



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI**

**PRİMER İMMÜN YETMEZLİĞİ OLAN ÇOCUK HASTALARDA
ENDOKRİN FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Dr. H. DİLEK CAN GÖKALP

YANDAL UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2014



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI**

**PRİMER İMMÜN YETMEZLİĞİ OLAN ÇOCUK HASTALARDA
ENDOKRİN FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Dr. H. Dilek CAN GÖKALP

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Halil SAĞLAM

BURSA - 2014

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	23
Bulgular.....	25
Tartışma ve Sonuç.....	38
Kaynaklar.....	48
Ekler.....	54
Teşekkür.....	55
Özgeçmiş.....	56

ÖZET

Endokrin ve immün sistem arasında moleküler düzeyde çok yakın ilişki olduğu yapılan çok sayıda araştırma ile ortaya konmasına rağmen primer immün yetmezlik (PİY) olan hastalarda endokrin sorunların saptanmasına yönelik yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmanın amacı PİY nedeniyle takipte olan çocuk yaş grubundaki olguların endokrin hastalıklar açısından değerlendirilmesidir.

PİY tanılı 97 olgunun dosyaları retrospektif olarak taranarak hastaların demografik özellik, klinik bulgu, laboratuvar değerleri ve görüntüleme yöntemlerine dayalı verileri kaydedildi.

Olguların 62'si (%63,9) erkek, 35'i (%36,1) kızdı. Boy standart deviasyon skoru (SDS) <-2 olan hastaların oranı %18,6, vücut ağırlığı SDS değeri <-2 olan hastaların oranı ise %17,7 idi. Olguların %7,3'ünde (n=7) otoimmün tiroidit saptandı. Bu oran sağlıklı Türk çocuklarındaki otoimmün tiroidit sıklığıyla benzerlik göstermekteydi (%7,3'e karşılık %3,6) ($p>0,05$). D vitamini düzeyi ile ilgili olarak; hastalarımızın %19,8'inde (n=18) eksiklik, %24,2'sinde (n=22) yetersizlik saptanırken, %56'sında (n=51) D vitamini yeterli düzeyde olup bu oranlar sağlıklı Türk çocuklarıyla karşılaştırıldığında; vitamin düzeyinin eksik, yetersiz ve yeterli bulunma sıklığı açısından farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Hipogonadizmin PİY'li hastalarda görülme sıklığı %6,2 saptandı. Konjenital nötropenili kız olgularda hipergonadotropik hipogonadizm saptanma oranı yüksekti (n=3, %60).

PİY tanılı olgularda büyüme geriliği yaygındır ve boy/ağırlık SDS<-2 olan olguların büyüme açısından değerlendirmeleri yapılmalıdır. PİY'li çocuklar; otoimmün tiroid hastalığı görülme sıklığı ve D vitamini durumu açısından aynı yaş grubundaki genel popülasyondan farklı değildir. Bu nedenle D vitamini ve tiroid hastalıkları açısından rutin olarak değerlendirilmelerine gerek yoktur. Hipergonadotropik hipogonadizm saptanma oranı konjenital nötropenili kız olgularda yüksek bulunmuştur; bu hastaların pubertal gelişim açısından yakın takibi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Primer immün yetmezlik, endokrin, tiroid, kalsiyum metabolizması, hipogonadizm

SUMMARY

Evaluation of Endocrine Functions in Children with Primary Immune Deficiency

Though it has been shown in a number of studies that there is an interaction between endocrine and immune system on the molecular basis, there are limited numbers of studies investigating endocrine disorders in patients with primary immune deficiencies (PID). The aim of this study was to evaluate the endocrine functions in children with PID.

In this study, the medical records of 97 patients who were diagnosed as PID were examined. Demographic characteristics, clinical findings, laboratory and imaging methods based on the data were recorded.

There were 62 (63,9%) boys and 35 (36,1%) girls. Height and weight standard deviation scores (SDS) were <-2 in 18,6% and 17,7% of the patients, respectively. Autoimmune thyroiditis was detected in 7,3% (n=7) of the cases and this figure was similar to that of the healthy Turkish children in terms of the incidence of autoimmune thyroiditis (7,3% vs 3,6%) ($p>0,05$). Vitamin D levels were found to be deficient in 18 (19,8%), insufficient in 22 (24,2%) and sufficient in 51 (56%) of the patients. Similarly these figures did not significantly differ from those of healthy Turkish children ($p>0,05$). Hypogonadism prevalence was 6,2% in patients with PID. Hypergonadotropic hypogonadism detection rate was high (n=3, 60%) in females with congenital neutropenia.

Growth retardation is common in patients with PID. Cases whose height and weight SDS are <-2 should be evaluated in terms of growth retardation. Our patients were not different from the general population in terms of autoimmune thyroiditis incidence and vitamin D status. Therefore children with PID need not be routinely evaluated in terms of vitamin D status and thyroid disease. Because the hypergonadotropic hypogonadism

detection rate was higher in girls with congenital neutropenia, close monitoring of pubertal development in these patients is suggested.

Key words: Primary immunodeficiency, endocrine, thyroid, calcium metabolism, hypogonadism.

GİRİŞ

1. Primer İmmün Yetmezlik

1.1. Primer İmmün Yetmezlik Tanımı

İmmün sistem bileşenlerinin bir veya daha fazlasının bozukluğu ile karakterize ve enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılıkla seyreden kalıtsal hastalık grubu “primer immün yetmezlik” (PİY) olarak adlandırılmaktadır (1-3). Bu hastalıkların başlıca belirtisi çeşitli enfeksiyöz patojenlerle tekrarlayan enfeksiyonlar olmakla beraber; immün yetmezlikler otoimmün hastalıklar, maligniteye yatkınlık, lenfoproliferasyon ve hemofagositoz sendromlarına da yol açmaktadır. Doğumsal agamaglobulinemili bir hastanın 1952 yılında Bruton tarafından tanı almasından bugüne kadar, 200 civarında farklı immün yetmezlik tarif edilmiştir ve son yıllarda bunlardan 120’den fazlasının tanısı ortaya konmuştur (4). PİY prevalansı 1/10.000-1/100.000 arasında değişmekle beraber tüm PİY’ler göz önüne alındığında ise insidansı 1/2000-10.000 canlı doğum olarak belirtilmektedir (5).

1.2. Primer İmmün Yetmezlik Hastalıklarının Sınıflaması

İlk kez Dünya Sağlık Örgütü kapsamındaki bir komite tarafından, son yıllarda ise Uluslararası İmmunoloji Dernekleri Birliği (The International Union of Immunological Societies-IUIS) bünyesinde toplanan uluslararası bir komite tarafından yapılmıştır. Sınıflandırma; immün sistemle ilgili elde edilen bilgiler arttıkça ve yeni immün yetmezlik tabloları tanımlandıkça gözden geçirilerek yenilenmektedir (5). IUIS-PID alt kurulunun Haziran 2011’de toplanarak güncelleştirdiği en son sınıflamaya göre PİY hastalıkları sekiz ana grupta toplanmıştır (6).

- a. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler
- b. Kombine immün yetmezlikler
- c. Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları
- d. İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklar

- e. Fagosit sayı ve işlev bozuklukları
- f. Doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar
- g. Kompleman eksiklikleri
- h. Otoinflamatuvar hastalıklar

PİY'in %50-60'ını hümmoral immün sistem bozuklukları, %10-15'ini T hücre defektleri, %15-29'unu kombine immün yetmezlikler, %10-15'ini fagositer sistem bozuklukları, %1-3'ünü ise kompleman sistemi bozuklukları oluşturmaktadır (2,3,5).

Primer İmmün Yetmezlik Hastalıkları Tanı Sınıflandırılması (6)

a. Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler

Agamagobulinemiler

Hipogamaglobulinemiler

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (common variable immune deficiency; CVID)

Selektif IgA Eksikliği

İzole IgG Alt Grup Eksikliği

IgA ve IgG Alt Grup Eksikliği

Spesifik IgG Eksikliği

Selektif IgM Eksikliği

Süt Çocuğunun Geçici Hipogamaglobulinemisi

Sekonder Hipogamaglobulinemiler

Ig zincir Defekti

Timoma ile Birlikte İmmün Yetmezlik

Transkobalamin II Eksikliği

Distrofia Myotonika

Sekonder Selektif IgA Eksikliği

Diğer Hipogamaglobulinemiler

Hiper IgM Sendromları-CSR Defektleri

CD40 Eksikliği (TNFRSF5)

CD40 Ligand Eksikliği (CD154)

AID (Activation Induced Deaminase) Eksikliği

UNG (Uracil N Glucosilase) Eksikliği

PMS2 Defekti

Genetik nedeni belli olmayan CSR defekti ve Hiper IgM Sendromu

b. Kombine immün yetmezlikler

T-B-Ağır Kombine İmmün Yetmezlik

X-e bağlı (γ c eksikliği)

Otozomal resesif (Jak 3 eksikliği)

İnterlökin-7 Reseptör alfa eksikliği

CD45 eksikliği

CD3 δ / CD3 ϵ / CD3 ζ eksikliği

Coronin 1A

T-B+Ağır Kombine İmmün Yetmezlik

RAG 1/2 eksikliği

Adenozin Deaminaz eksikliği

DNA PKcs eksikliği

Retiküler disgenezi

Artemis eksikliği

Omenn Sendromu

DNA Ligaz-4 eksikliği

Kalsiyum kanal defekti

ORA1 eksikliği

STIM1 eksikliği

Kaspas 8 eksikliği

Cernunnos eksikliği

CD3 gama eksikliği

DOCK8 eksikliği

Winged-heliks nude eksikliği

İnterlökin 2 reseptör alfa eksikliği

Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği

Signal Transducer Activator of Transkripsiyon 5 eksikliği

Zeta zincir ilişkili protein kinaz eksikliği

Magnezyum kanal disfonksiyonu

TCR alfa eksikliği

CD8 eksikliği

Selektif CD4 eksikliği

MHC 1 eksikliği

MHC 2 eksikliği

c. Diğer iyi tanımlanmış immün yetersizlikler

Wiskott-Aldrich sendromu

DNA onarım bozuklukları

Ataksi-telenjektazi

Nijmegen breakage sendromu

Bloom sendromu

İmmün yetmezlik, sentromer instabilitesi, fasial dismorfizm (ICF) sendromu

PMS 2 eksikliği

Riddle sendromu

Timik Defektler

DiGeorge Anomalisi (22q11 delesyon sendromu)

İmmüno osseos displazi

Kıkırdak saç hipoplazisi

Schimke sendromu

Comel-Netherton sendromu

Hiper IgE sendromları

Job sendromu (Otozomal dominant Hiper IgE sendromu)

Otozomal resesif Hiper IgE sendromu

Hepatik veno-okklusif hastalık-immün yetersizlik

Diskeratoziskonjenita

d. İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklar

Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom

Otoimmün Poliendokrinopati, Kandidiazis, Ektodermal Displazi (APECED)

Hemofagositik Lenfohistiyositoz

Ailesel Hemofagositik Lenfohistiyositoz

Hermansky Pudlak Sendromu Tip-2

Griscelli Sendromu Tip-2

Chediak Higashi Sendromu (CHS)

X'e Bağlı Lenfoproliferatif Sendrom

ITK Eksikliği

İmmün Disregölasyon, Poliendokrinopati, X'e bağlı Geçiş (IPEX)

Erken Başlangıçlı İnflamatuar Barsak Hastalığı (İBH)

Diğer Otoimmün ve İmmün Disregölasyon Sendromları

e. Fagosit sayı ve işlev bozuklukları

Glikojen Depo Hastalığı Tip-1

Siklik Nötropeni

Lökosit Adezyon Defekti (LAD) tip 1, tip 2, tip 3

RAS; related C3 botulinum toxin substrat 2 eksikliği

Aktin beta eksikliği

Lokalize Jüvenil Periodontitis

Papillon Lefevre sendromu

Spesifik Granül eksikliği

Shwachman-Diamond sendromu

Kronik Granulomatöz hastalık

Nötrofil Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz eksikliği

P 14 eksikliği

Barth Sendromu

Cohen Sendromu

Poikiloderma ile nötropeni sendromu

f. Doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar

Anhidrotik ektodermal displazi ile birlikte immün yetmezlik

İnterlökin-1 reseptör ilişkili kinaz 4 eksikliği

MyD88 eksikliği

Herpes simpleks ensefaliti

Kronik mukokutanöz kandidiazis

Fungal hastalıklara yatkınlık

Tripanosomiazis

Warts, hipogamaglobulinemi, enfeksiyonlar, myelokateksi (WHIM) sendromu

Epidermodisplazia verrusiformis

g. Kompleman Eksiklikleri

C1q Eksikliği

C1r Eksikliği

C1s Eksikliği

C4 Eksikliği

C2 Eksikliği

C3 Eksikliği

C5 Eksikliği

C6 Eksikliği

C7 Eksikliği

C8a veya C8b Eksikliği

C9 Eksikliği

C1 İnhibitör Eksikliği

Faktör I Eksikliği

Faktör H Eksikliği

Faktör D Eksikliği

Properdin Eksikliği

Kompleman Reseptör 3 (CR3) Eksikliği

Mannoza Eşlik Eden Serin Proteinaz (MASP2) Eksikliği

Membran Atak Kompleks İnhibitör (CD59) Eksikliği

Mannoz Bağlayan Protein (MBP) Eksikliği

Paroksizmal Nokturnal Hemoglobunüri

h. Otoinflamatuvar Hastalıklar

Ailevi Akdeniz Ateşii (Familial Mediterranean Fever-FMF)

Tümör Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Periyodik sendrom

Hiper IgD sendromu

Mucle-Wells sendromu

Ailevi soğuk otoinflamatuvar sendromu

Kronik infantil nörolojik kutanöz artiküler sendrom

Erken başlangıçlı inflamatuvar barsak hastalığı
Piyojenik steril artrit ,piyoderma gangrenozum,akne sendromu
Blau sendromu
Majeed sendromu

2. Primer İmmün Yetmezlik ve Endokrin Sistem İlişkisi

2.1. Primer İmmün Yetmezliklerde Endokrin Bozukluk Gelişmesine Etki Eden Durumlar

Endokrin ve immün sistem arasında moleküler düzeyde çok yakın ilişki vardır. Moleküler genetik alanında son yıllarda yapılan birçok çalışma ile bu yakın ilişki ortaya koymuştur (7-10). Moleküler düzeyde bu iki sistem arasında saptanan yakın etkileşimin; immün yetmezlikli hastalarda otoimmünite ve genetik defektlere bağlı olarak oluşan birçok endokrin bozukluğu açıklayabileceği düşünülmektedir. Fakat immün yetmezlikli kişilerde endokrin sorunların ortaya çıkmasına zemin hazırlayan bu etkileşimlerin mekanizmaları henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (7).

İmmün yetmezliği olan birçok hastada otoimmünyete yatkınlık söz konusudur (11-15). PİY'li olgulara eşlik eden endokrin bozukluklar, genellikle bu yatkınlık zemininde gelişmektedir (16-18). CVID, IgA gibi humoral immün yetmezliklerde tiroidit ve tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (11,17,19,20). IPEX sendromu ve APECED ise immün regülasyon bozuklukları sonucu gelişen otoimmün hastalıklardır (21,22). Bu spesifik immün yetmezlik tablolarında farklı sistemleri etkileyen endokrin bozukluklar görülmektedir (21,23).

Genetik defektlere bağlı olarak ortaya çıkan immün yetmezliklerde, hastalıklara eşlik eden spesifik endokrin bozukluklar görülebilmektedir (24). Delesyon 22q11 ile karakterize DiGeorge sendromu bu türdeki immün yetmezlik hastalıklarının iyi bir örneği olup (24,25) sendroma eşlik eden hipoparatiroidi otoimmünite dışındaki bir mekanizma ile oluşmaktadır (7).

Otoimmünite ve genetik defektler dışında immün yetmezliğin karakteristiği olan tekrarlayan enfeksiyonlar da hastalarda birçok endokrin

sorunun ortaya çıkışında etkili olmaktadır (26,27). Tekrarlayan enfeksiyonların sorumlu olduğu beslenme yetersizliği, inflamasyon, enerji ihtiyacı ve metabolizma hızındaki artış gibi birçok durum;immün yetmezliği olan çocuklardaki büyüme geriliği ve pubertal gecikmenin sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (26,28-32).

Sonuç olarak immün yetmezliklerde endokrin sorunlar genellikle tekrarlayan enfeksiyonlar, otoimmünite, sendromik immün yetmezliklerin spesifik bir bulgusu veya immün yetmezliklerde tanımlanan birtakım mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Sayılan bu mekanizmalarla başta büyüme ve puberte olmak üzere birçok endokrin sistem etkilenmektedir (26-32). PİY tanılı olgularda saptanan çok sayıda endokrin hastalık tanımlanmış fakat bunlar literatürde olgu sunumu şeklinde paylaşılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde PİY tanılı hastalarda ortaya çıkan endokrin bozuklukların prevalansına ilişkin kapsamlı sadece bir çalışma mevcuttur (7). PİY tanılı olgularda hipofizer, adrenal, tiroid reproduktif sistem ve kalsiyum metabolizmasını ilgilendiren birçok endokrin hastalık bildirilmektedir (7).

PİY'li hastalarda endokrin bozuklukların sık eşlik ettiği APECED, İPEX ve DGS spesifik immün yetmezlik tabloları ile endokrin hastalık oluşmasında etkili olan otoimmünite ve sık geçirilen enfeksiyonlar gibi durumlar alt başlıklar altında daha ayrıntılı olarak değerlendirilecektir.

2.1.1. Endokrin Bozuklukların Sık Olarak Eşlik Ettiği Spesifik Primer İmmün Yetmezlik Tabloları

2.1.1.1. DiGeorge Sendromu

DiGeorge sendromu kardiyovasküler malformasyonlar, hipokalsemi, timik hipoplazi ve dismorfik bulgularla karakterize etiyolojik olarak heterojen bir gelişimsel defektir. İlk kez 1965 yılında DiGeorge tarafından konjenital timüs agenezisi, doğumsal hipoparatiroidi ve konotrunkal kardiak defekt triadı tanımlanmıştır (24,25). DGS ile benzer fenotipik özellikler gösteren velokardiyofasiyal sendrom (VCFS) ve kono-trunkal anomali-yüz sendromlarında (CTAFS) da aynı delesyonun gösterilmesi, bu 3 klinik tablonun, aynı hastalığın fenotipik varyantlarını oluşturduğunu göstermiş ve bu hastalık 22q11 delesyon sendromu olarak adlandırılmıştır (24,34).

DiGeorge sendromunun da en sık nedeni olan 22q11.2 delesyonu en yaygın insan bitişik gen delesyon sendromudur. Bunun dışında alkol ve retinoide fetal maruziyet, maternal diyabet gibi ekstrakromozomal nedenlerle de DiGeorge sendromu gelişebildiği gösterilmiştir. DiGeorge sendromu timus ve paratiroid bezlerinin köken aldığı 3 ve 4. faringeal kesenin gelişim bozukluğu ile karakterizedir (24,25,34). Gestasyonun 12. haftasında 3 ve 4. faringeal arkların embriyolojik gelişiminde ortaya çıkan duraklama timus ve paratiroidde hipoplazi veya aplaziye neden olmaktadır (24, 35).

Hastaların hipertelorizm, kısa filtrum, mikrognati, düşük arkaya dönük kulakla karakterize dismorfik yüz görünümü 22q11 delesyonu için spesifik olmayıp; başka sendromlara da eşlik edebilmektedir (24,25). Kesintili arkus aorta, turunkus arteriozus, Fallot tetralojisi ve perimembranöz ventriküler septal defekt gibi kardiyak anomaliler ise delesyon saptanan hastaların %70'inde izlenir (25).

Hastaların ilk başvuru şikayeti genelde yenidoğan döneminde kendini gösteren hipoparatiroidi ile ilişkili konvülsiyondur (25,33). Olgulardaki paratiroid hipoplazisi ve buna bağlı hipoparatiroidinin derecesi değişkendir. Hipoparatiroidi ile ilişkili hipokalsemi genellikle hayatın ilk iki haftasında görülmekle birlikte paratiroid bozukluğu bazı hastalarda zaman içinde ortaya çıkabilmektedir (33). Bazı olgularda ise yaşla birlikte hipoparatiroidide spontan iyileşme gözlenmekte fakat stres yaratan bir durumla karşılaşıldığında latent hipoparatiroidizme bağlı olarak hipokalsemi tekrarlayabilmektedir (34,35).

2.1.1.2. Otoimmün poliendokrinopati–kandidiazis-ektodermal displazi (Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy=APECED)

Otoimmün poliendokrinopati -kandidiazis- ektodermal displazi (APECED) aynı zamanda otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 olarak da bilinen; daha çok endokrin sistemin etkilendiği nadir görülen bir otoimmün hastalıktır (23,36). Bu sendromun tipik triadı hipoparatiroidizm, primer adrenokortikal yetmezlik ve kronik mukokutanöz kandidiazistir. APECED kız ve erkeklerde eşit oranda görülür (36).

APECED otoimmün regülatuar (AIRE) gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan ve otozomal resesif kalıtılan tek gen hastalığıdır (23,36,37). AIRE timusta self-reaktif lenfositlere enerji gelişiminde rol alan bir transkripsiyon faktörü olup; AIRE gen mutasyonu organa spesifik otoimmün hastalık gelişmesinden sorumludur (23,36,37).

Yenidoğan döneminden itibaren dirençli oral moniliyazis varlığı yanında ektodermal displaziye bağlı diş ve tırnak gelişim anomalileri dikkat çeker (23,36). Tabloya yıllar içinde hipoparatiroidi ve adrenal yetmezlik eklenir. Kandidiazis 2 yaşından önce, hipoparatiroidi 5-10 yaşlarda, adrenal yetmezlik ise 5-20 yaşlarda ortaya çıkmaktadır (38). Kronik mukokutanöz kandidiazis vakaların %73-100'ünde, ektodermal displazi ise %77'sinde görülür. Eşlik eden endokrin bozuklukların görülme sıklığı değişken olup hastaların %77-89'unda hipoparatiroidizm, %60-86'sında primer adrenokortikal yetmezlik, %8-40'ında otoimmün tiroid hastalığı, %4-18'inde ise Tip 1 diabetes mellitus (DM) izlenir. Gonadal yetmezliğin görülme sıklığı kızlarda %30-60 iken erkeklerde %7-17 arasında değişmektedir (36).

Genelde hastalarda ortaya çıkan ilk endokrin bozukluk hipoparatiroididir. Hastaların paratiroid patolojisi incelendiğinde paratiroidde atrofi ve destrüksiyon izlenmiştir. Ayrıca olguların birçoğunda paratiroid, tiroid ve adrenal bezlere karşı antikor saptanmıştır (36,39). Yapılan son araştırmalarda hastalarda saptanan antikorların paratiroid bezlerinde tahribata yol açtığı gösterilmiştir (23,36,40).

APECED'e bağlı otoimmün adrenal yetmezlik çocukluk çağıında ikinci sık görülen kronik adrenal yetmezlik nedenidir (23). Otoimmün adrenal yetmezliğin tanısında serumda adrenal korteks antikor (ACA) ve 21-OH antikorun (21OHAb) saptanması oldukça önemlidir. ACA ve 21-OHAb'nun her ikisinin de birlikte pozitif olması otoimmün adrenal hastalık tanısında şüphe bırakmaz, ancak düşük titrelerdeki pozitifliklerde diğer tanısal yöntemlere başvurmak gerekebilir (23,36,38).

2.1.1.3. IPEX (İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı kalıtım) Sendromu

IPEX sendromu sistemik otoimmün bir hastalık olup bir transkripsiyon faktörü olan FOXP3 genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkar. FOXP3 transkripsiyon faktörü CD4⁺CD25⁺ düzenleyici T hücrede ekprese olur ve hücrenin fonksiyonunda önemli role sahiptir (11,22,41). Otoimmün orijinli bu hastalığın klasik üçlü tablosu aşağıda belirtilmiştir (41).

1) Endokrinopati: Tip 1 diyabet, hipotiroidi veya hipertiroidiye yol açan otoimmün tiroid hastalığı

2) Enteropati: İlk aylarda başlayan kronik diyare, lamina propriada mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize villöz atrofi

3) Dermatit: Ekzematöz, eritematöz, ekfoliyatif dermatit ve psöriasis benzeri lezyonlar

IPEX sendromu otoimmün bir hastalık gibi görülmekle beraber, hastalarda solunum yolu, gastrointestinal sistem enfeksiyonları ve sepsise neden olan immün yetersizlik de mevcuttur (11,41). Hastalık genelde erken süt çocukluğu döneminde bulgu vermekte ve vakaların büyük çoğunluğu yaşamlarının ilk bir yılı içerisinde metabolik sorunlar ağır diyare, malabsorbsiyon, kanama, diyabetik komplikasyonlar ya da sepsisten kaybedilmektedir (11,41).

IPEX sendromlu hastalarda birçok otoantikor pozitif saptanmakta ve hastalarda inflamatuvar barsak hastalığı, anemi, trombositopeni, otoimmün tiroid hastalığı, diyabet gibi farklı sistemleri etkileyen otoimmün hastalıklar görülmektedir (11,41).

IPEX sendromunda otoimmünite zemininde gelişen endokrin hastalıklar Tip 1 diyabet ve otoimmün tiroidittir (11,22,41,42). Ayrıca hastalarda prenatal dönemde başlayıp kaşeksiye kadar ilerleyen büyüme geriliği de görülür (11,22,41).

2.1.2. Otoimmünite

İmmün yetmezlik ve otoimmünite immün yanıt spektrumunun birbirine zıt iki uç noktası gibi görülmekle beraber, iki hastalık durumu aynı hastada birlikte görülebilmektedir. İmmün yetmezliği olanlarda otoimmünite gelişim

nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (11). Fakat bu durumdan enfeksiyöz ajanları ortadan kaldıracak bağışıklık sistem yanıtının yetersizliği sonucu gelişen artmış kronik inflamatuvar yanıtın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kronik inflamasyonun doğal immüniteyi sürekli olarak aktive ettiği ve T hücrelerinde disfonksiyonel bir artışa neden olarak otoimmüniteye zemin oluşturduğu ileri sürülmüştür (11-13).

Genel olarak otoimmün hastalıkların humoral immün yemezlilere eşlik ettiği bildirilmekle beraber, T hücre bozuklukları ve fagositik sistem bozukluklarında da otoimmüniteye bağlı sorunlar görülebilmektedir (11,14,15). İmmün yetersizliği olan hastalarda trombositopeni, hemolitik anemi vitiligo, alopesi, SLE, artrit, hepatit, inflamatuvar barsak hastalığı, tirodit gibi birçok farklı spektrumda otoimmün hastalık bildirilmiş; ayrıca hastaların serumlarında hastalıklarla ilişkili olarak birçok otoantikor pozitif saptanmıştır (11-15). Otoimmünite ile sık birliktelik gösteren hastalıklar Tablo-1'de gösterilmiştir.

PİY'li hastalarda otoimmünite zemininde ortaya çıkan birçok endokrin bozukluk tanımlanmıştır. Samiento ve ark. (43) immün yetmezliği olan 152 hastanın 35'ine (%23) otoimmün hastalıkların eşlik ettiğini ve bu olgularda otoimmün endokrin bozukluk saptanma oranının %3,6 olduğunu bildirmişlerdir. İmmün yetmezliklerde otoimmün hastalıklara bağlı gelişen endokrin bozukluklar Tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo-1: Otoimmünite ile sık birliktelik gösteren hastalıklar

Fagositik sayı ve işlev bozukluğu	Kronik granülamatöz hastalık, lökosit adezyon defekti
Humoral immün yetmezlikler	CVID, IgA eksikliği
T hücre bozuklukları	SCID, MHC1 eksikliği
Kompleman eksiklikleri	Kompleman bileşenlerinden birinde eksiklik
İmmün regülasyon bozuklukları	APECED, IPEX
Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler	Wiscott-Aldrich Sendromu

CVID: Common variable immune deficiency, APECED: Otoimmün Poliendokrinopati, Kandidiazis, Ektodermal Displazi, IPEX: İmmün Poliendokrinopati X'e bağlı geçiş

Tablo-2: İmmün yetmezliklere eşlik eden otoimmün endokrinopatiler

PİY Tablosu	Eşlik Eden Endokrinopati
CVID	Hashimoto tiroiditi, Graves, diyabet
Selektif IgA eksikliği	Diyabet
APECED sendromu	Hipoparatrioidi, primer adrenokortikal yetmezlik, hipotiroidi, gonadal yetmezlik, diyabet
IPEX	Diyabet, otoimmün tiroid hastalığı (hipotiroidi/ hipertiroidi)

CVID: Common variable immune deficiency, APECED: Otoimmün Poliendokrinopati, Kandidiazis, Ektodermal Displazi, IPEX: İmmün Poliendokrinopati X'e bağlı geçiş

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (common variable immune deficiency= CVID) B hücrelerinin varlığına rağmen spesifik antikor üretiminin bozuk olduğu, tekrarlayan kronik enfeksiyonlarla seyreden ve her yaşta ortaya çıkabilen, PİY tablosudur (11,16,17). CVID en sık görülen semptomatik humoral immün yetmezliklerden biri olup kliniği heterojendir (11,15). CVID' lı hastalara %22 oranında bir veya daha fazla otoimmün hastalık eşlik edebilir (14,16,17). Otoimmün hemolitik anemi ve idiopatik trombositopeni bu hastalarda çok sık görülmekle beraber hepatit, romatoid

artrit, Sjögren sendromu, Guillan-Barre, tirodit gibi farklı klinik tablolar otoimmünite zemininde gelişebilmektedir (16-18).

Bu hastalarda otoimmün tiroid hastalıklarının gelişme olasılığı yüksek olup diyabet birlikteliği de görülebilmektedir (7,11,14,16,17).

2.1.3. Sık Geçirilen Enfeksiyon Tabloları

Sık geçirilen enfeksiyonlar, PİY'li olguların karakteristik bulgusudur (1-4). İmmün yetmezlikli hastalarda saptanan endokrin sorunların birçoğundan tekrarlayan enfeksiyonlar sorumlu tutulmaktadır (26,28,29,32) Tekrarlayan enfeksiyonların neden olduğu beslenme yetersizliği, kronik inflamatuvar yanıt, artan enerji ihtiyacı, metabolizma hızındaki artış gibi faktörler; PİY'li çocuklardaki büyüme geriliği ve pubertal gecikmenin sebebi olarak gösterilmektedir (26-32).

2.2. Primer İmmün Yetmezlikte Etkilenen Endokrin Sistemler

2.2.1. Büyüme

Büyüme geriliği immün yetmezlikli çocukların fizik muayenesinde dikkat çeken temel bulgulardan biridir (2,3,27-30). Tekrarlayan enfeksiyonu olan çocuklarda ağırlık artışında duraklama ve büyüme geriliğinin eşlik etmesi primer immün yetmezliğin uyarıcı klinik işaretlerinden biri olarak kabul edilmektedir (2,3,27,28).

PİY'li hastalarda büyüme geriliğinin görülme sıklığının %10,4 ile %45 arasında olduğu bildirilmiştir (44-48). Ağır tekrarlayıcı enfeksiyonlar, kronik ishal ve büyüme geriliği ile seyreden SCID gibi PİY tablolarında bu oran %54 ile %88'e kadar varan oranlarda belirtilmektedir (3, 28). Hastalarda kandidiazis gibi ağız enfeksiyonları oral alımı azaltmakta ve kronik gastrointestinal sistem (GİS) enfeksiyonları ise malabsorpsiyona neden olmaktadır (2,3,28). Tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı nütrisyonel eksiklik immün yetmezliği olan hastalarda büyüme geriliğinin önemli sebeplerindedir (27,28,30).

Nütrisyonel eksiklik yanı sıra ve kronik inflamatuvar yanıtın neden olduğu metabolizma hızındaki artış da tekrarlayan enfeksiyonları olan çocuklarda büyüme geriliğinin sebepleri arasında gösterilmektedir (27-30). İnflamasyonun doku düzeyinde neden olduğu hasar hücre düzeyinde

birtakım metabolik değişikliklere neden olur. Enerji harcamasında ve yağ asidi mobilizasyonundaki artış, proteoliz ve negatif azot dengesi gibi hücre düzeyinde oluşan değişiklikler klinikte kendini tartı kaybı ve anoreksi ile göstermektedir. Ayrıca hayvan deneylerinde inflamasyonda ortaya çıkan sitokinlerin; epifizyal büyüme plaklarında lokal etki ile kondrosit proliferasyonunda azalma yaptıkları, hipofizer aksı etkileyerek büyüme hormonu (BH) direncine ve gecikmiş puberteye neden oldukları gösterilmiştir (26,29,31,32). Kronik inflamasyonu olan çocuklarda yeterli kalori alımına rağmen büyüme geriliğinin gelişmesinden bu mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (28,29,31).

Tekrarlayan enfeksiyonlar ve beslenme bozukluğunun neden olduğu enerji eksikliği hipotalamik gonadotropin releasing hormonun (GnRH) pulsatil salınımında eksiklik yaparak gonadotropinlerde azalmaya ve pubertede gecikmeye neden olur. Bu durum immün yetmezliği olan çocuklarda boy kısalığı tablosunu daha komplike hale getirmektedir (26,29,32).

Sendromik immün yetmezliği olan hastalarda ise boy kısalığı ve büyüme geriliği immün yetmezliğin bir komplikasyonu olarak değil de; mevcut sendromun spesifik bir bulgusu olarak ortaya çıkar (49,50). Wolf-Hirschorn Sendromu, Schimke İmmunoseez displazisi, Bloom sendromu, Nijmegen Breakage, p14 eksikliği gibi immün yetmezliklerde boy kısalığı sendromun önemli dismorfik bulgularından biridir (49,51).

Büyüme hormonu eksikliğine bağlı boy kısalığı ise PİY tanıli hastalarda çok sık olarak bildirilen bir endokrin sorun değildir. Nozaki ve ark. (7) PİY tanısı ile izlenen 923 hastanın 6'sında BH eksikliği (%0,65) saptamış bunun dışında immün yetmezlikli hastalarda BH eksikliği prevalansının değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. PİY tanısı ile izlenen hastalarda saptanan BH eksikliği literatürde genelde vaka sunumu olarak bildirilmiş ve endokrin sorunun gelişme mekanizması ile ilgili olarak çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Devecchio ve ark. (52) CVID tanıli bir olguda saptanan antihipofizer otoantikörleri, BH eksikliği gelişmesinden sorumlu tutarken; Bernasconi ve ark. (53) SCID tanıli olguda gözlenen BH eksikliğini STAT5b gen mutasyonu ile ilişkilendirmiştir.

2.2.2. Puberte

PİY'li hastaların bağışıklık sistemindeki bozukluk; olgularda ağır ve kronik enfeksiyon tablolarının görülmesine neden olmaktadır (1,2-4). PİY'li olgularda tekrarlayan enfeksiyonların yanı sıra, otoimmün ve malignensi gelişimine yatkınlık söz konusudur (2,11,13,15,18) Çeşitli nedenlerle ortaya çıkan hematolojik, endokrin ve GİS ile ilişkili sorunlar immün yetmezlik tablosunu daha karışık hale getirmekte ve böylece immün yetmezlikli hastaların kronik tablosu daha da ağırlaşmaktadır (11-18). Kronik ciddi hastalığı olan olgularda genelde en sık karşılaşılan puberte bozukluğu hipogonadizme bağlı pubertal gecikmedir (26,29,32,54). Bu hastalarda kronik tedaviye bağlı yan etkiler, hastalığın gidişatında ortaya çıkan toksik maddeler, tekrarlayan enfeksiyonlar, malnütrisyon, ağrı, emosyonel sorun ve stres gibi faktörler pubertedeki gecikmeden sorumlu tutulmaktadır. Sayılan bu faktörler, hipotalamo-hipofizer eksenin işlevini bozarak hipogonadotropik hipogonadizme neden olmaktadır (26,32,54). Pubertenin başlaması ve ilerlemesindeki gecikme kronik sistemik hastalığı olan olgularda erişkin final boyda azalmaya yol açmakta; böylece puberte tardaya eşlik eden büyüme geriliği bu çocukların klinik tablosunu daha komplike hale getirmektedir (29,32,55).

Literatürü taradığımızda PİY olan çocuklarda pubertenin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık. Fakat PİY tanılı erişkin hastalarda vaka düzeyinde birkaç hipogonadizm olgusu bildirilmiştir. Shirohzu ve ark. (56) ICF sendromu tanısı ile izlenen 20 yaşında bir erkek hastada hipogonadizm bildirmiş ve bu sorunu hastada saptanan DNMT3 B mutasyonu ile ilişkilendirmiştir. Nozaki ve ark. (7) ise PİY tanılı olgularda endokrin hastalık prevalanslarını değerlendirmişler ve 993 hastanın 3'ünde hipogonadizm saptamışlardır. Hipogonadizm saptanan olguların IgG alt grup eksikliği, Hiper IgE sendromu ve kronik mukakutanöz kandidiazis tanısı ile izlendikleri belirtilmiştir. Literatürde ilk kez bu çalışmada hiper IgE sendromu ve konjenital agamaglobulinemili hastalarda hipogonadizmin saptandığı vurgulanmıştır. Fakat araştırmacılar hipogonadizmin, immün yetmezlik tanılı

hastalarda klinisyenleri çok da kaygılandıran bir endokrin hastalık olmadığı yorumu yapmışlardır (7).

Carlsson ve ark. (57) ise 2012 yılında yayınladıkları araştırmalarında ağır konjenital nötropenisi olan 3 hastanın 2'sinde primer ovaryan yetmezlik saptandığını bildirmişlerdir. Çalışmada benzer klinik bulguları olan, 2'si kız 1'i erkek 3 hastada da aynı HAX 1 gen mutasyonunu pozitif saptandığı belirtilmiştir. Aynı gen mutasyonunu taşımalarına rağmen hipergonadotropik hipogonadizmin sadece kız olgularda görüldüğü bildirilmiştir. HAX 1 proteininin apoptozisin regülasyonunda ve hücre göçünde rolü olduğu hem over hem de testiste çokça eksprese edildiği bilinmektedir (57,58). Fakat yapılan hayvan deneylerinde testislerde saptanan yüksek HAX1 mRNA düzeyinin, doku düzeyinde aynı oranda yüksek protein sentezi ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir (57-59). Araştırmacılar konjenital nötropenili erkek hastada gonadal yetmezlik saptanmamasını bu gözleme dayandırmıştır (57,59). HAX 1 proteininin over gelişimi fonksiyonu üzerinde önemli rolü olduğu, bu nedenle HAX 1 mutasyonunun görüldüğü konjenital nötropenili kızlarda primer gonadal yetmezliğe bağlı hipergonadotropik hipogonadizm gelişebileceği yorumu yapılmıştır (57).

2.2.3. Kalsiyum Metabolizması

Hipoparatiroidi primer immün yetmezliği olan hastalara sık eşlik eden bir kalsiyum metabolizması hastalığıdır. Nozaki ve ark. (7) immün yetmezliği olan olgularda endokrin sorunların prevalansını değerlendirdikleri bir araştırmada; PİY tanılı hastalarda en yaygın olarak izlenen endokrin hastalığın hipoparatiroidi olduğu bildirilmiştir.

İmmün yetmezliği olan hastalarda hipoparatiroidi farklı mekanizmalarla ortaya çıkabilmektedir. Hipoparatiroidi, DiGeorge sendromlu hastalarda embriyolojik gelişimde duraklamanın bir sonucu olarak karşımıza çıkarken; APECED'li olgularda otoimmüniteye bağlı olarak gelişmektedir (23,24) Hipoparatiroidinin, APECED'li hastalarda görülme sıklığı %77-89 olarak bildirilmiştir (36). Tobias ve ark. (81) DiGeorge sendromlu 67 hastadan 39'unda (%58,2) paratiroid bezi ile ilgili sorun saptarken; Nozaki ve ark. (7)

DiGeorge sendromlu 14 hastanın tümünde, APECED tanılı hastaların ise %25'inde hipoparatiroidi saptandığını belirtmiştir.

D vitamininin kemik doku dışında da birçok fonksiyonu olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bunlarda biri de doğal ve kazanılmış immün fonksiyonların düzenlenmesidir (60-62). Pnömonokok, meningokok ve A grubu streptokok gibi bakteriler D vitamininin yapımını uyardığı antimikrobisidal maddelere karşı oldukça duyarlıdır. D vitamini eksikliği durumunda bu üç ajana bağlı enfeksiyonlar sık görülmektedir (60,61). Alt solunum yolu enfeksiyonu sıklığının D vitamini eksikliği olan hastalarda 11 kat kadar arttığı ve profilaktik vitamin D tedavisi ile influenzaya bağlı olarak gelişen enfeksiyonların önüne geçilebildiği belirtilmektedir (60,62). Makrofajlarda üretilen aktif D vitamini; T lenfositlerden sitokinlerin ve B lenfositlerden immünglobinlerin salgılanmasını uyararak enfeksiyonun çevreye yayılımını engellemekte ve bölgeye lokalize kalmasını sağlamaktadır. Serum D vitamini düzeyi düşük olan hastalarda tüberkülozun daha ciddi seyrettiği yapılan araştırmalarla gösterilmiştir (60,61).

D vitamininin immün sistemle yakın ilişkisi yapılan birçok araştırma ile ortaya konmasına rağmen, literatürde PİY'li hastalarda vitamin D düzeyi ile ilişkili çok az sayıda çalışmaya rastlanmıştır (63,64) Erten ve ark. (63) FMF'li 99 erişkin hastanın D vitamini düzeyini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmış ve D vitamini eksikliğinin FMF'li olgularda daha fazla görüldüğünü bildirmiştir. Ardeniz ve ark. (64) CVID tanısı ile izlenen 3 yetişkin hastada D vitamini eksikliğine bağlı osteomalazi saptamış fakat hastaların sadece 1'inde osteomalazi ile ilişkili kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı gibi yakınmalar olduğunu belirtmiştir. CVID tanılı olguların D vitamini düzeyleri malabsorbsiyon bulguları olmaksızın düşük bulunabileceğine ve ısrarlı olarak yüksek saptanan alkalen fosfatazın (ALP) hastalığın tanısı için uyarıcı olabileceğine dikkat çekilmiştir. Literatürde PİY tanısı ile izlenen çocuklarda D vitamini düzeyini değerlendiren kapsamlı bir araştırmaya rastlanmamıştır.

2.2.4. Tiroid

PİY tanılı olgularda tiroid hastalıkları genelde otoimmüniteye bağlı nedenlerle gelişmektedir. İPEX sendromunda Tip1 DM en sık görülen

endokrin hastalık olmakla beraber otoimmüniteye yatkın olmaları nedeniyle bu hastalarda Hashimoto tiroiditi gelişme riski yüksektir (11,22,41,42). Gambineri ve ark. (42) 14 İPEX'li hastadan oluşan serilerinde 3 olguda (%21,4) Hashimoto tiroiditi saptamışlardır. APECED sendromlu olgularda ise otoimmün tiroidit görülme oranı %8-40 arasında bildirilmektedir (36-38). Otoimmün hastalıklara yatkınlığı ile bilinen CVID olgularında ise Hashimoto prevalansı yapılan iki farklı çalışmada sırasıyla %1,1 ve %2,6 olarak bildirilmiştir (7,18).

Farklı immün yetmezlik tablolarında da Hashimoto tiroiditi bildirilmiştir. Nozaki ve ark. (7) CD4 eksikliği ile izlenen olguda otoimmün tiroidit saptamıştır. Hastaya KİT uygulaması yapılmadığından; tiroiditin hastadaki otoimmün sürece bağlı olarak geliştiği yorumunda bulunulmuştur. Napgala ve ark. (65) ise ADA (Adenozin deaminaz) eksikliğine bağlı SCID tanısı ile izlenen olgularındaki oldukça düşük T hücre sayısı ve düşük IgG seviyelerine rağmen otoimmün tiroidit saptamışlardır. Düşük T lenfosit sayısına rağmen olguda otoimmün sürecin devam ettiğine dikkat çekmişlerdir.

Nadir olmakla beraber immün yetmezlikli olgularda santral ve konjenital primer hipotiroidi de bildirilmiştir. Nozaki ve ark. (7) X'e bağlı agamaglobulinemi, IgG alt grup eksikliği ve WHİM sendromlu 3 PİY'li hastanın yenidoğan taraması ile konjenital hipotiroidi tanısı aldığını ve 4 hastada ise santral hipotiroidi saptandığını bildirmiştir.

2.2.5. Karbonhidrat Metabolizması

PİY'li hastalarda genelde otoimmüniteye bağlı gelişen Tip 1 DM bildirilmiştir. Nozaki ve ark. (7) PİY'li 923 hastadan 8'inde (%0,86) diyabet saptamış ve bu hastaların %75'inde (n=6) Tip1 DM görüldüğünü belirtmiştir. APECED ve İPEX immün regülasyon bozukluğu ile giden ve otoimmün diyabete yatkınlık yaratan hastalıklardır. İPEX sendromlu olguların %70'inden fazlasına otoimmün diyabetin eşlik ettiği belirtilmektedir (7,22). Gambineri ve ark. (42) 14 İPEX'li hastadan 10'unda (%71,4)) diyabet saptamışlardır. Olguların 8'i (%57,1) diyabete bağlı sorunlar nedeniyle hastaneye başvurmuş, bunlardan 5 tanesi ketoasidoz tablosunda hastaneye yatırılmıştır. Nozaki ve ark. (7) İPEX sendromu tanısı ile izlenen hastalarda otoimmün diyabet

prevelansını %33,3 bulmuştur. APECED tanılı olgularda Tip 1 DM görülme sıklığı ise %4-18 olarak bildirilmektedir (23,34,36).

CVID ve Ig A eksikliği olan hastalarda da otoimmün diyabete yatkınlık söz konusudur (15,17,19). CVID tanılı hastalarda diyabet varlığına dikkat çeken yayınlar genelde olgu sunumu şeklinde paylaşılırken; otoimmün diyabet ve IgA eksikliği birlikteliği kapsamlı birçok araştırma ile ortaya konmuştur. Johnston ve ark. (66) literatürde ilk kez 31 yaşındaki bir kadında Tip 1 DM ve CVID birlikteliğinden söz etmiştir. Çocukluğundan beri sık enfeksiyon geçirme yakınması olan hastada, tip 1 diyabetin immün yetmezlik tablosunu maskeleydiği belirtilmiş ve olgunun bu nedenle PİY tanısı almasının geciktiği vurgulanmıştır. Filipoviç ve ark. (67) CVID'lı 39 yaşında bir hastayı literatürde paylaşmış ve hastadaki Tip1 DM varlığına dikkat çekmiştir.

Literatürde IgA eksikliği ve Tip 1 DM birlikteliğine dikkat çeken çok sayıda araştırma mevcuttur. Landgraf ve ark. (19) Brezilya'da Tip 1 DM'li 149 hastayı IgA düzeyi açısından değerlendirmiş ve 8 hastada (%5,3) IgA eksikliği saptamışlardır. Tip1 DM tanılı hastalarda IgA eksikliği görülme sıklığı genel popülasyonla karşılaştırıldığında 50 kat daha yüksek bulunmuştur. Liblau ve ark. (68) ise Fransa'da 261 Tip 1 DM'li olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında IgA eksikliği prevelansını normal popülasyona göre 5,3 kat fazla bulmuştur.

Takaya ve ark. (69) ise 2009 yılında yayınladıkları bir vaka sunumunda WHİM sendromu tanısı ile izlenen 5 yaş 7 aylık bir kız olguda Tip 1 DM ve geçici hipotiroidi varlığını bildirmiş ve bunun literatürde bir ilk olduğunu belirtmiştir. WHİM sendromlu olgularda otoimmün diyabet beklenen bir durum olmadığı ve hastada saptanan CXCR4 mutasyonunun Tip 1 DM gelişmesinden sorumlu tutulduğu bildirilmiştir. Nozaki ve ark. (7) ise otoimmün diyabet saptadıkları hastalarından birinin WHİM sendromu tanısı ile izlendiği ve CXCR4 mutasyonunun pozitif olduğu belirtilerek; Takaya ve ark.'nın çalışmasına atıfta bulunmuşlardır.

2.2.6. Hipofizer ve Adrenal Sistem

Hipofiz bezi, immün sistem hücrelerinin büyüme, diferansiye olma ve fonksiyonunun regülasyonunda kilit role sahiptir (9,10). Hipofiz hormonlarının,

immün sistem hücre aktivitelerinin düzenlendiği; inflamatuvar uyarılara lenfosit cevabı, sinyal iletimi, gen aktivasyonu, sitokin üretimi ve aktivitesi gibi tüm basamaklarda görevi olduğu gösterilmiştir (8-10).

Prolaktin ve BH, lenfosit büyüme ve farklılaşmasında etkilidir (8,10). Opioid peptidler, bazı steroidler ve katekolaminler sinyallerin lenfosit membran reseptöründen çekirdeğe taşınmasında görevlidir (9,10). Tiroid hormonları nükleer transkripsiyon faktörlerini reseptör düzeyinde kontrol etmektedir. ACTH, B hücrelerinin büyüme ve diferansiasyonunda önemli role sahiptir (8-10). B hücrelerinin immünglobulin salgılayan plazma hücrelerine dönüşmesini sağlar. Glukokortikoidler sitokin üretiminin önemli düzenleyicileridir. Alfa melanosit stimüle edici hormon ise güçlü bir sitokin antagonistidir (8).

Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar ve hayvan deneyleri ile immün sistem–nöroendokrin sistem arasındaki ilişki ortaya konmuştur (7-10,70,71). Hipofizektomi yapılan şıçanlarda ve transgenik cüce farelerde immün yetmezlik saptanırken prolaktinoması olan hastalarda in vitro nötrofil kemotaksisi ve spontan migrasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (70,71).

İzole ACTH eksikliği genelde yetişkin hastalarda orta çıkan bir endokrin sorun olup çocuklarda nadir olarak izlenir. Literatürde ilk olarak 1991 yılında Tovo ve ark. (72) CVID tanılı 14 yaşında bir olguda izole ACTH eksikliği geliştiğini bildirmiştir. Hastada gözlenen bu durumun koinsidental olmayabileceği vurgulanmış ve endokrin sorunun gelişimine dair iki mekanizmaya dikkat çekilmiştir. Hipofizer hastalığın ortaya çıkışında; CVID'a bağlı olarak gelişen otoimmün sürecin hipofizi etkilemesi veya nöroendokrin-immün sistem arasındaki yakın etkileşimin etkili olabileceği speküle edilmiştir. Nozaki ve ark.'da (7) CVID tanısı ile izlenen genç bir olguda izole ACTH eksikliği tanımlamışlar ve Tovo ve ark.'nın (72) belirttiği gibi yaygın değişken immün yetmezlikli hastaların izole ACTH eksikliği gelişimine yakın olabileceğini bildirmişlerdir. Her iki çalışmada bu yatkınlığa nöroendokrin–immün sistem arasındaki yakın etkileşim üzerinden vurgu yapılmıştır.

Endokrin ve immün sistem arasında moleküler düzeyde çok yakın ilişki olduğu yapılan çok sayıda araştırma ile ortaya konmasına rağmen PİY olan

hastalarda endokrin sorunların saptanmasına yönelik yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Nozaki ve ark'nın (7) 2012 yılında Japonya'da PİY olan çocuk ve erişkinlerde endokrin komplikasyonları değerlendirdikleri bir araştırmada; hastalardaki endokrin bozukluk prevalansı normal popülasyona göre oldukça yüksek saptanmış olup genç hasta popülasyonunda bu durumun daha belirgin olarak izlendiği bildirilmiştir. Ülkemizde bu konuda ne erişkin ne de çocuk hastalarda yapılmış geniş kapsamlı bir araştırmaya rastlanmamış olup; genel olarak literatür incelendiğinde de PİY'li olgularda saptanan endokrin sorunların vaka sunumu şeklinde bildirildiği görülmüştür. Bu çalışma ile primer immün yetmezliği olan çocuk hastalarda endokrin fonksiyonların değerlendirilerek, endokrin bozuklukların saptanması hedeflenmiştir. Bu çalışmanın amacı PİY nedeniyle takipte olan çocuk yaş grubundaki olguların (0-18 yaş) dermografik özellik, klinik bulgu, laboratuvar değerleri ve görüntüleme yöntemlerine dayalı verilerinin retrospektif olarak irdelenerek bu hastaların endokrinolojik açıdan değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 03 Aralık 2013 tarih ve 2013-20/11 numaralı olur kararı alınarak Helsinki Deklarasyonu Kurallarına uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için veriler; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları İmmunoloji Polikliniği'nde Haziran 2009-Kasım 2013 tarihleri arasında PİY tanısı ile takip edilen 97 çocuk hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenerek elde edilmiştir. Kemik iliği nakli olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, PİY tanıları, takip ve/veya tedavi gerektiren endokrinolojik hastalıkları kaydedildi. Hastaların antropometrik ölçümleri incelenerek vücut kitle indeksleri (VKİ), boy ve ağırlık standart sapma skorları (SDS veya z skoru) hesaplandı (73). Boy ve vücut ağırlık SDS değerlerine göre hastaların gruplandırılması SDS değeri >-2 olanlar, SDS değeri ≥-2 olanlar şeklinde yapıldı. Boy ve ağırlık <-2 SDS olması büyüme geriliği olarak kabul edildi (55).

Fizik muayene bulguları, puberte evreleri, biyokimyasal ölçümleri, hormon düzeyleri ve endokrinolojik değerlendirme için yapılmış olan görüntüleme yöntemlerine (el bilek grafisi, ultrasonografi) ait bulgular incelendi.

Hastaların adrenal fonksiyonlar değerlendirilirken adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, tiroid fonksiyonları açısından tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest T4 (sT4), serbest T3 (sT3), anti tiroid peroksidaz (Anti TPO), anti tiroglobulin (Anti TG), kemik metabolizması için kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfat (ALP), parathormon (PTH) ve 25 hidroksi vitamin D (25 OH D) değerleri dikkate alındı. Karbonhidrat metabolizması açısından ise venöz kan şekeri ve glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyleri irdelendi.

Olgularda otimmün tiroid hastalığı, otoantikör pozitifliği açısından Anti TPO ve Anti TG düzeylerine bakıldı. Kabul edilen üst sınır olan 10 IU/ml'nin üstündeki hastalarda otoantikörler pozitif kabul edildi (74).

Hastalar D vitamini açısından değerlendirilirken 25 OH D düzeyine göre 3 grupta incelendi. 25 OHD düzeyi ≤ 15 ise eksiklik; 15-20 ng/mL ise yetersizlik, >20 ng/mL olması ise normal olarak kabul edildi (75).

Hastalarda diyabet varlığı araştırılırken HbA1c değerinin >6 saptanması diyabet açısından anlamlı kabul edildi.

İstatistiksel analizler SPSS 20 programında yapılmış olup anlamlılık düzeyi olarak $\alpha=0,05$ ($p<0,05$) alınmıştır. Çalışmada normal dağılıma sahip sürekli değişkenler için betimleyici istatistik olarak ortalama \pm standart sapma verilirken, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için medyan (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda verilerin normal dağılmaması durumunda "Mann-Whitney U" testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları Fisher'in genelleştirilmiş "kesin ki-kare" testi ve "pearson ki-kare testi"; oranların karşılaştırılması ise "z testi" kullanılarak yapılmıştır. PTH'nın düşük ve yüksek olanlarını ayırmak için D vitamininin uygun cut-off değerinin belirlenmesinde ROC analizi kullanılmıştır.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı tarafından Haziran 2009–Kasım 2013 tarihleri arasındaki dönemde PİY tanısı ile takip ve tedavi edilen toplam 97 hastanın dosya bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların 62'si (%63,9) erkek, 35'i (%36,1) kız idi. Erkek/kız oranı 1,77 idi. Olguların yaş ortalaması 11,1 (0,1-17,9) saptandı.

Tablo-3'de olgularımızın antropometrik değerleri verilmektedir. Buna göre PİY tanılı çocukların boy SDS değeri ortalaması -0,87, ağırlık SDS değeri ortalaması -0,81 olup; VKİ SDS değeri ortalaması ise -0,5 saptanmıştır. Tablo-4'de ise PİY tanılı olgularımızın antropometrik özelliklerine göre sayısal dağılımı verilmiştir. Boy SDS değeri -2 altında olan hastaların oranı %18,6, vücut ağırlığı SDS değeri -2 altında olan hastaların oranı ise %17,7 bulunmuştur.

Tablo-3: PİY Tanılı Hastaların Antropometrik Değerleri

Antropometrik Değer	Medyan	(Minimum/Maksimum)
Boy (cm)	134,2	(49/182,7)
Boy SDS	-0,87	(-6,5/2,7)
Ağırlık (kg)	35,3	(3,4/97,5)
Ağırlık SDS	-0,81	(-5,4/2,4)
VKİ (kg/m ²)	16,6	(12,2/36,1)
VKİ SDS	-0,5	(-4,5/2,7)

VKİ= vücut Kitle indeksi, SDS=standart deviasyon skoru

Tablo-4: PİY'li hastaların antropometrik özelliklerine göre sayısal dağılımı

Özellik		Sayı (n)	Yüzde (%)
Boy SDS	≥-2	79	82,4
	<-2	18	18,6
Ağırlık SDS	≥-2	80	83,3
	<-2	17	17,7
VKİ SDS	≥-2	86	89,6
	<-2	11	11,4

SDS=standart deviasyon skoru

PİY tanılı çocukların 48'i (%49,5) antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler grubunda idi. Otoinflamatuvar hastalıklar grubunda 15 (%15,4), iyi tanımlanmış immün yetmezlik grubunda 13 (%13,4), fagosit disfonksiyonu olan grupta 12 (%12,3), kombine T ve B hücre yetmezliği olan hasta grubunda ise 3 (%3,1) olgu vardı. Hastaların PİY tanısı ve cinsiyete göre dağılımı Tablo-5'de verilmiştir.

Hastaların dosyaları biyokimyasal, hormonal değerler ve takip gerektiren endokrin hastalıkların varlığı açısından incelendiğinde; PİY'li çocuklarda başlıca büyüme, kalsiyum metabolizması, puberte ve karbonhidrat metabolizması ile ilişkili endokrin sorunlar olduğu görüldü. Olgularda BH eksikliği, hiperprolaktinemi, izole ACTH eksikliği, Addison gibi adrenal sistem ve hipofizi ilgilendiren bir hastalık saptanmadı. Tablo-6'da olguların biyokimyasal ve hormonal değerleri verilmiştir.

Tablo-5: Hastaların PİY tanısına ve cinsiyete göre dağılımı

PİY Alt Grup	n	Kız	Erkek	%
1.Antikor eksiklikleri	47	18(%18,)	29(%29,9)	48,4
IgG alt grup eksikleri	19	7	12	19,6
CVID	15	7	8	15,46
IgA eksikliği	4	3	1	4,1
X'e bağlı agamaglobulinemi	3	0	3	3,09
Hiper IgM	3	0	3	3,09
IgM eksikliği	2	0	2	2,06
BLNK eksikliği	1	1	0	1,03
2.Kombine T ve B hücre yetmezlikleri	3	1(%1,03)	2(%2,06)	3,09
CD8 eksikliği	2	1	1	2,06
MHC 2 eksikliği	1	0	1	1,03
3.Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik	14	3(%3,09)	11(%11,3)5	14,4
DiGeorge sendromu	5	0	2	5,15
Ataksi telenjektazi	4	2	3	4,12
Hiper Ig E	4	1	1	3,09
Wiscott- Aldrich sendromu	1	0		1,03
4.Fagosit sayı ve fonksiyon bozuklukları	12	5(%5,15)	7(%7,21)	12,37
Konjenital nötropeni	6	5	1	6,18
Kronik granulatöz hastalık	5	0	5	5,15
Lökosit adezyon defekti	1	0	1	1,03
5.Doğal immün sistemde eksiklikle seyreden hastalıklar	4	1(%1,03)	3(%3,06)	4,12
Anhidrotik ektodermal displazi	4	1	3	4,12
6.İmmün regülasyonda bozukluk	2	1(%1,03)	1(%1,03)	2,06
Chediak-Higashi sendromu	2	1	1	2,06
7.Otoinflamatuvar hastalıklar	15	6(%6,18)	9 (%9,27)	15,46
FMF	15	6	9	15,46
Toplam	97	35	62	100

CVID: Common variable immune deficiency, FMF: Familial Mediterranean Fever, BLNK: B linker protein, MHC: Major histokompability kompleks

Tablo-6: Biyokimyasal ve hormonal değerler

Endokrin Sistem	Laboratuvar	Ortalama \pm SS	Medyan (Minimum-Maksimum)
Kalsiyum metabolizması	Kalsiyum	9,35 \pm 0,48	
	Fosfor	4,55 \pm 0,70	
	Alkalem fosfataz	168 \pm 67	
	Parathormon*		34,5 (4-292)
	D Vitamini*		22,75 (5,8 - 47,8)
Tiroid	Serbest T4	1,14 \pm 0,16	
	TSH*		1,9 (0,62-14,4)
	Anti TPO*		0,8 (0,1-701)
	Anti TG*		1,5 (0,2-75)
Hipofiz ve Adrenal	Prolaktin	11 \pm 5,4	
	ACTH	8,1 \pm 3,3	
	Kortizol	22,5 \pm 14,9	

SS= Standart sapma, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, TPO: Tiroid peroksidaz, TG:Tiroglobulin
* normal dağılımı olmayanlar için medyan (minimum-maksimum) verilmiştir.

PİY'li hastalarda endokrin sistemle ilişkili olarak saptanan sorunlar Tablo-7'de ayrıntılı olarak sunulmuştur. Buna göre; primer immün yetmezliği olan çocuklarda en fazla kalsiyum metabolizması ile ilişkili endokrin hastalıklara (n=43, %44,3) rastlandı. Hipoparatiroidisi olan 3 hasta vardı, 40 hastada ise D vitamini düzeyi düşük bulundu. PİY'li olgularda saptanan diğer endokrin problemler görülme sıklığına göre sırasıyla boy kısalığı (n=17, %17,5), hipogonadizm (n=6, %6,2), otoimmün tiroidit (n=6,%6,2), iyot eksikliği (n=2, %2,1), geçici hipotiroidi (n=1,%1) ve diyabet (n=1,%1) idi.

Tablo-7. Primer immün yetmezliği olan hastalarda endokrin sistemle ilişkili sorunlar

Primer İmmün yetmezlik kategori	Büyüme	Kalsiyum Metabolizması Sorunları		Tiroid Hastalıkları		Puberte Sorunları		Karbonhidrat Metabolizması		
	Boy Kısalığı	Hipo paratiroidi	Düşük D Vitamini Düzeyi		Tiroid Hastalıkları		Hipogonadizm		Diyabet	
			Eksiklik	Yetersizlik	Otoimmün Tiroidit	Otoimmün Değil	Hipergonadotropik	Hipogonadotropik	Otoimmün	Diğer
1.Otoantikör Eksiklikleri	5		11	12	4	1*		1	1	
Ig G alt grup eksiklikleri	2		6	3	1				1	
CVID	3		4	4	2			1		
IgA eksikliği				2	1					
X'e bağlı agamaglobulinemi				2						
HiperIgM										
IgM eksikliği				1		1*				
BLNK eksikliği			1							
2.Kombine T ve B Hücre Yetersiz										
CD 8 eksikliği										
MHC 2 eksikliği										

CVID: Common variable immune deficiency, BLNK: B linker protein

Tablo-7. (devamı)

3.İyi Tanımlanmış İYS	4	3	1	4	1			1		
Digeorge sendromu	1	3		1						
Ataksi telenjektazi	3		1	2	1			1		
Hiper IgE sendromu				1						
Wiscott Aldrich Sendromu										
4.Fagosit Sayı ve Fonksiyon Bozuk	4		2			1**	3			
Konjenital nütropeni	1		2				3			
Kr. granulatöz hastalık	3					1**				
LAD										
5.Doğal İmmün Sistem Defektleri	1				1					
Ektodermal displazi	1				1					
6.İmmün Disgölasyon Hastalıkları			1							
Chediak Higashi sendromu			1							
7.Otoinflamatuvar Bozukluklar	3		3	6		1**		1		1
FMF	3		3	6		1**		1		1
Toplam	17	3	18	22	6	3	3	3	1	1
	17	3	40		9		6		2	

İYS= İmmün Yetmezlik Sendromu, LAD= Lökosit Adezyon Defekti, FMF=Familyal Mediterranean Fever (Ailesel Akdeniz Ateşi), *Geçici Hipotiroidi, **İyot Eksikliği

Kalsiyum Metabolizması İle ilişkili Hastalıkları Olan PİY'li Olguların Bulguları

PİY olan çocuklarda kalsiyum metabolizması ile ilgili olarak saptanan hastalıklar hipoparatiroidi, D vitamini eksiklikliği ve yetersizliği idi. İmmün yetmezliği olan 3 çocukta hipoparatiroidi saptandı. Hipoparatiroidi saptanan olguların hepsi DiGeorge sendromu tanısı ile takip edilmekteydi.

Hastaların 91 tanesi (%93,8) D vitamini düzeyi açısından değerlendirilmiştir. D vitamini düzeyi ile ilgili olarak; olguların %19,8'inde (n=18) eksiklik, %24,2'sinde (n=22) yetersizlik, %56'sında (n=51) D vitamini yeterli düzeyde bulundu.

İmmün yetmezliği olan hastaların tanılarına göre D vitamini ile ilgili durumları Tablo-8'de verilmiştir.

Çalışma grubumuzda D vitamininin eksik, yetersiz ve yeterli olma durumu bakımından sadece cinsiyet, PTH ve 25(OH)D parametrelerinde farklılık saptanmıştır. Cinsiyet açısından kızlarda D vitamini eksiklik ve yetersizliği bulunma oranı erkeklere göre anlamlı yüksek saptandı. D vitamini düzeyi eksik saptanan hastaların %66,6'sı, yetersiz saptananların ise %64,7'si kız idi. D vitamin düzeyi yeterli bulunanların ise %82,5'i erkek idi.

D vitamini düzeyi eksik saptanan hastalarda PTH ortalama değeri 60,6 pg/mL (6,2-165,9), yetersiz saptananlarda 40,8 pg/mL (20,9-292), yeterli olan olgularda ise 31,6 pg/mL (8,3-133,6) bulundu.

D vitamini ortalama değeri, eksiklik bulunan olgularda $11,1 \pm 2,35$; yetersiz saptanan olgularda $17,5 \pm 1,37$; yeterli olanlarda ise $29,7 \pm 7,4$ idi.

Tablo-9'da D vitamini durumuna göre hastaların antropometrik özellikleri ve laboratuvar bulguları verilmiştir.

Tablo-8: Hastaların D vitamini durumuna göre tanısal dağılımı

PİY Tanısı	D Vitamini Durumu		
	Eksik 25(OH)D≤15	Yetersiz 15<25(OH)D≤ 20	Yeterli 25(OH)D>20
1.Antikor eksiklikleri			
IgG alt grup eksikleri	6	3	10
CVID	4	4	7
IgA eksikliği		2	1
X'e bağlı agamaglobulinemi		2	1
Hiper IgM			3
IgM eksikliği		1	1
BLNK eksikliği	1		
2.Kombine T ve B hücre yetmezlikleri			
CD8 eksikliği			1
MHC 2 eksikliği			1
3.Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlikler			
DiGeorge sendromu	1	1	1
Ataksi telenjektazi		2	1
Hiper Ig E		1	3
Wiscott- Aldrich sendromu			1
4.Fagosit sayı ve fonksiyon boz			
Konjenital nötropeni	2		4
Kronik Granulamatöz Hastalık			5
Lökosit Adezyon defekti			1
5.Doğal immün sistemde eksiklikle seyreden hastalıklar			
Anhidrotik ektodermal displazi			3
6.İmmün regülasyonda bozukluk			
Chediak-Higashi Sendromu	1		1
7.Otoinflamatuvar hastalıklar			
FMF	3	6	6
Toplam	18	22	51

CVID: Common variable immune deficiency, FMF: Familyal Mediterranean Fever

Tablo-9: D Vitamini durumu ile ilgili olarak hastaların antropometrik özellikleri ve laboratuvar bulguları

Değişkenler	D Vitamini Durumu			P değeri
	Eksik	Yetersiz	Yeterli	
Yaş*(yıl)	11,5 (3,2-17,9)	10,6 (1,3-17,5)	11,2 (1,9-17,8)	0,640
Cinsiyet				
Kız (n-%)	12 (%66,6)	11 (%64,7)	10 (%17,5)	< 0,001
Erkek(n-%)	6 (%33,3)	6 (%35,3)	47 (%82,5)	
Vücut kitle indeksi	18,9±4,6	18,8±5,7	17,2±3,6	0,243
Kalsiyum (mg/dl)	9,2 ±0,58	9,2±0,38	9,4±0,46	0,252
Fosfor (mg/dl)	4,4±1,02	4,49±0,52	4,65±0,62	0,557
Alkalen fosfataz (IU/L)	170,6±93,7	178,1±74,6	158±57,7	0,663
Parathormon* (pg/mL)	72,2±53,5 60,6 (6,2-165,9)	*40,8 (20,9-292)	38,4±24,6 31,6 (8,3-133,6)	0,022
D vitamini (ng/ml)	11,1±2,35	17,5 ±1,7	29,7 ± 7,4	

*Normal dağılım olmadığından sadece medyan (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir.

Yukarıdaki tabloda istatistiksel olarak farklılık saptanan cinsiyet ve PTH parametrelerinin ayrıntılı değerlendirmesi Tablo-10'da belirtilmiştir. Buna göre cinsiyet ve PTH'nın eksiklik, yetersizlik ve yeterlilikleri arasından, eksiklik-yeterlilik ve yetersizlik-yeterlilik arasında anlamlı fark vardı (p<0.05).

Tablo-10: İki grup arasında anlamlı fark bulunan değişkenlerin ikili karşılaştırılması

Değişken	Eksiklik- Yetersizlik P değeri	Eksiklik- Yeterlilik P değeri	Yeterlilik- Yetersizlik P değeri
Cinsiyet	0,404	<0,001	0,002
Parathormon	0,413	0,022	0,049

İmmün yetmezlikli olgular, D vitamini durumları açısından genel çocuk popülasyonu ile karşılaştırıldı (76). Her iki grup arasında D vitamini düzeyinin eksik, yetersiz ve yeterli bulunma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). D vitamini düzeyi açısından çalışma grubunun genel popülasyonu ile karşılaştırılması Tablo-11’de verilmiştir.

Tablo-11: D vitamini düzeyi açısından çalışma grubunun genel popülasyonu ile karşılaştırılması

D Vitamini Durumu	Genel Popülasyon N - %	Bizim Çalışmamız N - %	P değeri
Eksik 25(OH)D \leq 15	110-%25	18-%19,6	0,456
Yetersiz 15<25(OH)D \leq 20	66-%15	17-%18,5	
Yeterli 25(OH)D>20	264-%60	57-%62	

25(OH)D: 25 hidroksi vitamin D

Olgularımızda PTH düzeyini yükselten D vitamini düzeyini araştırmak için ROC analizi kullanıldı. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,744 ($p=0,004$) için uygun cutt off değeri 16,9ng/ml saptandı. Buna karşılık gelen duyarlılık=0,847, tanımlayıcılık=0,60 idi.

Tiroid Hastalığı Olan PİY'li Olguların Bulguları

Olguların tiroid hastalığı açısından değerlendirilme oranı %96,9 (n=94) idi. İmmün yetmezlik tanılı çocukların %27,7'sinde (n=25) tiroid hastalığı ile ilgili bulgular saptandı. Yirmi beş hastanın 22'sinde (%88) otoimmünite ile ilişkili hastalık bulgusu vardı. Üç hasta ise iyot eksikliği (n=2) ve geçici hipotiroidi (n=1) gibi tanılarla takip edilmekte idi.

Olguların %23,4'ünde (n=22) tiroid otoantikörleri (Anti TPO ve/veya Anti TG) pozitif saptandı. Anti TPO antikoru pozitif olan 22 (%23,4), anti TG pozitifliği saptanan 5 (%5,3) hasta vardı. Tiroid otoantikör pozitifliği olan 22 olgudan 17'si (% 77,2) antikör eksikliği olan immün yetmezlik tanı grubunda yer almaktaydı. CVID tanılı hastaların %60'ında (n=9) tiroid otoantikörleri pozitif saptandı.

Otoimmün tiroiditi tanısı ile takip edilen 7 hastadan 5'inde (% 71,4) antikör eksikliği ile ilişkili immün yetmezlik (CVID n=3, IgG alt grup eksikliği n=1, n=1 IgA eksikliği) tablosu mevcuttu. CVID tanılı olgularda Hashimoto tiroiditinin görülme oranı ise %20 bulundu. Tiroid hastalığı bulguları olan immün yetmezlikli çocukların tanı gruplarına göre dağılımı Tablo-12'de verilmiştir.

Otoimmün tiroid hastalık görülme sıklığı açısından çalışma grubu genel çocuk popülasyonu ile karşılaştırıldı (77,78). Tiroid otoantikörlerinin pozitif saptanma oranı ve otoimmün tiroidit görülme sıklığı açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Otoimmün tiroid hastalığı açısından çalışma grubunun genel popülasyon ile karşılaştırılması Tablo-13 de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tabo-12: Tiroid hastalığı bulguları olan immün yetmezlikli çocukların tanı gruplarına göre dağılımı

Piy Tanı Grubu	Primer İmmün Yetmezlik Tanısı	Toplam Hasta Sayısı	Otoimmün Tiroid Hastalığı					Eşlik Eden Diğer Tiroid Hast.
			Tiroid Otoantikor Pozitif Olgular				Eşlik Eden Diğer Tiroid Hast.	
			Anti TPO Pozitif (n)	Anti TG Pozitif (n)	Anti TPO ve/veya Anti TG Pozitif (n)	Otoimmün (Hashimoto) Tiroidit (n)		
Antikor Eksiklikleri	IgG alt grup eksikliği	19	2	1	2	1		
	CVID	15	9	1	9	2		
	IgA eksikliği	4	1	1	2	1		
	X'e bağlı agamaglob.	3	1	φ	1	φ		
	Hiper IgM	3	2		2	φ		
	Ig M eksikliği	φ	φ		φ	φ	Geçici hipotiroidi	
	BLNK	1	1		1	φ		
Kombine T ve B Eksiklikleri	MHC 2 eksikliği	1	φ		1	φ		
İyi Tanım. İmmün Yetmezlik	Ataksi telenjiektazi	2	1		2	1		
	Hiper Ig E	1	1		1	φ		
Fagosit Sayı ve Fonksiyon Bozukluğu	Kronik gra. hastalık	φ	φ	φ	φ	φ	İyot eksikliği	
Doğal İmmün Sistem Eksiklikleri	Ektodermal displazi	4	2	φ	2	1		
Otoinf. Bozukluk	FMF	φ	φ	φ	φ	φ	İyot eksikliği	

CVID: Common variable immune deficiency, FMF: Familial Mediterranean Fever

Tablo-13: Otoimmün tiroid hastalığı açısından çalışma grubunun genel çocuk popülasyonu ile karşılaştırılması

Tiroid Fonksiyonları	Genel Populasyon N - %	Bizim Çalışmamız N - %	p değeri
Anti TPO pozitifliği	43 -%4,3	22-%23,4	p>0,05
Anti TG pozitifliği	175 -%17,6	5 -%5,5	p>0,05
Otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi)	36 -%3,6	7-%7,3	p>0,05

TPO:Tiroid peroksidaz, TG:Tiroglobulin

Puberte Bozuklukları Olan PİY Hastalarının Bulguları

PİY'li olguların 6'sında (%6,2) puberte ile ilgili sorunlar mevcuttu. Diğer hastaların pubertal bulguları takvim yaşları ile uyumlu bulundu. Puberte ile ilgili sorunları olan PİY tanılı hastaların özellikleri Tablo-10' da ayrıntılı olarak verilmiştir.

Hastaların %50'sinde (n=3) hipergonadotropik hipogonadizm mevcuttu. Hipergonadotropik hipogonadizm saptanan olguların tümünün (n=3, %100) konjenital nötropeni tanısı ile izleniyor olması dikkat çekti. Pubertal gelişimini tamamlanmış (telarş 5) olan iki olgunun ortak olan başvuru yakınması sekonder amenore idi. Pubertede duraklama yakınması olan üçüncü olgunun puberte bulguları ise 8 yaşında iken başlamıştı ve hasta başvuru sırasında 11 yaşını doldurmuş olmasına rağmen aynı evrede kalmıştı. Hipergonadotropik hipogonadizmi olan olguların özellikleri Tablo-14'de daha detaylı olarak verilmiştir. Hipogonadotropik hipogonadizm tanısı ile izlenen hastalar ise FMF, CVID ve ataksi telenjektazi gibi farklı PİY tanılarına sahipti. Ortak başvuru yakınması primer amenore olan bu olguların hiçbirinde meme tomurcuklanması yoktu (telarş evre 1) ve gonadotropinleri (FSH-LH) prepubertal düzeyde bulundu.

Tablo-14: Puberte bozukluğu olan PİY'li hastaların özellikleri

Hasta/ Cins	Yakınma	PİY Tanısı	Eşlik Eden Hastalık	Puberte Bozukluğu	
				Hipergonadotropik Hipogonadizm	Hipogonadotropik Hipogonadizm
1/kız	Sekonder amenore	Konjenital nötropeni	ϕ	(+)	ϕ
2/kız	Sekonder amenore	Konjenital nötropeni	ϕ	(+)	ϕ
3/kız	Pubertal gelişimde duraklama	Konjenital nötropeni	ϕ	(+)	ϕ
4/kız	Primer amenore	FMF	Malnutrisyon İnflamatuvar barsak hastalığı	ϕ	Tanıda Takvim yaşı:17 Boy SDS:-4,2 VA SDS:-5,4 Puberte: Telarş Evre 1 Gonadotropinler prepubertal FSH:1,8 LH:0,08 (mIU/ml) Östradiol:14 (pg/ml)
5/kız	Primer amenore	Ataksi telenjektazi	Malnütrisyon	ϕ	Tanıda Takvim yaşı:13 Boy SDS:-4,2 VA SDS:-2 Puberte: Telarş Evre1 Gonadotropinler prepubertal FSH:0,62 LH:0,04 (mIU/ml)
6/kız	Primer amenore	CVID	Malnütrisyon Rikets	ϕ	Tanıda Takvim yaşı17 Boy SDS:-5,4 VA SDS:-4,96 Puberte: Telarş Evre1 FSH:4,1 LH:0,18 (mIU/ml) Östradiol:14 (pg/ml)

SDS: Standart deviasyon sapma skoru, CVID: Common variable immune deficiency, FMF: Familial Mediterranean Fever, VA: Vücut ağırlığı

Tablo-15’de hipergonadotropik hipogonadizm tanılı hastaları özellikleri görülmektedir. Buna göre hipergonadotropik hipogonadizm tanılı tüm hastalar kız cinsiyete sahipti ve konjenital nötropeni nedeni ile takip ediliyordu. Tüm olgularda FSH ve LH değerleri yüksek, östradiol düzeyleri ise prepubertal düzeyde bulundu. HAX-1 mutasyonu olan bir olgu vardı, diğer iki hastanın mutasyonları henüz belli değildi.

Tablo-15: Hipergonadotropik hipogonadizmi olan hastaların özellikleri

Hasta	Piy Tanısı	Cinsiyet	HAX Mutasyonu	Gonadal Yetmezlik Tanısı Sırasında			
				Puberte Evresi	SH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Östradiol/ Testosteron (pg/ml)
1	Konjenital nötropeni	Kız	Henüz belirli değil	Telaş Evre 5	58	22,3	<10
2	Konjenital nötropeni	Kız	Henüz belirli değil	Telaş Evre 5	62	26,3	<10
3	Konjenital nötropeni	Kız	W44X pozitif	Telaş Evre 2	53,6	21	<10

TARTIŞMA VE SONUÇ

Endokrin ve immün sistem arasında moleküler düzeyde çok yakın ilişki olduğu yapılan çok sayıda araştırma ile ortaya konmasına rağmen PİY olan hastalarda endokrin sorunların saptanmasına yönelik yapılan çalışma sayısının oldukça az olduğu dikkat çekmiştir. Japonya’da PİY olan çocuk ve erişkinlerde endokrin komplikasyonları değerlendirdikleri bir araştırmada; hastalardaki endokrin bozukluk prevalansı normal popülasyona göre oldukça yüksek saptanmış olup genç hasta popülasyonunda bu durumun daha belirgin olarak izlendiği bildirilmiştir (7). Ülkemizde bu konuda ne erişkin ne de çocuk hastalarda yapılmış geniş kapsamlı bir araştırmaya rastlanmamış olup; genel olarak literatür incelendiğinde de PİY’li olgularda saptanan endokrin sorunların vaka sunumu şeklinde bildirildiği görülmüştür. PİY tanılı çocuk hastalarda endokrin fonksiyonların değerlendirilerek, endokrin bozuklukların saptanmasının hedeflendiği çalışmamızda hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendiğinde; PİY’li çocukların başlıca büyüme, kalsiyum metabolizması, puberte ve karbonhidrat metabolizmasını ilgilendiren endokrin sorunlarının olduğu görüldü. Literatürle uyumlu olarak olgularımızda hipoparatiroidi, düşük D vitamini düzeyi, hipogonadizm, otoimmün tiroidit, geçici hipotiroidi ve diyabet saptadık. Olgularımızda hipofiz ve adrenalini ilgilendiren izole ACTH eksikliği, Addison hastalığı ve BH eksikliği gibi hastalıklara ise rastlamadık.

PİY’li olgularda büyüme geriliği

PİY olan hastalarda büyüme geriliği farklı nedenlere bağlı ortaya çıkabilmektedir. Tekrarlayan enfeksiyonlar ve malabsorbsiyona bağlı nutrisyonel eksiklik, kronik inflamasyon, enerji eksikliğine bağlı puberte gecikmesi etiyolojide en çok rol oynayan faktörlerdir (2,3,27-32). Bunun dışında sendromik immün yetmezlikli olgularda da büyüme geriliği görülebilir. Wolf-Hirschorn sendromu, Schimke İmmunosez displazisi, Bloom sendromu, Nijmegen Brekage sendromu gibi hastalıklarda boy kısalığı immün yetmezliğin bir komplikasyonu olarak değil de; mevcut sendromun

spesifik bir bulgusu olarak ortaya çıkar (49-51). Çalışmamızda boy kısalığı ile seyreden sendromik immün yetmezlikli hastamız yoktu.

PİY tanılı hastalarda BH eksikliğine bağlı boy kısalığı da bildirilmektedir (7,52,53). Nozaki ve ark. (7) PİY tanısı ile izlenen 923 hastanın 6'sında BH eksikliği (%0,65) saptamış bunun dışında immün yetmezlikli hastalarda BH eksikliği prevelansının değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. PİY tanısı ile izlenen hastalarda saptanan BH eksikliği literatürde genelde vaka sunumu olarak bildirilmiştir. Sınırlı sayıdaki yayında endokrin sorunun gelişme mekanizması ile ilgili olarak çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Delvecchio ve ark. (52) CVID tanılı bir olguda saptanan antihipofiz otoantikörlerini, BH eksikliği gelişmesinden sorumlu tutarken Bernasconi ve ark. (53), SCID tanılı olguda gözlenen BH eksikliğini STAT5b gen mutasyonu ile ilişkilendirmiştir. Çalışmamızda BH eksikliğine bağlı boy kısalığı olan hastamız yoktu.

Büyüme geriliği primer immün yetmezliğin ana bulgularından biridir. Tekrarlayan enfeksiyonu olan çocuklarda kilo alımının olmaması ve büyüme geriliğinin görülmesi PİY'den şüphelenilmesi gereken çok önemli iki durumdur (2,3,28,79). Büyüme geriliği görülme sıklığı açısından PİY'li hastalar değerlendirilmiş ve çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı oranlar bildirilmiştir. Mısır' da yapılan çalışmada PİY tanılı hastaların %45'inde, Çin'de %31,8'inde ve Tayland'da %23,8'inde büyüme geriliği saptanmıştır (44-46). Ülkemizde yapılan değerlendirmelerde Yorulmaz ve ark. (47) immün yetmezlikli 1054 hastada büyüme geriliği görülme oranını %10,4 olarak bildirirken; Ergüven ve ark. (48) PİY tanılı olguların %29,4'ünde büyüme geriliği saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise PİY tanılı hastaların boy SDS değeri ortalaması -0,87, ağırlık SDS değeri ortalaması -0,81 olup; boy SDS değeri -2 altında olan hastaların oranı %18,6, vücut ağırlığı SDS değeri -2 altında olan hastaların oranı ise %17,7 bulunmuştur.

Literatür ile birlikte değerlendirildiğinde PİY tanılı olgularda büyüme geriliğinin yaygın olduğu ve hastaların büyüme açısından takibinin önemli olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.

PİY'li olgularda pubertal sorunlar

Literatürde primer immün yetmezliği olan çocuklarda tekrarlayan enfeksiyon, eşlik eden hastalıklar, kronik tedaviye bağlı yan etkiler, malnütrisyon, emosyonel sorunlar ve stres gibi faktörlere bağlı olarak hipogonadotropik hipogonadizm görülebileceği ile ilgili genel bilgiler yer almaktadır (26,29,32,54). Fakat bu konuda PİY tanılı çocuklarda yapılmış detaylı bir çalışma bulunmamaktadır. Shirohzu ve Nozaki'nin (7,56) yaptığı sınırlı sayıda yayında PİY tanılı yetişkin hastalarda hipogonadizm gelişebileceği bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalarda erişkin hastalarda hipogonadizmin; primer gonadal yetersizlikten mi yoksa hipotalamo-hipofizer eksen bozukluğundan mı kaynaklandığına dair bilgi verilmemiştir. Bizim çalışmamızda hipofizer aksın bozulduğu hipogonadotropik hipogonadizimli 3 olgu (%3,1) saptanmıştır. Bu hastaların ortak yakınması primer amenore idi ve hepsi farklı immün yetmezlik tanıları ile takip ediliyordu. Primer immün yetmezliğe bağlı tekrarlayan enfeksiyon tablosunun yanısıra; inflamatuvar barsak hastalığı ve rikets gibi diğer sistemleri de etkileyen hastalık tabloları vardı. Olguların boy ve ağırlık SDS değerleri belirgin düşüktü. Başvuru anındaki pubertal değerlendirmelerinde; meme tomurcuklanmaları yoktu (telarş evre 1) ve gonadotropinleri (FSH-LH) prepubertal düzeyde bulundu. Kronik ciddi hastalığı olan olgularda genelde en sık karşılaşılan puberte bozukluğu hipogonadizme bağlı pubertal gecikmedir (26,32,54) Pubertal gecikmeden malnütrisyon, sık geçirilen enfeksiyon, kronik tedavilere bağlı yan etkiler, emosyonel sorunlar, stres gibi faktörlerin hipotalamo-hipofizer eksenin işlevini bozması sorumlu tutulmaktadır. Olgularımızda da tekrarlayan enfeksiyon, malnütrisyon, kronik tedavi süreci, eşlik eden hastalıklar gibi hipotalamo-hipofizer eksende işlev bozukluğuna neden olabilecek birçok sorun vardı. Biz de hastalarımızdaki mevcut sorunların hipogonadotropik hipogonadizme neden olduğu düşündük ve özellikle beslenme sorunlarına bağlı ciddi malnütrisyonu ve immün yetmezliğe eşlik eden sistemik hastalıkları olan olguların pubertal açıdan değerlendirilmelerinin gerekli olduğu sonucuna vardık.

Çalışmamızda 5'i kız, 1'i erkek olmak üzere konjenital nötropeni tanılı 6 hasta vardı. Hastalarımızın 3'ünde (%50) hipergonadotropik hipogonadizm saptandı. Carlsson ve ark. (57) ise konjenital nötropenisi olan 3 hastalarının 2'sinde hipergonadotropik hipogonadizm saptandığını bildirmişler ve bu durumu hastalardaki HAX1 mutasyonu ile ilişkilendirmişlerdir. HAX 1 proteininin; apoptozisin regülasyonunda ve hücre göçünde rolü vardır ve hem over hem de testis de çokça eksprese edilmektedir (57-59). Araştırmada benzer klinik bulguları olan, 2'si kız 1'i erkek 3 hastada da aynı HAX 1 gen mutasyonunun pozitif saptandığı belirtilmiştir. Çalışmamızda olgularımızın 2'sinde (1 kız, 1 erkek) HAX 1 gen mutasyonu saptanmıştır. İki olgu da aynı HAX mutasyonunu taşımasına rağmen sadece kız hastamızda hipogonadizm vardı. Carlsson ve ark. (57)'da aynı gen mutasyonunu taşımalarına rağmen hipergonadotropik hipogonadizmin sadece kız olgularda görüldüğünü vurgulamıştır. Yapılan hayvan deneylerinde testislerde saptanan yüksek HAX1 mRNA düzeyinin, doku düzeyinde aynı oranda yüksek protein sentezi ile ilişkili olmadığı gösterilmiş ve konjenital nötropenili erkek hastalarda gonadal yetmezliğin saptanmaması bu bulguya dayandırılmıştır (57,80). Araştırmacılar tarafından; HAX 1 proteininin over gelişimi ve fonksiyonu üzerinde önemli rolü olduğu, bu nedenle HAX 1 mutasyonunun görüldüğü konjenital nötropenili kızlarda primer gonadal yetmezliğe bağlı hipergonadotropik hipogonadizm gelişebileceği yorumu yapılmıştır (57).

Literatürü taradığımızda PİY olan çocuklarda pubertenin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık. Nozaki ve ark. (7) ise PİY tanılı yetişkinlerde endokrin hastalık prevalanslarını değerlendirmişler ve 993 hastanın 3'ünde (%0,3) hipogonadizm saptamışlardır. Araştırmacılar tarafından hipogonadizmin, immün yetmezlik tanılı hastalarda klinisyenleri çok da kaygılandıran bir endokrin hastalık olmadığı yorumu yapılmıştır. Nozaki ve ark. (7)'nin aksine çalışmamızda hipogonadizmin immün yetmezlikli hastalarda görülme sıklığı (%6,2) daha fazla saptanmıştır. Özellikle konjenital nötropenili kız olgularda hipergonadotropik hipogonadizm daha yüksek oranda (n=3, %60) bulunmuştur. Bu nedenle bu hastaların pubertal gelişim açısından yakın takibi önem kazanmaktadır

PİYli olgularda kalsiyum metabolizması

Hipoparatiroidi APECED ve DiGeorge sendromu gibi spesifik immün yetmezlik tablolarına sıkça eşlik eden bir kalsiyum metabolizması hastalığıdır (24,25,33,34,36,37,39). APECED'li olguların %79'unda hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemi görüldüğü bildirilmektedir (21,36). Tobias ve ark. (81) DiGeorge sendromlu 67 hastadan 39'unda (%58,2) paratiroid bezi ile ilgili sorun saptarken; Nozaki ve ark. (7) ise PİY tanılı olgularda en sık görülen endokrin hastalığın hipoparatiroidi olduğunu bildirmiştir. Çalışmalarında DiGeorge sendromlu olguların tamamında (n=14, %100), APECED tanılı hastaların (n=4) ise %25'inde (n=1) hipoparatiroidi saptamışlardır. Patiroğlu ve ark. (82) ise APECED tanısı ile izlenen olguların %33'ünde hipoparatiroidi bildirmiştir. Çalışmamızda hipoparatiroidi saptanan olguların hepsi DiGeorge sendromu tanısı ile takip edilmekteydi. DiGeorge sendromlu olgularımızın (n=5) %60'ında (n=3) hipoparatiroidi saptandı. Araştırmamızda APECED tanısı ile izlenen olgumuz yoktu.

D vitamininin kemik doku dışında, doğal ve kazanılmış immün fonksiyonların düzenlenmesiyle ilişkili birçok fonksiyonu vardır. D vitamini eksikliği olan hastalarda çeşitli patojen ajanlara bağlı gelişen alt solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığının belirgin bir biçimde arttığı ve profilaktik D vitamini tedavisi ile influenzaya bağlı enfeksiyonların önüne geçilebildiği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda serum D vitamini düzeyi düşük olan hastalarda tüberkülozun daha ciddi seyrettiği, üriner sisten enfeksiyonlarına yatkınlığın arttığı, sepsis ve sepsise bağlı komplikasyonların ortaya çıkma riskinin arttığı gösterilmiştir (60,61). Literatür taranırken PİY tanılı hastalarda D vitamin düzeyini araştıran yetişkinlerde yapılmış çok az sayıda çalışmaya rastlandı. Mevcut çalışmalarda; Erten ve ark. (63) FMF 'li 99 yetişkin hastanın D vitamini düzeyini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmış ve D vitamini eksikliğinin FMF'li olgularda daha fazla görüldüğünü bildirmiştir. Ardeniz ve ark. (64) CVID tanısı ile izlenen 3 yetişkin hastada D vitamini eksikliğine bağlı osteomalazi saptamış fakat hastaların sadece 1'inde osteomalazi ile ilişkili kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı gibi yakınmalar olduğunu belirtmiştir. CVID tanılı olguların D vitamini düzeyleri malabsorbsiyon bulguları olmaksızın

düşük bulunabileceğine ve ısrarlı olarak yüksek saptanan alkalemi fosfatazın (ALP) hastalığın tanısı için uyarıcı olabileceğine dikkat çekilmiştir. D vitamininin immün sistemin düzenlenmesi ile ilgili önemli fonksiyonları yapılan birçok araştırma ile ortaya konulmuştur. Buna rağmen, bildiğimiz kadarı ile çalışmamız dışında; Türkçe ve İngilizce literatürde PİY tanısı ile izlenen çocuklarda D vitamini düzeyini değerlendiren kapsamlı başka bir araştırma yoktur.

Çalışmamızda D vitamini düzeyi ile ilgili olarak; hastalarımızın %19,8'inde (n=18) eksiklik, %24,2'sinde (n=22) yetersizlik saptanırken, 51 olgumuzda (%56) D vitamini yeterli düzeyde bulundu. D vitamini düzeyi eksik saptanan hastaların %66,6'sı, yetersiz saptananların ise %64,7'si kız idi. D vitamin düzeyi yeterli bulunanların ise %82,5'i erkek idi. Kızlarda D vitamini eksiklik ve yetersizliği bulunma oranı erkeklere göre anlamlı olarak yüksekti (p<0,001). Andıran ve ark. (76) ise araştırmalarında D vitamini eksik olanların %59,1'nin, yetersiz saptananların ise %64,5'inin kız olduğunu bildirmişlerdir. Kız cinsiyetteki bu farkın toplumsal özelliklerden kaynaklandığı; sosyal nedenlerle adolesan kızların bazı toplumlarda daha kapalı bir giyim tarzına sahip oldukları ve ev dışındaki aktivitelere daha az katıldıkları belirtilmektedir (76,83). Ülkemizde adolesan yaş grubu kızlarda D vitamini düzeyi açısından farklılık yaratan sosyal durumun bizim hasta grubumuz için de geçerli olabileceği fakat bunun belirlenmesi açısından daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünüldü.

Olgularımız D vitamini durumları açısından genel çocuk popülasyonu ile karşılaştırıldığında D vitamini düzeyinin eksik, yetersiz ve yeterli bulunma sıklığı açısından Türk çocuklarından farklı değildi (p=0,456) (76). Bu sonuç bize PİY'li çocukların D vitamini açısından rutin bir biçimde taranmasının gerekli olmadığını düşündürdü. Bununla beraber toplumumuzda kızlar D vitamini ile ilişkili hastalıklar açısından daha riskli görüldüğünden; klinikte kız hastaların D vitamini eksikliği önlemleri açısından daha fazla bilgilendirilmesine ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

Çalışmamızda D vitamini ile ilişkisini değerlendirmek açısından PTH düzeylerine bakılmıştır. D vitamini düzeyi eksik saptanan hastalarda PTH

ortalama değeri 60,6 pg/mL (6,2-165,9), yetersiz saptananlarda 40,8 pg/mL (20,9-292), yeterli olan olgularda ise 31,6 pg/mL (8,3-133,6) bulundu. D vitamini düzeyi yeterli ve düşük (eksik ve yetersiz) olan hastalar arasında PTH düzeyi bakımından anlamlı fark vardı (p=0,022). Yetişkin ve çocuklarda yapılan çalışmalarda PTH düzeyini yükselten D vitamini sınır düzeyinin 15 ng/ml olduğu belirtilmiştir (75). Spesifik bir hastalık grubunda ve az sayıda hasta ile yapılmasına rağmen biz de çalışmamızda cut-off değerini bu düzeye yakın bir değerde 16,9 ng/ml olarak bulduk.

PİY'li olgularda tiroid hastalıkları

PİY tanılı olgulara eşlik eden tiroid hastalıkları genelde otoimmünite zemininde ortaya çıkmaktadır. Patiroğlu ve ark. (82) PİY olan 25 hastanın 8'inde (%32) otoimmün tiroidit saptamıştır. Çalışmamızda ise Hashimoto tiroiditi görölme sıklığı ise %7,3 idi.

APECED ve İPEX sendromunda otoimmün tiroidit gelişme riski yüksektir (23, 36, 39). Gambineri ve ark. (42) İPEX tanılı hastaların %21,4'ünde Hashimoto tiroiditi saptamışlardır. APECED sendromlu olgulara otoimmün tiroidit eşlik etme oranı ise %8-40 arasında bildirilmektedir (36). Otoimmün hastalıklara yatkınlığı ile bilinen CVID olgularında ise otoimmün tiroidit prevalansı Japonya'daki hastalarda %1,1, İtalya'da ise %2,6 olarak bildirilmiştir (7-18). Çalışmamızda CVID tanısı ile izlenen 15 olgunun 9'unda (%60) tiroid otoantikorları pozitif idi; olgularda Hashimoto tiroiditinin görölme sıklığı ise %20 (n=3) bulundu. CVID tanılı olgularda otoimmün tiroidit saptanma oranı diğer ölkelerdeki çalışmalara göre oldukça yüksekti. Bu durum çalışmanın yapıldığı toplumların farklı özelliklere sahip olması ile açıklanabilir.

Hashimoto tiroiditinin laboratuvar belirteçleri olan tiroid otoantikorları normal popölasyonda %10-15 oranında pozitif bulunabilmektedir (84,85). Türk çocuklarında anti TPO pozitif saptanma oranı %4,3, anti TG pozitif saptanma oranı ise %17,6 olarak bildirilmiştir çalışmamızda ise immün yetmezlikli çocukların 5'inde Anti TG (%5,5), 22'sinde (%23,4) ise anti TPO antikor pozitif bulundu. Tiroid otoantikorlarının pozitif saptanma oranı açısından çalışma grubumuzdaki hastalar, genel çocuk popölasyonu ile

karşılaştırıldığında; her iki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Türk çocuklarında otoimmün tiroiditi prevalansı %3,6 olarak bildirilmiştir; çalışma grubumuzda ise %7,3 saptandı (78). Çalışma grubumuzdaki hastalar, genel çocuk popülasyonu ile Hashimoto tiroiditinin görülme oranı açısından karşılaştırıldığında; istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$)

Sonuç olarak otoimmün tiroid hastalık görülme sıklığı açısından çalışma grubumuzdaki olgular genel çocuk popülasyonundan farklı değildi. Bu da bize PİY olan çocuklarda tiroid hastalıkları açısından düzenli izlemin gerekli olmadığını düşündürdü. Fakat otoimmün hastalıklara yatkınlığı ile bilinen CVID tanılı olgularda; Hashimoto tiroiditi saptanma oranının yüksek bulunması (%20) tarafımızca kayda değer bir bulgu olarak değerlendirildi. Bu nedenle bu hastalarda otoimmüniteye yatkınlığın gözönünde bulundurularak, tiroid hastalıkları açısından semptom ve fizik muayenelerinin daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varıldı.

PİY'li olgularda diyabet

PİY'li hastalarda genelde otoimmüniteye bağlı gelişen Tip 1 DM bildirilmiştir. Nozaki ve ark. (7), PİY tanısı ile izlenen 923 hastadan 8'inde (%0,86) diyabet saptamış ve bu hastaların %75'inde ($n=6$) Tip1 DM görüldüğünü belirtmiştir. Çalışmamızda IgG alt grup eksikliği nedeni ile takip edilen bir (%1) olgumuzda diyabet saptadık. Diyabet görülme sıklığı Nozaki ve ark'nın çalışması ile benzerdi.

APECED ve İPEX immün regülasyon bozukluğu ile giden ve otoimmün diyabete yatkınlık yaratan hastalıklardır. İPEX sendromlu olguların %70'inden fazlasına otoimmün diyabetin eşlik ettiği belirtilmektedir (7,22,42). APECED tanılı olgularda Tip 1 DM görülme sıklığı ise %4-18 olarak bildirilmektedir (23,36). Çalışmamızda APECED veya İPEX tanısı ile izlenen hastamız yoktu.

CVID ve Ig A eksikliği olan hastalarda da otoimmün diyabete yatkınlık olduğu belirtilmektedir. CVID tanılı hastalarda diyabet varlığına dikkat çeken yayınlar genelde olgu sunumu şeklinde paylaşılırken; otoimmün diyabet ve IgA eksikliği birlikteliği kapsamlı araştırmalarla ortaya konmuştur (19,66-

68,82). Çalışmamızda CVID ve IgA eksikliği tanılı hastalarımızın hiçbirinde diyabet saptanmadı.

Sonuç

Sonuç olarak PİY'li olgularda endokrinolojik hastalıkların eşlik ettiğini belirten yayınlar mevcuttur. Genelde olgu sunumu şeklinde olan bu yayınlarda; immün sistem ve endokrin sistem arasındaki yakın etkileşime dikkat çekilmiştir. Japonya'da PİY tanılı yetişkin ve çocuklarda endokrin hastalıkların kapsamlı olarak değerlendirildiği sadece bir yayın mevcut olup; araştırmada özellikle PİY'li genç hastalarda endokrin hastalık görülme prevalansının normal popülasyona göre oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir (7). PİY tanılı çocuklarda endokrin hastalıkları değerlendirdiğimiz çalışmamız; bildiğimiz kadarı ile konu ile ilgili olarak PİY'li çocukların kapsamlı bir biçimde değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlar şu şekilde özetlenebilir;

- 1) Çalışmamızda boy SDS değeri <-2 olan hastaların oranı %18,6, vücut ağırlığı SDS değeri <-2 olan hastaların oranı ise %17,7 bulunmuştur. Literatür ile birlikte değerlendirildiğinde PİY tanılı olgularda büyüme geriliğinin yaygın bir sorun olduğu ve hastaların büyüme açısından takibinin önemli olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.
- 2) Araştırmamızda hipogonadizmin immün yetmezlikli hastalarda görülme sıklığı %6,2'dir. Konjenital nötropenili kız olgularda hipergonadotropik hipogonadizm saptanma oranı ise %60 bulunmuştur. Bu nedenle konjenital nötropenili kız olguların pubertal gelişim açısından yakın takibi önemlidir.
- 3) Olgularımız D vitamini düzeyinin eksik, yetersiz ve yeterli bulunma sıklığı açısından Türk çocuk popülasyonundan farklı değildi ($p=0,456$). Buna göre PİY'li çocukların D vitamini açısından rutin bir biçimde taranmasının gerekli değildir. Kızlarda D vitamini eksiklik ve yetersizliği bulunma oranı ise erkeklere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Toplumumuzda kızlar D vitamini ile ilişkili hastalıklar açısından daha riskli görüldüğünden; klinikte kız

hastaların D vitamini eksikliği önlemleri açısından daha fazla bilgilendirilmesine ihtiyaç vardır.

- 4) Hastalarımız otoimmün tiroidit görülme sıklığı açısından genel çocuk popülasyonundan farklı değildi ($p>0,05$) Buna göre PİY tanılı çocukların otoimmün tiroid hastalıkları açısından rutin olarak değerlendirilmesine gerek olmadığı düşünüldü. Bununla birlikte CVID tanılı olgularda; Hashimoto tiroiditi saptanma oranının yüksek bulunması (%20) dikkat çekicidir. Bu hastalarda otoimmüniteye yatkınlık gözönünde bulundurularak; otoimmün tiroid hastalıkları açısından semptom ve fizik muayeneleri dikkatli olarak değerlendirilmeli, otoimmün tiroidit düşündüren fizik muayene bulgu veya yakınmaları olması durumunda endokrinolojik tetkikleri yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. Clin Exp Immunol 1999;118:1-28.
2. Conley ME, Stiehm ER. Immunodeficiency disorders: General consideration. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (eds). Immunologic Disorders in Infants and Children. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996.201-52.
3. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2010;125:182-94.
4. Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. JAMA 1997;278:1835-41.
5. Sanal Ö. Classification of Primary immunodeficiencies. Türkiye Klinikleri Pediatric Sciences 2007;3:1-4.
6. Classification of primary immunodeficiency diseases by the International Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee on Primary Immunodeficiency 2011. Clin Exp Immunol 2012;16:58–9.
7. Nozaki T, Takada H, Ishimura M. Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan. Clin Endocrinology Oxford 2012;77: 628-34.
8. Haddad J,Saade N, Garabedian B. Cytokines and neuro-immune–endocrine interactions: a role for the hypothalamic–pituitary-adrenal interactions. Journal of Neuroimmunology 2002;133:1-19.
9. Imura H, Fukata J, Mori T. Cytokines and endocrine function: an interaction between the immune and neuroendocrine systems. Clin Endocrinol (Oxf) 1991;35:107-15.
10. Berczi I. Pituitary hormones and immune function Acta Paediatr Supply 1997;423:70-5.
11. Yılmaz M, Kendirli S. İmmün Yetmezlik ve Otoimmünite. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2007;3:37-42.
12. Etzioni A. Immune deficiency and autoimmunity. Autoimmun Rev 2003;2: 364-9.
13. Arkwright PD, Abinun M, Cant AJ. Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases. Blood 2002;99:2694-702.
14. Bussone GI, Mouthon L. Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. Autoimmun Rev 2009;8:332-6.
15. Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in primary immune deficiency: taking lessons from our patients. Clinical and experimental immunology 2011;164:6–11.
16. Haymore BR, Mikita CP, Tsokos GC. Common variable immune deficiency (CVID) presenting as an autoimmune disease: role of memory B cells. Autoimmun Rev 2008;7: 309–15.

17. Brandt D, Gershwin ME. Common variable immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2006;5: 465-70.
18. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology* 2007;27:308-16.
19. Landgraf LF, Rosario NA, Ferreria M, et al. High prevalence of immunoglobulin A deficiency in patients with type 1 diabetes mellitus detected by ELISA. *Einstein* 2008;6:26-30.
20. Geffner ME, Stiehm ER, Stephure D. Probable autoimmune thyroid disease and combined immunodeficiency disease. *American Journal of Diseases of Children* 1986;140:1194-6.
21. Peltonen-Palotie L, Halonen M, Perheentupa, J. Autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy. In: H.D. Ochs, C.I. Smith & J.M. Puck eds. *Primary Immunodeficiency Diseases*. New York: Oxford University Press; 2007.342-54.
22. Torgerson TR, Gambineri E, Ziegler SF. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance. In: H.D. Ochs, C.I. Smith & J.M. Puck eds. *Primary Immunodeficiency Diseases*. Oxford University Press, New York, 2007; 355-66.
23. Akçurin S, Bircan İ. Otoimmün Poliglandüler Sendromlar (eds) *Çocuk Endokrinolojisi*. 2. Baskı. İstanbul: Nobel;2013 647-56.
24. Kılıç SŞ, Aydoğdu H. DiGeorge Sendromu. *Güncel Pediatri* 2004;2:98-100.
25. Cesur Y. Hipokalsemi-Hiperkalsemi In: Cinaz P, Darendeliler F (eds) *Çocuk Endokrinolojisi* . 2. Baskı. İstanbul: Nobel;2013 579-83.
26. Umławska W1, Krzyzanowska M. Puberty in certain chronic illness. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2009;15:216-8.
27. Zenel JA. Failure to thrive: a general pediatricians perspective. *Pediatr Rev* 1997;18:371-78.
28. Barron A, Makhija M, Lorrie E, et al. Increased resting energy expenditure is associated with failure to thrive in infants with severe Combined immunodeficiency. *The journal of Pediatrics* 2011;159:628-32.
29. Patel L. Growth and chronic disease. *Ann Nestle* 2007;65:129-36.
30. Lifshitz F, Tarim Ö. Nutritional Growth Retardation. In: Lifshitz F (eds). *Pediatric Endocrinology*. Newyork: Marcel Dekker;1996.103-220.
31. De Luca F: Impaired growth plate chondrogenesis in children with chronic illnesses. *Pediatr Res* 2006;59:625-9.
32. Pozo J, Argente J. Delayed puberty in chronic illness. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;16:73–90.
33. Cuneo BF. Evolution of latent hypoparathyroidism in familial 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet* 1997;69:50-5.

34. Wilson DI. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet* 1993;30:852-6.
35. Hasegawa T. Unmasking of latent hypoparathyroidism in a child with partial DiGeorge syndrome by ethylenediaminetetraacetic acid infusion. *Eur J Pediatr* 1993;152:316-8.
36. Demirel F, Bideci A. Adrenal yetmezlik (eds) *Çocuk Endokrinolojisi*. 2. Baskı. İstanbul: Nobel;2013 241-56.
37. Ahonen P. Autoimmune polyendocrinopathy--candidosis--ectodermal dystrophy (APECED): autosomal recessive inheritance. *Clin Genet* 1985;27:535-42.
38. Yüksel B. Adrenal Yetersizlik. *Güncel Pediatri*. 2008;3:6.
39. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocrine Rev* 2002;23:327-64.
40. Alimohammadi M, Björklund P. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. *N Engl J Med* 2008 358;1018-28.
41. Kılıç SŞ. IPEX Syndrome (immun dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked) .*Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:88-90.
42. Gambineri E, Perroni L, Passerini L, et al. Clinical and molecular profile of a new series of patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: Inconsistent correlation between forkhead box protein 3 expression and disease severity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008;122:1105-12.
43. Sarmiento E, Mora R, Rodríguez-Mahou M, et al. Autoimmune disease in primary antibody deficiencies. *Allergol Immunopathol* 2005;33:69-73.
44. Benjasupattananan P, Simasathien T, Vichyanond P. Clinical Characteristics and Outcomes of Primary Immunodeficiencies in Thai Children: An 18-year Experience from a Tertiary Care Center. *J Clin Immunol* 2008;29:357-64.
45. Zeng H, Tao Y, Chen X, Zeng P. Primary immunodeficiency in south China: clinical features and a genetic subanalysis of 138 children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2013;23:302-8.
46. Reda SM, Afifi HM, Amine MM. Primary Immunodeficiency Diseases in Egyptian Children: A Single-Center Study. *J Clin Immunol* 2008;29:343-51.
47. Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Keles S, Reisli D. Primer İmmün Yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Astım Allerji İmmünoloji* 2008;6:127-34.

48. Ergüven M, Anıl M, İçcen M, Usta M, Yıldız E, Özçay S. Primer İmmün Yetersizlik Sendromlarının Değerlendirilmesi. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2000;11:877-9.
49. Ming JE, Stiehm ER, Graham JM Jr. Syndromic immunodeficiencies: genetic syndromes associated with immune abnormalities. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003;40:587-642.
50. Ming JE, Stiehm ER. Genetic syndromic immunodeficiencies with antibody defects. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:715-36.
51. Ming JE, Graham JM Jr. Genetic disorders, including syndromic immunodeficiencies. In: *Immunologic disorders in infants and children*, Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (Eds) 5th edition. Philadelphia: Elsevier/Saunders;2004.784-85.
52. Delvecchio, M, De Bellis A, De Mattia D, et al. Growth hormone deficiency and antipituitary antibodies in a patient with common variable immunodeficiency. *Journal of Endocrinological Investigation* 2009;32:637-40.
53. Bernasconi A, Marino, R, Ribas A, et al. Characterization of immunodeficiency in a patient with growth hormone insensitivity secondary to a novel STAT5b gene mutation. *Pediatrics* 2006;118:1584-92.
54. Bilir P. Hipogonadizm. In:Cinaz P, Darendeliler F (eds) *Çocuk Endokrinolojisi* . 2. Baskı. İstanbul: Nobel;2013 173-78.
55. Günöz H. Büyüme Bozuklukları. In Cinaz P, Darendeliler F (eds) *Çocuk Endokrinolojisi*. 2. Baskı. İstanbul:Nobel;2013:31-66.
56. Shirohzu H, Kubota T, Kumazawa A, et al. Three novel DNMT3B mutations in Japanese patients with ICF syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 2002;112:31-7.
57. Carlsson G, Kriström B, Nordenskjöld M. Ovarian failure in Hax 1-deficient patients : Is there a gender specific difference in pubertal development in severe congenital neutropenia or Kostmann disease? *Acta Paediatrica* 2013;102:78-82.
58. Lees DM, Hart IR, Marshall JF. Existence of multiple isoforms of HS1-associated protein X-1 in murine and human tissues. *J Mol Biol* 2008;379: 645–55.
59. Kilpinen S, Autio R, Ojala K. Systematic bioinformatic analysis of expression levels of 17,330 human genes across 9,783 samples from 175 types of healthy and pathological tissues. *Genome Biol* 2008;9:R139.
60. Özkan B. Vitamin D'nin kemik doku dışı etkileri. In:Cinaz P, Darendeliler F (eds) *Çocuk Endokrinolojisi* . 2. Baskı. İstanbul: Nobel;2013 579-83.
61. Lagishetti V, Liu N, Hewison M. Vitamin D metabolism and innate immunity. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:97-105.

62. Madden K, Feldman H, Smith M. Vitamin D deficiency in critically ill children *Pediatrics* 2012;130:421-8.
63. Erten Ş, Altunoğlu A, Ceylan G, et al. Low plasma vitamin D levels in patients with familial mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2012;32:3845-9.
64. Ardeniz Ö, Çığır BA, Sin A, et al. Vitamin d deficiency in the absence of enteropathy in three cases with common variable immune deficiency. *Int Arch Allergy Immunology* 2008;147:74-83.
65. Nagpala P, Newfield R, Bastian J, et al. Autoimmune thyroiditis and acquired hypothyroidism in an infant with severe combined immunodeficiency due to adenosin deaminase deficiency. *Thyroid* 2007;17:585-7.
66. Johnston SL, Virgo PF, Unsworth DJ. Type 1 diabetes mellitus masking primary antibody deficiency. *J Clin Pathol* 2000;53:236–7.
67. Filipović B1, Sporčić Z, Randjelović T, Nikolić G. Common variable immunodeficiency associated with inflammatory bowel disease and type I diabetes. *Clin Med Case Rep* 2009;27:67-71.
68. Liblau RS, Zucman S, Fischer MA, et al. The prevalence of selective IGA deficiency in type 1 diabetes mellitus. *APMIS* 1992;100:709-12.
69. Takaya J, Fujii Y, Higashino H, et al. A case of WHIM syndrome associated with diabetes and hypothyroidism. *Pediatr Diabetes* 2009;10:484-6.
70. Velkeniers B, Dogusan Z, Naessens F, Hooghe, R. Prolactin, growth hormone and the immune system in humans. *Cellular and Molecular Life Sciences* 1998;54:1102-8.
71. Fornari M, Palacios M, Diez R, et al. Decreased chemotaxis of neutrophils in acromegaly and hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 1994;130:463-8.
72. Tovo PA, Lala R, Martino S, et al. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency associated with common variable immunodeficiency. *European Journal of Pediatrics* 1991;150:400–2.
73. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. CDC growth charts for the United States: Methods and development. *National Center for Health Statistics. Vital Health Stat* 2002;11:1-19.
74. Pacini F, Vorontsova T, Molinaro E, et al. Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout. *Lancet* 1998;352:763–6.
75. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.

76. Andıran N, Çelik N, Akça H, et al. Vitamin D deficiency in children and adolescents J Clin Res Pediatr Endocrinology 2012;4:25-9.
77. Emral R, Baştamir M, Erdoğan G. High Prevalence of Thyroid Dysfunction and Autoimmune Thyroiditis in Adolescents After Elimination of Iodine Deficiency in Eastern Black Sea Region of Turkey. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism 2006;1:13-20.
78. Doğan MI, Acikgoz E, Acikgoz M. The frequency of Hashimoto thyroiditis in children and the relationship between urinary iodine level and Hashimoto thyroiditis. J Pediatr Endocrinol Metab 2011;24:75-80.
79. Jeffrey Modell diagnostic and referral centers. Ten warning signs of primary immunodeficiencies. Available from: URL: <http://www.info4pi.org>
80. Grzybowska EA, Sarnowska E, Konopinski R. Identification and expression analysis of alternative splice variants of the rat Hax-1 gene. Gene 2006;371:84–92.
81. Tobias E, Morrison N, Whiteford ML, Tolmie JL. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. Arch Dis Child 1999;81:513-4.
82. Patiroğlu T, Güngör H, Ünal E. Autoimmüne diseases detected in children with primary immunodeficiencies: results from a reference centre at middle Anatolia. Acta Microbiologica et immunologica Hungarica 2012;59:343-53
83. Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. J Nutr 2005;135:218-22.
84. Saravanan C, Dayan M. Thyroid autoantibodies. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2001;30:315-37.
85. Cappa M, Bizzarri C, Crea F Autoimmune Thyroid Diseases in Children. Journal Thyroid Res 2011;14:675-703.

EKLER

EK-1: Kullanılan Kısaltmalar

Tiroid uyarıcı hormon	TSH
Serbest T3	sT
Serbest T4	sT4
Anti Tiroid Peroksidaz	Anti TPO
Anti Tiroglobulin	Anti TG
Adrenokortikotropik hormon	ACTH
İnsülin benzeri büyüme faktörü	IGF-1
Büyüme hormonu	BH
Kalsiyum	Ca
Fosfor	P
Alkalen fosfataz	ALP
Parathormon	PTH
25 hidroksi vitamin D	25 OH D
Primer immün yetmezlik	PİY
Common variable immune deficiency	CVID
Severe combined immune deficiency	SCID
Tip 1 diabetes mellitus	Tip 1 DM
Familial Mediterranean Fever	FMF
Adenozin Deaminaz	ADA
Signal Transducer Activator of Transcription 5	STAT5 İ
İmmün disregülasyon, Poliendokrinopati, X'e bağlı geçiş	IPEX
Otoimmün Poliendokrinopati, Kandidiazis, Ektodermal Displazi	APECED
Gastrointestinal sistem	GİS
B linker protein	BLNK
Lökosit adezyon defekti	LAD
Warts, infeksiyonlar, hipogamaglobulinemi, myelokateksi	WHIM

TEŞEKKÜR

Yan dal eğitim ve öğretim sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerini sürekli aktaran, bilimsel ve huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan, değerli katkıları ile araştırmalarımıza yön veren, tez çalışmasının her aşamasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen çok değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Halil SAĞLAM ve sayın Prof. Dr. Ömer Faruk TARIM'a yetişmemde verdikleri emek için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ndeki görevim süresince, Anabilim Dalı başkanlığını yapan sayın hocam Prof. Dr. Betül Berrin SEVİNİR ve nezdinde tüm hocalarıma; tez çalışmam sırasında gösterdiği ilgi, destek ve değerli katkıları için Uludağ Üniversitesi Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı'nın değerli hocası sayın Prof. Dr. Sara Şebnem Kılıç'a teşekkürlerimi sunarım.

Yan dal eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum iş arkadaşlarım Uzm. Dr. Durmuş Doğan ve Uzman Dr. Şahin Erdöl'e, çalışmamın istatistiklerine yardımcı olan Dr. Deniz Sığırlı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Desteği ve sevgisi ile her zaman yanımda olan çok sevgili eşim, hayat yolundaki en iyi arkadaşım Doç. Dr. Gökhan Gökalp'e, koşulsuz sevgi ve destekleri sayesinde bugünlerimi borçlu olduğum anne ve babama tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Sakarya ilinde 1978 yılının Şubat ayında doğdum. İlkokulu bitirdikten sonra Bolu Anadolu Lisesinde ortaokul tahsilimi tamamladım. Lise eğitimimin ilk iki yılını Eskişehir Fen Lisesinde tamamladıktan sonra 1996 yılında Bolu Atatürk Lisesinden mezun oldum. 1997-2003 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimimi almamın akabinde tıpta uzmanlık sınavında mezun olduğum üniversitenin çocuk sağlığı ve hastalıkları bölümünü kazandım. Haziran 2004'te Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD'da araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Ocak 2010'da çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı olduktan sonra Mayıs 2010'da İdil Devlet Hastanesine mecburi hizmet görevi için atandım. Yan dal sınavında kazandığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi bölümündeki görevime 18 Mart 2011'de başladım. Evliyim ve halen aynı bölümde görev yapmaktayım.