz edilmesi sonucunda somut bir veri elde edileceği öngörülmektedir [5].

Bu çalışmada, evlilik için sağlık raporu almak üzere başvuran kişilerin evlilik öncesi SMA taşıyıcılığı taramaları ve SMA hakkında bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SPİNAL MUSKÜLER ATROFİ

2.1.1. Tanım

Spinal musküler atrofi , spinal kord alfa motor nöronlarında dejenerasyonla karakterize proksimal kaslarda güçsüzlük ve paralizi ile sonuçlanan yaygın bir nöromusküler hastalıktır [6]. İnfant mortalitesinde en yaygın genetik sebeptir [7] .

Hastalık ilk olarak 1890’larda Werdnig ve Hoffman tarafından tanımlanmıştır. Guido Werdnig tarafından kas güçsüzlüğü olan iki kardeşin otopsilerinde ön boynuz hücrelerinde dejenerasyon olduğunu bildirilmiştir. Johan Hoffmann da benzer bulguları daha büyük bir hasta grubunda tanımlamıştır [8, 9]. Yaygın infantil SMA daha sonra Werdnig-Hoffmann Hastalığı olarak isimlendirilmiştir. İlerleyen yıllarda Wolfhart, Fez ve Eliasson ise SMA’nın daha hafif bir formunu tanımlamıştır. Bu hastalar ayakta durabilmekte, yürüyebilmektedir ve daha uzun yaşam süreleri vardır. Kugelberg ve Welander, bu tanımlamayı destekleyen nörofizyolojik inceleme ve kas biyopsisinde motor nöron dejenerasyonunu gösteren bulguları içeren yeni sonuçlar elde etmiştir [10].

SMA’nın genetik zeminine yönelik çalışmalarda ilk olarak “kronik” veya “intermediate” formu (SMA tip 2/3) kromozom 5q13 ile ilişkilendirilmiştir [11]. “Akut” (tip 1) SMA da daha sonra aynı bölge ile ilişkilendirilmiş, bu tiplerin değişik mutasyonlarla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır [12]. 1990 yılında, survival motor nöron (SMN) adı verilen yeni bir gende delesyon ve gen dönüşümleri keşfedilmiştir [13]. Günümüzde SMA tiplerinin bu gendeki delesyon, mutasyon ve gen dönüşümü olaylarından kaynaklandığı bilinmektedir [14].

Bu genetik tanımlamalar sonrasında; Uluslararası SMA Konsorsiyumu başlangıç yaşı, yaşam süresi, hastalık şiddetini (şiddetli, orta ve hafif) ve oturma, ayakta durma, yürüme gibi fonksiyonların kazanılma durumunu esas alarak Tip 1, 2 ve 3 şeklinde yeni bir sınıflama önermiştir [15]. Zaman içinde farklı sınıflamalar üzerinde durulmuş, semptom başlama yaşına göre, hastalık şiddetinden bağımsız alt gruplar tanımlanmıştır (Tip 1a, 1b, 1c, 3a, 3b). SMN1 gen mutasyon saptanmasının

yaygınlaşması ile doğumdan itibaren şiddetli motor ve solunum kasları tutulumu ile bulgu veren daha nadir fenotipler gösterilerek Tip 0 olarak adlandırılmıştır [16].

2.1.2. Epidemiyoloji

SMA insidansı; 2012 yılında yayımlanan çok uluslu, geniş kapsamlı, veri sayısı fazla olan bir çalışmada 11000 canlı doğumda 1 olarak bildirilmiştir. Tüm etnik kökenleri kapsayan taşıyıcılık oranı ise 1:54 bulunmuştur [17].

Ülkemizde SMA hastalığının sıklığı ve taşıyıcılık oranları net olarak bilinmemekle birlikte, yıllık yeni vaka sayısının 130-180 (ortalama:150) arasında olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde Şubat 2022 itibariyle kayıtlı yaklaşık 3000 SMA hastası bulunmaktadır [18].

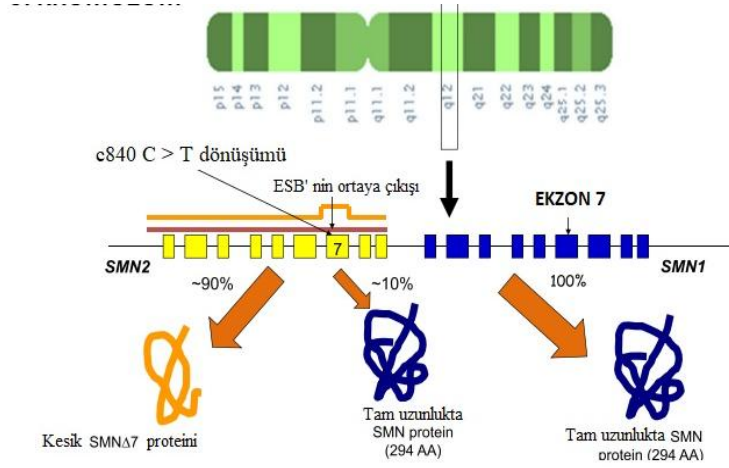
2.1.3. Genetik

SMA asıl olarak otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Bazı vakalarda otozomal dominant ve X'e bağlı resesif kalıtım da saptanmıştır [19]. SMA'nın patogenezi ile ilişkili iki benzer gen (SMN1 ve SMN2) bulunmaktadır [20]. Bu genler 5q11.2-13.3 bölgesine haritalanmıştır [21]. Bu genlerden üretilen SMN proteini, en çok beyin, spinal kord ve kaslarda olmak üzere tüm dokuların nükleus ve sitoplazmalarında üretilir [22, 23]. SMN proteininin apoptoz ve transkripsiyon düzenlemesi gibi pek çok hücre içi süreçte etkili olduğu rapor edilmiştir [14, 24]. SMA hastalarının yaklaşık %96' sında SMN1 geninin ekzon 7 ve 8 bölgelerinde homozigot delesyon görülür, yalnızca ekzon 7' de delesyon görülen hastalar da bulunmaktadır [25].

SMN1 ve 2 genleri %99 oranında benzerdir [26]. SMN2 geninin SMN1' den farkı, ekzon 7' nin 6. pozisyonundaki sitozin nükleotidin timine (C>T) dönüşmesidir[27]. Bunun sonucunda splicing etkilenir. Bu da transkriptlerin çoğunda ekzon 7' nin eksik olmasına neden olur [27]. Bunun sonucunda SMN2 geninden %80-90 oranında çabuk parçalanan, kısa ömürlü, stabil olmayan ve kısaltılmış izoform SMN Δ 7 proteini (ekzon 7 içermeyen transkript ürünü) üretimi gerçekleşmektedir [14, 28] (Şekil-1).

SMN2 geninden %10-20 oranında normal splicing ile normal uzunluktaki SMN proteini (full length-FL-SMN) sentezlenir. Bu protein yapısal ve fonksiyonel

olarak SMN1 gen ürünü olan proteinle birebir aynıdır [29]. Fakat az miktarda sentezlenen FL-SMN, motor nöron kaybına engel olamamakta ve aksonların kısa kalması sonucu kas uyarımı sağlanamamaktadır [30].



Şekil-1: İnsan SMN-1 ve SMN-2 genlerinin 5. Kromozom üzerindeki şeması

SMA hastalarındaki fenotipik farklılıklar, SMN2 geninin kopya sayısı ile ilişkilidir. Kopya sayısı hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir. Kopya sayısı azaldıkça hastalığın şiddeti artar [23, 29]. 2018 yılında yayımlanan ve dünya genelindeki datalardan elde edilen sonuçların değerlendirildiği bir çalışmada, SMA Tip 1 hastalarında SMN2 kopya sayısı en çok 2; SMA Tip 2 hastalarında en çok 3; SMA Tip 3 hastalarında en çok 3 ve 4 olarak saptanmıştır [30]. SMN2' nin 5 veya daha fazla kopyası bulunan kişilerde hiç semptom bulunmayabilir [31].

2.1.4. Tiplendirme ve Klinik Bulgular

SMA'nın en yaygın klinik bulgusu kaç güçsüzlüğü ve atrofidir. Güçsüzlük sıklıkla simetrik ve proksimal kaslar distal gruba göre daha çok etkilenir [32]. Hastalık spektrumu, erişkinde proksimal kaslarda güçsüzlükle farkedilen tipinden, neonatal dönemde yaygın generalize güçsüzlük ve solunum yetmezliği ile sonuçlanan tipine geniş bir aralıkta değişebilir [3].

Zaman içinde tanımlanan pek çok fenotip, 1991 yılında düzenlenen Uluslararası SMA Konsorsiyumunda bir sınıflandırma şeması altında netleştirilmiştir

[33]. Bu sınıflama, hastalığın başlangıç yaşı ve en yüksek motor fonksiyon düzeyine (oturma veya ayakta durma vb.) dayanan üç SMA tipini öne çıkarmıştır. Daha sonra ise modifiye edilerek SMA tip 3'ün erişkin başlangıçlı olan vakaları SMA tip 4 olarak sınıflandırılmıştır. Prenatal başlangıçlı olup haftalar içinde ölümle sonuçlanan SMA tip 0'da tanımlanmıştır [27]. Yaygınlaşan yenidoğan taraması ile erken tanı imkânı doğması ve tedavideki yeni gelişmeler sonucunda bu sınıflama tartışmalı hale gelmiş ve fonksiyonel sınıflama (oturamayanlar, oturanlar, yürüyenler) da kullanılmaya başlanmıştır [34, 35].

2.1.4.1. SMA Tip 0

Yaygın güçsüzlük ve hipotoni ile prezente olan, fetal hareketlerde azalma öyküsü bulunan yenidoğanları tanımlamaktadır [27]. Polihidramniyoz, intrauterin büyüme geriliği, eklem kontraktürleri, iskelet anormallikleri ve pulmoner hipoplazi gibi bulgularla ortaya çıkabilir [35]. Fizik muayenede arefleksi, fasyal dipleji, atrial septal defekt(ASD) ve eklem kontraktürleri görülebilir [27]. Hastaların büyük çoğunluğu hiçbir motor gelişim basamağına ulaşamaz [7]. Solunum yetmezliği önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir [7]. Bu hastalarda yaşam süresi azalmıştır ve pek çoğunda ilk 6 ayda ölüm meydana gelir [27].

2.1.4.2. SMA Tip 1

Werdnig- Hoffman Hastalığı olarak da bilinen SMA tip 1, doğumdan sonra ilk 6 ayda ortaya çıkan hipotoni, başını tutmada güçlük, azalmış veya kaybolmuş tendon refleksleri ile karakterizedir. Asla desteksiz oturamazlar. Kalp kası genelde etkilenmez. Derin hipotoni sebebiyle hasta uzandığında “kurbağa pozisyonu” ortaya çıkabilir. İnterkostal kaslardaki güçsüzlük, diyafragmadakinden daha fazladır. Bu durum çan şeklinde göğüs deformitesinin gelişmesine ve paradoksal solunuma yol açar. Başlangıçta olmasa da hastalığın geç dönemlerinde yüz kaslarında güçsüzlük gelişebilir. Bulbar kasların güçsüzlüğü, zayıf bir ağız, zayıf emme ve yutma refleksi, salya birikmesi, dil fasikülasyonlarına yol açabilir. Dil ve farenks kasları etkilendiğinde, aspirasyon riskiyle birlikte gelişme geriliği riski artar [36-38].

Ağır güçsüzlük ve hipotoniye rağmen sıklıkla kognitif fonksiyonlar normaldir, tanı anında genellikle canlı bir yüz ifadeleri, normal göz hareketleri vardır

[27]. Bu bebeklerde genellikle ilk iki yılda solunum yetmezliği gelişir. Tedavi almazlarsa yaklaşık %75'i solunum cihazına bağlanır [36, 39]. Bunun yanında, uzun süreli hayatta kalanlar da bildirilmiştir[38, 40].

2.1.4.3. SMA Tip 2

Tüm SMA hastalarının yaklaşık %20'sini oluşturan SMA Tip 2, Tip 1'e göre daha iyi seyirlidir. 3 ay ile 15 ay arasında tanı alırlar [27, 41, 42]. Yaygın özellikleri arasında yüz ve göz kaslarının korunması, fasikülasyonlarla birlikte dil atrofisi, arefleksi, distalleri etkileyen ince tremor benzeri bir miyoklonus (minipolimioklonus) formu, disfaji ve solunum yetmezliği yer alır [35].

Bu çocuklar gelişim süreçlerinin bir noktasında desteksiz oturabilmektedir, fakat hiçbir zaman bağımsız olarak yürüyemezler. SMA'nın bu ara formunda proksimal bacak kaslarındaki güçsüzlük kollarındaki güçsüzlükten çok daha fazladır. Muayenede hipotoni ve arefleksi görülür. Komorbiditelerin çoğu kemik ve eklem gelişimindeki ortopedik komplikasyonlarla ilişkilidir. Progresif skolyoz, eklem kontraktürleri, mandibula ankilozu gelişebilir. Skolyoz ve interkostal kas güçsüzlüğü birlikteliği sonucu belirgin restriktif akciğer hastalığı görülebilir. Kognitif fonksiyonlar normaldir [27, 43].

Bağımsız oturma yeteneği genellikle yirmili yaşlarda kaybolur. Yaşam beklentisi değişkendir. Çok sayıda hastanın klinik analizinin yapıldığı bir araştırmada SMA Tip 2'li hastaların yaklaşık üçte ikisinin 25 yaşında hayatta olduğu bulunmuştur [38].

2.1.4.4. SMA Tip 3

Kugelberg-Welander hastalığı olarak da adlandırılan SMA Tip 3, SMA vakalarının yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır [3, 27, 41]. Hastalık genellikle 18 ay ile yetişkin dönem arasında ortaya çıkar. Sık düşme ve merdiven çıkarken zorlanma başlangıç semptomlarıdır [34]. Proksimal kas güçsüzlüğü, bacaklarda kollardan daha fazladır. Bacak kaslarındaki güçsüzlük sonucunda tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelebilirler [27]. Ayak deformiteleri gelişebilir. Fakat hastaların çoğunda skolyoz ve solunum kaslarında etkilenme görülmez. Bu grup hastalarda yaşam süresi ve kognitif fonksiyonlar değişmemiştir [38, 44, 45].

2.1.4.5. SMA Tip 4

En hafif ve yavaş seyreden form SMA Tip 4'tür [46, 47]. Genellikle geç erişkin dönemde, özellikle alt ekstremitelerde kas güçsüzlüğü ile karakterizedir [47]. Prevalansı yaklaşık 1/300000'dir [48]. Hafif seyirlidir ve yavaş ilerler [49]. Yavaş ilerlemesinin sebebi SMN-2 kopya sayısının fazla olmasıdır [47].

Başlangıç döneminde en sık görülen belirtiler alt ekstremitte tutulumuna bağlı oturup kalkmada güçlük ve ördekvari yürüyüştür. Tutulum sonrası hastalar eskiye göre yavaşladıklarını, çabuk yorulduklarını ve yürüme mesafelerinin kısaldığını ifade ederler. Zaman içinde el ve kollarda da tutulum gelişmesiyle kuvvetsizlik ve kas atrofileri ortaya çıkabilir. Skolyoz ve solunum kaslarının tutulumu nadir görülür [35, 47]. Hastalar genellikle yaşam boyu mobilize kalırlar [47].

2.1.4.6. Fonksiyonel Sınıflandırma

Tedaviler geliştirilmeden önce SMA tipleri, başlangıç yaşı ve motor fonksiyonlara dayanan bir sınıflama ile gruplandırılmakta idi [15]. Ancak bu sınıflandırmanın kesitsel bilgi sağlamakta ve tedavi sonrası klinik tabloda olan değişiklikleri yeterince ele alamadığı gözlenmiştir. Gelişen tedavi seçenekleri ve klinik deneyler sonucunda, doğal seyir çalışmalarında iyileştirmeleri hızlandırmış olup sınıflamada bir güncelleme gereksinimi duyulmuştur [20, 50, 51]. Bu sebeple çalışmalarda elde edilen sonuçların ve tedavi takibinin tutarlılığını, tek bir formda değerlendirilmesini sağlamak açısından hastaların oturmayanlar, oturabilenler ve yürüyenler olarak yeniden sınıflandırılması önerilmiştir. Bu yaklaşım SMA fenotipini bir süreç olarak ele almakta ve mevcut fonksiyonel duruma ve tedavi yanıtına odaklanmaktadır [20, 50, 51]. Günümüzde her iki sınıflama da kullanılmaya devam edilmektedir [52].

“Oturmayan” gruptaki hastaların büyük çoğunluğu SMA Tip 1'dir. Fakat altıncı aydan sonra hastalık bulguları başlayan ve desteksiz oturabilen SMA Tip 2'li çocuklar da bu kabiliyeti kaybedebilir. Bulbar ve interkostal kasların etkilenmesi ile çan şeklinde göğüs deformitesi, beslenme ve solunum güçlüğü görülebilir. Diafragma sıklıkla korunmuştur ve paradoksal solunum gözlenir. Dil kaslarının tutulmasıyla dil fasikülasyonları ortaya çıkar. Yüz kasları konjenital başlangıçlı olan

bazı olgular dışında genellikle etkilenmez. Muayenede kalça fleksiyonunda kısıtlılık, boyun kaslarının güçsüzlüğüne bağlı başı tutmada güçlük ve hipotoni saptanabilir. “Kurbağa pozisyonu” görülebilir [53]. Son 20 yılda beslenme ve solunum desteği ile mortalitede belirgin azalma sağlanmıştır. Bu destek tedavilerle artan yaşam süresine rağmen, hasta bebekler hiçbir motor gelişim basamağına ulaşamaz ve oturmayan grupta kalır [54].

“Oturabilen” grup Tip 2 ve yürüyemeyen Tip 3 SMA hastalarını kapsar. Bu hastalar gelişim süreçlerinin bir döneminde desteksiz oturabilirler, desteksiz yürüyemezler. Proksimal kas güçsüzlüğü bacaklarda kollardan daha fazladır. Aksiyal kaslardaki güçsüzlük sebebiyle sıklıkla skolyoz gelişir. Tedavi edilmezlerse skolyoz ve interkostal kas güçsüzlüğü restriktif akciğer hastalığı ve solunum yetmezliğine sebep olabilir [53]. Hastalık 5-15 yaş aralığında, özellikle ergenlik döneminde kilo artışına bağlı olarak ilerler [55]. Solunum problemleri yaşam süresini belirler. Oturanlar, oturmayanlara göre daha uzun yaşam süresine sahiptir [38].

“Yürüeyilen” grubu yürüeyilme kabiliyeti kazanan ve sürdüren Tip 3 ve Tip 4 SMA’lı hastalar oluşturur. Yürüme kabiliyeti hastalığın başlangıç yaşı ve desteksiz oturma yaşı ile koreledir [56]. Hastalık genellikle yavaş ve stabil seyirlidir. Yürüyen hastalar Genişletilmiş Hammersmith Fonksiyonel Motor Skalası (HFMS-E) değerlerine göre 12 aylık bir süre boyunca belirgin bir hastalık progresyonu belirtisi göstermezler. Hatta 12 aylık süreçte motor fonksiyonlarda hafif bir artış bile görülebilir [57]. 48 aylık takipte motor fonksiyon ölçümlerinde ve spirometri değerlerinde hafif bir azalma görülür [42]. Yürüyemeyen hastalara göre yürüyen grupta yaşam süresi belirgin değişmemiştir [53].

2.1.4.7. Diğer Spinal Musküler Atrofiler

Diğer SMA’lar, kalıtım tipine göre otozomal dominant ve X’ e bağlı resesif olmak üzere 2 grupta sınıflandırılmaktadır. Otozomal Dominant Proksimal SMA, Finkel Tipi’nde semptom ve bulgular genellikle 30 yaşından sonra başlar ve oldukça yavaş ilerleme gösterir. Klinik özellikleri Tip 4 SMA ile benzerdir [58-60]. X’e bağlı Resesif SMA2, Lethal İnfantil Tip ise konjenital hipotoni, arefleksi ve spinal kord ve beyin sapı ön boynuz motor nöron hücrelerinde kayıp ile karakterizedir. Sıklıkla konjenital kontraktürler ve fraktürler görülür. Göğüs duvarı kaslarının etkilenmesi

sonucu oluşan progresif solunum yetmezliği sebebiyle yaşam süresi belirgin olarak kısalmıştır [61].

Non-5q SMA'lar ise genetik olarak heterojen, 5q SMA'ya göre daha nadir motor nöron hastalığı grubudur. Günümüzde sıklıkla güçsüzlük dağılımına (distal, proksimal, bulbar) ve kalıtım şekline göre sınıflandırma kullanılmaktadır [62].

Tablo-1'de özetlenen sınıflandırma şeması, sınıflandırma şemasının ana kategorilerini göstererek non-5q SMA'ları anlamaya yardımcı olmaktadır (Tablo-1) [62].

Tablo-1. Non 5q SMA'ların Özetlenmiş Sınıflandırması

Gen / Lokus	Hastalık/ Fenotip ayırt edici özellikler	Seçili OMIM tanımlaması
Distal SMA/ Distal Hereditör Motor Nöropati (DSMA/ distal HMN)		
Otozomal Resesif		
IGHMBP2	Respiratuar distressin eşlik ettiği SMA veya diyafragmatik SMA	SMARD1/HMN6, DSMA1
9q21,1-pl2	Distal HMN	DSMA2/HMNJ
11q13	Distal SMA	DSMA3/HMN3,4
PLEKHG5	Çocukluk başlangıçlı alt motor nöron sendromu	DSMA4
Otozomal Dominant		
7q34-q36	Distal HMN/ SMA, juvenil	HMN1
HSPB8	Distal erişkin HMN, Tip IIA	HMN2A
HSPB1	Distal HMN, Tip IIB	HMN2B
HSPB3	Distal HMN, Tip IIC	HMN2C
GARS	Üst ekstremité baskın distal SMA, Tip VA Charcot Marie Tooth Hastalığı, 2D	HMN5A CMT2D
BSCL2	Üst ekstremité baskın distal SMA, Tip VB Silver Sendromu/ SPG17	HMN5B
SLCA7	Vokal kord paralizi ile seyreden Distal HMN	HMN7A
Dynactin1	Vokal kord paralizi ile seyreden Distal HMN	HMN7B
Proksimal SMA(+/- Distal tutulum)		

Otozomal Dominant		
VAPB	Geç başlangıçlı SMA,Finkel tip, ALSS	
TRPV4	Kontraktürlerle seyreden konjenital SMA, nonprogresif,alt ekstremite baskın Skapuloperoneal SMA Charcot Marie Tooth, Tip 2C	SPSMA HMSN2C
DYNC1H1	Alt ekstremite baskın SMA(erken başlangıçlı)	SMALED
TFG	HMSN proksimal (Okinawa tipi)	HMSNP
Diğer non-5q spinal ve bulbar musküler atrofiler, SMA plus tipleri		
Otozomal Resesif		
GLE1	Ön boynuz hücre hastalığı ile birlikte letal artrogripozis veya letal konjenital kontraktür sendromu	LAAHD
VRK1, EXOCS3	SM ile birlikte pontoserebellar hipoplazi	SMA-PCH1
RFT2 (C20ORF54)	Brown-Vialetto-Van Laere Sendromu Fazio Londe Hastalığı,bulbar palsy	BVVLS
X' e bağlı resesif		
Androgen reseptör	Bulbo-SMA,Kennedy Hastalığı	SBMA/SMAX1
UBA1	Androgrpozis ile birlikte infantil SMA	SMAX2
ATP7A	X' e bağlı, Distal SMA	SMAX3

2.1.5. SMA Komplikasyonları

Sadece destek tedavisi alan SMA'lı hastalarda kilo alımında güçlük sonucunda büyüme geriliği, restriktif akciğer hastalığı, skolyoz, eklem kontraktürleri, uyku problemleri sık görülen komplikasyonlardır. Günümüzde, erken veya presemptomatik dönemde hedefe yönelik tedavi alan hastaların ileride karşılaşılabilecekleri komplikasyonlar bilinmemektedir [41].

2.1.5.1. Beslenme ve Gastrointestinal Sistem ile İlişkili Sorunlar

Bulbar disfonksiyon SMA Tip 1 hastalarının tamamında görülürken, Tip 2’li hastaların seyrinde ortaya çıkabilir. SMA Tip 3’lü hastalarda ise sadece hastalığın son dönemlerinde görülür [41]. Gelişme geriliğine yol açabilecek ve kas zayıflığı üzerinde olumsuz bir bileşik etkiye yol açabilecek yutma güçlükleri yaşarlar [63]. Gastrointestinal sistem bozuklukları kabızlık, gastrik boşalmada gecikme ve aspirasyon riskini arttırması sebebiyle hayatı tehdit edebilecek gastroözefageal reflü hastalığını içerir [41].

Tip 1 SMA’lı hastalar için laparoskopik gastrostomi ve Nissen fundoplikasyonunun erken değerlendirilmesi önemlidir. Beslenme durumunu iyileştirebilir ve aspirasyon sıklığını azaltabilir. SMA Tip 2 hastaları, yaşlarına göre büyüme çizelgesinde normal aralıkta olsalar bile, artan yağlanma olasılıkları sebebiyle beslenme durumları yakından takip edilmelidir [63].

2.1.5.2. Solunum Sistemi ile İlişkili Sorunlar

Yalnızca destek tedavisi alan SMA Tip 1 ve Tip 2’li çocuklarda (daha nadiren de Tip 3) zayıf solunum kasları, azalmış göğüs duvarı ve akciğer kompliyansı, alveoler multiplikasyonda azalma sonucunda solunum fonksiyonlarında progresif bir gerileme görülür. Tip 1 ve Tip 2 SMA’da solunum yetmezliği en sık ölüm nedenidir [41].

Azalan solunum fonksiyonları zayıflamış öksürük refleksi, alt solunum yolu sekresyonlarının atılımında yetersizlik, uykuda hipoventilasyon ve tekrarlayan pnömonilere sebep olur. Bu hastalarda solunum yetmezliğini iyileştirmek için sıklıkla noninvaziv ventilasyon ve havayolu açıklığı sağlama teknikleri kullanılır [41].

2.1.5.3. Kas- İskelet Sistemi ile İlişkili Sorunlar

Skolyoz, kalça dislokasyonu ve eklem kontraktürleri SMA’lı hastalarda yaygın görülen komplikasyonlardır. Skolyoz; SMA Tip 2’li hastalarda ve Tip 3’lülerin yarısında majör problemdir. Sadece destekleyici tedavi alan etkilenmiş çocukların yaklaşık %50’sinde (sıklıkla yürüyemeyenler) 10 yaşından önce 50 dereceden fazla omurga eğriliği gelişir. Hastalığın ileri dönemlerinde yürüyemeyen

grupta torasik kifoz gelişebilir. Progresif skolyoz solunum fonksiyonlarında azalmaya neden olur ve eğer ilerlerse kardiyak outputu azaltabilir. Dikey genişletilebilir kaburga protezleri ileri skolyoz için olası bir tedavi seçeneğidir [41].

2.1.5.4. Metabolik Sorunlar

Dikarboksilik asidürinin eşlik ettiği ciddi metabolik asidoz ve araya giren hastalık veya uzamış açlıkta düşük serum karnitin konstantrasyonları SMA'nın açıklanamayan potansiyel komplikasyonlarıdır. Bu metabolik anormalliklerin primer mi sekonder mi olduğu bilinmemektedir. Uzun süreli açlıktan kaçınılmalıdır[41].

2.1.6. Tanı Yöntemleri

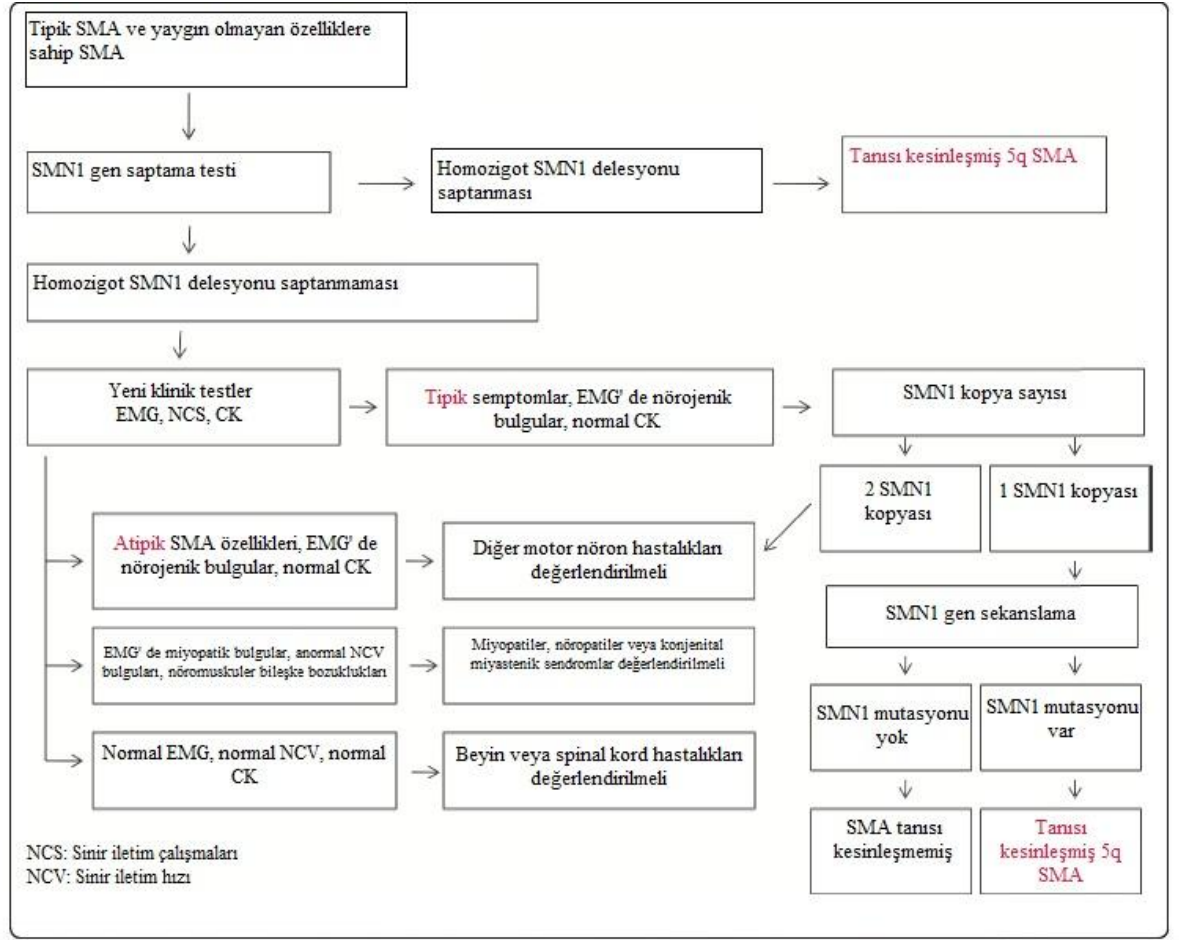
Kapsamlı bir anamnez ve klinik muayene sonrasında SMA'dan şüphelenilirse, tanıyı doğrulamak için genetik testler yapılmalıdır [3]. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya multipleks ligasyon probu amplifikasyonu ; SMN1 genindeki homozigot ekzon 7 delesyonunu tespit etmeye yardımcı olabilir. Bu testlerin duyarlılığı %95, özgüllüğü ise %100'e yakındır [64].

SMA'lı bireylerin yaklaşık %5'i heterojendir ve SMN1'de bir alelde ekzon 7 delesyonu, diğer alelde atipik nokta mutasyonu içerir. Yüksek SMN2 kopya sayısı daha hafif seyirli fenotiplerle ilişkili olup önemli bir prognostik gösterge olması sebebiyle genellikle eş zamanlı SMN2 tespiti de yapılmaktadır. İlk genetik test, SMN1 geninde homozigot ekzon 7 delesyonunu tespit edemezse diğer tanı testleri kullanılabilir [65].

Kreatinin kinaz (CK) 2-4 kat artabilir fakat 10 kat artışa ulaşmaz [62]. Sinir iletim çalışmalarında duyu sinirleri normal aksiyon potansiyelleri gösterirken, motor sinirler azalmış motor aksiyon potansiyelleri gösterir [65].

İğne elektromiyografisinde (EMG) SMA Tip 1'de reinnervasyon olmadan denervasyon değişiklikleri, SMA Tip 2ve Tip 3'te nörojenik bulgular (uzun süreli, artan amplitütlü ve azalmış aksiyon potansiyelleri) saptanır [65].

Kas biyopsisi genetik ve noninvaziv testlerdeki ilerlemeler sebebiyle çoğunlukla bir tanı aracı olarak kullanılmaz, fakat yapılrısa nörojenik pattern gösterir [65]. SMA için tanı algoritma şeması Şekil-2'de özetlenmiştir (Şekil-2)[6].



Şekil-2: SMA İçin Tanı Algoritma Şeması

2.1.7. Tedavi

SMA tedavisi, yakın zamana kadar destekleyici tedavileri içermekte idi [19]. 1990'lardan önce, net bir moleküler hedef olmadığı için SMA'da nispeten az sayıda klinik çalışma yapılmıştır. SMN geninin keşfinden sonraki 5 yıl içinde, hastalarda görülen patolojik ve elektrofizyolojik değişikliklerin çoğunu taklit eden ve takip eden tüm terapötik gelişmeler için temel taşı oluşturan SMA'nın hayvan modelleri geliştirilmiştir. SMN2'nin moleküler hedef olarak tanımlanması ve preklinal testler için hayvan modellerinin oluşturulması SMA'nın terapötik gelişiminde ilerleme sağlamıştır [27].

Günümüzde SMA terapötik gelişimi, hastalıkla ilgili hücre ve dokularda özellikle presemptomatik dönemde küçük molekül, oligonükleotit ve gen replasman tedavileri aracılığıyla SMN proteini düzeyini artırmayı amaçlamaktadır [19]. Şu anda

devam etmekte olan RNA bazlı oligonükleotit ve gen tedavisi yaklaşımları insan klinik denemeleri ile hızlı bir oranda ilerlemektedir [27].

2.1.7.1 Farmakolojik Yaklaşımlar

SMN2 ekzon 7'nin kapsamlı analizi, ekzon 7'nin protein üretimine dahil edilmesini artıran antisens oligonükleotitlerin (ASO) geliştirilmesinde katkısı olmuştur [66]. Postnatal dönemin başında yapılan prelinik çalışmalar sonucunda anlamlı terapötik fayda sağlanmıştır [67, 68]. ASO'ların kan beyin bariyerine geçişi azdır, bu nedenle klinik çalışmalarda intratekal uygulama yapılmıştır [69]. Bir ASO olan “nusinersen”; randomize ve plasebo kontrollü intratekal uygulama ile yapılan Faz 3 çalışmalarında etkili bir klinik başarı sağladığından FDA tarafından 2016 yılında SMA tedavisinde onay almıştır [70].

SMA tedavisinde SMN2 ekspresyonunu hedef almayan non-SMN yaklaşımı da bulunmaktadır. Olesoksim molekülünün hayvan modellerinde nöroprotektif ve nörorejeneratif olduğu görülmüştür. Olesoksim, mitokondriyal membranda aşırı geçirgenliği engelleyip pro-apoptotik moleküllerin mitokondriden salınımını azaltarak apoptozu önlemektedir. Fare SMA modelinde yaşam süresini uzattığı gözlenmiştir ancak günümüzde SMA için devam eden Faz 3 çalışması bulunmamaktadır [71].

2.1.7.1.1. SMN Bağımlı Tedaviler

Geçtiğimiz birkaç yıl içinde, her iki SMN genini modüle etmeyi amaçlayan çalışmalar sonucunda, SMA için ilk etkili tedaviler olan tam uzunluktaki SMN2 transkriptlerinin (ve dolayısıyla fonksiyonel SMN proteininin) up-regülasyonu ve kusurlu SMN1 geninin değiştirilmesi yöntemleri ortaya çıkmıştır [52].

SMN-2 modülatörleri; SMN2 gen ürününün yanlış eklenmesini düzeltmek için tasarlanan yeni ajanlar, SMA klinik deneylerinin ön saflarında yer almaktadır. Spesifik olarak SMN2 pre-mRNA'yı hedefler ve SMN2 transkriptlerinde ekzon 7'nin tutulmasını teşvik eder, böylece tamamen işlevsel SMN2 kodlu SMN proteininin çevirisini artırır [52].

Antisens Oligonükleotidler; belirli bir mRNA hedefine tamamlayıcı olarak bağlanmak üzere tasarlanmış, kimyasal olarak modifiye edilmiş nükleik asitlerdir

[72]. Nusinersen, SMN2'ye ekson 7 dahil edilmesini destekleyen ASO'dur [73]. Nusinersen ile tedavi edilen şiddetli SMA'lı farelerde yapılan ilk preklinik çalışmalar, SMN protein seviyeleri yaşam süresinin uzaması ve gelişmiş kas fizyolojisi üzerindeki etkilerini göstermiştir [72, 74]. Nusinersen, 2016'da klinik uygulamaya girmiştir [52].

Bugüne kadar dünya çapında 10.000'den fazla hasta nusinersen tedavisi görmüştür [52]. Türkiye'de Nusinersen'in SMA Tip-1 hastalarında kullanılması Temmuz 2017, SMA Tip 2 ve 3 hastalarında kullanılması ise Şubat 2019'da onaylanmış ve geri ödeme kapsamına girmiştir [35].

Küçük Molekül Tedavileri; SMN2 eklemesini modüle etmeyi amaçlamakta olup geliştirilmeye devam edilmektedir. Bu moleküllerin en önemli faydaları, oral biyoyararlanımları sayesinde uygulama kolaylığı ve sadece merkezi sinir sistemini değil diğer organları da hedef almaları nedeniyle Nusinersen'den farklı olarak sistemik dağılıma sahip olmalarıdır. Bu durum periferik organ ve dokuların SMA patolojisine katkısı göz önüne alındığında çok önemlidir [75, 76]. Bu moleküllerin kan-beyin bariyerini etkili bir şekilde geçme yeteneğinin sınırlı olmasının yanı sıra, en büyük dezavantajı hedef dışı etkilerin potansiyel riskidir [28]. Küçük moleküllerin belirsizliğini ortadan kaldırmak için, SMN2 eklemesini seçici olarak değiştiren ve dikkat çekici bir şekilde kan-beyin bariyerini geçebilen iki molekül, RG7800 ve RG7916 (risdiplam) tanımlanmıştır [77, 78]. Bu moleküllerin şiddetli SMA'lı farelere oral uygulaması yaşam sürelerini uzatmış, SMN düzeylerinin artmasını sağlamış, nöromuskuler bağlantıyı korumuş ve motor işlevi iyileştirmiştir [77, 79, 80].

Bu moleküllerden biri olan (risdiplam), faz 1 çalışmasının başarıyla tamamlanmasının ardından Avrupa İlaç Ajansı tarafından faz 2 ve faz 3 klinik çalışmalara ve Öncelikli İlaçlar (PRIME) tanımlamasına ulaşmayı başarmıştır [92].

SMN-1 Gen Replasmanı; Nispeten küçük SMN1 cDNA,1 sistemik olarak iletilebilen replike olmayan bir scAAV9 vektörüne başarıyla paketlenir. Böylece, kan-beyin bariyerini geçebildiği ve SMN proteininin bol miktarda eksprese edildiği kas veya diğer periferik dokulara ulaşabildiği için spinal motor nöronları verimli bir şekilde dönüştürebilir [52].

2019'da Onasemnogen Abeparvovec pediatrik SMA hastalarının (iki yaşına kadar) tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanan ilk gen tedavisi olmuştur. Önerilen doz tek bir intravenöz enjeksiyonla verilmektedir [81]. SMA tip I veya II olan hastalarda ve presemptomatik SMA' lı bebeklerde önerilen dozun hem kısa hem de uzun vadede iyi tolere edildiği görülmüştür [81, 82].

Onasemnogen Abeparvovec ve Nusinersen için klinik denemelerden elde edilen birincil sonuçlar karşılaştırılmıştır. Bu dolaylı analiz, onasemnogen abeparvovec'in genel sağkalım, destekli ventilasyondan bağımsızlık, motor fonksiyon ve elde edilen motor gelişim açısından nusinersen'e göre üstün bir fayda sağlayabileceğini ileri sürmüştür. Onasemnogene abeparvovec ayrıca daha uygun bir maliyet-fayda tedariki sunuyor gibi görünmektedir [81, 82].

2.1.7.1.2. SMN Bağımsız Tedaviler

Çok sayıda kanıt, SMA'nın motor nöronların ötesine geçen sistemik bir bozukluk olduğunu doğrulamıştır. SMA hastalarında ve hayvan modellerinde diğer organlar ve hücre tipleri subklinik olarak etkilenmektedir. SMN' ye bağlı tedavilerin hastalık şiddetini azalttığı ancak hastalığı iyileştirmediği düşünüldüğünde, SMN' den bağımsız tedavilerin uygulanması ve daha da geliştirilmesi son derece önemlidir. Ayrıca, sadece merkezi sinir sistemini hedeflemek, özellikle hastalığın en şiddetli sunumuna sahip olan SMA hastalarının çoklu organ yetmezliğine yeterli fayda sağlamayacaktır [83].

SMN'den bağımsız tedaviler, kombine bir terapi yaklaşımında kullanıldıklarında SMN' ye bağlı stratejilerin faydalı etkilerini arttırmanın anahtarıdır. Kas fonksiyonlarının restorasyonu; iskelet kası geliştirme tedavileri, kas performansını iyileştirerek ve kas kütlelerini artırarak kas atrofisini önlemeyi amaçlamaktadır. Bu güçlendiricilerden biri Reldesemtiv'dir [84]. En önemli etkisi sinir uyarımı üzerine iskelet kası kuvvet-frekans yanıtını güçlendirmesidir [85]. Reldesemtiv uygulamasının sağlıklı bireylerde yürütülen faz 1 çalışmalarında güvenli ve tolere edilebilir olduğu kanıtlanmıştır. Faz 2 çalışmaları devam etmektedir [86].

Kombinasyon tedavileri; SMN proteini her hücre için gereklidir. Bu nedenle, yalnızca iki SMN2 kopyası olan bireylerde, presemptomatik olarak Nusinersen ile veya sistemik olarak Onasemnogen Abeparvovec ile tedavi edilseler bile, SMN'nin hücreleri bölmek için yetersiz olması muhtemeldir. Risdiplam, diğer tüm hücre tiplerini sistematik olarak desteklemek için bir seçenek olabilir. Bununla birlikte, klinik deneyler henüz tamamlanmamıştır ve bu nedenle Nusinersen, Onasemnogen Abeparvovec ve/veya Risdiplamın bir kombinasyonunun nihai çözüm olduğu sonucuna varmak için erkendir [52].

2.1.8. Tarama Programları

SMA taşıyıcılığının batı toplumlarında yaklaşık 1/40 oranında görülmesi, hastalığın mortalite ve morbiditesinin yüksek olması, birçok ülkenin bu hastalık ile ilgili koruyucu ve önleyici sağlık politikaları geliştirmesine yol açmıştır [4, 87].

Avustralya Belçika Kanada Almanya İtalya, Japonya ve Tayvan'da birkaç yenidoğan tarama (NBS) programı uygulanmıştır [88-92].

Amerika'da ise SMA için doğum öncesi taşıyıcı taramasının hamile olan veya planlayan kadınlara veya çiftlere önerilip önerilmeyeceği konusunda tartışmalar olmuştur. Amerikan Tıbbi Genetik Koleji, “taşıyıcı testinin tüm çiftlere sunulması gerektiğini” söyleyen bir bildiri yayınlamıştır [25].

Bununla birlikte, Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji (ACOG), “şu anda genel popülasyonda SMA için gebelik öncesi ve doğum öncesi tarama önerilmemektedir” şeklinde çelişkili bir açıklama yayınlamıştır[6]. Ayrıca ACOG, evrensel doğum öncesi taramayı önermeden önce, maliyet etkililik analizi de dahil olmak üzere çeşitli konuların ele alınması gerektiğini belirtmiştir.

2 Temmuz 2018'de Amerika Birleşik Devletleri'nde SMA, Önerilen Uniform Tarama Paneli'ne dahil edilmiştir [93].

Dünyada tarama programlarında tanı yöntemi olarak farklı tercihler öne çıkmakla birlikte, temelde ilgili topluma yönelik uygun tanı yönteminin seçiminde nüfus, doğurganlık hızı, sağlık hizmeti sağlayıcılarının mevcut altyapısı ve deneyimi gibi parametreler göz önünde bulundurulmaktadır [94, 95].

Ülkemizde de Aralık 2021’de evlilik öncesi tarama programı, Mayıs 2022’de yenidoğan taraması başlamıştır [5]. Evlilik öncesi dönemde evlilik raporu almak için aile hekimlerine başvuranlara, halen evli olup bebek sahibi olmayı düşünen çiftlerden isteyenlere tarama testi uygulanmaktadır. Tarama için öncelikle erkek eş/eş adayından örnek alınmaktadır. Erkek eşin/eş adayının tetkik sonuçlarında şüpheli pozitif bir sonuç yoksa takip gerekmemektedir. Eğer erkek eş adayında şüpheli sonuç çıkarsa mutlaka kadın eş/eş adayına da tarama testi uygulanması gerekmektedir [18].

Yenidoğan taraması kapsamında ise tüm bebeklerden ilk 48 saatte topuk kanı alınmaktadır. Alınan topuk kanı örneğinde tarama laboratuvarında SMN1 gen mutasyon analizi yapılmaktadır. Mutasyon saptanması halinde daha ileri tetkikler yapılarak doğrulama sonrası pediatrik nöroloji kliniklerine sevk edilmektedir [30].

Ülkemizde hayata geçirilen bu tarama programları ile hem taşıyıcı çiftlerin bilgilendirilerek hasta çocuk sahibi olmalarının engellenmesi hem de hasta çocukların erken tanı alarak takip ve tedavi açısından hızla aksiyon alınması planlanmıştır. Tedaviye uygun hastalara hızlı müdahale edilmesi, olası motor nöron harabiyetini minimize edecektir. Ayrıca yenidoğan taramasında tanı almış bebeklerin ebeveynlerinin, daha önce değerlendirilmemişse taşıyıcılık açısından tekrar değerlendirilmesi amaçlanmaktadır [35].

Bu çalışmada, evlilik için sağlık raporu almak üzere başvuran kişilerin evlilik öncesi SMA taşıyıcılığı taramaları ve SMA hakkında bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZNİ

Bu çalışma; Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.06.2022 tarih ve 101 sayılı etik kurul onayı ile yapılmıştır.

3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ

Bu çalışma; tek merkezli, tanımlayıcı ve kesitsel bir araştırma olarak planlandı. Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne 23 Haziran-15 Eylül 2022 tarihleri arasında evlilik raporu için başvuranlardan çalışmaya dahil etme kriterlerini karşılayan 154 kişi ile gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen kişiler detaylı olarak bilgilendirilerek çalışmanın amacı anlatıldı. Sözlü ve yazılı onamları alındı. Sosyodemografik verileri, genel sağlık durumu ve SMA hastalığına ilişkin bilgileri tarafımızca hazırlanan hasta bilgi formu kullanılarak yüz yüze görüşme tekniği ile sorgulandı.

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Çalışmaya evlilik başvurusu öncesi tetkik yaptırmak için Aile Hekimliği Polikliniği'ne başvuran, sorulan soruları anlama ve cevap verebilme kabiliyeti olan, okuryazarlığı olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 18 yaş ve üzeri gönüllüler dahil edildi.

3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

18 yaş altı olanlar, iletişim kurmaya engel durumu olanlar (işitme ve konuşma bozuklukları olanlar, bilişsel fonksiyonlarında bozukluk olanlar, koopere olamayanlar), ve okur-yazarlığı olmayanlar çalışma dışında bırakıldı.

3.5. HASTA BİLGİ FORMU ÖZELLİKLERİ

Tarafımızca literatürden faydalanılarak hazırlanan Hasta Bilgi Formu ile katılımcıların sosyodemografik verileri (yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu), eş adayı ile akrabalık durumu, SMA taşıyıcılık taraması yaptırmak

isteme durumu, hastalığa ilişkin bilgileri (taşıyıcılık taraması, belirti ve bulguları, tipleri, tanı yöntemleri, tedavisi, komplikasyon varlığı) sorgulandı.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirilmiş ve parametrelerin normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton Exact Ki-kare testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma; yaşları 18 ile 54 arasında değişmekte olup, ortalaması $28,16 \pm 5,54$ yıl olan toplam 154 kişi ile gerçekleştirilmiştir. Soruları cevaplayan kişilere ait demografik özelliklerin dağılımı Tablo-2’de görülmektedir (Tablo-2).

Tablo-2. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı

		n	%
Cinsiyet	Kadın	70	45,5
	Erkek	84	54,5
Yaş	<30	104	67,5
	≥30	50	32,5
Eğitim durumu	Okuryazar	1	0,6
	İlkokul	8	5,2
	Ortaokul	15	9,7
	Lise	58	37,7
	Üniversite	72	46,8
Çalışma durumu	Çalışmıyor-Emekli	18	11,7
	Serbest meslek	15	9,7
	Özel sektör	98	63,6
	Memur	23	14,9
Gelir durumu	Gelir giderden az	22	14,3
	Gelir gidere denk	89	57,8
	Gelir giderden fazla	43	27,9
Kronik hastalık	Yok	144	93,5
	Var	10	6,5
Eş ile arasında akrabalık durumu	Yok	142	92,2
	1.derece	1	0,6
	2.derece	1	0,6
	3.derece	10	6,5

Katılımcıların eşlerinin yaşları 18 ile 47 arasında değişmekte olup, ortalaması $27,52 \pm 5,03$ yıl idi. Kişilerin eşlerine ait demografik özelliklerin dağılımı Tablo-3'te görülmektedir (Tablo-3).

Tablo-3. Katılımcıların eşlerinin sosyodemografik özelliklerinin dağılımı

		n	%
Yaş	<30	116	75,3
	≥ 30	38	24,7
Eğitim durumu	İlkokul	8	5,2
	Ortaokul	20	13
	Lise	57	37
	Üniversite	69	44,8
Çalışma durumu	Çalışmıyor-Emekli	30	19,5
	Serbest meslek	18	11,7
	Özel sektör	83	53,9
	Memur	23	14,9
Gelir durumu	Gelir giderden az	41	26,6
	Gelir gidere denk	78	50,6
	Gelir giderden fazla	35	22,7
Kronik hastalık	Yok	148	96,1
	Var	6	3,9

Tablo-4'te görüldüğü üzere; katılımcıların %37,7'si (n=58) daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi aldığını belirtti. Katılımcıların %87'si (n=134) SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak istediğini bildirdi (Tablo-4).

Tablo-4. SMA ile ilgili bilgi ve tarama yaptırma özelliklerinin dağılımı

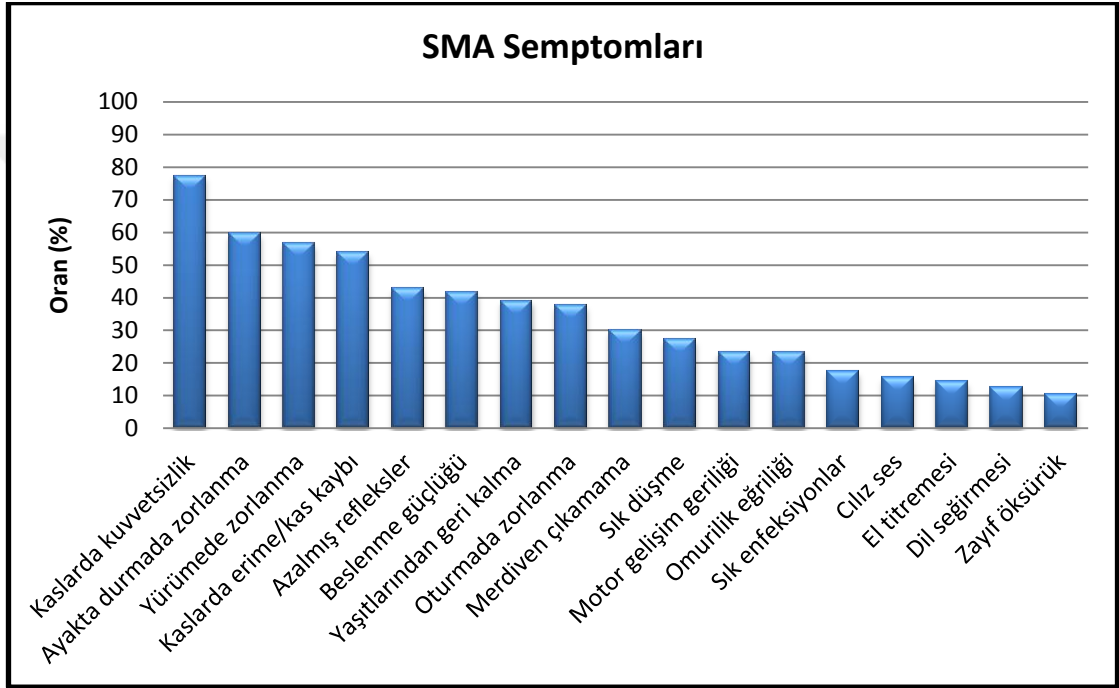
		n	%
Daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi alma durumu	Evet	58	37,7
	Hayır	96	62,3
Bilgi alınan kaynaklar (n=58)	Doktor/sağlık çalışanı	21	36,2
	Akraba/tanıdıklar	5	8,6
	Yazılı/görsel basın	26	44,8
	Sosyal medya	32	55,2
SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak isteme durumu	İstiyor	134	87
	İstemiyor	14	9,1
	Kararsız	6	3,9
SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak istememe nedeni (n=20)	Yeterli bilgim yok	7	35
	Gereksiz/yararsız olduğunu düşünme	0	0
	Tetkik sonucu evlilik kararını değiştirmeyecektir	13	65

Tablo-5'te görüldüğü üzere katılımcıların eşlerinin %83,8'i SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak istediğini bildirdi. Tarama yaptırmak istemediğini veya kararsız olduğunu söyleyen 25 kişinin %32'i (n=8) bu konuda yeterli bilgisi olmadığı için, %68'i ise (n=17) tetkik sonucu evlilik kararını değiştirmeyeceği için yaptırmak istemediğini bildirdi (Tablo-5).

Tablo-5. Eşin SMA ile ilgili bilgi ve tarama yaptırma özelliklerinin dağılımı

		n	%
Eşin SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak isteme durumu	İstiyor	129	83,8
	İstemiyor	15	9,7
	Kararsız	10	6,5
Eşin SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak istememe nedeni (n=25)	Yeterli bilgim yok	8	32
	Gereksiz/yararsız olduğunu düşünme	0	0
	Tetkik sonucu evlilik kararını değiştirmeyecektir	17	68

Şekil-3'te SMA hastalığının belirti ve bulgularının bilinme oranlarının dağılımı görülmektedir. SMA semptomlarından en sık bilinenlerin %77,3 ile kaslarda kuvvetsizlik, %59,7 ile ayakta durmakta zorlanma, %56,5 ile yürümede zorlanma, %53,9 ile kaslarda erime/kas kaybı, %42,9 ile azalmış refleksler, %41,6 ile beslenme güçlüğü ve %39 ile yaşlılarından geri kalmaydı. Toplam bilinen semptom sayısı 0 ile 17 arasında değişmekte olup, ortalaması 5.82 ± 4.51 idi (Şekil-3).



Şekil-3: SMA hastalığının belirti ve bulgularının bilinme oranlarının dağılımı

SMA ile ilgili bilgi düzeyi sorularına en yüksek doğru cevap verilen sorular Tablo-6'da sunulmuştur (Tablo-6).

Tablo-6. SMA ile ilgili bilgi düzeyi sorularına verilen cevaplar

	Doğru	Yanlış	Bilmiyor
	n (%)	n (%)	n (%)
SMA; genetik geçişli ağır bir hastalıktır	116 (%75,3)	7 (%4,5)	31 (%20,1)
SMA'nın bulgularının ortaya çıkma zamanı ve ağırlık derecesine göre farklı tipleri bulunmaktadır	72 (%46,8)	11 (%7,1)	71 (%46,1)
SMA' da vücutta iki taraflı olarak kas güçsüzlüğü olur	94 (%61)	7 (%4,5)	53 (%34,4)
SMA hastalarının yutma fonksiyonu etkilenir	67 (%43,5)	14 (%9,1)	73 (%47,4)
SMA hastalarının nefes alma fonksiyonu etkilenebilir ve oksijen desteği almaları gerekebilir	110 (%71,4)	5 (%3,2)	39 (%25,3)
SMA hastalarının zekaları etkilenmez	33 (%21,4)	41 (%26,6)	80 (%51,9)
SMA hastalarının görme duyusu etkilenmez	42 (%27,3)	25 (%16,2)	87 (%56,5)
SMA hastalarının işitme duyusu etkilenmez	38 (%24,7)	24 (%15,6)	92 (%59,7)
SMA hastalarında duyu kaybı olmaz	32 (%20,8)	31 (%20,1)	91 (%59,1)
SMA tanısı koymak için; tıbbi öykü ve detaylı muayene önemlidir	100 (%64,9)	11 (%7,1)	43 (%27,9)
SMA tanısı koymak için; ek laboratuvar tetkikleri ve radyolojik görüntüleme yapmak gerekebilir	82 (%53,2)	10 (%6,5)	62 (%40,3)
SMA tanısı koymak için; sinir ve kas ölçümü yapılır	66 (%42,9)	9 (%5,8)	79 (%51,3)
SMA tanısı koymak için: şüpheli genlerin incelendiği genetik analiz yapılır	85 (%55,2)	6 (%3,9)	63 (%40,9)
SMA; tedavi seçenekleri olan bir hastalıktır	82 (%53,2)	14 (%9,1)	58 (%37,7)
SMA hastalarında şikayetlere yönelik rahatlatıcı tedaviler yapılmaktadır	73 (%47,4)	12 (%7,8)	69 (%44,8)
SMA taşıyıcılığı toplumda sık görülür	36 (%23,4)	45 (%29,2)	73 (%47,4)
SMA taşıyıcılığı evliliğe engel değildir	65 (%42,2)	23 (%14,9)	66 (%42,9)
SMA taşıyıcılığı çocuk sahibi olmaya engel değildir	68 (%44,2)	22 (%14,3)	64 (%41,6)
Taşıyıcı çiftler sağlıklı bebek sahibi olabilirler	52 (%33,8)	21 (%13,6)	81 (%52,6)
Taşıyıcı çiftlerin bebeklerinde SMA hastalığı görülebilir	78 (%50,6)	9 (%5,8)	67 (%43,5)
Taşıyıcı çiftlerin bebekleri de hastalığı taşıyıcı olabilir	66 (%42,9)	7 (%4,5)	81 (%52,6)

SMA bilgi düzeyi sorularına verilen cevaplardan elde edilen toplam puanlar 100'lük puanlama sistemine çevrilerek toplam puan elde edildi. Toplam puan 0 ile 100 arasında değişmekte olup, ortalaması 45.05 ± 24.96 , medyan puan 47.6 idi.

Toplam puan 25.P, 50.P ve 75.P değerlerine göre düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırıldı. Buna göre katılımcıların %31,2'si SMA hakkında düşük farkındalık düzeyinde iken, %44,2'si orta düzey ve %24,7'si yüksek farkındalık düzeyine sahipti (Tablo-7).

Tablo-7. SMA ile ilgili bilgi düzeyi sorularına verilen cevaplardan elde edilen farkındalık puanı

	Min-Max (Medyan)	Ort $\pm$ SS
SMA Farkındalık Puanı	0-100 (47,6)	45,05 $\pm$ 24,96
Farkındalık düzeyi	n	%
Düşük	48	31,2
Orta	68	44,2
Yüksek	38	24,7

Daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi alma durumuna göre “SMA hastalarında şikayetlere yönelik rahatlatıcı tedaviler yapılmaktadır.” Önermesine doğru cevap verilme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p:0.026$). Daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi alan katılımcıların bu önermeye doğru cevap verme oranları (%60,3), bilgi almayan kişilerden (%39,6) anlamlı düzeyde yüksekti.

Daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi alan katılımcıların “SMA taşıyıcılığı toplumda sık görülür.” önermesine doğru cevap verme oranları (%29,3), bilgi almayan kişilerden (%19,8) anlamlı düzeyde yüksekti ($p:0.002$).

Daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi alan katılımcıların “SMA taşıyıcılığı evliliğe engel değildir.” önermesine doğru cevap verme oranları (%62,1), bilgi almayan kişilerden (%30,2) anlamlı düzeyde yüksekti ($p:0.001$).

Daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi alan katılımcıların “SMA taşıyıcılığı çocuk sahibi olmaya engel değildir.” önermesine doğru cevap verme oranları (%56,9), bilgi almayan kişilerden (%36,5) anlamlı düzeyde yüksekti (p:0.019) (Tablo-8).

Tablo-8. Daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi alma durumuna göre SMA bilgi düzeyi sorularına verilen cevapların değerlendirilmesi

		Daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi alma durumu		p
		Evet	Hayır	
		n (%)	n (%)	
SMA; genetik geçişli ağır bir hastalıktır	Doğru	48 (%82,8)	68 (%70,8)	¹ 0,240
	Yanlış	1 (%1,7)	6 (%6,3)	
	Bilmiyor	9 (%15,5)	22 (%22,9)	
SMA'nın bulgularının ortaya çıkma zamanı ve ağırlık derecesine göre farklı tipleri bulunmaktadır	Doğru	33 (%56,9)	39 (%40,6)	² 0,080
	Yanlış	5 (%8,6)	6 (%6,3)	
	Bilmiyor	20 (%34,5)	51 (%53,1)	
SMA' da vücutta iki taraflı olarak kas güçsüzlüğü olur	Doğru	38 (%65,5)	56 (%58,3)	¹ 0,261
	Yanlış	4 (%6,9)	3 (%3,1)	
	Bilmiyor	16 (%27,6)	37 (%38,5)	
SMA hastalarının yutma fonksiyonu etkilenir	Doğru	30 (%51,7)	37 (%38,5)	² 0,186
	Yanlış	6 (%10,3)	8 (%8,3)	
	Bilmiyor	22 (%37,9)	51 (%53,1)	
SMA hastalarının nefes alma fonksiyonu etkilenebilir ve oksijen desteği almaları gerekebilir	Doğru	46 (%79,3)	64 (%66,7)	¹ 0,053
	Yanlış	3 (%5,2)	2 (%2,1)	
	Bilmiyor	9 (%15,5)	30 (%31,3)	
SMA hastalarının zekaları etkilenmez	Doğru	15 (%25,9)	18 (%18,8)	² 0,495
	Yanlış	16 (%27,6)	25 (%26)	
	Bilmiyor	27 (%46,6)	53 (%55,2)	
SMA hastalarının görme duyusu etkilenmez	Doğru	18 (%31)	24 (%25)	² 0,633
	Yanlış	10 (%17,2)	15 (%15,6)	
	Bilmiyor	30 (%51,7)	57 (%59,4)	
SMA hastalarının işitme duyusu etkilenmez	Doğru	16 (%27,6)	22 (%22,9)	² 0,668
	Yanlış	10 (%17,2)	14 (%14,6)	
	Bilmiyor	32 (%55,2)	60 (%62,5)	

SMA hastalarında duyu kaybı olmaz	Doğru	12 (%20,7)	20 (%20,8)	² 0,769
	Yanlış	10 (%17,2)	21 (%21,9)	
	Bilmiyor	36 (%62,1)	55 (%57,3)	
SMA tanısı koymak için; tıbbi öykü ve detaylı muayene önemlidir	Doğru	40 (%69)	60 (%62,5)	² 0,466
	Yanlış	5 (%8,6)	6 (%6,3)	
	Bilmiyor	13 (%22,4)	30 (%31,3)	
SMA tanısı koymak için; ek laboratuvar tetkikleri ve radyolojik görüntüleme yapmak gerekebilir	Doğru	36 (%62,1)	46 (%47,9)	² 0,187
	Yanlış	4 (%6,9)	6 (%6,3)	
	Bilmiyor	18 (%31)	44 (%45,8)	
SMA tanısı koymak için; sinir ve kas ölçümü yapılır	Doğru	23 (%39,7)	43 (%44,8)	² 0,484
	Yanlış	5 (%8,6)	4 (%4,2)	
	Bilmiyor	30 (%51,7)	49 (%51)	
SMA tanısı koymak için; şüpheli genlerin incelendiği genetik analiz yapılır	Doğru	38 (%65,5)	47 (%49)	¹ 0,065
	Yanlış	3 (%5,2)	3 (%3,1)	
	Bilmiyor	17 (%29,3)	46 (%47,9)	
SMA; tedavi seçenekleri olan bir hastalıktır	Doğru	34 (%58,6)	48 (%50)	² 0,072
	Yanlış	8 (%13,8)	6 (%6,3)	
	Bilmiyor	16 (%27,6)	42 (%43,8)	
SMA hastalarında şikayetlere yönelik rahatlatıcı tedaviler yapılmaktadır	Doğru	35 (%60,3)	38 (%39,6)	² 0,026 *
	Yanlış	5 (%8,6)	7 (%7,3)	
	Bilmiyor	18 (%31)	51 (%53,1)	
SMA taşıyıcılığı toplumda sık görülür	Doğru	17 (%29,3)	19 (%19,8)	² 0,002 *
	Yanlış	24 (%41,4)	21 (%21,9)	
	Bilmiyor	17 (%29,3)	56 (%58,3)	
SMA taşıyıcılığı evliliğe engel değildir	Doğru	36 (%62,1)	29 (%30,2)	² 0,001 *
	Yanlış	5 (%8,6)	18 (%18,8)	
	Bilmiyor	17 (%29,3)	49 (%51)	
SMA taşıyıcılığı çocuk sahibi olmaya engel değildir	Doğru	33 (%56,9)	35 (%36,5)	² 0,019 *
	Yanlış	9 (%15,5)	13 (%13,5)	
	Bilmiyor	16 (%27,6)	48 (%50)	
Taşıyıcı çiftler sağlıklı bebek sahibi olabilirler	Doğru	25 (%43,1)	27 (%28,1)	² 0,060
	Yanlış	4 (%6,9)	17 (%17,7)	
	Bilmiyor	29 (%50)	52 (%54,2)	
Taşıyıcı çiftlerin bebeklerinde SMA hastalığı görülebilir	Doğru	34 (%58,6)	44 (%45,8)	² 0,214
	Yanlış	4 (%6,9)	5 (%5,2)	
	Bilmiyor	20 (%34,5)	47 (%49)	
Taşıyıcı çiftlerin bebekleri de hastalığı taşıyıcı olabilir	Doğru	28 (%48,3)	38 (%39,6)	¹ 0,240
	Yanlış	4 (%6,9)	3 (%3,1)	
	Bilmiyor	26 (%44,8)	55 (%57,3)	

¹Fisher Freeman Halton Exact test

²Ki-kare test

*p<0.05

Eğitim durumları arasında SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi almış olma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.025). Ortaokul mezunlarının bilgi alma oranları (%13,3), ilkokul (%50) ve lise (%50) mezunlarından anlamlı şekilde düşüktü. Diğer eğitim durumları arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo-9).

Tablo-9. Sosyodemografik özelliklere göre daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi alma durumunun değerlendirilmesi

		Daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi alma durumu		p
		Evet	Hayır	
		n (%)	n (%)	
Yaş	<30	39 (%37,5)	65 (%62,5)	¹ 1,000
	≥30	19 (%38)	31 (%62)	
Cinsiyet	Kadın	21 (%30)	49 (%70)	² 0,073
	Erkek	37 (%44)	47 (%56)	
Eğitim durumu	İlkokul	4 (%50)	4 (%50)	³ 0,025*
	Ortaokul	2 (%13,3)	13 (%86,7)	
	Lise	29 (%50)	29 (%50)	
	Üniversite	23 (%31,9)	49 (%68,1)	
Akrabalık	Var	4 (%33,3)	8 (%66,7)	⁴ 1,000
	Yok	54 (%38)	88 (%62)	

¹Continuity (yates) düzeltilmesi ²Ki-kare test ³Fisher Freeman Halton Exact test ⁴Fisher's Exact test
 *p<0.05 NOT: Okuryazar 1 kişi karşılaştırma dışında bırakılmıştır.

30 yaş altı katılımcıların %84,6'sı, 30 yaş ve üstü katılımcıların %92'si SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak istemekte idi. Kadın katılımcıların %82,9'u, erkek katılımcıların %90,5'i SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak istemekte idi.

İlkokul mezunu katılımcıların %75'i, ortaokul mezunu katılımcıların %93,3'ü, lise mezunu olanların %91,4'ü ve üniversite mezunu olanların %83,3'ü SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak istemekte idi.

Eşi ile arasında akrabalık olan katılımcıların %33,3'ü, akrabalığı olmayan katılımcıların %38'i daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi almış idi. Eşi ile arasında akrabalık olan katılımcıların %91,7'si, akrabalığı olmayan katılımcıların %86,6'sı SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak istemekte idi. Ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya çıkarmadı (Tablo-10).

Tablo-10. Sosyodemografik özelliklere göre SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak isteme durumunun değerlendirilmesi

		SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak isteme durumu			p
		Evet	Hayır	Kararsız	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Yaş	<30	88 (%84,6)	11 (%10,6)	5 (%4,8)	¹ 0,478
	≥30	46 (%92)	3 (%6)	1 (%2)	
Cinsiyet	Kadın	58 (%82,9)	9 (%12,9)	3 (%4,3)	¹ 0,314
	Erkek	76 (%90,5)	5 (%6)	3 (%3,6)	
Eğitim durumu	İlkokul	6 (%75)	2 (%25)	0 (%0)	² 0,475
	Ortaokul	14 (%93,3)	1 (%6,7)	0 (%0)	
	Lise	53 (%91,4)	3 (%5,2)	2 (%3,4)	
	Üniversite	60 (%83,3)	8 (%11,1)	4 (%5,6)	
Akrabalık	Var	11 (%91,7)	0 (%0)	1 (%8,3)	¹ 0,317
	Yok	123 (%86,6)	14 (%9,9)	5 (%3,5)	

¹Fisher Freeman Halton Exact test

²Ki-kare test

NOT: Okuryazar 1 kişi karşılaştırma dışında bırakılmıştır.

Tablo-11’de görüleceği üzere kadınların SMA farkındalık puanı, erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p:0.038) (Tablo-11).

Tablo-11. Sosyodemografik özelliklere göre SMA farkındalık puanının değerlendirilmesi

		SMA farkındalık puanı	
		Ort±SS (medyan)	p
Yaş	<30	43,64±24,62 (47,6)	¹ 0,309
	≥30	48,00±25,63 (50)	
Cinsiyet	Kadın	49,73±24,24 (50)	¹ 0,038*
	Erkek	41,16±25,02 (42,9)	
Eğitim durumu	İlkokul	36,90±28,99 (40,5)	² 0,249
	Ortaokul	35,87±24,34 (33,3)	
	Lise	43,92±23,02 (42,9)	
	Üniversite	48,68±26,01 (50)	
Gelir durumu	Gelir giderden az	40,48±23,64 (40,5)	² 0,216
	Gelir gidere denk	43,34±24,26 (47,6)	
	Gelir giderden fazla	50,94±26,52 (52,4)	
Kronik hastalık	Yok	45,50±25,22 (47,6)	¹ 0,334
	Var	38,57±20,87 (42,9)	
Akrabalık	Var	44,44±11,00 (47,6)	¹ 0,850
	Yok	45,10±25,81 (47,6)	

¹Mann Whitney U Test

²Kruskal Wallis Test

*p<0.05

NOT: Okuryazar 1 kişi karşılaştırma dışında bırakılmıştır.

Daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi alan katılımcıların SMA farkındalık puanı, bilgisi olmayan katılımcılardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p:0.006). SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak isteme durumuna göre SMA farkındalık puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo-12).

Tablo-12. Daha önceden SMA hakkında bilgi alma ve SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak isteme durumuna göre SMA farkındalık puanının değerlendirilmesi

		SMA farkındalık puanı	
		Ort±SS (medyan)	p
Daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi alma durumu	Evet	52,13±23,13 (52,4)	¹ 0,006*
	Hayır	40,77±25,16 (42,9)	
SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak isteme durumu	İstiyor	45,24±24,45 (47,6)	² 0,137
	İstemiyor	50,68±27,87 (64,3)	
	Kararsız	27,78±26,33 (26,2)	

¹Mann Whitney U Test

²Kruskal Wallis Test

*p<0.05

30 yaş altı katılımcıların %23,1'inin, 30 yaş ve üstü katılımcıların %28'inin SMA farkındalık düzeyi yüksekti. Ancak yaş grupları arasında SMA farkındalık düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Kadın katılımcıların %30'unun, erkek katılımcıların %20,2'sinin SMA farkındalık düzeyi yüksekti. Ancak cinsiyetler arasında SMA farkındalık düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Eğitim durumları arasında SMA farkındalık düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. İlkokul mezunu katılımcıların %25'inin, ortaokul mezunlarının %13,3'ünün, lise mezunlarının %17,2'sinin ve üniversite mezunlarının %33,3'ünün SMA farkındalık düzeyi yüksekti.

Gelir durumları arasında SMA farkındalık düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Geliri giderden az olan katılımcıların %18,2'sinin, geliri gidere denk olanların %20,2'sinin ve geliri giderden fazla olanların %37,2'sinin SMA farkındalık düzeyi yüksekti.

Kronik hastalık varlığına göre SMA farkındalık düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Kronik hastalığı olmayan katılımcıların %25,7'sinin, hastalığı olan katılımcıların %10'unun SMA farkındalık düzeyi yüksekti.

Eşi ile akrabalığı olmayan katılımcıların SMA farkındalık düzeylerinin yüksek olma oranı (%26,8), akrabalığı olan katılımcılardan (%0) anlamlı düzeyde yüksekti (p:0.013) (Tablo-13).

Tablo-13. Sosyodemografik özelliklere göre SMA farkındalık düzeyinin değerlendirilmesi

		SMA farkındalık düzeyi			p
		Düşük	Orta	Yüksek	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Yaş	<30	33 (%31,7)	47 (%45,2)	24 (%23,1)	¹ 0,802
	≥30	15 (%30)	21 (%42)	14 (%28)	
Cinsiyet	Kadın	18 (%25,7)	31 (%44,3)	21 (%30)	¹ 0,259
	Erkek	30 (%35,7)	37 (%44)	17 (%20,2)	
Eğitim durumu	İlkokul	3 (%37,5)	3 (%37,5)	2 (%25)	¹ 0,147
	Ortaokul	6 (%40)	7 (%46,7)	2 (%13,3)	
	Lise	15 (%25,9)	33 (%56,9)	10 (%17,2)	
	Üniversite	24 (%33,3)	24 (%33,3)	24 (%33,3)	
Gelir durumu	Gelir giderden az	8 (%36,4)	10 (%45,5)	4 (%18,2)	¹ 0,252
	Gelir gidere denk	28 (%31,5)	43 (%48,3)	18 (%20,2)	
	Gelir giderden fazla	12 (%27,9)	15 (%34,9)	16 (%37,2)	
Kronik hastalık	Yok	44 (%30,6)	63 (%43,8)	37 (%25,7)	² 0,592
	Var	4 (%40)	5 (%50)	1 (%10)	
Akrabalık	Var	2 (%16,7)	10 (%83,3)	0 (%)	² 0,013*
	Yok	46 (%32,4)	58 (%40,8)	38 (%26,8)	

¹ Ki-kare test

² Fisher Freeman Halton Exact test

*p<0.05

NOT: Okuryazar 1 kişi karşılaştırma dışında bırakılmıştır.

Daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi alan katılımcıların SMA farkındalık düzeylerinin yüksek olma oranı (%31), bilgisi olmayan katılımcılardan (%20,8) anlamlı düzeyde yüksekti (p:0.012).

SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak isteme durumuna göre SMA farkındalık düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0.005). Tarama yaptırmak istemeyen katılımcıların farkındalığının yüksek olma oranı (%50), tarama

yaptırmak isteyen (%22,4) ve kararsız olan (%16,7) katılımcılardan anlamlı düzeyde yüksekti (Tablo-14).

Tablo-14. Daha önceden SMA hakkında bilgi alma ve SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak isteme durumuna göre SMA farkındalık düzeyinin değerlendirilmesi

		SMA farkındalık düzeyi			p
		Düşük	Orta	Yüksek	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi alma durumu	Evet	10 (%17,2)	30 (%51,7)	18 (%31)	¹ 0,012*
	Hayır	38 (%39,6)	38 (%39,6)	20 (%20,8)	
	İstiyor	39 (%29,1)	65 (%48,5)	30 (%22,4)	² 0,005*
SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak isteme durumu	İstemiyor	4 (%28,6)	3 (%21,4)	7 (%50)	
	Kararsız	5 (%83,3)	0 (%0)	1 (%16,7)	

¹ Ki-kare test

² Fisher's Exact test

*p<0.05

5. TARTIŞMA

Motor nöron hücrelerinin kaybıyla ortaya çıkan kas atrofi ve güçsüzlüğü ile karakterize genetik bir hastalık grubu olan SMA, morbidite ve mortalitesi ile taşıyıcılık sıklığının yüksek olması sebebiyle pek çok ülkede koruyucu ve önleyici sağlık politikaları geliştirilmesine sebep olmuştur [4,18]. Önlenebilir bir halk sağlığı problemi olan SMA'da farkındalık çalışmaları, yenidoğan ve prekonsepsiyonel tarama programı büyük önem taşımaktadır [18].

Ülkemizde 2021 yılı Aralık ayında uygulamaya konulan evlilik öncesi tarama programı ile taşıyıcı çiftlerin saptanarak bilinçlendirilmesi, 2022 yılı Mayıs ayında başlanan yenidoğan taraması ile de hasta çocukların erken tanı alarak takip ve tedavilerinin hızla planlanması amaçlanmıştır [5].

Kişilerin evlilik öncesi SMA taşıyıcılığı taramaları hakkında bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesinin amaçlandığı bu çalışmada katılımcıların büyük çoğunluğu (%87) SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak istediğini bildirdi. Tarama yaptırmak istemediğini veya kararsız olduğunu ifade edenlerin çoğu tetkik sonucunun evlilik kararını değiştirmeyeceğini belirtti. SMA semptomlarından en sık kaslarda kuvvetsizlik, ayakta durmakta ve yürümede zorlanma, kaslarda erime/kas kaybı bilinmekte idi.

Katılımcıların %44,2'si orta ve %24,7'si yüksek farkındalık düzeyine sahip olsa da %31,2'sinin SMA hakkında farkındalığı düşük bulundu. %37,7'si daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi almış olup bu kişilerin SMA farkındalık düzeyleri daha yüksek bulundu. Bunun yanı sıra kadınların da farkındalık düzeyi daha yüksek idi. Tarama yaptırmak isteyenlerin ise orta düzeyde farkındalığı vardı.

2019 yılında Schuurmans ve ark. Alman popülasyonunda yaptığı bir çalışmada genişletilmiş taşıyıcılık taraması yaptırmak istemeyenlerin oranı %27,6 bulunmuştur. Test yaptırmak istemeyenlerde en sık sebep test sonucunun çocuk sahibi olma kararını değiştirmeyecek olması olarak belirtilmiştir [95].

Bizim SMA taşıyıcılığı taramasına yönelik değerlendirme yaptığımız çalışmamızda ise katılımcıların %87'si SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak istediğini bildirdi. Tarama yaptırmak istemediğini veya kararsız olduğunu ifade edenlerin çoğu tetkik sonucunun zaten evlilik kararını değiştirmeyeceği için yaptırmak istemediğini belirtti. Çalışmamız bu yönü ile Schuurmans ve ark.'nın çalışmasına benzemektedir.

Taşıyıcılık taramasının çocuk sahibi olmaya engel olmadığı, sağlıklı çocuk sahibi olmak için yardımcı üreme tekniklerinden yararlanılabileceği konusunda toplumun bilgilendirilmesi gerekmektedir. Farkındalığı arttırmaya yönelik girişimler ile taşıyıcılık saptanması halinde yapılabilecekler hakkında endişeleri ortadan kaldıracak bilgilendirmeler yapılması taramaya katılım sayısını arttırabilir.

Pereire ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, genişletilmiş genetik taşıyıcılık taraması hakkında daha önce bilgi sahibi olanların oranı %47,9 bulunmuş olup; bilgi alanların %56'sı sağlık profesyonellerinden, %16,8'i yazılı/görsel basından, %20,8'i diğer kaynaklardan bilgi edindiğini belirtmiştir [96].

2021 yılında yayımlanan başka bir çalışmada, 6263 katılımcının tamamının evlilik öncesi tarama hakkında bilgi sahibi olduğunu ifade etmiştir. %55,3'ü akraba ve arkadaşlar, % 34,7'si sağlık çalışanları, %33,1'i sosyal medya ve %24,3'ü yazılı/görsel basın yoluyla bilgilendiğini belirtmiştir [97].

Umman'da birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuran erişkinlerde yapılan bir çalışmada, katılımcıların %89,3 'ü daha önce evlilik öncesi tarama testi ile ilgili bilgiye sahip olup; bunların % 26,1' i yazılı/görsel basından, %18'i ise sağlık çalışanlarından bilgi edindiğini ifade etmiştir [98].

Bizim çalışmamızda ise katılımcıların %37,7'si daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi almış idi. %55,2'si sosyal medyadan, %44,8'i yazılı/görsel basından, %36.2'si doktor/sağlık çalışanından ve %8.6'sı akraba ve tanıdıklarından bilgi aldığını ifade etti. Bununla birlikte çalışmamızda daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi aldığını ifade edenlerin SMA

farkındalık düzeylerinin yüksek olma oranı diğer katılımcılardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Bu sonuçlar hem toplumlarda bilgiye erişimde en çok kullanılan yöntemin farklılık göstermesi hem de birden fazla kaynaktan bilgi alınabilmesi sebebiyle, tüm dünyada morbidite ve mortalitesi yüksek olan SMA ile ilgili koruyucu ve önleyici sağlık politikaları geliştirilirken tüm iletişim ve bilgi araçlarının etkili bir şekilde kullanılması gerektiğinin önemini göstermektedir.

Ayrıca sağlık çalışanlarından bilgi edinme oranına bakıldığında özellikle evlilik öncesi taramaların yapıldığı birinci basamak sağlık kuruluşlarında çalışan sağlık profesyonellerinin, toplumun SMA ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi düzeyine katkılarının önemi bir kez daha anlaşılmaktadır. Sağlık profesyonellerinin SMA konusunda bilgi ve farkındalığının artırılması toplumsal farkındalığı artıracaktır.

Evlilik öncesi tarama programı ile ilgili bilgi düzeyinin ölçüldüğü Al-Shroby ve arkadaşlarının çalışmasında, katılımcılar 18 yaş altı ve üstü olarak gruplandırılmış, 18 yaş üstü kişilerde farkındalık düzeyi daha yüksek bulunmuş ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır [97] .

Wood ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise SMA taraması yaptırmayı kabul edenler ile etmeyenlerin yaşları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır [99].

Bizim çalışmamızda da Wood ve ark.'na benzer şekilde SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak isteme durumu ve SMA farkındalık puanları ve farkındalık düzeyleri açısından yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Al-Shroby ve arkadaşlarının çalışmasında katılımcı sayısının fazla olması ve 18 yaş altı katılımcıların varlığı sebebiyle bu farklılığın oluştuğu düşünülebilir.

Katar'da 18 yaşın üzerindeki öğrencilerde yapılan bir çalışmada evlilik öncesi tarama konusunda bilgi düzeyleri karşılaştırılmıştır. Kadın cinsiyette farkındalık puanı yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır [100].

Al- Shroby ve ark. tarafından yapılan çalışmada evlilik öncesi tarama ile ilgili bilgi düzeyi kadınlarda erkeklere göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur [97].

Bizim de çalışmamıza katılan kadınların SMA farkındalık puanı, erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

SMA yaşam boyu süren, hasta çocuk ile birlikte annenin de hayat kalitesini etkileyen bir hastalık olduğundan, kadınların daha çok endişe duyması ile paralel olarak farkındalığın yüksek olduğu düşünülebilir.

Schuurmans ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, genişletilmiş taşıyıcılık taraması testi yaptırmayı kabul edenler ve etmeyenler arasında eğitim düzeyi açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuş, kabul edenlerin eğitim seviyesinin sıklıkla daha yüksek olduğu görülmüştür [95].

Çalışmamızda tarama yaptırmayı kabul etme durumu ile katılımcıların eğitim düzeyi arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tüm eğitim seviyelerinde test yaptırmak isteme oranı yüksek bulunmuştur.

Tarama yaptırmak isteyenlerin oranının diğer çalışma sonuçlarından yüksek olması, ülkemiz adına sevindiricidir. Ülkemizde SMA ile ilgili en çok bilgi edinilen kaynakların sosyal medya ve görsel basın olması bilgiye tüm eğitim düzeylerindeki bireylerin eşit ulaşmasını sağladığı düşünülebilir.

Al- Shroby ve ark. yapmış olduğu çalışmada eğitim düzeyi yüksek olan kişilerde evlilik öncesi tarama ile ilgili bilgi düzeyi daha yüksek saptanmıştır [97].

Bizim çalışmamızda eğitim durumları arasında SMA farkındalık düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Katılımcılarda eğitim düzeyi ne olursa olsun daha önce bilgi alma oranı oldukça düşük idi.

Al-Shroby ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma, talasemi, orak hücreli anemi gibi hastalıkları içeren evlilik öncesi tarama testleri ile ilişkilidir. Suudi Arabistan' da akraba evliliği sık görüldüğünden 2004 yılında test zorunluluğu getirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise yalnızca SMA taraması ile ilgili bilgi düzeyi ölçülmüş olup tarama 2021 yılında başlamıştır. Hem talasemi, orak hücreli anemi

gibi hastalıkların prevalansının fazla olması hem de taramanın uzun yıllardır yapılıyor olması toplumun bilgi düzeyinin artmasını sağladığı düşünülebilir.

Al-Shroby ve ark. evlilik öncesi tarama programı üzerine yaptıkları çalışmada, aylık geliri fazla olan katılımcılarda evlilik öncesi tarama programı hakkında bilgi düzeyi daha yüksek bulmuş olsa da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır [97].

Bizim çalışmamızda da gelir durumları arasında SMA farkındalık düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da gelir düzeyi yüksek olanlarda SMA farkındalığı daha yüksekti. Çalışmamız bu yönü ile Al-Shroby ve ark.'nın çalışmasına benzemekte olup gelir seviyesi arttıkça bilgi ve farkındalık düzeyinin artması, yüksek sosyoekonomik durumun bilgi ve iletişim araçlarına erişim kolaylığı sağlamasının bir etkisi olarak yorumlanabilir.

Al-Shroby ve ark. tarafından yapılan çalışmada eşi ile akrabalığı olanların evlilik öncesi tarama hakkında farkındalık düzeylerinin yüksek olma oranı daha fazla bulunmuş ancak istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır [97].

Bizim çalışmamızda eşi ile arasında akrabalık olan katılımcıların %91,7'si, akrabalığı olmayan katılımcıların %86,6'sı SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak istemekte idi. Bu iki grup arasında tarama yaptırmak isteme durumları ve SMA farkındalık puanları açısından da eşi ile akrabalık durumuna göre istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.

Bu sonuçlar SMA gibi genetik geçişli bir hastalığın akraba evlilikleri ile riskinin artacağı konusunda kişilerin bilgilendirilmesi gerektiğine dikkat çekmektedir. Bu amaçla ülkemizde özellikle akraba evliliğinin yoğun olduğu bölgelerde farkındalığı arttırmaya yönelik çalışmalar yapılması gerekmektedir.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamıza evlilik öncesi sağlık raporu almak için başvuran çiftler dahil edilmiş olup elde edilen bulguların katılımcıların sosyokültürel değişkenlerinden etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu sebeple topluma genelleme yapılamayacağından daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Kişilerin evlilik öncesi SMA taşıyıcılığı taramaları hakkında bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesinin amaçlandığı bu çalışmada katılımcıların büyük çoğunluğu (%87) SMA taşıyıcılığı taraması yaptırmak istediğini bildirdi.
2. Tarama yaptırmak istemediğini veya kararsız olduğunu ifade edenlerin çoğu tetkik sonucunun evlilik kararını değiştirmeyeceğini belirtti.
3. SMA semptomlarından en sık kaslarda kuvvetsizlik, ayakta durmakta ve yürümede zorlanma, kaslarda erime/kas kaybı bilinmekte idi.
4. Katılımcıların %44,2'si orta ve %24,7'si yüksek farkındalık düzeyine sahip olsa da %31,2'sinin SMA hakkında farkındalığı düşük bulundu.
5. Katılımcıların %37,7'si daha önce SMA hastalığı ve taşıyıcılık taraması hakkında bilgi almış olup bu kişilerin SMA farkındalık düzeyleri daha yüksekti.
6. Bunun yanı sıra kadınların da farkındalık düzeyi daha yüksek idi.
7. Tarama yaptırmak isteyenlerin ise orta düzeyde farkındalığı vardı.
8. Sağlık profesyonellerinin SMA konusunda bilgi ve farkındalığının artırılması toplumsal farkındalığı artıracaktır. Bu hususta başta taramaların yapıldığı birinci basamak çalışanları olmak üzere tüm sağlık çalışanlarına önemli sorumluluk düşmektedir.
9. Sık kullanılan bilgi kaynaklarından olan sosyal medya, yazılı ve görsel basında her yaş grubu ve eğitim düzeyine uygun bilgilendirici materyaller yoluyla da toplumdaki farkındalığın artırılması desteklenebilir.

8. KAYNAKLAR

1. Mesfin, A., Sponseller, P. D., & Leet, A. I. (2012). Spinal muscular atrophy: manifestations and management. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 20(6), 393-401.
2. Pearn, J. (1980). Classification of spinal muscular atrophies. *The Lancet*, 315(8174), 919-922.
3. Arnold, W. D., Kassar, D., & Kissel, J. T. (2015). Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle & nerve*, 51(2), 157-167.
4. Prior, T. W. (2008). Carrier screening for spinal muscular atrophy. *Genetics in Medicine*, 10(11), 840-842.
5. Arhan, E. P. 1. Spinal Musküler Atrofi (SMA). Ankara, 2022, 1.
6. D'Amico, A., Mercuri, E., Tiziano, F. D., & Bertini, E. (2011). Spinal muscular atrophy. *Orphanet journal of rare diseases*, 6(1), 1-10.
7. Markowitz, J. A., Singh, P., & Darras, B. T. (2012). Spinal muscular atrophy: a clinical and research update. *Pediatric neurology*, 46(1), 1-12.
8. Werdnig G: Zwei frühinfantile hereditäre Fälle von progressive Muskelatrophie unter dem Bilde der Dystrophie, aber auf neurotischer Grundlage [Two early infantile hereditary cases of progressive muscular atrophy simulating dystrophy, but on a neural basis; in German]. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1891, 22:437-480.
9. Hoffmann J: U"ber chronische spinale Muskelatrophie im Kindesalter, auf familiärer Basis [On chronic spinal muscular atrophy in childhood, with a familial basis; in German]. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1893, 3:427-470.
10. Kugelberg E, Welander L. Heredofamilial Juvenile muscular Atrophy Simulating muscular Dystrophy. *AMA Archives of Neurol Psychiatry* 1956;75:500-9.
11. Brzustowicz, L., Lehner, T., Castilla, L., Penchaszadeh, G., Wilhelmssen, K., Daniels, R., Davies, K., Leppert, M., Ziter, F., & Wood, D. (1990). Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q1 1.2–13.3. *Nature*, 344(6266), 540-541.

12. Gilliam, T., Brzustowicz, L., Castilla, L., Lehner, T., Penchaszadeh, G., Daniels, R., Byth, B., Knowles, J., Hislop, J., & Shapira, Y. (1990). Genetic homogeneity between acute and chronic forms of spinal muscular atrophy. *Nature*, 345(6278), 823-825.
13. Melki, J., Sheth, P., Abdelhak, S., Burlet, P., Bachelot, M., Frézal, J., Munnich, A., & Lathrop, M. (1990). Mapping of acute (type I) spinal muscular atrophy to chromosome 5q12-q14. *The Lancet*, 336(8710), 271-273.
14. Arnold, E. S., & Fischbeck, K. H. (2018). Spinal muscular atrophy. *Handbook of clinical neurology*, 148, 591-601.
15. Munsat, T. (1992). International SMA consortium meeting. *Neuromuscular Disorders*, 2, 423-428.
16. Dubowitz, V. (1999). 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*, 3(2), 49-51.
17. Sugarman, E. A., Nagan, N., Zhu, H., Akmaev, V. R., Zhou, Z., Rohlf, E. M., Flynn, K., Hendrickson, B. C., Scholl, T., & Sirko-Osadsa, D. A. (2012). Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of > 72 400 specimens. *European journal of human genetics*, 20(1), 27-32.
18. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Spinal Musküler Atrofi Taşıyıcı Tarama Programı Saha Rehberi. (2021).
19. Saracaloğlu, A., & Demiryürek, A. T. (2021). Spinal msküler atrofi (SMA) tedavisinde yeni yaklaşımlar ve onaylı ilaçlar.
20. Mercuri, E., Finkel, R. S., Muntoni, F., Wirth, B., Montes, J., Main, M., Mazzone, E. S., Vitale, M., Snyder, B., & Quijano-Roy, S. (2018). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*, 28(2), 103-115.

21. Daniels, R., Thomas, N., MacKinnon, R., Lehner, T., Ott, J., Flint, T., Dubowitz, V., Ignatius, J., Donner, M., & Zerres, K. (1992). Linkage analysis of spinal muscular atrophy. *Genomics*, 12(2), 335-339.
22. Coover, D. D., Le, T. T., McAndrew, P. E., Strasswimmer, J., Crawford, T. O., Mendell, J. R., Coulson, S. E., Androphy, E. J., Prior, T. W., & Burghes, A. H. (1997). The survival motor neuron protein in spinal muscular atrophy. *Human molecular genetics*, 6(8), 1205-1214.
23. Lefebvre, S., Burlet, P., Liu, Q., Bertrand, S., Clermont, O., Munnich, A., Dreyfuss, G., & Melki, J. (1997). Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nature genetics*, 16(3), 265-269.
24. Lefebvre, S., Burlet, P., Viollet, L., Bertrand, S., Huber, C., Belser, C., & Munnich, A. (2002). A novel association of the SMN protein with two major non-ribosomal nucleolar proteins and its implication in spinal muscular atrophy. *Human molecular genetics*, 11(9), 1017-1027.
25. Wirth, B. (2000). An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Human mutation*, 15(3), 228-237.
26. Ogino, S., & Wilson, R. B. (2004). Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert review of molecular diagnostics*, 4(1), 15-29.
27. Kolb, S. J., & Kissel, J. T. (2015). Spinal muscular atrophy. *Neurologic clinics*, 33(4), 831-846.
28. Bowerman, M., Becker, C. G., Yáñez-Muñoz, R. J., Ning, K., Wood, M. J., Gillingwater, T. H., Talbot, K., & Consortium, U. S. R. (2017). Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. *Disease models & mechanisms*, 10(8), 943-954.
29. Gennarelli, M., Lucarelli, M., Capon, F., Pizzuti, A., Merlini, L., Angelini, C., Novelli, G., & Dallapiccola, B. (1995). Survival motor-neuron gene transcript analysis in muscles from spinal muscular-atrophy patients. *Biochemical and biophysical research communications*, 213(1), 342-348.
30. Calucho, M., Bernal, S., Alías, L., March, F., Venceslá, A., Rodríguez-Álvarez, F. J., Aller, E., Fernández, R. M., Borrego, S., & Millán, J. M. (2018). Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an

- analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular Disorders*, 28(3), 208-215.
31. Prior, T. W., Swoboda, K. J., Scott, H. D., & Hejmanowski, A. Q. (2004). Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. *American journal of medical genetics Part A*, 130(3), 307-310.
 32. Statland, J. M., Barohn, R. J., McVey, A. L., Katz, J. S., & Dimachkie, M. M. (2015). Patterns of weakness, classification of motor neuron disease, and clinical diagnosis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologic clinics*, 33(4), 735-748.
 33. Munsat, T. L. (1991). Workshop report. International SMA collaboration. *Neuromuscul Disord*, 1, 81.
 34. Coratti, G., Messina, S., Lucibello, S., Pera, M. C., Montes, J., Pasternak, A., Bovis, F., Exposito Escudero, J., Mazzone, E. S., & Mayhew, A. (2020). Clinical variability in spinal muscular atrophy type III. *Annals of neurology*, 88(6), 1109-1117.
 35. T.C. Sağlık Bakanlığı Spinal Musküler Atrofi (SMA) Klinik Protokolü. (2022).
 36. Finkel, R. S., McDermott, M. P., Kaufmann, P., Darras, B. T., Chung, W. K., Sproule, D. M., Kang, P. B., Foley, A. R., Yang, M. L., & Martens, W. B. (2014). Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*, 83(9), 810-817.
 37. Thomas, N., & Dubowitz, V. (1994). The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*, 4(5-6), 497-502.
 38. Zerres, K., & Rudnik-Schöneborn, S. (1995). Natural history in proximal spinal muscular atrophy: clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Archives of neurology*, 52(5), 518-523.
 39. Finkel, R. S. (2013). Electrophysiological and motor function scale association in a pre-symptomatic infant with spinal muscular atrophy type I. *Neuromuscular Disorders*, 23(2), 112-115.

40. Chung, B. H., Wong, V. C., & Ip, P. (2004). Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. *Pediatrics*, 114(5), e548-e553.
41. Prior, T. W., Leach, M. E., & Finanger, E. (2020). Spinal muscular atrophy.
42. Kaufmann, P., McDermott, M. P., Darras, B. T., Finkel, R. S., Sproule, D. M., Kang, P. B., Oskoui, M., Constantinescu, A., Gooch, C. L., & Foley, A. R. (2012). Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology*, 79(18), 1889-1897.
43. Von Gontard, A., Zerres, K., Backes, M., Laufersweiler-Plass, C., Wendland, C., Melchers, P., Lehmkuhl, G., & Rudnik-Schöneborn, S. (2002). Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*, 12(2), 130-136.
44. Wijngaarde, C. A., Stam, M., Otto, L. A., van Eijk, R. P., Cuppen, I., Veldhoen, E. S., van den Berg, L. H., Wadman, R. I., & van der Pol, W. L. (2020). Population-based analysis of survival in spinal muscular atrophy. *Neurology*, 94(15), e1634-e1644.
45. Zerres, K., Rudnik-Schöneborn, S., Forrest, E., Lusakowska, A., Borkowska, J., & Hausmanowa-Petrusewicz, I. (1997). A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *Journal of the neurological sciences*, 146(1), 67-72.
46. Cure SMA. (2022)."Types of SMA" .Erişim: 27 Aralık 2022.
<https://www.curesma.org/describing-sma/>.
47. Butchbach, M. E. (2016). Copy number variations in the survival motor neuron genes: implications for spinal muscular atrophy and other neurodegenerative diseases. *Frontiers in molecular biosciences*, 3, 7.
48. Genetic and Rare Disease Information Center.(2022). "Spinal muscular atrophy type 4". Erişim: 27 Aralık 2022.
<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7674/spinal-muscular-atrophy>.
49. Morales, R. J., Pageot, N., Taieb, G., & Camu, W. (2017). Adult-onset spinal muscular atrophy: An update. *Revue Neurologique*, 173(5), 308-319.
50. Finkel, R. S., Mercuri, E., Meyer, O. H., Simonds, A. K., Schroth, M. K., Graham, R. J., Kirschner, J., Iannaccone, S. T., Crawford, T. O., & Woods, S.

- (2018). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders*, 28(3), 197-207.
51. Wang, C. H., Finkel, R. S., Bertini, E. S., Schroth, M., Simonds, A., Wong, B., Aloysius, A., Morrison, L., Main, M., & Crawford, T. O. (2007). Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of child neurology*, 22(8), 1027-1049.
 52. Wirth, B., Karakaya, M., Kye, M. J., & Mendoza-Ferreira, N. (2020). 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*, 21, 231-261.
 53. Oskoui, M., Darras, B., & De Vivo, D. (2017). Spinal muscular atrophy: 125 years later and on the verge of a cure. In *Spinal muscular atrophy* (pp. 3-19). Elsevier.
 54. De Sanctis, R., Coratti, G., Pasternak, A., Montes, J., Pane, M., Mazzone, E. S., Young, S. D., Salazar, R., Quigley, J., & Pera, M. C. (2016). Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*, 26(11), 754-759.
 55. Mercuri, E., Finkel, R., Montes, J., Mazzone, E. S., Sormani, M. P., Main, M., Ramsey, D., Mayhew, A., Glanzman, A. M., & Dunaway, S. (2016). Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: implications for clinical trials. *Neuromuscular Disorders*, 26(2), 126-131.
 56. Rudnik-Schöneborn, S., Hausmanowa-Petrusewicz, I., Borkowska, J., & Zerres, K. (2001). The predictive value of achieved motor milestones assessed in 441 patients with infantile spinal muscular atrophy types II and III. *European neurology*, 45(3), 174-181.
 57. Kaufmann, P., McDermott, M. P., Darras, B. T., Finkel, R., Kang, P., Oskoui, M., Constantinescu, A., Sproule, D. M., Foley, A. R., & Yang, M. (2011). Observational study of spinal muscular atrophy type 2 and 3: functional outcomes over 1 year. *Archives of neurology*, 68(6), 779-786.
 58. Nishimura, A. L., Mitne-Neto, M., Silva, H. C., Richieri-Costa, A., Middleton, S., Cascio, D., Kok, F., Oliveira, J. R., Gillingwater, T., & Webb,

- J. (2004). A mutation in the vesicle-trafficking protein VAPB causes late-onset spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *The American Journal of Human Genetics*, 75(5), 822-831.
59. Kosac, V., de Freitas, M. R., Prado, F. M., Nascimento, O. J., & Bittar, C. (2013). Familial adult spinal muscular atrophy associated with the VAPB gene: report of 42 cases in Brazil. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 71, 788-790.
 60. Funke, A. D., Esser, M., Krüttgen, A., Weis, J., Mitne-Neto, M., Lazar, M., Nishimura, A. L., Sperfeld, A.-D., Trillenber, P., & Senderek, J. (2010). The p. P56S mutation in the VAPB gene is not due to a single founder: the first European case. *Clinical genetics*, 77(3), 302.
 61. Baumbach-Reardon, L., Hunter, J., Ahearn, M. E., & Pfausch, M. (2021). Spinal muscular atrophy, x-linked infantile. *GeneReviews®*[Internet].
 62. Darras, B. T., Markowitz, J. A., Monani, U. R., & Darryl, C. (2015). Spinal muscular atrophies. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence*, 117-145.
 63. Burr P, Reddivari AKR. Spinal Muscle Atrophy. [Updated 2022 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
 64. Taylor, J. L., Lee, F. K., Yazdanpanah, G. K., Staropoli, J. F., Liu, M., Carulli, J. P., Sun, C., Dobrowolski, S. F., Hannon, W. H., & Vogt, R. F. (2015). Newborn blood spot screening test using multiplexed real-time PCR to simultaneously screen for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency. *Clinical chemistry*, 61(2), 412-419.
 65. Han, J. J., & McDonald, C. M. (2008). Diagnosis and clinical management of spinal muscular atrophy. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 19(3), 661-680.
 66. Hua, Y., Vickers, T. A., Baker, B. F., Bennett, C. F., & Krainer, A. R. (2007). Enhancement of SMN2 exon 7 inclusion by antisense oligonucleotides targeting the exon. *PLoS biology*, 5(4), e73.
 67. Passini, M. A., Bu, J., Richards, A. M., Kinnecom, C., Sardi, S. P., Stanek, L. M., Hua, Y., Rigo, F., Matson, J., & Hung, G. (2011). Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe

- spinal muscular atrophy. *Science translational medicine*, 3(72), 72ra18-72ra18.
68. Williams, J. H., Schray, R. C., Patterson, C. A., Ayitey, S. O., Tallent, M. K., & Lutz, G. J. (2009). Oligonucleotide-mediated survival of motor neuron protein expression in CNS improves phenotype in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Journal of Neuroscience*, 29(24), 7633-7638.
 69. Finkel, R. S., Chiriboga, C. A., Vajsar, J., Day, J. W., Montes, J., De Vivo, D. C., Yamashita, M., Rigo, F., Hung, G., & Schneider, E. (2016). Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *The Lancet*, 388(10063), 3017-3026.
 70. Finkel, R. S., Mercuri, E., Darras, B. T., Connolly, A. M., Kuntz, N. L., Kirschner, J., Chiriboga, C. A., Saito, K., Servais, L., & Tizzano, E. (2017). Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*, 377, 1723-1732.
 71. Bordet, T., Berna, P., Abitbol, J.-L., & Pruss, R. M. (2010). Olesoxime (TRO19622): a novel mitochondrial-targeted neuroprotective compound. *Pharmaceuticals*, 3(2), 345-368.
 72. Rigo, F., Hua, Y., Krainer, A. R., & Bennett, C. F. (2012). Antisense-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. In: *The Rockefeller University Press*.
 73. Hua, Y., Vickers, T. A., Okunola, H. L., Bennett, C. F., & Krainer, A. R. (2008). Antisense masking of an hnRNP A1/A2 intronic splicing silencer corrects SMN2 splicing in transgenic mice. *The American Journal of Human Genetics*, 82(4), 834-848.
 74. Hua, Y., Sahashi, K., Hung, G., Rigo, F., Passini, M. A., Bennett, C. F., & Krainer, A. R. (2010). Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. *Genes & development*, 24(15), 1634-1644.
 75. Hua, Y., Liu, Y. H., Sahashi, K., Rigo, F., Bennett, C. F., & Krainer, A. R. (2015). Motor neuron cell-nonautonomous rescue of spinal muscular atrophy phenotypes in mild and severe transgenic mouse models. *Genes & development*, 29(3), 288-297.

76. Hua, Y., Sahashi, K., Rigo, F., Hung, G., Horev, G., Bennett, C. F., & Krainer, A. R. (2011). Peripheral SMN restoration is essential for long-term rescue of a severe spinal muscular atrophy mouse model. *Nature*, 478(7367), 123-126.
77. Naryshkin, N. A., Weetall, M., Dakka, A., Narasimhan, J., Zhao, X., Feng, Z., Ling, K. K., Karp, G. M., Qi, H., & Woll, M. G. (2014). SMN2 splicing modifiers improve motor function and longevity in mice with spinal muscular atrophy. *science*, 345(6197), 688-693.
78. Poirier, A., Weetall, M., Heinig, K., Bucheli, F., Schoenlein, K., Alsenz, J., Bassett, S., Ullah, M., Senn, C., & Ratni, H. (2018). Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacology research & perspectives*, 6(6), e00447.
79. Ratni, H., Ebeling, M., Baird, J., Bendels, S., Bylund, J., Chen, K. S., Denk, N., Feng, Z., Green, L., & Guerard, M. (2018). Discovery of risdiplam, a selective survival of motor neuron-2 (SMN2) gene splicing modifier for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA). In: ACS Publications.
80. Ratni, H., Karp, G. M., Weetall, M., Naryshkin, N. A., Paushkin, S. V., Chen, K. S., McCarthy, K. D., Qi, H., Turpoff, A., & Woll, M. G. (2016). Specific correction of alternative survival motor neuron 2 splicing by small molecules: discovery of a potential novel medicine to treat spinal muscular atrophy. *Journal of medicinal chemistry*, 59(13), 6086-6100.
81. Hoy, S. M. (2019). Onasemnogene abeparvovec: first global approval. *Drugs*, 79(11), 1255-1262.
82. Malone, D. C., Dean, R., Arjunji, R., Jensen, I., Cyr, P., Miller, B., Maru, B., Sproule, D. M., Feltner, D. E., & Dabbous, O. (2019). Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *Journal of market access & health policy*, 7(1), 1601484.
83. Hamilton, G., & Gillingwater, T. H. (2013). Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends in molecular medicine*, 19(1), 40-50.
84. Hwee, D. T., Kennedy, A. R., Hartman, J. J., Ryans, J., Durham, N., Malik, F. I., & Jasper, J. R. (2015). The small-molecule fast skeletal troponin activator, CK-2127107, improves exercise tolerance in a rat model of heart

- failure. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 353(1), 159-168.
85. Andrews, J. A., Miller, T. M., Vijayakumar, V., Stoltz, R., James, J. K., Meng, L., Wolff, A. A., & Malik, F. I. (2018). CK- 2127107 amplifies skeletal muscle response to nerve activation in humans. *Muscle & nerve*, 57(5), 729-734.
 86. S. Rudniki, unpublished update of clinical trial CY5021 presented at the 22nd International SMA Researcher Meeting, Dallas, Texas, USA, June 14–16, 2018. (June 14–16, 2018).
 87. Verhaart, I. E., Robertson, A., Wilson, I. J., Aartsma-Rus, A., Cameron, S., Jones, C. C., Cook, S. F., & Lochmüller, H. (2017). Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy—a literature review. *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1), 1-15.
 88. Kariyawasam, D., Russell, J. S., Wiley, V., Alexander, I. E., & Farrar, M. A. (2020). The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genetics in Medicine*, 22(3), 557-565.
 89. Boemer, F., Caberg, J.-H., Dideberg, V., Dardenne, D., Bours, V., Hilgsmann, M., Dangouloff, T., & Servais, L. (2019). Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscular Disorders*, 29(5), 343-349.
 90. Vill, K., Kölbel, H., Schwartz, O., Blaschek, A., Olgemöller, B., Harms, E., Burggraf, S., Röschinger, W., Durner, J., & Gläser, D. (2019). One year of newborn screening for SMA—Results of a German pilot project. *Journal of neuromuscular diseases*, 6(4), 503-515.
 91. Shinohara, M., Niba, E. T. E., Wijaya, Y. O. S., Takayama, I., Mitsuishi, C., Kumasaka, S., Kondo, Y., Takatera, A., Hokuto, I., & Morioka, I. (2019). A novel system for spinal muscular atrophy screening in newborns: Japanese pilot study. *International Journal of Neonatal Screening*, 5(4), 41.
 92. Chien, Y.-H., Chiang, S.-C., Weng, W.-C., Lee, N.-C., Lin, C.-J., Hsieh, W.-S., Lee, W.-T., Jong, Y.-J., Ko, T.-M., & Hwu, W.-L. (2017). Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. *The Journal of pediatrics*, 190, 124-129. e121.

93. Kraszewski, J. N., Kay, D. M., Stevens, C. F., Koval, C., Haser, B., Ortiz, V., Albertorio, A., Cohen, L. L., Jain, R., & Andrew, S. P. (2018). Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genetics in Medicine*, 20(6), 608-613.
94. Kay, D. M., Stevens, C. F., Parker, A., Saavedra-Matiz, C. A., Sack, V., Chung, W. K., Chiriboga, C. A., Engelstad, K., Laureta, E., & Farooq, O. (2020). Implementation of population-based newborn screening reveals low incidence of spinal muscular atrophy. *Genetics in Medicine*, 22(8), 1296-1302.
95. Schuurmans, J., Birnie, E., Ranchor, A. V., Abbott, K. M., Fenwick, A., Lucassen, A., Berger, M. Y., Verkerk, M., Van Langen, I. M., & Plantinga, M. (2020). GP-provided couple-based expanded preconception carrier screening in the Dutch general population: who accepts the test-offer and why? *European journal of human genetics*, 28(2), 182-192.
96. Pereira, N., Wood, M., Luong, E., Briggs, A., Galloway, M., Maxwell, R. A., & Lindheim, S. R. (2019). Expanded genetic carrier screening in clinical practice: a current survey of patient impressions and attitudes. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 36, 709-716.
97. Al-Shroby, W. A., Sulimani, S. M., Alhurishi, S. A., Bin Dayel, M. E., Alsanie, N. A., & Alhraiwil, N. J. (2021). Awareness of premarital screening and genetic counseling among Saudis and its association with sociodemographic factors: a national study. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 389-399.
98. Al-Farsi, O. A., Al-Farsi, Y. M., Gupta, I., Ouhtit, A., Al-Farsi, K. S., & Al-Adawi, S. (2014). A study on knowledge, attitude, and practice towards premarital carrier screening among adults attending primary healthcare centers in a region in Oman. *BMC Public Health*, 14, 1-7.
99. Wood, S. L., Brewer, F., Ellison, R., Biggio, J. R., & Edwards, R. K. (2016). Prenatal carrier screening for spinal muscular atrophy. *American Journal of Perinatology*, 33(12), 1211-1217.

100. Al-Shafai, M., Al-Romaihi, A., Al-Hajri, N., Islam, N., & Adawi, K. (2022). Knowledge and perception of and attitude toward a premarital screening program in Qatar: a cross-sectional study. *International journal of environmental research and public health*, 19(7), 4418.

