

İNFEKSİYON - ENDOKRİNOPATİ İLİŞKİLERİ

Olcay NEYZİ

Hücre işlevlerinin düzenlenmesinin hücre membranına ya da hücre çekirdeğine etki yapan kimyasal etmenler aracılığı ile gerçekleştiği bilinmektedir. Bu kimyasal düzenleme, hücrenin kendisi tarafından (otokrin); yakında bulunan benzer ya da benzer olmayan hücreler tarafından (parakrin); ya da vücutun başka bir yerinde bulunan hücreler tarafından dolaşma salgılanan maddeler yoluyla olabilir. Endokrin sistem, vücutta kimyasal habercilerin sentezini ve salgısını kontrol eden (uyaran ya da baskılanan) sistemdir. Vücutun herhangi bir yerinde bulunabilen, haberci maddeleri salgılayan hücrelerden oluşur. Bu tanıma göre, adrenal bez ya da tiroid bezi gibi özgül hormonlar salgılayan özgül organların yanı sıra, sinir hücrelerinden düzenleyici etmenleri salgılayan hücreler, kalp dokusunda bulunan ve renal tübüller işlevleri düzenleyen maddeleri salgılayan hücreler, sitokin salgılayan lenfositler de endokrin sistemin öğeleridir. Sitokin adı verilen ve başta lenfositler olmak üzere vücutta çeşitli hücrelerde türetilen maddeler, birincil ve ikincil immün yanıtları, beyin işlevlerini, davranışları, nöroendokrin etkinlikleri etkiler. Endokrin sistem, sinir sistemi ve immün sistemle etkileşim ve hücreye iletişim içindedir ve bu süreçler de kimyasal haberci maddeler aracılığıyla gerçekleşir. Birçok dokuda çeşitli tip hücreler birden fazla sitokin için özgül receptorlar taşırlar (7,20,27,35,36). Blalock (4), periferik lenfosit ve monositlerin infeksiyonları (ve vücuta yabancı olan diğer maddeleri) tanıyan ve bunlara karşı olacak nöroendokrin uyum mekanizmalarını tetikleyen hücreler olduğuna dikkat çekmiş ve bu süreci, immün sistem ve beyin arasında var olan "iki yönlü iletişim" olarak tanımlanmıştır.

Endokrinopatiler, hormon dediğimiz kimyasal uyarlanın yapımına, bunlara özgü reseptörlerle ya da post-reseptör sisteme ilişkin bozukluklar ile ilgili olabilir. Bu bozukluklar ilgili genlerdeki mutasyonlar sonucu, ya da infeksiyonlar, toksinler gibi ekzojen nedenlerle ortaya çıkabilir. Infeksiyonların neden olduğu endokrinopatiler, infeksiyon ajanlarının doğrudan yol açtığı doku hasarına, daha sık olarak da bu ajanların tetiklediği immün sistem düzensizliklerine bağlı olarak gelişir.

Bu sunuda infeksiyonlar ve endokrin bozukluklar arasındaki ilişkiler 1) endokrinopati etiyolojisinde infeksiyonların rolü, 2) endokrinopati sendromlarına eşlik eden infeksiyonlar, 3) endokrin hastalığı olan bireylerde infeksiyon riski ve komplikasyonları olmak üzere üç ayrı başlık altında tartışılacaktır.

ENDOKRİNOPATİ ETİYOLOJİSİNDE İNFEKSİYONLAR

İnfeksiyon ajanlarının doğrudan endokrinopati nedeni olması

Endokrin bezlerin akut bakteriyel infeksiyonlarında görülen doku değişiklikleri ve doku harabiyeti, endokrin hastalık gelişimine neden olabilir. Akut tiroidit, yenidoğanda sepsis komplikasyonu olarak gelişen adrenal yetersizlik, basal menenjitin yayılması sonucu ya da hipotalamus ve hipofizi ilgilendiren piyojen infeksiyonlar sonucu gelişen santral diabetes insipidus, infeksiyonların doğrudan organik hasarla endokrinopati nedeni olduğu durumlara örneklerdir (10,12,21,34).

Meningokoksemi olgularında ağır infeksiyonun neden olduğu masif adrenal kanamaya bağlı olarak gelişen akut adrenal yetersizlik tablosu Waterhouse-Friedrichsen sendromu olarak bilinir. Meningokoklar dışında streptokok, pnömokok ve difteriye bağlı ağır bakteriyemi olgularında da aynı tablo gelişebilir. Akut bakteriyel infeksiyonla bağlı endokrin hastlığı sıklığı, etkili antibakteriyel tedavi ile giderek azalmıştır. Günümüzde akut bir infeksiyon epizodu sırasında gelişen akut adrenal yetersizlik çoğu kez tanı konulmamış kronik adrenal yetersizliği olan hastalarda görülmektedir; bu hastalarda infeksiyonun yarattığı stres ile alta yatan hastalık manifest hale gelir.

Kronik bakteriyel infeksiyon sonucu gelişen endokrinopatinin klasik örneği tüberküloz infeksiyonuna bağlı Addison hastalığıdır. Adrenal bezin tüberküloz infeksiyonu, yavaş gelişen fakat ilerleyici olan bir harabiyete ve kazeifikasyona neden olur. Her iki adrenal bezin % 90'ı harap olduğunda yetersizlik belirtileri ortaya çıkar. Tüberküloz infeksiyonuna bağlı Addison hastalığının sıklığı 1950'li yıllarda sonra azalmışsa da günümüzde, özellikle tüberkülozun endemik olmaya devam ettiği ülkelerde görülmeye devam etmektedir (12). Yavaş gidiş nedeniyle belirtiler çoğu kez erişkin yaşlarında ortaya çıkar. Korteksten çok medullada harabiyet gözlemlenir. Başlangıçta görece büyümüş olan bezler giderek küçülür, adrenal doku kaybolur ve yerini kazeöz nodüller ve fibroz alır. Olguların yaklaşık % 50'sinde röntgen filminde kalsifikasyonlar görülür. Uygun tedavi ile adrenal yetersizlik bulguları tümüyle düzellebilir (32). *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* infeksiyonlarının neden olduğu primer adrenal yetersizlik olguları da bildirilmiştir. Sifilis ve sistiserkoz infeksiyonları ile ortaya çıkan hipofiz-hipotalamus bozukluklarına sekonder adrenal yetersizliğine ilişkin nadir olgu bildirileri de vardır (30).

Kabakulak infeksiyonu sırasında ya da bu infeksiyonu izleyerek diyabet gelişimiörneğinde olduğu gibi, virus infeksiyonlarının diyabet etiyolojisindeki rolü üzerinde uzun yıllardır durulmaktadır (24). Ancak diyabete yol açtığı kanıtlanmış tek viral infeksiyon, HLA haplotip B8-(DR3-DG2) taşıyan bebeklerde in utero geçirilen kızamıkçaktır (17). Viral infeksiyonların diyabet etiyolojisindeki rolleri konusunda daha çok ileri sürülen sav, bu etkinin doğrudan olmayıp otoantikor yapımını tetikleyici dolaylı bir etki olduğu doğrultusundadır. Ancak son yıllarda geliştirilmiş teknolojik olanaklarla diyabet etiyolojisinde virüslerin doğrudan etkisi yeniden gündeme gelmiştir. Yoon ve ark. (41) 1979 yılında diyabet ketoasidozu olan bir çocuğun pankreasından *Coxsackie* virüsü izole edebilmişler, daha sonra başka araştırmalar diyabetli hastalarda rubella antijeninin varlığını (19), daha yakın zamanda da PCR teknigi ile *Coxsackie* B3 ve B4 genomlarını saptadıklarını (1) bildirmiştirlerdir. HIV infeksiyonu sonucu adrenal yetersizlik sık olmamakla birlikte gelişebilir (8,30). HIV infeksiyonu sonucu gelişen bir hipoparatiroidi olgusu da bildirilmiştir (19).

İnfeksiyon ajanlarının dolaylı olarak (otoantikor oluşumu-nu tetikleme yoluyla) endokrinopatiye neden olması

İmmün sistemin önemli bir özelliği, immün süreçlerin “özgül” olmasıdır. İmmün sistem, vücutta bu sistemin anahatı olan T ve B lenfositleri yoluyla, sayısı binlerce, milyonlarca olabilen mikrop antijenlerini ayrı ayrı tanıyalım yeteneğine sahiptir. Ancak konağın vücudunda da benzer yapıda抗原ler (otoantijenler) bulunabilmektedir. Sağlıklı bir bireyde immün sistem infeksiyon ajanlarını tanır ve bunları yok edecek süreçleri harekete geçirir, buna karşın vücuttan gelen抗原 uyarlarını dikkate almamayı öğrenir. Bunu yapamayan bireylerde, diğer bir ifade ile otoantijenlere toleransın kaybolduğu bireylerde otoimmün hastalık ortaya çıkar (20). Otoimmünite gelişmesinde kalıtsal etmenlerin rolü önemlidir ve birçok otoimmün hastalık majör histokompatibilite kompleksi haplotipleriyle ilişkilidir. Örneğin HLA-B27 alleli taşıyanlarda ankiloza spondilit için relativ risk % 90'a kadar çıkmaktadır. DR3/DR4 HLA alleli taşıyanlarda Tip 1 diyabet gelişmesi için relativ risk % 20'ye, DR3, DQw8/DQx2 olanlarda % 30'a yükselmektedir (4). Genel olarak kabul edilen bir görüş, genetik olarak eğilimli bireylerde infeksiyonların ve özellikle bazı viral infeksiyonların otoantikor yapımını tetiklediği yönündedir. Otoimmünite gelişmesinde “moleküler taklit - molecular mimicry” olarak adlandırılan ve bazı viral peptidlerin yapısının otoantijenlere benzer olmasından kaynaklanan bir süreç de rol oynamaktadır. Bu görüşe göre örneğin *Coxsackie* B virüslerine karşı gelişen antikorlar, yapısı virusun抗原ine benzer olan kalp kası hücrelerinin (miyosit)抗原ine bağlanarak miyokardite yol açan süreci başlatabilir.

Endokrin hastalıkların bir bölümünün etiyopatogenezininden otoimmün süreçler sorumlu tutulur. Diyabet, Addison hastalığı, poliglandüler otoimmün sendromlar, otoimmün arginin-vazopressin yetersizliği, Graves hastalığı, otoimmün tiroidit, otoimmün hipoparatiroidi, otoimmün over yetersizliği bu

grupta yer alan hastalıklardır. Otoimmünitenin hastalık oluşturma mekanizmasının çok iyi bilindiği söylemeyemez. Örneğin hayvan deneylerinde bazı virus infeksiyonlarıyla otoimmün tiroid hastalığı oluşturulabilmesine karşın bu virüslerin Graves hastalığı ile ilişkisi kanıtlanmış değildir (39). Son yılın teknolojik olanaklarıyla yapılmış bazı çalışmalar ile infeksiyon - otoantikor gelişmesi arasındaki ilişkiler görece belirlenmiş ve özellikle koruyucu önlemler açısından bu konuda daha ileri incelemelere olan gereksinim gündeme gelmiştir.

Otoimmünite açısından en fazla incelenen hastalıklar otoimmün tiroidit ile Tip 1 diyabettir. Her iki hastalığı olan çocukların çoğunluğunda aile bireylerinde hastalık yoktur. Toplumda otoimmün marker prevalansı da hastalık prevalansından daima daha yüksektir. Bu otoantikorların nasıl ve ne zaman edinildiği ve hastalığı tetikleme mekanizmaları iyi bilinmemektedir.

Klinik hastalık ortaya çıktığında otoimmün tiroiditli hastaların % 93-95’inde tiroglobulin (Tg-ab) ya da tiroid peroksidaz (TPO-ab) antikorlarından en az birisi saptanabilemektedir (24).

Yeni tanı konan Tip 1 diyabet olgularının da % 70-80’inde adacık hücre antikorları (ACA), % 70-80’inde glutamat asit dekarboksilaz otoantikorları (GAD65Ab), % 46-70’inde de insülin otoantikorları (IAA) saptanmaktadır. Bu antikorların, bazı ortam faktörlerinin ve özellikle virüslerin (rubella, kabakulak, *Coxsackie* B3 ve B4, sitomegalovirus, rotavirüsler) tetikleyici etkileriyle yapıldığı ileri sürülmüştür. Doğumsal kızamıkçık olgularında ve asemptomatik, ancak rubella için seropozitif olan yeniden doğanlarda adacık antikorları prevalansı yüksek bulunmuştur (24). Diğer taraftan, daha sonra IDDM gelişen çocukların kordon kanlarının incelenmesinde, adacık hücrelerine karşı antikorların virus DNA ya da RNA’sı olma- dan da bulunabileceğini gösteren çalışmalar da vardır (25).

Son yıllarda diyabet riski olan bebeklerin doğumdan başlayan izlemiyle yapılan ileriye dönük kohort türü çalışmalarla rotavirus infeksiyonunun pankreas adacık hücrelerine karşı otoimmünite gelişmesini başlattığı ya da hızlandırdığı gösterilmiştir (17). Dolaşımda enterovirus RNA varlığı ile otoantikor gelişmesi arasında zamansal bir ilişki olduğu da belirlenmiştir (28).

Virüslerin antikor yapımını tetikleyici olarak hastalığa yol açtığı görüşüne karşın, bazı çalışmalar bunun aksi yönünde olasılıklar da olabileceği ortaya koymuştur. Gibbon ve ark. (14) tarafından yürütülen bir çalışmada, erken yaşta geçirilen virus infeksiyonunun Tip 1 diyabet riskini azaltıcı etkisi bildirilmiştir. Benzer şekilde, erken yaşta BCG aşısı uygulananlarda, daha geç uygulananlara göre, riskin azaldığı bildirilmiştir (9). Lindberg ve ark. (25) gerek doğal infeksiyon, gerekse aşılama sonucu kızamık, kızamıkçık ve kabakulak virüslerine karşı IgG antikoru bulunanlarda tiroid otoantikor pozitifliğinin prevalansının ve titresinin daha az olduğunu bildirmiştirlerdir. Olgu kontrollü bir çalışmada, kızamığa karşı aşılanmış çocukların Tip 1 diyabet gelişme relativ riskinin azaldığı gösterilmiştir (5).

Otoimmün tiroidit ve Tip 1 diyabet dışında, otoimmün endokrin hastalıklara ilişkin bilgiler sınırlıdır. Bu hastalıklarda immünlolojik değişikliklerin infeksiyon ajanlarıyla ilintili olup olmadığı bilinmemektedir.

Otoimmün adrenalit: Otoimmünite, bugünkü Addison hastalığının en sık nedeni olarak kabul edilmektedir. Bu hastaların birçoğu kanda antiadrenal sitoplazmik antikorlar ve ACTH etkisini bloke eden immunoglobülinler saptanmıştır. Adrenal bezde yaygın lenfositik infiltrasyon da (otoimmün tiroiditte olduğu gibi) otoimmün patogenezi desteklemektedir. Antikorlar hastalık ortaya çıkmadan yıllar öncesinde saptanabilir. Otoantikor gelişmesini tetikleyen mekanizma bilinmemektedir. Bazı olgularda steroid enzimlerin, 17 alfa hidroksilazın, ya da 21 hidroksilazın otoantijen olarak antikor yapımını uyardığı düşünülmektedir. Diğer bir olasılık olarak, otoantikorların sekonder bir olay olduğu ve otoantikorların, hedef hücrelerdeki Klas 1 ve Klas 2 majör histokompatibilite kompleksleriyle birlikte eksprese olan enzim kökenli peptidlerin T-hücreleri yoluyla etkilenmesi sonucu sekonder olarak ortaya çıktıgı ileri sürülmüştür. İnsan herpesvirus-6 infeksiyonunda otoimmün hepatit ile birlikte otoimmün adrenal yetersizlik bildirilmiştir (37).

Poliglandüler otoimmün sendromlar (poliglandüler yetersizlik): Bu sendromların çoğunlukla kalıtsal olduğu bildirilmektedir. Üç ayrı tipi tanımlanmıştır (11,12). Tip 1'de, kronik mükokütane moniliazis, hipoparatiroidizm, Addison hastalığı ve ektodermal distrofi bir arada (APECED-otoimmun poliendokrinopati, kandidiyazis, ektodermal distrofi). Sendroma pernisiyöz anemi, malabsorpsiyon, alopsi, aktif kronik hepatit, over yetersizliği, diyabet, hipotiroidi de eşlik edebilir. Tip 2, Addison hastalığının Tip 1 diyabet ve/veya tiroid hastalığı ile birlikte olmasına belirlenir. Schmidt sendromu olarak da adlandırılan bu tipte, gonad yetersizliği, vitiligo, kronik atrofik gastrit, pernisiyöz anemi de görülebilir. Tip 2 poliglandüler sendrom, HLA-DR3 ve HLA-DR4 histokompatibilite antijenleriyle ilişkili bulunmuştur (29). Tip 3, otoimmün tiroid hastalığının Tip 1 diyabet, pernisiyöz anemi, vitiligo /alopsi ile birlikte görüldüğü tiptir. Geç dönemde Addison da tabloya eklenebilir.

Santral diabetes insipidus: Santral diabetes insipiduslu çocukların % 20-30'unda organik lezyon saptanmıştır. Bu gruptan 47 olgunun 18'inde otoantikor varlığı gösterilmiştir.

Graves hastalığı: Genetik eğilimli bir popülasyonda görülen otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

Hashimoto tiroiditi: Otoimmün mekanizmayla oluşan kabul edilen bir tiroidittir. Etiyopatogenezinde genetik ve ortam faktörlerinin rolü iyi bilinmemektedir. Olguların % 90'ında, eskiden antimikrozomal antikorlar olarak adlandırılan tiroid antiperoksidad antikorlar saptanabilir. Bu antikorların enzim aktivitesini baskılacağı ve doğal öldürücü hücre sitotoksitesini artırdığı gösterilmiştir.

Otoimmün over yetersizliği: Poliendokrinopati send-

romunun bir öğesi olarak ya da tek başına, genç kadınlarda sekonder amenore nedeni olarak görülebilir.

ENDOKRİNOPATİ SENDROLARINA EŞLİK EDEN İNFEKSİYONLAR

Paratiroid bezlerinin agenezi ya da hipoplazisine yol açan genetik sendromlarda doğumsal hipoparatiroidiye sensorinöral sağırlık, displastik böbrek gibi gelişim defektleri, ayrıca T-hücreyi bozukluklarıyla belirlenen immün defektler eşlik edebilir. Bu olgularda, DiGeorge sendromunda olduğu gibi, 10. kromozomun kısa kolunda delesyon bildirilmiştir (16). Gerek bu olgularda, gerekse otoimmün hipoparatiroidide (Tip 1 poliglandüler sendrom) ve timus hipoplazisine bağlı immün yetersizlik ile birlikte görülen hipoparatiroidide (DiGeorge sendromu) mükokütanöz kandidiyazis endokrin belirtilere eşlik eden bir infeksiyondur. Otoimmün poliglandüler sendromda mükokütanöz kandidiyazis hemen daima erken çocuklukta, diğer belirtilerden önce ortaya çıkar ve sistemik kandidiyazis ile birlikte değildir. Kandidiyazisin, bu sendromlara eşlik eden ve genetik kökenli bir immün yetersizlik ile ilintili olduğu kabul edilir (kandidiyazis endokrinopati sendromu) (33).

ENDOKRİN HASTALARDA İNFEKSİYON KOMPLİKASYONU

Şekerli diyabette infeksiyona eğilim olduğu ve infeksiyonların ağır seyrettiği uzun yıllardır bilinmektedir. En sık olarak deri, idrar yolları ve vajina infeksiyonlarına rastlanmaktadır (3). Günümüzde gelişmekte olan toplumlarda stafilocok infeksiyonları, Gram negatif bakterilerle olan infeksiyonlar ve tüberküloz infeksiyonu Tip 1 diyabetin önemli ve ölümle sonuçlanabilen komplikasyonları olmaya devam etmektedir (23,31,38). Bu toplumlardan yapılan yayılarda gerek Tip 1, gerekse Tip 2 diyabette ve kızlarda idrar yolları infeksiyonlarına genel popülasyondan çok daha sık rastlandığı belirtilmektedir. Bu infeksiyonlarda en sık rastlanan mikroorganizma *E.coli*'dır. Hastanelerde edinilen idrar yolu infeksiyonlarında *Staphylococcus*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas* da izole edilebilmektedir (13,15,18). Kızlarda vulvovajinal kandida infeksiyonuna da diyabetiklerde sıkça rastlanır (3). İdrar yolu infeksiyonu sonucu bakteriyemi gelişmesi de diyabetik bireylerde kontrollere göre çok daha sıkıtır (6). Diğer taraftan, diyabetli çocuklarda idrar yolları infeksiyonu sıklığının kontrollerden farklı olmadığını bildiren yayınlar da vardır (26). Ketoasidozda infeksiyon olmadan da lökositoz olabilir, ancak ketoasidozlu hastalarda ateş varlığında pnömoni, bakteriyemi, piyelonefrit, sepsis olasılığı mutlaka düşünülmelidir. Furonküloz, dış absesi gibi infeksiyonlar ketoasidoz komplikasyonunu tetiklemiş olabilir. Diyabetik ketoasidozda paranazal sinüslerin mukormikozu da bildirilmiştir. Bu nadir komplikasyon, yüzde ağrı, kanlı burun akıntısı, proptoz, bulanık görme, bazan da şuur bozukluğu ile dikkati çeker (40). Günümüzde, infeksiyon durumunda gerekli tedavinin uygulandığı ve gerekiyorsa insülin dozu-

nu da artırarak metabolik kontrolün sağlandığı diyabetik hastalarda genellikle прогноз iyidir.

Büyüme hormonu eksikliği olan çocukların infeksiyon riski normal kontrollerden daha sık değildir. Buna karşın, Laron sendromlu çocukların infeksiyona eğilim bildirilmişdir (2).

Farmakolojik dozlarda kortikosteroid tedavisi ile gelişen iyatrojenik Cushing olgularındaimmün sistem baskılantısı ve infeksiyonların ağır seyrettiği uzun yillardan beri bilinmektedir. Son yıllarda, örneğin bronşiyal astımlı çocukların uygulanan tedavi protokollerile bu komplikasyonlar giderek daha az görülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Andreoletti L, Hober D, Hober-Vandenbergh C et al: Coxsackie B virus infection and B cell autoantibodies in newly diagnosed IDDM adult patients, *Clin Diag Virol* 9:125 (1998).
- 2- Auern Hammer CJ, Strasburger CJ: Effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1 on the immune system, *Eur J Endocrinol* 133:635 (1995).
- 3- Becker DJ, Weber B: Pathophysiology of diabetes mellitus, "Brook CGD (ed): Clinical Paediatric Endocrinology, 3rd ed." kitabında s. 633, Blackwell Science, Oxford (1995).
- 4- Blalock JE: A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems, *Physiol Rev* 69:1 (1989).
- 5- Blom L, Nyström L, Dahlquist G: The Swedish childhood diabetes study: vaccinations and infections as risk determinants for diabetes in childhood, *Diabetologia* 34:176 (1991).
- 6- Carton JA, Maradona JA, Nuno FJ et al: Diabetes mellitus and bacteremia: a comparative study between diabetic and non-diabetic patients, *Eur J Med* 1:281 (1992).
- 7- Casey ML: Cytokines and immune-endocrine interactions, "Griffin EJ, Ojeda SR (eds): Textbook of Endocrine Physiology, 3rd ed." kitabında s. 66, Oxford University Press, Oxford (1996).
- 8- Chiarelli F, Verotti A, Galli L et al: Endocrine dysfunction in children with HIV-1 infection, *J Pediatr Endocr Metab* 12:17 (1999).
- 9- Classen D, Classen J: The timing of pediatric immunization and the risk of insulin dependent diabetes mellitus, *Infect Dis Clin Pract* 6:449 (1997).
- 10- Daningue JM, Wilson CM: Pituitary abscesses: Report of 7 cases and review of the literature, *J Neurosurg* 46:601 (1997).
- 11- Doyle D, DiGeorge AM: Disorders of the parathyroid glands, "Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 16th ed." kitabında s. 1716, WB Saunders Co, Philadelphia (2000).
- 12- Forest MG: Adrenal steroid deficiency states, "Brook CGD (ed): Clinical Paediatric Endocrinology, 3rd ed." kitabında s. 462, Blackwell Science, Oxford (1995).
- 13- Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ et al: Risk factors for symptomatic urinary tract infections in women with diabetes, *Diabetes Care* 23:1737 (2000).
- 14- Gibbon C, Smith T, Egger P et al: Early infection and subsequent insulin dependent diabetes, *Arch Dis Child* 6:384 (1997).
- 15- Goswami R, Bal CS, Tejaswi S et al: Prevalence of urinary tract infections and renal scars in patients with diabetes mellitus, *Diabetes Res Clin Pract* 53:181 (2001).
- 16- Gottlieb, Driscoll DA, Punnett HH et al: Characterization of 10p deletions suggests two nonoverlapping regions contribute to the DiGeorge syndrome phenotype, *Am J Hum Genet* 62:495 (1998).
- 17- Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL et al: Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing Type 1 diabetes, *Diabetes* 49:1319 (2000).
- 18- Ingberg CM, Palmer M, Schvarcz E, Aman J: Prevalence of urinary tract symptoms in long standing type 1 diabetes mellitus, *Diabetes Metab* 24:351 (1998).
- 19- Karounos D, Wolinsky J, Thomas J: Monoclonal antibody to rubella virus: capsid protein recognizes a B-cell antigen, *J Immunol* 150:3080 (1993).
- 20- Karp DR, Atkinson JP: Autoimmunity and the endocrine system, "Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds): Williams Textbook of Endocrinology" kitabında s. 153, WB Saunders Co, Philadelphia (1998).
- 21- Kendall BE: Neuroradiology, "Brook CGD (ed): Clinical Paediatric Endocrinology, 3rd ed." kitabında s. 338, Blackwell Science, Oxford (1995).
- 22- Lehmann R, Leuzinger B, Salomon F: Symptomatic hypoparathyroidism in acquired immunodeficiency syndrome, *Horm Res* 42:295 (1994).
- 23- Lin S, Shen M, Sun Y: Epidemiological characteristic of tuberculosis patients complicated with diabetes in Shanghai, *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 21:504 (1998).
- 24- Lindberg B, Ahlfors K, Carlsson et al: Previous exposure to measles, mumps and rubella - but not during adolescence correlates to the prevalence of pancreatic and thyroid antibodies, *Pediatrics* 104:1 (1999).
- 25- Lindberg B, Ivarsson SA, Landin-Olsson et al: Islet antibodies in cord blood from children who developed type 1 diabetes before 15 years of age, *Diabetologia* 41 (Suppl):369 (1998).
- 26- Lindbergh U, Bergsrom AL, Carlsson et al: Urinary tract infection in children with type 1 diabetes, *Acta Paediatr Scand* 74:185 (1985).

- 27- Loriaux DL: An introduction to endocrinology. Principles of hormone action, "DeGroot LJ, Jameson JL (eds): *Endocrinology*, Vol 1, 4th ed." kitabında s. 1, WB Saunders Co, Philadelphia (2001).
- 28- Lönnrot M, Korpela K, Knip M et al: Enterovirus infection as a risk factor for B-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort, *Diabetes* 49:1314 (2000).
- 29- Maclarek NK, Riley WJ: Inherited susceptibility to autoimmune Addison's disease is linked to human leukocyte antigens - DR3 and/or DR4, except when associated with Type 1 autoimmune polyglandular syndromes, *J Clin Endocr Metab* 62:455 (1986).
- 30- Orth DN, Kovacs W: The adrenal cortex, "Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*" kitabında s. 556, WB Saunders Co, Philadelphia (1998).
- 31- Patel MS, Phillips CB, Cabaron E et al: Frequent hospital admissions for bacterial infections among aboriginal people with diabetes in central Australia, *Med J Aust* 155:218 (1991).
- 32- Penrice J, Nussey SS: Recovery of adrenocortical function following treatment of tuberculous Addison's disease, *Postgrad Med J* 39:563 (1992).
- 33- Porter SR, Eveson JW, Scully C: Enamel hypoplasia secondary to candidiasis endocrinopathy syndrome: case report, *Pediatr Dent* 17:216 (1995).
- 34- Reeves B, Bichet DG, Andreoli TE: Posterior pituitary and water metabolism, "Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*" kitabında s. 359, WB Saunders Co, Philadelphia (1998).
- 35- Reichlin S: Introduction to the endocrine system, "Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD (eds): *Rudolph's Pediatrics*, 20th ed." kitabında s. 1673, Appleton & Lange, Stamford (1996).
- 36- Reichlin S: Neuroendocrine-immune interactions, "Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*" kitabında s. 229, WB Saunders Co, Philadelphia (1998).
- 37- Schmitt K, Deutsch J, Tulzer G et al: Autoimmune hepatitis and adrenal insufficiency in an infant with herpesvirus-6 infection, *Lancet* 348:966 (1996).
- 38- Sidibe EH: Main complications of diabetes mellitus in Africa, *Ann Med Intern* 151:524 (2000).
- 39- Tomer Y, Davies TF: Infection, thyroid disease and autoimmunity, *Endocr Rev* 14:107 (1993).
- 40- Unger RH, Foster DW: Diabetes mellitus, "Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*" kitabında s. 1038, WB Saunders Co, Philadelphia (1998).
- 41- Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins A: Virus-induced diabetes mellitus: isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis, *N Engl J Med* 300:1173 (1979).