

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ATAKSİ TELENJEKTAZİLİ HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR
ÖZELLİKLERİ**

DR. NAİL TOPBAŞ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022

T.C.
NECMEŦİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ATAKSİ TELENJEKTAZİLİ HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR
ÖZELLİKLERİ**

DR. NAİL TOPBAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. SEVGİ KELEŞ

KONYA, 2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Sevgi KELEŞ'e,

Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösterip bilgilerini aktaran, yetişmemde emeği olan başta Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Hüseyin ÇAKSEN'e, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İsmail REİSLİ'ye ve klinikteki tüm değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum kıymetli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, yan dal uzmanlarımıza, hemşirelere, sekreterlere ve personellere,

Tezimin tüm aşamalarında emekleri geçen tüm Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı çalışanlarına ve özellikle Hemşire Havva BOZKURT ALAN'a,

Hayatımın ve eğitimimin her anında yanımda olup desteklerini hiç esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan canım annem Hasibe TOPBAŞ'a, babam Mustafa TOPBAŞ'a, ablam Sevil KARAKUŞ'a ve abim Murat KARAKUŞ'a,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nail TOPBAŞ

Mart 2022

ÖZET

ATAKSİ TELENJEKTAZİLİ HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

DR. NAİL TOPBAŞ

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2022

Amaç: Ataksi Telenjektazi; tekrarlayan enfeksiyonlar, artmış malignite insidansı ve fizik muayenede ataksi ile telenjektazi bulgularıyla karakterize kötü prognozlu sendromik kombine immun yetmezliktir. Bu çalışma, kliniğimiz tarafından son 20 yılda takip edilen Ataksi Telenjektazi hastalarının uzun süreli problemlerini, immünolojik parametrelerindeki değişiklikleri ve mortalite nedenlerini belirlemeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Çalışmamızda 2000-2020 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı'nda takip edilen Ataksi Telenjektazi tanılı hastaların klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Bu çalışmada Ataksi Telenjektazi tanılı toplam 40 hasta incelendi. Hastaların ortalama tanı yaşı $6,28 \pm 4,05$ yıl, ortalama takip süreleri ise $5,17 \pm 4,31$ yıl idi. Vakaların %75'inde anne baba arasında akrabalık mevcuttu. Hastaların 16'sında (%40) genetik mutasyon saptanırken, bunların 13'ü (%32,5) homozigot ve 3'ü (%7,5) bileşik heterozigot mutasyondur. En sık başvuru şikayetleri tekrarlayan enfeksiyonlar (%75) ve ataksik yürüyüş (%67,5) idi. Hastaların takiplerinde %97,5'inde ataksi ve telenjektazi bulguları, %72,5'inde büyüme geriliği, %87,5'inde tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar görüldü. Hastaların 17'sinde (%42,5) bronşiektazilerin ve fibrotik değişikliklerin görüldüğü kronik akciğer hastalığı mevcuttu. Hastaların %60'ı İVİG, %77,5'i profilaktik antibiyotik, %17,5'i profilaktik antifungal, %30'u inhaler tedaviler almıştı. Hastaların 6'sında (%15) malignite saptandı. Takipler sırasında hastaların 11'i (%27) öldü. Ortalama ölüm yaşı $14,67 \pm 4,57$ yıl idi. Ölüm nedenleri bronkopulmoner enfeksiyonlar (%71) ve malignite (%29) idi. Başvuruda hastaların tamamında (%100) AFP yüksekliği, %57,5'inde IgA düşüklüğü, %55'inde IgG düşüklüğü ve %40'unda lenfopeni saptandı. Total T, Yardımcı T, B lenfosit ve Recent Thymic Emigrant hücreleri başvuru ve takiplerde düşüktü. Ölen hastaların %87,5'inde takiplerinin son yılında lenfosit sayıları giderek $1000/\text{mm}^3$ düzeyine geriledi.

Sonuç: Ataksi Telenjektazi, kötü prognozlu ve yüksek malignite insidansı olan nadir bir hastalıktır. Tekrarlayan enfeksiyonlar ve immünolojik anormalliklerin varlığında profilaktik antibiyotik ile İVİG kullanımı hastalarda sağ kalım süresini uzatabilir. Lenfopeni hastalar için kötü prognostik faktör gibi görünmektedir. Bu nedenle, özellikle 1000/mm³'ün altındaki lenfopeni AT hastalarında ciddi enfeksiyonlar ve mortalite için uyarı işareti olabilir.

Anahtar kelimeler: Ataksi telenjektazi, çocuk, immun yetmezlik, lenfopeni, hipogamaglobulinemi

ABSTRACT

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF PATIENTS WITH ATAXIA TELENGIECTASIA

DR. NAIL TOPBAŞ

SPECIALTY THESIS, KONYA, 2022

Objective: Ataxia Telangiectasia is a syndromic combined immunodeficiency with poor prognosis, characterized by recurrent infections, increased incidence of malignancy, and findings of ataxia and telangiectasia on physical examination. This study aims to determine long-term problems, changes in immunological parameter and causes of mortality of the patients with Ataxia Telangiectasia following by our clinic in last 20 years.

Method: Clinical and laboratory findings of the patients with Ataxia Telangiectasia who followed at Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty, Department of Pediatric Allergy and Immunology between 2000 and 2020 were retrospectively examined in our study.

Results: A total of 40 patients with Ataxia Telangiectasia were evaluated in this study. The mean age at diagnosis was $6,28 \pm 4,05$ years, while mean follow-up time was $5,17 \pm 4,31$ years. There was consanguinity between the parents in 75% of the cases. Genetic mutations found in 16 (40%) of the patients while 13 (32,5%) of them was homozygous and 3 (7,5%) compound heterozygous. Recurrent infections (75%) and ataxic gait (67,5%) were the most common complaints at admission. Ataxia and telangiectasia were observed in 97,5% of the patients, growth retardation in 72,5% and recurrent sinopulmonary infections in 87,5% of the patients at the follow up. Chronic lung disease including bronchiectasis and fibrotic changes was present in 17 (42,5%) of the patients. 60% of the patients received IVIG, 77,5% prophylactic antibiotics, 17,5% prophylactic antifungal and 30% inhalation therapies. Malignancy was detected in 6 (15%) of the patients. 11 (27%) of the patients died during the follow-up. Mean age at death was $14,67 \pm 4,57$ years. Causes of death were bronchopulmonary infections (71%) and malignancy (29%). At admission, high AFP was found in all (100%) patients, low IgA in 57,5%, low IgG in 55% and lymphopenia in 40%. Total T, Helper T, B lymphocyte, and Recent Thymic Emigrant cells ratio were all low at the admission and follow-up. Lymphocyte counts gradually declined to level of 1000/mm³ at last year of their follow up in 87.5% of the deceased patients.

Conclusion: Ataxia Telangiectasia is a rare disease with a poor prognosis and a high incidence of malignancy. Usage of prophylactic antibiotics and IVIG at the presence of recurrent infections and immunological abnormalities may increase survival time in the patients. Lymphopenia looks like as poor prognostic factor for the patients. Hereby, lymphopenia especially lower than 1000/mm³ may warning sign for severe infections and mortality in AT patients.

Keywords: Ataxia telangiectasia, child, immunodeficiency, lymphopenia, hypogammaglobulinemia

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar.....	x
ŞEKİLLER.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	14
2. GENEL BİLGİLER.....	16
2.1 Giriş	16
2.2 Tarihçe	16
2.3 Etiyoloji ve Epidemiyoloji.....	17
2.4 Genetik ve Patogenez	17
2.5 Klinik Bulgular.....	18
2.6 Laboratuvar Bulguları.....	28
2.7 Radyolojik Bulgular	28
2.8 Tanı.....	29
2.9 Ayırıcı Tanı.....	31
2.10 Prognoz.....	32
2.11 Tedavi	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1 Çalışma Şekli	34
3.2 İstatistiksel Analiz	34
3.3 Etik Kurul.....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1 Genel Özellikler	36

4.2	Laboratuvar Bulguları.....	41
5.	TARTIŞMA	52
6.	SONUÇLAR	61
7.	KAYNAKLAR.....	63

TABLÖLAR

Tablo 2.1 Ataksi Telenjektazi için tanı kriterleri	30
Tablo 2.2 ESID'in 2014 yılında yayınladığı güncel Ataksi-telenjektazi tanı kriterleri	30
Tablo 4.1 Vakaların cinsiyet, akrabalık ve sağlık durumuna ait veriler	36
Tablo 4.2 Vakaların tanı yaşı ve takip süresine ait veriler	36
Tablo 4.3 Vakaların başvuru şikâyetlerine göre dağılımı.....	37
Tablo 4.4 Vakaların genetik mutasyonları	37
Tablo 4.5 Vakaların geçirdikleri enfeksiyon türleri	38
Tablo 4.6 Vakalarda saptanan klinik ve radyolojik bulgular	39
Tablo 4.7 Vakaların aldığı tedaviler	40
Tablo 4.8 Profilaktik tedavide kullanılan ilaçlar	41
Tablo 4.9 Vakaların başvuruda bakılan Hemogram, AFP ve İmmunoglobulin değerleri ..	42
Tablo 4.10 Başvurudaki İmmunoglobulin değerlerinin yaşa göre düzeyleri	42
Tablo 4.11 Başvurudaki İmmunoglobulin G Alt Grup değerlerinin yaşa göre düzeyleri ...	43
Tablo 4.12 Vakaların tanı döneminde PLAG ve eş zamanlı Hemogram değerleri	44
Tablo 4.13 Vakaların tanı döneminde yüzde ve mutlak PLAG düzeyleri	44
Tablo 4.14 Vakaların 6 yaşındaki PLAG ve eş zamanlı Hemogram değerleri.....	45
Tablo 4.15 Vakaların 6 yaşındaki yüzde ve mutlak PLAG düzeyleri.....	46
Tablo 4.16 Vakaların 10 yaşındaki PLAG ve eş zamanlı Hemogram değerleri.....	47
Tablo 4.17 Vakaların 10 yaşındaki yüzde ve mutlak PLAG düzeyleri.....	47

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Tekerlekli sandalyeye bağımlı 11 yaşında AT tanılı hasta. El ve ayak parmaklarının distonik duruşu	20
Şekil 2.2 AT tanılı çocuğun karakteristik üzgün, donuk, hipotonik yüz görünümü	21
Şekil 2.3 AT tanılı bir hastanın bulber konjonktiva üzerindeki telenjektazi	22
Şekil 2.4 AT tanılı bir hastada progerik cilt değişiklikleri, belirgin oküler ve fasiyal telenjektaziler, kutanöz hiperpigmentasyon ve atrofi	22
Şekil 2.5 Nöromusküler eksikliğin bir parçası olarak kas atrofisi ve ayak düşüşü	27
Şekil 2.6 Sagittal kesitte beynin MR taraması, 14 yaşında bir erkek çocukta yaygın serebellar madde kaybı.....	29
Şekil 4.1 Vakaların tanı anındaki yaşı, 6 yaş, 10 yaş, 18 yaş ve >18 yaşlardaki WBC, ALS ve ANS değerleri	48
Şekil 4.2 Vakaların tanı anındaki yaşı, 6 yaş, 10 yaş, 18 yaş ve >18 yaşlardaki PLAG yüzde değerleri.....	49
Şekil 4.3 Vakaların tanı anındaki yaşı, 6 yaş, 10 yaş, 18 yaş ve >18 yaşlardaki PLAG mutlak değerleri	50
Şekil 4.4 Vakaların takiplerinde ortalama ALS değerinin zamanla seyri.....	51
Şekil 4.5 Ölen vakaların her birinin takiplerinde ortalama ALS değerinin zamanla seyri ..	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFP	: Alfa-Fetoprotein
ALS	: Mutlak lenfosit sayısı
ANS	: Mutlak nötrofil sayısı
AOA1	: Ataksi-Oküler Apraksi Tip 1
AOA2	: Ataksi-Oküler Apraksi Tip 2
AT	: Ataksi Telenjiektazi
ATLD veya ATLD1	: Ataksi-Telenjiektazi Benzeri Bozukluk 1
ATLD2	: Ataksi-Telenjiektazi Benzeri Bozukluk 2
ATM	: Ataxia Telangiectasia Mutated geni
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EOS	: Eozinofil
ESID	: Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğu
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
HB	: Hemoglobin
Ig	: İmmünoglobulin
IL	: İnterlökin
IQ	: Intelligence Quotient (Zekâ Katsayısı veya Zekâ Seviyesi)
ITP	: İmmün Trombositopenik Purpura
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
İVİG	: İntrevenöz İmmünoglobulin
Maks	: Maksimum

Min	: Minimum
MMR	: Mental Motor Retardasyon
MR	: Manyetik Rezonans
NK	: Natural Killer (Dođal Öldürücü) Hücre
PAGID	: Amerikan İmmün Yetmezlik Grubu
PLAG	: Periferik Kan Lenfosit Alt Grupları
PLT	: Platelet (Trombosit)
RNA	: Ribonükleik Asit
RTE	: Recent Thymic Emigrant
SS	: Standart Sapma
TMP-SMX	: Trimetoprim-Sulfametoksazol
UV	: Ultraviyole
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
V(D)J Rekombinasyonu	: Somatik Rekombinasyon
WBC	: Beyaz kan hücresi (Lökosit)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ataksi-telanjiektazi (AT) erken başlangıçlı ve ilerleyici serebellar ataksi, okülokutanöz telanjiektaziler, immün yetmezlik, rekürren sinopulmoner enfeksiyonlar, iyonizan radyasyona duyarlılık ve artmış kanser riski ile kendini gösteren otozomal resesif geçişli nörodejeneratif bir hastalıktır. (Riboldi ve ark 2020, Shcherbina ve Porras 2020)

Hastalığın görülme sıklığı 1:40.000 ile 1:100.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. (Rothblum-Oviatt ve ark 2016) Hastalığa 11. kromozomun uzun kolunun 11q22-q23 bölgesinde yerleşmiş olan ATM (AT Mutated) genindeki mutasyonlar neden olur. ATM geni protein kinaz ailesinin bir üyesi olan ATM serin/treonin kinazı kodlar. ATM proteini DNA hasarının saptanmasında ve tamirinde rol oynayarak hücre döngüsünün ilerlemesinde önemli bir rol alır. ATM geninde görülen mutasyon sonucunda hasar görmüş DNA'ların tamiri veya apoptozisi doğru bir şekilde gerçekleşmez ve nörodejeneratif bulgular ile malignite gelişimine sebep olur. (Vit ve ark 2000, Roos ve ark 2006, Biton ve ark 2008)

Hastalığın en erken klinik bulgusu ataksidir. Hastalar çoğunlukla yaşamın ilk yılında sağlıklı görünürler ve normal yaşta yürümeye başlarlar. Genellikle yürümeye başladıktan 2-3 yıl sonra farkedilen dengesiz yürüme şikâyeti ile tanı alırlar. AT hastaları genellikle 10-15 yaşlarında tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyarlar. (Perlman ve ark 2012) Telanjiektaziler gözlerin sklerasında küçük genişlemiş kan damarları şeklinde kendini gösterir ve cildin güneşe maruz kalan bölgelerinde özellikle yüz ile kulaklarda görülür. (Cabana ve ark 1998) AT tanılı hastalarda hem hücresel hem de humoral bağışıklığı etkileyebilen değişik düzeylerde immün yetmezlik görülür. İmmün sistem yetmezliği sıklıkla kendisini tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar şeklinde gösterir. (Nowak-Wegrzyn ve ark 2004, Bott ve ark 2007) Bunun sonucunda hastalarda kronik akciğer hastalığı sık görülür. (Shcherbina ve Porras 2020) Ayrıca hastaların kanser riski genel popülasyondakinden 100 kat daha fazladır. (Suarez ve ark 2015)

Hastalığın tanısı genellikle karakteristik klinik özelliklerin saptanması ve spesifik laboratuvar bulguların varlığında akla gelir. Serum AFP yüksekliği hastalık için tanı kriterlerinden biridir. Hastalarda lenfopeni sık görülür. Ayrıca serum IgA, IgG ve IgG2 düşüklükleri görülebilmektedir.

Hastalığın bilinen spesifik bir tedavisi olmadığı için koruyucu tedaviler uygulanır. Progresif nörodejenerasyon, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve malignite sıklığı nedeniyle hastalığın prognozu kötüdür.

Çalışmamızın amacı kliniğimizde takibi yapılan AT'li hastaların dosyalarını geriye doğru inceleyerek başvuru şikayetleri ile klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirmek, takiplerinde uzun dönemde gelişen problemler ile immünolojik parametrelerdeki değişiklikleri saptamak, hastalarımızda tanımlanan genetik mutasyonları göstermek ve hastalarda uygulanan tedaviler ile mortalite nedenlerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Giriş

Louis-Bar Sendromu olarak da adlandırılan Ataksi Telenjiektazi (AT), otozomal resesif kalıtılan nörodejeneratif bir hastalıktır. Erken başlangıçlı ataksin nadir görülen bir genetik formudur. Hastalık "ataxia telangiectasia mutated" (ATM) genindeki mutasyon sonucu oluşur. Klinik tablonun karakteristik özellikleri; erken başlangıçlı ilerleyici serebellar ataksi ile birlikte serebellar atrofi, okülokutanöz telenjiektaziler, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, iyonizan radyasyona artmış duyarlılık, artmış malignite insidansı (özellikle lenfoid malignite), metabolik bozukluklar, serumda yüksek seviyelerde alfa-fetoprotein düzeyi, lenfopeni ve immunoglobulin eksikliklerinin ön planda olduğu immun yetmezlikle karakterizedir. (Riboldi ve ark 2020)

AT hastalarında büyüme geriliği, zayıf pubertal gelişim, insüline dirençli diyabet, gonadal atrofi, osteoporoz, ilerleyici kronik akciğer hastalığı, kutanöz anormallikler ve kardiyovasküler hastalıklar gibi diğer anormallikler de bildirilmiştir. (Su ve Swift 2000, Bott ve ark 2007, Nissenkorn ve ark 2016)

Ataksi Telenjiektazi'nin "Klasik formu" infant dönemde başlar ve ilerleyici özellik gösterir. Hastaların çoğu, ikinci dekadın başlarında tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir ve 30 yaşından sonra kaybedilir. Bu hastalıkta varyant formlar da bildirilmiştir. "Varyant Ataksi Telenjiektazi" olarak tanımlanan bu hastalarda semptomlar daha geç başlangıçlıdır. Klasik forma göre daha yavaş ve hafif klinikler ile seyredir. (McConville ve ark 1996, Verhagen ve ark 2009, Claes ve ark 2013)

AT hastalarının prognozu kötüdür ve hayatta kalma süreleri yaklaşık 25 yıldır. Bu hastalarda en sık rastlanan iki ölüm nedeni kronik akciğer hastalıkları ve malignitedir. (Su ve Swift 2000, Crawford ve ark 2006)

2.2 Tarihçe

Ataksi Telenjiektazi hastalarının ilk tanımlanması, progresif koreoatetoz ile birlikte oküler telenjiektazisi olan üç kardeşte 1926 yılında Fransız dahiliyeci Ladislav Syllaba ve nörolog Kamil Henner tarafından yapılmıştır. Bunu takiben 1941'de Denise Louis-Bar, ilerleyici serebellar ataksi, zekâ geriliği ve bilateral okülokutanöz telenjiektazisi olan 9 yaşında bir erkek çocuğu bildirerek bu hastalarda mental retardasyon da görülebileceğini rapor etmiştir. 1958'de Elena Boder ve Robert P.Sedgewick akraba olmayan 5 aileden 8

vaka bildirerek hastalığın kalıtsal yapısı ile sinopulmoner enfeksiyonlara yatkınlığını tanımladılar. Karakteristik okülokütanöz telenjektazilerin görülmediği diğer erken başlangıçlı trunkal ataksi formlarından ayırt etmek için ataksi telenjektazi terimini tanıttılar. (Perlman ve ark 2012)

2.3 Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Ataksi Telenjektazi, kromozom 11q22-23'te bulunan ATM geninin mutasyonlarından kaynaklanır. (Savitsky ve ark 1995)

Ataksi Telenjektazi, dünyanın tüm bölgelerinde görülebilmektedir. AT'de tüm ırklar ve etnik kökenler eşit oranda etkilenir. Ancak bu hastalığın sıklığı akraba evliliğinin sık görüldüğü popülasyonlarda genel popülasyona göre önemli ölçüde daha yüksektir. (Hadizadeh ve ark 2017)

Ataksi Telenjektazi tipik olarak erken çocukluk döneminde başlar ve görülme sıklığı 1:40.000 ile 1:100.000 arasındadır. (Swift 1985) Bazı popülasyonlarda ise hastalık 1: 300.000 kadar nadirdir. Heterozigot taşıyıcılığın sıklığı ise yaklaşık 1/100'dür. (Gilad ve ark 1996)

Ataksi Telenjektazi, çocuklarda görülen otozomal resesif kalıtılan ataksiler içinde Friedreich ataksisinden sonra en yaygın görülen ikinci ataksidir. Ancak ataksiler semptomların başlangıç yaşı yönünden değerlendirildiğinde ilk on yılda semptomların başladığı en yaygın ataksi tipidir. (Riboldi ve ark 2020)

2.4 Genetik ve Patogenez

Ataksi Telenjektazi, aynı isimli bir proteini kodlayan "Ataxia Telangiectasia, Mutated" (*ATM*) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. *ATM* geni 160 kb uzunluğunda olup 11. kromozomun uzun kolunun 11q22-q23 bölgesinde yerleşmiştir ve protein kinaz ailesinin bir üyesi olan ATM serin/treonin kinazı kodlar ve kısaca ATM olarak isimlendirilir. (Gatti ve ark 1988)

ATM proteinin görevi, DNA çift sarmal kırılmalarına, oksidatif strese ve diğer genotoksik strese yanıt olarak hücrel sinyal yollarının koordinasyonudur. Hasarlı DNA tamiri ve apoptoziste önemli bir görevi vardır. (Rothblum-Oviatt ve ark 2016)

ATM proteini, DNA hasarının saptanmasında ve hücre döngüsü ilerlemesinde önemli bir rol oynar. (Ambrose ve Gatti 2013) Hücre DNA replikasyonu için hazırlıkta

DNA sentezi başladığında G1 ve S fazı arasındaki geçişte görev alır. Aynı zamanda, hücrenin bölünmeye başladığı, G2 fazından M'ye geçişte de işlev görür. Bu nedenle ATM kinazın, DNA hasarı varlığında hücre döngüsünün ilerlemesini durduracak bir gözetim mekanizmasına dahil olduğu görülmektedir. Bu durdurma mekanizması, hasarlı genetik bilgiyi yavru hücrelere aktarmak yerine hücrenin hasarı onarmasına izin verir.

DNA hasarı varlığında ATM kinaz, tümör baskılayıcı protein p53'ü fosforile eder. Fosforile p53, hücre döngüsünün durmasına veya apoptoza neden olan genlerin transkripsiyonel aktivasyonunu sağlar. ATM kinazın yokluğunda, p53 fosforile olmaz ve hücre döngüsünün bir sonraki aşamasına geçmesini engelleyemez. (Khanna ve ark 1998)

AT'nin klasik formu ATM proteinin ve dolayısıyla ATM protein kinaz aktivitesinin tamamen kaybına yol açan mutasyonlar sonucunda oluşurken, varyant formlar mutant protein sentezi ve azalmış ATM protein kinaz aktivitesiyle sonuçlanan ya da az miktarda ATM protein sentezine izin veren mutasyonlar sonucunda oluşur. (Taylor ve Byrd 2005, Staples ve ark 2008)

ATM geninde mutasyonlar sonucu hem santral hem de periferik sinir sistemi etkilenir. Santral sinir sistemi anormallikleri daha ciddidir ve başlıca Purkinje hücrelerinin kaybıyla birlikte serebellar atrofi görülür. (Paula-Barbosa ve ark 1983) Periferik sinirlerin histolojik incelemesinde, Schwann hücrelerinde hatalı biçimlendirilmiş çekirdekler saptanır.

ATM genindeki mutasyonlar sonucu lenfoid doku da etkilenir. T hücrelerinin olgunlaştıkları yer olan timus genellikle hipoplaziktir, daha az lenfosit içerir. Bu durum hastalardaki immun yetmezliğine neden olmaktadır. (Peterson ve ark 1966)

AT'li vakaların otopsilerinde karakteristik olarak serebellar korteks dejenerasyonu bildirilmiştir. Hastalık ilerledikçe beynin diğer bölümlerinde özellikle omuriliğin beyin sapı, arka ve ön boynuzlarında kademeli dejenerasyon meydana gelir. (Verhagen ve ark 2012)

2.5 Klinik Bulgular

Başlangıçta bebekler normal görünürler ve ortalama 1 yaşında yürümeye başlarlar. Bununla birlikte 2-3 yıl sonra ataksi ortaya çıkar. Çocuklar genellikle 10-15 yaşlarında tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyarlar. Okülökütanöz telanjiektaziler (küçük genişlemiş

kan damarları), genellikle gözlerde ve cildin güneşe maruz kalan bölgelerinde, nörolojik semptomların başlamasından birkaç yıl sonra ortaya çıkar. Okülomotor apraksi (bir nesneyi takip edememe) ve dizartri (yavaş, koordinasyonsuz konuşma) erken ortaya çıkar. Ancak çok küçük çocuklarda değerlendirilmesi zor olabilir. Çoğu hastada immün yetmezlik sonucu sık sinopulmoner enfeksiyonlar görülür. AT hastalarının yaklaşık üçte birinde kanser görülür. Bunlar sıklıkla lenfoid kanserler olup yaşamın herhangi bir döneminde görülebilir. Kanserlerden veya enfeksiyonlardan ölmeyen hastalar bazen kırklı yaşlarına ve hatta ellili yaşlarına kadar hayatta kalır. (Perlman ve ark 2012)

Toplumda görülme sıklığı %1 olan Heterozigot ATM mutasyonlu taşıyıcı bireylerde ise klasik AT klinik bulguları görülmemektedir. Ancak taşıyıcılarda da erken yaşlarda kanser veya koroner arter hastalığı görülebilmektedir. Taşıyıcıların radyosensitiviteleri normal bireyler ile AT hastaları arasında bir değerdedir. (Taylor ve ark 1975) AT tanılı hastaların ailelerinde yapılan bir çalışmada taşıyıcıların 7-8 yıl daha erken öldüğü görülmüştür. (Swift M ve ark 1976, Swift M ve ark 1991)

2.5.1 Nörolojik Bulgular

AT'nin en erken klinik bulgusu progresif serebellar ataksidir. (Crawford 1998, Perlman ve ark 2012) Pek çok AT'li çocuk yaşamın ilk yılında sağlıklı görünür ve normal yaşta yürümeye başlar, ancak normal yürüyüş akışkanlığını geliştirmeleri yavaştır. Bazı AT'li çocuklarda ise ataksi bebeklik döneminde görülür ve yürüme gecikir. Bu şekilde erken belirtilerin başladığı çocuklar sallanmadan hareketsiz durmakta güçlük çekerler. AT'li bireyler alışılmadık derecede dar bir tabanda yürürler ve küçük çocuklar genellikle hızlı yürümeyi veya koşmayı tercih eder.

Kaba motor fonksiyonlar etkilenmiş olmakla beraber okul çağına kadar nispeten stabil kalır ve bu durum AT yerine serebral palsi (beyin felci) olarak yanlış tanı koyulmasına neden olabilir. (Cabana ve ark 1998) Daha sonra kaba ve ince motor beceriler bozulur ve bu da serebral palsi tanısının yeniden değerlendirilmesine yol açar. Bu dönemde çocuklarda dizartri ve hareket bozuklukları gelişir. Yaşamın ikinci on yılında, çoğu hasta tek başına yürüyemediği için tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyar.

Okul öncesi çocuklarda göz hareketleri genellikle normaldir, ancak daha sonra hastalarda gözün hem istemli hem de istemsiz sakkadik hareketlerinde anormallikler meydana gelir. Hastalar hareket eden bir hedefi baş ve gözleri ile koordineli bir şekilde

takip etmekte güçlük çekerler. (Baloh ve ark 1978, Lewis ve ark 1999) Bu durum gözdeki en belirgin erken bulgu olan okülomotor apraksidir.



Şekil 2.1 Tekerlekli sandalyeye bağımlı 11 yaşında AT tanılı hasta. El ve ayak parmaklarının distonik duruşu. (Boder ve Sedgewick 1969)

Görsel performans değişen nistagmus ve bozulmuş bakış fiksasyonu nedeniyle giderek kötüleşir. Kazanılmış şaşılık da yaygındır. Yaşamlarının ilk on yılının sonunda, AT'li çocukların çoğu tek tek kelimeleri ve kısa cümleleri kolayca okuyabilirken, daha uzun bölümleri okumakta zorlanırlar.

AT'li çocukların çoğu, artikülasyon sorunları nedeniyle asla normal konuşmaya ulaşamazlar ve konuşma beş ile sekiz yaşından sonra daha da kötüleşir. Konuşmanın başlamasında karakteristik bir gecikme vardır. Konuşma tipik olarak yavaştır ve tek kelimelere veya hecelere uygun olmayan vurgu yapılıdır. (Lefton-Greif ve ark 2000)

Hastalarda çiğneme ve yutma ile ilgili progresif zorluk zamanla gelişir. 10 yaşın üzerindeki bireylerde aspirasyon yaygındır. (Lefton-Greif ve ark 2000)

AT'nin seyrinin başlarında hafiften orta dereceye kadar bilişsel bozukluk sıklıkla görülürken ilerleyen dönemlerde bilişsel bozukluk daha yaygın ve şiddetli hale gelebilir.

(Vinck ve ark 2011, Hoche ve ark 2014) Hastalarda öğrenme güçlükleri yaygındır. Yavaş motor ve sözlü tepkiler bireylerin “zamanlı” IQ testlerini tamamlamasını zorlaştırır.

Belirgin serebellar patolojiye rağmen, AT'nin motor bozuklukları ekstrapiramidal karakterdedir. Bunlar distoni, miyoklonus, titreme, kore, gecikmiş reaksiyon süresi, fasiyal hipomimi ve istirahatte distal gelişigüzel hareketleri içerir. (Woods ve Taylor 1992, Méneret ve ark 2014) Periferik aksonal nöropati yaygındır. Ön boynuz dejenerasyonuna bağlı alt motor nöron güçsüzlüğü gelişebilir. (Kwast ve Ignatowicz 1990, Larnaout ve ark 1998)



Şekil 2.2 AT tanılı çocuğun karakteristik üzgün, donuk, hipotonik yüz görünümü. (Boder ve Sedgewick 1969)

2.5.2 Cilt Bulguları

Telenjiektazi olarak adlandırılan dilate yüzeyel kan damarları hemen hemen tüm vakalarda görülür. Esas olarak bulber konjunktivalarda ve cildin açıkta kalan bölgelerinde, tipik olarak kulak kepçesi, burun, yüz ve boyunda görülür. (Greenberger ve ark 2013) Telenjiektazilerin başlangıcı genellikle ataksiyi takip eden birkaç yıl içindedir ve 3 ile 6 yaşları arasında görülür. (Perlman ve ark 2012)

Telenjiektazinin olmaması AT tanısını dışlamaz. Potansiyel olarak kozmetik bir problem olmasına rağmen, oküler telenjiektazi bazen kronik konjunktivit veya alerji olarak yanlış teşhis edilmelerine rağmen kanama veya kaşıntı yapmaz. Diğer görünür kan damarlarından farklı olarak zamanla, hava koşullarıyla veya duygularla değişmemesi ve sürekli olmalarıdır. (Rothblum-Oviatt ve ark 2016)

AT’de telenjiektazi görmeyi etkilemez ve görme keskinliği normaldir. (Farr ve ark 2002) Bununla birlikte göz hareketinin kontrolü ve görsel sabitleme, noktadan noktaya hızlı ve doğru göz hareketleri gerektiren işlevler sıklıkla bozular.



Şekil 2.3 AT tanılı bir hastanın bulber konjonktiva üzerindeki telenjiektazi. (Boder ve Sedgewick 1969)



Şekil 2.4 AT tanılı bir hastada progerik cilt değişiklikleri, belirgin oküler ve fasiyal telenjiektaziler, kutanöz hiperpigmentasyon ve atrofi (Susan L Perlman)

AT’li çocuklarda sıklıkla café-au-lait makülleri vardır. (Greenberger ve ark 2013) AT ile ortaya çıkan ek deri lezyonları arasında hipopigmente maküller, melanositik nevüsler ve yüzde görülen papüloskuamöz döküntüler sayılabilir.

Saç ve derideki progerik değişiklikler AT’nin temel bir özelliğidir. Dikkatlice aranırsa küçük çocuklarda bile bazı gri saçlar bulunur. Saçın yaygın grileşmesi genellikle ergenlik döneminde farkedilir, ancak daha sonra ilerleme eğiliminde değildir. Yüz derisi, elastik olmayan suçıçeği skarlarına veya hafif jeneralize sklerodermanın atrofik aşamasına

benzeyen bir görünümdeydir. Yüzün zayıflaması, saçların ağarması ve kambur duruş, daha büyük çocuklara erken yaşlanma görünümü verir. Ancak bu, progeria hastalarında görülen kadar aşırı değildir. (Perlman ve ark 2012) AT'li kişilerde vitiligo prevalansı artabilir ve tedaviye inatçı olabilen siğiller görülebilir.

2.5.3 Solunum Bulguları

İlerleyici akciğer hastalığı, AT hastalarında morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. (Nowak-Wegrzyn ve ark 2004) AT ile ilişkili başlıca üç tip pulmoner tutulum vardır. (McGrath-Morrow ve ark 2010)

- Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ve bronşiektazi
- İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) / pulmoner fibrozis ile giden restriktif akciğer hastalığı
- Nöromusküler anormalliklere bağlı solunum kası zayıflığı, disfaji ve aspirasyon sonucu pulmoner tutulum

Ataksi Telenjektazili hastalarda immun sistem bozukluğu ve yutma disfonksiyonuna bağlı oluşan aspirasyonlar nedeniyle tekrarlayan akciğer enfeksiyonları görülmektedir. Bu hastaların %25'inden fazlasında kronik akciğer hastalığı gelişir. (Crawford ve ark 2006) Kronik akciğer hastalığı vakalarda kronik öksürük, nefes darlığı, hırıltı ve oksijen bağımlılığına neden olarak hastaların yaşam kalitesi ile mortalitesinde önemli bir etkiye sahiptir. (Shcherbina ve Porras 2020) Akciğerde fibrotik değişiklikler, bronşiektaziler ve interstisyel akciğer hastalığı gelişebilir. Her zaman önlenemese de bu durumlardan bazıları erken tedavi ile önlenabilir. (Bhatt ve ark 2015) Yetersiz öksürük nedeniyle zayıf mukosilyer klirens ve bozulmuş bulber fonksiyonundan kaynaklanan kronik aspirasyonlar, hastalardaki kronik solunum semptomlarının şiddetini artırabilir.

Enfeksiyon olmasa bile, AT hastalarında interstisyel akciğer hastalığı (İAH) gelişebilir ve öksürük, dispne, ateş, takipne, raller, hipoksemi gibi semptomların altta yatan nedeni İAH olabilir. (Schroeder ve ark 2005, McGrath-Morrow ve ark 2010) Nöromusküler zayıflığa bağlı birçok çocuk yutma koordinasyonunda zorluk çeker ve yiyecekleri, sıvıları ve oral sekresyonları aspire edebilir. (Lefton-Greif ve ark 2000, Crawford ve ark 2000) Bu durum tidal hacimlerin azalmasına ve etkisiz öksürüğe neden olabilir. Disfaji genellikle hayatın ikinci on yılında ortaya çıkar. (McGrath-Morrow ve ark 2008)

Restriktif akciğer hastalığı AT'de yaygındır ve normalden daha düşük zorlu vital kapasite (FVC) ile karakterizedir. (McGrath-Morrow ve ark 2008, McGrath-Morrow ve ark 2014) AT'de restriktif akciğer hastalığının nedenleri arasında solunum kası güçsüzlüğü, solunumla ilgili kasların koordinasyonunun bozulması ve interstisyel akciğer hastalığı yer alır. (Schroeder ve ark 2005) Kısaltılmış telomerler ve iyonlaştırıcı radyasyona duyarlılık da AT'nin özelliğidir ve maligniteleri tedavi ederken kullanılan kemoterapotik ilaçlar da yan etki olarak pulmoner fibroz gibi komplikasyonların riskini artırabilir. (Chen ve ark 2002, Stanley ve ark 2015)

Azalmış öksürük refleksi ve çiğneme-yutma disfonksiyonu ile solunum koordinasyonunun bozukluğu nazofaringeal sekresyonların aspirasyonuna neden olmaktadır. Böylece tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu ve bronşiektazi görülmektedir. Burada görüldüğü gibi nörolojik faktörlerin de katkısı vardır. (Lefton-Greif ve ark 2000, McGrath-Morrow ve ark 2010)

Yapılan iki çalışmada, pro-inflamatuar sitokinlerden IL6 ve IL8'in yüksek olduğu AT'li hastalarda FVC yüzdesinin daha düşük olduğu bulunarak, bu iki değer arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir. Bu durum hastalıkta inflamasyon ve akciğer kapasite azalması arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. (McGrath-Morrow ve ark 2010, McGrath-Morrow ve ark 2016)

2.5.4 İmmun Sistem Bulguları

Ataksi Telenjiyektazi tanılı hastalarda immün sistemde çeşitli bozukluklar görülebilir. ATM geni T ve B lenfositlerin farklılaşmasında özellikle V(D)J rekombinasyonunda ve izotip dönüşümü sırasında oluşan DNA çift zincir kırıklarının onarımında önemli role sahiptir. (Lumsden ve ark 2004, Bredemeyer ve ark 2006)

Hastalardaki immün sistem bozuklukları nörolojik sistem bozukluklarının aksine nadiren ilerleyici olduğu rapor edilmiştir. (Nowak-Wegrzyn ve ark 2004) Hastaların yaklaşık yüzde 70'inde lenfopeni vardır. Bu hastalarda hem hücresel hem de humoral bağışıklığı etkileyebilen değişik düzeylerde immün yetmezlik görülür. İmmün yetmezliğin şiddeti hastadan hastaya önemli ölçüde değişir. Ancak sıklıkla tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar şeklinde kendini gösterir. (Nowak-Wegrzyn ve ark 2004, Bott ve ark 2007)

Hastaların yaklaşık üçte ikisinde immün sistem anormallikleri vardır. En yaygın anormallikler; bir veya daha fazla immünoglobulin sınıfının (IgG, IgA veya IgG alt

sınıflarının) düşüklükleri, aşılara veya enfeksiyonlara yanıt olarak antikor üretmemeye ve özellikle T hücre lenfopenisidir. (Nowak-Wegrzyn ve ark 2004, Driessen ve ark 2013) Serumda IgA'nın yokluğu (selektif IgA eksikliği) veya azalmış seviyeleri ile IgG'nin normal veya azalmış seviyeleri dikkat çeker. Buna karşın serum IgM düzeyi artmış veya normaldir. AT'li hastaların %70'inde IgA eksikliği, %60'ında IgM yüksekliği bildirilmiştir. IgG2 ve IgG4 alt grup eksikliği de hastalarda sık görülmektedir. Özellikle immunoglobulin sınıf çevrimi ile üretilebilen IgA ve/veya IgG2 de düşüklük belirgindir ve en sık rapor edilmiş immünolojik bozukluklardır. (Waldmann ve ark 1983, Reina-San-Martin ve ark 2004)

AT'li kişilerin düşük oranda da olsa, IgG ve/veya IgA eksikliği ile birlikte yüksek IgM seviyelerine rastlanabilir. Bu sebeple başlangıçta hastalar hiper-IgM sendromu ile karıştırılabilir. (Noordzij ve ark 2009)

Kemik iliğinden ayrılan yeni B hücrelerinin ve timustan ayrılan yeni T hücrelerinin sayısında azalma vardır. (Kraus ve ark 2014) Ayrıca naif B ve T hücrelerinin oranlarında azalma ve antijen reseptör repertuarında azalma bildirilmiştir (Driessen ve ark 2013)

Bu immünolojik bozukluklar sonucundan hastalarda tekrarlayan bakteriyel alt solunum yolu enfeksiyonları oldukça sık görülür ve bu sıklık yaş ile beraber artar. (McGrath-Morrow ve ark 2010)

AT'li kişilerde otoimmün veya kronik inflamatuvar hastalıklar gelişme riski artmıştır. Bu risk, muhtemelen immün sistemdeki bozukluğun ikincil bir etkisidir. AT'deki bu tür bozuklukların en yaygın örnekleri arasında immün trombositopeni (ITP), çeşitli artrit formları ve vitiligo bulunur.

2.5.5 Kansere Yatkınlık

AT'li hastaların kanser riski genel popülasyondakinden 100 kat daha fazladır. (Suarez ve ark 2015) 10 yaşından sonra AT hastalarında kanser insidansı yılda yüzde 1'dir ve genel olarak hastaların yüzde 10 ile 25'inde malignite gelişme riski vardır. (Morrell ve ark 1986, Suarez ve ark 2015) Bu malignitelerin yüzde 85'i lenfomalar ve akut lösemilerdir, ancak diğer kanserlere (örneğin meme kanseri) yatkınlık da olabilir. Lösemi ve lenfomalar için sırasıyla 70 ile 250 kat fazlalık rapor edilmiştir. Lenfoid malignitedeki artış hem B hem de T hücreli tümörleri içerir. Daha küçük çocuklarda T hücre kökenli akut

lenfositik lösemi (T-ALL) görülmesi muhtemel iken lenfomalar genellikle B hücre kökenlidir. (Taylor ve ark 1996, Gatti ve Perlman 1999, Perlman ve ark 2012)

Lenfomalar ve lösemiler en sık 20 yaşın altındaki klasik AT'li kişilerde görülür. Bununla birlikte, yetişkinlerde hem lenfoid tümörler hem de meme, karaciğer, mide ve yemek borusu karsinomları dahil olmak üzere çeşitli solid tümörler saptanabilir. (Reiman ve ark 2011, Rothblum-Oviatt ve ark 2016)

ATM geninin tek zincirinde mutasyonu olan taşıyıcılar genellikle sağlıklıdır. Kadın taşıyıcıların, genel popülasyona kıyasla meme kanseri gelişimi için yaklaşık 2,3 kat daha yüksek riske sahip olduğu kabul edilmektedir. (Renwick ve ark 2006, Economopoulou ve ark 2015)

ATM genindeki mutasyonlar her ne kadar iyonizan ışınlarla karşı (örneğin ultraviyole [UV] ışığı) duyarlılığa sebep olsa da AT'li bireylerde cilt kanseri görülme sıklığı artmaz ve normal düzeyde güneşe maruz kalma ile baş edebilirler. Güneş ışığına maruz kalma için özel önlemlere gerek yoktur. (Hannan ve ark 2002, Shiloh 2014)

2.5.6 Radyasyon Hassasiyeti

ATM genindeki mutasyonlar hücreleri; iyonlaştırıcı radyasyona ve DNA'da çift sarmal kırıklarına neden olan kemoterapötik maddelere karşı hassaslaştırır. Malignite için verilen kemoterapiye bağlı ölümler bildirilmiştir. (Morgan ve ark 1968) Beş yaşından küçük maligniteli herhangi bir çocuk kemoterapi ve/veya radyoterapiye başlamadan önce AT açısından değerlendirilmelidir, çünkü AT'de malignite için verilen geleneksel dozlar ölümcül olabilir. (Gatti ve Perlman 2016)

AT'li hastalar zorunlu olmadığı müddetçe X ışınlarına maruz kalmamalıdır. Kanser veya herhangi bir nedenle radyasyon tedavisi AT'li bireyler için genellikle zararlıdır ve sadece nadir durumlarda azaltılmış dozlarda uygulanmalıdır. (Hart ve ark 1987, DeWire ve ark 2013)

Heterozigot ATM geni mutasyonu olan taşıyıcıların kültürlenmiş hücrelerinin radyasyona karşı sağlıklı kontrol grubu bireylerin hücrelerinden daha duyarlı olduğu, ancak homozigot ATM geni olan hastaların hücrelerinden daha az duyarlı olduğu bildirilmiştir. (Shiloh ve ark 1989, Kiuru ve ark 2014)

2.5.7 Diğer Komplikasyonlar

Büyüme geriliği AT'nin ortak bir özelliğidir. Beslenme yetersizliği, enfeksiyonlar ve değişen düzeylerdeki büyüme hormonu eksikliği bu büyüme geriliğine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. (Ehlayel ve ark 2014, Voss ve ark 2014) Hastalar genellikle yetersiz beslenirler ve boy ile ağırlıkları genellikle üçüncü persentilin altındadır.

Gecikmiş pubertal gelişime neden olan gonadal atrofi veya disgenezi AT'li hastalarda görülen anormalliklerdendir. Kadınlarda gonadal gelişim ve işlevlerdeki anormallikler erkeklerden daha belirgindir. (Nissenkorn ve ark 2016)

AT'li hastaların küçük bir kısmı, tipik olarak hastalığın ilerlemesi sırasında geç ergenlik döneminde görülen insüline dirençli diyabetten muzdariptir. (Connelly ve ark 2016) Diyabetin yanı sıra hiperkolesterolemi ve steatoz, özellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülebilir. (Nissenkorn ve ark 2016)

AT'de iskelet anormallikleri Friedreich ataksisinde olduğu kadar sık değildir. Kifoskolyoz sadece yürüyemeyen hastalarda gelişir. AT hastalarında Friedreich ataksisinin tipik bulgusu olan kavus ayağı görülmez. Aslında ayak parmakları aşağıya dönme eğilimindedir ve kemer genellikle esnektir.



Şekil 2.5 Nöromusküler eksikliğin bir parçası olarak kas atrofisi ve ayak düşüşü. (Goodman ve ark 1969)

2.6 Laboratuvar Bulguları

Ataksi Telenjiektazi’de serum alfa fetoprotein (AFP) düzeyi yüksekliği, 2 yaşından sonra en güvenilir labaratuvar belirteci olarak kabul edilir. (Stray-Pedersen ve ark 2007) Sekiz aydan büyük çocuklarda serum AFP düzeyinin >30 ng/ml saptanması anormal kabul edilmelidir. (Wu ve ark 1981, Uyar 2015) ESID’in 2014 yılında yayınladığı güncel Ataksi-telenjiektazi tanı kriterlerinde yer alan AFP yüksekliği, normal üst limitin 10 katı olarak belirtilmiştir. Halen AT’li hastaların serumdaki AFP yüksekliğinin sebebi bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada klasik A-T hastalığı olan vakalarda yüksek serum AFP düzeyinin yaşla beraber sürekli arttığı saptanmıştır. (Stray-Pedersen ve ark 2007)

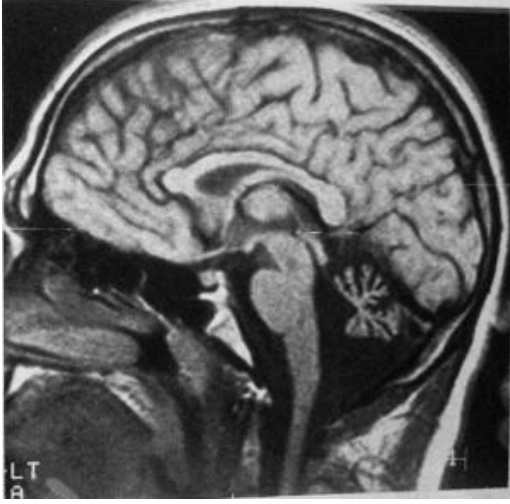
Belirgin olarak T hücrelerde azalma ile giden lenfopeni hastaların yarısından fazlasında doğumdan itibaren mevcuttur. Diğer yarısında ise daha sonraları çocukluk döneminde gelişir veya hiç gelişmez. Neden bazı hastalarda erken T hücre lenfopenisi görülürken bazılarında görülmediği bilinmemektedir. (Mallott ve ark 2013)

Ayrıca hastalar pnömokok gibi kapsüllü bakterilerin polisakkarit antijenlerine karşı zayıf antikor yanıtına sahiptir. (Nowak-Wegrzyn ve ark 2004, Schubert ve ark 2005, Guerra-Maranhão ve ark 2006)

2.7 Radyolojik Bulgular

Ataksi Telenjiektazi’nin temel radyolojik özelliği beyin MR görüntülemesinde özellikle vermisi tutan serebellar atrofidir. Bununla birlikte serebellar sulkuslar ile dördüncü ventrikülde genişleme de görülebilir. Serebellar atrofi yaş ile birlikte daha belirgin hale gelir. Erken yaşlarda olmayabilir. Yaklaşık 10 yaşında MR görüntülemesinde serebellum hacminin çoğunu kaybetmiştir. Yaşlı hastalarda beyaz cevher anormallikleri de rapor edilmiştir. Serebral beyaz cevherde demyelinizasyon, dismyelinizasyon, mikrohemoraji ve telenjiektaziler de bildirilmiştir. (Habek ve ark 2008)

Hastaların lateral kafa grafilerinde nazofarinkste adenoid dokunun azaldığı veya yokluğu görülebilmektedir. Hastaların göğüs grafilerinde ise timusun küçük oluşu veya yokluğu, mediastinal lenfoid dokunun azlığı, bronşiektazi, peribronşial kalınlaşma, mukozal tıkaç, fibrozis, atelektazi ve konsolidasyon gibi pulmoner değişiklikler bu hastalarda bildirilmiş radyolojik bulgulardır. (Uyar 2015)



Şekil 2.6 Sagittal kesitte beyin MR taraması, 14 yaşında bir erkek çocukta yaygın serebellar madde kaybı (Susan L Perlman)

2.8 Tanı

Ataksi Telenjiektazi nadir görülen bir hastalık olup genellikle karakteristik klinik özellikler ve spesifik laboratuvar bulguların varlığında akla gelir. Çocukluk çağında erken başlangıçlı progresif serebellar ataksi, postural instabilite, okulomotor apraksi, telenjiektaziler, sık sinopulmoner enfeksiyonlar, lenfoid maligniteler, lenfopeni, immunoglobulin düşüklükleri ve yüksek AFP seviyesi gibi AT'nin tipik özellikleri varlığında tanı akla gelmelidir. AT tanısı hastalığın karakteristik klinik bulguların varlığı (özellikle progresif serebellar ataksi) ve ATM geninin her iki allelinde mutasyonun gösterilmesi ile koyulur.

Serum Ig A düzeyinde yaşa göre normalin 2 standart sapma (SS) altında saptanması ve hücre kültürlerinde spontan veya radyasyona bağlı kromozom kırıklarının arttığına gösterilmesi tanıyı destekler. Uygun klinik bulguların varlığında serum AFP düzeyinin yaşa göre normalinin 2 standart sapma (SS) üzerinde saptanması %95 sensitiviteyle tanı koydurur.

Hastalar 1999 yılında Amerikan İmmün Yetmezlik Grubu (Pan-American Group for Immunodeficiency [PAGID]) ve Avrupa İmmün Yetmezlik Topluluğunun (European Society for Immunodeficiencies [ESID]) yayınladığı primer immün yetmezlik tanı kriterleri ile değerlendirildiğinde (Tablo 2.1) kesin ve olası tanılar sırasıyla %98 ve %95

sensitive ile tespit edilebilir. (Conley ve ark 1999). Ayrıca 2014'te ESID primer immün yetmezliklerin klinik tanı kriterlerini güncellemiştir (Tablo 2.2).

Tablo 2.1 Ataksi Telenjiektazi için tanı kriterleri (Conley ve ark 1999)

<ul style="list-style-type: none"> • Kesin tanı
Kültür yapılmış hücrelerde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış ve ilerleyici serebellar ataksisi olan kız veya erkek hastada ATM geninin her 2 allelinde mutasyon gösterilmesi
<ul style="list-style-type: none"> • Kuvvetle mümkün
İlerleyici serebellar ataksisi olan kız veya erkek hastada aşağıdaki 4 bulgudan en az 3 tanesinin varlığı
1. Oküler veya fasiyal telenjiektaziler
2. IgA düzeyinin yaşa göre 2 SS'nın altında olması
3. AFP düzeyinin yaşa göre 2 SS'nın üzerinde olması
4. Kültür yapılmış hücrelerde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış
<ul style="list-style-type: none"> • Mümkün
İlerleyici serebellar ataksisi olan kız veya erkek hastada aşağıdaki 4 bulgudan en az 1 tanesinin varlığı
1. Oküler veya fasiyal telenjiektaziler
2. IgA düzeyinin yaşa göre 2 SS'nın altında olması
3. AFP düzeyinin yaşa göre 2 SS'nın üzerinde olması
4. Kültür yapılmış hücrelerde radyasyonla indüklenen kromozom kırıklarında artış

Tablo 2.2 ESID'in 2014 yılında yayınladığı güncel Ataksi-telenjiektazi tanı kriterleri

Ataksi ve aşağıdaki 4 bulgudan 2 tanesinin bulunması
1. Okulokutanöz telenjiektazi
2. AFP yüksekliği (normal üst limitin 10 katı)
3. Lenfositte AT karyotipi (translokasyon 7;14)
4. Kranial MR'da serebellum hipoplazisi

2.9 Ayırıcı Tanı

Ataksi Telenjiektazi'yi klinik olarak diğer kronik ataksik sendromlardan ayırmak zor olabilir. Ataksi erken gelişirse, özellikle zekâ geriliği bir özellik olmadığı için, ataksik bir serebral palsi çeşidi olarak yanlış teşhis edilebilir. Başlangıç geciktiğinde, AT çoğu kez frataksin genindeki mutasyon ile teşhis edilen Friedreich ataksisi ile karıştırılır.

İlk olarak AT'li hastalardaki IgA eksikliği nedeniyle tanımlanan “Selektif IgA Eksikliği” daha sonra ayrı bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır. (Yazdani ve ark 2017) Selektif IgA Eksikliği 4 yaş veya daha büyük çocuklarda serum IgM ile IgG düzeyleri normal iken, serum IgA düzeyinin 7 mg/dl den düşük olmasıdır. (Odineal ve Gershwin 2020) En sık görülen primer immün yetmezlik olarak bilinmektedir. AT'li hastalar ise Selektif IgA Eksikliği dışındaki diğer klinik ve laboratuvar bulguları ve klinik özellikleri ile Selektif IgA Eksikliğinden kolayca ayırt edilebilirler.

Birkaç hastalık AT'nin nörolojik özelliklerini yansıtır, ancak ATM dışındaki genlerdeki kusurlardan kaynaklanır. Bunlar şunları içerir:

- Ataksi-oküler apraksi tip 1
- Ataksi-oküler apraksi tip 2
- Ataksi Telenjiektazi benzeri bozukluk

2.9.1 Ataksinin Resesif Formları

Bu bozukluklar genellikle erken yaşta başlar. Otozomal resesif bozukluklar ailede akrabalık durumlarında daha yaygındır. Otozomal resesif ataksi listesi çok uzundur ve bu bozuklukların görülme sıklığı farklı popülasyonlarda değişiklik gösterir. Otozomal resesif ataksi nedenleri arasındaki Friedreich Ataksisi ile AT'nin her ikisi de erken başlangıçlı serebellar ataksi, polinöropati ve sistemik tutulumla ortaya çıkabildiğinden tanı kolaylıkla karışabilir. (Palau ve Espinós 2006)

2.9.2 Ataksi – Oküler Apraksi Tip 1 (AOA1)

Serebellar ataksi, okülomotor apraksi, serebellar atrofi ve şiddetli aksonal sensorimotor nöropati ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. (Aicardi ve ark 1988, Criscuolo ve ark 2004) Ek belirtiler arasında hipoalbüminemi ve serum total kolesterolünün yükselmesi yer alır. Telenjiektazi ve AT'nin diğer nörolojik olmayan

özellikleri bu hastalarda görülmez. AOA1, aprataksin kodlayan APTX genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. (Moreira ve ark 2001)

2.9.3 Ataksi – Oküler Apraksi Tip 2 (AOA2)

Progresif serebellar ataksi, değişken bir okülomotor apraksi, distal amyotrofi, duyuusal ve motor aksonal nöropati ve serum alfafetoproteinde yükselmelerle ilişkili bir tablodur. (Németh ve ark 2000, Anheim ve ark 2009) Hastalarda kromozom instabilitesi veya iyonlaştırıcı radyasyona duyarlılığa dair hiçbir kanıt yoktur. AOA2 bir DNA ve RNA helikazı olan senataksin kodlayan kromozom 9q34 üzerindeki SETX genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. (Anheim ve ark 2008)

2.9.4 Ataksi – Telenjektazi Benzeri Bozukluk (ATLD veya ATLD1)

Hastalarda telenjektazi olmaksızın ilerleyici ataksi vardır. (Hernandez ve ark 1993, Klein ve ark 1996) Genel nörolojik fenotip AT'ninkine benzerdir, ancak nörodejenerasyon hızı daha yavaş görünmektedir ve çoğu ATLD hastası hala ergenlik döneminin sonlarında ayaktan takip ve tedavi edilmektedir. ATLD'deki laboratuvar bulguları AT'de görülenler ile benzerdir, ancak aynı değildir. Lenfositler, iyonlaştırıcı radyasyona maruz kaldıktan sonra kromatid tipi hasarda bir artışa neden olur. Bununla birlikte serum alfa-fetoprotein ve immünoglobulin seviyeleri normaldir.

ATLD1'in kesin tanısı, MRE11A geninin her iki allelinde de mutasyonların gösterilmesi ile konulur.

Ataksinin görüldüğü diğer bir durum PCNA genindeki homozigot mutasyon sonucu oluşan ve Ataksi Telenjektazi benzeri bozukluk 2 (ATLD2) olarak adlandırılan hastalıktır. AT gibi otozomal resesif olarak kalıtılır. Bu hastalarda görülen semptomlar gelişimsel gecikme, ataksi ve sensörinöral işitme kaybını içerir. Diğer özellikler arasında boy kısalığı, kutanöz ve oküler telenjektazi, işitme kaybı, erken yaşlanma ve ışığa duyarlılık bulunur.

DNA tamir defekti ve ataksi ile ilişkili diğer bozukluklar arasında “Kseroderma Pigmentosa, Cockayne Sendromu ve Nijmegen Breakage Sendromu” da bulunur.

2.10 Prognoz

Ataksi Telenjektazi, multisistemi tutması nedeniyle kötü prognoza sahiptir. Ataksi veya progresif serebellar nörodejenerasyon için hastalığı modifiye edici bir tedavi mevcut değildir. AT'li birçok hasta, tekrarlayan enfeksiyonlar sonucu ilerleyici akciğer hastalığı

veya kanserin neden olduğu tablo sonucu kaybedilir. Ortalama ölüm yaşı yaklaşık 25'tir. (Crawford ve ark 2006)

2.11 Tedavi

Ataksi Telenjektazi'nin spesifik bir tedavisi yoktur. Koruyucu tedaviler uygulanabilir. AT'li hastaların ömrü, enfeksiyonların antibiyotiklerle uygun tedavileri ve düzenli immunoglobulin replasman tedavileri ile anlamlı bir şekilde uzamıştır.

Hastalarda fırsatçı enfeksiyonlardan daha çok yaygın mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlara sık rastlanmaktadır. Uygun antibiyotik tedavisi ve postural drenaj gibi solunum sistemi için destek tedavileri ile kronik solunum yolu komplikasyonları önlenir. Tekrarlayan sinopulmoner bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda düzenli antibiyotik profilaksisi de düşünölmelidir.

Hipogammaglobulinemisi veya bozulmuş spesifik antikor üretimi olan ve sık enfeksiyon geçiren hastalarda düzenli immunoglobulin replasman tedavisi enfeksiyonların kontrol altına alınmasında etkili olabilir.

Hastaların düzenli olarak kontrollere çağırılması, fizik muayene ve kan tetkiklerinin yapılması gelişebilecek malignitelere karşı erken tanı ve tarama için önemlidir. Taramalarda iyonizan radyasyon içermeyen yöntemler kullanılmalıdır.

AT'li hastaların birçoğu yutma koordinasyonunda zorluk çeker ve gıdalar ile sekresyonları aspire edebilir. Tüm hastaların yutma fonksiyonu değerlendirilmeli, reflü varsa tedavi edilmeli ve lüzum halinde gastrostomi tüpü ile besleme yapılmalıdır. (Lefton-Greif ve ark 2000)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Şekli

Çalışmamızda 2000-2020 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı'nda Ataksi Telenjiektazi tanısı ile takip edilen kayıtlı tüm hastalar taranmıştır. 0-18 yaş arasında olan Ataksi Telenjiektazi tanılı 40 çocuk hasta çalışmamıza dahil edilerek retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar değerlendirilirken hastane dosyalarından başvuru tarihleri, tanı tarihleri, başvuru şikayetleri, takiplerinde gelişen bulgular, antropometrik ölçümleri (yaş, cinsiyet, boy, kilo), akrabalık durumu, takip süreleri, takiplerinde büyüme geriliği gelişimi, mental durumları, sağlık durumları (sağ, ölmüş), hastaneye yatış sayıları ile bunların nedenleri, kanser gelişimi, eşlik eden ek hastalıklar (atopik, otoimmün veya diğer), aldıkları tedaviler ve saptanan genetik mutasyonlara ait veriler kaydedildi.

Hastaların başvuru döneminde bakılan rutin laboratuvar tetkikleri (tam kan, AFP, immunoglobulinler ile immunoglobulin G alt grupları, periferik kan lenfosit alt grupları) incelendi. Laboratuvar sonuçlarının hastaların yaş grubuna göre normal aralıkta olup olmadıkları değerlendirildi.

Hastaların tam kan sayımlarındaki mutlak lenfosit sayısı 1 yaşın altında $3000/\text{mm}^3$ 'den, 1 yaşın üzerinde $1500/\text{mm}^3$ 'den düşük ise "lenfopeni" olarak değerlendirildi. Mutlak nötrofil sayısı $1500/\text{mm}^3$ 'den düşük ise "nötropeni" olarak değerlendirildi.

Nefelometrik değerlendirme ile ölçülen serum immünglobulin değerleri için Tezcan ve arkadaşlarının 1996'da tanımladıkları Türk çocuklarındaki normal immunoglobulin değerleri referans olarak kullanıldı. Akım sitometrik çalışma ile hesaplanan periferik kan lenfosit alt grupları için İkincioğulları ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı çalışmadaki veriler referans olarak kullanıldı.

3.2 İstatistiksel Analiz

Gruplarda yer alan bireylerin farklı değişkenler açısından sıklıkları, oranları, ortalama ve standart sapmaları betimsel istatistikler ile sunulmuştur. Sürekli değişkenler için en yüksek değerler, en düşük değerler, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanırken, kategorik değişkenler için sayı ve % değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca farklı

zaman dilimlerinde ölçüm alınan sürekli değişkenlere ilişkin değişimler çizgi grafikler aracılığıyla sunulmuştur.

Bu çalışmada verilerin analizleri SPPS 25 (IBM Corp. Released 2017.IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.3 Etik Kurul

Bu tez çalışmasına, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 18.12.2020 tarih ve 2020/2968 sayılı kararı ile Etik Kurul onayı verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji kliniğinde 2000-2020 yılları arasında Ataksi Telenjektazi tanısı ile takip edilen 0-18 yaş arasında 40 çocuk hasta dahil edilmiş olup hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

4.1 Genel Özellikler

Bu çalışmanın örneklemini, 13'ü kız (%32,5) 27'si erkek (%67,5) olmak üzere toplam 40 vaka oluşturmaktadır. Vakaların 30'unda (%75) akrabalık olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızdaki 40 vakanın tanı yaşları minimum (min) ve maksimum (maks) olarak 1,13-16,34 yıl arasında değişmekte olup ortalaması 6,28 yıl (SS:±4,05 yıl) olarak hesaplandı. Takip süresi ise 0,04-19,16 yıl aralığında değişmekte olup ortalaması 5,17 yıl (SS:±4,31 yıl) olarak hesaplandı. İzlemde hastaların 11'inin (%27,5) öldüğü tesbit edildi. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.1 ve Tablo 4.2 incelenebilir.

Tablo 4.1 Vakaların cinsiyet, akrabalık ve sağlık durumuna ait veriler

	n (40)	%
Cinsiyet		
Kız	13	32,5
Erkek	27	67,5
Akrabalık		
Var	30	75,0
Yok	10	25,0
Sağlık Durumu		
Sağ	29	72,5
Ölü	11	27,5

Tablo 4.2 Vakaların tanı yaşı ve takip süresine ait veriler

	n (40)	Ortalama	SS	Medyan	En Düşük	En Yüksek
Tanı Yaşı	40	6,28	4,05	5,45	1,13	16,34
Takip Süresi	40	5,17	4,31	3,90	0,04	19,16

Çalışmamızda vakaların başvuru şikâyetleri incelendiğinde en sık görülen şikâyetin sık enfeksiyon geçirme (n=30, %75), ikinci sıradakinin ise ataksik yürüme (n=27, %67,5) olduğu görülmüştür. Vakaların 19'unda (%47,5) başvuruda sık enfeksiyon geçirme ve ataksik yürüme şikâyetleri birlikte bulunmaktaydı. Son olarak 2 vaka aile taraması ile tanı aldığı için bu vakaların başvuruda herhangi bir şikâyeti yoktu. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3 Vakaların başvuru şikâyetlerine göre dağılımı

Başvuru Şikâyetleri	n (40)	%
Sık Enfeksiyon Geçirme	30	75,0
Ataksik Yürüme	27	67,5
Sık Enfeksiyon Geçirme ve Ataksik Yürüme	19	47,5
Şikâyet Yok (Aile Taraması)	2	5,0

Tablo 4.4 Vakaların genetik mutasyonları

Vaka	Cinsiyet	Akrabalık	Mutasyonun Tipi	Mutasyonun Pozisyonu
1	Kız	Var	Homozigot	c.8977 C>T
2	Kız	Var	Homozigot	c.9170 G>C
3	Erkek	Var	Homozigot	c.5948 A>G
4	Kız	Yok	Bileşik Heterozigot	c.9170 G>C ve c.331+5 G>A
5	Erkek	Var	Homozigot	c.6082 C>T
6	Kız	Var	Homozigot	c.5557 G>A
7	Erkek	Var	Homozigot	c.5557 G>A
8	Kız	Var	Homozigot	c.3576 G>A
9	Kız	Yok	Bileşik Heterozigot	c.5557 G>A ve c.8615 A>T
10	Erkek	Var	Homozigot	c.4236+4 A>G
11	Erkek	Yok	Homozigot	c.6047 A>G
12	Erkek	Yok	Bileşik Heterozigot	c.5557 G>A ve c.9170 G>C
13	Erkek	Yok	Homozigot	c.9170 G>C
14	Erkek	Var	Homozigot	c.5932 G>T
15	Erkek	Var	Homozigot	c.5948 A>G ve c.6047 A>G
16	Kız	Var	Homozigot	ATM ekson 62-63 delesyon

Vakaların genetik tanıları Tablo 4.4'te sunulmuştur. Çalışmadaki vakaların genetik tanıları incelendiğinde toplamda 16 (%40) vakadan genetik tahlil gönderildiği saptandı. Bu 16 vakanın 13'ünde (%32,5) homozigot ATM mutasyonu, 3'ünde (%7,5) ise bileşik heterozigot ATM mutasyonu tespit edildi.

Çalışmamızdaki vakaların geçirdikleri enfeksiyonlar değerlendirildiğinde sinopulmoner enfeksiyon geçirme oranı %87,5 olarak hesaplanmıştır. Vakaların geçirdikleri enfeksiyon türleri ayrıntılı olarak Tablo 4.5'te sunulmuştur. Tablodan da izlenebileceği gibi en sık gözlenen enfeksiyonun üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) (n=23, %57,5) ve ikinci sıradakinin pnömoni (n=20, %50) olduğu görülmektedir.

Tablo 4.5 Vakaların geçirdikleri enfeksiyon türleri

Enfeksiyonlar	n	%
ÜSYE	23	57,5
Pnömoni	20	50
Bronşiolit	11	27,5
Otit	9	22,5
Moniliazis (Pamukçuk)	7	17,5
Gastroenterit	4	10
İdrar Yolu Enfeksiyonu	3	7,5
Sinüzit	2	5

*Hastalarımızın çoğunda birden fazla şikâyet mevcuttu.

Çalışmada vakaların tanı anına kadar sık enfeksiyon geçirme nedeniyle hastaneye yatışları incelendiğinde 29 (%72,5) vaka bir veya daha fazla kez hastaneye yatmış, 11 (%27,5) vaka ise hastaneye hiç yatmamıştır. Hastaneye yatış nedenleri incelendiğinde en sık yatış nedeninin pnömoni olduğu saptanmıştır.

Hastaların takiplerinde klinik durumları değerlendirildiğinde 39 (%97,5) vakada ataksi ve telenjektazi bulguları görülürken, 17 (%42,5) vakada kronik akciğer hastalığı bulguları, 29 (%72,5) vakada büyüme geriliği, 18 (%45) vakada zekâ geriliği kaydedilmişti. Ayrıca 5 vakada (%12,5) atopik hastalık (atopik dermatit, rekürren ürtiker), 1 vakada (%2,5) vitiligo ve 1 vakada (%2,5) ise otoimmün hastalık (diyabetes mellitus ve hipotiroidi) bulgusuna rastlanmıştır. Bununla birlikte hastaların takibinde 6 (%15) vakada

maligite geliştiği görülmüştür. Bu 6 vakanın 5'inde lenfoma 1'inde disgerminom saptanmıştır. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6 Vakalarda saptanan klinik ve radyolojik bulgular

Bulgular	n (40)	%
Ataksi		
Var	39	97,5
Yok	1	2,5
Telenjektazi		
Var	39	97,5
Yok	1	2,5
Büyüme Geriliği		
Var	29	72,5
Yok	11	27,5
Zekâ Geriliği		
Var	18	45,0
Yok	22	55,0
Kronik Akciğer Hastalığı		
Var	17	42,5
Yok	23	57,5
Malignite Gelişimi		
Var	6	15
Yok	34	85
Atopik Hastalık		
Var	5	12,5
Yok	35	87,5
Otoimmün Hastalık		
Var	1	2,5
Yok	39	97,5

Çalışmadaki vakalarımızın radyolojik görüntülemeleri incelendiğinde ise 40 hastamızın 21 tanesine beyin görüntülemesi yapılmış olup 8 vakada (%20) AT lehine bulgular (serebellar atrofi ile serebellar folyolarda belirginleşme) görülmüştür. Klinik ve görüntüleme yöntemleri ile 17 vakaya (%42,5) kronik akciğer hastalığı tanısı konulmuş olup akciğer görüntülemeleri detaylıca incelendiğinde 26 vakada toraks BT, 10 vakada ise sadece PA akciğer grafisi bulunmaktadır. Bu görüntülemeler ve raporları Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı ile değerlendirildi. Toraks BT görüntüleri değerlendirildiğinde en sık görülen bulgu bronşiektazi olup 11 vakada saptanmıştır. Ayrıca 10 vakada pnömonik infiltrasyon, 5 vakada buzlu cam görünümü, 3 vakada mozaik patern, 3 vakada fibrotik

değişiklikler, 3 vakada pnömotoraks, 3 vakada mediastinal LAP, 2 vakada harap (destroid) akciğer bulgusu, 2 vakada atelektazi, 2 vakada plevral efüzyon, 2 vakada akciğerde volüm kaybı, 1 vakada retikülonodüler görünüm, 1 vakada peribronşial kalınlaşma, 1 vakada plevral kalınlaşma, 1 vakada sol akciğer alt lobda 38x35 mm boyutlarında apse, 1 vakada sağ akciğer apeksinde 1 cm çapında bül, 1 vakada sağ akciğer üst lobda paraseptal amfizeme bağlı hava kistleri saptandı. Tomografisi olmayan hastaların PA akciğer grafileri değerlendirildiğinde ise 5 vakada bronşiektazi, 5 vakada peribronşial kalınlaşma, 5 vakada havalanma artışı, 2 vakada buzlu cam görünümü, 2 vakada pnömonik infiltrasyon, 1 vakada fibrotik değişiklikler, 1 vakada kistik değişiklikler, 1 vakada skolyoz ve 1 vakada pektus ekskavatum saptandı. Sonuç olarak toplamda 16 vakada (%40) bronşiektazi, 12 vakada (%30) pnömonik infiltrasyon, 7 vakada (%17,5) buzlu cam görünümü, 4 vakada (%10) fibrotik değişiklikler ve 2 vakada (%5) harap (destroid) akciğer bulgusu saptandı.

Hastalar aldıkları tedavi yönünden değerlendirildiğinde 24 vaka (%60) İVİG tedavisi, 12 vaka (%30) inhaler tedavi, 31 vaka (%77,5) profilaktik tedavi, 19 vaka da İVİG tedavisi ile birlikte profilaktik antibiyotik veya antifungal tedavi almıştır. (Tablo 4.7) Profilaktik tedavi olarak 31 vaka (%77,5) Trimetoprim-Sulfametoksazol (TMP-SMX), 7 vaka (%17,5) Flukonazol almıştır. (Tablo 4.8)

Tablo 4.7 Vakaların aldığı tedaviler

Tedaviler	n (40)	%
İVİG Tedavisi		
Var	24	60,0
Yok	16	40,0
İnhaler Tedavi		
Var	12	30
Yok	28	70
Profilaktik Tedavi		
Var	31	77,5
Yok	9	22,5
İVİG + Profilaksi		
Var	19	47,5
Yok	21	52,5

* Hastalarımızın çoğu birden fazla tedavi almıştır.

Tablo 4.8 Profilaktik tedavide kullanılan ilaçlar

İlaçlar	n (40)	%
Trimetoprim-Sulfametoksazol		
Var	31	77,5
Yok	9	22,5
Flukonazol		
Var	7	17,5
Yok	33	82,5

* Hastalarımızın çoğu birden fazla tedavi almıştır.

Çalışmamızdaki 40 vakamızdan 11 tanesinin (%27) öldüğünü saptadık. Ölen vakalardan 2 tanesine ulaşamadığı için ölüm zamanına ait bilgi alınamadı. Diğer 9 vakanın ölüm yaşları 7,42 ile 21,95 aralığında değişmekte olup ortalaması 14,67 yıl (SS:±4,57 yıl) olarak hesaplandı. Ölen 11 vakanın 9 tanesi İVİG tedavisi almış olup bunların ortalama ölüm yaşı $14,98 \pm 4,78$ olarak hesaplandı. Ayrıca takiplerinde malignite gelişen hastaların hepsi kaybedilmişti ve ortalama ölüm yaşları 13 yıl olarak saptandı.

Hastaların ölüm nedenleri değerlendirildiğinde 5 hastanın (%71) bronkopulmoner enfeksiyonlar ve solunum yetmezliği nedeniyle öldüğü görülürken 2 hastanın da (%29) malignite ve buna bağlı komplikasyonlar nedeniyle öldüğü görülmüştür. Diğer vakaların ölüm nedenleri öğrenilememiştir.

4.2 Laboratuvar Bulguları

Vakaların ilk başvurularındaki hemogram, AFP ve immunoglobulin değerlerine ilişkin ortalama, standart sapma, medyan, en düşük ve en yüksek değerleri Tablo 4.9’da sunulmuş olup immunoglobulin değerlerinin yaşa göre belirlenen referanslara göre düzeyleri de Tablo 4.10 ile Tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.9 Vakaların başvuruda bakılan Hemogram, AFP ve İmmunoglobulin değerleri

	n	Ortalama	SS	Medyan	En Düşük	En Yüksek
WBC (/mm ³)	40	7341	4005,22	6250	1800	22380
ANS (/mm ³)	40	4570,97	3683,46	3710	349	18030
ALS (/mm ³)	40	1780,45	750,90	1605	700	4200
EOS (/mm ³)	40	201,12	193,97	137	0	700
HB (g/dL)	40	12,22	1,34	12	8,10	14,30
PLT (/mm ³)	40	360525	116293,83	352500	144000	727000
AFP (ng/mL)	35	165,47	139,18	140	27,50	717
IgG (mg/dL)	40	949,57	1455,63	711	56,90	9600
IgA (mg/dL)	40	56,68	58,78	24	5,50	189
IgM (mg/dL)	40	192,75	175,78	143	35,40	863
IgE (IU/mL)	40	40,65	168,95	15	5	1040
IgG1 (mg/dL)	27	681,87	604,57	606	78,50	3110
IgG2 (mg/dL)	27	128,16	111,57	86	33,10	450
IgG3 (mg/dL)	27	29,23	21,50	24	3	86,20
IgG4 (mg/dL)	27	36,18	82,30	7	6	424

Tablo 4.10 Başvurudaki İmmunoglobulin değerlerinin yaşa göre düzeyleri

	n (40)	%
IgG		
Düşük	22	55
Normal	18	45
Yüksek	0	0
IgA		
Düşük	23	57,5
Normal	17	42,5
Yüksek	0	0
IgM		
Düşük	5	12,5
Normal	30	75
Yüksek	5	12,5
IgE		
Düşük	0	0
Normal	39	97,5
Yüksek	1	2,5

Tablo 4.11 Başvurudaki İmmunoglobulin G Alt Grup değerlerinin yaşa göre düzeyleri

	n (27)	%
IgG1		
Düşük	7	25,92
Normal	20	74,07
Yüksek	0	0
IgG2		
Düşük	9	33,33
Normal	18	66,66
Yüksek	0	0
IgG3		
Düşük	8	29,62
Normal	19	70,37
Yüksek	0	0
IgG4		
Düşük	0	0
Normal	27	100
Yüksek	0	0

Hastaların tanı anındaki tam kan parametreleri değerlendirildiğinde 6 vakada (%15) lökopeni, 6 vakada (%15) nötrojeni, 16 vakada ise (%40) lenfopeni saptandı. Ancak tüm vakaların lökosit, nötrofil, lenfosit, eozinofil, hemoglobin ve trombosit değerlerinin ortalamalarına bakıldığında normal aralıkta saptandı. AFP değerleri tüm vakalarda yüksek saptandı. Vakaların %55'inde IgG ve %57,5'inde IgA düzeyi düşük saptanırken %87,5'inde IgM normal veya yüksek (%75 normal, %12,5 yüksek) saptandı. Çalışmadaki 1 vaka dışında diğer tüm vakaların (%97,5) IgE değeri normaldi. Ayrıca vakaların %33'ünde IgG2 alt grup düşüklüğü ve %15'inde IgA düşüklüğü ile eş zamanlı IgG2 düşüklüğü saptandı.

Çalışmadaki vakaların 10 tanesi (%25) ilk başvuruda 4 yaşın üzerinde olup serum IgA değeri 7 mg/dl'den düşük olarak saptandı. Bu vakaların Selektif IgA Eksikliği ile uyumlu olduğu görüldü. Tüm vakaların 10 yaş civarında bakılan immünoglobulin değerleri incelediğinde ise başvuruda Selektif IgA Eksikliği ile uyumlu olan 4 vakanın serum IgA düzeyinin 7 mg/dl nin üzerine çıktığı, başvuruda Selektif IgA Eksikliği olmayan 5 vakanın ise takipte serum IgA düzeyinin 7 mg/dl'nin altına düştüğü görüldü. 10 yaşın üzerindeki toplamda 11 vaka (%27,5) Selektif IgA Eksikliği ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Vakaların tanı döneminde Periferik Kan Lenfosit Alt Grupları (PLAG) ve eş zamanlı alınan Hemogramdaki WBC, ALS, ANS değişkenlerine ilişkin ortalama, standart sapma, medyan, en düşük ve en yüksek değerleri Tablo 4.12’de sunulmuştur. Söz konusu değerlerin yaşa göre belirlenen referanslara göre düzeylerine ilişkin oranlar ise Tablo 4.13’te sunulmuştur.

Tablo 4.12 Vakaların tanı döneminde PLAG ve eş zamanlı Hemogram değerleri

	n	Ortalama	SS	Medyan	En Düşük	En Yüksek
WBC (/mm ³)	38	8090	4586,30	7285	1800	22300
ALS (/mm ³)	38	1807,50	763,32	1785	500	4800
ANS (/mm ³)	38	5328,66	4219,31	4050	349	18000
% CD3+	38	53,18	16,19	52	19	87
# CD3+	38	952,88	502,10	911	280	2832
% CD3+4+	38	26,68	10,83	26	6	48
# CD3+4+	38	480,85	313,88	433	110	1776
% CD3+8+	38	27,92	12,95	29	5	58
# CD3+8+	38	514,99	320,24	505	48,35	1275
% CD16+56+	37	29,73	17,52	26	5	74
# CD16+56+	37	557,93	420,27	483	67,69	1509,60
% CD19+	37	11,27	9,50	9	0	48
# CD19+	37	189,40	168,39	150	0	744
% CD4+CD45RA+CD31+	15	9,54	12,65	5	1	46,60
# CD4+CD45RA+CD31+	15	171,23	230,50	54	16,10	722,30
% CD19+IgD-CD27+	16	13,79	14,48	11	0	60
# CD19+IgD-CD27+	16	252,60	289,97	182	0	1161,60

: mutlak hücre sayısı

Tablo 4.13 Vakaların tanı döneminde yüzde ve mutlak PLAG düzeyleri

	n	Düşük (% - n)	Normal (% - n)	Yüksek (% - n)
% CD3+	38	50 – 19	47 – 18	3 – 1
# CD3+	38	76 – 29	24 – 9	0 – 0
% CD3+4+	38	47 – 18	53 – 20	0 – 0
# CD3+4+	38	68 – 26	32 – 12	0 – 0
% CD3+8+	38	8 – 3	60 – 23	32 – 12
# CD3+8+	38	34 – 13	66 – 25	0 – 0
% CD16+56+	37	5 – 2	46 – 17	49 – 18
# CD16+56+	37	22 – 8	67 – 25	11 – 4
% CD19+	37	57 – 21	40 – 15	3 – 1
# CD19+	37	76 – 28	24 – 9	0 – 0
% CD4+CD45RA+CD31+	15	80 – 12	20 – 3	0 – 0
# CD4+CD45RA+CD31+	15	93 – 14	7 – 1	0 – 0
% CD19+IgD-CD27+	16	25 – 4	75 – 12	0 – 0

: mutlak hücre sayısı

Tablo 4.12 ile Tablo 4.13'te sunulan bulgular değerlendirildiğinde hastaların PLAG ile eş zamanlı alınan tam kanda ortalama lökosit, nötrofil ve lenfosit değerleri normal aralıkta saptandı. Hastalarda Total T (CD3+) lenfosit, Yardımcı T (CD3+CD4+) lenfosit, B (CD19+) lenfosit ve Recent Thymic Emigrant (RTE: CD4+CD45RA+CD31+) hücrelerin mutlak değerlerinin düşük olduğu saptandı. Buna karşın Sitotoksik T (CD3+CD8+) lenfosit ve NK (CD3-CD16+56+) hücrelerin mutlak değerlerinin normal olduğu saptandı.

Vakaların 6 yaşındaki Periferik Kan Lenfosit Alt Grupları (PLAG) ve eş zamanlı alınan Hemogramdaki WBC, ALS, ANS değişkenlerine ilişkin ortalama, standart sapma, medyan, en düşük ve en yüksek değerleri Tablo 4.14'te sunulmuştur. Söz konusu değerlerin yaşa göre belirlenen referanslara göre düzeylerine ilişkin oranlar Tablo 4.15'de sunulmuştur.

Tablo 4.14 Vakaların 6 yaşındaki PLAG ve eş zamanlı Hemogram değerleri

	n	Ortalama	SS	Medyan	En Düşük	En Yüksek
WBC (/mm ³)	20	5732,50	2287,24	4980	3000	10600
ALS (/mm ³)	20	1561	1027,60	1200	700	5060
ANS (/mm ³)	20	3384,50	1973,39	2775	1300	8600
% CD3+	20	55,25	13,08	58	27	76
# CD3+	20	890,95	711,13	684	290	3289
% CD3+4+	20	26,99	14,48	27	6	55
# CD3+4+	20	455,81	451,28	282	70	1669,80
% CD3+8+	20	25	11,71	22	11	58
# CD3+8+	20	385,80	289,87	322	91	1366,20
% CD16+56+	19	25,89	12,38	26	9	52
# CD16+56+	19	379,96	275,84	271	81	1026,30
% CD19+	20	10,51	7,43	12	1,40	30
# CD19+	20	176,18	218,84	116	16,80	1012
% CD4+CD45RA+CD31+	10	11,90	17,81	6	2,40	60
# CD4+CD45RA+CD31+	10	370,54	939,39	55	16,80	3036
% CD19+IgD-CD27+	7	11,04	9,27	10	1,60	30
# CD19+IgD-CD27+	7	152,58	120,20	110	14,40	360

: mutlak hücre sayısı

Tablo 4.15 Vakaların 6 yaşındaki yüzde ve mutlak PLAG düzeyleri

	n	Düşük (% - n)	Normal (% - n)	Yüksek (% - n)
% CD3+	20	40 – 8	60 – 12	0 – 0
# CD3+	20	85 – 17	15 – 3	0 – 0
% CD3+4+	20	40 – 8	60 – 12	0 – 0
# CD3+4+	20	70 – 14	30 – 6	0 – 0
% CD3+8+	20	15 – 3	70 – 14	15 – 3
# CD3+8+	20	40 – 8	60 – 12	0 – 0
% CD16+56+	19	0 – 0	58 – 11	42 – 8
# CD16+56+	19	32 – 6	68 – 13	0 – 0
% CD19+	20	50 – 10	45 – 9	5 – 1
# CD19+	20	80 – 16	20 – 4	0 – 0
% CD4+CD45RA+CD31+	10	80 – 8	20 – 2	0 – 0
# CD4+CD45RA+CD31+	10	90 – 9	0 – 0	10 – 1
% CD19+IgD-CD27+	7	14 – 1	86 – 6	0 – 0

: mutlak hücre sayısı

Tablo 4.14 ile Tablo 4.15'te sunulan bulgular değerlendirildiğinde hastaların PLAG ile eş zamanlı alınan tam kanda ortalama lökosit, nötrofil ve lenfosit değerleri normal aralıkta saptandı. Hastalarda Total T (CD3+) lenfosit, Yardımcı T (CD3+CD4+) lenfosit, B (CD19+) lenfosit ve Recent Thymic Emigrant (RTE: CD4+CD45RA+CD31+) hücrelerin mutlak değerlerinin düşük olduğu saptandı. Buna karşın Sitotoksik T (CD3+CD8+) lenfosit ve NK (CD3-CD16+56+) hücrelerin mutlak değerlerinin normal olduğu saptandı. Bu veriler hastaların tanı anındaki verileri ile uyumlu bulundu.

Vakaların 10 yaşındaki Periferik Kan Lenfosit Alt Grupları (PLAG) ve eş zamanlı alınan Hemogramdaki WBC, ALS, ANS değişkenlerine ilişkin ortalama, standart sapma, medyan, en düşük ve en yüksek değerleri Tablo 4.16'da sunulmuştur. Bunların yaşa göre belirlenen referanslara göre düzeylerine ilişkin oranlar Tablo 4.17'de sunulmuştur.

Tablo 4.16 Vakaların 10 yaşındaki PLAG ve eş zamanlı Hemogram değerleri

	n	Ortalama	SS	Medyan	En Düşük	En Yüksek
WBC (/mm ³)	27	7753,33	4268,98	7100	2670	19600
ALS (/mm ³)	27	1646,22	779,24	1400	520	3470
ANS (/mm ³)	27	5229,26	3685,11	4200	700	15000
% CD3+	27	55,19	17,97	57	19	87
# CD3+	27	869,64	427,29	841	288	1875
% CD3+4+	27	26,14	12,02	24	6	52
# CD3+4+	28	383,43	239,87	339	0	906,10
% CD3+8+	27	29,02	12,55	31	5	58
# CD3+8+	28	480,87	326,40	426	0	1275
% CD16+56+	27	33,10	16,63	33	7	74
# CD16+56+	28	554,03	462,63	406	0	1685,40
% CD19+	27	7,26	6,90	6	0	22
# CD19+	28	117,77	162,68	56	0	763,40
% CD4+CD45RA+CD31+	10	7,03	9,01	3	1,10	24
# CD4+CD45RA+CD31+	14	86,81	146,59	39	0	530,40
% CD19+IgD-CD27+	10	11,88	10,87	11	0	27,30
# CD19+IgD-CD27+	14	122,83	171,17	110	0	549,60

: mutlak hücre sayısı

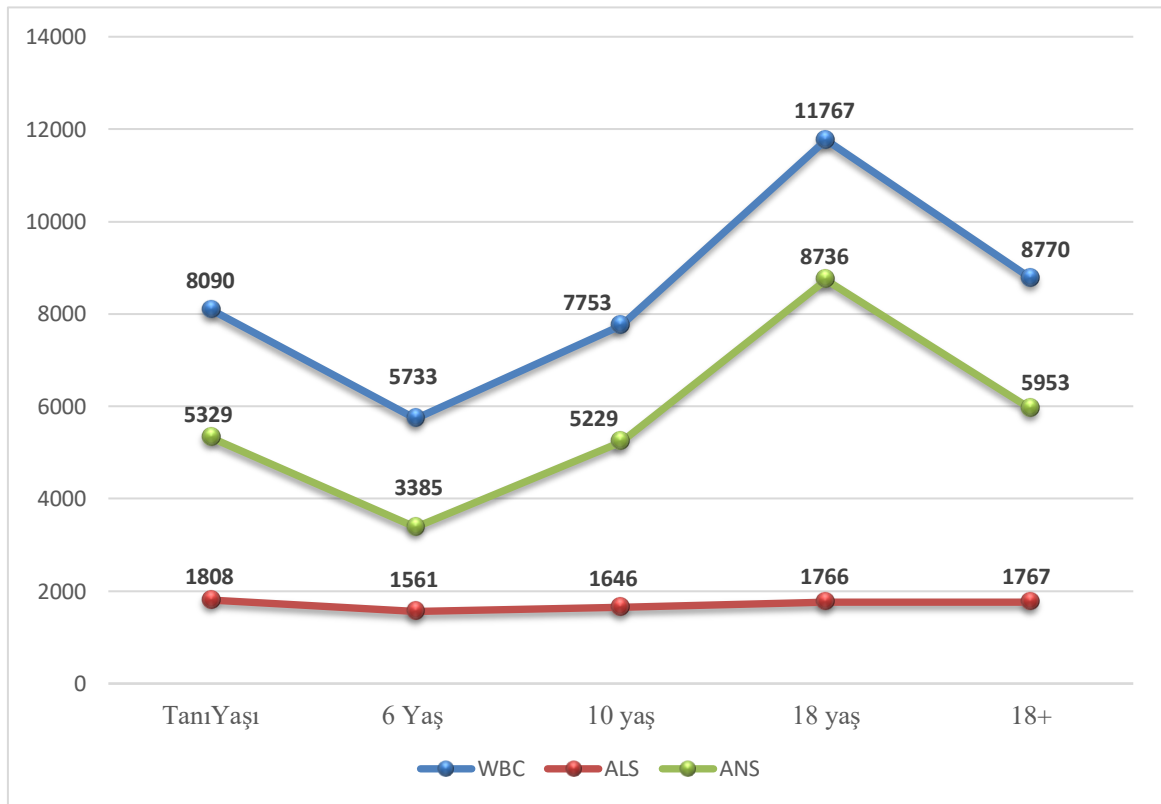
Tablo 4.17 Vakaların 10 yaşındaki yüzde ve mutlak PLAG düzeyleri

	n	Düşük (% - n)	Normal (% - n)	Yüksek (% - n)
% CD3+	27	44 - 12	52 - 14	4 - 1
# CD3+	27	74 - 20	26 - 7	0 - 0
% CD3+4+	27	52 - 14	48 - 13	0 - 0
# CD3+4+	27	81 - 22	19 - 5	0 - 0
% CD3+8+	27	19 - 5	48 - 13	33 - 9
# CD3+8+	27	33 - 9	67 - 18	0 - 0
% CD16+56+	27	4 - 1	44 - 12	52 - 14
# CD16+56+	27	15 - 4	70 - 19	15 - 4
% CD19+	27	78 - 21	22 - 6	0 - 0
# CD19+	27	85 - 23	15 - 4	0 - 0
% CD4+CD45RA+CD31+	10	90 - 9	10 - 1	0 - 0
# CD4+CD45RA+CD31+	10	90 - 9	10 - 1	0 - 0
% CD19+IgD-CD27+	10	40 - 4	60 - 6	0 - 0

: mutlak hücre sayısı

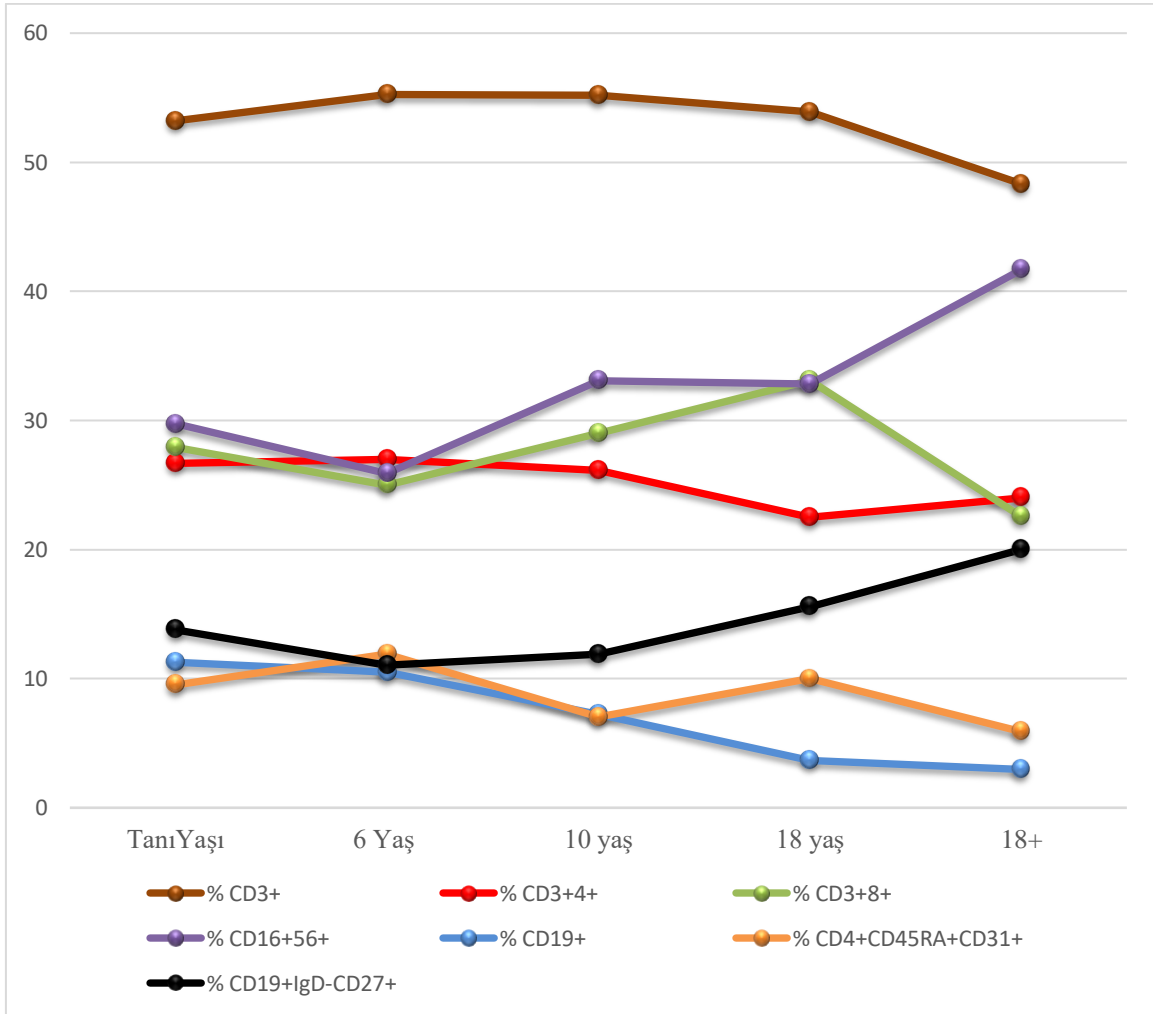
Tablo 4.16 ile Tablo 4.17’de sunulan bulgular değerlendirildiğinde hastaların PLAG ile eş zamanlı alınan tam kanda ortalama lökosit, nötrofil ve lenfosit değerleri normal aralıkta saptandı. Hastalarda Total T (CD3+) lenfosit, Yardımcı T (CD3+CD4+) lenfosit, B (CD19+) lenfosit ve Recent Thymic Emigrant (RTE: CD4+CD45RA+CD31+) hücrelerin mutlak değerlerinin düşük olduğu saptandı. Buna karşın Sitotoksik T (CD3+CD8+) lenfosit ve NK (CD3-CD16+56+) hücrelerin mutlak değerlerinin normal olduğu saptandı. Bu veriler hastaların tanı anı ve 6 yaşındaki verileri ile uyumlu bulundu.

Vakaların tanı anındaki, 6 yaş, 10 yaş, 18 yaş ve >18 yaşlardaki Periferik Kan Lenfosit Alt Grupları (PLAG) ile eş zamanlı bakılan hemogramlarındaki WBC, ALS ve ANS değerlerinin ortalamasına ilişkin çizgi grafik Şekil 4.1’de sunulmuştur. Şekil 4.1’den de izlenebileceği gibi vakaların zaman dilimlerindeki WBC (lökosit) ve ANS (nötrofil) değerlerinin ortalamaları birbirine paralel bir dalgalanma göstermesine rağmen anlamlı bir düşüklük veya yükseklik görülmedi. Ayrıca vakaların ALS (lenfosit) değerlerinin ortalamalarının tanıda en yüksek olduğu saptandı.

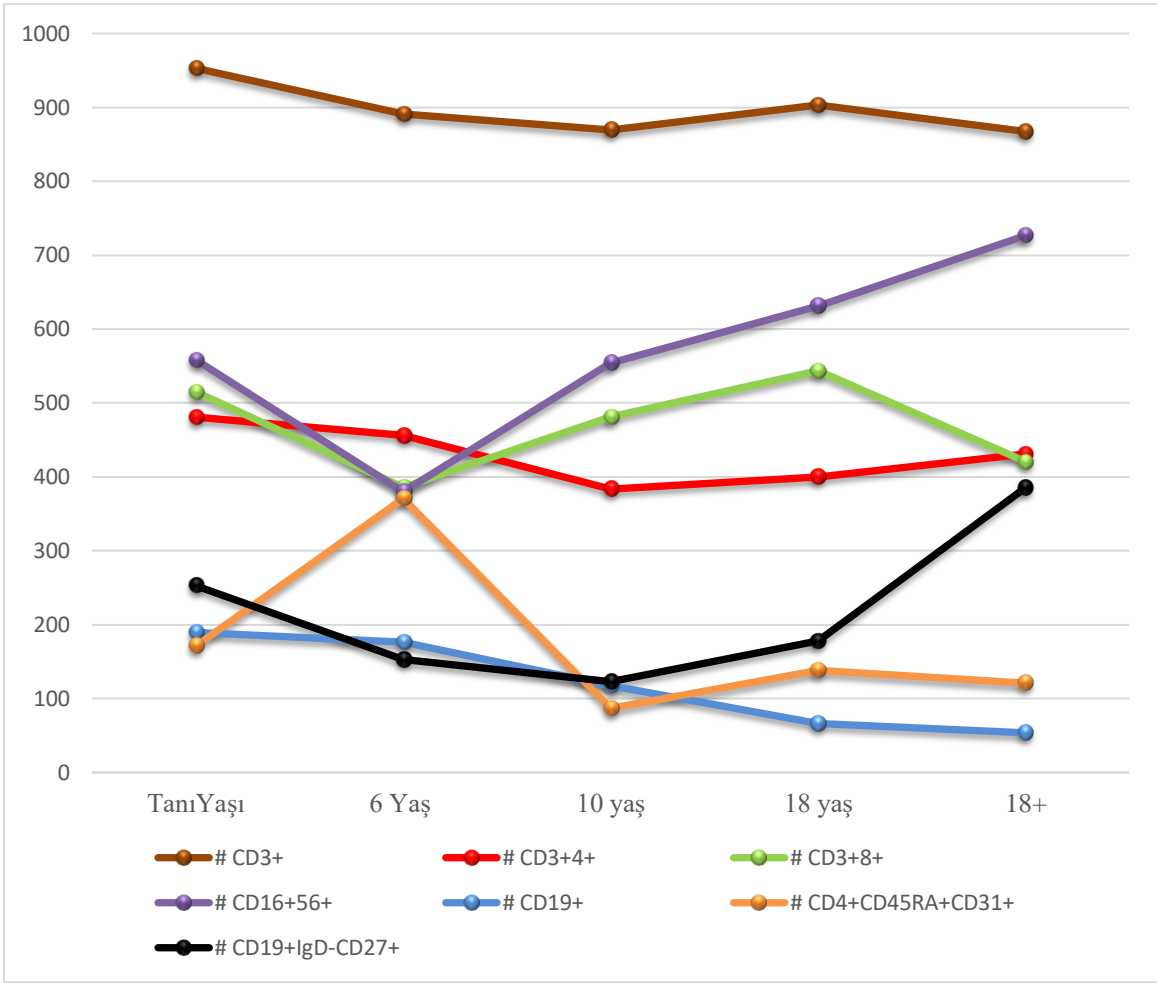


Şekil 4.1 Vakaların tanı anındaki yaşı, 6 yaş, 10 yaş, 18 yaş ve >18 yaşlardaki WBC, ALS ve ANS değerleri

Vakaların tanı anındaki, 6 yaş, 10 yaş, 18 yaş ve >18 yaşlardaki Periferik Kan Lenfosit Alt Grupları (PLAG) değerlerinin yüzdelik olarak ortalamasına ilişkin çizgi grafik Şekil 4.2’de, mutlak sayı olarak ortalamasına ilişkin çizgi grafik ise Şekil 4.3’te sunulmuştur. Şekil 4.3’ten de izlenebileceği gibi Total T (CD3+) lenfosit, Yardımcı T (CD3+CD4+) lenfosit ve B (CD19+) lenfosit’in mutlak değerleri tanıda en yüksek olup ilerleyen yaşlarda düşme eğilimindedir.



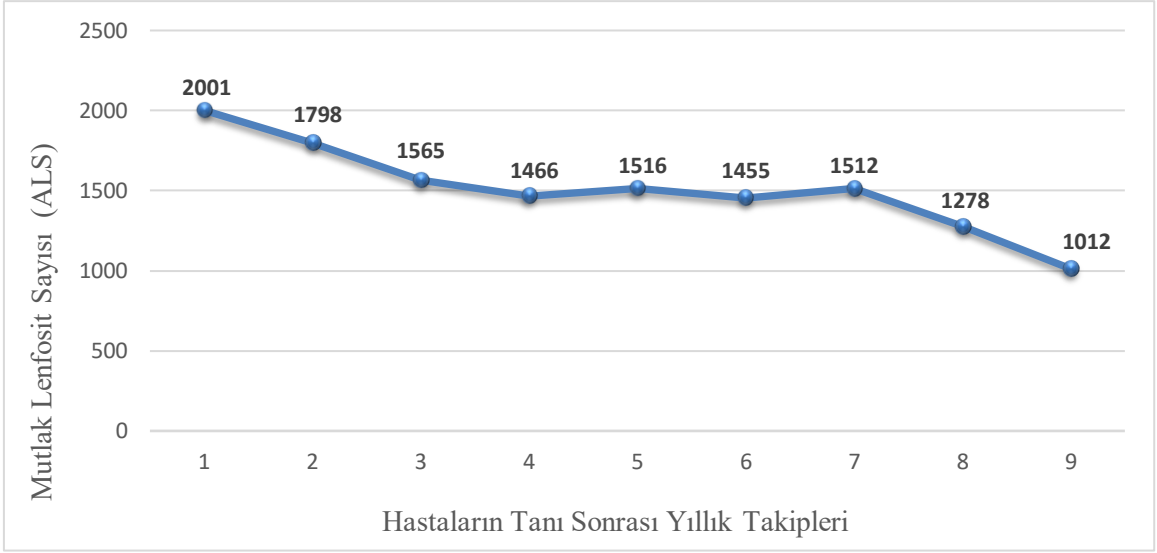
Şekil 4.2 Vakaların tanı anındaki yaşı, 6 yaş, 10 yaş, 18 yaş ve >18 yaşlardaki PLAG yüzde değerleri



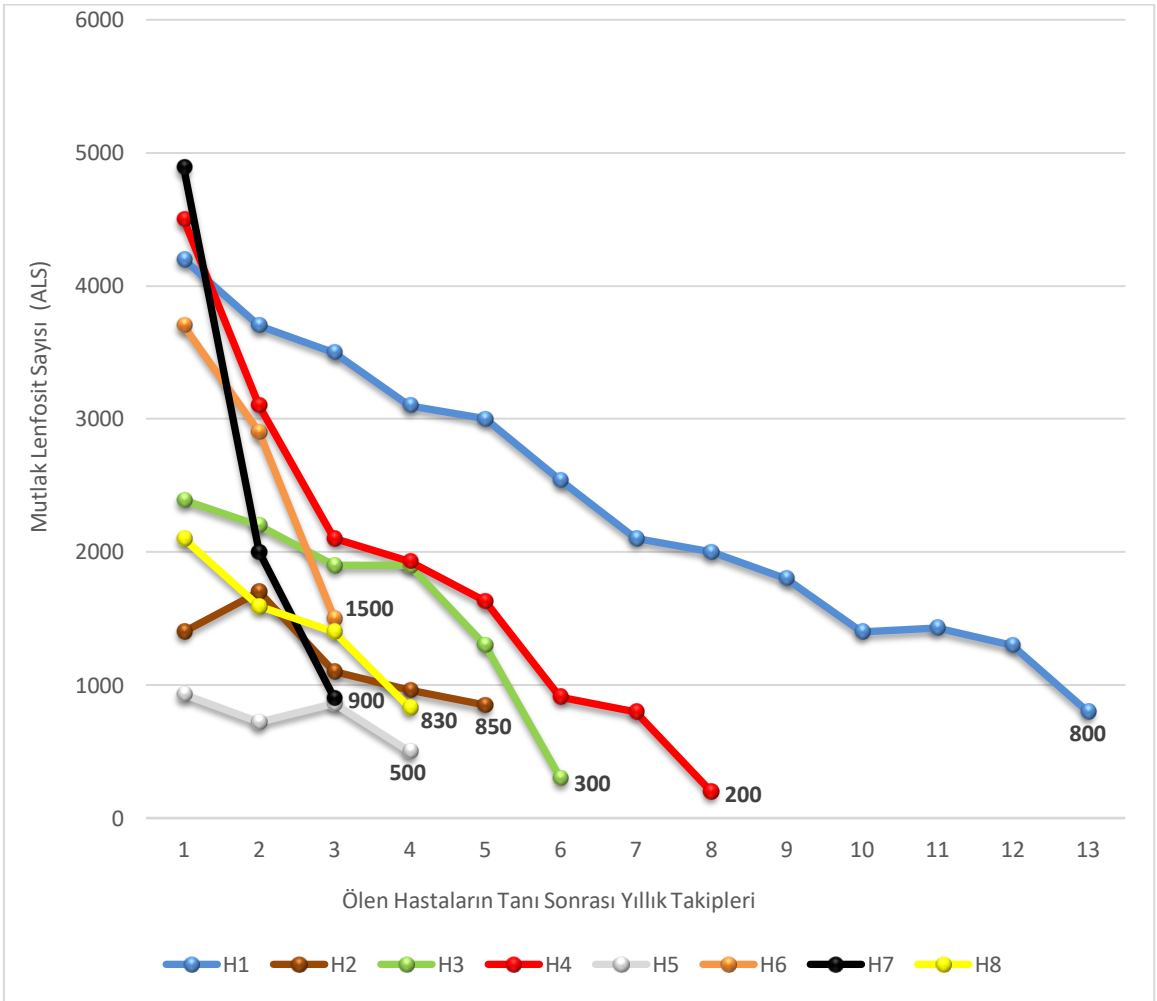
Şekil 4.3 Vakaların tanı anındaki yaşı, 6 yaş, 10 yaş, 18 yaş ve >18 yaşlardaki PLAG mutlak değerleri

Çalışmadaki vakaların tüm kontrollerde alınan hemogramdaki ALS değerlerinin yıllık ortalamaları hesaplandı. Tüm vakalar için hesaplanan bu değerlerin tanı sonrası dönemler için ortalamaları alındı. Tüm hastalar için hesaplanan bu değerlerin ortalamaları alınıp tanı aldıktan itibaren yıllık değişiminin gösterildiği çizgi grafik Şekil 4.4'te sunulmuştur. Şekil 4.4'ten de görüldüğü gibi vakaların tanı aldıktan sonra ALS değerlerinin ortalamasının zamanla düştüğü ve lenfopeni geliştiği saptandı.

Çalışmamızdaki ölen hastaların kontrollerde alınan hemogramdaki ALS değerlerinin yıllık ortalamaları hesaplandı. Ölen hastalar için hesaplanan bu değerlerin tanı sonrası yıllık değişimlerinin hasta bazında gösterildiği çizgi grafik Şekil 4.5'te sunulmuştur. Şekil 4.5'ten de görüldüğü gibi en az 3 yıllık takibi olan 8 tane ölen vakanın tanı aldıktan sonra her yıl ALS değerindeki düşüş belirgindir.



Şekil 4.4 Vakaların takiplerinde ortalama ALS değerinin zamanla seyri



Şekil 4.5 Ölen vakaların her birinin takiplerinde ortalama ALS değerinin zamanla seyri

5. TARTIŞMA

Ataksi Telenjektazi (AT), erken başlangıçlı ilerleyici serebellar ataksi, okülokutanöz telenjektazi, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, immun yetmezlik, iyonizan radyasyona artmış duyarlılık ve artmış malignite insidansı ile karakterize nadir görülen, otozomal resesif kalıtım gösteren, nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalarda görülen diğer başlıca özellikler lenfopeni, AFP yüksekliği, büyüme geriliği ve ilerleyici kronik akciğer hastalığıdır. Hastalık ilerleyici özellik gösterir ve prognozu kötüdür. Çalışmamızda 2000-2020 yılları arasında AT tanılı kliniğimizce takip ve tedavileri yapılan 40 hastamızı retrospektif olarak değerlendirdik.

Çalışmamızdaki 40 hastanın 27'si erkek (%67,5), 13'ü kız (%32,5) olarak görülmüştür (erkek/kız oranı: 2.07 idi). Literatürde erkek ve kızlarda AT görülme sıklığı ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Alyasin ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı çalışmada AT'li hastalarda erkek/kız oranı 0.63, Aktürk ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı çalışmada 0.97, Çatal ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı çalışmada ise 1.77 bulunmuştur. Ayrıca kliniğimizde 2007 yılında Yorulmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, primer immun yetmezlik tanısı ile takipli 1054 hastanın içinde 9 tane AT hastası (6 erkek, 3 kız) tanımlanmış olup bu gruptaki erkek/kız oranı 2 olarak bildirilmiş. Yapılan çalışmalarda erkek/kız oranlarındaki belirgin değişkenlik görüldü. AT hastalığında cinsiyete bağlı bir baskınlık düşünülmemektedir.

Ataksi Telenjektazi akraba evliliğinin yaygın olduğu toplumlarda sık görülmektedir ve otozomal resesif (OR) geçiş göstermektedir. Akraba evliliğinin sık görüldüğü toplumumuzda yaptığımız çalışmada toplamdaki 40 vakanın 30'unda (%75) anne baba arasında akrabalık mevcuttu. Çatal ve arkadaşlarının 2014'te ülkemizde yaptığı çalışmada AT'li vakaların %88'inde akrabalık saptanmışken, Moin ve arkadaşlarının 2007'de İran'da yaptığı çalışmada %81 akrabalık saptanmıştır. Kliniğimizde 2007 yılında Yorulmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise AT'li hastalarda akrabalık oranı %77,7 olarak bildirilmiş. Çalışmamızdaki akraba evliliği ile ilgili bu bulgu literatürdeki diğer çalışmalarla benzerdir.

Bilindiği üzere AT'nin en erken klinik bulgusu progresif serebellar ataksidir ve yaklaşık 1 yaş civarı yürümeye başlayan çocukları sıklıkla 2-3 yaşlarında ortaya çıkan ataksi sonrası tanı aldıkları bilinmektedir. (Shcherbina ve Porras 2020) Kliniğimizde

takipli AT tanısı alan vakaların tanı yaşları 1.13-16.34 yıl aralığında değişmekte olup ortalaması ise 6.28 ± 4.05 yıl olarak hesaplandı. Uyar'ın 2015'te yaptığı çalışmada vakaların tanı yaşı ortalama 4 ± 3 yıl, Alyasin ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı çalışmada ise tanı yaşı ortalama 6.46 ± 2.67 olarak saptanmıştır. Vakalarımızın takip süresi 0.04-19.16 yıl arasında değişmekte olup ortalaması 5.17 ± 4.31 yıl olarak hesaplandı. Demiralp'in 2007'de yaptığı çalışmada vakaların ortalama takip süresi 6,65 yıl olarak saptanmıştır. Tanı yaşı ve takip süresi ile ilgili verilerimizin literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Çalışmamıza dahil olan kliniğimizce takipli AT tanılı hastaları geriye dönük incelediğimizde 16 hastanın genetik tanısının olduğunu saptadık. 13 hastada (%32,5) homozigot ATM mutasyonu varken 3 hastada (%7,5) ise bileşik heterozigot ATM mutasyonu olduğu saptandı. Literatür araştırıldığında AT tanılı hastalardaki mutasyon çeşitliliğinin bölgelere göre değişebildiği öğrenildi. Ancak homozigot veya bileşik heterozigot mutasyon sıklık oranı ile ilgili veriler bulunamadı. Ayrıca saptadığımız mutasyonların pozisyonları incelendiğinde 4'er hastada saptanan en sık görülen 2 mutasyon c.9170 G>C ile c.5557 G>A olarak göze çarptı. Aynı mutasyona sahip hastalar değerlendirildiğinde aralarında akrabalık veya aynı köyden olma hikayesi yoktu. Literatürdeki mutasyon pozisyonları değerlendirildiğinde Perlman ve arkadaşlarının 2012 de yayınladığı verilerde Türkiye için en sık görülen mutasyonun c.3576 G>A olduğu ve c.9170 G>C'nin de diğer sık görülen mutasyonlar arasında bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmamızın retrospektif olması ve önceki yıllarda az sayıda hastadan genetik doğrulama testi gönderilmiş olması nedeniyle hastaların genetik sonuçları ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bununla birlikte çalışmamız c.9170 G>C mutasyonunun yanı sıra c.5557 G>A mutasyonunun da ülkemizde sık görülen mutasyonlar arasında olabileceğini düşündürmüştür. AT hastalığından şüphelenilen hastalarda genetik incelemenin daha sık yapılması ile ülkemizde en çok görülen mutasyonların belirlenmesi ve fenotip-genotip korelasyon çalışmalarının yapılması mümkün olabilecektir.

AT tanılı hastaların literatürde belirtilen ilk bulgusu ataksi sonrasında da dizartridir. (Crawford 1998, Perlman ve ark 2012) Hastaların tanı almasında yardımcı olan diğer sık görülen bulgular ise sık sinopulmoner enfeksiyon geçirme öyküsü ve okülokutanöz telenjektazilerdir. Çalışmamızda vakaların çocuk immünoloji polikliniğimize başvuru şikayetleri incelendiğinde vakaların 27'sinde (%67,5) ataksik yürüme 30'unda (%75) sık enfeksiyon geçirme öyküsü saptandı. 19 vakada (%47,5) ise başvuruda her iki şikâyetin de

olduğu görüldü. Aktürk ve arkadaşlarının 2017’de yaptığı çalışmada vakaların %58’inde tek başvuru semptomu ataksi, %9’unda ise tek başvuru semptomu sık enfeksiyon geçirme olarak saptanmıştır. Vakaların %30’unda ise her iki semptomun da başvuruda olduğu belirtilmiştir. Bu verilere göre ilk başvuruda hastaların %88’inde ataksi, %39’unda ise sık enfeksiyon geçirme öyküsü saptanmış. Çatal ve arkadaşlarının 2014’te yaptığı çalışmada da aileler tarafından ilk farkedilen bulgu %88 ataksi olarak bildirilmiştir. Kliniğimizce tanı alan hastalardaki ilk başvuru şikayetlerinde sık enfeksiyon geçirme semptomunun ataksiden daha fazla olmasının nedeni hastaların çocuk immünoloji kliniğine daha çok immun yetmezlik şüphesi ile başvuruyor olmalarından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hastalığın en temel 2 bulgusu ataksi ve telenjiektazilerdir. Ataksi hastalığın ilk ve en sık görülen ana bulgusudur. Okülokutanöz telenjiektaziler de zamanla gelişen ve hemen hemen tüm vakalarda görülen hastalığın diğer bir ana bulgusudur. Literatürde bu iki bulgunun da hemen hemen tüm vakalarda görüldüğü bildirilmektedir. Çalışmamızdaki 40 vakanın 39’unda (%97,5) ataksi ve telenjiektazi bulguları görüldü. Hastalarımızdan sadece 1 tanesinde (%2,5) ataksi ve telenjiektazi tanı anında yoktu. Bu hasta kardeşinde AT tanısı olması sebebiyle değerlendirme için 1 yaş öncesi kliniğimize getirilmiş ve genetik analiz sonucu ile daha bulgular gelişmeden AT tanısı almıştı. Hasta daha sonra kontrollere getirilmediği ve aileye de ulaşamadığı için takip edilememiştir. Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde Aktürk ve arkadaşlarının 2017’de yaptığı çalışma ile Çatal ve arkadaşlarının 2014’te yaptığı çalışmada tüm vakalarda (%100) ataksi ve okülokutanöz telenjiektazi görülmüş olup, Moin ve arkadaşlarının 2007’de yaptığı çalışmada ise vakaların tamamında (%100) ataksi görülürken %83,8 vakada okülokutanöz telenjiektaziler görülmüştür. Verilerimizin literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

AT hastalığının sık görülen klinik bulgularından biri de tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlardır. Çalışmamızdaki vakaların geçirdikleri enfeksiyonlar değerlendirildiğinde sinopulmoner enfeksiyon geçirme oranı %87,5 olup bunların içinde en çok görülenler %57,5 üst solunum yolu enfeksiyonu, %50 pnömoni ve %27,5 bronşiolit olarak saptandı. Moin ve arkadaşlarının 2007’de yaptığı çalışmada da en sık görülen enfeksiyonlar olarak sinopulmoner enfeksiyonlar bildirilmiş olup vakaların %64’ünde üst solunum yolu enfeksiyonları, %53’ünde pnömoni saptanmıştır. Aktürk ve arkadaşlarının 2017’de yaptığı çalışmada da aynı şekilde baskın enfeksiyon tipi sinopulmoner enfeksiyonlar olarak bildirilmiş olup vakaların %43’ünde üst solunum yolu enfeksiyonları, %34’ünde pnömoni

veya bronşiolit saptamıştır. Çalışmamızdaki vakaların geçirdikleri enfeksiyonlar ile ilgili veriler literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Büyüme geriliği AT tanılı hastalarda sık görülen bir bulgudur. Yetersiz beslenme, nöromusküler geriliğe bağlı disfaji ile yutma koordinasyon bozukluğu ve tekrarlayan enfeksiyonlar büyüme geriliğinin en önemli sebepleridir. Vakalarımız incelendiğinde 29 vakada (%72,5) büyüme geriliği saptandı. Alyasin ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı çalışmada vakaların %61'inde büyüme geriliği saptanırken, Çatal ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı çalışmada %96, Demiralp'in 2007'de yaptığı çalışmada %49 saptandı. Literatürdeki çalışmalarda AT tanılı hastalardaki büyüme geriliği için farklı oranlar bildirilse de bu hastalarda büyüme geriliğinin sık görüldüğü saptanmıştır. Aktürk ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı çalışmada immünolojik yetersizliği olan vakalarda büyüme geriliği daha yaygın olarak saptanmıştır. Aynı şekilde bizim çalışmamızda da İVİG veya profilaktik antimikrobiyal tedavi alanlarda büyüme geriliği %75 oranda saptanırken tedavi almayanlarda bu oran %50 olarak hesaplanmıştır. İVİG alan hastalarda büyüme geriliğinin daha sık olması bu hastaların immun yetmezliklerinin daha belirgin olup daha sık enfeksiyon geçirmelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca vakalarımız içinde malignite ve kronik akciğer hastalığı gibi komplikasyonlar gelişen tüm vakalarda büyüme geriliği saptanmıştır. Bu durum zayıf immun sistemin büyüme üzerindeki negatif etkisini göstermektedir

AT'li hastalardaki bilişsel bozukluklar görülmektedir. Hastalar sözel zekâ, kelime bilgisi ile anlama, işlem hızı, dikkat, bellek ve soyut akıl yürütme gibi testlerde kontrol grupları ile karşılaştırıldığında düşük puan almaktadırlar. (Hoche ve ark 2014) Literatürde AT'li hastalardaki zekâ geriliği görülme sıklığı ile ilgili farklı veriler görüldü. Çalışmamızdaki hastaların kayıtları incelendiğinde 18 vakada (%45) zekâ geriliği olduğu rapor edilmişti. Literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında Boder ve Sedgwick'in 1963'te yaptığı çalışmada vakaların %33 ünde zekâ geriliği saptanmışken, Aktürk ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı çalışmada %24, Moin ve arkadaşlarının 2007'de yaptığı çalışmada %10 olarak saptanmış. Ancak bu çalışmalarda bizim çalışmamızda da olduğu gibi zekâ geriliği tanımlaması için resmi testler kullanılmamıştır. Buna karşın Uyar'ın 2015'te yaptığı çalışmada AT'li hastaların nörokognitif fonksiyonları resmi testler ve ölçekler ile değerlendirilmiş olup vakaların tümünde değişik derecelerde zekâ geriliği saptanmıştır. Bu veriler doğrultusunda literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da

AT'li hastalarda zekâ geriliğinin sık olduğu görüldü. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması ve zekanın değerlendirilmesi için resmi testler ile ölçekler kullanılmasıyla zekâ geriliği görülme sıklığı ile ilgili daha doğru veriler saptanabilir.

AT'li hastalarda tekrarlayan akciğer enfeksiyonları nedeniyle kronik akciğer hastalığı görülmektedir. Pulmoner fibrozis ve bronşiektaziler sık görülen bulgulardır. (Lefton-Greif ve ark 2000, McGrath-Morrow ve ark 2010) Çalışmamızdaki 17 vakaya (%42,5) klinik ve görüntüleme yöntemleri aracılığıyla kronik akciğer hastalığı tanısı konulmuştu. Vakaların akciğer görüntülerinde toplamda 16 vakada (%40) bronşiektazi, 12 vakada (%30) pnömonik infiltrasyon, 7 vakada (%17,5) buzlu cam görünümü, 4 vakada (%10) fibrotik değişiklikler ve 2 vakada (%5) harap (destroid) akciğer bulgusu saptandı. Bu veriler doğrultusunda literatür tarandığında Aktürk ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı çalışmada vakaların %24,2'sinde, Uyar'ın 2015'te yaptığı çalışmada ise vakaların %16,6'sında bronşiektazi bildirilmiştir. Schroeder ve arkadaşlarının 2005'te yaptığı çalışmada vakaların %25'inde, Sedgwick ile Boder'in 1991'de yaptığı çalışmada ise hastaların %12'sinde fibrotik değişiklikler bildirilmiştir. Kronik akciğer hastalığı bulgularının AT'li hastalarda sık görüldüğü bilinmekte olup verilerimiz ile de doğrulanmıştır.

AT hastalığında topluma göre malignite insidansının belirgin olarak yüksek olmasının sebebi hastaların radyasyon hassasiyeti ve kromozom kırıklarının sık olmasıdır. Çalışmamızdaki vakaların 6'sında (%15) malignite gelişimi (5 lenfoma, 1 disgerminom) görüldü. Bu hastalarda malignite tanısı alma yaşları minimum ve maksimum olarak 7-18 yaş arasında değişmekte olup ortalaması 11,5 yaş (SS:±3,67) olarak hesaplandı. AT'li hastalarda malignite gelişimiyle ilgili literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde Çatal ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı çalışmada malignite oranı %16, Demiralp'in 2007'de yaptığı çalışmada %10, Alyasin ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı çalışmada %16 olarak saptanmıştır. Ayrıca Taylor ve arkadaşlarının 1996'da yayınladığı Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada tüm AT'li vakaların %13'ünde (17 vaka) malignite saptanmış olup 10 vakada (%59) lenfoma 7 vakada ise (%41) lösemi bildirilmiştir. Vakalarımızdaki malignite görülme insidansı literatür ile uyumlu bulunmuş olup hastalarımızda çoğunlukla lenforetiküler kökenli lenfomalar saptanmış ancak lösemi görülmemiştir. Ayrıca çalışmamızda malignite gelişen hastaların hepsinin öldüğü ve ölüm yaşları ortalamasının 13 yıl olduğu saptandı. Günümüzde bu hastalara malignite taramasında hangi testlerin kullanılacağı ve taramaya hangi yaşta başlanacağı ile ilgili uluslararası çok merkezli bir

ekip tarafından rehber hazırlanması planlanmakta ve merkezimiz de bu rehberi hazırlayan ekip içinde yer almaktadır. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bu verilerin AT'li hastalarda malignite tarama yaşı için referans olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde AT'li hastalarda diğer bulgular olarak diyabetes mellitus, hipotiroidi ve hipogonadizm gibi endokrinolojik bozukluklar ile kserozis (cilt kuruluğu) ve cilt atrofisi gibi dermatolojik bulguların AT'li hastalarda sık görülebildiği belirtilmiştir. (Ersoy ve ark 1991, Knoch ve ark 2012) Ayrıca Ataksi Telenjektazili hastalarda görülen atopik dermatit benzeri lezyonlar atopiform dermatit olarak tanımlanmıştır. (Bos 2002) Çalışmamızdaki 5 vakada (%12,5) atopik hastalık (3'ünde atopik dermatit, 2'sinde rekürren ürtiker) ve 1 vakada (%2,5) vitiligo saptandı. Ayrıca 1 vakada (%2,5) ise otoimmün hastalık olarak hipotiroidi ve diyabetes mellitus saptandı. Ersoy ve arkadaşlarının 1991'de yaptığı 160 vakalık çalışmada hastaların %1,8'inde hipotiroidi %1,2'sinde diyabetes mellitus görülmüştür. AT'li hastalarda görülen diğer bulgular ile ilgili verilerimiz literatürdeki bu çalışma ile uyumlu saptandı.

Bilindiği üzere AT'nin spesifik bir tedavisi yoktur. Klinik özelliklerinden biri de immun yetmezlik olan ve bu nedenle sık enfeksiyon geçiren AT'li hastalara koruyucu tedavi amacıyla profilaktik antibiyotik, antifungal veya İVİG tedavileri verilmektedir. Çalışmamızdaki 40 vakanın 24'üne (%60) İVİG tedavisi, 31'ine (%77,5) profilaktik antibiyotik (Trimetoprim-Sulfametoksazol), 7'sine de (%17,5) profilaktik antifungal (Flukonazol) verildiği saptandı. Çatal ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı çalışmada vakaların %56'sına Alyasin ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı çalışmada ise vakaların %33'üne İVİG tedavisi verildiği bildirilmiş. Aktürk ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı çalışmada ise vakaların %15'ine İVİG tedavisi %34'üne antimikrobiyal profilaktik tedavi verildiği bildirilmiş. Verilerimiz literatürdeki veriler ile kıyaslandığında İVİG ve profilaktik antibiyotik tedavi verme oranımız daha yüksek oranda bulundu. Çalışmamızdaki vakaların 11 tanesinin (%27,5) öldüğü ve bunların ortalama ölüm yaşınının 14,67 yıl olduğu görülmüştür. Aktürk ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı çalışmada vakaların %11'inin öldüğü ve bunların ortalama ölüm yaşınının 8,5 yıl olduğu, Çatal ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı çalışmada ise vakaların %28'inin öldüğü ve bunların ortalama ölüm yaşınının 8 yıl olarak saptandığı bildirilmiştir. Literatürdeki veriler ile çalışmamız karşılaştırıldığında ölüm oranımız çalışmanın biri ile benzerken diğerinden daha yüksekti. Bununla birlikte hastalarımızdaki yaşam süresinin diğer iki çalışmadan daha

uzun olması bu hastalara immunglobulin replasman tedavisi ve antibiyotik profilaksisi vermenin önemini göstermektedir. Sonuç olarak koruyucu tedaviler olarak İVİG ve antimikrobiyal profilaksilerin daha fazla verildiği kliniğimizde bu tedavilerin mortalite oranımıza etkisi olmadığı ancak hastaların yaşam süresini uzattığını göstermektedir.

AT'li hastalarda değişen düzeylerde immün sistem yetmezliği görüldüğü için bazı hastalara sadece profilaktik antimikrobiyal tedaviler verilirken bazılarında bunların yanında immunglobulin replasman tedavisi de verilmektedir. Çalışmamızdaki vakaların İVİG tedavisi alanlar ile almayanlar kıyaslandığında tanı alma yaşları İVİG tedavisi alanlarda 5,11 yıl iken almayan grupta 8,04 olarak saptandı. Ortalama takip süreleri benzer (5,25-5,06 yıl) iken ortalama hastaneye yatış sayısı ve ölüm oranları İVİG tedavisi alanlarda sırasıyla 2,75 ile %37 iken almayan grupta 0,87 ile %12 olarak saptandı. İVİG tedavisi alanların daha erken tanı almaları, daha fazla sayıda hastaneye yatışlarının olması ve ölüm oranlarının daha fazla olması bu hastalardaki immün yetmezliğin daha ağır olduğunu ve buna bağlı olarak da daha fazla hastane yatışı gerektirecek enfeksiyonlar geçirdikleri ve neticede daha yüksek oranda öldüklerini düşündürmektedir.

Hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde başvuru anındaki hemogramlarda 6 vakada (%15) lökopeni, 6 vakada (%15) nötropeni, 16 vakada ise (%40) lenfopeni saptandı. Diğer hemogram verileri normaldi. Bilindiği üzere AT hastalarının sık saptanan laboratuvar bulgularından biri lenfopenidir. Literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında lenfopeni sıklığı Demiralp'in 2007'de yaptığı çalışmada %24, Aktürk ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı çalışmada %33, Alyasin ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı çalışmada ise %27 olarak bildirilmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalar gibi bizim çalışmamızda da vakalarda en sık görülen tam kan bulgusu lenfopeni olarak bulundu.

Ataksi Telenjiektazi'nin tanı kriterlerinden biri olan serum AFP değeri yüksekliği literatürdeki birçok çalışmada hemen hemen tüm vakalarda yüksek saptanmıştır. Alyasin ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı çalışmada vakaların tümünde, Çatal ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı çalışmada vakaların %95'inde ve Demiralp'in 2007'de yaptığı çalışmada vakaların %93'ünde serum AFP düzeyi yüksek olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki tüm vakaların tanı anında alınan kan tetkiklerinde serum AFP düzeyi yüksek olarak saptandı ve ortalaması $165,4 \pm 139,1$ ng/ml olarak saptandı. Verilerimiz literatür ile uyumlu bulundu.

AT'li hastalarda hücrel ve/veya humoral sistemin sıklıkla da her iki sistemin birlikte etkilendiği immun yetmezlik tablosu görülmektedir. Çalışmamızdaki hastaların %75'inde sık enfeksiyon geçirme öyküsü mevcut olup tüm hastalarımızda immun sistem ile ilgili laboratuvar değerlerinde bozukluklar saptanmıştır. Literatürde en sık görülen humoral sistemdeki bozukluk olarak IgA eksikliği daha sonra da IgG eksikliği özellikle de IgG2 alt grup eksikliği olarak bildirilmektedir. Vakalarımızın tanı anında bakılan immunoglobulin değerleri detaylı incelendiğinde IgA düşüklüğü %57,5 IgG düşüklüğü %55 ve IgG2 alt grup düşüklüğü %33 olarak saptandı. Ayrıca vakaların başvuruda ve takiplerinde sırasıyla %25 ve %27,5'inde serum IgA değeri 7 mg/dl'den düşük olup selektif düzeyde saptandı. Tüm vakaların %15'inde ise IgA düşüklüğü ile eş zamanlı IgG2 düşüklüğü de saptandı. Bu veriler literatür ile uyumlu olup Alyasin ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı çalışmada sırasıyla IgA ve IgG düşüklüğü %40 ile %33, Çatal ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı çalışmada ise %80 ile %60 olarak hesaplanmıştır. Uyar'ın 2015'te yaptığı çalışmada IgG2 düşüklüğü %36,5 olarak bildirilmiştir. Aktürk ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı çalışmada tüm vakaların %9,9'unda IgA düşüklüğü ile eş zamanlı olarak IgG2 düşüklüğü görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda vakaların IgM değerleri %75 oranda normal, %12,5 oranda ise yüksek saptanmıştır. Literatürde AT'li hastalarda serum IgM değerinin sıklıkla yüksek veya normal olduğu bildirilmiş olup yapılan diğer çalışmalarda ise Aktürk ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı çalışmada %35, Uyar'ın 2015'te yaptığı çalışmada ise %20,8 oranda yüksek olarak saptanmıştır. İmmun yetmezlik araştırılan hastalarda IgG ve IgA düşüklüklerinin yanında IgM değerinin yüksek veya normal olduğu saptandığında ayırıcı tanıda AT hastalığının da akla getirilmesi uygun olacaktır.

Çalışmamızdaki AT'li vakaların tanı anı, 6 yaş ve 10 yaş civarı dönemlerinde alınan tam kan ile beraber bakılan periferik lenfosit alt gruplarının akım sitometrik çalışmasında her 3 dönemde de Total T lenfosit, Yardımcı T lenfosit, B lenfosit ve Recent Thymic Emigrant hücrelerin mutlak ve yüzde değerlerinin sıklıkla düşük olduğu saptanırken Sitotoksik T lenfosit ve NK hücrelerin mutlak ve yüzde değerlerinin sıklıkla normal olduğu saptanmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde Moin ve arkadaşlarının 2007'de yaptığı çalışmada Yardımcı T lenfositlerde %75 oranda düşüklük, Alyasin ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı çalışmada Total T lenfositlerde %73 oranda ve B lenfositlerde %46 oranda düşüklük, Uyar'ın 2015'te yaptığı çalışmada ise B lenfositlerde %87 oranda ve Recent Thymic Emigrant hücrelerde oranda %91 düşüklük saptanmıştır.

Akım sitometri verilerimiz literatürdeki bu çalışmalar ile uyumlu olarak bulunmuştur. Sonuç olarak AT'li hastalarda değişken düzeyde bir immun yetmezlik olup T hücre lenfopenisi en belirgin bulgudur.

Vakaların tüm kontrollerde alınan tam kanlarındaki lenfosit değerlerinin yıllık ortalamaları alınıp incelendiğinde lenfosit değerlerinin giderek düştüğü ve lenfopeni geliştiği görüldü. Ayrıca ölen hastaların tanı sonrası kliniğimizde tüm takiplerindeki lenfosit değerlerinin seyri incelendiğinde lenfosit sayısındaki düşüşün daha belirgin olduğu ve ölüm öncesi dönemde hastanede enfeksiyon nedeniyle yatışları sırasında derin bir lenfopeni geliştiği görülmüştür. (Şekil 4.5) Ölen 8 hastadan 1'i hariç diğerlerinin son lenfosit değeri $1000/\text{mm}^3$ 'ten düşüktü. Bu veriler doğrultusunda hastaların lenfosit değerlerinin klinik gidişat hakkında kıymetli bilgiler verebileceğini hatta $1000/\text{mm}^3$ 'ten düşük lenfosit sayısının ağır enfeksiyonlar ve ölüm için uyarıcı bir bulgu olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki vakaların ölüm nedenleri ayrıntılı olarak incelendiğinde ölen vakaların %71'i bronkopulmoner enfeksiyonlar, %29'u ise malignite ve buna bağlı komplikasyonlar nedeniyle ölmüştür. Aktürk ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı çalışmada ölen vakaların %50'sinin malignite komplikasyonları diğer %50'sinin ise kronik akciğer hastalığı ve bronkopulmoner enfeksiyonlar nedeniyle öldüğü bildirilmiş. Demiralp'in 2007'de yaptığı çalışmada ölen vakaların %52'sinin pnömoni, %40'ının ise malignite nedeniyle öldüğü bildirilmiş. Çatal ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı çalışmada ise ölen vakaların %71'inin malignite %29'unun akciğer enfeksiyonu nedeniyle öldüğü rapor edilmiştir. Hastalarımızın ölüm sebeplerini literatür ile karşılaştırdığımızda çalışmamızda vakaların daha çok pulmoner enfeksiyonlar nedeniyle öldüğü görülmektedir. Literatür ile çalışmamız arasındaki farklılık hastalar arasındaki genetik mutasyonların ve çevresel etkenlerin farklı olmasından kaynaklanabilir.

Kliniğimizde takipli AT'li hastaların dosyaları ile bilgisayar kayıtları üzerinden yaptığımız retrospektif çalışmamızın bu hastalık hakkında literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu konuda bulgularımızı desteklemek ve geliştirmek için daha kapsamlı, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

1.Hastaların tanı alma yaşı en düşük 1,13 yıl, en yüksek 16,34 yıl, ortalaması ise $6,28 \pm 4,05$ yıl olarak hesaplandı. Takip süreleri en düşük 0,04 yıl, en yüksek 19,16 yıl, ortalaması ise $5,17 \pm 4,31$ yıl olarak hesaplandı.

2.Hastalarımızın 30'unda (%75) anne baba arasında akrabalık mevcuttu. Vakaların 16'sından (%40) genetik analiz gönderilmiş olup 13 (%32,5) vakada homozigot, 3 (%7,5) vakada ise bileşik heterozigot ATM mutasyonu saptandı. Saptadığımız mutasyonlar arasında en sık görülen iki tanesi 4'er hastada ortaya çıkan "homozigot c.9170 G>C" ve "homozigot c.5557 G>A" idi.

3.Vakaların polikliniğine başvurusunda 30'unda (%75) sık enfeksiyon geçirme, 27'sinde (%67,5) ataksik yürüme şikâyeti varken 19 (%47,5) vakada ise her iki şikâyetin de birlikte olduğu görüldü.

4.Hastaların tüm başvuruları incelendiğinde 39'unda (%97,5) ataksi ve telenjiektazi bulguları, 35'inde (%87,5) tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar geçirme öyküsü, 29'unda (%72,5) büyüme geriliği görüldü. Vakalarda en çok görülen enfeksiyonlar %57,5 üst solunum yolu enfeksiyonu, %50 pnömoni ve %27,5 bronşiolit olarak saptandı.

5.Radyolojik görüntülemeler incelendiğinde 21 vakaya beyin MR görüntülemesi yapılmış olup 8 vakada (%20) AT lehine bulgular (serebellar atrofi ile serebellar folyolarda belirginleşme) görülmüştür. Ayrıca 36 vakaya akciğer görüntülemesi (26 vakada BT, 10 vakada akciğer grafisi) yapılarak 17'sinde (%42,5) kronik akciğer hastalığı bulguları (bronşiektazi ve fibrotik değişiklikler) görülmüştür.

6.Çalışmamız diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında hastalarımızda tanı yaşı literatür ile uyumlu olup, profilaktik antibiyotik ve İVİG verilme oranı çalışmamızda diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda idi. Bununla birlikte hastalarımızın yaşam süresi de diğer çalışmalardan uzundu. Bu durum verilen profilaktik antibiyotik ve İVİG tedavisinin etkisinden kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

7.Çalışmamızda malignite gelişme oranı %15 olup literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerdi. Bununla birlikte diğer çalışmalar ile benzer şekilde en sık görülen malignite lenfoma idi. Hastalarımızda malignite tanısı alma yaşları minimum ve maksimum olarak 7-18 yıl arasında değişmekte olup ortalaması $11,5 \pm 3,67$ yıl olarak hesaplandı. Malignite

gelişen hastaların hepsinin öldüğü ve ölüm yaşları ortalamasının 13 yıl olduğu saptandı. Bu veriler doğrultusunda AT'li hastalarda 7 yaştan itibaren malignite taramaları yapılması gerektiği düşünüldü.

8.Çalışmadaki vakaların 11'inin (%27) öldüğü saptandı. Hastaların ölüm yaşı en düşük 7,42 yıl, en yüksek 21,95 yıl olarak hesaplandı. Ortalama ölüm yaşı ise $14,67 \pm 4,57$ yıl idi. Hastaların ölüm nedenleri incelendiğinde ölen vakaların %71'i bronkopulmoner enfeksiyonlar ve solunum yetmezliği, %29'u ise malignite ve buna bağlı komplikasyonlar nedeniyle ölmüştür.

9.Vakaların başvuruda alınan kanlarında 16'sında (%40) lenfopeni, 40'ında (%100) AFP yüksekliği saptandı. Tanı anında bakılan immunoglobulin değerlerinde vakaların %57,5'inde IgA düşüklüğü, %55'inde IgG düşüklüğü, %33'ünde ise IgG2 alt grup düşüklüğü saptandı. Vakaların başvuruda %25'inde serum IgA değeri selektif IgA eksikliği ile uyumlu düzeyde saptandı ve takiplerinde bazılarının IgA değeri yükselip bazılarının düşmesine rağmen selektif düzeyde olanların oranı %27,5 olarak hesaplandı. Ayrıca tüm vakaların %15'inde IgA düşüklüğü ile eş zamanlı IgG2 düşüklüğü de saptandı.

10.Hastalarımızın tanı anı, 6 yaş ve 10 yaş civarı dönemlerindeki akım sitometrik analizlerinde Total T, Yardımcı T, B lenfosit ve Recent Thymic Emigrant hücreleri düşük; Sitotoksik T lenfosit ve NK hücreleri ise normal saptandı.

11.Hastaların tanı aldıktan sonra takiplerindeki lenfosit değerlerinin yıllık ortalamaları incelendiğinde lenfosit sayısının giderek düştüğü saptandı. Hastaların yıllık ortalama lenfosit değerlerinin tüm hasta grubu için ortalaması alındığında tanı anında $2001/\text{mm}^3$ iken üç yıl sonra $1466/\text{mm}^3$, 8 yıl sonra $1012/\text{mm}^3$ olarak hesaplanarak lenfopeni geliştiği görüldü. Ayrıca ölen hastaların tanıdan itibaren ölene kadar takiplerdeki yıllık ortalama lenfosit değerleri incelendiğinde 8 hastanın 7'sinde (%87,5) son seneki lenfosit değerlerinin ortalaması $1000/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu görüldü. $1000/\text{mm}^3$ 'ten düşük lenfosit sayısının ağır enfeksiyonlar ve ölüm için uyarıcı bir bulgu olduğu düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

- Aicardi J, Barbosa C, Andermann E, Andermann F, Morcos R, Ghanem Q et al. Ataxia-ocular motor apraxia: a syndrome mimicking ataxia-telangiectasia. *Ann Neurol.* 1988;24(4):497-502.
- Akturk H, Sutcu M, Somer A, Piskin S, Acar M, Ozmen M et al. Ataxia telangiectasia in Turkey: multisystem involvement of 91 patients. *World J Pediatr.* 2017 Oct;13(5):465-471.
- Alyasin S, Esmailzadeh H, Ebrahimi N, Nabavizadeh SH, Nemati H. Clinical Presentation of Ataxia-Telangiectasia. *Arch Iran Med.* 2019 Dec 1;22(12):682-686.
- Ambrose M, Gatti RA. Pathogenesis of ataxia-telangiectasia: the next generation of ATM functions. *Blood* 2013; 121:4036.
- Anheim M, Fleury MC, Franques J, Moreira MC, Delaunoy JP, Stoppa-Lyonnet D et al. Clinical and molecular findings of ataxia with oculomotor apraxia type 2 in 4 families. *Arch Neurol.* 2008;65(7):958-62.
- Anheim M, Monga B, Fleury M, Charles P, Barbot C, Salih M et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: clinical, biological and genotype/phenotype correlation study of a cohort of 90 patients. *Brain.* 2009;132(Pt 10):2688-98.
- Baloh RW, Yee RD, Boder E. Eye movements in ataxia-telangiectasia. *Neurology* 1978; 28:1099.
- Bhatt JM, Bush A, van Gerven M, Nissenkorn A, Renke M, Yarlett L, et al. European Respiratory Society. ERS statement on the multidisciplinary respiratory management of ataxia telangiectasia. *Eur Respir Rev.* 2015 Dec;24(138):565-81. doi: 10.1183/16000617.0066-2015.
- Biton S, Barzilai A, Shiloh Y. The neurological phenotype of ataxia-telangiectasia: solving a persistent puzzle. *DNA Repair (Amst).* 2008 Jul 1;7(7):1028-38.
- Bos JD. Atopiform dermatitis. *Br J Dermatol.* 2002 Sep;147(3):426-9. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.05010.x.
- Bott L, Lebreton J, Thumerelle C, Cuvellier J, Deschildre A, Sardet A. Lung disease in ataxia-telangiectasia. *Acta Paediatr.* 2007;96:1021-1024.

- Bredemeyer AL, Sharma GG, Huang CY, Helmink BA, Walker LM, Khor KC et al. ATM stabilizes DNA double-strand-break complexes during V(D)J recombination. *Nature*. 2006 Jul 27;442(7101):466-70.
- Cabana MD, Crawford TO, Winkelstein JA, Christensen JR, Lederman HM. Consequences of the delayed diagnosis of ataxia-telangiectasia. *Pediatrics*. 1998 Jul;102(1 Pt 1):98-100.
- Chen RL, Wang PJ, Hsu YH, Chang PY, Fang JS. Severe lung fibrosis after chemotherapy in a child with ataxia-telangiectasia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Jan;24(1):77-9.
- Claes K, Depuydt J, Taylor AM, et al. Variant ataxia telangiectasia: clinical and molecular findings and evaluation of radiosensitive phenotypes in a patient and relatives. *Neuromolecular Med* 2013; 15: 447–57.
- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol*. 1999;93(3):190-7.
- Connelly PJ, Smith N, Chadwick R, Exley AR, Shneerson JM, Pearson ER. Recessive mutations in the cancer gene Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM), at a locus previously associated with metformin response, cause dysglycaemia and insulin resistance. *Diabet Med*. 2016 Mar;33(3):371-5.
- Crawford TO. Ataxia telangiectasia. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5:287.
- Crawford TO, Mandir AS, Lefton-Greif MA, et al. Quantitative neurologic assessment of ataxia-telangiectasia. *Neurology* 2000; 54:1505.
- Crawford TO, Skolasky R, Fernandez R, Rosquist K, Lederman H. Survival probability in ataxia telangiectasia. *Arch Dis Child*. 2006; 91: 610- 611.
- Crisuolo C, Mancini P, Saccà F, De Michele G, Monticelli A, Santoro L et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 1 in Southern Italy: late onset and variable phenotype. *Neurology*. 2004 14;63(11):2173-5.
- Çatal F, Topal E, Çeliksoy MH, Ermiştekin H, Kutlutürk K, Yıldırım N ve ark. Ataksi-telenjiektazili hastaların demografik ve sistemik tutulum özellikleri. *Asthma Allergy Immunol* 2014;12:83-90

- Demiralp K. Ataksi telenjiektazi'nin klinik ve laboratuvar bulguları ve seyri (362 vakanın değerlendirilmesi) [uzmanlık tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2007.
- DeWire MD, Beltran C, Boop FA, Helton KJ, Ellison DW, McKinnon PJ et al. Radiation therapy and adjuvant chemotherapy in a patient with a malignant glioneuronal tumor and underlying ataxia telangiectasia: a case report and review of the literature. *J Clin Oncol*. 2013;1;31(1):e12-4.
- Driessen GJ, Ijspeert H, Weemaes CM, Haraldsson Á, Trip M, Warris A et al. Antibody deficiency in patients with ataxia telangiectasia is caused by disturbed B- and T-cell homeostasis and reduced immune repertoire diversity. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 May;131(5):1367-75.e9.
- Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrris A. Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(1):1-8.
- Ehlayel M, Soliman A, De Sanctis V. Linear growth and endocrine function in children with ataxia telangiectasia. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014 Nov;18(Suppl 1):S93-6.
- Ersoy F, Berkel AI, Sanal O, Oktay H. Twenty-year follow-up of 160 patients with ataxia-telangiectasia. *Turk J Pediatr*. 1991 Oct-Dec;33(4):205-15.
- Farr AK, Shalev B, Crawford TO, Lederman HM, Winkelstein JA, Repka MX. Ocular manifestations of ataxia-telangiectasia. *Am J Ophthalmol*. 2002 Dec;134(6):891-6. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01796-8.
- Gatti RA, Berkel I, Boder E, Braedt G, Charmley P, Concannon P, et al. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23, *Nature*. 1988;336(6199):577.
- Gatti R, Perlman S. Ataxia-Telangiectasia. 1999 Mar 19 [updated 2016 Oct 27]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301790.
- Gilad S, Bar-Shira A, Harnik R, Shkedy D, Ziv Y, Khosravi R, et al. Ataxia-telangiectasia: founder effect among north African Jews. *Hum Mol Genet*. 1996 Dec;5(12):2033-7.
- Greenberger S, Berkun Y, Ben-Zeev B, et al. Dermatologic manifestations of ataxia-telangiectasia syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:932.

- Guerra-Maranhão MC, Costa-Carvalho BT, Nudelman V, Barros-Nunes P, Carneiro-Sampaio MM, Arslanian C et al. Response to polysaccharide antigens in patients with ataxia-telangiectasia. *J Pediatr (Rio J)*. 2006 Mar-Apr;82(2):132-6.
- Habek M, Brinar VV, Rados M, Zadro I, Zarković K. Brain MRI abnormalities in ataxia-telangiectasia. *Neurologist*. 2008;14(3):192-5.
- Hadizadeh H, Salehi M, Khoramnejad S, et al. The association between parental consanguinity and primary immunodeficiency diseases: A systematic review and metaanalysis. *Pediatric allergy and immunology - official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2017 May;28(3):280-287.
- Hannan MA, Hellani A, Al-Khodairy FM, Kunhi M, Siddiqui Y, Al-Yussef N et al. Deficiency in the repair of UV-induced DNA damage in human skin fibroblasts compromised for the ATM gene. *Carcinogenesis*. 2002;23(10):1617-24.
- Hart RM, Kimler BF, Evans RG, Park CH. Radiotherapeutic management of medulloblastoma in a pediatric patient with ataxia telangiectasia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987;13(8):1237-40.
- Hernandez D, McConville CM, Stacey M, Woods CG, Brown MM, Shutt P et al. A family showing no evidence of linkage between the ataxia telangiectasia gene and chromosome 11q22-23. *J Med Genet*. 1993;30(2):135-40.
- Hoche F, Frankenberg E, Rambow J, Theis M, Harding JA, Qirshi M et al. Cognitive phenotype in ataxia-telangiectasia. *Pediatr Neurol* 2014; 51:297-310.
- <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>
- Ikinciogullari A, Kendirli T, Doğu F, Eğin Y, Reislı I, Cin S, et al. Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. *Turk J Pediatr*. 2004;46(2):125-30.
- Khanna KK, Keating KE, Kozlov S, et al. ATM associates with and phosphorylates p53: mapping the region of interaction. *Nat Genet*. 1998 Dec;20(4):398-400.
- Kiuru A, Kämäräinen M, Heinävaara S, Pylkäs K, Chapman K, Koivistoinen A et al. Assessment of targeted and non-targeted responses in cells deficient in ATM function following exposure to low and high dose X-rays. *PLoS One*. 2014 Mar 28;9(3):e93211.
- Klein C, Wenning GK, Quinn NP, Marsden CD. Ataxia without telangiectasia masquerading as benign hereditary chorea. *Mov Disord* 1996; 11:217.

- Knoch J, Kamenisch Y, Kubisch C, Berneburg M (2012) Rare hereditary diseases with defects in DNA-repair. *Eur J Dermatol* 22:443–455
- Kraus M, Lev A, Simon AJ, Levrán I, Nissenkorn A, Levi YB et al. Disturbed B and T cell homeostasis and neogenesis in patients with ataxia telangiectasia. *J Clin Immunol*. 2014 Jul;34(5):561-72.
- Kwast O, Ignatowicz R. Progressive peripheral neuron degeneration in ataxia-telangiectasia: an electrophysiological study in children. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32:800.
- Larnaout A, Belal S, Ben Hamida C, et al. Atypical ataxia telangiectasia with early childhood lower motor neuron degeneration: a clinicopathological observation in three siblings. *J Neurol* 1998; 245:231.
- Lefton-Greif MA, Crawford TO, Winkelstein JA, Loughlin GM, Koerner CB, Zahurak M et al. Oropharyngeal dysphagia and aspiration in patients with ataxia-telangiectasia. *J Pediatr*. 2000; 136(2):225-31. doi: 10.1016/s0022-3476(00)70106-5.
- Lewis RF, Lederman HM, Crawford TO. Ocular motor abnormalities in ataxia telangiectasia. *Ann Neurol* 1999; 46:287.
- Lockman JL, Iskander AJ, Bembea M, Crawford TO, Lederman HM, McGrath-Morrow S et al. The critically ill patient with ataxia-telangiectasia: a case series. *Pediatr Crit Care Med*. 2012 Mar;13(2):e84-90.
- Lumsden JM, McCarty T, Petiniot LK, Shen R, Barlow C, Wynn TA et al. Immunoglobulin class switch recombination is impaired in *Atm*-deficient mice. *J Exp Med*. 2004 Nov 1;200(9):1111-21. doi: 10.1084/jem.20041074.
- Mallott J, Kwan A, Church J, Gonzalez-Espinosa D, Lorey F, Tang LF et al. Newborn screening for SCID identifies patients with ataxia telangiectasia. *J Clin Immunol* 2013; 33:540.
- McConville, C. M., Stankovic, T., Byrd, P. J. et al (1996) Mutations associated with variant phenotypes in ataxia-telangiectasia. *Am.J.Hum.Genet.*, 59 (2): 320-330.
- McGrath-Morrow S, Lefton-Greif M, Rosquist K, et al. Pulmonary function in adolescents with ataxia telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43:59.

- McGrath-Morrow SA, Gower WA, Rothblum-Oviatt C, et al. Evaluation and management of pulmonary disease in ataxia-telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:847.
- McGrath-Morrow SA, Lederman HM, Aherrera AD, Lefton-Greif MA, Crawford TO, Ryan T, et al. Pulmonary function in children and young adults with ataxia telangiectasia. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Jan;49(1):84-90.
- McGrath-Morrow SA, Collaco JM, Crawford TO, Carson KA, Lefton-Greif MA, Zeitlin P, Lederman HM. Elevated serum IL-8 levels in ataxia telangiectasia. *J Pediatr*. 2010 Apr;156(4):682-4.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.12.007.
- McGrath-Morrow SA, Collaco JM, Detrick B, Lederman HM. Serum Interleukin-6 Levels and Pulmonary Function in Ataxia-Telangiectasia. *J Pediatr*. 2016 Apr;171:256-61.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.002.
- Méneret A, Ahmar-Beaugendre Y, Rieunier G, et al. The pleiotropic movement disorders phenotype of adult ataxia-telangiectasia. *Neurology* 2014; 83:1087.
- Moin M, Aghamohammadi A, Kouhi A, Tavassoli S, Rezaei N, Ghaffari SR et al. Ataxia-telangiectasia in Iran: clinical and laboratory features of 104 patients. *Pediatr Neurol*. 2007 Jul;37(1):21-8.
- Moreira MC, Barbot C, Tachi N, Kozuka N, Uchida E, Gibson T et al. The gene mutated in ataxia-ocular apraxia 1 encodes the new HIT/Zn-finger protein aprataxin. *Nat Genet*. 2001:189-93.
- Morgan JL, Holcomb TM, Morrissey RW. Radiation reaction in ataxia telangiectasia. *Am J Dis Child*. 1968;116(5):557-8.
- Morrell D, Cromartie E, Swift M. Mortality and cancer incidence in 263 patients with ataxia-telangiectasia. *J Natl Cancer Inst*. 1986;77(1):89-92.
- Németh AH, Bochukova E, Dunne E, Huson SM, Elston J, Hannan MA et al. Autosomal recessive cerebellar ataxia with oculomotor apraxia (ataxia-telangiectasia-like syndrome) is linked to chromosome 9q34. *Am J Hum Genet*. 2000;67(5):1320-6.
- Nissenkorn A, Levy-Shraga Y, Banet-Levi Y, Lahad A, Sarouk I, Modan-Moses D. Endocrine abnormalities in ataxia telangiectasia: findings from a national cohort. *Pediatr Res*. 2016;79:889-894.

- Noordzij JG, Wulffraat NM, Haraldsson A, Meyts I, van't Veer LJ, Hogervorst FB et al. Ataxia-telangiectasia patients presenting with hyper-IgM syndrome. *Arch Dis Child*. 2009 Jun;94(6):448-9.
- Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr*. 2004;144(4):505-11.
- Odineal DD, Gershwin ME. The Epidemiology and Clinical Manifestations of Autoimmunity in Selective IgA Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020 Feb;58(1):107-133.
- Palau F, Espinós C. Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:47.
- Paula-Barbosa MM, Ruela C, Tavares MA, et al. Cerebellar cortex ultrastructure in ataxia-telangiectasia. *Ann Neurol* 1983; 13:297.
- Perlman SL, Boder Deceased E, Sedgewick RP, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia. *Handb Clin Neurol*. 2012;103:307-32. doi: 10.1016/B978-0-444-51892-7.00019-X.
- Peterson RD, Cooper MD, Good RA. Lymphoid tissue abnormalities associated with ataxia-telangiectasia. *Am J Med* 1966; 41:342.
- Reiman A, Srinivasan V, Barone G, Last JI, Wootton LL, Davies EG et al. Lymphoid tumours and breast cancer in ataxia telangiectasia; substantial protective effect of residual ATM kinase activity against childhood tumours. *Br J Cancer* 2011; 105:586.
- Reina-San-Martin B, Chen HT, Nussenzweig A, Nussenzweig MC. ATM is required for efficient recombination between immunoglobulin switch regions. *J Exp Med*. 2004;1;200(9):1103-10.
- Renwick A, Thompson D, Seal S, Kelly P, Chagtai T, Ahmed M et al. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet*. 2006;38(8):873-5.
- Riboldi GM, Samanta D, Frucht S. Ataxia Telangiectasia (Louis-Bar Syndrome). *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

- Rivat-Peran L, Buriot D, Salier JP, Rivat C, Dumitresco SM, Griscelli C. Immunoglobulins in ataxia-telangiectasia: evidence for IgG4 and IgA2 subclass deficiencies. *Clin Immunol Immunopathol.* 1981 Jul;20(1):99-110.
- Roos WP, Kaina B. DNA damage-induced cell death by apoptosis. *Trends Mol Med.* 2006 Sep;12(9):440-50.
- Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 Nov 25;11(1):159.
- Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science.* 1995 Jun 23;268(5218):1749-53.
- Schroeder SA, Swift M, Sandoval C, Langston C. Interstitial lung disease in patients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39:537.
- Schroeder SA, Zielen S. Infections of the respiratory system in patients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Pulmonol.* 2014 Apr;49(4):389-99.
- Schubert R, Reichenbach J, Zielen S (2005). Growth factor deficiency in patients with ataxia telangiectasia. *Clin Exp Immunol* 140: 517–519.
- Sedgwick R, Boder E. Ataxia-telangiectasia. In: Jung J, editor. *Handbook of clinical neurology: hereditary neuropathies and spinocerebellar atrophies.* London: Elsevier Science; 1991. P 347-423
- Shcherbina A and Porras O. Chapter 10: DNA stability defects. In: Sullivan KE, Stiehm ER, editors. *Stiehm's immune deficiencies.* Second edition. 2020. p. 281-94.
- Shiloh Y. ATM: expanding roles as a chief guardian of genome stability. *Exp Cell Res.* 2014;329(1):154–61.
- Shiloh Y, Parshad R, Frydman M, Sanford KK, Portnoi S, Ziv Y et al. G2 chromosomal radiosensitivity in families with ataxia-telangiectasia. *Hum Genet.* 1989;84(1):15-8.
- Stanley SE, Rao AD, Gable DL, McGrath-Morrow S, Armanios M. Radiation Sensitivity and Radiation Necrosis in the Short Telomere Syndromes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Dec 1;93(5):1115-7.

- Staples, E. R., McDermott, E. M., Reiman, A. et al (2008) Immunodeficiency in ataxia telangiectasia is correlated strongly with the presence of two null mutations in the ataxia telangiectasia mutated gene. *Clin.Exp.Immunol.*, 153 (2): 214-220.
- Stray-Pedersen A, Borresen-Dale AL, Paus E, Lindman CR, Burgers T, Abrahamsen TG. Alpha fetoprotein is increasing with age in ataxia-telangiectasia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2007;11(6):375-80.
- Su Y, Swift M. Mortality rates among carriers of ataxia-telangiectasia mutant alleles. *Ann Intern Med.* 2000;133:770-778.
- Suarez F, Mahlaoui N, Canioni D, Andriamanga C, Dubois d'Enghien C, Brousse N, Jais JP et al. Incidence, presentation, and prognosis of malignancies in ataxia-telangiectasia: a report from the French national registry of primary immune deficiencies. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 10;33(2):202-8.
- Swift M (1985). Genetics and epidemiology of ataxiatelangiectasia. *Kroc Found Ser* 19: 133–146.
- Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med.* 1991;325(26):1831-6.
- Swift M, Sholman L, Perry M, Chase C. Malignant neoplasms in the families of patients with ataxia-telangiectasia. *Cancer Res.* 1976;36(1):209-15.
- Taylor AM, Byrd PJ. Molecular pathology of ataxia telangiectasia. *J Clin Pathol.* 2005 Oct;58(10):1009-15. doi: 10.1136/jcp.2005.026062. PMID: 16189143
- Taylor AM, Harnden DG, Arlett CF, Harcourt SA, Lehmann AR, Stevens S, et al. Ataxia telangiectasia: a human mutation with abnormal radiation sensitivity. *Nature.* 1975; 258(5534):427-9.
- Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood.* 1996 Jan 15;87(2):423-38. PMID: 8555463.
- Tezcan İ, Berkel Aİ, Ersoy F, Sanal Ö. Sağlıklı Türk çocukları ve erişkinlerde türbimetrik yöntemle bakılan serum immünglobülin düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996; 39: 649-656 (article in Turkish).
- Uyar E. Ataksi telenjektazili olguların ve aile bireylerinin nörokognitif düzeylerinin değerlendirilmesi [uzmanlık tezi]. İstanbul: Marmara Üniversitesi; 2015.

- Verhagen MM, Abdo WF, Willemsen MA, et al. Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. *Neurology* 2009; 73: 430–7.
- Verhagen MM, Martin JJ, van Deuren M, Ceuterick-de Groote C, Weemaes CM, Kremer BH, et al. Neuropathology in classical and variant ataxia-telangiectasia. *Neuropathology*. 2012 Jun;32(3):234-44.
- Vit JP, Moustacchi E, Rosselli F. ATM protein is required for radiation-induced apoptosis and acts before mitochondrial collapse. *Int J Radiat Biol*. 2000 Jun;76(6):841-51.
- Vinck A, Verhagen MM, Gerven Mv, et al. Cognitive and speech-language performance in children with ataxia telangiectasia. *Dev Neurorehabil* 2011; 14:315.
- Voss S, Pietzner J, Hoche F, Taylor AM, Last JJ, Schubert R et al. Growth retardation and growth hormone deficiency in patients with Ataxia telangiectasia. *Growth Factors*. 2014 Jun;32(3-4):123-9.
- Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol*. 2017 Jan;85(1):3-12.
- Yorulmaz A. Primer immün yetmezlik tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi [uzmanlık tezi]. Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi; 2007.
- Waldmann TA, Broder S, Goldman CK, Frost K, Korsmeyer SJ, Medici MA. Disorders of B cells and helper T cells in the pathogenesis of the immunoglobulin deficiency of patients with ataxia telangiectasia. *J Clin Invest*. 1983;71(2):282-95.
- Waldmann TA, McIntire KR. Serum-alpha-fetoprotein levels in patients with ataxia-telangiectasia. *Lancet*. 1972 Nov 25;2(7787):1112-5.
- Woods CG, Taylor AM. Ataxia telangiectasia in the British Isles: the clinical and laboratory features of 70 affected individuals. *Q J Med* 1992; 82:169.
- Wu JT, Book L, Sudar K. Serum alpha fetoprotein (AFP) levels in normal infants. *Pediatr Res*. 1981;15(1):50-2.