



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOğUM, ÇOCUK
SAğLIğI VE HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI

ATAKSİ-TELENJEKTAZİ TANILI HASTALARIN
KLİNİK, LABORATUVAR VE PROGNOZ
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Ceren GÜLERYÜZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2022



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOğUM, ÇOCUK
SAğLIğI VE HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI

**ATAKSİ-TELENJEKTAZİ TANILI HASTALARIN
KLİNİK, LABORATUVAR VE PROGNOZ
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Ceren GÜLERYÜZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Caner AYTEKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2022

TEŞEKKÜR

Eğitim ve tez sürecim boyunca bilgi ve deneyiminden faydalandığım, çalışma disiplini örnek aldığım, tezimin her aşamasında sabırla ve ilgiyle yol gösteren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Caner Aytekin'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm saygıdeğer öğretim üyelerimize,

Eğitimim boyunca sonsuz katkıda bulunan, yetişmemi sağlayan, her daim yanımda hissettiğim başasistanlarımız ve uzmanlarımıza,

Bu yola beraber çıktığım, asistanlığın zorlu dönemlerinden beraber geçtiğim sevgili eşkıdemlerime, ayrıca 4 yıl boyunca beraber çalışıp, güzel dostluklar kurduğum Rukiye Demir, Merve Çetin, Fatmanur Kuzucu, Cansu Kuzu ve Beyza Akalın'a

Tüm hemşirelerimize ve klinik personellerimize,

Bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan, hoşgörü ve desteğini eksik etmeyen kıymetli annem Demet Kalaycı, babam Mustafa Kalaycı, ablam Hande Evsine'ye ve beni evlatlarından ayırmayan Güleriyüz ailesine,

Tüm zorlukları beraber aştığımız, desteğini her zaman kalbimde hissettiğim, hayatımın en büyük şansı, sevgili eşim Eren Can Güleriyüz'e

Tez yazım süresince önce karnımda sonra dünyada yanımda olan, varlığıyla hayatımı güzelleştiren biricik oğlum Mehmet Deniz Güleriyüz'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ceren Güleriyüz

Ankara, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER	2
2.2 ATAKSİ-TELENJEKTAZİ.....	4
2.3 TARİHSEL BİLGİ.....	4
2.4 GENETİK VE PATOGENEZ.....	6
2.4.1 ATM Geni	6
2.4.2 ATM Protein Kinaz.....	7
2.4.3 DNA Hasarı ve ATM'nin nükleer fonksiyonları	8
2.4.4 ATM'nin Sitoplazmik Fonksiyonu	10
2.5 A-T ve PATOLOJİ.....	12
2.6 KLİNİK BULGULAR.....	13
2.6.1 Nörolojik Bulgular	13
2.6.2 Telenjektazi	16
2.6.3 Dermatolojik Bulgular.....	17
2.6.4 Akciğer Hastalıkları	17
2.6.5 Malignite	18
2.6.6 Endokrin Disfonksiyon.....	19
2.6.7 İmmün Sistem.....	19
2.6.8 Diğer Komplikasyonlar	21

2.7	LABORATUVAR BULGULARI.....	22
2.8	NÖROGÖRÜNTÜLEME BULGULARI.....	22
2.9	TANI.....	23
2.10	AYRICI TANI.....	24
2.11	TEDAVİ VE YÖNETİM.....	25
2.11.1	İmmünolojik Sorunlar ve Enfeksiyonların Yönetimi.....	25
2.11.2	Pulmoner Sorunların Yönetimi	27
2.11.3	Nörolojik Sorunların Yönetimi	27
2.11.4	Yutma ve Beslenme ile İlgili Sorunlar	28
2.11.5	Kanser Sürveyansı ve Yönetimi.....	28
2.11.6	Anestezi ile ilgili sorunlar: peri- ve postoperatif riskler.....	29
2.11.7	Endokrin anormalliklerin yönetimi	29
2.12	PROGNOZ	29
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	32
3.2	VERİLERİN ANALİZİ.....	32
4.	BULGULAR.....	33
4.1	HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE BAŞVURU BİLGİLERİ	33
4.2	HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	36
4.2.1	Hastaların Enfeksiyon Özellikleri	36
4.2.2	Hastaların Nörolojik Özellikleri ve İskelet Anomalileri	37
4.2.3	Kronik Akciğer Hastalığı	38
4.2.4	Malignite	38
4.2.5	Diğer.....	39
4.3	HASTALARIN FİZİK MUAYENE BULGULARI	39
4.3.1	HASTALARIN YÜRÜME DURUMLARI.....	40
4.4	LABORATUVAR BULGULARI.....	41
4.4.1	Hematolojik Parametreler.....	41
4.4.2	AFP, Karaciğer Fonksiyon Testleri ve Tiroid Fonsiyon Testleri.....	42
4.4.3	Hastaların İmmünolojik Sistem Bulguları.....	43
4.5	HASTALARIN GENETİK ÖZELLİKLERİ.....	46

4.6	HASTALARIN GÖRÜNTÜLEME BULGULARI	47
4.7	TEDAVİ.....	49
4.8	İZLEM SÜRESİ VE MORTALİTE	50
5.	TARTIŞMA	63
6.	SONUÇLAR	77
7.	KAYNAKLAR.....	81
8.	ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
9.	EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
9.1	EK-1 Etik Kurul Onam Formu	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER VE KISALTMALAR

A-T	: Ataksi-Telenjiyektazi
AFP	: Alfa-fetoprotein
ATM	: Ataxia-telangiectasia mutated
BTK	: Bruton tirozin kinaz
AKİY	: Ağır kombine immün yetmezlik
PIKKs	: Phosphatidylinositol 3-kinase-related protein kinase
PI3Ks	: Phosphatidylinositol 3-kinases
ATR	: ATM ve Rad3-ilişkili protein
DNA-PKcs	: DNA-dependent protein kinase catalytic subunit
TMP-SMX	: Trimetoprim-sulfametoksazol
PİY	: Primer immün yetmezlik
mTOR	: The mammalian target of rapamycin
TRRAP	: Transformation transcription domain associated protein
KD	: Kinaz domain
DSB	: DNA double-strand breaks
HR	: Homolog rekombinasyon
NHEJ	: Non-homologous end joining
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
PPA2	: Protein phosphatase 2A
MDC1	: Mediator of DNA damage checkpoint protein 1
H2AX	: Histon ailesi üyesi X
P53BP1	: P53 binding protein 1
FANCD2	: Fanconi anemi grup D2
WIP1	: Wild-type p53-induced phosphatase
TIP60	: Tat interaktif protein 60kDa

hTERT	: Human telomerase reverse transcriptase
ROS	: Reactive oxygen species
PEX5	: Peroksizomal biyogenez faktörü 5
TSC2	: Tüberoskleroz kompleksi 2
RR	: Ribonükleotid redüktaz
dNTP	: Deoksiribonükleosit trifosfat
mtDNA	: Mitokondriyal DNA
GLUT4	: Glukoz taşıyıcı tip 4
HIF-1	: Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör
RAG1	: Rekombinasyon aktive edici gen 1
RAG2	: Rekombinasyon aktive edici gen 2
TREC	: T-cell receptor excision circles
KREC	: Kappa deleting recombination excision circles
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
ESID	: European Society for Immunodeficiencies
NBS	: Nijmegen breakage syndrome
ATLD	: Ataxia-telangiectasia-like disorder
AOA1	: Ataksi oküler apraksi tip 1

TABLÖLAR

Tablo 1. ESİD'in belirlediği A-T'nin tanı kriterleri.....	24
Tablo 2. A-T, ATLD ve NBS'nin Özelliklerinin Karşılaştırması.....	25
Tablo 3: Hastaların demografik özellikleri	34
Tablo 4: Hastaların doğum ağırlıkları	35
Tablo 5. Hastaların başvuru nedenleri.....	35
Tablo 6. Hastaların klinik özellikleri.....	36
Tablo 7. Hastaların enfeksiyon özellikleri	37
Tablo 8. Nörolojik özellikler ve iskelet anomalileri.....	37
Tablo 9. Hastaların kronik akciğer hastalığı durumu	38
Tablo 10. Hastalarda gelişen maligniteler.....	38
Tablo 11. Hastalarda görülen ek hastalıklar	39
Tablo 12. Hastaların fizik muayene bulguları	40
Tablo 13. Hastaların yürüme durumları	41
Tablo 14. Hastaların hematolojik laboratuvar bulguları	42
Tablo 15. Hastaların biyokimyasal laboratuvar bulguları	43
Tablo 16. Tiroid oto antikorları.....	43
Tablo 17. Hastalara ait immünglobulin değerleri.....	44
Tablo 18. Hastaların periferik kan lenfosit alt gruplarına ait değişkenler.....	45
Tablo 19. Hastaların antikor yanıtları	45
Tablo 20. Hastaların moleküler genetik özellikleri	46
Tablo 21. Moleküler genetik analiz incelemesi yapılan hastaların ATM gen analizi ve özellikleri	47
Tablo 22. Kraniyal MRG bulguları	47
Tablo 23. Abdomen USG görüntülemeleri	48
Tablo 24. Akciğer grafisi ve BT görüntülemeleri	49
Tablo 25. Hastaların tedavi durumları.....	49
Tablo 26. Hastaların izlem süresi ve mortalite.....	50
Tablo 27. Hastaların çeşitli klinik özelliklerinin IgG ile karşılaştırılması	51
Tablo 28. Hastaların çeşitli klinik özelliklerinin IgA ile karşılaştırılması	52
Tablo 29. Hastaların çeşitli klinik özelliklerinin IgM ile karşılaştırılması.....	53

Tablo 30. IgM yüksekliğinin ölüm yaşı ve malignite ile ilişkisi.....	53
Tablo 31. Hastaların çeşitli özelliklerinin Ig E ile karşılaştırılması.....	54
Tablo 32. Hastaların çeşitli özelliklerinin Lenfopeni ve T hücre fonksiyonları ile karşılaştırılması	55
Tablo 33. Hastaların çeşitli özelliklerinin CD3+CD16-56-T hücre ile karşılaştırılması	56
Tablo 34. Hastaların çeşitli özelliklerinin CD3+CD4+ T hücre ile karşılaştırılması	57
Tablo 35. Hastaların çeşitli özelliklerinin CD3+CD8+ T hücre ile karşılaştırılması	57
Tablo 36. Hastaların çeşitli özelliklerinin CD3-CD16+56+ NK hücre ile karşılaştırılması	58
Tablo 37. Hastaların çeşitli özelliklerinin CD19+ B Lenfosit ile karşılaştırılması	59
Tablo 38. Hastaların tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon ve malignite öyküsünün, AFP düzeyi ile karşılaştırılması.....	60
Tablo 39. Hastaların çeşitli özelliklerinin baş çevresi ile karşılaştırılması	61
Tablo 40. Hastaların epilepsi ve yürüme durumunun Kranial MRG ile karşılaştırılması	61
Tablo 41. Hastaların mortalite ve aile öyküsü ile malignite gelişiminin karşılaştırılması	62
Tablo 42. Hastaların yürüme durumunun yaş ile karşılaştırılması.....	62

ŞEKİLLER

Şekil 1. ATM protein kinazın şematik gösterimi	7
Şekil 2. DNA çift sarmal kopmalarına ATM aracılı yanıtlar.	10
Şekil 3. Homeostatik bir protein kinaz olan ATM fonksiyonlarının görünümü.	12
Şekil 4. A-T'li bir hastanın oküler telenjektazi görüntüsü	16



ÖZET

Giriş ve Amaç: Ataksi-telenjiectazi (A-T) otozomal resesif geçişli, serebellar ataksi, okülokutanöz telenjiectazi, yüksek serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyleri, değişen derecelerde immün yetmezlik, artmış malignite riski, iyonize radyasyona duyarlılık ve nörodejenerasyon ile karakterize primer immün yetmezlik hastalığıdır. Prevalansı 40.000-100.000 canlı doğumda bir olduğu bildirilen A-T'nin, ülkemiz gibi akrabalık oranlarının yüksek olduğu toplumlarda daha sık görüldüğü tahmin edilmektedir. Bu çalışmada hastaların klinik, immunofenotipik özellikleri, eşlik eden klinik durumların ve prognoz verilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı'nda 2005-2020 yılları arasında başvuran, A-T tanısı almış 53 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik, klinik özellikleri, laboratuvar incelemeleri, görüntüleme bulguları, uygulanan tedaviler ve hastaların prognozları incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 53 hastanın %54,7'si erkek, %45,3'ü kız idi (E/K: 29/24). Hastaların ortanca yaşı 177 ay (30-312), tanı alma ortanca yaşı 68 ay (5-184) idi. Semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortancası 49 ay (0-160) olarak bulundu. Hastaların 41'inin (%74) ebeveynleri arasında akrabalık öyküsü mevcuttu. Hastaların tamamında (%100) ataksi, 51'inde (%96,2) telenjiectazi, 32'sinde (%92,5) oküler apraksi, 40'ında (%75,5) dizartri mevcuttu. Araştırmaya dahil edilen hastaların 9'unda (%17) baş çevresi ölçüsü düşüklüğü (-2-/-1sds), 12'sinde (%22,6) gerçek mikrosefali (<-2sds) saptandı. Kırk iki hastada (%79,2) tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, 14 hastada (%26,4) kronik akciğer hastalığı, 6 hastada (%11,3) bronşiectazi saptandı. Malignite gelişen toplam 10 hastanın (%18,8), 4'ünde (%7,5) Hodgkin lenfoma, 4'ünde (%7,5) Non-Hodgkin lenfoma, 1'inde (%1,9) gastrik adenokarsinom, 1'inde (%1,9) tiroid papiller karsinom tanısı mevcuttu. Hastaların 23'ü (%43,4) tekerlekli sandalyeye bağımlı, 10'u (%18,8) yatağa bağımlıydı. Hastaların yaşı arttıkça yürümelerinin bozulduğu ($p<0,01$), yardımsız yürüyemedikleri ($p<0,001$), sandalyeye bağımlılık ($p=0,012$) ve yatağa bağımlılık durumu ($p=0,001$) geliştiği saptandı. Hastaların AFP ortalaması $118,0\pm134,7$ ng/mL olup, 53 hastanın (%100) tümünde yüksek tespit edildi. Çalışmaya katılan 53 hastanın 48'inde (%90,5) humoral ve hücrel immün sistem bileşenlerinden en az birinde bozukluk mevcuttu. Hastaların 14'ünde (%26,4) lenfopeni, 23'ünde (%43,4) IgG düşüklüğü, 34'ünde

(%64,2) IgA düşüklüğü, 10'unda (%18,9) IgM düşüklüğü ve 19 hastada (%35,8) IgM yüksekliği saptandı. IgG ve IgA düşüklüğü, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon geçiren hastalarda, geçirmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık tespit edildi, sırasıyla ($p=0,026$) ve ($p=0,032$). IgG düşüklüğü olan hastaların ölüm yaşının daha düşük olduğu saptandı ($p=0,003$). IgM yüksekliği olan hastalarda dermatolojik bulguların daha sık görüldüğü tespit edildi ($p=0,026$). Ayrıca hastaların yürümeleri değerlendirildiğinde, yürüyemeyen hasta grubunda (tekerlekli sandalyeye ve yatağa bağımlı grupta) IgM değerinin daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,004$). Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon geçirenlerde, CD3+CD16-56- T hücreleri, CD3+CD4+ T hücreleri ve CD19+ B lenfositler istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olarak saptandı, sırasıyla ($p=0,05$), ($p=0,026$) ve ($p=0,026$). Malignitesi bulunan ve bulunmayan hastalar karşılaştırıldığında, malignitesi bulunan hastaların hayatta kalma sıklığının daha düşük olduğu tespit edildi ($p=0,05$). Hastaların 36'sı (%67,9) tekrarlayan enfeksiyonlarına yönelik antibiyotik profilaksisi olarak trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) almıştı. İmmünglobulin replasman tedavisi hastaların 15'ine (%28,3) uygulanmıştı.

Hastaların izlem süresi ortalaması $75,38 \pm 49,1$ ay olup, hastaların 37'si (%69,8)'i hayatta, 16'sı (%30,2) kaybedildi. Ortanca ölüm yaşı 180 ay (30-276) olarak tespit edildi. Hastaların 9'unun (%56,3) ölüm nedeni akciğer enfeksiyonu ve solunum yetmezliği iken, 7 hastanın (%43,8) ölüm nedeninin malignite ve komplikasyonları olduğu tespit edildi.

Sonuç: Hastaların klinik özellikleri, tedavileri ve prognozuna bakıldığında literatür verileri ile paralel sonuçlar saptanmıştır. A-T'li hastaların kapsamlı bir şekilde humoral ve hücrel immün sisteminin değerlendirilmesinin önemi açıktır. Tekrarlayan bakteriyel sinopulmoner enfeksiyon öyküsü, bronşiektazi gelişimi titizlikle taranmalı ve uygun şekilde profilaktik antibiyotikler ve/veya immünoglobulin replasman tedavisi ile tedavi edilmelidir. Hastalar birlikte olan hastalıklar yönünden multidisipliner olarak izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: Ataksi-telenjiektazi, primer immün yetmezlik, malignite

ABSTRACT

Introduction and Aim: Ataxia-telangiectasia (A-T) is a primary immunodeficiency disease characterized by autosomal recessive inheritance, cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia, high serum alpha-fetoprotein (AFP) levels, varying degrees of immunodeficiency, increased malignancy risk, sensitivity to ionizing radiation, and neurodegeneration. A-T, whose prevalence is reported to be one in 40,000-100,000 live births, is estimated to be more common in societies with high consanguinity rates, such as our country. In this study, it was aimed to examine the clinical, immunophenotypic features, accompanying clinical conditions and prognostic data of the patients.

Materials and Methods: Fifty-three patients diagnosed with A-T who applied to the Pediatric Immunology and Allergy Department of our hospital between 2005 and 2020 were evaluated retrospectively. Demographics, clinical features, laboratory examinations, imaging findings, treatments and prognosis of the patients were examined.

Results: Of the 53 patients included in the study, 54.7% were male and 45.3% were female (M/F: 29/24). The median age of the patients was 177 months (30-312), and the median age at diagnosis was 68 months (5-184). The median time from symptom onset to diagnosis was 49 months (0-160). Forty-one (74%) patients had a history of consanguinity between their parents. All patients (100%) had ataxia, 51 (96.2%) telangiectasia, 32 (92.5%) ocular apraxia, 40 (75.5%) dysarthria. Low head circumference (-2 - -1 sds) was found in 9 (17%) patients included in the study, and true microcephaly (<-2 sds) was found in 12 (22.6%) patients. Recurrent sinopulmonary infections were found in 42 patients (79.2%), chronic lung disease in 14 patients (26.4%), and bronchiectasis in 6 patients (11.3%). Of 10 patients (18.8%) who developed malignancy, 4 (7.5%) Hodgkin lymphoma, 4 (7.5%) Non-Hodgkin lymphoma, 1 (1.9%) gastric adenocarcinoma, 1 (1.9%) had a diagnosis of thyroid papillary carcinoma. Twenty-three (43.4%) of the patients were wheelchair dependent, and 10 (18.8%) were bedridden. It was determined that as the age of the patients increased, their gait deteriorated ($p<0.01$), inability to walk unaided ($p<0.001$), chair dependency ($p=0.012$) and bed dependency ($p=0.001$) developed. The mean AFP of the patients was 118.0 ± 134.7 ng/mL, and it was high in all 53 patients (100%). In 48

(90.5%) of the 53 patients included in the study, at least one of the humoral and cellular immune system components was impaired. Lymphopenia in 14 (26.4%) patients, low IgG in 23 patients (43.4%), low IgA in 34 patients (64.2%), low IgM in 10 patients (18.9%), 19 patients (35%) ,8) IgM elevation was detected. Low IgG and IgA levels in patients with recurrent sinopulmonary infections were found to be statistically significantly more common than those who did not, ($p=0.026$) and ($p=0.032$), respectively. Age at death was found to be significantly lower in patients with low IgG values ($p=0.003$). It was found that the presence of dermatological findings was more common in patients with high IgM ($p=0.026$). In addition, when the walking of the patients was evaluated, it was found that IgM values were higher in the patient group who could not walk (in the wheelchair and bed-bound group) ($p=0.004$). CD3+CD16-56- T cells, CD3+CD4+ T cells, CD19+ B lymphocytes were found to be statistically significantly lower in patients with recurrent sinopulmonary infection compared to those who did not, respectively ($p=0.05$), ($p=0.026$) and ($p=0.026$). When patients with and without malignancy were compared, patients with malignancy had a statistically significant lower survival rate ($p=0.05$). Thirty-six (67.9%) patients received trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) as antibiotic prophylaxis for recurrent infections. Immunoglobulin replacement therapy was administered to 15 (28.3%) of the patients.

The mean follow-up period of the patients was 75.38 ± 49.1 months, 37 (69.8%) of the patients were alive and 16 (30.2%) of them died. The median age at death was 180 months (30-276). While the cause of death in 9 (56.3%) patients was lung infection and respiratory failure, the cause of death in 7 (43.8%) patients was found to be malignancy and complications.

Conclusion: When the clinical features, treatments and prognosis of the patients were examined, results were found in parallel with the literature data. The importance of comprehensive evaluation of the humoral and cellular immune system of patients with A-T is clear. History of recurrent bacterial sinopulmonary infection, development of bronchiectasis should be carefully screened and treated with prophylactic antibiotics and/or immunoglobulin replacement therapy as appropriate. Patients should be followed multidisciplinary in terms of comorbid diseases.

Key words: Ataxia-telangiectasia, primary immunodeficiency, malignancy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ataksi-telenjiektazi (A-T) otozomal resesif geçişli, serebellar ataksi, okülokutanöz telenjiektazi, yüksek serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyleri, değişen derecelerde immün yetmezlik, artmış malignite riski, iyonize radyasyona duyarlılık ve nörodejenerasyon ile karakterize primer immün yetmezlik hastalığıdır (1,2). Prevalansı 40.000-100.000 canlı doğumda bir olduğu bildirilen A-T'nin, ülkemiz gibi akrabalık oranlarının yüksek olduğu toplumlarda daha yüksek bir insidansa sahip olduğu tahmin edilmektedir (1,3). A-T, kromozom 11q22 üzerindeki *Ataxia-telangiectasia mutated (ATM)* genindeki mutasyon sonucunda oluşur (4,5). DNA hasarının tamirinde, oksidatif hasara hücrel yanıt ve apoptozis gibi hücrel döngüde önemli bir rol oynayan *ATM* gen ürünü olan ATM proteini, bir serin/protein kinazdır (6). *ATM* genindeki defekt, hasar görmüş çift sarmallı DNA'ların birikimine neden olarak serebellar dejenerasyon, ilerleyici serebellar atrofiye ve ataksiye neden olmaktadır (7).

Bu çalışmada T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Dr. Sami Ulus Kadın-Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM), Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı'nda 2005-2020 yılları arasında başvuran, A-T tanısı almış 53 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmada A-T hastalarının klinik, laboratuvar, tedavi ve prognoz özelliklerinin incelenmesi, A-T'nin ülkemizdeki özelliklerinin, hastalık seyirlerinin tartışılması, elde edilen veriler ile literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLER

Primer immün yetmezlikler (PİY) immün sistemde yer alan çeşitli hücre ve yapı taşlarının gelişim, farklılaşma ve/veya fonksiyonunu etkileyen bozukluklar sonucunda ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. PİY'ler genellikle tek gen kalıtımı göstermekle birlikte poligenik kalıtım gösteren PİY'ler de tanımlanmıştır (8). Primer immün yetmezlikler enfeksiyonlara yatkınlık, otoimmünite, otoinflamasyon, allerji veya malignite gibi çok çeşitli klinik bulgularla başvurabilirler (9).

İlk PİY hastalığı 1952 yılında Ogden Bruton tarafından tanımlanan Bruton hastalığıdır (X'e bağlı agamaglobulinemi). Hastalığa neden olan mutasyon ise 1993 yılında Bruton tirozin kinaz (BTK) geninde gösterilmiştir (10,11). Günümüzde tanımlanan 404 genetik bozuklukla birlikte 430 farklı PİY tanımlanmıştır (12).

Primer immün yetmezlikler 2019 yılında Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS) Uzman Komitesi tarafından yeniden gözden geçirilen sınıflamaya göre 10 gruba ayrılmıştır (12).

1. Hücresel ve humoral immüniteyi etkileyen immün yetmezlikler
2. Sendromik veya ek özellikleri olan kombine immün yetmezlikler
3. Baskın olarak antikor eksiklikleri
4. İmmün disregülasyon hastalıkları
5. Fagosit sayı veya fonksiyonlarının bozuklukları
6. Yapısal ve doğal immünite bozuklukları
7. Otoinflamatuvar hastalıklar
8. Kompleman eksiklikleri
9. Kemik iliği yetmezlikleri
10. PİY fenokopyaları

Bu sınıflandırmaya göre araştırmamıza konu olan ataksi-telenjiyektazi (A-T) “sendromik veya ek özellikleri olan kombine immün yetmezlikler” grubunun “DNA tamir bozuklukları” alt grubunda yer almaktadır. Sendromik veya ek özellikleri olan kombine immün yetmezlikler grubu; konjenital trombositopeni ile immün yetmezlik, DNA tamir bozuklukları, konjenital anomalilerle birlikte timus defekti, immünoosseöz displazi, hiper IgE sendromları, B12 vitamini ve folat metabolizması bozuklukları,

immün yetmelikle anhidrotik ektodermal displazi, kalsiyum kanal bozuklukları ve diğer hastalıklar olmak üzere 9 alt grup altında incelenmektedir (12).

Selektif IgA eksikliği en sık görülen PİY'dir (13). Prevalansı etnik gruplara göre farklılık göstermektedir. Prevalansı Arap yarımadasında 1/143 iken, Japonya'da 1/14,840-1/18,500 arasında değişmektedir (14). Türkiye'de sağlıklı okul çocuklarında yapılan bir çalışmada ise selektif IgA eksikliği sıklığı 1/188 olarak bulunmuştur (15). PİY genel prevalansı selektif IgA eksikliği hariç tutulduğunda 1/10,000 olduğu tahmin edilmektedir. Ancak akrabalığın yüksek olduğu toplumlarda bu oranın daha yüksek olduğu düşünülmektedir (8).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) yenidoğan taraması sonucu AKİY insidansı 1/58,000 olarak saptanmıştır (16). Ülkemizde iki merkezde ortak yapılan bir çalışmada PİY tanılı 1,453 hastanın %73,5'i antikor eksiklikleri, %13,3'ü otoinflatuvuar hastalıklar, %5,5'i diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler, %3,5'i fagosit sayısı veya fonksiyon bozuklukları, %2'si kombine T ve B hücre immün yetmezlikleri, %0,1'i doğal immünite bozuklukları ve %0,7'si immün disregülasyon hastalıkları grubunda sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada PİY sıklığı 30,5/100.000 olarak bildirilmiştir (17).

Hacettepe Üniversitesinde 2011 yılında Sanal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 1.116 PİY hastasının %42'sini antikor eksiklikleri, %14'nü T hücre eksiklikleri, %15'ni diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler, %10'nu fagositer sistem bozuklukları, %7'sinin otoimmün-immün disregülasyon hastalıkları, %3'nün otoinflatuvuar hastalıklar, %2'sini doğal immün sistem bozuklukları, %2'sini kompleman eksiklikleri, %5'inin sınıflandırılmayan immün yetmezlikler oluşturmuştur (18).

Ülkemizde PİY görülme sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak akraba evliliği oranı (%20-25) yüksek olduğu için özellikle otozomal resesif geçişli PİY'lerin daha sık olduğu düşünülmektedir (18).

2.2 ATAKSİ-TELENJEKTAZİ

Ataksi-telenjektazi (A-T) otozomal resesif geçişli, serebellar ataksi, okülokutanöz telenjektazi, yüksek serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyleri, değişen derecelerde immün yetmezlik, artmış malignite riski, kromozomal kararsızlık ve iyonizan radyasyona duyarlılık ile karakterize PİY hastalığıdır. Sinopulmoner enfeksiyonlara yatkınlık, büyüme ve gelişme geriliği, skolyoz gibi ortopedik sorunlar, gonadal yetmezlik, insülin rezistan diyabet gibi endokrinolojik anormallikler de klinik özellikleri arasındadır (1,2).

Prevalansı 40.000-100.000 canlı doğumda bir olduğu tahmin edilen A-T, akrabalık oranlarının arttığı popülasyonlarda daha yüksek bir insidansa sahiptir. Beyaz Amerikalılarda patojenik ATM aleli için heterozigotluk sıklığının %2,8 olduğu tahmin edilmektedir (3,19).

A-T, kromozom 11q22 üzerindeki *Ataxia-telangiectasia mutated* (ATM) genindeki mutasyon sonucunda oluşur (4,5). DNA hasarının tamirinde, oksidatif hasara hücrel yanıt ve apoptozis gibi hücrel döngüde önemli bir rol oynayan ATM gen ürünü olan ATM proteini bir serin/protein kinazdır (6). ATM genindeki defekt, hasar görmüş çift sarmallı DNA'ların birikimine neden olarak serebellar dejenerasyon, ilerleyici serebellar atrofiye ve ataksiye neden olmaktadır (7).

A-T heterojen bir hastalıktır. ATM kinaz aktivitesinin tamamen kaybına yol açan mutasyonlar erken çocukluk döneminde başlayan şiddetli bir kliniğe neden olurlar. (20,21). Rezidüel ATM protein sentezine izin veren ya da azalmış protein kinaz aktivitesine neden olan mutasyonlara sahip olan hastalar ise daha hafif bir klinik seyir gösterir (21,22). Heterozigot taşıyıcılar A-T'nin klasik klinik bulgularını taşımaksızın, genel popülasyona göre daha yüksek malignite ve aterosklerotik kalp hastalığı insidansına sahiptir (19,23).

A-T hastalarında ortalama sağ kalım yaklaşık 19-25 yaş olarak bildirilmiştir. Hastaların en sık ölüm nedenleri tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar, malignite ve komplikasyonlarıdır (24,25).

2.3 TARİHSEL BİLGİ

A-T ile ilgili literatürdeki ilk veri 1926 yılında Syllaba ve Henner tarafından telenjektazi ile ilerleyici koreatetoz ve distonisi bulunan üç Çek adölesan kardeşin

tanımlandığı yazıdır (26). İkinci olarak 1941 yılında Belçikalı bir nörolog olan Madam Louis-Barre ataksi-telenjiektazi terimi kullanılmadan önce sendroma dünya çapında “Louis-Barre Sendromu” olarak atıfta bulunulmasına neden olan, progresif serebellar ataksi ve yaygın simetrik okulokutanöz telenjiektazisi olan 9 yaşındaki hastayı tanımlayan bir vaka raporu yayınlamıştır. Bu sendromun fakomatoz hastalık grubunda olduğunu belirtmiştir (27). 1957 yılında Boder ve Sedwick sekiz klasik A-T hastasını tanımladığı olgu raporunda bir olgunun otopsi bulgularını da paylaşarak sendroma “Ataksi-Telenjiektazi” ismini önermiştir (28).

1957 yılında yayımlanan bir diğer yazıda Wells ve Shy iki kardeşi tanımlayarak sendromun koreatetoid komponentini vurgulamıştır (29). 1958 yılında Centerwall ve Miller “Louis-Barre sendromu” terimini kullanarak ailesel olmayan iki olguyu ve bir olgunun otopsi bulgularını bildirmiştir (30). Boder ve Sedwick 1958 ve 1960 yıllarında yayınladıkları iki yazıda, A-T’nin özelliklerinden, çocukluk çağıının diğer ataksi nedenlerinden, özellikle de Friedreich ataksisi ile ayırımından bahsetmişlerdir (31,32). 1963 yılında ise 101 A-T hastasının klinik özelliklerini detaylı tanımlayarak, vakalardaki serebellar ataksi, okülokutanöz telenjiektazi, karakteristik yüz özellikleri, koreoatetoz, dermatolojik değişiklikler, oküler apraksisi, sinopulmoner enfeksiyonlara yatkınlık, zekâ geriliği ve ailesel özelliklerini belirtmiştir (10).

1964'te Dunn ve ark. iki A-T hastasını tanımlamış, patolojik nörolojik bulgularının yanı sıra olguların birinin otopsi bulgularında timus, adrenaller, dalak ve lenfoid dokuların atrofik olduğunu ve bilateral ovaryan disgerminoma, bronşiektazi ve bronkopnömoni bulgularının varlığını açıklamıştır (33). 1972'de Waldmann ve McIntire A-T hastalarında serum AFP seviyelerinin yüksekliğini tespit etmiştir (34).

1984 yılında Byrne ve arkadaşları beş kardeşin özelliklerinin anlatıldığı bir vaka serisi yayınlamışlardır. Telenjiektazi ve AFP yüksekliği olmadan, distoni, kore, demans, periferik nöropati, IgE eksikliği, kromozomal instabilite ve bir olguda da akut lenfoblastik lösemi geliştiğini belirtmiştir (35). 1993'te Friedman ve Weitberg telenjiektazisi bulunmayan ancak distoni, miyoklonus, epilepsi, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, AFP yüksekliği, lenfopeni, immünoglobulin eksikliği saptanan 17 yaşındaki bir erkek hasta hakkında bir olgu sunumu yayınlamış ve yazarlar bu duruma bağışıklık yetersizliği olan ataksi terimini önermiştir (36).

1988 yılında Gatti ve ark. A-T genini kromozom 11q22–23'te lokalize olduğunu bulmuştur (4). 1995 yılında Savitsky ve ark. A-T'den sorumlu kusurlu ATM genini keşfetmiştir (5). ATM geninin tanımlanmasından sonra çoklu hücre döngüsü kontrol noktaları ve ATM geninin ürünü olan protein kinaz açıklanmıştır ve ATM kinaz aktivitesinin azalmasına ya da tamamen kaybolmasına neden olan çeşitli mutasyonlar bulunmuştur (37,38).

2012 yılında Verhagen ve ark. yaptığı çalışmada, ATM kinaz aktivitesi bulunmayan hastalar A-T'nin klasik fenotipini gösterirken, rezidüel ATM kinaz aktivitesi bulunan hastaların daha uzun sağ kalımı olduğunu ve lenfositlerdeki X-ışını aşırı duyarlılığının önemli ölçüde daha az olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca klasik A-T hastalarında görülen telenjiyektazi, immünoglobulin düşüklüğü ve pulmoner semptomların olmaması gibi daha hafif ve atipik bir fenotip ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (39). Teive ve ark. 2015 yılında yayınladıkları yazıda A-T'deki farklı klinik formları, ataksi, telenjiyektazi, pleomorfik nörolojik ve sistemik bulguları tartışarak hastalığa “ATM sendromu” ismini önermiştir (40). A-T, heterojen kliniği, genetik, prognoz ve mortalite özellikleri ile dünyaca bilinen bir sendrom olarak literatürde yerini almıştır ve günümüzde pek çok çalışma yapılmaya devam edilmektedir.

2.4 GENETİK VE PATOGENEZ

2.4.1 ATM Geni

1995 yılında Savitsky ve ark. A-T'den sorumlu kusurlu ATM genini açıklamışlardır (5). ATM geni kromozom 11q22-23'e lokalize olup yaklaşık 160 Kbp genomik DNA'yı kapsayan 66 ekzondan oluşur. ATM geni 3056 amino asitli 370-kD ağırlığında ATM serin/treonin kinaz proteinini kodlar (41).

ATM geninde şimdiye kadar 500'den fazla mutasyon bildirilmiştir (42). ATM geni, DNA çift zincir kırıklarının (DSB) onarılmasında ve hücre döngüsünde kritik bir rol oynar. A-T fenotipleri ATM kinazın olmaması veya kusurlu olmasına yol açan olan bialelik homozigot mutasyonlar nedeniyle oluşur.

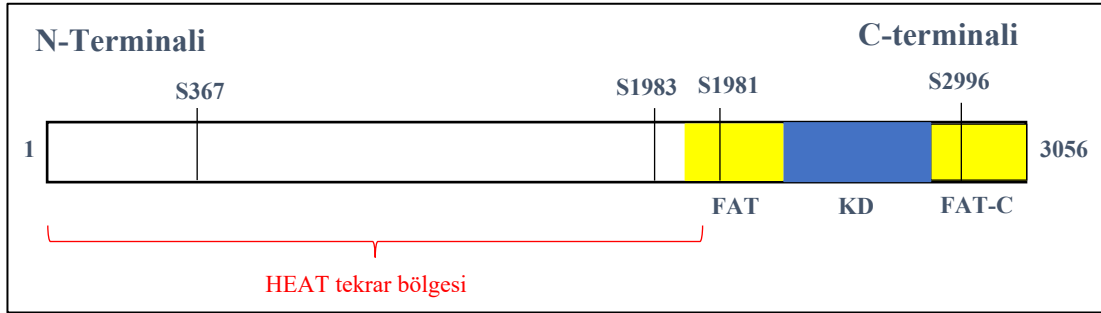
ATM proteini ve protein kinaz aktivitesinin tamamen kaybına yol açan *truncating* mutasyonlar genellikle klasik A-T kliniği neden olurken, *missense*, *in-*

frame veya *splice-site* mutasyonlar azalmış ATM protein kinaz aktivitesi ile daha hafif seyirli varyant A-T kliniklerine neden olmaktadır (20,43).

2.4.2 ATM Protein Kinaz

ATM proteini 350-kDa ağırlığında ve 3056 aminoasit içerir. ATM proteini fosfatidilinositol-3 kinaz ile ilişkili kinazlar (PIKKs) ailesinin bir üyesidir. PIKK'ler ise fosfatidilinositol-3 kinazlar (PI3Ks) ile dizi benzerliği olan bir Ser/Thr-protein kinaz ailesindendir. ATM proteini ile birlikte ATM ve Rad3-ilişkili protein (ATR), DNA-bağımlı protein kinaz katalitik subünit (DNA-PKcs), rapamisinin memeli hedef (mTOR) proteini, genital morfogenezi baskılayan (SGM1) protein ve transformasyon/transkripsiyon alanı ile ilişkili protein (TRRAP) PIKK ailesinin diğer üyeleridir (41,44).

ATM proteini N terminalinden, C terminaline HEAT tekrar alanı, FRAP-ATM-TRRAP (FAT) alanı, Kinaz alanı (KD) ve C terminali yakınındaki FAT-C alanını içerirler. P53 ve BRCA1 gibi substratların bağlanma alt üniteleri N terminali yakınındadır. Ser367, Ser1893 ve ser2996 ise ATM'deki otofosforilasyon alanlarıdır (45,46). Şekil 1'de ATM protein kinazın şematik gösterimi sunulmuştur.



Şekil 1. ATM protein kinazın şematik gösterimi

C terminali PI3 benzeri kinaz alanı (KD; aa 2712-2962), FAT (FRAP, ATM ve TRAP; aa1960-2566) ve FATC (FRAP, ATM ve TRRAP C terminali; aa 2963-3056) arasında yer alır. FATC alanının N-terminal bölgesi aynı zamanda PIKK düzenleyici alan olarak da adlandırılmıştır. ATM'deki otofosforilasyon bölgelerinin yerleri (S367, S1893, s1981 ve s2996) gösterilmiştir. ATM'nin N terminali HEAT (huntingtin, uzama faktörü 1A, protein fosfataz 2A alt birimi, TOR) tekrarlarından oluşur. Scott Ditch ve Tanya T. Paull 2012'den modifiye edilmiştir.

2.4.3 DNA Hasarı ve ATM'nin nükleer fonksiyonları

İnsan genomu DNA hasarına neden olabilecek pek çok etkenle karşılaşır. DNA çift zincir kırıkları (DSB: DNA double-strand breaks), genetik bütünlüğün kaybıyla sonuçlanabilen DNA hasarının en ağır şeklidir. DNA hasarı, replikasyon, rekombinasyon gibi olaylar sırasında, replikasyon çatalının çökmesi sonucu, oksidatif metabolizmanın yan ürünleri olan serbest radikallerle *variable (V)*, *diversity (D)* and *junctional (J)* V(D)J rekombinasyonu, sınıf değiştirme rekombinasyonu gibi endojen nedenlerle ya da iyonizan radyasyon, ultraviyole ışınlar, kemoterapötik ajanlar gibi ekzojen nedenlerle oluşmaktadır. DNA hasarı hücre döngüsünün durdurulması, programlı hücre ölümü, DNA onarımı, delesyon, translokasyon ve kromozomların kırılması gibi genetik yanıtlarla sonuçlanmaktadır (47–50).

DSB tamiri homolog rekombinasyon (HR) ve homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) olmak üzere iki ana mekanizma ile sağlanır. HR ile genetik bilgi korunarak homolog DNA rekombinasyonu ile tamir edilir. Meme ve over kanseri ile ilişkili olduğu bilinen *BRCA1* ve *BRCA2* genleri HR yolağında görev alır. NHEJ ile ise çift zincir kırık uçları hasarlanmamış DNA kalıbına ihtiyaç duyulmaksızın, bazen genetik bilgi kaybı ile DNA onarımı gerçekleşir (49,51). DSB oluştuğunda Mre11, Rad50 ve Nbs1 proteinlerinden oluşan MRN kompleksi bir kırık sensörü görevi görerek hasarlı bölgeye oturur. ATM kinaz aktifleşerek hasarlı bölgede MRN kompleksi ile birleştiğinde bazı anahtar görevi gören substratları fosforiller ve DNA tamir yolları başlatılır (49,52).

ATM kinaz, büyük oranda hücre çekirdeğinde bulunur ve DNA hasarı onarımında, hücre döngüsünün devamını durduran denetim mekanizmasında, DNA replikasyonunda sentez başladığında, G1 ve S fazı arası geçişinde ve hücrenin bölünmeye başladığı G2'den M'ye geçişte kritik bir görev alır. DNA hasarına, özellikle DSB'ye karşı hücrel yanıt, ATM'nin aktivasyonu sonrası DNA onarımı ya da apoptoz şeklinde p53, BRCA1, protein fosfataz 2A (PPA2), eIF-4E bağlayıcı protein 1, C-abl tirozin kinaz ve nibrin gibi bazı anahtar proteinlerinin fosforilasyonu ile gerçekleşir (45). Ayrıca ATM aktivasyonu DNA hasar ve kontrol mediatörü 1 (MDC1), H2A histon ailesi üyesi X (H2AX), P53 bağlayıcı protein 1 (P53BP1), Fanconi anemi grup D2 (FANCD2), Yabanıl tip p53 ile indüklenen fosfataz 1 (WIP1)

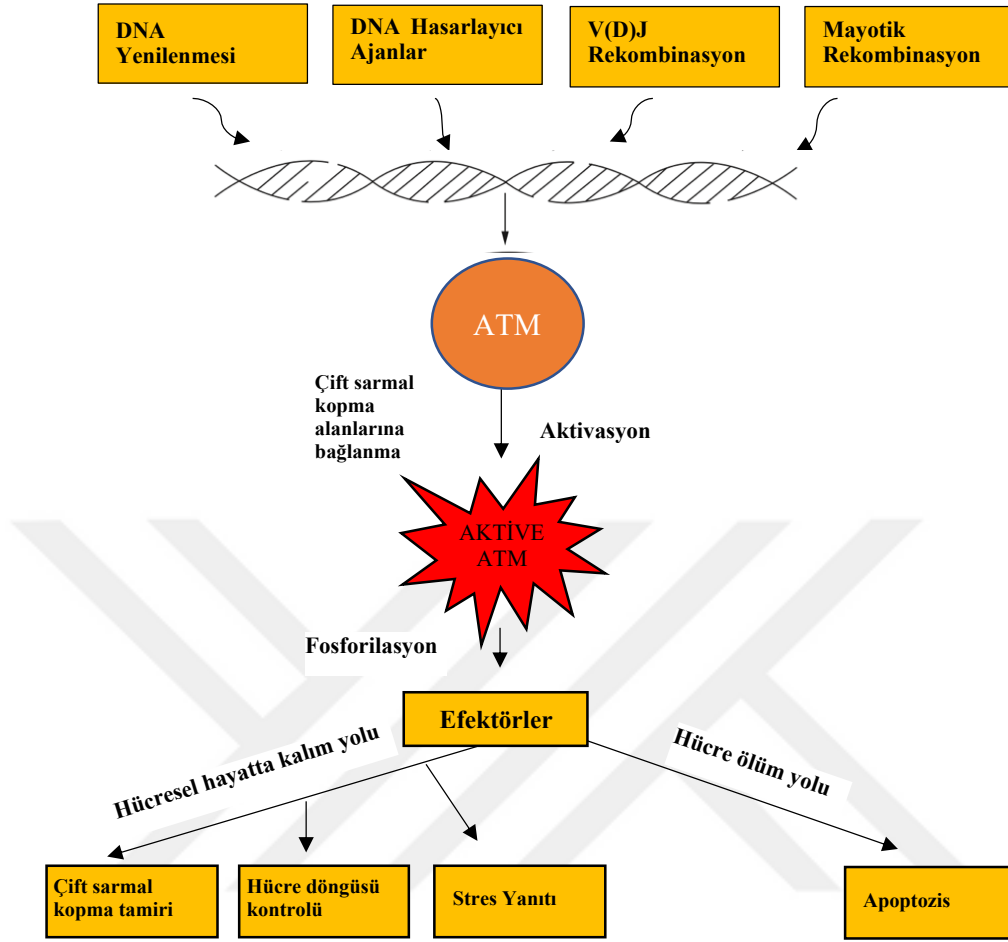
ve Tat interaktif protein 60kDa (TIP60) gibi çeşitli faktörler tarafından düzenlenir (53).

Fosforillenmiş p53 proteini hücre döngüsünde duraklamaya ya da apoptoza yol açan genlerin transkripsiyonel aktivatörü olarak görev alır. ATM kinazın yokluğunda, p53 fosforile olmaz ve hücre döngüsünün duraklaması ya da hücrenin apoptoza gitmesi engellenmiş olur (54). Tümör baskılayıcı gen olan *BRC1*'in gen ürünü olan nükleer protein DNA hasarına karşı ATM kinaz varlığında hiperfosforile olarak hücre döngüsü kontrolünde, apoptoz indüksiyonunda ve DNA tamirinde rol oynar. ATM kinaz genindeki patolojik değişikliklerde A-T hastalarının yanı sıra heterozigot taşıyıcıların da meme kanseri sıklığının arttığı bilinmektedir. (39). Protein fosfataz 2A, histon deasetilaz 4'ün ATM aracılığıyla fosforile edilerek sitoplazmada kalmasına ve nükleer birikiminin engellenmesini sağlar. ATM eksikliğinde histon deasetilaz 4'ün nükleer birikimi nörodejenerasyonla ilişkili bulunmuştur (56).

Bir proto-onkogen olan C-abl tarafından kodlanan tirozin kinaz, ATM aracılığıyla fosforilasyonu ile iyonlaştırıcı radyasyona hücresel yanıtta DNA onarımında görev alır (57). Kromozomal kararsızlık, iyonize radyasyona duyarlılık ve immün yetmezlik özellikleri ile bilinen Nijmegen kırık sendromunun patogenezinin sorumlu NBN geni tarafından kodlanan nibrin proteininin de ATM etkileşimiyle fosforillendiği ve DSB onarımında önemli bir rolü olduğu bilinmektedir (58).

Bazı çalışmalar A-T hastalarının hücrelerinin kısa telomerlere sahip olduğunu göstermektedir. İlerleyici telomer kısalması, hücrelerin proliferasyonunun bozulmasına ve erken yaşlanmaya neden olur (45,59). Telomer stabilitesi ve ATM'nin nasıl ilişkili olduğu açık değildir ancak, ATM eksikliği olan hücrelerde insan telomerase ters transkriptazının (hTERT) ektopik ekspresyonunun telomer uzunluğunu düzenleyemediği, telomer bakımı için ATM yolunun gerekli olduğunu bildirilmiştir (60).

ATM'nin yokluğunda DNA tamirinin bozulması, hücrelerin hasarlı DNA ile replikasyonu sonucunda hücrelerin karsinogeneze yönelmesi, V(D)J rekombinasyonunun bozulması gibi mekanizmalar sonucunda immün disfonksiyon, maligniteye yatkınlık ve iyonize radyasyona duyarlılık gibi A-T özelliklerinin patogenezi açıklanabilir (61,62). DNA çift sarmal kopmalarına ATM aracılığıyla yanıtlar şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 2. DNA çift sarmal kopmalarına ATM aracılı yanıtlar.

Çift sarmal kopma indüksiyonunu takiben, ATM hasarlı bölgelere güçlü bir şekilde bağlanır. Aktive ATM sırasıyla hücrel hayatta kalma ve iyileşmeyi sağlayan yollarda bir dizi substratı fosforile eder. Alternatif seçenek, onarılamaz hasar karşısında seçilebilecek programlanmış hücre ölümüdür. Barzilai ve ark. 2002'den modifiye edilmiştir.

2.4.4 ATM'nin Sitoplazmik Fonksiyonu

ATM kinaz'ın daha sıklıkla nükleer protein üzerinde bulunduğu bilinmekle birlikte farklı hücrelerde sitoplazmada %10-20 gibi değişen miktarlarda bulunmaktadır. Sitoplazmadaki ATM proteininin büyük çoğunluğu peroksizom ve endozomlarda ve bir kısmı da çözünür protein şeklinde bulunur (63).

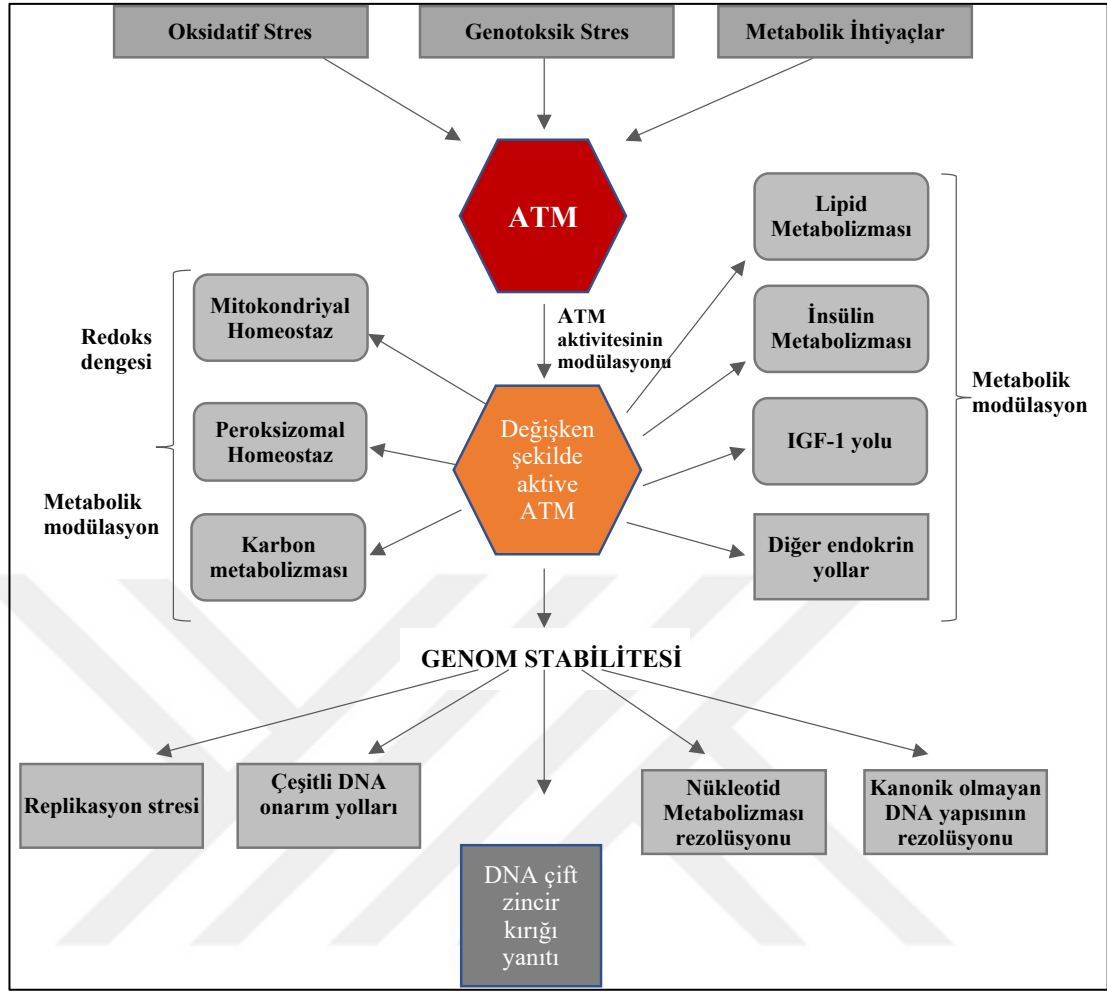
Peroksizomlar, çok uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonunda yer alırlar ve reaktif oksijen türleri'nin (ROS) önemli bir kaynağıdır. ATM kinaz fazla ROS'a yanıt olarak peroksizomal biyogenez faktörü 5 (PEX5)'i fosforile ederek

peksofajiyi (peroksizomal otofaji) indükler. İkinci bir mekanizma ile ATM kinazın, LKB1-AMPK metabolik yolu üzerinden tüberoskleroz kompleksi 2'yi (TSC2) aktive edip mTORC1'i (otofaji inhibitörü) baskılayarak peksofajiyinin başlatılmasına yol açar (64,65).

ATM, mitokondriyal homeostazın korunmasında önemli bir görev üstlenir. Deoksiribonükleosit trifosfatların (dNTP) sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan ribonükleotid redüktazın (RR) düzenlemesinde rol oynar. RR aktivitesi mitokondriyal DNA (mtDNA) replikasyonu ve onarımının önemli bir parçasıdır. ATM kinaz aktivitesinin yokluğunda, azalmış RR aktivitesi ve mtDNA sentezinin de bozulması sonucu ile mitokondriyal aktivite etkilenir (66). Bozulmuş mitokondriyal aktivite nörodejenerasyon ve erken yaşlanma gibi klinik özelliklere yol açarak A-T'nin karmaşık patogeneze katkıda bulunabilir (67).

ATM, AKT'yi fosforile ederek glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) aracılığı ile insülin aracılı glikoz taşınmasını düzenler ve p53'e bağlı bir yol aracılığı ile insülin ve glukoz metabolizmasında dolaylı olarak etkilidir (68,69). Ayrıca bir çalışmada insülin sinyal yolunda eIF-4E bağlayıcı protein 1'in fosforilasyonu ile protein sentezinin uyarılmasında ATM ile etkileşimi olduğu gösterilmiştir. Bu durum A-T hastalarının klinik özellikleri arasında olan büyüme ve gelişme geriliği ve insülin direncinin nedeni olarak gösterilmektedir (70).

ATM eksikliği sonucunda hipoksi ile indüklenebilir faktör 1'in (HIF-1) ekspresyonun arttığı belirtilmiştir. Hipoksi durumunda HIF-1 GLUT-4 ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) sentezini arttırarak hücre metabolizması ve anjiogeneze rol oynar. HIF-1'in aşırı ekspresyonu A-T'deki kardiyovasküler hastalık, telenjektazi gibi anormallikleri açıklayabilir (71). Homeostatik bir protein kinaz olan ATM fonksiyonlarının görünümü şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. Homeostatik bir protein kinaz olan ATM fonksiyonlarının görünümü.

Yosef Shiloh ve Howard M. Lederman 2016'dan modifiye edilmiştir.

2.5 A-T ve PATOLOJİ

A-T hakkında nöropatolojik verilerinin toplanmasında geçmişte yapılan otopsiler önemli katkı sağlanmıştır ve güncel bilgiler ile bulgular desteklenmeye devam etmektedir (28,72). Hem merkezi sinir sistemi hem de periferik sinir sistemi A-T'de etkilenmiştir. Hastalıkta özellikle derin serebellar çekirdekler, dentat ve inferior oliver nükleusun göreceli olarak korunmasıyla birlikte serebellar korteksin nörodejenerasyonu mevcuttur. Merkezi sinir sistemi tutulumu daha şiddetlidir ve serebellar korteks içinde, özellikle purkinje hücrelerinin ve granüler hücrelerin ilerleyici kaybı ile serebellar atrofi görülmesi tipiktir. Mevcut purkinje hücrelerinin, dendritik dallanmaları azaltmıştır. İlerleyen yaşla birlikte, spinoserebellar ve kortikospinal yollarda miyelinasyon kaybı, arka kolonlarda ve ön boynuz motor

nöronunda ilerleyici dejenerasyon ortaya çıkmaktadır. A-T'deki nöronal hücre ölümünün patogenezi iyi anlaşılmamıştır. Ancak *ATM* genindeki patolojik değişiklikler nedeniyle bozulmuş protein fonksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (72–74). A-T'li hastalarda timusun genellikle hipoplastik olması ve hassal cisimcikleri ve lenfositler normalden az sayıda olması immün yetmezlik ile ilişkilendirilir (75).

2.6 KLİNİK BULGULAR

2.6.1 Nörolojik Bulgular

Ataksi, genellikle hastalığın başlangıç semptomu olup özellikle klasik fenotipe sahip bireylerin hemen hepsinde görülür. Tipik olarak yaşamın ilk yılında sağlıklı görünen çocuklar 1 yaşında yürümeye başladığında ataksi başlar, ancak ataksi 5 yaşına kadar da ortaya çıkabilir. Çocuklar erken dönemde parmak uçlarında yürümeye meyillidir. Çoğu ataksik bozukluğun aksine A-T'li hastalar dar kaidede yürür, sallanır ve yürüyüş yollarında sapmalar ve sık düşmeler olur. Küçük çocuklar şaşırtıcı bir şekilde koşarken daha stabildir bu nedenle genellikle hızlı yürümeyi veya koşmayı tercih ederler (2,76,77).

Kaba motor fonksiyonlar okul çağına kadar anormal ancak nispeten sabit kalır. Bundan dolayı kaba motor fonksiyon bozukluğu gözden kaçabilir ve durum yanlış bir şekilde serebral palsi olarak teşhis edilebilir (78).

Yaklaşık 3 yaşlarında düşmenin azaldığı yürüyüş becerilerinde bir plato dönemi görülürken, birkaç sene sonra yürüyüşte bozulma devam eder. 7-10 yaşları arası bozulma ivmesi artarak, ortalama 8 yaşında tekerlekli sandalye yardımına ihtiyaç duyarlar. Bir yardımcı eşliğinde kısa mesafeleri transfer yapabilirler. Yaşamlarının ikinci on yılında postural reflekslerin azalmasıyla kısa mesafelerde yardımcı yürümek de zorlaşır.

Serebellar ataksi ile beraber olan diğer önemli durum trunkal ataksidir. (76,77). Kaba ve ince motor becerilerin gerilemesi ile benzer zamanda dizartri gelişir ve genellikle ataksiden daha sonra ortaya çıkar. Kesik kesik ve gecikmiş bir şekilde konuşma mevcuttur. Ağızdan salya akması, cümleye girmekte zorlanma, kısa cümlelerle yavaş konuşmaya, zayıf bir disfonik ses olması da konuşmanın anlaşılabilirliğini azaltan etkenlerdir. İfade ve alıcı dilde sorun olmamasına karşın genel

sözlü iletişim becerileri bu nedenlerle bozulur. Dismetri A-T'li çocukların yaklaşık %75'inde görülen bir semptomdur. Yaşamın ikinci on yılına doğru ortaya çıkan dispraksi, bradikinezi gibi diğer hareket bozuklukları üst ekstremitelerde disfonksiyonuna neden olabilir (2,76,77).

Belirgin serebellar patolojiye rağmen, ekstrapiramidal hareket bozukluğu önemli bir klinik özelliktir ve ataksinin kendisinden daha yıkıcı seyredebilir. Distoni, miyoklonus, tremor, kore, gecikmiş reaksiyon süresi, fasiyal hipomimi ve istirahatte distal adventif hareketler A-T hastalarda görülen bazı ekstrapiramidal hareket bozukluklarıdır. Kore, miyoklonus gibi hareket bozuklukları da yaygın görülürler. Özellikle motor aktivite sırasında ve bilişsel problem çözme gibi durumlarda şiddeti artar. Ataksi ya da telenjiyektazi ortaya çıkmadan görüldüğünde tanı gecikmeler yaşanabilir (79,80).

Distoni, genellikle hastalık seyrinde daha ileri yaşlarda görülür ve ciddi sakatlıklara neden olabilir. Erken evrelerde motor aktiviteyle ortaya çıkarken daha sonra devamlı hale gelir ve şiddetli tremorla birlikte görülebilir. Bilişsel ve motor görevlerin gerçekleştirilmesinde yavaşlık, olarak ortaya çıkan, yaşamın ilk yıllarında daha hafif seyirli olan bradikinezi A-T hastaların %70'ini etkiler ve ilerleyen yıllarda belirginleşerek iletişimde sorunlara da neden olur. Küçük adımlarla kambur şekilde yürüyüş, spontan hareketlerin azalması ve hipomimi gibi diğer parkinson özellikleri de görülebilir (77,79,80).

2.6.1.1 Göz Hareketi Bozuklukları ve Görsel Performans

Okul öncesi çocuklarda göz hareketleri genellikle normalken, daha sonra hareketli bir hedefi takipte gözlerini ve kafalarını koordineli bir şekilde hareket ettirmekte zorlanmaya başlarlar ve hem istemli hem de istemsiz sakkadlarda anormallikler gözlenir. Gözler aynı anda tek bir yumuşak hareket yerine bir dizi küçük sıçrama ile hareket eder ve hareketi başlatmakta gecikme gözlenir. En belirgin göz hareketi bozukluğu okulomotor apraksi olup A-T'nin ayırt edici özelliklerinden biridir. Baş ve göz hareketlerinin koordinasyonunda problem yaşanır. (81,82).

Karakteristik bir diğer özellik yukarıya bakış kısıtlılığıdır. Motor aktivite ve bir probleme konsantre olma sırasında aralıklı şaşılık veya bakış sapması gözlenebilir. Serebellar korteks tarafından vestibüler çekirdekler üzerindeki inhibisyonun

engellenmesi ile bakış fiksasyon bozukluğu, nistagmus ve bir diğer karakteristik özellik olan aşırı vestibülooküler refleks gelişir (81,83).

A-T'de görsel performans, periyodik şekilde değişen nistagmus, lateral son bakışı sabitlemede ve dikey bakışı tutmada zorluk nedeniyle günden güne bozulur ve hastaların bir kısmında edinilmiş şaşılık da gelişebilir. Bu nedenle yaşamlarının ilk dekadının sonunda A-T'li hastaların birçoğu tek kelime ve kısa cümleleri okuyabilirken, daha uzun metinleri okumakta zorlanırlar. A-T'li hastalarda yapılan göz kası ameliyatı şaşılığı düzelterek yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olabilir (84).

2.6.1.2 Bilişsel Bulgular ve Konuşma

A-T'nin erken evrelerinde hafif ile orta derecede bilişsel bozukluk mevcuttur ve ilerleyen yaşlarda daha yaygın hale gelebilir. Bilişsel gerilik hafif olmasına rağmen motor bozulma daha keskindir ve skolastik performansı etkiler. Artikülasyon sorunları nedeniyle hiçbir zaman normal akıcı konuşmaya ulaşamaz ve hastalığın seyrinde giderek kötüleşir. Konuşmanın başlatılmasında gecikme mevcuttur ve tipik olarak yavaş ve uygunsuz vurgu kullanarak konuşma tipiktir (77,85,86).

Grafomotor yetenekler hareket dismetri, bradikinezi gibi hareket bozuklukları nedeniyle bozulur ve A-T'li çocukların zamanla yazma yeteneklerini de yitirmesine neden olur. Benzer şekilde göz hareketindeki anormallikler de okuma yeteneğini etkiler. Hastalar daha erken yaşlarda kısa metinleri okuyabilirken, ilerleyen zamanda göz seyirmesi nedeniyle büyütülmüş özellikli metinleri okuyabilir. Öğrenme, konuşma ve motor becerilerindeki bozukluklar nedeniyle A-T'li hastalar genellikle özel eğitime ihtiyaç duyarlar (77,86).

2.6.1.3 Baş Çevresi

Genel popülasyonda %3 olarak görülen mikrosefali A-T'li hastalarda %17 olarak artmış sıklıkta saptanır (79). DNA onarımı ile ilgili genlerin mikrosefaliye neden olduğu bilinmektedir ve karmaşık bir mekanizması vardır. İntrauterin periventriküler progenitör hücrelerin nöronlara bölünmesi sırasında DNA onarım ile ilgili mekanizmaların yoğun aktivasyonu mevcuttur. Birincil mikrosefali sendromları ile ATM ile yakından ilişkili bulunan ATR yolunun önemli genleri ilişkili

bulunmuştur. Ayrıca ATM, dendritik ağaçlandırma ve sinir hücresi ve beyin boyutunun düzenlenmesinde rol oynayan mTOR (rapamisin memeli hedefi) aracılığıyla sinaptik iletide önemli bir rol oynar (77,79,87).

2.6.2 Telenjiektazi

Telenjiektazi, gözlerde bulbar konjoktivada ve cildin güneşe maruz kalan bölgelerinde, tipik olarak kulak kepçesi, burun, yüz ve boyunda görülen dilate kan damarları ile ilgilidir (88). Bulbar konjoktivadaki telenjiektaziler hastaların %80-90'ında bulur ve genellikle 3 ile 6 yaşları arasında görülür (2). Ancak bazen daha geç ortaya çıkar veya vakaların %10-20'sinde hiç görülmez. Bu nedenle tanıda gecikmeler yaşanabilir (80). Oküler telenjiektazi, bazen kronik konjonktivit veya immün yetmezliklerle ilişkili alerjik durumlar nedeniyle yanlış teşhis edilse de görme yetisini etkilemez. Bulbar telenjiektazi bulguları, şaşılık, nistagmus gibi diğer oküler komplikasyonlar artan yaş ile daha fazla beklenir (82). Oküler telenjiektazi görünümü şekil 4'te verilmiştir.

A-T hastalarında telenjiektazi oluşumundan sorumlu mekanizma net olarak anlaşılamamakla birlikte, hipoksiye yanıt ile transkripsiyon faktörü HIF-1'in artan ekspresyonuna bağlı olarak gelişen vasküler anormallikler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (71). Bazı hastalarda visseral telenjiektaziler beyinde, karaciğerde veya mesanede bulunabilir ve meseane telenjiektazileri hayatı tehdit eden kanamalara yol açabilir (89).



Şekil 4. A-T'li bir hastanın oküler telenjiektazi görüntüsü (Hastanın ailesinden fotoğraf kullanımı için aydınlatılmış onam alınmıştır.)

2.6.3 Dermatolojik Bulgular

A-T'li hastalarda cafe-au-lait makülleri sıklıkla görülür. Ek olarak seboreik dermatit, vitiligo, cilt/saç pigmentasyon değişiklikleri, melanositik nevüsler, yüzde papüloskuamöz döküntüler saptanan diğer dermatolojik bulgulardır (88).

Kutanöz granülomlar A-T'li hastaların %10'undan daha az sıklıkta görülmektedir. Patogenezi net olarak anlaşılamayan granülomlar primer immün yetmezlik bozukluklarında görülmektedir. Ağrılı lezyonların kanama ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir kohort çalışmasında HIgM fenotipli bir grup A-T hastasında azalmış B hücreleri ve CD3+CD4+CD45RA+ naif T hücre sayıları ile kutanöz granülomlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Granülomlar herhangi mikroorganizma tespit edilememesi nedeniyle bir patojenle ilişkilendirilmemiştir. (90). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda canlı atenüe Rubella Virüs aşısı çeşitli PİY'leri bulunan hastalarda kutanöz ve visceral granülomlarla ilişkilendirilmiştir. Granülom biyopsilerinde ve nazofaringeal sekresyonlarda viral RNA saptanarak enfeksiyöz virüs izole edilmiştir (91,92). Bu lezyonlar ağır seyredebilir ve tedaviye yanıt vermeyebilir. (93). Bu nedenle A-T hastalarında aşı planlamalarında bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

2.6.4 Akciğer Hastalıkları

İlerleyici akciğer hastalığı, A-T hastalarının %70'inden fazlasında görülen, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (94,95). Bu hastalarda akciğer hastalıklarının patojenik mekanizmaları net olarak bilinmemekle birlikte, immün yetmezlikler, anormal doku onarımı, erken yaşlanma, sistemik inflamasyon ve oksidatif stresin akciğer hastalığı patofizyolojisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. (20,24).

Sinopulmoner enfeksiyonlar, bronşiektazi, interstisyel akciğer hastalığı/pulmober fibroz ve nöromusküler anormalliklere bağlı pulmoner hastalıklar A-T ile ilişkili tutulumlardır (94,95). A-T'li hastalarda aşikâr enfeksiyon olmasa bile, prodüktif olmayan öksürük, dispne, ateş, takipne ve raller gibi semptomlarla beraber interstisyel akciğer hastalığı görülebilir. Ayrıca, malignite nedeniyle kemoterapi alan A-T hastalarında pulmoner fibroz gelişme riski artar (96,97).

A-T’li hastaların pek çoğun yutma disfonksiyonu ve yaşamın ikinci dekadında ortaya çıkan disfaji nedeniyle yiyecekleri ve oral sekresyonları aspire edebilir (2,98). Nöromuskuler disfonksiyon öksürük kabiliyetinin zayıflamasına, hava yolu klirensinin sağlanamamasına ve aynı zamanda akciğer tidal hacminin azalmasıyla akciğer hastalığının ilerlemesine neden olur (99).

2.6.5 Malignite

A-T’li hastalar çocukluk döneminde malignite için önemli ölçüde artmış riske sahiptirler. On yaşından sonra A-T’li hastalarda kanser insidansı %1’dir. Yaşam boyu hastaların yaklaşık %10- %25’inde malignite gelişme riski mevcuttur (19,100). Yirmi yaşın altında büyük sıklıkla akut lösemiler ve lenfomalar görülürken, yetişkinlerde ek olarak meme, karaciğer, mide ve özofagus karsinomları dahil olmak üzere çeşitli solid organ tümörlerinin görülme riski genel popülasyona göre artmıştır (84). Hodgkin Lenfoma ve Non-Hodgkin Lenfoma gibi malignitelere katkıda bulunabilecek bir diğer faktör Epstein-Barr virüsüdür (EBV). A-T hastalarında hücrel immün yetmezlik ve DNA onarım kusurları nedeniyle kötü kontrol edilen EBV replikasyonunu düşündüren bir anti-EBV antikör modeli sergiler (101).

ATM mutasyon taşıyıcılarında meme ve gastrointestinal sistem kanserleri ve iskemik kalp hastalığı riski genel popülasyona göre artmıştır. 60 yaşına kadar olan taşıyıcılarda tüm nedenlere bağlı ölüm, özellikle artmış kanser nedeniyle ölümlere bağlı olarak artmış şekilde görülmektedir (102,103).

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir kohort çalışmasında en sık malignite görülen PİY hastalığı ataksi-telenjipektazi olarak tespit edilmiştir. Non-Hodgkin Lenfoma ise en sık görülen malignite olarak bulunmuştur (104). ATM özellikle orta derecede risk ile meme kanserine yatkınlık geni olarak kabul edilmektedir. Kadın taşıyıcılarda, genel popülasyona göre meme kanseri gelişme riski 2,3 kat daha fazla bulunmuştur. Bir meta-analizde meme kanseri kümülatif riski 50 yaşına kadar %6 ve 80 yaşına kadar %30 olarak saptanmıştır (102,105,106) Yapılan bir diğer çalışmada ATM patojenik varyant taşıyıcılarında pankreas kanseri, prostat kanseri, mide kanseri ve invaziv duktal meme kanseri orta-yüksek risk taşıırken, duktal karsinoma in situ, erkek meme kanseri, yumurtalık, kolorektal kanser ve melanom için düşük-orta risk olarak görülmüştür (107).

2.6.6 Endokrin Disfonksiyon

A-T hastalarında genel olarak büyüme ve gelişme geriliği yaygındır. Ergenlik boyunca boy ve kilo dalgalanmaları mevcuttur ve dünya sağlık örgütü büyüme referansları ile karşılaştırıldığında medyan boy ve ağırlıkların üç persentilin altında kaldığı görülmüştür. Bu duruma beslenme bozukluğu, tekrarlayan enfeksiyonlar ve büyüme hormonundaki değişiklikler neden olabilir (108,109).

A-T'li hastaların küçük bir kısmında hastalığın ilerlemesi sırasında insüline dirençli diyabet görülebilir. Ancak diyabeti olmayan A-T'li hastalarda da azalmış insülin duyarlılığı ve disglisemi gözlenebilir (110).

A-T hastalarında gecikmiş pubertal gelişmeye neden olabilen gonadal atrofi veya disgenezi görülebilir. Gonadal gelişim ve işlevindeki anormallikler kadınlarda erkeklerden daha belirgin olarak görülmektedir (109).

2.6.7 İmmün Sistem

A-T'deki immün yetmezlik hem hümmoral hem hücressel sistemleri kapsayan karmaşık bir durumdur (111). A-T'li hastalarda immün yetmezliğin derecesi oldukça değişkendir ve hastaların yaklaşık %70'inde görülür. Yaygın görülen bozukluklar bir veya daha fazla immünglobulin sınıfının (IgG, IgG alt grupları, IgA, IgM, IgE) düşük seviyeleri, aşılara ve enfeksiyonlara karşı spesifik antikor yanıtında bozukluk, T veya B hücre yetmezliğidir (1).

A-T'li hastalarda hücressel immün yetmezliğin en sık bulgusu CD4+ T lenfositlerin sayı ve işlevinde azalma iken, humoral immünitedeki en sık görülen anormallikler serum IgA, IgE, IgG2 ve IgG4 düzeylerinin düşüklüğü, spesifik antikor yanıtlarının eksikliği ve gammopati ile ilişkilidir (112,113).

Serum immünoglobulin profiline göre A-T hastalarında normal Ig düzeyi, IgA eksikliği, IgG düşüklüğü, IgG alt grup eksikliği ve IgM yüksekliği (hiper IgM fenotipi) olabilir (114). İmmünoglobulin profilinde en sık görülen bozukluk IgA ve IgG2 eksikliğidir (24,115). A-T'li hastaların bazılarında IgG ve/veya IgA eksikliği ile birlikte yüksek IgM düzeyleri olabilir. Bu erken yaşlarda saptandığında, ataksik yürüyüş gibi A-T'nin bazı klinik özellikleri henüz ortaya çıkmamış olabileceğinden A-T tanısı hiper-IgM (HIgM) sendromu ile karıştırılabilir (116).

A-T'li hastalarda immün yetmezliğin en sık görülen klinik belirtisi erken yaşlarda ortaya çıkan tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlardır. Sistemik bakteriyel enfeksiyonlar sık görülürken, fırsatçı enfeksiyonlar daha az görülür. A-T'li hastalarda görülen enfeksiyonlar altta yatan immün yetmezlik, nörolojik fonksiyonların bozulması sonucu oluşan yutma disfonksiyonu sonucu artmış pulmoner aspirasyon ve solunum kaslarındaki güçsüzlük ile ilişkilidir (24,95). İmmünglobulin seviyeleri normal olanlar ya da IgA eksikliği olan hastalarda enfeksiyonların seyri hafif iken, hiper-IgM fenotipinde olan A-T hastalarında ciddi enfeksiyonlar, pnömoni ve mukokutanöz enfeksiyonlar ile otoimmünite, hepatosplenomegali, lenfadenopati daha sıklıkla saptanmıştır (114).

A-T hastalarında kromozom 7 ve 14'ün T hücre reseptörleri ve immünoglobulin ağır zincir kodlayan bölgelerle ilişkili bölgelerdeki kromozomal translokasyonun, immün yetmezlikte rol oynadığı düşünülmektedir (20,117).

Sağlıklı bireylerde timus doğumdan önce en büyük orandadır ve bir yaşından itibaren fonksiyonel bölümlerinin boyutları yaşla birlikte azalmaktadır. A-T'li hastalarda timik hipoplazi mevcut olup, olgun ve saf CD4+ T hücre sayısında azalma gözlenmiştir (97). T hücreleri fonksiyonel antijen reseptör genleri oluşturmak için DNA'larını V(D)J rekombinasyonu ile yeniden düzenleyerek antijen reseptör özgünlüğü açısından büyük bir çeşitlilik oluşmasını sağlarlar (62).

ATM geni T ve B lenfositlerin V(D)J rekombinasyonunda ve sınıf değişimde oluşan DSB onarımında kritik bir role sahiptir. V(D)J rekombinasyonu sırasında, V, D ve J segmentleri antijen reseptörlerini kodlamak için birleştirilir. Rekombinasyon aktive edici genler 1 ve 2'den (*RAG1* ve *RAG2*) oluşan RAG rekombinaz, V, D ve J gen segmentleri arasındaki rekombinasyonu katalize etmek için DSB'leri DNA'ya sunar (117). T hücre reseptörü (TCR) ve B hücre reseptörü (BCR) üretimi sırasında TCR kesik halkacıkları (TREC: T-cell receptor excision circles) ve kappa hafif zincir silici rekombinasyon kesik halkacıkları (KREC: Kappa deleting recombination excision circles) oluşur. TREC düzeyi tayini, ağır kombine immün yetmezlikde (AKİY) yenidoğan taraması olarak kullanılmaktadır (118). KREC ise B hücre gelişim bozukluklarının taramasında kullanılmaktadır. Timusta normal T hücre gelişiminin biyobelirteci olan TREC, kuru kan damlası örneğinden izole edilen DNA'nın kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile ölçülür (119,120).

AKİY için yenidoğan taramasının yaygınlaşmasıyla, A-T'li bebeklerin yarısından fazlasında TREC düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Yine bir çalışmada TREC ile yapılan yenidoğan taramasında, testi pozitif saptanan T hücre defekti olan hastaların %15'ne A-T tanısı konulmuştur (120).

A-T hastalarındaki diğer bir problem, immün trombositopeni (ITP), vitiligo ve çeşitli artrit formları gibi otoimmün veya kronik inflamatuvar hastalıklar geliştirme riskinin yüksek olmasıdır. Bu durum ATM proteinin eksikliği ile doğrudan ilişkili olmayıp, immün yetmezliklerin ikincil bir etkisi olduğu düşünülmektedir (121,122). Enfeksiyon sırasında etkin olmayan antikor olgunlaşması, artan germinal merkez B hücre popülasyonu, otoimmüitenin şiddetine katkıda bulunabilir (123). Ayrıca A-T'li hastaların %10'undan daha azında, farklı bir immünolojik fenomen olan düzensiz inflamasyona bağlı olduğu düşünülen kronik kutanöz granülomlar görülebilir (94).

2.6.8 Diğer Komplikasyonlar

A-T'li hastalarda ayak deformitesi yaygındır ve bozulmuş koordinasyonla birlikte yürüme becerisini etkiler. Çoğunlukla inflamatuvar bağ dokusu hastalığı, daha nadiren nöropati nedeniyle parmaklarda kontraktürler gelişebilir ve skolyoz gibi iskelet deformiteleri de hastalığın ilerleyen dönemlerinde gelişebilir (84,124).

A-T'li hastalarda vasküler hastalık riski artmıştır. ATM heterozigot taşıyıcı olan bireylerde bu risk daha düşük olmakla birlikte hastaların kardiyovasküler hastalık ile ilişkili ölüm riskinin arttığı belirtilmiştir. Vasküler hastalık riski ATM işlev bozukluğundan kaynaklanan erken yaşlanma, bozulmuş reaktif oksijen yanıtının anormal vasküler yapılar oluşturması, mitokondriyal işlev bozukluğu gibi nedenlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir (103).

Bazı A-T hastaları yaş ilerledikçe mesane, barsak inkontinansı yaşayabilir. Kronik hastalık durumlarına bağlı olarak uyku etkinliğinde azalma ve nörolojik komplikasyonlar ile bağlantılı olabileceği düşünülen baş dönmeleri görülebilir (84,125).

2.7 LABORATUVAR BULGULARI

AFP düzeyi, özellikle altı aydan büyük A-T'li hastalarda en sık olarak anormal saptanan laboratuvar bulgusudur. Atlı aydan daha önce saptanan yüksek fetal AFP seviyeleri ile sağlıklı bebekler ve A-T hastaları arasında ayırım yapılamaz. AFP konsantrasyonu 30ng/mL ve üzerinde görülmesi anlamlı şekilde yüksek kabul edilir. Genellikle hastalarda düzeyi 100 ng/mL üzerine çıktığı görülmekle birlikte, hastalığın şiddeti ile korelasyon göstermez. Yüksekliğinin nedeni tam olarak bilinmese de hastaların %90'ında artmış olarak bulunur (126,127).

İmmünoglobulin profilinde görülebilen anormallikler ise serum IgG, IgA ve IgE'nin yokluğu ya da azalmış seviyeleri, IgM'nin artmış, normal ya da düşük seviyeleri, IgG alt gruplarından da IgG2 ve IgG4 düzeylerinin düşüklüğüdür. Pnömonokok bakterilerinin kapsülünü oluşturan polisakkarit antijenleri gibi antijenlere karşı antikor üretememe, oligoklonal gammopati saptanabilir. Nadiren hastalarda şiddetli panhipogammaglobulinemi gözlenebilir (112,113). A-T'li hastaların yarısından fazlasında T hücreli lenfopeni doğumdan itibaren mevcutken, hastaların kalan kısmında ya çocuklukta gelişir ya da hiç gözlenmeyebilir (119).

Kromatid boşlukları, kromozomal kırılma, translokasyonlar, kromozomların yeniden düzenlemeye gitmesi dahil olmak üzere özellikle kromozom 7 ve 14 üzerindeki immünoglobulin ve T hücresi reseptör gen lokuslarını içeren, tanısal önemi gün geçtikçe artan sitogenetik anormallikler saptanır (128).

2.8 NÖROGÖRÜNTÜLEME BULGULARI

A-T'li bireylerde hastalığın ilk dönemlerinde beyin görüntüleme çalışmaları genellikle normaldir. Hastalık ilerledikçe manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) genişlemiş serebellar sulkuslarla birlikte nonspesifik ilerleyici ve yaygın serebellar atrofi saptanır (129,130). Daha yaşlı hastalarda MRG'de serebellar atrofiye ek olarak, hemosiderin birikimi, serebral telenjiyektatik damarlar, beyaz cevherde demiyelinizasyon ya da dismiyelinizasyon dahil olmak üzere çeşitli anormallikler görüldüğü bildirilmiştir (131) Ayrıca daha genç hastalarda da serebellumdan uzanan beyaz cevher kortikomotor yollarında dejeneratif değişiklikler tespit edilmiştir (132). A-T hastalarda radyasyon duyarlılığı ve teknik nedenlerle bilgisayarlı tomografi (BT) yerine MRG tercih edilen yöntemdir (98).

Beyin glukoz metabolizmasını ölçmek için yapılan bir pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmasında erişkin A-T'li hastaların serebellumunda glukoz metabolizması azalmış olarak bulunurken, globus pallidusta metabolizma artmış olarak saptanmış ve bunun azalmış motor performansla korele olabileceği belirtilmiştir (133).

2.9 TANI

A-T tanısı genellikle yaygın klinik belirtilere ve genetik analizle doğrulanabilen laboratuvar testlerine dayanır. Çocukluk döneminde başlayan ataksi, göz hareket anormallikleri gibi nörolojik bulgularla birlikte telenjiyektazi, sık sinopulmoner enfeksiyonlar, AFP yüksekliği, IgA eksikliği, T hücre lenfopenisi gibi laboratuvar bozuklukları bulunduğunda A-T tanısı akla gelmelidir (84). Ancak hastalığın kutanöz bir bulgusu olan telenjiyektazi daha geç ortaya çıkar ya da hafif vakalarda gözlenmeyebilir. Değişen düzeylerde immün yetmezlik vardır ve her hastada bulunmaz. AFP düzeyi yaş ile arttığı için küçük çocuklarda normal seviyelerde bulunabilir, ayrıca yaşamın ilk aylarında sağlıklı bebeklerde de AFP yüksekliği görülmektedir. Hafif vakalar ilerleyen yaşlarda bulgu verebilir, hareket bozukluğu ön planda görülebilir. Bu nedenlerle klinik şüphe halinde tanı moleküler yöntemle desteklenmelidir (53,84).

AKİY için yenidoğan taramasının yaygınlaşmasıyla A-T'li bebeklerin yarısından fazlasında T hücrelerinin düşük olduğu gözlenmiştir. Yenidoğan taraması pozitif olan ve AKİY tanısı konulmayan hastalarda ATM analizi yapılması önerilmektedir (119,120).

Avrupa İmmün Yetmezlikler Derneğinin (ESID: European Society for Immunodeficiencies) belirlediği kriterlere göre; ataksi ile birlikte okulokutanöz telenjiyektazi, AFP yüksekliği (normal üst limitin on katı), lenfositte A-T karyotipi (translokasyon 7;14) ve kraniyal MRG'da cerebellum hipoplazisi bulgularından en az ikisinin bulunması A-T'nin klinik tanısı için belirlenmiştir (134). Tablo 1'de tanı kriterleri sunulmuştur.

Tablo 1. ESID'in belirlediği A-T'nin tanı kriterleri

Ataksi ve aşağıdakilerden en az ikisi
1. Okulokutanöz telenjektazi
2. Yüksek AFP (normal üst sınırın on katı)
3. Lenfositte A-T karyotipi (translokasyon 7;14)
4. MRI'da serebellum hipoplazisi

A-T'de doğrulayıcı tanı, *ATM* geninin her iki alelindeki patojenik varyantların genetik analizlerle tanımlanması ile konulur. *ATM* gen analizi tek başına yapılabildiği gibi, tüm ekzom dizileme ile de gerçekleştirilebilir. *ATM* genindeki mutasyonlar sıklıkla, *ATM* proteininin kesilmesine yol açan *null mutasyonları* içerir ve bu tür mutasyonlara sahip bireyler, A-T'nin klasik klinik özelliklerini gösterirler. Ayrıca, *missense, in-frame ya da leaky splice-site mutasyonlar* *ATM* transkriptini kısmen kesintiye uğratar ve rezidüel miktarda fonksiyonel *ATM* kinaz bırakır. Bu mutasyonlara sahip bireyler daha hafif kliniğe sahiptir.

Radyasyon duyarlılığı testleri lenfosit veya fibroblast hücre hatlarının radyasyon sonrası kromozomal kırılma ve kırılma analizini içerir ve hastalığın teşhisinde rutin olarak kullanımı yaygın değildir (53,77).

2.10 AYRICI TANI

A-T ile benzer fenotipte, işlevsel olarak *ATM* ile bağlantılı, DNA hasar-tepki yolundaki kusurlardan kaynaklanan genetik bozukluklar vardır (135). Nijmegen kırılma sendromu'nda (NBS), A-T ile benzer şekilde radyosensitivite, immün yetmezlik ve maligniteye yatkınlık mevcuttur. Farklı olarak, hastalarda ataksi veya telenjektazi yoktur ve değişen derecelerde mental retardasyon ile mikrosefali mevcuttur (136,137). Ataksi-telenjektazi benzeri bozukluk (ATLD: Ataxia-telangiectasia-like disorder) çift sarmallı DNA kırılması tanıma ve onarımında *ATM* ile ilgili bir proteini kodlayan *MRE11A* geninin patojenik varyantlarından kaynaklanır (138). Etkilenen hastalarda telenjektazi olmaksızın ilerleyici ataksi vardır (139)

Ataksi-okuler apraksi tip 1 (AOA1) apraksini kodlayan *APT* genindeki patojenik varyantlar nedeniyle oluşan, A-T benzeri, serebellar ataksi, okulomotor apraksi, serebellar atrofi ve şiddetli aksonal sensorimotor nöropati ile karakterize

otozomal resesif bir hastalıktır. A-T'nin nörolojik bulguları dışındaki özellikliklerini taşımaz (140). Ataksi-okuler apraksi tip 2'de (AOA2) ise *SETX* tarafından kodlanan senataxinde bir kusur mevcuttur ve progresif serebellar ataksi, okulomotor apraksi, duyuşsal ve motor aksoal nöropati ve AFP yüksekliği mevcuttur (141). Tablo 2'de A-T, ATLD ve NBS'nin özelliklerini karşılaştırılması özetlenmiştir (142).

Tablo 2. A-T, ATLD ve NBS'nin Özelliklerinin Karşılaştırması

A-T	ATLD	NBS
ATM -null mutasyonlar	MREII hipomorfik mutasyonlar	NBS1 hipomorfik mutasyonlar
İmmün yetmezlik	İmmün yetmezlik	İmmün yetmezlik
Nörodejenerasyon	Nörodejenerasyon	Nörodejenerasyon
Telenjektazi	-	Telenjektazi
-	-	Mikrosefali
-	Kanıt yok	Zihinsel gerilik
Radyosensitivite	Radyosensitivite	Radyosensitivite
Kromozomal translokasyon	Kromozomal translokasyon (+/-)	Kromozomal translokasyon
Bozuk hücre döngüsü kontrol noktaları	Bozuk hücre döngüsü kontrol noktaları (orta)	Bozuk hücre döngüsü kontrol noktaları
Bozuk DSB onarımı	?	Bozuk DSB onarımı
ATM fonksiyonu yok	Normal ATM bazal fonksiyonu, bozuk ATM aktivasyonu	Normal bazal ATM fonksiyonu, bozuk ATM aktivasyonu?
Genomik kararsızlık	Genomik kararsızlık	Genomik kararsızlık
Kanser yatkınlığı	?	Kanser yatkınlığı

2.11 TEDAVİ VE YÖNETİM

A-T'nin yönetim ve tedavi stratejisi semptomatik ve destekleyicidir. A-T karmaşık bir hastalık olduğundan tüm hastalar aynı semptomlara sahip değildir ve hastalığın ilerleme hızı, komplikasyonların başlangıcı değişkenlik gösterir (97).

2.11.1 İmmünolojik Sorunlar ve Enfeksiyonların Yönetimi

A-T'li hastalara, hümmoral ve hüccresel immün fonksiyonu değęerlendirmek için kapsamlı bir immünolojik değęerlendirme yapılmalıdır. Tam kan sayımı, serum immünoglobulin düzeyleri (IgG, IgA, IgM, IgE), IgG subgrupları, aşılara karşı spesifik antikor yanıtı ve periferik kan lenfosit alt grupları (T lenfosit, B lenfosit ve NK hücre) analizleri yapılmalıdır (84,97).

Enfeksiyonları önlemek için risk faktörlerini doğru yönetmek ve hastaların bağışıklık fonksiyonlarını belirlemek gerekir. En yaygın önlemler, aşılardan optimizasyonunun sağlanması, uygun profilaktik antibiyotik veya immünglobulin replasmanı tedavisi verilmesidir (84). Antibiyotik profilaksisi sık veya şiddetli enfeksiyon geçiren hastalarda verilmelidir ve IgG eksikliği ya da spesifik antikor eksikliği olan hastalarda da düşünülmelidir. Profilaksi tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotikler trimetoprim-sülfametoksazol, amoksisilin ve azitromisindir (97,143). İmmünglobulin replasman tedavisi şiddetli IgG eksikliği olan hastalarda endikedir ve IgG'nin 6g/L'nin üzerine çıkarılması hedeflenmelidir. Humoral immün yetmezliği bulunan, HIGM fenotipi olan ya da spesifik antikor eksikliği olan hastalarda da immünglobulin replasman tedavisi düşünülmelidir (24,97).

Canlı aşılardan T hücre düşüklüğü ($CD4 < 500/mm^3$; $CD8 < 300/mm^3$) olan kısmi kombine immün yetmezlikli A-T'li hastalarda kontrendikedir. İnaktive aşılardan ise A-T'de güvenlidir ve hastalara önerilir. Aynı zamanda mümkün olduğunda A-T'li hastaların beraber yaşadığı aile üyelerini ve bakım verenlerin de aşılardan önerilmektedir (144,145). A-T'li hastalara özellikle inaktif influenza, pnömokok, insan papilloma virüsü (HPV) ve Koronavirüs Hastalığı 2019 (Covid-19) aşılardan önerilmektedir (146). A-T'li hastalara ve tüm bakım verenlere her yıl sonbaharda inaktif influenza aşısı yapılmalıdır. (145). Pnömokok aşısı, 13 valanlı konjuge pnömokok aşısı (PCV13) ve ardından 23 valanlı polisakkarit pnömokok aşısı (PPSV23) olarak yapılması ve 5 yılda bir tekrarlanması önerilir (144).

Kutanöz granülomlar, A-T'li hastaların %10'undan daha azında görülür. Küçük ve yüzeysel lezyonlar için topikal kortikosteroidler ya da siklosporin A kullanılırken, daha komplike lezyonların tedavisinde kombine tedaviler, immünglobulin tedavisi, tümör nekroz faktör (TNF-alfa) inhibitörleri ya da lezyona doğrudan steroid enjeksiyonu gibi tedaviler kullanılır (147,148).

Akut enfeksiyonlar uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Viral bir hastalıkla başlamış dahi olsa uzamış üst ve alt solunum yolu semptomlarında, mukopürülan sekresyonları olan ve pulmoner drenaj yöntemlerinden fayda görmeyen hastalarda antibiyotik kullanımı daha erken düşünülmelidir (97).

2.11.2 Pulmoner Sorunların Yönetimi

A-T’de morbiditeyi azaltmak, kronik akciğer hastalığının gelişimini önlemek ya da hastalık seyrini yavaşlatmak için akciğer hastalığını erken tanımak ve tedavi etmek gereklidir (94). Pulmoner fonksiyon testlerinin yapılabilmesi A-T’li bazı hasta gruplarında zor olabilse de standart prosedürlerde değişiklikler yapılarak spirometrinin yapılması önerilmektedir (94,99).

Bronşiektazi, fibrozis, interstisyel akciğer hastalığının erken tespiti ve daha erken tedaviye başlama açısından değerlidir. Tanı araçlarından iyonize radyasyona maruziyet dikkate alınmalı, ancak optimal yönetimi sağlamak için gerekliyse bilgisayarlı tomografi gibi tetkikler yapılmalıdır (94). MRG ise A-T’li hastalarda pulmoner hasarın değerlendirilmesinde güvenli bir araçtır (149).

A-T’li hastalarda pulmoner hastalık konusunda bazı boşluklar mevcuttur. Bu nedenle akciğer hastalığı gelişme riski olan A-T hastalarını belirlemek için klinik yöntemler, gelişen akciğer hastalığının ilerlemesini sınırlandıran stratejilerin belirlenmesi, tedavi ve rutin takip için optimal protokoller geliştirilmesi hastaların yaşam kalitesini artırarak yaşam beklentisini de artırabilir (84,94).

2.11.3 Nörolojik Sorunların Yönetimi

A-T ile ilişkili nörolojik defisitlerin ilerlemesini geciktirdiği bilinen bir tedavi henüz yoktur. Medikal tedaviler, fizik tedavi, egzersiz ve konuşma terapileri ile mümkün olan maksimum fonksiyonu korumak için multidisipliner yaklaşım benimsenmelidir. Fizyoterapi ve egzersiz kas gücünü korumak ve eklem kontraktürlerini önlemek için kritik öneme sahiptir. Terapötik egzersizler hastaya ve günlük yaşam aktivitelerine göre planlanmalıdır. Tekerlekli sandalye, ayak ortezleri hastaların durumuna göre yardımcı olabilecek çeşitli araçlardandır (84,97).

Medikal tedavi hastaya özel, hareket bozukluğu değerlendirilerek A-T konusunda tecrübeli bir nöroloji uzmanı tarafından belirlenir. Bazı anti-epileptik ve anti-parkinson ilaçlar kullanılmaktadır. Sıklıkla tercih edilen tedaviler arasında; amantadin, baklofen ve botulinum toksin enjeksiyonu yer alır (130,150). Klonazepam, gabapentin, pregabalın, riluzole gibi tedaviler de hareket bozukluğuna özgü olarak kullanılabilirler. Miyoklonus tedavisinde valproik asit, levetirasetam ve klonazepam tedavileri faydalı olabilir (97,130).

2.11.4 Yutma ve Beslenme ile İlgili Sorunlar

A-T’li hastaların birçoğunda yutma koordinasyonu ile ilgili sorun mevcuttur. Sıvıları, yiyecekleri, oral salgıları aspire edilebilir ve aspirasyon kronik akciğer hastalığı gelişmesine katkıda bulunur. Bu hastalarda gastroözofageal reflü hastalığı da akılda bulundurulmalı ve tedavisi verilmelidir. Diyetisyenler tarafından diyetin düzenlenmesi, yüksek kalorili gıdalar ve çeşitli gıda takviyeleri beslenme sorunlarının tedavisine yardımcı olabilir (84). A-T hastalarında beslenme sürdürülemiyor, büyüme gelişmeyi etkiliyor, aspirasyon meydana geliyorsa ve yemek zamanları günlük aktiviteyi etkileyecek kadar uzun sürüyorsa gastrostomi tüpü önerilir (108,151).

2.11.5 Kanser Sürveyansı ve Yönetimi

Klasik A-T hastalarında çocukluk döneminde artmış malignite riski vardır. 20 yaşına kadar lenfoma ve lösemi gibi hematolojik maligniteler daha sıklıkla görülmektedir. Bazı solid tümörler için uygulanan mamografi, kolonoskopi gibi tarama yöntemlerinin aksine hematolojik malignitelerin erken tespiti için belirli protokoller olmasa da klinisyenler yıllık tam kan sayımı, laktat dehidrojenaz (LDH) ve detaylı biyokimya takibi yapmalı, potansiyel malignite semptomlarında daha erken şüphelenmelidir (84,152).

Hayatta kalan yetişkin A-T’li kadınlarda radyasyon maruziyetinden kaçınmak için mamografiden kaçınmayı ve meme MRG ile taramaya 25 yaşında başlanması önerilmektedir (97).

A-T hastalarında kanser tedavisi radyasyon toksisite ve sitotoksisite riskleri nedeniyle oldukça karmaşıktır ve yalnızca bu konuda tecrübeli onkoloji merkezlerince yapılmalıdır. Kemoterapi A-T hücrelerinde DSB’ye neden olur ve iyonlaştırıcı radyasyon hasarına karşı duyarlıdır. Geleneksel radyoterapi dozları A-T’li hastalarda şiddetli reaksiyonlara neden olabilir bu nedenle azaltılmış dozlarda ve seçilmiş vakalarda uygulanmalıdır (84,153). Siklofosfamid kullanımı mesanede gelişen

telenjiyehtazi kaynaklı şiddetli kanama ile ilişkilendirilmesi nedeniyle dikkatli şekilde kullanılmalıdır (154).

A-T’li hastalarda başarılı kemik iliği transplantasyonu yapılan raporlar mevcuttur ancak bu konu ile ilgili deneyim sınırlıdır (155,156).

2.11.6 Anestezi ile ilgili sorunlar: peri- ve postoperatif riskler

A-T’li hastalarına anestezi gerektiren herhangi bir işlemden önce anestezi ve göğüs hastalıkları konsültasyonu yapılması ve mümkün olduğunda işlemlerin nöromusküler hastalık bakımında cerrahi ve anestezi uzmanlığına sahip üçüncü basamak merkezlerde yapılması önerilmektedir (84,157).

2.11.7 Endokrin anormalliklerin yönetimi

A-T’li hastalarda insülin rezistan diyabet gelişme riskine yönelik glukoz ve HbA1c seviyelerinin rutin olarak izlenmesi ve bir diyetisyen rehberliğinde beslenme rehberliği önerilmektedir. Puberte gecikmesi durumunda gonadal yetmezlik mutlaka A-T’li hasta akılda bulundurulmalıdır. Primer ve sekonder amenore geliştiğinde verilebilecek östrojen tedavisi osteoporozu önler ve yaşam kalitesini arttırmada fayda sağlayabilir (84).

2.12 PROGNOZ

A-T multisistemik tutulumu ve karmaşık kliniği ile yönetilmesi zor ve prognozu kötü bir hastalıktır. Şu anda bilinen hiçbir tedavi hastalığın seyrini, ilerleyici nörodejenerasyonu önemli ölçüde değiştirmemektedir. Klasik A-T’li hastaların en sık ölüm nedenleri kronik akciğer hastalığı ve kanserler olup, ortalama yaşam beklentisi 25 yıldır (25).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim-Araştırma Hastanesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Kliniği'nde 01.01.2005-31.12.2020 tarihleri arasında ESID tanı kriterlerine göre A-T tanısı alan 53 hasta dahil edildi. Hastaların verileri retrospektif olarak hastane elektronik ve arşiv kayıt sistemindeki dosyalarından incelendi.

Çalışma, SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı, Sağlık Bilimleri Alt Etik Kurulu tarafından, 2021-116 karar numarası ile 03.03.2021 tarihinde onaylanmıştır. Bu çalışma, Helsinki Bildirgesine, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve İyi Klinik Uygulamalar Kurallarına uygun olarak planlanmıştır.

Kaydedilmiş bilgilerden yararlanarak hastaların yaş, cinsiyet, başlangıç semptomu ve kaç yaşında başladığı, tanı yaşı, semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre, ebeveyn akrabalık ilişkisi, ailede benzer hastalık varlığı, kardeş ölüm öyküsü ve ailede malignite öyküsü değerlendirildi. Ataksi ve diğer nörolojik bulgular, telenjiyektazi, baş çevresi, solunum sistemi bulguları, organomegali varlığı, dermatolojik bulgular, nörolojik bulguların özellikleri, epilepsi varlığı, eşlik eden kronik akciğer hastalığı, endokrinolojik patolojiler ve malignite gelişimi kaydedildi. Ayrıca hastaların tekrarlayan /ciddi enfeksiyon geçirme durumları, antibiyotik profilaksisi ve intravenöz immünglobulin tedavisi alma durumları değerlendirildi. Hastalar kaybedilmiş ise ölüm yaşı ve ölüm nedeni de not edildi.

Dosyalarından daha önce yapılmış olan mevcut tam kan sayımı, periferik kan lenfosit alt tipleri yüzde ve absolü sayıları (CD3+CD16-56-, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD16+56+, CD19+), serum IgG, IgA, IgM, IgE ve IgG alt grupları, spesifik antikor titreleri (izohemagglütininler, antiHBs, rubella IgG, pnömokok antikor IgG, difteri antikor ve polio antikor titreler), serum AFP düzeyleri ve mevcut genetik mutasyon analizleri kaydedildi. Ayrıca ALT, AST düzeyleri, tiroid hormon testleri (TSH, serbest T4), tiroid otoantikörleri (Anti-TPO, Anti-TG) incelendi.

Hastaların tanı anında tam kan sayımı otomatik kan sayım cihazı ile serum IgG, IgA, IgM ve IgE ölçümleri nefelometrik yöntemle, izohemagglütininler, antiHBs, Rubella IgG analizleri, serum AFP ölçümü, hormonal ve biyokimyasal analizler, SBÜ

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda yapılmıştı. Periferik kan lenfosit alt grupları (CD3+ T lenfosit, CD3+CD4+ T helper, CD3+CD8+ T sitotoksik lenfositler, CD16+56+ NK hücreler, CD19+ B lenfosit) monoklonal antikorlar kullanılarak flow sitometrik yöntemle, invitro T hücre fonksiyonları lenfosit aktivasyon yanıtının flow sitometrik yöntemle ölçülmesiyle, IgG alt grupları, pnömokok antikor IgG, difteri antikor ve polio antikor titre analizleri hizmet alımı ile dış laboratuvarlarda yapılmıştı.

Serum immunglobulinlerinin yaşa göre normal sınırları için Aksu ve arkadaşlarının çalışmasındaki değerler (158) periferik kan lenfosit alt gruplarının yaşa göre normal değerleri için ise İkinciöğulları ve arkadaşlarının çalışmasındaki değerler (159) referans alındı.

Tam kan sayımı incelemesinde hastaların yaşa göre normal lökosit değerleri için Lanzkowsky'nin Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji El Kitabı (160) verileri kullanıldı. Total lenfosit sayısı için bir yaşından küçük olgularda $3000/\text{mm}^3$ üzeri normal, bir yaşından büyük olgularda $1500/\text{mm}^3$ üzerindeki değerler normal, bu değerlerin altındaki sonuçlar düşük olarak kabul edildi. Total nötrofil sayısı için tüm yaş gruplarında $1500/\text{mm}^3$ üzeri normal, bu değer altındaki sonuçlar düşük olarak kabul edildi. Trombosit sayısı için 150.000 mm^3 değerinin altındaki değerler düşük/trombositopeni, 450.000 mm^3 değerinin üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edildi.

Hastaların daha önce yapılan kraniyal MRG görüntülemeleri incelendi. Serebellar atrofi, serebellar vermiş hipoplazisi, beyaz cevher sinyal değişikliği, beyin omurilik sıvısı (BOS) mesafesinde artma, 4. ventrikülde genişleme ve gelişimsel anomaliler açısından değerlendirildi.

Akciğer görüntülemelerinde direk grafi ve bilgisayarlı tomografi sonuçları bronşiektazi, konsolidasyon, atelektazi, amfizematöz bulgular, pnömoni bulguları, perihiler kalınlaşma, buzlu cam görünümü ve kronik değişiklikler değerlendirildi.

Abdomen ultrasonografide organomegali, lenf nodu varlığı, karaciğer parankim değişiklikleri, steatoz, böbrek ve pankreas anormallikleri not edildi.,

3.1 ARAŞTIRMA BÜTÇESİ

Retrospektif olarak dosya bilgilerine dayanan bu çalışma için maddi kaynak kullanılmadı.

3.2 VERİLERİN ANALİZİ

Verilerin analizi için SPSS® 20 (IBM Inc, USA) yazılımı kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesi frekans ve yüzde değerler, sayısal verilerin değerlendirilmesi ise ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Veriler değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Niceliksel verilerin karşılaştırmasında normal dağılım gösteren gruplarda One-way Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tesbitinde Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Normal dağılan parametrelerin iki grup arasında karşılaştırmasında Student t test, normal dağılmayanlarda ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık oranı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE BAŞVURU

BİLGİLERİ

Çalışmaya SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim-Araştırma Hastanesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji Kliniği'nde 01.01.2005-31.12.2020 tarihleri arasında A-T tanısı alan 53 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın 16'sının (%30,2) izlem döneminde yaşamını kaybettiği görüldü.

Çalışmaya alınan 53 hastanın %54,7'si erkek, %45,3'ü kız idi (E/K: 29/24). Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 177 ay (30-312), tanı alma ortalama yaşı 68 ay (5-184), hastalık semptomlarının başlama ortalama yaşı 14 ay (3-77), semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortalama 49 ay (0-160) olarak bulundu.

Hayatta olan 37 hastanın tanı alma ortalama yaşı 64 ay (5-144), hastalık semptomlarının başlama ortalama 14 ay (6-77), semptom başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama süre 36 ay (2-132) olarak bulundu.

Kaybedilen 16 hastanın, tanı alma ortalama yaşı 78,5 ay (16-184), hastalık semptomlarının başlama ortalama yaşı 16,5 ay (3-60), semptom başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama süre 60 ay (0-160), ortalama ölüm yaşı 180 ay (30-276) olarak bulundu.

Akrabalık çalışmaya katılan hastaların 41'inde (%74), ailede A-T öyküsü hastaların 29'unda (%54,7), ailede malignite öyküsü hastaların 6'sında (%11,3) mevcuttu.

Hayatta ve kaybedilen hastalar arasında, cinsiyet ($p=0,177$), takvim yaşı (0,558), tanı yaşı ($p=0,123$), semptomların başlama yaşı ($p=0,808$), semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre ($p=0,126$), akrabalık ($p=0,307$), ailede benzer hastalık ($p=0,177$), ailede malignite ($p=0,351$) istatistiksel anlamlı sonuç bulunmamıştır. Hastaların demografik özellikleri tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3: Hastaların demografik özellikleri

	Tüm hastalar (n: 53)	Hayattaolan hastalar (n: 37, % 69.8)	Kaybedilen hastalar (n: 16, %30.2)	P değeri
Cinsiyet				
Erkek	29 (54,7)	18 (48,6)	11 (68,8)	0,177
Kadın	24 (45,3)	19 (51,4)	5 (31,3)	
Yaş (ay)				
Ortalama ± SS	165,6±76,4	163,2±74,8	171,7±82,5	0,558 ¹
Ortanca (Min-Max)	177 (30-312)	164 (40-312)	180 (30-276)	
Tanı alma yaşı (ay)				
Ortalama ± SS	69,1±42,9	61,6±37,3	83,4±51,1	0,123 ¹
Ortanca (Min-Max)	68 (5-184)	64 (5-144)	78,5 (16-184)	
Semptomların başlama yaşı (ay)				
Ortalama ± SS	20,9±16,8	21,4±17,6	19,7±15,3	0,808 ¹
Ortanca (Min-Max)	14 (3-77)	14 (6-77)	16,5 (3-60)	
Semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre (ay)				
Ortalama ± SS	50,8±39,8	44,2±35,2	66,1±46,6	0,126 ¹
Ortanca (Min-Max)	49 (0-160)	36 (2-132)	60 (0-160)	
Akrabalık (n, %)				
Yok	12 (22,6)	10 (27,0)	2 (12,5)	0,307 ²
Var	41 (77,4)	27 (73,0)	14 (87,5)	
Ailede aynı hastalık (n, %)				
Yok	24 (45,3)	19 (51,4)	5 (31,3)	0,177
Var	29 (54,7)	18 (48,6)	11 (68,8)	
Ailede malignite (n, %)				
Yok	47 (88,7)	34 (91,9)	13 (81,3)	0,351 ²
Var	6 (11,3)	3 (8,1)	3 (18,8)	
¹ Mann whitney u testi kullanılmıştır.				
² Fisher kesinlik testi kullanılmıştır.				

Hastaların 46'sının doğum ağırlığı öğrenildi. Doğum ağırlığı ortalaması 3217,7±408,7 gr, ortancası 3300 gr (2000-3750) idi. Hastaların 3'ü (%5,7) düşük doğum ağırlıklı (<2500 gr), 38'i (%71,6) normal doğum ağırlıklı (2500-4000 gr), 3'ü (%5,7) yüksek doğum ağırlıklı (>4000gr) idi. Hastaların doğum ağırlıkları tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4: Hastaların doğum ağırlıkları

Doğum ağırlığı	
Ortalama $\pm$ SS	3217,7 $\pm$ 408,7
Min-Max (Medyan)	2000-3750 (3300)
<2500 gr	3 (5,7)
2500-4000 gr	38 (71,6)
>4000 gr	3 (5,7)
Bilinmiyor	9 (17,0)

Hastaların 47'si (%88,7) ataksi, 16'sı (%30,2) tekrarlayan enfeksiyon, 8'i (%15,1) telenjektazi, 2'si (%3,8) ailede benzer hastalık olması, 1'i (%1,9) AFP yüksekliği ve diğer 1'i (%1,9) immünglobulin değerlerinin düşük olması nedeniyle başvurmuştu. Hastaların başvuru nedenleri tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Hastaların başvuru nedenleri

Başvuru nedeni*	N (%)
Ataksi	47 (88,7)
Telenjektazi	8 (15,1)
Tekrarlayan enfeksiyon	16 (30,2)
AFP yüksekliği	1 (1,9)
Ailede benzer hastalık	2 (3,8)
Ig düzeyinde düşüklük	1 (1,9)
<i>*Bir hastada birden fazla başvuru nedeni olabilir</i>	

Ataksi başlangıç yaş ortalaması 26,1 $\pm$ 18,2 ay ortancası 18 ay (10 – 82) idi. 11 hastanın (%20,7) telenjektazi başlangıç yaşı bilgisi öğrenildi ve ortalaması 36,1 $\pm$ 31,5 ayi ortancası 18 ay (6-84) olarak tespit edildi.

4.2 HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Hastaların klinik özellikleri tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Hastaların klinik özellikleri

	N (%)
Enfeksiyonlar	42 (%79,2)
Ataksi	53 (%100)
Telenjektazi	51 (%96,2)
İmmün disfonksiyon	48 (%90,5)
Kronik akciğer hastalığı	14 (%26,4)
Malignite	10 (%18,8)
Endokrinolojik patolojiler	4 (%7,6)
Ortopedik patolojiler	8 (15,1)
Kronik karaciğer hastalığı	1 (%1,9)
<i>*Bir hastada birden fazla klinik özellik olabilir.</i>	

4.2.1 Hastaların Enfeksiyon Özellikleri

Hastaların 42’sinin (%79,2) tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon (tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu ve/veya tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu) geçirdiği tespit edilmiştir. Bu hastaların 34’ünde (%35,4) tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları (tonsillit, sinüzit, otit, farenjit vb.), 22’sinde (%41,5) tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları (pnömoni, bronşiolit, bronşit) geçirdiği saptandı.

Tekrarlayan ishal, üriner sistem enfeksiyonu, yüzeysel doku apsesi, ampiyem, sepsis, menenjit, sistemik kandida enfeksiyonu, varisella, selülit ve persistan EBV hastalarda görülen diğer enfeksiyonlar idi. Hastaların enfeksiyon özellikleri tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Hastaların enfeksiyon özellikleri

	N (%)
Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon	42 (79,2)
Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu	34 (64,2)
Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu	22 (41,5)
Tekrarlayan ishal	11 (20,8)
Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu	5 (9,4)
Ampiyem	4 (7,4)
Sepsis	3 (5,7)
Menenjit	2 (3,8)
Yüzeyel doku apsesi	2 (3,8)
Selülit	2 (3,7)
Tekrarlayan varisella enfeksiyonu	2 (3,7)
Persistan EBV	1 (1,9)
Sistemik kandida enfeksiyonu	1 (1,9)
<i>*Bir hastada birden fazla enfeksiyon olabilir.</i>	

4.2.2 Hastaların Nörolojik Özellikleri ve İskelet Anomalileri

Hastaların 53'ünde (%100) serebellar ataksi, 7'sinde (%13,2) epilepsi mevcuttu. Ortopedik sorunlar hastaların 8'inde (%15,1) mevcuttu. Bunlar; hastaların 7'sinde (%13,2) skolyoz, 1'inde (%1,9) ayak deformitesi idi. Ayrıca 1 (%1,9) hasta Gullian Barre sendromu geçirmişti. Bir hastada da siringomiyeli mevcuttu. Tablo 8'de nörolojik özellikler ve iskelet anomalileri sunulmuştur.

Tablo 8. Nörolojik özellikler ve iskelet anomalileri

	N (%)
Serebellar ataksi	53 (100)
Epilepsi	7 (%13,2)
Skolyoz	7 (%13,2)
Ayak deformitesi	1 (%1,9)
Siringomiyeli	1 (%1,9)
Gullian Barre Sendromu	1 (%1,9)
<i>*Bir hastada birden fazla hastalık olabilir.</i>	

4.2.3 Kronik Akciğer Hastalığı

Kronik akciğer hastalığı 14 hastada (%26,4) saptandı. Bu hastaların 6'sında (%11,3) bronşiektazi mevcuttu.

Kronik akciğer hastalığı;

- Bronşiektazi
- Kronik akciğer hastalığına yol açan radyolojik bulguların olduğu durumlar. (Fibrozis, atelektezi vb gibi) olarak gruplandırıldı.

Hastaların kronik akciğer durumu tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Hastaların kronik akciğer hastalığı durumu

	N (%)
Kronik akciğer hastalığı	14 (%26,4)
Bronşiektazi	6 (%11,3)
Diğer durumlar	8 (%15,1)

4.2.4 Malignite

Hastaların 10'unda (%18,8) malignite geliştiği görüldü. Bu hastaların 4'ü (%7,5) Hodgkin lenfoma, 4'ü (%7,5) Non-hodgkin lenfoma, 1'i (%1,9) gastrik adenokarsinom, 1'i (%1,9) tiroid papiller karsinom tanısı almıştı. Hastalarda gelişen maligniteler tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. Hastalarda gelişen maligniteler

	N (%)
Malignite gelişimi	10 (%18,8)
Hodgkin lenfoma	4 (%7,5)
Non-hodgkin lenfoma	4 (%7,5)
Gastrik adenokarsinom	1 (%1,9)
Tiroid papiller karsinom	1 (%1,9)

4.2.5 Diğer

Hastaların 4'ünde (%7,6) endokrinolojik hastalıklar saptandı. Hastaların 3'ünde (%5,7) Hashimoto tiroiditi, 1'inde (%1,9) primer overyan yetmezlik, mevcuttu. Ayrıca hastaların 3'ünde (%5,7) hidronefroz, 1'inde (%1,9) hipertansiyon ve 1'inde (%1,9) kolesistit görüldüğü tespit edilmiştir. Hastalarda görülen ek hastalıklar tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Hastalarda görülen ek hastalıklar

	N (%)
Hashimoto tiroiditi	3 (%5,7)
Primer overyan yetmezlik	1 (%1,9)
Hidronefroz	1 (%1,9)
Hipertansiyon	1 (%1,9)
Kolesistit	1 (%1,9)
<i>Bir hastada birden fazla ek hastalık olabilir*</i>	

4.3 HASTALARIN FİZİK MUAYENE BULGULARI

Hastaların fizik muayene bulgularının değerlendirilmesi tablo 12'de sunulmaktadır. Araştırmaya dahil edilen hastaların tamamında (%100) ataksi, 51'inde (%96,2) telenjiyektazi, 32'sinde (%92,5) oküler apraksi, 40'ında (%75,5) disartri, mevcuttu. Ayrıca hastaların 14'ünde (%26,4) lenfadenopati, 6'sında (%11,3) hepatomegali, 2'sinde (%3,8) splenomegali bulunuyordu. Solunum sistemi bulguları hastaların 19'unda (%35,8) mevcut olup, bunlar kaba solunum sesi, ral, ronküs ve azalmış ekspansiyon olarak listelendi.

Dermatolojik bulgular hastaların 29'unda (%54,7) mevcuttu. Hastaların 21'inde (%39,7) hiperpigmente lezyonlar, 3'ünde (%5,7) hipopigmente lezyonlar, 3'ünde (%5,7) cilt granülomları, 1'inde (%1,9) atopik dermatit, 1'inde (%1,9) psöriazis, 1'inde (%1,9) liken planus mevcuttu.

Hastaların 31'inin baş çevresi ölçümü mevcuttu. Baş çevresi ortalama SDS $-1,2 \pm 1,1$, ortanca $-1,15$ ($-3-1$) idi. Hastaların 7'si (%13,2) normal ölçülerde baş çevresine sahipken, 9'u (%17) düşük ($-2- -1$ sds), 12'si (%22,6) mikrosefali (<-2 sds) olarak tespit edildi.

Tablo 12. Hastaların fizik muayene bulguları

	N (%)
Ataksi	53 (100)
Telenjektazi	51 (96,2)
Okuler apraksi	32 (60,4)
Disartri	40 (75,5)
Baş çevresi (SDS) (n=31)	
Ortalama $\pm$ SS	-1,2 $\pm$ 1,1
Min-Max (Medyan)	-3 – 1 (-1,15)
Normal	7 (13,2)
Düşük (-1/-2 sds)	9 (17,0)
Mikrosefali (<-2sds)	12 (22,6)
Solunum sistemi bulguları	19 (35,8)
<i>Azalmış ekspansiyon</i>	12 (22,6)
<i>Ral</i>	10 (18,9)
<i>Ronküs</i>	5 (9,4)
<i>Kaba solunum sesi</i>	8 (15,1)
Hepatomegali	6 (11,3)
Splenomegali	2 (3,8)
Lenfadenopati	14 (26,4)
Dermatolojik Bulgular	23 (42,5)
<i>Hiperpigmente lezyonlar</i>	21 (39,7)
<i>Hipopigmente lezyonlar</i>	3 (5,7)
<i>Cilt granülomları</i>	3 (5,7)
<i>Atopik dermatit</i>	1 (1,9)
<i>Psöriazis</i>	1 (1,9)
<i>Liken planus</i>	1 (1,9)
<i>*Bir hastada birden fazla fizik muayene bulgusu olabilir*</i>	

4.3.1 HASTALARIN YÜRÜME DURUMLARI

Hastaların yürüme durumları incelendiğinde, 33'ünün (%62,3) yardımla ya da yardımsız olarak yürüyemiyor olduğu görüldü. Bu hastaların 23'ü (%43,4) sandalyeye bağımlı, 10'u (%18,8) yatağa bağımlıydı. Yürüeyebilen 20 hastanın (%37,7), 14'ü (%26,4) yardımsız yürüeyebiliyorken, 6'sının (%11,3) yardımla yürüeyebildiği tespit edildi. Hastaların yürüme durumlarına ait değişkenler tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13. Hastaların yürüme durumları

	N (%)
Yürüme durumu	
Yürüyebiliyor	20 (37,7)
Yürüyemiyor	33 (62,3)
Yardımsız yürüme durumu	
Yardımsız yürüyemiyor	39 (73,6)
Yardımsız yürüyor	14 (26,4)
Yardımla yürüme durumu	
Yardımla yürüyemiyor	47 (88,7)
Yardımla yürüyor	6 (11,3)
Sandalyeye bağımlı olma durumu	
Bağımlı değil	30 (56,6)
Bağımlı	23 (43,4)
Yatağa bağımlı olma durumu	
Bağımlı değil	43 (81,1)
Bağımlı	10 (18,8)

4.4 LABORATUVAR BULGULARI

4.4.1 Hematolojik Parametreler

A-T tanısıyla izlenen hastaların ortanca hemoglobin (Hb) değeri 12,2 g/dl olarak saptandı. Hb değeri 19 (%35,8) hastada düşük, 34 (%64,2) hastada normal idi. Hastaların ortanca lökosit sayısı 7.1100/ mm³ (2.000-21.000). Lökosit sayısı 6 hastanın (%11,3) düşük, 43 hastanın (%81,1) normal, 4 hastanın (%7,5) değerlerinin yaşa göre yüksek olduğu saptandı. Hastaların ortanca total nötrofil sayısı (TNS) 3,750 (3.000-16.980) /mm³ idi. TNS değerleri hastaların 4'ünde (%7,5) düşük, 42'sinde (%79,2) normal, 7'sinde (%13,2) yüksek olarak değerlendirildi. Ortanca total lenfosit sayısı (TLS) 1.920 (310-4.190) /mm³ idi. Hastaların 14'ünün (%26,4) TLS değerleri düşük, 39'unun (%73,6) normal olarak bulundu. Ortanca total eozinofil sayısı (TES) 200 (10-4.090) /mm³ idi ve 3 hastanın (%5,6) TES değeri yüksek olarak tespit edildi. Trombosit sayısı ortancası 385.000 (103.000-759.000) /mm³ idi, 1 hastada (%1,9) düşük, 5 hastada (%9,4) yüksek olarak tespit edildi. Hastaların hematolojik parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 14'te sunulmuştur.

Tablo 14. Hastaların hematolojik laboratuvar bulguları

	Ortanca (min-maks)	Ort±SS	Düşük N(%)	Normal N(%)	Yüksek N(%)
Hemogloblin (g/dL)	12,2 (9-15)	12,2 ± 1,3	19 (35,8)	34 (64,2)	-
Lökosit (mm³)	7.110 (2.000-21.000)	7.900±3.900	6 (11,3)	43 (81,1)	4 (7,5)
Total nötrofil sayısı (mm³)	3.750 (3.000-16.980)	4.817±3.588	4 (7,5)	42 (79,2)	7 (13,2)
Total lenfosit sayısı (mm³)	1.920 (310-4.190)	2.027,2±901,6	14 (26,4)	39 (73,6)	-
Total eozinofil sayısı (mm³)	200 (10-4.090)	332,6±612,1	-	50 (94,3)	3 (5,6)
Trombosit sayısı (mm³)	385.000 (103.000-759.000)	391.320,8±124.173,9	1 (1,9)	47 (88,6)	5 (9,4)

4.4.2 AFP, Karaciğer Fonksiyon Testleri ve Tiroid Fonsiyon Testleri

Hastaların AFP değeri ortalaması 118,0±134,7 ng/mL, ortancası 75,5 (12-770) ng/mL olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın tümünde (%100) yüksek olarak tespit edildi.

Hastaların Aspartat Aminotransferaz (AST) düzeyi ortalaması 43,6±32,3 U/L, Alanin Aminotransferaz (ALT) ortalaması 30,3±30,9 U/L idi. Beş hastada (%9,4) ALT ve AST değerlerinin yüksek olduğu tespit edildi.

Hastaların 35'inin (%66) tiroid fonksiyon testleri değerlendirmesi mevcuttu. Bir hastanın (%1,9) TSH değeri yüksek, serbest T4 (sT4) düşük olarak tespit edildi. Ayrıca 17 hastanın (%32) tiroid otoantikorlarına bakılmıştı. Hastaların 8'inin (%15,1) Anti-TPO değeri, 1'inin (%1,9) Anti-Tiroglobulin Antikor değeri yüksek olarak bulundu. Hastaların karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri tablo 15 ve tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 15. Hastaların biyokimyasal laboratuvar bulguları

	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Düşük N(%)	Normal N(%)	Yüksek N (%)
AFP (ng/mL)	75,5 (12-770)	118,0±134,7	-	-	53 (100,0)
AST (U/L)	34 (10-231)	43,6±32,3	-	48 (90,6)	5 (9,4)
ALT (U/L)	21 (11-221)	30,3±30,9	-	48 (90,6)	5 (9,4)
TSH (n=35) (uIU/mL)	2,08 (0,79-6,65)	2,5±1,5		33 (62,3)	1 (1,9)
sT4 (n=35) (ng/dL)	1,20 (0,99-9,99)	1,47±1,47	1 (1,9)	33(62,3)	-

Tablo 16. Tiroid oto antikorları

	N (%)
Anti-TPO (n=17)	
Negatif	9 (17,0)
Pozitif	8 (15,1)
Anti-Tiroglobulin Antikor (n=17)	
Negatif	16 (30,2)
Pozitif	1 (1,9)

4.4.3 Hastaların İmmünolojik Sistem Bulguları

Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın 48'inde (%90,5) humoral ve hücrel immün sistem bileşenlerinden en az birinde bozukluk mevcuttu.

4.4.3.1 İmmunglobulin Değerlendirmesi

Hastalarda immunglobulin düzeyleri yaşa bağlı referans değerlerine göre ve eğer verilmişse immunoglobulin replasman tedavisi öncesi değerlere göre çalışmaya alındı. Hastaların 53'ünün yalnızca 12'sinde (%22) tüm immunglobulinler yaşa göre normal seviyelerde idi.

Hastaların ortanca IgG değeri 832 mg/dL (6,8-2,890) idi ve 23 hastada (%43,4) IgG düşük olarak bulundu. Ortanca IgA değeri 24 mg/dL (6,1-393) idi ve 34 hastada (%64,2) IgA düşük olarak tespit edildi. Ortanca IgM değeri 135 mg/dL (13-516) olarak bulundu ve 10 hastada (%18,9) düşük, 19 hastada (%35,8) yüksek olarak saptandı. IgM yüksekliği bulunan hastaların 10'unda beraberinde IgA eksikliği, 7'sinde IgA eksikliği ve IgG eksikliği de mevcuttu. IgG alt grupları verileri 15 hastada (%28) mevcuttu. IgG1 hastaların 2'sinde (%13,3), IgG2 hastaların 7'sinde (%46,6), IgG3

hastaların 3'ünde (%20), IgG4 hastaların 2'sinde (%13,3) düşük olarak tespit edildi. Hastalara ait immünglobulin değerleri tablo 17'de sunulmuştur.

Tablo 17. Hastalara ait immünglobulin değerleri

	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Düşük N(%)	Normal N(%)	Yüksek N(%)
Ig G	832 (06,8-2890)	872,5±599,8	23 (43,4)	23 (43,4)	7 (13,2)
Ig A	24,0 (6,1-393)	49,9±69,5	34 (64,2)	18 (34,0)	1 (1,9)
Ig M	135 (13,0-516)	167,3±115,7	10 (18,9)	24 (45,3)	19 (35,8)
Ig E	8,9 (0,1-149)	13,8±20,5	-	52 (98,1)	1 (1,9)
Ig G1 (n=15)	9,09 (0,35-11200)	950,9±2852,8	2 (13,3)	12 (80,0)	1 (6,7)
Ig G2 (n=15)	0,98 (0,14-681)	96,1±188,2	7 (50,0)	7 (50,0)	-
Ig G3 (n=15)	0,32 (0,01-245)	32,6±65,5	3 (20,0)	12 (80,0)	-
Ig G4 (n=15)	0,07 (0,003-74,5)	13,5±22,3	2 (13,3)	13 (86,7)	-

4.4.3.2 Periferik Kan Lenfosit Alt Grupları Değerlendirilmesi

Hastaların periferik kan lenfosit immünfenotiplendirmesi yapılarak CD3+CD16-56- T hücreleri, CD3+CD4+ T hücreleri, CD3+CD8+ T hücreleri, CD3-CD16+56+ NK hücreleri ve CD19+ B hücreleri yüzde (%) ve mutlak değerler üzerinden değerlendirildi.

Mutlak sayılar değerlendirildiğinde, CD3+CD16-56- T lenfosit ortancası 896/mm³ (30-2.850), CD3+CD4+ T lenfosit ortancası 496/mm³ (68-1.672), CD3+CD8+ T lenfosit ortancası 342/mm³ (40-1.558) CD3-CD16+56+ NK hücreleri ortancası 456/mm³ (68-1.672), CD19+ B lenfosit ortancası 196/mm³ (12-1.209) olarak bulundu.

CD3+CD16-56 T lenfosit hastaların 23'ünde (%43,4), CD3+CD4+ T lenfosit hastaların 23'ünde (%43,4), CD3+CD8+ T lenfosit hastaların 9'unda (%17), CD3-CD16+56+ NK hücreleri hastaların 3'ünde (%5,7), CD19+ B lenfosit hastaların 23'ünde (%23) düşük olarak saptandı. Hastaların 23'ünde (%43,4) ise CD3-CD16+56+ NK hücreleri yüksek bulundu. Hastaların periferik kan lenfosit alt gruplarına ait değişkenler tablo 18'de sunulmuştur

Tablo 18. Hastaların periferik kan lenfosit alt gruplarına ait değişkenler

	Medyan (Min-Maks)	Ort±SS	Düşük N(%)	Normal N(%)	Yüksek N(%)
CD3+CD16-56- % Absolü (/mm³)	55 (21-83) 896 (30-2.850)	52,9±14,7 1067,1±616	23 (43,4)	30 (56,6)	-
CD3+CD4+ % Absolü (/mm³)	28 (9-70) 496 (68-1.672)	29,6±11,2 594,1±360,7	23 (43,4)	27 (50,9)	3 (5,7)
CD3+CD8+ % Absolü (/mm³)	18 (2-39) 342 (40-1.558)	21,2±8,2 437,9±304,4	9 (17,0)	41 (77,4)	3 (5,7)
CD3-CD16+56+ % Absolü (/mm³)	29 (7-66) 456 (20-1.710)	29,5±13,9 573,6±412,0	3 (5,7)	27 (50,9)	23 (43,4)
CD19+ % Absolü (/mm³)	12 (1-39) 196 (12-1.209)	11,9±7,4 239,4±210,2	23 (43,4)	28 (52,8)	2 (3,8)

İnvitro T hücresi fonksiyonları sadece 28 hastada çalışılmıştı ve bu hastaların 17'sinde (%60,7) T hücre fonksiyonları bozuk olarak bulunmuştur.

4.4.3.3 Antikor Yanıtları Değerlendirilmesi

Hastaların antikor yanıtları değerlendirildi. İzohemaglitünün titresi bakılan 45 hastanın 3'ünde (%5,7), Anti-Hbs bakılan 48 hastanın, 22'sinde (%41,5), Rubella IgG bakılan 39 hastanın 9'unda (%17), polio antikor bakılan 16 hastanın 6'sında (%11,3), pnömokok IgG bakılan 22 hastanın 1'inde (%1,9), difteri antikor bakılan 13 hastanın 2'sinde (%3,8) negatif olarak tespit edildi. Hastaların antikor yanıtları değerlendirmesi tablo 19'da sunulmuştur.

Tablo 19. Hastaların antikor yanıtları

	N (%)
İzohemaglitünün Titresi (n=45)	
Negatif	3 (5,7)
Pozitif	42 (79,2)
Anti-Hbs (n=48)	
Negatif	22 (41,5)
Pozitif	26 (49,1)
Rubella IgG. (n=39)	
Negatif	9 (17,0)
Pozitif	30 (56,6)
Polio Antikoru (n=16)	
Negatif	6 (11,3)
Pozitif	10 (18,9)

Difteri Antikor (n=13)	
Negatif	2 (3,8)
Pozitif	11 (20,8)
Pnömonokok IgG (n=22)	
Negatif	1 (1,9)
Pozitif	21 (39,6)

4.5 HASTALARIN GENETİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın 16'sında (%30,1) moleküler genetik analiz yapılmıştı. ATM geninde inceleme yapılan 16 hastanın 12'sinde (%75) homozigot varyantlar, 4'ünde (%25) birleşik heterozigot varyantlar tespit edildi. Hastaların moleküler genetik özellikleri tablo 20'de sunulmuştur.

Tablo 20. Hastaların moleküler genetik özellikleri

	N (%)
Zigosite durumu (n=16)	
Homozigot	12 (%75)
Birleşik heterozigot	4 (%25)

ATM gen analizi yapılan 16 hasta arasında 3 ayrı aileden ikişer hasta kardeş (6 hasta) mevcuttu. Tüm aileler birbiri ile akraba değildi.

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) sınıflandırmasına göre birleşik heterozigot olan bir hastanın bir varyantının yüksek olasılıkla patojenik olması dışında, tüm mutasyonlar patojenik olarak tespit edildi.

İki homozigot mutasyon daha önce tanımlanmamış yeni mutasyon, iki birleşik heterozigot mutasyonda ise birer varyant daha önce tanımlanmamış yeni mutasyon idi. Moleküler genetik analiz sonuçları incelendiğinde saptanan varyantlar tablo 21'de sunulmuştur.

Tablo 21. Moleküler genetik analiz incelemesi yapılan hastaların ATM gen analizi ve özellikleri

Varyant	Protein	Zigosite	Mutasyon tipi	Eski/Yeni	Sınıflandırma	N (%)
c.7788G>A	p.Glu2596=	Homozigot	<i>Synonymous (Silent)</i>	Eski	Patojenik	4 (25)
c.3576G>A c.7865C>T	p.Lys1192= p.Ala2622Val	Birleşik heterozigot	<i>Synonymous (Silent)</i> <i>Missense</i>	Eski Eski	Patojenik Belirsiz anlamlı	2 (12.5)
c.2921+1G>A	-	Homozigot	<i>Splice donor</i>	Eski	Patojenik	2 (12.5)
c.3576G>A	p.Lys1192=	Homozigot	<i>Synonymous (Silent)</i>	Eski	Patojenik	2 (12.5)
c.3576G>C	p.Lys1192Asn	Homozigot	<i>Missense</i>	Yeni	Patojenik	1 (6.2)
c.371_371delT c.1561_1562del AG	p.I124Tfs*5 p.Glu522Ilefs*43	Birleşik heterozigot	<i>Frame shift</i>	Yeni Eski	Patojenik	1 (6.2)
c.3576+1G>A	-	Homozigot	<i>Splice donor</i>	Eski	Patojenik	1 (6.2)
c.8907T>G	p.Tyr2969Ter	Homozigot	<i>Nonsense</i>	Yeni	Patojenik	1 (6.2)
c.2125-1G>A c.8022_8024del AGG	- p.2675del	Birleşik heterozigot	<i>Splice acceptor</i> <i>In frame</i>	Eski Yeni	Patojenik Olası patojenik	1 (6.2)
c.9023G>A	p.Arg3008His	Homozigot	<i>Missense</i>	Eski	Patojenik	1 (6.2)

4.6 HASTALARIN GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) 31 hastada yapılmıştı. 9 hastanın (%17) görüntüleme sonuçları normaldi. Hastaların 18'inde (%33,9) serebellar atrofi, 5'inde (%9,4) serebellar vermiş hipoplazisi, 5'inde (%9,4) beyaz cevherde sinyal değişiklikleri, 4'ünde (%7,5) BOS mesafesinde genişlik, 1'inde (%1,9) venöz malformasyon, 1'inde (%1,9) dördüncü ventrikülde genişleme gibi bulgular mevcuttu. Hastaların kraniyal MRG sonuçları tablo 22'de sunulmuştur.

Tablo 22. Kraniyal MRG bulguları

N (%)	
Kraniyal MRG (n=31)	
Normal	9 (17,0)
Patolojik	22 (41,5)
<i>Serebellar atrofi</i>	18 (33,9)
<i>Serebellar vermiş hipoplazisi</i>	5 (9,4)
<i>Beyaz cevher sinyal değişikliği</i>	5 (9,4)
<i>BOS mesafesinde genişlik</i>	4 (7,5)

Hastaların 51’inde abdomen ultrasonografi (USG) görüntülemesi mevcuttu. 25 hastanın (%47,2) raporunda çeşitli bulgular mevcuttu. 12 hastada (%22,7) karaciğer parankim/perivasküler ekojenite artışı, 6 hastada (%11,2) hepatomegali, 5 hastada (%9,4) hepatosteatoz, 3 hastada (%5,7) lenf nodları, 2 hastada (%3,8) splenomegali, 1 hastada (%1,9) pankreasta, 1 hastada (%1,9) böbrekte ekojenite artışı raporlanmıştı. Tablo 23’te abdomen USG görüntülemeleri sunulmuştur.

Tablo 23. Abdomen USG görüntülemeleri

	N (%)
Abdomen USG (n=51)	
Normal	26 (49,1)
Patolojik	25 (47,2)
<i>Karaciğer parankim/perivasküler ekojenite artışı</i>	12 (22,7)
<i>Hepatomegali</i>	6 (11,4)
<i>Hepatosteatoz</i>	5 (9,4)
<i>Lenf nodu</i>	3 (5,7)
<i>Splenomegali</i>	2 (3,8)
<i>Böbrek ekojenite artışı</i>	1 (1,9)

Kırk üç hastanın akciğer grafisi görüntülemesi mevcuttu. 20 hastada (%37,7) peribronşiyal kalınlaşma, kronik değişiklikler, 7 hastada (%13,2) pnömoni bulguları mevcuttu.

Yirmi dört hastanın toraks bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi mevcuttu. Peribronşiyal kalınlaşma hastaların 9’unda (%16,9), bronşiektazi 6’sında (%11,3) 7’sinde (%13,2) konsolidasyon, 1’inde (%1,9) atelektazi, 3’ünde (%5,5) mediastinal lenf nodu varlığı, 2’sinde (%3,8) buzlu cam görünümü, 1’inde amfizematöz görünüm gibi bulgular raporlanmıştı. Akciğer görüntülemeleri tablo 24’te sunulmuştur.

Tablo 24. Akciğer grafisi ve BT görüntülemeleri

Akciğer grafisi (n=33)	
Normal	22 (41,5)
Patolojik	21 (39,6)
<i>Peribronşiyal kalınlaşma, kronik değişiklikler</i>	20 (37,7)
<i>Pnömoni bulguları</i>	7 (13,2)
Toraks BT (n=24)	
Normal	6 (11,3)
Patolojik	18 (34,0)
<i>Mediastinal lenfoid doku</i>	3 (5,5)
<i>Peribronşial kalınlaşma</i>	9 (16,9)
<i>Bronşiektazi</i>	6 (11,3)
<i>Konsolidasyon</i>	7 (13,2)
<i>Atelektazi</i>	1 (1,9)
<i>İnfiltrasyon</i>	1 (1,9)
<i>Buzlu cam görünümü</i>	2 (3,8)
<i>Amfizematöz görünüm</i>	1 (1,9)

4.7 TEDAVİ

Hastaların 36'sı (%67,9) tekrarlayan enfeksiyonlarına yönelik antibiyotik profilaksisi olarak trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) almıştı. İmmünglobulin replasman tedavisi hastaların 15'ine (%28,3) uygulanmıştı. Hastaların tedavi durumları tablo 25'te sunulmuştur.

Tablo 25. Hastaların tedavi durumları

	N (%)
Antibiyotik profilaksisi	36 (67,9)
Antibiyotik başlama yaşı (ay) (n=36)	
Ortalama ± SS	77,0±42,9
Ortanca (Min-Max)	71,5 (13-192)
İmmünglobulin replasman tedavisi	
Almıyor	38 (71,7)
Alıyor	15 (28,3)
İmmünglobulin replasman tedavisi başlama yaşı(ay) (n=15)	
Ortalama ± SS	80,2±57,0
Ortanca (Min-Max)	79,0 (4,5-216,0)

4.8 İZLEM SÜRESİ VE MORTALİTE

Hastaların izlem süresi ortalaması $75,38 \pm 49,1$ ay olup, hastaların 37'si (%69,8)'i hayatta, 16'sı (%30,2) kaybedilmiştir. Hastaların 9'unun (%56,3) ölüm nedeni akciğer enfeksiyonu ve solunum yetmezliği iken, 7'sinin (%43,8) ölüm nedeni malignite ve komplikasyonlarıdır. Ölüm yaşı ortalaması $171,7 \pm 82,5$ ay olarak tespit edilmiştir. İzlem süresi ve mortalite özellikleri tablo 26'da sunulmuştur.

Tablo 26. Hastaların izlem süresi ve mortalite

	N (%)
İzlem süresi (ay)	
Ortalama $\pm$ SS	$75,38 \pm 49,1$
Ortanca (Min-Max)	71 (1-180)
Mortalite	16 (30,2)
Ölüm nedeni (n=16)	
Akciğer enfeksiyonu, solunum yetmezliği	9 (56,3)
Malignite ve komplikasyonları	7 (43,8)
Ölüm yaşı (ay) (n=16)	
Ortalama $\pm$ SS	$171,7 \pm 82,5$
Ortanca (Min-Max)	180 (30-276)

Serum IgG düşüklüğü tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar geçiren hastalarda (%54,3), geçirmeyenlere göre (%22,2) daha sık olduğu görülmektedir ($p=0,026$). IgG değerleri düşük olan hastalarda ölüm yaşının daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,003$).

Diğer yandan tekrarlayan ishal ($p=0,313$), splenomegali ($p=0,184$), lenfadenopati ($p=0,226$), dermatolojik bulgular ($p=0,431$), kronik akciğer hastalığı ($p=0,226$), bronşiektazi ($p=0,074$), yürüme durumu, malignite gelişimi, otoantikor pozitifliği ile IgG değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. IgG ile hastaların çeşitli klinik özelliklerinin karşılaştırılması tablo 27'de sunulmuştur.

Tablo 27. Hastaların çeşitli klinik özelliklerinin IgG ile karşılaştırılması

	Ig G Total		
	Normal N (%)	Düşük N (%)	P
Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon			0,026
Yok	14 (77,8)	4 (22,2)	
Var	16 (45,7)	19 (54,3)	
Tekrarlayan ishal			0,313*
Yok	22 (52,4)	20 (47,6)	
Var	8 (72,7)	3 (27,3)	
Hepatomegali			0,004*
Yok	30 (63,8)	17 (36,2)	
Var	0 (0,0)	6 (100,0)	
Splenomegali			0,184*
Yok	30 (58,8)	21 (41,2)	
Var	0 (0,0)	2 (100,0)	
Lenfadenopati			0,226
Yok	24 (61,5)	15 (38,5)	
Var	6 (42,9)	8 (57,1)	
Dermatolojik bulgu varlığı			0,431
Yok	15 (51,7)	14 (48,3)	
Var	15 (62,5)	9 (37,5)	
Kronik akciğer hastalığı			0,226
Yok	24 (61,5)	15 (38,5)	
Var	6 (42,9)	8 (57,1)	
Bronşiektazi			0,074*
Yok	29 (61,7)	18 (38,3)	
Var	1 (16,7)	5 (83,3)	
Yürüme durumu			0,058
Yürüyebiliyor	8 (40,0)	12 (60,0)	
Yürüyemiyor	22 (66,7)	11 (33,3)	
Malignite			0,158*
Yok	22 (51,2)	21 (48,8)	
Var	8 (80,0)	2 (20,0)	
Mortalite			0,065
Hasta hayatta	24 (64,9)	13 (35,1)	
Hasta kaybedildi	6 (37,5)	10 (62,5)	
Ölüm yaşı	241,8±35,3	124,9±70,6	0,003
* İşaretli p değerleri Fisher'in kesinlik testi kullanılarak elde edilmiştir.			

Araştırmaya katılan hastalarda IgA düşüklüğünün tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar geçiren hastalarda (%74,3), geçirmeyenlere göre (%25,7) daha sık olduğu görülmektedir (p=0,032).

Tekrarlayan ishal (p=0,726), hepatomegali (P=0,402), splenomegali (p=0,531), lenfadenopati (p=0,990), otoantikör pozitifliği (p=0,576), dermatolojik bulgular (p=0,356), kronik akciğer hastalığı (p=0,190), bronşiektazi (p=0,402), yürüme durumu (p=0,0279), malignite gelişimi (p=1,00) ile IgA değerleri arasında

anlamli iliŖki saptanmamıŖtır. Hastaların eŖitli klinik zelliklerinin IgA ile karŖılaŖtırılması tablo 28’te sunulmuŖtur.

Tablo 28. Hastaların eŖitli klinik zelliklerinin IgA ile karŖılaŖtırılması

	Ig A Total		
	Normal N (%)	Düşük N (%)	P
Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon			0,032
Yok	10 (55,6)	8 (44,4)	
Var	9 (25,7)	26 (74,3)	
Tekrarlayan ishal			0,726*
Yok	16 (38,1)	26 (61,9)	
Var	3 (27,3)	8 (72,7)	
Hepatomegali			0,402*
Yok	18 (38,3)	29 (61,7)	
Var	1 (16,7)	5 (83,3)	
Splenomegali			0,531*
Yok	19 (37,3)	32 (62,7)	
Var	0 (0,0)	2 (100,0)	
Lenfadenopati			0,990
Yok	14 (35,9)	25 (64,1)	
Var	5 (35,7)	9 (64,3)	
Dermatolojik bulgu varlığı			0,356
Yok	12 (41,4)	17 (58,6)	
Var	7 (29,2)	17 (70,8)	
Tiroid oto antikor pozitifliği			0,576*
Yok	3 (33,3)	6 (66,7)	
Var	1 (12,5)	7 (87,5)	
Kronik akciğer hastalığı			0,190
Yok	16 (41,0)	23 (59,0)	
Var	3 (21,4)	11 (78,6)	
BronŖiektazi			0,402*
Yok	18 (38,3)	29 (61,7)	
Var	1 (16,7)	5 (83,3)	
Yürüme durumu			0,279
Yürüyebiliyor	9 (45,0)	11 (55,0)	
Yürüyemiyor	10 (30,3)	23 (69,7)	
Malignite			1,000*
Yok	15 (34,9)	28 (65,1)	
Var	4 (40,0)	6 (60,0)	
Mortalite			0,088
Hasta hayatta	16 (43,2)	21 (56,8)	
Hasta kaybedildi	3 (18,8)	13 (81,2)	
Ölüm yaşı	182,25±77,5	129,3±106,4	0,339
* İşaretli p değerleri Fisher’in kesinlik testi kullanılarak elde edilmiŖtir.			

AraŖtırmaya katılan hastalarda IgM yüksekliği olanlarda dermatolojik bulgu varlığı istatistiksel olarak anlamli derecede daha sık görüldüğü saptanmıŖtır (p=0,026). Ayrıca hastaların yürüme durumu değerlendirildiğinde, yürüyemeyen hasta grubunda

(tekerlekli sandalyeye ve yatağa bağımlı grupta) Ig M değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,004).

Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon (p=0,101), lenfadenopati (p=0,701), kronik akciğer hastalığı (p=0,436) ve mortalite (p=0,354) ile Ig M değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hastaların çeşitli klinik özelliklerinin IgM ile karşılaştırılması tablo 29 ve tablo 30’da sunulmuştur.

Tablo 29. Hastaların çeşitli klinik özelliklerinin IgM ile karşılaştırılması

	Ig M Total			
	Düşük N (%)	Normal N (%)	Yüksek N (%)	P
Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon				0,101
Yok	5 (27,8)	10 (55,6)	3 (16,7)	
Var	5 (14,3)	14 (40,0)	16 (45,7)	
Lenfadenopati				0,701
Yok	7 (17,9)	19 (48,7)	13 (33,3)	
Var	3 (21,4)	5 (35,7)	6 (42,9)	
Dermatolojik bulgu varlığı				0,026
	2 (8,3)	9 (37,5)	13 (54,2)	
Kronik akciğer hastalığı				0,436
Yok	8 (20,5)	19 (48,7)	12 (30,8)	
Var	2 (14,3)	5 (35,7)	7 (50,0)	
Yürüme durumu (yürüyemiyor)				0,004
Yürüyebiliyor	7 (35,0)	11 (55,0)	2 (10,0)	
Yürüyemiyor	3 (9,1)	13 (39,4)	17 (51,5)	
Mortalite				0,354
Hasta kaybedildi	2 (12,5)	6 (37,5)	8 (50,0)	

Hastaların IgM yüksekliği ile ölüm yaşı (p=0,247) ve malignite (p=0,465) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 30. IgM yüksekliğinin ölüm yaşı ve malignite ile ilişkisi

	Ig M Total		
	Normal (%)	Yüksek (%)	P
Ölüm yaşı (ay)	150,6±74,9	190,1±89,3	0,247 ¹
Malignite			0,465 ²
Yok	29 (67,4)	14 (32,6)	
Var	5 (50,0)	5 (14,3)	
¹ Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.			
² Fisher kesinlik testi kullanılmıştır.			

Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon (p=0,340), ishal (p=0,280), hepatomegali (p=1,000), splenomegali (p=1,000), lenfadenopati (p=1,000), dermatolojik bulgular (p=1,000), kronik akciğer hastalığı (p=1,000) bronşiektazi, (p=1,000), yürüme durumu (p=0,377), malignite gelişimi (p=1,000) ve mortalite (p=1,000) ile Ig E değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 31. Hastaların çeşitli özelliklerinin Ig E ile karşılaştırılması

	Ig E Total		
	Normal (%) N (%)	Yüksek (%) N (%)	P
Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon			0,340*
Yok	17 (94,4)	1 (5,6)	
Var	35 (100,0)	0 (0,0)	
Tekrarlayan ishal			0,280*
Yok	42 (100,0)	0 (0,0)	
Var	10 (90,9)	1 (9,1)	
Hepatomegali			1,000*
Yok	46 (97,9)	1 (2,1)	
Var	6 (100,0)	0 (0,0)	
Splenomegali			1,000*
Yok	50 (98,0)	1 (2,0)	
Var	2 (100,0)	0 (0,0)	
Lenfadenopati			1,000*
Yok	38 (97,4)	1 (2,6)	
Var	14 (100,0)	0 (0,0)	
Dermatolojik bulgu varlığı			1,000*
Yok	28 (96,6)	1 (3,4)	
Var	24 (100,0)	0 (0,0)	
Kronik akciğer hastalığı			1,000*
Yok	38 (97,4)	1 (2,6)	
Var	14 (100,0)	0 (0,0)	
Bronşiektazi			1,000*
Yok	46 (97,9)	1 (2,1)	
Var	6 (100,0)	0 (0,0)	
Yürüme durumu			0,377*
Yürüyebiliyor	19 (95,0)	1 (5,0)	
Yürüyemiyor	33 (100,0)	0 (0,0)	
Malignite			1,000*
Yok	42 (97,7)	1 (2,3)	
Var	10 (100,0)	0 (0,0)	
Mortalite			1,000*
Hasta hayatta	36 (97,3)	1 (2,7)	
Hasta kaybedildi	16 (100,0)	0 (0,0)	
* İşaretli p değerleri Fisher'in kesinlik testi kullanılarak elde edilmiştir.			

Tablo 32’de Lenfopeni ve T hücre fonksiyonları ile hastaların çeşitli klinik özelliklerinin karşılaştırılması sunulmuştur. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon (p=0,102), ishal (p=1,000), kronik akciğer hastalığı (p=0,481), bronşiektazi (p=0,649), yürüyebilme durumu (p=0,645), malignite (p=1,000) ve mortalite (p=0,311) ile lenfopeni arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon (p=0,671), ishal (p=0,191), kronik akciğer hastalığı (p=1,000), bronşiektazi (p=0,505), yürüyebilme durumu (p=0,409), malignite (p=0,174) ve mortalite (p=0,249) ile T hücre fonksiyonları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Tablo 32. Hastaların çeşitli özelliklerinin Lenfopeni ve T hücre fonksiyonları ile karşılaştırılması

	Lenfopeni			T hücre fonksiyonları		
	Yok N (%)	Var N (%)	P	Normal N (%)	Düşük N (%)	P
Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon			0,102*			0,671*
Yok	16 (88,9)	2 (11,1)		4 (50,0)	4 (50,0)	
Var	23 (65,7)	12 (34,3)		7 (35,0)	13 (65,0)	
Tekrarlayan ishal			1,000*			0,191*
Yok	31 (73,8)	11 (26,2)		10 (47,6)	11 (52,4)	
Var	8 (72,7)	3 (27,3)		1 (14,3)	6 (85,7)	
Kronik akciğer hastalığı			0,481*			1,000*
Yok	30 (76,9)	9 (23,1)		7 (36,8)	12 (63,2)	
Var	9 (64,3)	5 (35,7)		4 (44,4)	5 (55,6)	
Bronşiektazi			0,649*			0,505*
Yok	35 (74,5)	12 (25,5)		11 (42,3)	15 (57,7)	
Var	4 (66,7)	2 (33,3)		0 (0,0)	2 (100,0)	
Yürüme durumu			0,645			0,409*
Yürüyebiliyor	14 (70,0)	6 (30,0)		5 (55,6)	4 (44,4)	
Yürüyemiyor	25 (75,8)	8 (24,2)		6 (31,6)	13 (68,4)	
Malignite			1,000*			0,174*
Yok	32 (74,4)	11 (25,6)		7 (31,8)	15 (68,2)	
Var	7 (70,0)	3 (30,0)		4 (66,7)	2 (33,3)	
Mortalite			0,311			0,249
Hasta hayatta	29 (78,4)	8 (21,6)		9 (47,4)	10 (52,6)	
Hasta kaybedildi	10 (62,5)	6 (37,5)		2 (22,2)	7 (77,8)	
* İşaretli p değerleri Fisher’in kesinlik testi kullanılarak elde edilmiştir.						

Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon geçiren hastalarda, geçirmeyenlere göre CD3+CD16-56- T hücreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olarak saptanmıştır. (p=0,05).

Diğer yandan CD3+CD16-56- T hücreleri ile, kronik akciğer hastalığı (p=0,962), bronşiektazi varlığı (p=1,000) yürüebilme durumu (p=0,185), malignite (p=0,158) ve mortalite (p=0,524) ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamıştır. Hastaların çeşitli özelliklerinin CD3+CD16- T hücreleri ile karşılaştırılması tablo 33'te sunulmuştur.

Tablo 33. Hastaların çeşitli özelliklerinin CD3+CD16-56-T hücre ile karşılaştırılması

	CD3+CD16-56- T hücre		
	Normal N (%)	Düşük N (%)	P
Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon	15 (83,3)	3 (16,7)	0,005
Yok	15 (42,9)	20 (57,1)	
Var			
Kronik akciğer hastalığı	22 (56,4)	17 (43,6)	0,962
Yok	8 (57,1)	6 (42,9)	
Var			
Bronşiektazi	27 (57,4)	20 (42,6)	1,000*
Yok	3 (50,0)	3 (50,0)	
Var			
Yürüme durumu	9 (45,0)	11 (55,0)	0,185
Yürüyebiliyor	21 (63,6)	12 (36,4)	
Yürüyemiyor			
Malignite	22 (51,2)	21 (48,8)	0,158
Yok	8 (80,0)	2 (20,0)	
Var			
Mortalite	22 (59,5)	15 (40,5)	0,524
Hasta hayatta	8 (50,0)	8 (50,0)	
Hasta kaybedildi			
* İşaretli p değerleri Fisher'in kesinlik testi kullanılarak elde edilmiştir.			

Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon geçiren hastalarda, geçirmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede CD3+CD4 T hücreleri daha düşük tespit edilmiştir (p=0,026). Diğer yandan tekrarlayan ishal (p=0,026), kronik akciğer hastalığı (p=0,561), bronşiektazi gelişimi (p=687), yürüebilme durumu (p=0450) ve mortalite (p=0,065) ve CD3+CD4 T hücreleri ile anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Tablo 34. Hastaların çeşitli özelliklerinin CD3+CD4+ T hücre ile karşılaştırılması

	CD3+CD4+ T hücre		
	Normal N (%)	Düşük N (%)	P
Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon Yok Var	14 (77,8) 16 (45,7)	4 (22,2) 19 (54,3)	0,026
Tekrarlayan ishal Yok Var	22 (52,4) 8 (72,7)	20 (47,6) 3 (27,3)	0,313*
Kronik akciğer hastalığı Yok Var	23 (59,0) 7 (50,0)	16 (41,0) 7 (50,0)	0,561
Bronşiektazi Yok Var	26 (55,3) 4 (66,7)	21 (44,7) 2 (33,3)	0,687*
Yürüme durumu Yürüyebiliyor Yürüyemiyor	10 (50,0) 20 (60,6)	10 (50,0) 13 (39,4)	0,450
Malignite Yok Var	24 (55,8) 6 (60,0)	19 (44,2) 4 (40,0)	1,000
Mortalite Hasta hayatta Hasta kaybedildi	24 (64,9) 6 (37,5)	13 (35,1) 10 (62,5)	0,065
* İşaretili p değerleri Fisher'in kesinlik testi kullanılarak elde edilmiştir.			

Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ($p=0,701$), tekrarlayan ishal ($p=0,177$), kronik akciğer hastalığı ($P=1,000$), bronşiektazi gelişimi ($p=1,000$) yürüyebilme durumu ($p=0,067$) ve mortalite ($p=0,248$) açısından CD3+CD8+ T hücreleri ile anlamlı ilişki bulunamamıştır. Hastaların çeşitli özelliklerinin CD3+CD8+ T hücreleri ile karşılaştırılması tablo 35'te sunulmuştur.

Tablo 35. Hastaların çeşitli özelliklerinin CD3+CD8+ T hücre ile karşılaştırılması

	CD3+CD8+ T hücre		
	Normal N (%)	Düşük N (%)	P
Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon Yok Var	16 (88,9) 28 (80,0)	2 (11,1) 7 (20,0)	0,701*
Tekrarlayan ishal Yok Var	33 (78,6) 11 (100,0)	9 (21,4) 0 (0,0)	0,177*
Kronik akciğer hastalığı Yok	32 (82,1) 12 (85,7)	7 (17,9) 2 (14,3)	1,000*

Var			
Bronşiektazi	39 (83,0)	8 (17,0)	1,000*
Yok	5 (83,3)	1 (16,7)	
Var			
Yürüme durumu	14 (70,0)	6 (30,0)	0,067*
Yürüyebiliyor	30 (90,9)	3 (9,1)	
Yürüyemiyor			
Malignite	34 (79,1)	9 (20,9)	0,180*
Yok	10 (100,0)	0 (0,0)	
Var			
Mortalite	29 (78,4)	8 (21,6)	0,248*
Hasta hayatta	15 (93,8)	1 (6,2)	
Hasta kaybedildi			
* İşaretli p değerleri Fisher'in kesinlik testi kullanılarak elde edilmiştir.			

Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar (p=1,000), tekrarlayan ishal (p=510), kronik akciğer hastalığı (p=0,557), bronşiektazi gelişimi (p=1,000), yürüyebilme durumu (p=1,000) ve mortalite (p=0,545) açısından CD3-CD16+56+ NK hücreleri ile anlamlı ilişki bulunamamıştır. Hastaların çeşitli özelliklerinin CD3-CD16+56+ NK hücreleri ile karşılaştırılması tablo 36'da verilmiştir.

Tablo 36. Hastaların çeşitli özelliklerinin CD3-CD16+56+ NK hücre ile karşılaştırılması

	CD3-CD16+56+ NK hücre		
	Normal	Düşük	P
Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon	17 (94,4)	1 (5,6)	1,000*
Yok	33 (94,3)	2 (5,7)	
Var			
Tekrarlayan ishal	40 (95,2)	2 (4,8)	0,510*
Yok	10 (90,9)	1 (9,1)	
Var			
Kronik akciğer hastalığı	36 (92,3)	3 (7,7)	0,557*
Yok	14 (100,0)	0 (0,0)	
Var			
Bronşiektazi	44 (93,6)	3 (6,4)	1,000*
Yok	6 (100,0)	0 (0,0)	
Var			
Yürüme durumu	19 (95,0)	1 (5,0)	1,000*
Yürüyebiliyor	31 (93,9)	2 (6,1)	
Yürüyemiyor			
Malignite	40 (93,0)	3 (7,0)	1,000*
Yok	10 (100,0)	0 (0,0)	
Var			
Mortalite	34 (91,9)	3 (8,1)	0,545*
Hasta hayatta	16 (100,0)	0 (0,0)	
Hasta kaybedildi			
* İşaretli p değerleri Fisher'in kesinlik testi kullanılarak elde edilmiştir.			

Çalışmamızda NK hücresi artmış hastaların %73,9’unda CD3+CD16-56- T hücre düşüklüğü, %69,6’unda CD3+CD4+ T hücre düşüklüğü tespit edildi. CD3+CD16-56- T ve CD3+CD4+ T hücre hücrelerinin seviyeleri, NK hücreleri yüksek bulunan hastalar ile NK hücre düzeyleri normal ve düşük olan hastalarla karşılaştırıldığında, NK yüksekliği olan hastalarda CD3+CD16-56- T ve CD3+CD4+ T hücre düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu, sırasıyla ($p<0,001$) ve ($p=0,001$). NK hücre yüzdeleri ile CD3+CD16-56- ve CD3+CD4+ hücre seviyelerinin karşılaştırılması tablo 37’de sunulmuştur.

Tablo 37. CD3-CD16+56+ NK hücreleri ile CD3+CD16-56 ve CD3+CD4+ hücre seviyelerinin karşılaştırılması

	Normal N (%)	Yüksek N (%)	P
CD3+CD16-56- T hücre N(%)			
Düşük	6 (26,1)	17 (73,9)	<0,001
Normal	24 (80,0)	6 (20,0)	
CD3+CD4+ T hücre N(%)			
Normal	23 (76,7)	7 (23,3)	0,001
Düşük	7 (30,4)	16 (69,6)	

Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon geçiren hastalarda, CD19+ B hücre istatistiksel olarak anlamlı derecede sinopulmoner enfeksiyon geçiremeyenlere göre daha düşük olarak saptanmıştır ($p=0,026$). Diğer yandan tekrarlayan ishal ($p=0,738$), kronik akciğer hastalığı (0,066), bronşiektazi gelişimi ($p=0,385$), yürüyebilme durumu ($p=0,007$) ve mortalite ($p=0,065$) açısından CD19+ B hücre sayısı ile anlamlı ilişki bulunamamıştır. Hastaların çeşitli özelliklerinin CD19 B hücre ile karşılaştırılması tablo 38’de verilmiştir.

Tablo 38. Hastaların çeşitli özelliklerinin CD19+ B Hücre ile karşılaştırılması

	CD19+ B Hücre		
	Normal	Düşük	P
Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon			
Yok	14 (77,8)	4 (22,2)	0,026
Var	16 (45,7)	19 (54,3)	
Tekrarlayan ishal			
Yok	23 (54,8)	19 (45,2)	0,738*
Var	7 (63,6)	4 (36,4)	

Kronik akciğer hastalığı			
Yok	25 (64,1)	14 (35,9)	0,066
Var	5 (35,7)	9 (64,3)	
Bronşiektazi			
Yok	28 (59,6)	19 (40,4)	0,385
Var	2 (33,3)	4 (66,7)	
Yürüme durumu			
Yürüyebiliyor	16 (80,0)	4 (20,0)	0,007
Yürüyemiyor	14 (42,4)	19 (57,6)	
Malignite			
Yok	25 (58,1)	18 (41,9)	0,730*
Var	5 (50,0)	5 (50,0)	
Mortalite			
Hasta hayatta	24 (64,9)	13 (35,1)	0,065
Hasta kaybedildi	6 (37,5)	10 (62,5)	
* İşaretili p değerleri Fisher'in kesinlik testi kullanılarak elde edilmiştir.			

Hastaların AFP düzeyi ile tekrarlayan enfeksiyon sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. ($p=0,07$). Yaş ($p=0,641$) ve malignite (0,190) ile ilişkisi bulunamamıştır. Hastaların tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon ve malignite öyküsünün, AFP düzeyi ile karşılaştırılması tablo 39'da sunulmuştur.

Tablo 39. Hastaların tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon ve malignite öyküsünün, AFP düzeyi ile karşılaştırılması

	AFP Düzeyi	P
Yaş	0,067	0,641
Korelasyon Katsayısı		
Tekrarlayan Sinopulmoner Enfeksiyon		0,007
Yok	58,1±72,5	
Var	134,1±143,5	
Malignite		0,190
Yok	128,3±145,1	
Var	75,0±66,9	

Hastaların baş çevresi ölçüsü ile, cinsiyet ($p=0,396$), epilepsi (1,000) ve yürüme durumu (0,418) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Baş çevresi ile çeşitli klinik özelliklerin karşılaştırılması tablo 40'ta verilmiştir.

Tablo 40. Hastaların çeşitli özelliklerinin baş çevresi ile karşılaştırılması

	Baş çevresi		P
	Normal	<-1 SDS	
Cinsiyet			0,396*
Kız	5 (33,3)	10 (66,7)	
Erkek	2 (15,4)	11 (84,6)	
Epilepsi			1,000*
Yok	6 (25,0)	18 (75,0)	
Var	1 (25,0)	3 (75,0)	
Yürüme durumu			0,418*
Yürüyebiliyor	4 (33,3)	8 (66,7)	
Yürüyemiyor	3 (18,8)	13 (81,2)	
* İşaretli p değerleri Fisher'in kesinlik testi kullanılarak elde edilmiştir.			

Hastaların Kraniyal MRG bulguları ile epilepsi ($p=0,613$) ve yürüme durumları ($p= 0,217$) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Epilepsi ve yürüme durumunun kraniyal MRG ile karşılaştırılması tablo 41'de verilmiştir.

Tablo 41. Hastaların epilepsi ve yürüme durumunun Kranial MRG ile karşılaştırılması

	Kranial MRG		P
	Normal	Patolojik	
	N (%)	N (%)	
Epilepsi	7 (26,9)	19 (73,1)	0,613*
Yok	2 (40,0)	3 (60,0)	
Var			
Yürüme durumu	5 (45,5)	6 (54,5)	0,217*
Yürüyebiliyor	4 (20,0)	16 (80,0)	
Yürüyemiyor			
* İşaretli p değerleri Fisher'in kesinlik testi kullanılarak elde edilmiştir.			

Malignitesi bulunan ve bulunmayan hastalar karşılaştırıldığında, malignitesi bulunan hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede hayatta kalma sıklığının daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,05$). Aile öyküsü ile anlamlı ilişki saptanamamıştır. ($p=1,000$). Malignite gelişiminin mortalite ve aile öyküsü ile karşılaştırılması tablo 42'de verilmiştir.

Tablo 42. Hastaların mortalite ve aile öyküsü ile malignite gelişiminin karşılaştırılması

	Malignite yok N (%)	Malignite var N (%)	P
Ailede malignite öyküsü			1,000*
Yok	38 (80,9)	9 (19,1)	
Var	5 (83,3)	1 (16,7)	
Mortalite			0,050*
Hasta hayatta	33 (89,2)	4 (10,8)	
Hasta kaybedildi	10 (62,5)	6 (37,5)	
* İşaretili p değerleri Fisher'in kesinlik testi kullanılarak elde edilmiştir.			

Hastaların yaşı arttıkça yürüyemedikleri tespit edilmiştir ($p<0,01$). Ayrıca yaşları arttıkça yardımsız yürüyemedikleri ($p<0,001$), sandalyeye bağımlılık ($p=0,012$) ve yatağa bağımlılık durumu ($p=0,001$) geliştiği saptanmıştır. Yardımla yürüme ile ilgili ilişki saptanmamıştır ($p=0,354$). Hastaların yürüme durumunun yaş ile karşılaştırılması tablo 43'de verilmiştir.

Tablo 43. Hastaların yürüme durumunun yaş ile karşılaştırılması

	Yaş (ay)	P
Yürüme Durumu		
Yürüyebiliyor	102,5±59,0	<0,001
Yürüyemiyor	205,1±57,2	
Yardımsız yürüme durumu		
Yürüyor	87,1±37,9	<0,001
Yürüyemiyor	194,5±65,9	
Yardımla yürüme durumu		
Yardımla yürüyemiyor	169,2±75,4	0,354
Yardımla yürüyor	138,2±85,5	
Sandalyeye bağımlılık durumu		
Bağımlı değil	143,2±83,4	0,012
Bağımlı	193,9±56,3	
Yatağa bağımlılık durumu		
Bağımlı değil	150,7±74,0	0,001
Bağımlı	228,4±51,9	

5. TARTIŞMA

A-T otozomal resesif geçişli, serebellar ataksi, okülokutanöz telenjektazi, yüksek serum AFP düzeyleri, değişen düzeylerde immün yetmezlik, artmış malignite riski ve iyonizan radyasyona duyarlılık ile karakterize nadir görülen nörodejeneratif bir hastalıktır.

Kliniğimize on beş yıl içerisinde başvurmuş, ortalama 75,3 ay takip edilmiş A-T tanılı 53 hastanın klinik, laboratuvar, görüntüleme bulguları, prognoz ve mortalite özellikleri sunulmuştur. Çalışma popülasyonumuz genel olarak A-T’de görülen klinik bulgu spektrumu ile uyumlu idi.

Erkek cinsiyetin oranı (%54,7), kız cinsiyetin oranından (%45,3) daha fazla olmakla birlikte belirgin bir fark görülmemiştir. A-T otozomal resesif kalıtım ile aktarılan bir hastalık olduğu için cinsiyetler arası önemli bir fark olması beklenmemektedir.

Hastaların semptomlarının başlama ortanca yaşı 14 ay (1,1 yıl) olup, tanı alma yaş ortancası 68 ay (5,6 yıl) idi. Hastalarımız en erken 5 aylıkken, en geç 184 aylıkken (15,3 yaş) tanı almıştı. Tanıya kadar geçen süre ortanca 49 ay (4,08 yıl) olarak bulundu. İran’da Shad ve ark.’nın yaptığı çalışmada, çalışmamızla benzer olarak, ortanca tanı yaşı 6 yıl (72 ay), tanıya kadar geçen süre ortanca 4 yıl (48 ay) idi (161). Benzer şekilde ülkemizde Aktürk ve ark.’nın yaptığı çalışmada semptomların başlama yaşı ortalaması 15,4 ay (1,2 yıl), tanı alma yaş ortalaması 73,6 ay (6,1 yıl) ve tanıya kadar geçen süre ortalaması 56,1 ay (4,6 yıl) olarak bulunmuştur (162). Ayrıca Micol ve ark. yaptıkları çalışmada benzer olarak ortanca tanı yaşını benzer şekilde 5,3 yıl (63,6 ay), tanıya kadar geçen süre ortancasını 2,8 yıl (33,6 ay) olarak bildirmişlerdir. (163). İngiltere’de yapılan bir çalışmada ise Devaney ve ark.’nın yapmış oldukları bir çalışmada, benzer şekilde semptomların başlangıç yaşı ortancası 18 ay (1,5 yıl) ve tanı yaşı 51 ay (4,2 yıl) olarak bulunmuştur. Tanıya kadar geçen süre çalışmamızdan daha kısa olup 12 ay (1 yıl) olarak bildirilmiştir (164).

Tanı gecikmesi ebeveynlerin semptomların farkında olmayıp, ataksinin sakarlık, beceriksizlik olarak görülmesi, büyüdükçe düzeleceğinin düşünülmesi nedeniyle daha geç başvuruları nedeniyle olabilir. Ayrıca birinci basamak klinisyenlerinin, genel ve yan dal pediatristlerinin nadir görülen bir hastalık olan A-T

ve semptomlarına aşına olup ayırıcı tanıyı yaparak, ilgili bölümlere yönlendirmede erken davranmaları tanıda gecikmeyi azaltacaktır. A-T için spesifik bir tedavi olmasa da multidisipliner şekilde takibi yapılması, uygun tedavi düzenlenmesi, bronşiektazi gelişiminin önlenmesi önemlidir. Radyosensitivitenin bilinmesi gereksiz tomografi çekilmesinin önüne geçecektir. Ek olarak daha erken tanı aldığında, ebeveynlerin gelecekteki gebeliklerde genetik danışmanlık ve prenatal tanı fırsatları veya başka bir etkilenen çocuğun doğumunu önlemek için preimplantasyon genetik tanı seçeneği olması açısından önemlidir.

Hastaların %77,4'ünün ebeveynleri arasında akrabalık mevcuttu. Ayrıca hastaların %54,7'sinde ailesinde benzer hastalık öyküsü ve %24,5'unda kardeş ölüm öyküsü, %11,3'ünde malignite öyküsü mevcuttu. Ülkemizde otozomal resesif geçişli hastalıkların akraba evlilikleri nedeniyle sıklığının arttığı bilinmektedir (18). A-T 40.000-100.000 canlı doğumda bir görülmektedir ancak, ülkemiz gibi akraba evliliği sıklığının arttığı bilinen popülasyonlarda daha yüksek bir insidansa sahiptir (3,19). Ülkemizde Patıroğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada, akrabalık oranı %75, ailede benzer hastalık öyküsü %25, kardeş ölüm öyküsü %15 olarak (165), Aktürk ve ark. 'nın yaptığı çalışmada akrabalık oranı %58,2, ailede benzer hastalık öyküsü %29,7 ve ailede malignite öyküsü %25,5 olarak bildirilmiştir. Ayrıca akraba evliliği sıklığının yüksek olduğu başka bir toplum olan İran'da Alyasin ve ark.'nın yaptığı çalışmada akrabalık oranı %72,2, kardeş ölüm oranı %11,1 (166), Moin ve ark.'nın yaptığı çalışmada akrabalık oranı %81,1 olarak bulunmuştur (167). Bu çalışmaların sonuçları çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Özellikle akraba evliliği oranının yüksek olduğu toplumlarda genetik hastalıklarla ilgili farkındalığı arttırmak için bilgilendirme programlarının yapılması, evlilik öncesi ayrıntılı öykü ve aile öyküsünü içeren evlilik öncesi danışmanlık verilmesi önerilebilir.

Hastaların 46'sının doğum ağırlığı verisi mevcuttu. Hastaların %71,6'sı normal doğum ağırlıklı, %5,7'si düşük doğum ağırlıklı %5,7'si yüksek doğum ağırlıklı idi. Literatürde A-T hastalarının doğum ağırlıklarına ilişkin fazla veri bulunmamaktadır. Amerika'da Natale ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada klasik A-T hastaları ile kliniği hafif olan A-T hastaları karşılaştırdıklarında, klasik A-T tanılı hastaların %72'si 50. persantilin altında doğum ağırlığına sahipken, hafif klinikli hastaların %71'i bu persentilin üzerinde bulunmuştur (108).

Ataksi A-T hastalığının en önemli özelliklerinden biridir. Hastalarımızın ataksi başlangıcı literatürle benzer şekilde, çoğunlukla bağımsız yürüme çağında, ortalanca yaşı 18 ay (1,5 yaş) idi. Ülkemizde Aktürk ve ark.'nın yaptığı çalışmada ataksi başlangıç ortalama yaşı 15 ay (1,2 yıl), İran'da Shad ve ark.'nın yaptığı çalışmada ataksi başlangıç ortalanca yaşı 1,3 yaş (15,5 ay) olarak bildirilmiştir.

Telenjiektazi başlangıç yaşı ortalaması 36,1 ay (3 yıl), ortalanca yaşı 18 ay (1,5 yıl) olarak tespit edildi. Literatürde de telenjiektazilerin genellikle 3-6 yaşları arasında başladığı belirtilmektedir. Yalnızca 11 hastanın telenjiektazi başlangıç yaşı verisi mevcuttu. Bu durum çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle verilerde erişmede yetersizlik nedeniyle olabilir. Ayrıca telenjiektazinin ataksiden daha sonra ortaya çıkması nedeniyle, bu konuda ailenin farkındalığın daha az olması da başlangıç yaşını hatırlamamalarına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda hastaların tekrarlayıcı enfeksiyon öyküleri incelendiğinde literatürle benzer şekilde en sık sinopulmoner enfeksiyonların geliştiği görüldü. Üst solunum yolu enfeksiyonu hastaların %35,4'ünde, alt solunum yolu enfeksiyonu %41,5'unda, ishal %20,8'inde, %9,4'ünde üriner sistem enfeksiyonu geliştiği tespit edildi. Shad ve ark.'nın yaptığı çalışmada tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu hastaların %55'inde, alt solunum yolu enfeksiyonu hastaların %49,1'inde, ishal %18,3'ünde ve idrar yolu enfeksiyonu %6,7'sinde görülmüştür. Nowak-Wegrzyn ve ark.'nın çalışmasında da sinopulmoner enfeksiyonların yaygın olduğu saptanmış olup, hastaların %46'sında tekrarlayan otitis media, %27'sinde tekrarlayan sinüzit, %19'unda tekrarlayan bronşit ve %15'inde tekrarlayan pnömoni bildirilmiştir (24).

Hastalarımızın %7,4'ünde ampiyem, %5,7'sinde sepsis, %3,8'inde menenjit gibi ciddi enfeksiyonlar gelişmişti. Ayrıca viral ve mantar enfeksiyonları öyküsü incelendiğinde %3,7'ünde tekrarlayıcı varisella, %1,9'unda EBV enfeksiyonu ve %1,9'unda sistemik kandida enfeksiyonu gelişmişti. Ukrayna'da Boyarchuk ve ark.'nın yaptığı çalışmada 1 hastada sistemik kandida enfeksiyonu, 2 hastada sepsis tespit edilmiştir. Nowak-Wegrzyn ve ark.'nın yaptığı çalışmada da 5 hastada sepsis gelişmiştir. Ayrıca varisella, EBV enfeksiyonu geçiren hastalar da bildirilmiştir. Hastalarımız arasında Pneumocystis jiroveci, Aspergillus sp. gibi fırsatçı etkenler ile enfeksiyon öyküsü saptanmamıştır. A-T'li hastalarda ciddi enfeksiyonların

gelişebileceği akılda bulundurulmalı ve tedavi vermede geç kalınmamalıdır. Hasta takiplerinde enfeksiyon öyküleri ve semptomlar titizlikle sorgulanmalıdır.

A-T hastalarının ek hastalık varlığı incelendiğinde, hastaların %26,4 ünde kronik akciğer hastalığı gelişmişti ve hastaların %11,3'ünde bronşiektazi bulunuyordu. Bronşiektazi, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu öyküsü olan incelenen hastalarda toraks bilgisayarlı tomografisi ile doğrulanmıştı. A-T'li hastalarda literatürde bronşiektazi, interstisyel akciğer, hastalığı/pulmoner fibroz gibi kronik akciğer patolojileri görülebildiği ve önemli bir morbidite nedeni olduğu bilinmektedir (94,95). Micol ve ark.'nın yaptıkları çalışmada A-T hastalarında bronşiektazi gelişme oranı %17,9 olarak bildirmiştir (163). Çalışmamız bu sonuçla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda immünglobulin düzeyleri ve lenfosit alt grupları seviyeleri ile bronşiektazi gelişimi karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum bronşiektazi gelişiminde pek çok faktörün etkili olması ile açıklanabilir. Schroeder ve ark. yaptıkları çalışmada enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık, hava yolu klirensinde azalma, tekrarlayan aspirasyon, etkisiz hava yolu açıklığı ve anormal immün yanıt gibi birçok faktörün bir arada olmasının, kronik akciğer hastalığı ve bronşiektazi etiyolojisinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (168). A-T'li hastalarda kronik akciğer hastalığının geri dönüşümsüz olması nedeniyle erken tanı ve agresif tedavi önemlidir.

A-T'de maligniteye yatkınlık hastalığın en önemli özelliklerinden biridir. Çalışmamızda 10 hastada (%18,8) malignite geliştiği tespit edildi. Dört hastada (%7,5) Hodgkin lenfoma, 4 hastada (%7,5), Non-Hodgkin lenfoma görüldü. Ayrıca 1 hasta (%1,9) gastrik adenokarsinom, 1 hasta (%1,9) tiroid papiller karsinom tanısı aldı. Malignite gelişen 10 hastanın 6'sı malignite ve komplikasyonları nedeniyle ex oldu. Non-Hodgkin lenfoma tanılı 2 hasta ve Hodgkin-lenfoma tanılı 1 hasta kür oldu. Tiroid papiller karsinom gelişen 1 hasta total tiroidektomi operasyonu geçirdi ve takiplerine devam etmektedir. Malignite A-T'li hastalarda en sık ölüm nedenlerinden biridir. Çalışmamızda malignite gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında, malignitesi bulunan hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede hayatta kalma sıklığının daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,05$). Bu sonuç Suarez ve ark.'nın

çalışması ile benzerlik göstermektedir (169). Aile öyküsü ile literatürün aksine anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Morrel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada malignite insidansı %19,8 (170), Micol ve ark.'nın yaptıkları çalışmada %22,1 olarak tespit edilmiştir (163). Çalışmamız da malignite insidansı %18,8 olup, bu sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Literatürde yirmi yaşın altında büyük sıklıkla akut lösemiler ve lenfomaların daha sıklıkla görüldüğü, ilerleyen yaşlarda ek olarak meme, karaciğer, mide ve özofagus karsinomları dahil olmak üzere çeşitli tümörlerinin görülme riski genel popülasyona göre artmış olduğu bilinmektedir (84). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde hematolojik maligniteler daha sıklıkla bulundu. Micol ve ark. çalışması ile Morrel ve ark.'nın çalışmasında Non-Hodgkin lenfoma en sık görülen malignite idi. Bizim çalışmamızda Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomalar eşit oranda tespit edilmiştir. Micol ve ark.'nın çalışmasında da çalışmamızla benzer şekilde mide kanseri ve tiroid kanseri gelişen hastalar mevcuttu. Brasseur ve ark.'nın yaptığı çalışmada tiroid papiller karsinomu gelişen 9 yaşında bir hastayı tanımlamıştır (171).

Hastaların %13,2'sinde epilepsi mevcuttu. Epilepsi A-T hastalarında tipik olarak beklenen bir bulgu değildir, ancak literatürde A-T'li hasta gruplarında bildirilmiştir. Moin ve ark.'nın yaptıkları çalışmada epilepsi görülme oranı %8,7, Alyasin ve ark.'nın yaptıkları çalışmada %16,7 olarak tespit etmişlerdir.

Endokrinolojik anormallikler A-T'li hastalarda bildirilmiştir. Çalışmamızda 5 hastada (%7,6) endokrinolojik hastalık mevcuttu. Hashimoto Tiroiditi hastaların %5,7'sinde görüldü. Patıroğlu ve ark. yaptıkları çalışmada Hashimoto Tiroiditi bulunan A-T'tanlı iki hasta tanımlamışlardır (172). Haskaloğlu ve ark. yaptıkları çalışmada tiroiditi bulunan 2 hasta olduğunu bildirmişlerdir (173). A-T'li hastalarda nadiren de olsa Hashimoto Tiroiditine rastlanmaktadır. Bu nedenle A-T'li hastalar otoimmün hastalık gelişimi yönünden takip edilmeli, tiroid fonksiyon testleri ve otoantikörleri takip edilmelidir. Çalışmamızda bir hastada (%1,9) primer overyan yetmezlik mevcuttu. Nissenkorn ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 14 hastada gonadal yetmezlik, 2 hastada diyabet ve 10 hastada dislipidemi tanımlamıştır (109). Hastalarımız arasında diyabet gözlenmedi. Kan lipidleri ölçümü bulunmadığından, hastalar dislipidemi açısından değerlendirilemedi.

Çalışmamızda bir hastada kronik karaciğer hastalığı gelişmişti. Transaminaz düzeyleri hastaların %9,4'ünde yüksek olarak tespit edildi. Abdomen USG ile görüntülemeye 5 hastada hepatosteatoz, 6 hastada hepatomegali ve 12 hastada karaciğer parankim değişiklikleri tespit edildi. Weiss ve ark. çalışmasında, hastaların %43'ünde anormal karaciğer enzimleri (ALT, AST, GGT, ALP) bulunduğunu, bunların dislipidemi ile ilişkili olduğunu, ultrasonografide hastaların %39'unda hepatosteatoz raporlandığını ve takibinde hastaların %9'unda ilerleyici karaciğer hastalığı geliştiğini bildirmiştir. (174). A-T hastalarında anormal karaciğer enzimleri, hepatosteatoz ve ilerleyici karaciğer hastalığı gelişimi açısından mutlaka takip edilmelidir.

Hastaların 8'inde (%15,1) ortopedik problemler mevcuttu. Hastaların %13,2'sinde skolyoz, %1,9'unda ayak deformitesi tespit edildi. Yürüyemeyen hastalarda postüral alışkanlıklar nedeniyle ciddi skolyoz ve ayak deformiteleri gibi komplikasyonlar yaşandığı bilinmektedir (2). Micol ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %27,2'sinde skolyoz bildirmiştir. A-T'li hastaların ortopedik problemleri, fizik tedavi ve rehabilitasyon gereksinimleri belirlenmeli ve takip edilmelidir. Hastalarımızın 1'inde siringomiyeli mevcuttu. Santos-Pérez ve ark. daha önce siringomiyeli tanılı bir A-T hastasını tanımlamışlardır (175). Hastalarımızın diğer ek hastalıkları, hidronefroz, hipertansiyon, Gullian-Barre Sendromu idi. Bu hastalıkların rastlantısal olarak görüldüğü düşünülmüştür.

Hastaların fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde beklenildiği üzere ataksi hastaların tamamında mevcuttu. Telenjiyektazi hastaların %96,2'sinde bulunuyordu. Telenjiyektazi bulunmayan iki hastanın yaşları 40 ve 69 ay idi ve ikisinin de tanısı moleküler genetik tanı ile doğrulanmıştı. Literatürde bulbar konjunktivadaki telenjiyektazilerin genellikle 3 ile 6 yaşları arasında görüldüğü bilinmektedir (2). Bu nedenle hastaların telenjiyektazilerinin hastalığın ilerleyen sürecinde gelişebileceği düşünüldü. Klinisyenler telenjiyektazi olmadan da A-T tanısını akılda bulundurmalıdır.

Ayrıca oküler apraksi %75,5, disartri %66,1, dismetri %56 oranında tespit edildi. Patıroğlu ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada dizartri %52,7, oküler apraksi %52,7 oranında görülmüştür. Alyasin ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada oküler apraksi %72,2, disartri %75,5 hastada görülmüştür.

Fizik muayenede hastaların %26,4'ünde lenfadenopati, %11,3'ünde hepatomegali, %3,8'inde splenomegali tespit edilmiştir. Splenomegali bulunan 2 hastada hepatomegali de eşlik ediyordu. Shad ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada hepatomegali %9,2, splenomegali %10,8 oranında bulunmuştur. Moin ve ark. hepatosplenomegali oranını 6.7% olarak belirtmişlerdir. Birçok PİY hastalığında immün denge bozulduğu için hepatosplenomegali gibi lenfoproliferatif komplikasyonlar görülebilir. Bu nedenle A-T'li hastalarda da görülmesi beklenebilir.

Telenjektazi dışındaki dermatolojik bulgular hastaların %54,7'sinde mevcuttu. Literatürle benzer şekilde telenjektaziden sonra en sık görülen dermatolojik bulgu pigmentasyon anomalileri olup, hiperpigmente maküller hastaların %39,7'sinde, hipopigmente maküller, %5,7'sinde bulunuyordu. A-T'li hastaların %10'undan daha azında görüldüğü bilinen bir immünolojik fenomen olan cilt granülomları hastalarımızın %5,7'sinde mevcuttu. Ayrıca %1,9'unda atopik dermatit, %1,9'unda psöriazis, %1,9 liken planus ve %1,9'unda papülo-skuamatöz lezyonlar mevcuttu. Bu lezyonlar A-T'li hastalarda daha önce görüldüğü bildirilen dermatolojik bulgulardır (88). Patıroğlu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon, gri saç, akantozis nigricans, egzamatöz lezyonlar ve multipl nevüs gibi dermatolojik bulgular bulunduğu belirtilmiştir. Erken yaşlanma, A-T fenotipinin bir parçasıdır ve DNA onarımının bozulmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Poliozis ve saçların ağarması çok genç hastalarda bile yaygın bir bulgu olduğu bildirilmiştir (176,177). Biz çalışmamızda bu bulguları gözlemlemedik.

Hastaların 31'inin baş çevresi ölçümü mevcuttu. Baş çevresi ortalama SDS -1,2±1,1, ortanca -1,15 (-3-1) idi. Hastaların %67,7'si düşük baş çevresi ölçümüne sahipti. Bunların 9'unun ölçümü (%29) düşük (-2 /-1sds), 12'si (%38,7) gerçek mikrosefali (<-2sds) olarak tespit edildi. Toplumdaki %3'lük mikrosefali oranına göre hastalardaki mikrosefali oranı artmış şekilde tespit edildi. Hastaların baş çevresi ölçüsü ile, cinsiyet, nörolojik bulgular ve yürüme durumu açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır. Nissenkorn ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların %60,9'unun baş çevresi ölçüleri düşük bulunmuş olup %17'sinde gerçek mikrosefali tespit edilmiş ve cinsiyet ile hastalığın şiddeti ile anlamlı ilişki bildirilmemiştir. (79). Bu sonuçlar çalışmamızla benzer sonuçlar göstermektedir. Hastaların doğum baş çevresi verilerine

erişilememiştir ancak mikrosefalinin literatürde belirtildiği gibi edinsel olduğu düşünülmektedir.

AFP düzeyi çalışmaya dahil edilen 53 hastanın tamamında yüksek olarak tespit edildi. Serum AFP düzeyi, özellikle altı aydan büyük A-T'li hastalarda en sık olarak anormal saptanan laboratuvar bulgusudur (127). Okulokutanöz telenjektazisi, ataksisi veya tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonları olan hastalarda, ataksi/konuşma bozukluğu bulunan serebral palsi tanısı almış hastalarda A-T mutlaka ayırıcı tanı olarak düşünülmeli ve AFP testi düzeyi bakılmalıdır. Ayrıca yapılan bir çalışmada, AFP beyin MRG taramasında serebellar atrofi gösteren çocuklar için temel bir tanı testi olarak kabul edilmiştir (178). Toplumumuzda akraba evliliğinin yüksek olduğu düşünüldüğünde, bu ucuz ve hızlı kan testinin kullanımı daha yaygın olmalıdır. Bu şekilde tekrarlayan enfeksiyonlar, bronşiektazi ve kronik akciğer hastalığı gelişmeden, ağır nörolojik bulgular ortaya çıkmadan tanı alan hastalar için erken dönemde önlemler alınabilir ve gerekli tedaviler başlanabilir.

Çalışmamızda AFP düzeyinin yaşla lineer bir ilişki göstermiyordu. Woods ve Taylor'un 1992 yılında yapmış oldukları kohortta AFP'nin yaşla korelasyon göstermediğini bildirmişlerdir (179). Bu sonuç, çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Ancak 2006'da Stray-Pedersen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada AFP'nin yaşla birlikte lineer şekilde arttığını bildirmiştir (180). Stray-Pedersen ve ark.'nın hasta grubunun yaş ortalaması 5,5 yıl idi ve hastaların tümü klasik A-T kliniği taşıyordu. Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 13,6 yıl idi. Hasta popülasyonumuz daha heterojen olup, daha hafif klinik özellikleri bulunan hastalar da mevcuttu. Bu durumlar sonuçlarda farklılığa neden olmuş olabilir.

Hastaların AFP düzeyi ile tekrarlayan enfeksiyon sıklığı anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,07$). AFP düzeyinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olmadığı bilinmekle birlikte, literatürde tekrarlayan enfeksiyonlar ile ilişkisini gösteren herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda AFP düzeyi ve malignite gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Boyarchuk ve ark.'nın yaptıkları çalışmada AFP düzeyi ile malignite arasında ilişki saptamamıştır. Bu sonuç çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

A-T'li hastalarda immün yetmezliğin derecesi oldukça değişkendir ve hastaların yaklaşık %70'inde görülür. Yaygın görülen bozukluklar bir veya daha fazla

immünglobulin sınıfının (IgG, IgA, IgM, IgG alt grupları) düşük seviyeleri, aşılara ve enfeksiyonlara karşı spesifik antikor yanıtında bozukluk, T veya B hücre yetmezliğidir (1). Çalışmamızda genel olarak literatüre paralel immünolojik sonuçlar bulduk. Hastalarımızın 48'inde (%90,5) hümmoral ve/veya hüccresel immün sistem bileşenlerinden en az birinde bozukluk mevcuttu. Çalışmamızla benzer şekilde, Haskoloğlu ve ark.'nın çalışmasında da bu oran %88 olarak tespit edilmiştir. Hemogram verilerinde lenfopeni daha sık görülmekle birlikte, lenfopeni hastaların %26,4'sında, nötropeni %7,5'unda rastlanmıştır. Lenfopeni oranı literatürde bildirilenden daha düşük tespit edilmiştir. (24,181). Çalışmamızda tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, tekrarlayan ishal, bronşiektazi, yürüyebilme durumu, malignite ve mortalite ile lenfopeni arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Literatürde A-T'li hastalarda lenfopeni ile çeşitli klinik özellikleri karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Hastalarımızda immünglobulin profili incelendiğinde, literatürle benzer şekilde en sık rastlanan bozukluklar sırasıyla, %64,2'sinde IgA düşüklüğünü takiben, %43,5'ünde IgG düşüklüğü olduğu görülmüştür. IgG alt grupları verisi bulunan 15 hastada en sık IgG2 eksikliğine (%46,6) rastlanmıştır. Nowak-Wegrzyn ve ark. yapmış oldukları çalışmada IgG, IgA ve IgE eksikliğini sırasıyla 18%, 63%, 23%, olarak tespit etmişlerdir (24). Ayrıca Aktürk ve ark. IgG, IgG2, IgA eksikliğini sırasıyla %12,1, %16,5, %41,8 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda IgG eksikliği, daha yüksek oranda bulunmuştur. IgE eksikliği olan hastamız yoktu.

A-T'li hastalarda immün yetmezliğin en sık görülen erken yaşlarda ortaya çıkan klinik belirtisi sinopulmoner enfeksiyonlardır. Nowak-Wegzryn ve ark. sinopulmoner enfeksiyonlara aynı zamanda nörolojik disfonksiyon, yutma problemlerinin de neden olması nedeniyle IgG ve IgA eksikliği ile sinopulmoner enfeksiyonlar arasında lineer bir ilişki saptamadığını belirtmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda Ig G eksikliği (p=0,026) ve IgA eksikliği (p=0,032) tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar ile anlamlı düzeyde ilişkili mevcuttu. Ayrıca Ig G değerleri düşük olan hastalarda ölüm yaşının anlamlı derecede daha düşük olduğunu bulduk (p=0,003). Zielen ve ark. IgA eksikliğinin azalmış sağ kalımla ilişkili olduğunu belirtmiştir (182). Biz çalışmamızda böyle bir sonuca ulaşmadık. A-T'li hastalarda en sık ölüm nedenlerinden birinin pulmoner enfeksiyonları olduğu

bilinmektedir. Bu nedenle hastaların immün sisteminin yakın takip edilmesi, IgG değeri ve sağ kalım arasındaki lineer ilişki göz önünde bulundurulduğunda, gereklilik durumunda immünglobulin replasman tedavisinin ertelenmemesi önem taşımaktadır. Suarez ve ark.'nın çalışmasında IgA eksikliği ile lenfoid maligniteler arasında ilişki olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda IgA eksikliği ile malignite gelişimi arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tekrarlayan ishal, splenomegali, lenfadenopati, otoantikör pozitifliği, dermatolojik bulgular, kronik akciğer hastalığı, bronşiektazi, yürüme durumu, malignite gelişimi ile Ig A ve IgG seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde benzer bir çalışma ve veriye ulaşılammıştır.

A-T'li hastaların bazılarında IgG ve/veya IgA eksikliği ile birlikte yüksek IgM düzeyleri olabilir (116). Hastalarımızın 19'unda (%35,8) IgM yüksekliği tespit edilmiştir. Bu hastaların 10'unda beraberinde IgA eksikliği, 7'sinde IgA eksikliği ve IgG eksikliği de mevcuttu. Türkiye'den bildirilen çalışmalarda, Aktürk ve ark. IgM yüksekliğini %35,2, Haskaloğlu ve ark. %31 olarak tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar çalışmamızla benzerlik taşımaktadır. Çalışmamızda IgM yüksekliği ile hastaların nörolojik durumu karşılaştırıldığında, yürüyemeyen hasta grubunda (tekerlekli sandalye ve yatağa bağımlı hasta grubu) IgM yüksekliğinin daha sık olduğu saptanmıştır. Ghiasy ve ark. 'nın yaptıkları çalışmada IgM düzeyi yüksek olan hastalarda nörolojik semptomların daha hafif olduğunu veya tekrarlayan enfeksiyonlardan sonra ortaya çıktığı için tanıda gecikmelere neden olduğunu belirtmiştir (183). Çalışmamız bu sonuçla kısmen farklılık göstermektedir. Ancak IgM yüksekliği olan hastalarda enfeksiyonların daha sık olduğunu, hastalığın daha şiddetli seyrettiğini ve hayatta kalma süresinin daha kısa olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (184,185). Bu nedenle çalışmamızdaki IgM düzeyi yüksek hastaların hastalık seyrinin daha ileri dönemlerinde değerlendirildiği ve bu nedenle nörolojik durumunun daha ağır olmasının beklenebilir bir durum olduğu düşünülmüştür. A-T'li hastalarda IgM düzeyi yüksek olan hastaların erken tespit edilmesi ve titizlikle yönetilmesi önemlidir.

Haskaloğlu ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada IgM düzeyi yüksek hastalarda karaciğer yetmezliği, otoimmünite, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarını anlamlı olarak daha sık olarak tespit etmişlerdir. Krauthammer ve ark. enfeksiyonların, karaciğer hastalıklarının daha sık görüldüğünü, hayatta kalma süresinde, KREC ve

TREC seviyelerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir (185). Çalışmamızda tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, kronik akciğer hastalığı, lenfadenopati ve mortalite ile IgM değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hastalarımızda KREC ve TREC ölçümü yapılamamıştır. Ayrıca çalışmamızda dermatolojik bulguların varlığını (hipo/hiperpigmente lezyonlar, cilt graüloomu vb. gibi) Ig M yüksekliği olan hastalarda daha sık görüldüğü saptanmıştır ($p=0,026$). Çalışmamızla benzer şekilde Haskoloğlu ve ark. granümatöz cilt lezyonlarını IgM yüksekliği olan grupta daha sık olarak raporlamışlardır.

A-T'li hastalarda özellikle CD3+CD4+ T lenfositlerin düşük olduğu bildirilmiştir (24). Çalışmamızda literatürle benzer sonuçlar elde ettik. A-T'li hastaların periferik kan lenfosit alt grupları değerlendirmesinde CD3+CD4+ T lenfosit %43,4'ünde azalmış olarak bulundu. Ayrıca CD3+CD16-56 T lenfosit hastaların %43,4,'ünde azalmış seviyelerde idi. İn vitro T hücresi fonksiyonları için literatürde değişken sonuç mevcuttur. T hücresi fonksiyonları verisi bulunan 28 hastanın %60'ında in vitro T hücre fonksiyonları düşük olarak bulunmuştur. Haskoloğlu ve ark. 'nın çalışmasında PHA ile lenfosit aktivasyon yanıtı hastaların %50'sinde düşük saptanmıştır. Bu veri bizim sonuçlarımızla uyumlu idi.

Çalışmamızda hastaların 23'ünde (%43,4) CD3-CD16+56+ NK hücreleri yüksek bulunmuştur. Literatüre bakıldığında çalışmamızla benzer şekilde Boyarchuk ve ark.'nın çalışmasında hastaların %42,9'unda (186), Haskoloğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %48,5'unda, Nowak Wegrzyn ve ark.'nın çalışmasında hastaların %66'sında NK hücrelerinin arttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda NK hücresi artmış hastaların %73,9'unda CD3+CD16-56- T hücre düşüklüğü, %69,6'unda CD3+CD4+ T hücre düşüklüğü tespit edildi. CD3+CD16-56- T ve CD3+CD4+ T hücrelerinin seviyeleri, NK hücreleri yüksek bulunan hastalar ile NK hücre düzeyleri normal ve düşük olan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede NK yüksekliği olan hastalarda CD3+CD16-56- T ve CD3+CD4+ T hücre düzeyleri düşük olarak bulundu, sırasıyla ($p<0,001$) ve ($p=0,001$). Bu konu hakkında literatürde yeterli veri yoktur, ancak doğal immün sistemin bir komponenti olan NK hücrelerindeki bu artışın T hücrelerindeki düşüşe bir kompensasyon olarak geliştiği düşünülebilir.

CD19 B lenfosit düşüklüğü hastalarımızın %23'ünde düşük olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızla benzer olarak Şaşıhüseyinoğlu ve ark.'nın çalışmasında

CD19 B lenfositleri hastaların %24,5'unda düşük olarak bildirmişlerdir (187). Aktürk ve ark.'nın çalışması ile Nowak-Wegrzyn ve ark.'nın çalışmasında ise CD19 B lenfositler sırasıyla hastaların %41,8'inde ve %70'inde düşük olarak bildirilmiştir. A-T'li hastalarda CD19 B lenfositlerin düzeyi farklılık gösterebilir.

Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon geçirenlerde, geçirmeyenlere göre CD3+CD16-56- T hücreleri, CD3+CD4 T hücreleri, CD19+ B lenfositler istatistiksel olarak anlamlı olarak daha sıklıkla düşük olarak saptanmıştır. (p=0,05), (p=0,026), (p=0,026). Diğer yandan tekrarlayan ishal, kronik akciğer hastalığı, bronşiektazi gelişimi, yürüyebilme durumu ve mortalite açısından anlamlı ilişki bulunmamıştır. Literatürde benzer bir çalışma ve veriye ulaşılammıştır.

Hastalarımızın spesifik antikor yanıtları değerlendirmesinde en sık olarak hastaların %41,5'unda Anti-Hbs negatif olarak görülmüştür. Hastalara uygun aşı planlaması yapılmıştır. İzohemagglütininer, rubella IgG, pnömokok antikor IgG, difteri antikor ve polio antikor titreleri hastaların genelinde normal olarak izlendi.

A-T'li hastalarının başvuru sırasında kapsamlı bir şekilde humoral ve hücrel immün sisteminin değerlendirilmesinin önemi açıktır. Tekrarlayan bakteriyel sinopulmoner enfeksiyon öyküsü, bronşiektazi gelişimi titizlikle taranmalı ve uygun şekilde profilaktik antibiyotikler ve/veya immünoglobulin replasman tedavisi ile tedavi edilmelidir.

ATM gen analizi yapılan 16 hasta (%30,1) arasında 3 ayrı aileden ikişer hasta kardeş (6 hasta) mevcuttu. Tüm aileler birbiri ile akraba değildi.

Moleküler genetik analiz sonuçları incelendiğinde görülen varyantlar sıklık sırasına göre, c.7788G>A (%25), c.3576G>A ve c.7865C>T (%12,5), c.2921+1G>A (%12,5), c.3576G>A (%12,5), c.3576G>C (%12,5), c.3576G>C (%6,2), c.371_371delT ve c.1561_1562delAG (%6,2), c.3576+1G>A (%6,2), c.8907T>G (%6,2), c.2125-1G>A ve c.8022_8024delAGG (%6,2) ve c.9023G>A (%6,2) idi.

ACMG sınıflandırmasına göre birleşik heterozigot olan bir hastanın bir varyantının yüksek olasılıkla patojenik olması dışında, tüm mutasyonlar patojenik olarak tespit edildi. İki homozigot mutasyon daha önce tanımlanmamış yeni mutasyon, iki birleşik heterozigot mutasyonda ise birer varyant daha önce tanımlanmamış yeni mutasyon idi. Çalışmamızın sınırlayıcı yönlerinden birisi de genetik testlerinin pahalı olması ve imkanlarının kısıtlı olması nedeniyle az sayıda hastada moleküler genetik

doğrulama yapılabilmiş olması idi. Hastaların yalnızca %30'una genetik inceleme yapılabiliyordu. Bu nedenle, çalışmamızda hastalar daha çok klinik bulgulara dayanan ESID kriterleri ile A-T tanısı aldı.

Kraniyal MRG 31 hastada yapılmıştı. Serebellar atrofi, serebellar vermiş hipoplazisi, bos mesafesinde genişlik, venöz malformasyon, dördüncü ventrikülde genişleme, beyaz cevherde sinyal değişiklikleri gibi bulgular mevcuttu. Bu bulgular A-T'li hastalarda daha önce tanımlanmış kraniyal MRG bulguları ile benzerlik taşıyordu (188).

Hastalarımızın akciğer grafisi görüntülemelerinde peribronşiyal kalınlaşma, kronik değişiklikler, pnömoni bulguları mevcuttu. Toraks BT görüntülemelerinde peribronşiyal kalınlaşma, bronşiektazi, konsolidasyon, ateletazi, mediastinal lenf nodu varlığı, buzlu cam görünümü, amfizematöz görünüm gibi bulgular raporlanmıştı. Akciğer görüntülemesi bulguları A-T'li hastalarda görülmesi beklenen bulguları (94).

Hastaların %28,3'ünde immünglobulin replasman tedavisi başlanmıştır. Özellikle IgG düzeyi yaşa göre düşük ve/veya sık sinopulmoner enfeksiyon geçiren hastalara immünglobulin replasman tedavisi verilmiştir. Tedavi başlanma yaşı ortalaması 80,2 ay (6,6 yıl) idi. Hastalara en erken 4,5 ay, en geç 216 ayda (18 yaş) tedavi verildi. Hastaların %67,9'una tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle antibiyotik profilaksisi başlanmıştır. Çoğunlukla TMP-STX tercih edilmiş olup, antibiyotik başlanma yaşı ortalaması 77 ay (6,4 yıl) idi. Şaşıhüseyinoğlu ve ark.'nın çalışmasında immünglobulin replasman tedavisi başlanma yaşı 5,61 yıl (67,3 ay) olarak bildirmiştir. Aktürk ve ark. çalışmasında immünglobulin replasman tedavisi başlanma oranı %32,1, başlangıç yaşı ortalaması 8,2 yıl (98,4 ay) ve profilaktik antibiyotik tedavisi başlama oranı %30,2 idi. Bu sonuçlar çalışmamızla benzerlik taşımaktadır. Her A-T hastası mutlaka immünoloji-allerji kliniğinde ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmeli ve takip edilmelidir. Hipogamaglobulinemi, bozulmuş spesifik anitkor üretimi, rekürren enfeksiyonlar gibi durumlar takip edilmeli ve tedavi açısından değerlendirilmelidir.

Hastalarımızın %43,4'ü tekerlekli sandalyeye bağımlı, %18,8'i yatağa bağımlıydı. Hastaların yaşları arttıkça yürüyemedikleri ($p<0,001$), sandalyeye bağımlılık ($p=0,012$) ve yatağa bağımlılık durumu ($p=0,001$) geliştiği saptanmıştır. A-T nörodejenatif bir hastalık olduğu için beklenen bir durumdur. A-T ile ilişkili

nörolojik defisitlerin ilerlemesini geciktirdiği bilinen bir tedavi henüz yoktur. Medikal tedaviler, fizik tedavi, egzersiz ve konuşma terapileri ile mümkün olan maksimum fonksiyonu korumak için multidisipliner yaklaşım benimsenmelidir. Tekerlekli sandalye, hastaların durumuna göre hastaların günlük hayata dahil olmasına yardımcı olabilir.

A-T hastalarında ortalama sağ kalım yaklaşık 19-25 yaş olarak bildirilmiştir ve hastaların en sık ölüm birinci sıklıkta tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar ve ikinci sıklıkta ise malignite ve komplikasyonlarıdır (24,25,167). Çalışmamızda hastaların 16'sı (%30,2) kaybedilmiştir. Hastaların 9'unun (%56,3) ölüm nedeni akciğer enfeksiyonu ve solunum yetmezliği iken, 7'sinin (%43,8) ölüm nedeni malignite ve komplikasyonlarıdır. Çalışmamızda literatür ile paralel sonuçlar elde ettik. Ortanca ölüm yaşı ise 180 ay (15 yıl) olarak literatüre göre daha düşük olarak saptandı.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 53 hastanın %54,7'si erkek, %45,3'ü kız idi (E/K: 29/24).
2. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca yaşı 177 ay (30-312), tanı alma ortanca yaşı 68 ay (5-184) olarak saptandı.
3. Akrabalık çalışmaya katılan hastaların 41'inde (%74) mevcuttu. Hastaların 29'unda (%54,7) ailede A-T öyküsü, 6'sında (%11,3) ailede malignite öyküsü mevcuttu.
4. Doğum ağırlığı bilgisi öğrenilen 46 hastanın, 3'ü (%5,7) düşük doğum ağırlıklı (<2500 gr), 38'i (%71,6) normal doğum ağırlıklı (2500-4000), 3'ü (%5,7) yüksek doğum ağırlıklı (>4000) olarak dünyaya gelmişti.
5. Hastaların 47'si (%88,7) ataksi, 16'sı (%30,2) tekrarlayan enfeksiyon, 8'i (%15,1) telenjiectazi, 2'si (%3,8) ailede benzer hastalık olması, 1'i (%1,9) AFP yüksekliği ve diğer 1'i (%1,9) immünglobulin değerlerinin düşük olması nedeniyle başvurmuştu.
6. Ataksi başlangıç ortanca yaşı 18 ay (10-82) idi. 11 hastanın (%20,7) telenjiectazi başlangıç yaşı bilgisi mevcuttu. Telenjiectazi başlangıç ortanca yaşı 18 ay (6-84) olarak tespit edildi.
7. Hastaların 42'sinin (%79,2) tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon (tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu ve/veya tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu) geçirdiği tespit edilmiştir. Bu hastaların 34'ünde (%35,4) tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları (tonsillit, sinüzit, otit, farenjit vb.), 22'sinde (%41,5) tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları (pnömoni, bronşiolit, bronşit) geçirdiği saptandı.
8. Tekrarlayan ishal, üriner sistem enfeksiyonu, yüzeysel doku apsisi, ampiyem, sepsis, menenjit, sistemik kandida enfeksiyonu, varisella, selülit ve persistan EBV hastalarda görülen diğer enfeksiyonlar idi.
9. Kronik akciğer hastalığı 14 hastada (%26,4) saptandı. Bu hastaların 6'sında (%11,3) bronşiektazi mevcuttu.
10. Hastaların 10'unda (%18,8) malignite geliştiği görüldü. Bu hastaların 4'ü (%7,5) Hodgkin lenfoma, 4'ü (%7,5) non-hodgkin lenfoma, 1'i (%1,9) gastrik adenokarsinom, 1'i (%1,9) tiroid papiller karsinom tanısı almıştı.

11. Araştırmaya dahil edilen hastaların tamamında (%100) ataksi, 51'inde (%96,2) telenjektazi, 32'sinde (%92,5) oküler apraksi, 40'ında (%75,5) dizartri, mevcuttu. Ayrıca hastaların 14'ünde (%26,4) lenfadenopati, 6'sında (%11,3) hepatomegali, 2'sinde (%3,8) splenomegali bulunuyordu. Solunum sistemi bulguları hastaların 19'unda (%35,8) mevcut olup, bunlar kaba solunum sesi, ral, ronküs ve azalmış ekspansiyon olarak listelendi.
12. Dermatolojik bulgular; hastaların 21'inde (%39,7) hiperpigmente lezyonlar, 3'ünde (%5,7) hipopigmente lezyonlar, 3'ünde (%5,7) cilt granülomları, 1'inde (%1,9) atopik dermatit, 1'inde (%1,9) psöriazis, 1'inde (%1,9) liken planus mevcuttu.
13. Baş çevresi ölçümü bulunan 31 hastanın 7'si (%13,2) normal ölçülerde baş çevresine sahipken, 9'u (%17) düşük (-2/-1sds), 12'si (%22,6) mikrosefali (<-2sds) olarak saptandı.
14. Hastaların yürüme durumları incelendiğinde, hastaların 23'ü (%43,4) tekerlekli sandalyeye bağımlı, 10'u (%18,8) yatağa bağımlıydı. Yürüeyebilen 20 hastanın (%37,7), 14'ü (%26,4) yardımsız yürüeyebiliyorken, 6'sının (%11,3) yardımla yürüeyebildiği tespit edildi.
15. Hastaların yaşı arttıkça yürümelerinin bozulduğu ($p<0,01$), yardımsız yürüyememe ($p<0,001$), sandalyeye bağımlılık ($p=0,012$) ve yatağa bağımlılık durumu ($p=0,001$) geliştiği saptanmıştır.
16. Hastaların TNS değerleri 4'ünde (%7,5) düşük, TLS değerleri 14'ünde (%26,4) düşük olarak bulundu.
17. Hastaların AFP değeri ortalaması $118,0\pm134,7$ ng/mL olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın tümünde (%100) yüksek olarak tespit edildi. Hastaların AFP düzeyi ile tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,07$).
18. Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın 48'inde (%90,5) humoral ve hücrel immün sistem bileşenlerinden en az birinde bozukluk mevcuttu.
19. IgG değeri 23 hastada (%43,4) düşük olarak bulundu. IgA değeri 34 hastada (%64,2) düşük olarak tespit edildi. IgM ise, 10 hastada (%18,9) düşük, 19 hastada (%35,8) yüksek olarak saptandı. IgG alt grupları verileri bulunan 15

- hastanın, IgG1 değeri hastaların 2'sinde (%13,3), IgG2 7'sinde (%46,6), IgG3 3'ünde (%20), IgG4 2'sinde (%13,3) düşük olarak tespit edildi.
20. CD3+CD16-56 T lenfosit hastaların 23'ünde (%43,4), CD3+CD4+ T lenfosit hastaların 23'ünde (%43,4), CD3+CD8+ T lenfosit hastaların 9'unda (%17), CD3-CD16+56+ NK hücreleri hastaların 3'ünde (%5,7), CD19+ B lenfosit hastaların 23'ünde (%23) düşük olarak saptandı. Hastaların 23'ünde (%43,4) ise CD3-CD16+56+ NK hücreleri yüksek bulundu.
21. NK hücre yüksekliği olan hastalar, NK hücre düşük/normal olanlarla karşılaştırıldığında, CD3+CD16-56- T ve CD3+CD4+ T hücre düzeyleri istatistiksel anlamlı derecede düşük bulundu, sırasıyla ($p<0,001$) ve ($p=0,001$).
22. İn vitro T hücresi fonksiyonları sadece 28 hastada çalışılmıştı ve bu hastaların 17'sinde (%60,7) T hücre fonksiyonları bozuk saptanmıştır.
23. Hastaların antikor yanıtları değerlendirmesinde, en sık bakılan antikor yanıtı Anti-Hbs, 48 hastanın, 22'sinde (%41,5) düşüktü. Rubella IgG bakılan 39 hastanın 9'unda (%17), polio antikor bakılan 16 hastanın 6'sında (%11,3), pnömokok IgG bakılan 22 hastanın 1'inde (%1,9), difteri antikor bakılan 13 hastanın 2'sinde (%3,8) negatif olarak tespit edildi.
24. Kraniyal MRG bulunan 31 hastanın, 18'inde (%33,9) serebellar atrofi, 5'inde (%9,4) serebellar vermiş hipoplazisi, 5'inde (%9,4) beyaz cevherde sinyal değişiklikleri, 4'ünde (%7,5) BOS mesafesinde genişlik, 1'inde (%1,9) venöz malformasyon, 1'inde (%1,9) dördüncü ventrikülde genişleme gibi bulgular mevcuttu.
25. Hastaların 36'sı (%67,9) tekrarlayan enfeksiyonlarına yönelik antibiyotik profilaksisi olarak TMP-SMX almıştı. İmmünglobulin replasman tedavisi hastaların 15'ine (%28,3) uygulanmıştı.
26. Serum IgG düşüklüğü tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar geçiren hastalarda (%54,3), geçirmeyenlere göre (%22,2) daha sık olduğu görülmektedir ($p=0,026$). IgG değerleri düşük olan hastalarda ölüm yaşının anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur ($p=0,003$).
27. Araştırmaya katılan hastalarda IgA düşüklüğünün tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar geçiren hastalarda (%74,3), geçirmeyenlere göre (%25,7) daha sık olduğu saptanmıştır ($p=0,032$).

28. Araştırmaya katılan hastalarda IgM yüksekliği olanlarda dermatolojik bulgu varlığının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık görüldüğü saptanmıştır ($p=0,026$). Ayrıca hastaların yürüme durumu değerlendirildiğinde, yürüyemeyen hasta grubunda (tekerlekli sandalyeye ve yatağa bağımlı grupta) Ig M değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,004$).
29. Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın 16'sında (%30,1) moleküler genetik analiz yapılmıştı. ATM geninde inceleme yapılan 16 hastanın 12'sinde (%75) homozigot varyantlar, 4'ünde (%25) birleşik heterozigot varyantlar tespit edildi
30. Moleküler genetik analiz sonuçları incelendiğinde görülen varyantlar sıklık sırasına göre, c.7788G>A (%25), c.3576G>A ve c.7865C>T (%12,5), c.2921+1G>A (%12,5), c.3576G>A (%12,5), c.3576G>C (%12,5), c.3576G>C (%6,2), c.371_371delT ve c.1561_1562delAG (%6,2), c.3576+1G>A (%6,2), c.8907T>G (%6,2), c.2125-1G>A ve c.8022_8024delAGG (%6,2) ve c.9023G>A (%6,2) idi.
31. Birleşik heterozigot olan bir hastanın bir varyantının yüksek olasılıkla patojenik olması dışında, tüm mutasyonlar patojenik olarak tespit edildi. İki homozigot mutasyon daha önce tanımlanmamış yeni mutasyon, iki birleşik heterozigot mutasyonda ise birer varyant daha önce tanımlanmamış yeni mutasyon idi.
32. Hastaların 36'sı (%67,9) tekrarlayan enfeksiyonlarına yönelik antibiyotik profilaksisi olarak TMP-SMX almıştı. İmmünglobulin replasman tedavisi hastaların 15'ine (%28,3) uygulanmıştı.
33. Malignitesi bulunan ve bulunmayan hastalar karşılaştırıldığında, malignitesi bulunan hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede hayatta kalma sıklığının daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,05$).
34. Hastaların izlem süresi ortalaması $75,38 \pm 49,1$ ay olup, hastaların 37'si (%69,8)'i hayatta, 16'sı (%30,2) kaybedilmiştir. Hastaların 9'unun (%56,3) ölüm nedeni akciğer enfeksiyonu ve solunum yetmezliği iken, 7'sinin (%43,8) ölüm nedeni malignite ve komplikasyonlarıdır. Ölüm yaşı ortalaması 180 ay (30-276) olarak tespit edilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30:277-288.
2. Perlman SL, Boder E, Sedgewick RP, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia. *Handb Clin Neurol.* 2012;103:307–32.
3. Swift M, Morrell D, Cromartie E, Chamberlin AR, Skolnick MH, Bishop DT. The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet.* 1986;39:573.
4. 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;336:577–80.
5. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Science YZ. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995;268:1749–53.
6. Chaudhary MW, Al-Baradie RS. Ataxia-telangiectasia: future prospects. *Appl Clin Genet.* 2014 ;10;7:159.
7. Biton S, Barzilai A, Shiloh Y. The neurological phenotype of ataxia-telangiectasia: Solving a persistent puzzle. *DNA Repair.* 2008; 1;7:1028–38.
8. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;1;125:182–94.
9. Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD, Conley ME. Primary immunodeficiencies: A rapidly evolving story. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 1;131:314–23.
10. Bruton O. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952;1;9:722–8.
11. Vetrie D, Vořechovský I, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 1993;1;361:226–33.
12. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;17;40:24–64.
13. Aytekin C, Tuygun N, Gokce S, Dogu F, Ikinciogullari A. Selective IgA Deficiency: Clinical and Laboratory Features of 118 Children in Turkey. *J Clin Immunol .* 2012;1;32:961–6.
14. Yel L. Selective IgA Deficiency. *J Clin Immunol.* 2010; 26;30:10–6.
15. Baştürk B, Sari S, Aral A, Dalgıç B. Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in healthy Turkish school children. *Turk J Pediatr.* 2011;53:364–8.
16. Currier R, Puck JM. SCID newborn screening: What we’ve learned. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;1;147:417–26.
17. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The Prevalances and Patient Characteristics of Primary Immunodeficiency Diseases in Turkey—Two Centers Study. *J Clin Immunol.* 2012;15;33:74–83.

18. Sanal O, Tezcan I. Thirty years of primary immunodeficiencies in Turkey. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1238:15–23.
19. Swift M, Reitnauer PJ, Morrell D, Chase CL. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med.* 1987; 21;316:1289–94.
20. Taylor AMR, Byrd PJ. Molecular pathology of ataxia telangiectasia. *J Clin Pathol.* 2005 1;58:1009–15.
21. Schon K, van Os NJH, Oscroft N, Baxendale H, Scoffings D, Ray J, et al. Genotype, extrapyramidal features, and severity of variant ataxia-telangiectasia. *Ann Neurol.* 2019 1;85:170–80.
22. Mcconville, CM, Stankovic T, Byrd PJ, McGuire GM, Yao QY, Lennox GG, et al. Mutations associated with variant phenotypes in ataxia-telangiectasia. *Am J Human Genet.* 1996;59:320–30.
23. Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of Cancer in 161 Families Affected by Ataxia–Telangiectasia. *N Engl J Med.* 1991;325:1831–1836.
24. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr.* 2004;144:505–11.
25. Crawford TO, Skolasky RL, Fernandez R, Rosquist KJ, Lederman HM. Survival probability in ataxia telangiectasia. *Arch Dis Child.* 2006;91:610–1.
26. L. Syllaba, K. Henner. Contribution a l'indépendance de l'athetose double idiopathique et congenitale. Atteinte familiale, syndrome dystrophique, signe du réseau vasculaire conjonctival, intégrité psychique. *Rev Neurol.* 1926;541–62.
27. Louis-Bar D. Sur un syndrome progressif comprenant des tégangiectasies capillaires cutanées et conjonctivales symétriques, à disposition naévoïde et des troubles. *Confin Neurol.* 1941;32–42.
28. Boder E, Sedgwick RP. Ataxia-telangiectasia. A familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. A preliminary report on 7 children, an autopsy and a case history. *Univ. S. Calif. Med. Bull.* 1957; 9: 15-28.
29. Wells CE, Shy GM. Progressive familial choreoathetosis with cutaneous telangiectasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1957;20:98–104.
30. Centerwall WR, Miller MM. Ataxia, telangiectasia, and sinopulmonary infections: a syndrome of slowly progressive deterioration in childhood. *Am J Dis Child.* 1958;95:385-96.
31. Boder E, RP Sedgwick. Ataxia-telangiectasia: a familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. *Pediatr.* 1958;21:526–54.
32. Sedgwick RP, Boder E. Progressive ataxia in childhood with particular reference to ataxia-telangiectasia. *Neurology.* 1960;1;10:705–705.
33. H.G. Dunn, H. Meuwissen, C.S. Livingstone, K.K. Pump. Ataxia-telangiectasia. *Can Med Assoc J.* 1964;91:1106-1118.

34. T.A. Waldmann, K.R. McIntire. Serum-alpha-fetoprotein levels in patients with ataxia-telangiectasia. *Lancet* 2. 1972;1112–5.
35. Byrne E, Hallpike JF, Manson JI, Sutherland GR, Thong YH. Ataxia-without-telangiectasia: Progressive multisystem degeneration with IgE deficiency and chromosomal instability. *J Neurol Sci.* 1984;1;66:307–17.
36. Friedman JH, Weitberg A. Ataxia without telangiectasia. *Mov Disord.* 1993 ; 1;8:223–6.
37. Shiloh Y. Ataxia-Telangiectasia and The Nijmegen Breakage Syndrome: Related Disorders But Genes Apart. *Annu Rev Genet.* 1997;31:635–62.
38. Stewart GS, Last JIK, Stankovic T, Haites N, Kidd AMJ, Byrd PJ, et al. Residual ataxia telangiectasia mutated protein function in cells from ataxia telangiectasia patients, with 5762ins137 and 7271T→ G mutations, showing a less severe phenotype. *J Bio Chem.* 2001;276:30133–41.
39. M Verhagen MM, Last JI, L Hogervorst FB, C M Smeets DF, Roeleveld N, Verheijen F, et al. Presence of ATM Protein and Residual Kinase Activity Correlates with the Phenotype in Ataxia-Telangiectasia: A Genotype-Phenotype Study . *Hum Mutat.* 2012;33:561–71.
40. Zaki-Dizaji M, Akrami SM, Abolhassani H, Rezaei N, Aghamohammadi A. Ataxia telangiectasia syndrome: moonlighting ATM. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;2;13:1155–72.
41. Shiloh Y. ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:155–68.
42. Gatti RA, Becker-Catania S, Chun HH, Sun X, Mitui M, Lai CH, et al. The pathogenesis of ataxia-telangiectasia. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001;20:87–108.
43. A Li MS. Mutations at the ataxia–telangiectasia locus and clinical phenotypes of A–T patients. *Am J Med Genet.* 2000;92:170–7.
44. Angira D, Shaik A, Thiruvengatam V. Structural and strategic landscape of PIKK protein family and their inhibitors: An overview. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2020 1;25:1538–67.
45. Mavrou A, Tsangaris GT, Roma E, Kolialexi A. The ATM Gene and Ataxia Telangiectasia. *Anticancer Res.* 2008;1;28:401–5.
46. Ditch S, Paull TT. The ATM protein kinase and cellular redox signaling: beyond the DNA damage response. *Trends Biochem Sci.* 2011;37:15–22.
47. Zhang Y, Rohde LH, Wu H. Involvement of Nucleotide Excision and Mismatch Repair Mechanisms in Double Strand Break Repair. *Curr Genomics.* 2009;10:250-258
48. Norbury C, Hickson I. Cellular responses to DNA damage. *Annu Rev Pharmacol.* 2001;41:367–401.
49. Slupphaug G, Kavli B, Krokan HE. The interacting pathways for prevention and repair of oxidative DNA damage. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 2003;29;531:231–51.
50. De Bont R, van Larebeke N. Endogenous DNA damage in humans: a review of quantitative data. *Mutagenesis.* 2004;1;19:169–85.

51. Jekimovs C, Bolderson E, Suraweera A, Adams M, O'Byrne KJ, Richard DJ. Chemotherapeutic compounds targeting the DNA double-strand break repair pathways: The good, the bad, and the promising. *Front Oncol.* 2014;4:86.
52. Uziel T, Lerenthal Y, Moyal L, Andegeko Y, Mittelman L, Shiloh Y. Requirement of the MRN complex for ATM activation by DNA damage. *EMBO J.* 2003;22:5612-5621.
53. Amirifar P, Ranjouri MR, Lavin M, Abolhassani H, Yazdani R, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(9):859–71.
54. Khanna KK, Keating KE, Kozlov S, Scott S, Gatei M, Hobson K, et al. ATM associates with and phosphorylates p53: mapping the region of interaction. *Nat Genet.* 1998;20:398–400.
55. Gatei M, Scott SP, Filippovitch I, Soronika N, Lavin MF, Weber B, et al. Role for ATM in DNA damage-induced phosphorylation of BRCA1. *Cancer Res.* 2000;5:60:3299–304.
56. Li J, Chen J, Ricupero CL, Hart RP, Schwartz MS, Kusnecov A, et al. Nuclear accumulation of HDAC4 in ATM deficiency promotes neurodegeneration in ataxia telangiectasia. *Nat Med.* 2012;18:783–90.
57. Baskaran R, Wood LD, Whitaker LL, Canman CE, Morgan SE, Xu Y, et al. Ataxia telangiectasia mutant protein activates c-Abl tyrosine kinase in response to ionizing radiation. *Nature.* 1997;29:387:516–9.
58. Wu X, Ranganathant V, Weisman DS, Helne WF, Ciccone DN, O'Neill TB, et al. ATM phosphorylation of Nijmegen breakage syndrome protein is required in a DNA damage response. *Nature.* 2000;25:405:477–82.
59. Herbig U, Jobling W, Chen B, Chen D, Sedivy JM. Telomere shortening triggers senescence of human cells through a pathway involving ATM, p53, and p21CIP1, but not p16INK4a. *Mol Cell.* 2004;14:501-513.
60. Simonsen J, Rosada C, Serakinci N, Justesen J. Telomerase expression extends the proliferative life-span and maintains the osteogenic potential of human bone marrow stromal cells. *Nat Biotechnol.* 2002;20:592-596.
61. Canman CE, Lim DS. The role of ATM in DNA damage responses and cancer. *Oncogene.* 1998;1:3301–8.
62. Bredemeyer AL, Huang CY, Walker LM, Bassing CH, Sleckman BP. Aberrant V(D)J Recombination in Ataxia Telangiectasia Mutated-Deficient Lymphocytes Is Dependent on Nonhomologous DNA End Joining. *J Immunol.* 2008;181:2620–5.
63. Lavin M. Ataxia-telangiectasia: from a rare disorder to a paradigm for cell signalling and cancer. *Nat rev Mol Cell Biol.* 2008;9:759–69.
64. Reddy JK, Hashimoto T. Peroxisomal β -oxidation and peroxisome proliferator - Activated receptor α : An adaptive metabolic system. *Annual Review of Nutrition.* 2001;21:193–230.
65. Zhang J, Tripathi D, Jing J, Alexander A, Kim J. ATM functions at the peroxisome to induce pexophagy in response to ROS. *Nat Cell Biol.* 2015;17:1259–69.

66. Eaton JS, Lin ZP, Sartorelli AC, Bonawitz ND, Shadel GS. Ataxia-telangiectasia mutated kinase regulates ribonucleotide reductase and mitochondrial homeostasis. *J Clin Invest*. 2007 117:2723–34.
67. Valentin-Vega YA, MacLean KH, Tait-Mulder J, Milasta S, Steeves M, Dorsey FC, et al. Mitochondrial dysfunction in ataxia-telangiectasia. *Blood*. 2012;9;119:1490.
68. Guo Z, Kozlov S, Lavin MF, Person MD, Paull TT. ATM activation by oxidative stress. *Science* . 2010;22;330:517–21.
69. Summers SA, Birnbaum MJ. A role for the serine/threonine kinase, Akt, in insulin-stimulated glucose uptake. *Biochem Soc Trans*. 1997;25:981-988.
70. Yang DQ, Kastan MB. Participation of ATM in insulin signalling through phosphorylation of eIF-4E-binding protein 1. *Nat Cell Biol*. 2000;2:893–8.
71. Ousset M, Bouquet F, Fallone F, Biard D, Dray C, Valet P, et al. Loss of ATM positively regulates the expression of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) through oxidative stress: Role in the physiopathology of the disease. *Cell Cycle*. 2010;15;:2814–22.
72. Amromin GD, Boder E, Teplitz R. Ataxia-Telangiectasia with A 32 Year Survival A Clinicopathological Report. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1979;38:621-643.
73. Gatti RA, Vinters H v. Cerebellar pathology in ataxia-telangiectasia: the significance of basket cells. *Kroc Foundation Series*. 1985;1;19:225–32.
74. Vinters H v., Gatti RA, Rakic P. Sequence of cellular events in cerebellar ontogeny relevant to expression of neuronal abnormalities in ataxia-telangiectasia. *Kroc Foundation Series*. 1985;1;19:233–55.
75. Peterson RDA, Cooper MD, Good RA. Lymphoid tissue abnormalities associated with ataxia-telangiectasia. *Am J Med*. 1966;41:342–59.
76. Crawford TO. Ataxia telangiectasia. *Semin Pediatr Neurol*. 1998;:287–94.
77. Nissenkorn A, Ben-Zeev B. Ataxia telangiectasia. In: *Handb Clin Neurol*. 2015;132:199-214
78. Cabana MD, Crawford TO, Winkelstein JA, Christensen JR, Lederman HM. Consequences of the delayed diagnosis of ataxia-telangiectasia. *Pediatrics*. 1998;102:98–100.
79. Nissenkorn A, Banet Levi Y, Vilozi D, Berkun Y, Efrati O, Frydman M, et al. Neurologic Presentation in Children with Ataxia-Telangiectasia: Is Small Head Circumference a Hallmark of the Disease? *J Pediatr*. 2011;159:466-471
80. Levy A, Lang AE. Ataxia-telangiectasia: A review of movement disorders, clinical features, and genotype correlations. *Mov Disord*. 2018 1;33:1238–47.
81. Baloh RW, Yee RD, Boder E. Eye movements in ataxia-telangiectasia. *Neurology*. 1978;28:1099–104.
82. Farr AK, Shalev B, Crawford TO, Lederman HM, Winkelstein JA, Repka MX. Ocular manifestations of ataxia-telangiectasia. *Am J Ophthalmol*. 2002 1;134:891–6.
83. Lewis RF, Lederman HM, Crawford TO. Ocular motor abnormalities in ataxia telangiectasia. *Ann Neurol*. 1999;46:287–95.

84. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: A review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:159.
85. Vinck A, Verhagen MMM, van Gerven M, de Groot IJM, Weemaes CMR, Maassen BAM, et al. Cognitive and speech-language performance in children with ataxia telangiectasia. *Dev Neurorehabil.* 2011;14:315–22.
86. 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.
87. O'Driscoll M, Jeggo PA. The role of the DNA damage response pathways in brain development and microcephaly: Insight from human disorders. *DNA Repair (Amst.)* 2008 1;7:1039–50.
88. Greenberger S, Berkun Y, Ben-Zeev B, Levi YB, Barzilai A, Nissenkorn A. Dermatologic manifestations of ataxia-telangiectasia syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:932–6.
89. Cohen JM, Cuckow P, Davies EG. Bladder wall telangiectasis causing life-threatening haematuria in ataxia-telangiectasia: A new observation. *Acta Paediatr* 2008;97:667–9.
90. Chiam LYT, Verhagen MMM, Haraldsson A, Wulffraat N, Driessen GJ, Netea MG, et al. Cutaneous granulomas in ataxia telangiectasia and other primary immunodeficiencies: reflection of inappropriate immune regulation? *Dermatology.* 2011;223:13–9.
91. Perelygina L, Plotkin S, Russo P, Hautala T, Bonilla F, Ochs HD, et al. Rubella persistence in epidermal keratinocytes and granuloma M2 macrophages in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;1;138:1436-1439.e11.
92. Perelygina L, Icenogle J, Sullivan KE. Rubella virus-associated chronic inflammation in primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;29:574–81.
93. Perelygina L, Buchbinder D, Dorsey MJ, Eloit M, Hauck F, Hautala T, et al. Outcomes for Nitazoxanide Treatment in a Case Series of Patients with Primary Immunodeficiencies and Rubella Virus-Associated Granuloma. *J Clin Immunol.* 2019 15;39:112–7.
94. McGrath-Morrow SA, Gower WA, Rothblum-Oviatt C, Brody AS, Langston C, Fan LL, et al. Evaluation and management of pulmonary disease in ataxia-telangiectasia. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:847–59.
95. Bott L, Lebreton JP, Thumerelle C, Cuvellier JC, Deschildre A, Sardet A. Lung disease in ataxia-telangiectasia. *Acta Paediatr.* 2007;96:1021–4.
96. Schroeder SA, Swift M, Sandoval C, Langston C. Interstitial lung disease in patients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39:537–43.
97. Van Os NJH, Haaxma CA, van der Flier M, Merkus PJFM, van Deuren M, de Groot IJM, et al. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59:680-689.
98. 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;136:225–31.

99. McGrath-Morrow S, Lefton-Greif M, Rosquist K, Crawford T, Kelly A, Zeitlin P, et al. Pulmonary function in adolescents with ataxia telangiectasia. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:59–66.
100. Olsen JH, Hahnemann JM, Børresen-Dale AL, Brøndum-Nielsen K, Hammarstrom L, Kleinerman R, et al. Cancer in patients with ataxia-telangiectasia and in their relatives in the nordic countries. *J Natl Cancer Inst*. 2001;17:93:121–7.
101. Kulinski JM, Leonardo SM, Mounce BC, Malherbe L, Gauld SB, Tarakanova VL. Ataxia Telangiectasia Mutated Kinase Controls Chronic Gammaherpesvirus Infection. *J Virol*. 2012;1;86:12826–37.
102. Van Os NJH, Roeleveld N, Weemaes CMR, Jongmans MCJ, Janssens GO, Taylor AMR, et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. *Clin Genet*. 2016; 1;90(2):105-17.
103. Su Y, Swift M. Mortality rates among carriers of ataxia-telangiectasia mutant alleles. *Ann Intern Med*. 2000;133:770-778.
104. Cekic S, Metin A, Aytekin C, Edeer Karaca N, Baris S, Karali Y, et al. The evaluation of malignancies in Turkish primary immunodeficiency patients; a multicenter study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31:528-536.
105. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrri A. Beyond BRCA: New hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev*. 2015;41:1-8.
106. Hollestelle A, Wasielewski M, Martens JWM, Schutte M. Discovering moderate-risk breast cancer susceptibility genes. *Curr Opin Genet Dev*. 2010;20:268-276.
107. Hall MJ, Bernhisel R, Hughes E, Larson K, Rosenthal ET, Singh NA, et al. Germline Pathogenic Variants in the Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Gene are Associated with High and Moderate Risks for Multiple Cancers. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2021;14:433–40.
108. Natale VAI, Cole TJ, Rothblum-Oviatt C, Wright J, Crawford TO, Lefton-Greif MA, et al. Growth in ataxia telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;1;16:123
109. 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; 1;79:889–94.
110. 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; 1;33:371–5.
111. Peterson R, Kelly W, Good R, 1964 undefined. Ataxia-telangiectasia its association with a defective thymus, immunological-deficiency disease, and malignancy. *The Lancet*. 1964;283:1189–93.
112. Sanal O, Ersoy F, Yel L, Tezcan I, Metin A, Özyürek H, et al. Impaired IgG antibody production to pneumococcal polysaccharides in patients with ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol* 1999;19:326–34.

113. Kraus M, Lev A, Simon A, Levrán I. Disturbed B and T cell homeostasis and neogenesis in patients with ataxia telangiectasia. *J Clin Immunol* 2014;34:561–72.
114. Ghiasy S, Parvaneh L, Azizi G, Sadri G, Zaki dizaji M, Abolhassani H, et al. The clinical significance of complete class switching defect in Ataxia telangiectasia patients. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13:499-505.
115. Reina-San-Martin B, Chen HT, Nussenzweig A, Nussenzweig MC. ATM Is Required for Efficient Recombination between Immunoglobulin J Exp Med. 2004;200:1103-1110.
116. Noordzij JG, Wulffraat NM, Haraldsson Á, Meyts I, Van't Veer LJ, Hogervorst FBL, et al. Ataxia–telangiectasia patients presenting with hyper-IgM syndrome. *Arch Dis Child*. 2009;94:448-449.
117. 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 ;14;442:466–70.
118. Hammarström L. Primary immunodeficiencies screening: neonatal screening for T/B cell disorders-a triplex PCR method for quantitation of TRECs and KRECs in newborns. *Clin Exp Immunol*. 2014;178:14-15
119. 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;33:540–9.
120. Mandola AB, Roifman CM, Reid B, Sirror R, Brager R, Dent P, et al. Ataxia Telangiectasia Diagnosed on Newborn Screening–Case Cohort of 5 Years' Experience. *Front Immunol*. 2019 20;10:2940.
121. Jesus A, Duarte A, JB Oliveira JB. Autoimmunity in hyper-IgM syndrome. *J Clin Immunol*. 2008;28:62–6.
122. Meyts I, Weemaes C, de Wolf-Peeters C, Proesmans M, Renard M, Uyttebroeck A, et al. Unusual and severe disease course in a child with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Allergy and Immunol* 2003;14:330–3.
123. Upadhyaya S, Mody R. Ataxia telangiectasia and cancer predisposition: challenges in management. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;1;40:483–6.
124. Perlman S, Becker-Catania S, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Neurol*. 2003;10:173-182.
125. McGrath-Morrow SA, Sterni L, McGinley B, Lefton-Greif MA, Rosquist K, Lederman H. Polysomnographic values in adolescents with ataxia telangiectasia. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:674–9.
126. Wu JT, Book L, Sudar K. Serum alpha fetoprotein (AFP) levels in normal infants. *Pediatr Res*. 1981;15:50–2.
127. Waldmann TA, McIntire KR. Serum-alpha-fetoprotein levels in patients with ataxia-telangiectasia. *Lancet*. 1972; 25:1112–5.

128. Taylor AMR, Oxford JM, Metcalfe JA. Spontaneous cytogenetic abnormalities in lymphocytes from thirteen patients with ataxia telangiectasia. *Int J Cancer*. 1981;27:311–9.
129. Sahama I, Sinclair K, Pannek K, Lavin M, Rose S. Radiological imaging in ataxia telangiectasia: a review. *The Cerebellum*. 2014;13:521–30.
130. Hoche F, Seidel K, Theis M, Vlaho S, Schubert R, Zielen S, et al. Neurodegeneration in ataxia telangiectasia: What is new? What is evident? *Neuropediatrics*. 2012;43:119–29.
131. Lin DDM, Barker PB, Lederman HM, Crawford TO. Cerebral abnormalities in adults with ataxia-telangiectasia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35:119–23.
132. Sahama I, Sinclair K, Fiori S, Doecke J, Pannek K, Reid L, et al. Motor pathway degeneration in young ataxia telangiectasia patients: A diffusion tractography study. *Neuroimage Clin*. 2015; 9:9:206–15.
133. Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, Studentsova Y, Margus B, Crawford TO. Brain glucose metabolism in adults with ataxia-telangiectasia and their asymptomatic relatives. *Brain*. 2014;137:1753–61.
134. Seidel M, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1763–70.
135. Nahas SA, Gatti RA. DNA double strand break repair defects, primary immunodeficiency disorders, and “radiosensitivity.” *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9:510–6.
136. Antoccia A, Kobayashi J, Tauchi H, Matsuura S, Komatsu K. Nijmegen breakage syndrome and functions of the responsible protein, NBS1. *Genome Dyn*. 2006;1:191–205.
137. Curry CJR, Tsai J, Hutchinson HT, Jaspers NGJ, Wara D, Gatti RA. ATFresno: a phenotype linking ataxia-telangiectasia with the Nijmegen breakage syndrome. *Am J Human Genet*. 1989;45:270.
138. Taylor AMR, Groom A, Byrd PJ. Ataxia-telangiectasia-like disorder (ATLD)—its clinical presentation and molecular basis. *DNA Repair*. 2004;1;3:1219–25.
139. Klein C, Wenning GK, Quinn NP, Marsden CD. Ataxia without telangiectasia masquerading as benign hereditary chorea. *Mov Disord*. 1996;1;11:217–20.
140. 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;29:189–93.
141. Moreira MC, Klur S, Watanabe M, Németh AH, le Ber I, Moniz JC, et al. Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Nat Genet*. 2004;36:225–7.
142. Yel L, Lavin MF, Shiloh Y. Ataxia-telangiectasia. In: Ochs HD, Ochs HD, Smith CIE, Puck JM (eds). *Primary Immunodeficiency Diseases, A Molecular and Genetic Approach*, 3rd ed. New York: Oxford University Press. 2014. 602–631.
143. Freeman AF, Holland SM. Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 ;9(6):525–30.

144. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin infect dis*. 2013;58:e44–100.
145. Davies EG. Update on the management of the immunodeficiency in ataxia-telangiectasia. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5:565–75.
146. McGrath-Morrow SA, Rothblum-Oviatt CC, Wright J, Schlechter H, Lefton-Greif MA, Natale VA, et al. Multidisciplinary Management of Ataxia Telangiectasia: Current Perspectives. *J of Multidiscip Healthc*. 2021;14:1637.
147. Aksu G, Mahlaoui N, Oswaldo S, Reyes L, Zielen S, Woelke S, et al. Treatment of Granulomas in Patients With Ataxia Telangiectasia. *Frontiers in Immunology* . 2018;9.
148. Drolet BA, Drolet B, Zvulunov A, Jacobsen R, Troy J, Esterly NB. Cutaneous granulomas as a presenting sign in ataxia-telangiectasia. *Dermatology*. 1997;194:273–5.
149. Montella S, Mollica C, Finocchi A, Pession A, Pietrogrande MC, Trizzino A, et al. Non invasive assessment of lung disease in ataxia telangiectasia by high-field magnetic resonance imaging. *J Clin Immunol*. 2013; 1;33:1185–91.
150. Nissenkorn A, Hassin-Baer S, Lerman SF, Levi YB, Tzadok M, Ben-Zeev B. Movement disorder in ataxia-telangiectasia: Treatment with amantadine Sulfate. *J Child Neurol*. 2013;28:155–60.
151. Lefton-Greif MA, Crawford TO, McGrath-Morrow S, Carson KA, Lederman HM. Safety and caregiver satisfaction with gastrostomy in patients with Ataxia Telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:23.
152. Walsh MF, Chang VY, Kohlmann WK, Scott HS, Cunniff C, Bourdeaut F, et al. Recommendations for Childhood Cancer Screening and Surveillance in DNA Repair Disorders. *Cancer Screening and Surveillance in DNA Repair Disorders*. *Clin Cancer Res* 2017; 1;23(11):e23–31.
153. Morgan J, Holcomb TM, Morrissey RW.. Radiation reaction in ataxia telangiectasia. *Am J Dis Child*. 1965;116:557–8.
154. Lavin MF, Gueven N, Bottle S, Gatti RA. Current and potential therapeutic strategies for the treatment of ataxia-telangiectasia. *Br Med Bull*. 2007;81–82:129–47.
155. Beier R, Sykora K, Woessmann W. Allogeneic-matched sibling stem cell transplantation in a 13-year-old boy with ataxia telangiectasia and EBV-positive non-Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:1271–4.
156. Ussowicz M, Musiał J, Duszeńko E, Haus O. Long-term survival after allogeneic-matched sibling PBSC transplantation with conditioning consisting of low-dose busilvex and fludarabine in a 3-year-old. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:740–1.
157. Lockman JL, Iskander AJ, Bembea M, Crawford TO, Lederman HM, McGrath-Morrow S, et al. Anesthetic and perioperative risk in the patient with Ataxia-Telangiectasia. *Paediatr Anaesth*. 2012;22:256–62.

158. Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Kütükçüler N. Serum immunoglobulin(IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr.* 2005;47:19–24.
159. İkinciogulları Aydan, Kendirli Tanıl, Doğu Figen, Eğin Yonca, Reisli İsmail, Cin Şükrü, et al. Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. *Turk J Pediatr.* 2004;46:125–30.
160. Fish Jonathan, Lipton Jeffrey, Lanzkowsky Philip, editors. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* 7th ed. 2021.
161. Shad, T. M., Ranjouri, M. R. And Amirifar, P. Clinical Manifestations in Iranian Ataxia Telangiectasia Patients. *Immunology and Genetics Journal,* 2020:29-40.
162. Akturk H, Sutcu M, Somer A, Piskin S, Acar M, Ozmen M, et al. Ataxia telangiectasia in Turkey: multisystem involvement of 91 patients. *Springer.* 2017;13:465–71.
163. Micol R, ben Slama L, Suarez F, le Mignot L, Beauté J, Mahlaoui N, et al. Morbidity and mortality from ataxia-telangiectasia are associated with ATM genotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;;128:382-389
164. Devaney R, Pasalodos S, Suri M, Bush A, Bhatt JM. Ataxia telangiectasia: presentation and diagnostic delay. *Arch Dis Child.* 2017;1;102:328–30.
165. Patiroğlu T, Güngör H, Baz H, Ünal E. Ataksi telanjiektazi ve ikincil hastalıklar. *Turk Pediatr Ars.* 47:38–42.
166. Alyasin S, Esmailzadeh H, Ebrahimi N, Nabavizadeh SH, Nemati H. Clinical presentation of ataxia-telangiectasia. *Arch Iran Med.* 2019;22:682–6.
167. 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;37:21–8.
168. Schroeder SA, Zielen S. Infections of the respiratory system in patients with ataxia–telangiectasia. *Pediatr Pulmonol.* 2014;1;49:389–99.
169. Suarez F, Mahlaoui N, Canioni D, Andriamanga C, Dubois C, Brousse N, 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.* 2014;33:202–8.
170. Morrell, D., Cromartie, E., Swift, M. Mortality and cancer incidence in 263 patients with ataxia-telangiectasia. *J Natl Cancer Inst.* 1986;77: 89-92.
171. Brasseur B, Beauloye V, Chantrain C, Daumerie C, Vermeylen C, Waignein F, et al. Papillary thyroid carcinoma in a 9-year-old girl with ataxia-telangiectasia. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:1058–60.
172. Patiroglu T, Gungor HE, Unal E, Kurtoglu S, Yikilmaz A, Patiroglu T. Hashimoto thyroiditis associated with ataxia telangiectasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;1;25:349–52.
173. Haskoloğlu ZS, Aytekin C, Kostel Bal S, Islamoğlu C, Baskın K, Yavuz Z, et al. Does the Hyper IgM Phenotype Affect Prognosis in Ataxia Telangiectasia? *Asthma Allergy Immunology.* 2020;30:38–46.

174. Weiss B, Krauthammer A, Soudack M, Lahad A, Sarouk I, Somech R, et al. Liver disease in pediatric patients with ataxia telangiectasia: A novel report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:550–5.
175. Santos Pérez JL, Roldán Aparicio S, Ortiz González LC, Moreno García MJ. Asociación ataxia-telangiectasia y siringomielia. *Anales de Pediatría.* 2007;;66:538–9.
176. Shiloh Y, Lederman HM. Ataxia-telangiectasia (A-T): An emerging dimension of premature ageing. *Ageing Res Rev.* 2017;1;33:76–88.
177. Reed WB, Epstein WL, Boder E, Sedgwick R. Cutaneous Manifestations of Ataxia - Telangiectasia. *Jama.* 1966;28;195:746–53.
178. Al-Maawali A, Blaser S, Yoon G. Diagnostic approach to childhood-onset cerebellar atrophy: A 10-year retrospective study of 300 patients. *J Child Neurol.* 2012;4:1121–32.
179. Woods CG, Taylor AMR. Ataxia Telangiectasia in the British Isles: The Clinical and Laboratory Features of 70 Affected Individuals. *Q J Med.* 1992;82:169–79.
180. Stray-Pedersen, A., Borresen-Dale, A. L., Paus, E., Lindman, C. R., Burgers, T., & Abrahamsen, T. G. Alpha fetoprotein is increasing with age in ataxia–telangiectasia. *European journal of paediatric neurology*, 2007;11: 375-380
181. Giovannetti A, Mazzetta F, Caprini E, Aiuti A, Marziali M, Pierdominici M, et al. Skewed T-cell receptor repertoire, decreased thymic output, and predominance of terminally differentiated T cells in ataxia telangiectasia. *Blood.* 2002;100:4082–9.
182. Zielen S, Duecker RP, Woelke S, Donath H, Bakhtiar S, Buecker A, et al. Simple Measurement of IgA Predicts Immunity and Mortality in Ataxia-Telangiectasia. *J Clin Immunol* 2021;41:1878–92.
183. Ghiasy, S., Parvaneh, L., Azizi, G., Sadri, G., Zaki Dizaji, M., Abolhassani, H. et al. The clinical significance of complete class switching defect in Ataxia telangiectasia patients. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13:499-505.
184. Amirifar P, Mozdarani H, Yazdani R, Kiaei F, Moeini Shad T, Shahkarami S, et al. Effect of Class Switch Recombination Defect on the Phenotype of Ataxia-Telangiectasia Patients. *Immunol Invest.* 2021;50:201-215
185. Krauthammer A, Lahad A, Goldberg L, Sarouk I, Weiss B, Somech R, et al. Elevated IgM levels as a marker for a unique phenotype in patients with Ataxia telangiectasia. *BMC Pediatr.* 2018;18:1–6
186. Boyarchuk, O., Kostyuchenko, L., Volokha, A., Bondarenko, A., Hilfanova, A., Boyko, Y. et al Clinical and immunological presentation of ataxia-telangiectasia. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2020; 55:573-581
187. Sasihuseyinoglu, A. S., Yılmaz, M., Bisgin, A., Dogruel, D., Altintas, D. U., Duyuler et al Ataxia-telangiectasia clinical and laboratory features: single center results. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*, 2018;31: 9-14

- 188.Sahama I, Sinclair K, Pannek K, Lavin M, Rose S. Radiological Imaging in Ataxia Telangiectasia: a Review. *The Cerebellum* 2014 ;29;13:521–30.

