

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞLİ ÇOCUKLARDA
KEMİK METABOLİZMASI VE BÜYÜMENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Oğuzhan SEPETÇİGİL

**Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Celalettin KOŞAN**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2008**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	ii
ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
KISALTMA ve SİMGELER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA).....	2
-Tanım.....	2
-Epidemiyoloji.....	3
-Genetik geçiş.....	3
-Etyopatogenez.....	3
-Klinik bulgular.....	4
-Tanı.....	8
-Ayırıcı tanı.....	8
-Tedavi.....	12
Büyüme.....	14
-Büyüme dönemleri.....	15
-Büyümeyi etkileyen faktörler.....	16
-Büyümenin değerlendirilmesi.....	17
-Kronik hastalıklarda büyüme.....	19
Kemik Mineralizasyonu.....	20
-Kemik döngüsü.....	20
-Osteoporoz.....	22
-Kemik metabolizmasının değerlendirilmesi.....	23
-Kemik yapım ve yıkımının biyokimyasal belirteçleri.....	24
GEREÇ ve YÖNTEMLER	27
BULGULAR	31
TARTIŞMA	41
SONUÇ ve ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR	51
EKLER Ek 1-2. Onam ve Çalışma formu	
Ek 3. Olgulara ait veriler	

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 11.04.2007 tarih 4 numaralı kürsü kurulu kararı ile "Ailevi Akdeniz ateşli çocuklarda kemik metabolizması ve büyümenin değerlendirilmesi" adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Oğuzhan SEPETÇİGİL tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 11.05.2007 tarih ve 5 sayılı oturumunda 35 karar numarası ile ve Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 24.07.2008 tarih ve 2 sayılı oturumunda 15 karar numarası ile onaylanmış ve karar Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na iletilmiştir.

TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim sırasında değerli bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanı ve Dekanımız Sayın Prof. Dr. Cahit Karakelleoğlu ve Sayın Prof. Dr. Handan Alp'e, tezimin yöneticiliğini üstlenen Sayın Doç. Dr. Celalettin Koşan'a, tezimin hazırlanmasında desteğini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Zerrin Orbak, Sayın Prof. Dr. Behzat Özkan, Sayın Prof. Dr. Naci Ceviz, Sayın Doç. Dr. Ayhan Taştekin, Sayın Yrd. Doç. Dr. Hakan Döneray, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ali Şahin'e, istatistiksel analizde değerli katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Ömer Akbulut ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Hamit Acemoğlu'na ve kliniğimizin tüm değerli öğretim üyelerine, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında bana desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Sergül Hanım, kızlarım Zeynep ve Betül'e, varlığımın sebepleri anne ve babama, sevgili kardeşim, kayınpederim ve kayınvalideme, baldızlarıma, akrabalarıma şükranlarımı sunmayı bir borç addederim.

Dr. Oğuzhan Sepetçigil

ÖZET

Ailevi Akdeniz ateşi, tekrarlayan ateş ve poliserozit atakları ile kendini gösteren otozomal resesif geçişli, periyodik enflamatuvar bir hastalıktır. Ataklar dışındaki dönemde AAA'lı hastalar klinik olarak tamamen normale dönseler bile, ataksız dönemlerde de subklinik enflamasyonun devam ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmada, subklinik enflamasyonun AAA'lı çocuklardaki büyüme ve kemik metabolizmasına olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya AAA tanısı ile takip edilen ve düzenli kolşisin tedavisi alan ataksız dönemdeki 35 puberte öncesi hasta ile; yaş ve cinsiyeti benzer 30 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Çalışma grubundaki tüm olguların fizik muayenesi yapılarak; hastalıkları ile bilgileri, bulunan genetik mutasyonları değerlendirildi. Tüm çocukların vücut ağırlığı ve boy ölçümleri yanısıra, ebeveynlerinin boy ölçümleri yapıldı; altı-oniki ay ara ile yapılan iki boy ölçümü ile yıllık büyüme hızı hesaplandı. Hastaların biyokimyasal tetkikleri, kemik döngüsü parametreleri, kemik yaşı ve lomber 1-4 KMD'leri değerlendirildi. Tanı anında saptanan en sık klinik bulgular ateş ve karın ağrısı (%97) idi, en fazla M694V heterozigotluğuna saptandı. Çalışma ve kontrol grubu arasında boy, kilo, VKİ ve SDS'leri, hedef boy, kemik yaşı, büyüme hızı ve SDS'leri, KMD, serum IGF-1 açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Serum IGFBP-3 düzeyi çalışma grubunda düşük bulundu ($p<0,05$). Tüm vakalar normal boy ve ağırlık persantilindeydi. Çalışmaya alınan AAA'lı olgulardan tanı öncesi vücut ağırlığı ve boy değerleri bilinen 17 hastanın, tanı öncesindeki büyüme parametreleri ile kolşisin tedavisi sonrasındaki değerleri karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzelme saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı ile serum IGFBP-3 düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($p:0,001$ $r:-0,523$). Olguların değerlendirilmesinde 25-OH D vitamini düzeyi ile BMC arasında pozitif korelasyon tesbit edildi ($p:0,024$ $r:0,38$). AAA'lı olguların 5 (%14)'inde kemik yaşının kronolojik yaşa göre geri olduğu ve ayrıca 2 (%5)'inde KMD Z skorunun -2'nin altında olduğu görüldü. Sonuç olarak düzenli kolşisin tedavisi altındaki AAA'lı çocuklarda büyümenin, büyüme hızının, serum IGF-1 düzeyinin yaşitlarından farklı olmadığı fakat serum IGFBP-3 düzeyinin düşük olduğu, KMD ve kemik döngüsü parametrelerinin benzer olduğu saptandı. Bazı hastalarda görülen kemik yaşı geriliği, KMD ve serum IGFBP-3 düzeyi düşüklüğü subklinik enflamasyona ikincil etkilenme olduğunu düşündürmüştür. Hastalık aktivitesinin derecesi ile ilişkili olarak KMD'de etkilenme olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi, çocuk, büyüme, kemik metabolizması

ABSTRACT**Sepetçigil O. Growth and bone metabolism in children with Familial Mediterranean fever.**

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessively inherited periodic inflammatory disease characterized by recurrent febrile attacks of fever and serositis. Recent studies confirmed that chronic subclinical inflammation is frequently present between febrile episodes in patients with FMF, although FMF patients are usually asymptomatic. The aim of present study was to investigate the effects of subclinical inflammation on growth and bone metabolism in children with FMF. Thirty five prepubertal in attack free period FMF patients who were receiving regular colchicine therapy were studied. Thirty healthy children similar age and sex were included into the control group. Data of all patients like diagnostic symptoms, MEFV mutations were obtained from medical records. Physical examinations and anthropometrical measurements of all the children were assessed, the height was measured again after 6-12 months and growth velocity was calculated. Biochemical parameters, bone turnover markers, bone age and BMD's from lumbar 1-4 were evaluated. The most common diagnostic symptoms were fever and abdominal attacks (97%) and most common of MEFV mutation was M694V heterozygote. There was no statistically significant difference between healthy and FMF groups in height, weight, BMI and their SDS values, target height, growth velocity and SDS values, bone age, BMD, serum IGF-1 values. FMF patients' serum IGFBP-3 values were lower than control group. All children were of normal weight and height percentiles. The growth parameters before and after the treatment were compared in 17 patients with known pre-diagnostic values of weight and height. There was no statistically significant difference but SDS values were better. There was negative correlation between erythrocyte sedimentation rate and serum IGFBP-3 levels ($p:0,001$ $r:-0,523$) and positive correlation between vitamin D level and mean L1-L4 BMC ($p:0,024$ $r:0,38$). In 5 (%14) of FMF patients had bone age regression relatively with chronological age and also 2 (%5) of FMF patients BMD Z scores lower than -2 SDS. Finally; Growth, IGF1 levels, BMD and bone turnover markers of children with FMF in regular colchicine therapy didn't differ from healthy children. Low serum IGFBP-3 level, bone age regression and low BMD Z scores in some patients may be the secondary effects of subclinical inflammation. It was speculated that BMD was affected by the disease activity level.

Key words: Familial Mediterranean fever, child, growth, bone mineralization

KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ

1,25(OH)₂D	: 1,25 dihidroksi vitamin D
25OH D	: 25 hidroksi D vitamini
AA	: A tipi amiloid
AAA	: Ailevi Akdeniz ateşi
ALT	: Alanin amino transaminaz
Ark	: Arkadaşları
AST	: Aspartat amino transaminaz
BH	: Büyüme hormonu
BMC	: Kemik mineral içeriği
BMD	: Kemik mineral dansitesi
BMI	: Vücut kitle indeksi
BY	: Boy yaşı
CRP	: C-reaktif protein
DBH	: Doruk büyüme hızı
DEXA	: Dual çift x ışını kaynaklı absorpsiyometri
DPD	: Deoksipiridinolin
FMF	: Familial Mediterrean fever (Ailevi Akdeniz ateşi)
HB	: Hedef boy
IGF-1	: İnsulin like growth faktör-1
IGFBP-3	: İnsulin like growth faktör binding protein-3
IL	: Interlökin
JIA	: Juvenil idyopatik artrit
K-ALP	: Kemiğe spesifik alkalin fosfataz
KMD	: Kemik mineral dansitesi
KY	: Kemik yaşı
OK	: Osteokalsin
PTH	: Parathormon
SAA	: Serum amiloid A
SDS	: Standart deviasyon skoru
T-ALP	: Total alkalin fosfataz

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
1. Hastalık Ağırlık Skorlaması.....	6
2. Tel-Hashomer AAA Tanı Kriterleri.....	9
3. Livneh ve arkadaşlarının AAA tanı kriterleri.....	10
4. Peryodik Ateş Sendromlarının demografik, klinik ve genetik özellikleri.....	11
5. Normal çocukların ortalama vücut ağırlığı ve boy formülleri.....	15
6. Kemik döngüsü belirteçleri.....	25
7. Vakaların yaşlarına ve cinsiyetlerine ait tanımlayıcı istatistikler	31
8. AAA'li hastalarda tanıda saptanan bulgular.....	32
9. AAA'li hastalarda saptanan genetik mutasyonlar.....	32
10. Çalışma ve kontrol grubuna ait verilerin istatistiksel karşılaştırılması.....	34
11. Çalışma ve kontrol gruplarının biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması...	35
12. Çalışma ve kontrol gruplarının verilerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	36
13. AAA'li çocuklarda hastalık ağırlık skoru, total kolşisin dozu, ilaç kullanım süresi, tanıda gecikme süresi ile yıllık büyüme hızı, hastaların boy ve kilo SDS leri, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyi, KMD Z skoru arasında ki korelasyon değerleri.....	37
14. Çalışma grubunda daha önce vücut ağırlığı ve boy SDS değeri bilinen olgularda tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı ve boy SDS değerleri	38
15. Kemik yaşı geri olan hastaların dökümü.....	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
1.	AAA'lı hastaların boy standart deviasyonu dağılım eğrisi.....	38
2-3.	Çalışma ve kontrol grubunda KMD Z skoru ve KMD değerleri.....	39

GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); herediter oto-inflamatuvar hastalıkların bir prototipi olup, kendini sınırlayan akut ateş epizotları, düzensiz aralıklarla tekrarlayan poliserozit ve amiloidoz gelişimi ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın geni 16. kromozomun kısa kolunda saptanmıştır ve bu gen, Pyrine/Marenostin adlı proteini kodlamaktadır, 10 exonlu genin tanımlanan 40 mutasyonu olup, buna her gün yenileri eklenmektedir. Klasik mutasyonları 2. ve 10. exonda yer alan M694V, M680I, M694I, V726A'dır. Otozomal resesif geçişli olduğu kabul edilen hastalığın, Akdeniz orijinli etnik gruplar arasında (Özellikle Sefardik Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar) görüldüğü bilinmektedir. ^(1-3,6,7)

AAA'li hastaların yaklaşık %65'inde klinik bulgular 5 yaşından önce ve %90'ında 20 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. ⁽²⁾ AAA tedavisinde kullanılan kolşisin, hem nöbet sıklığını ve şiddetini azaltmakta, hem de hastalığın önemli bir komplikasyonu olan amiloidozu önlemektedir. Kolşisin, Colchicum Autumnale bitkisinden elde edilen alkaloid yapıda bir ekstrakte olup, 1972'den beri AAA proflaksisinde kullanılmaktadır. ⁽⁸⁾

Çocukluk çağında görülen kronik inflamatuvar hastalıkların büyümeyi olumsuz etkileyebileceği ve kemik metabolizmasında sorunlara neden olabileceği gösterilmiştir. ^(5,12,13) AAA'ni diğer kronik inflamatuvar hastalıklardan ayıran en önemli özellik ise hastanın inflamatuvar ataklar dışındaki dönemde klinik olarak tamamen normal olmasıdır. ⁽¹⁻³⁾ Ancak son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, ataksız dönemlerde de subklinik enflamasyonun devam ettiğini düşündürmektedir. ^(14,15) Bu subklinik enflamasyonun AAA'lı çocuklarda çeşitli yan etkileri olabilir ve bu uzun dönem etkiler çok iyi değerlendirilmemiştir. AAA'lı hastalarda büyümenin ve kemik metabolizmasının değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmalarda uzun süre kolşisin tedavisi alan hastalarda büyümenin normal seyrettiği belirtilmektedir. ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ AAA'li çocuklarda kemik metabolizmasının durumunu inceleyen az sayıdaki çalışmada kemik mineral dansitesinin AAA'lı vakalarda, normalden geri olduğu bulunmuştur. ^(19,21)

Bu çalışma ile, AAA'li çocuklarda subklinik enflamasyonun büyüme ve kemik metabolizmasına olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Vakaların klinik özellikleri, büyüme parametreleri, büyüme izlemi, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin değerlendirilmesi; kemik mineral dansitesinin ve kemik metabolizması markırlarının ölçümü ve bunları etkileyebilecek olan hastalık başlangıç yaşı, hastalık ağırlık skoru, birikimsel kolşisin dozu gibi faktörlerin olası etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (AAA)

Tanım

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA=FMF, *Familial Mediterranean fever*), otozomal resesif kalıtmımlı, akut, kendini sınırlayan ateş atakları ve düzensiz aralıklı tekrarlayan poliserozit, AA tipi amiloidozis ile kendini gösteren periyodik ateş sendromları grubunun en sık görülen üyesidir.

İlk defa 1908 yılında Janeway ve Rosenthal tarafından "*Unusual paroxysmal syndrome*" olarak tanımlanan hastalık sonraları "*Recurrent polyserositis*", "*Recurrent hereditary polyserositis*" gibi çeşitli adlarla tanımlanmış, daha sonra İsraili araştırmacılar tarafından ayrıntılı olarak tanımlanarak, "*Familial Mediterranean fever*" adını almıştır. ^(1,2)

Hastalık şu an "*Herediter periyodik ateş sendromları*" veya "*İnsan otoinflamatuar sendromları*" arasında değerlendirilmekte olup, inflamasyonla ilişkili, tekrarlayan ateş epizotları ile benzer klinik özellikler gösteren bir grup kalıtsal hastalığı içerir ve her birinde tanımlanmış bir genetik defekt mevcuttur. ⁽⁷⁾

Hastalık çoğunlukla ateş ile birlikte ortaya çıkan peritonit, artrit, plörit gibi poliserozit atakları ile seyretmesi, atakların kendi kendine iyileşmesi ve atak dışındaki dönemlerde hastanın klinik olarak tümüyle normal olması ile diğer kronik enflamatuvar hastalıklardan ayrılır. Hastalıkta AA tipi amiloidoz gelişmesine bağlı, son dönem böbrek yetmezliği oluşabilmektedir. Profilaktik kolşisin tedavisi, semptomları, inflamasyonu ve amiloidoz gelişimini sınırlamaktadır. ^(2,4,6,7)

Epidemiyoloji

AAA, otozomal resesif olarak kalıtılır. En sık Sefardik Yahudiler (Endülü-İspanya kökenli Yahudiler), Türkler, Ermeniler ve Araplar olmak üzere, güney ve doğu Akdeniz orjinli etnik gruplar arasında görülür. Bu populasyonda taşıyıcılık %20'lere kadar yükselmektedir. ^(2,5) Yunanlılar, İspanyollar ve İtalyanlar daha az etkilenmiştir. Ayrıca, Akdeniz kökenli olmayanlarda da nadiren bildirilmektedir. ^(3,4) Sefardik Yahudilerinde AAA prevalansı 1/250-1/1000 arasında değişmektedir. ⁽²⁾

Türkiye'de AAA tanısı alan hasta prevalansı 2.3/10000'dür. ⁽⁵⁾ AAA her iki cinsiyeti eşit oranda etkilemekle beraber bazı çalışmalarda erkek üstünlüğü belirtilmiştir. ⁽¹¹⁾ Bazı hastaların akut atakları, gebelikle remisyona girmekte, gebelikten

sonra yeniden ortaya çıkmaktadır; bu nedenle seks hormonlarının hastalığın seyri üzerinde etkili olduğu öne sürülmüştür. ^(4,5,10,11)

Genetik geçiş

AAA den sorumlu gen 1992 yılında, 16. kromozomun kısa kolunda "16p13.3" olarak tanımlanmıştır, 1997 yılında klonlanan gen MEditerranean FeVer (MEFV) olarak adlandırılmış olup, RoRet gen ailesinin üyesidir, MEFV geni 10 kb uzunluğunda ve 10 eksonlu olup 781 aminoasitli protein olan ve myeloid hücrelerde gösterilen pyrin veya marenostriin denilen proteini kodlar. ^(25,26)

Yapılan çalışmalarda 80'den fazla mutasyon tesbit edilmiş olup, en sık 5 mutasyon (M694V, V726A, M680I, M694I, E148Q) AAA'li hastaların 2/3'ünden fazlasında tesbit edilmiştir. ⁽²⁹⁾ En sık rastlanan mutasyon olan M694V, vakaların %20-67'sinde gösterilmiş olup, homozigotluğu hastalık ağırlığında artış ve amiloidoz insidansında yükselme ile ilişkilidir. ⁽²⁹⁾ V726A mutasyonu hastaların %7-35'inde bulunur ve düşük amiloidoz insidansı ve hafif seyir ile ilişkilidir. E148Q mutasyonu en az penetran fenotip olup, bu mutasyonlularda hafif hastalık formu görülür. Bu bulgular, farklı mutasyonların fenotipik farklılığa neden olduğunu göstermektedir. ^(30,31) Yeni mutasyonların listesine <http://fmf.igh.cnrs.fr/infervers/>. adresinden ulaşılabilir.

Etyopatogenez

AAA'nin akut ataklarının kesin patogenezi bilinmemektedir. AAA'li hastalarda ataklar sırasında serum interferon-gama ve TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, ve dolaşan lökositlerdeki IL-8 gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin arttığı görülmüştür. MEFV geni, 781 aminoasitli bir protein olan, esas olarak myeloid ve monositik hücrelerden salınan pyrini kodlar. *Pyrin/marenostriin*; death domain süperfamilyasının bir üyesi olup, diğer proteinlerle etkileşimi sağlayan 4 farklı fonksiyonel domain (yapı) içerir (PYD, B30.2 Domain, B-Box, coiled-coil- CC-). AAA mutasyonlarının çoğu B30.2 domaininde yerleşik olup, fonksiyonu kesin bilinmemektedir. *Pyrin*, ASC (Apoptozis ile ilişkili speck benzeri protein) etkileşimi ile proinflamatuvar otokataliz kaskatını indükler. Yani, *pyrin* diğer proteinlerle beraber, apoptosis ve inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde rol alan, nötrofil aktivasyonunu inhibe ederek etkili olan, düzenleyici bir proteindir. Son zamanlarda ortaya atılan görüş, *pyrin/marenostriin* hasarlı olması veya mutasyona uğraması sonucu AAA'li hastalarda defektif apoptoz, IL-1 yapım ve sekresyonunun uyarılması ve sonuç olarak IL-1 beta artışı ile kontrol dışı inflamasyon cevabının ortaya çıktığı şeklindedir. ^(23,24,27)

Ayrıca yapılan çalışmalarda AAA'li hastaların peritoneal ve sinovial sıvılarında C5a inhibitör yetersizliği (inaktive edici enzim) saptanmıştır. C5a, kompleman kaynaklı önemli bir inflamatuvar mediyatördür ve nötrofiller için güçlü bir kemotaktik ajandır. Normal şartlarda, C5a inhibitör proteini sinoviyal sıvı ve periton boşluğundaki fibroblastlarca üretilir ve fizyolojik olarak buraya sızmış olan az miktardaki C5a'yı nötralize ederek, uygunsuz bir inflamasyonu engeller. Bu hipoteze göre, AAA'li hastalarda *pyrin/marenostrin* disfonksiyonuna bağlı olarak, C5a inhibitör yetersizliği sonucu, C5a dolanımı artmakta ve akut ataklar ortaya çıkmaktadır. Bu teori daha az göz önünde olmakla birlikte, AAA'nin tekrarlayıcı karakterini açıklamaktadır. Hastalığın patogenezi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. ^(20,24,32,33)

Klinik Bulgular

AAA hastalığının tipik özellikleri, akut başlangıçlı ateş atakları ve steril peritonit, plörit ve artrit bağlı gelişen karın, göğüs ve eklem ağrısıdır. Akut inflamasyon periton, pleura ve eklemler dışında daha az sıklıkla cilt, perikard ve skrotumu tutmaktadır. Myalji, splomegali ve nörolojik bulgulara nadiren rastlanır. ⁽²⁾

Klinik bulgular, AAA'li hastaların yaklaşık %65'inde 5 yaşından önce ve %90'ında 20 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı ise 4-5 olup bu özelliği ile aslında bir çocukluk çağı hastalığıdır. Akut atakların sıklığını egzersiz, duygusal stres, enfeksiyon, adet dönemi ve cerrahi girişim arttırabilmektedir. Tipik ataklar 1-4 gün arasında sürmekte, ateşle beraber karın ağrısı (%90), artrit veya artralji (%85) ve göğüs ağrısından (%20) bir veya daha fazlasının eşlik ettiği görülmektedir. Atakların süre ve sıklığı kişiden kişiye belirgin farklılık göstermekle beraber, 12 saatle 1 hafta arasında sürmektedir. Ataklar çoğunlukla bir ön bulgu vermeden başlar. ⁽²⁰⁾

Amiloidozun gelişme zamanına göre birbirinden farklı iki ayrı klinik tablo tanımlanmıştır; Amiloidoz, fenotip 1 de klasik ataklar sonrası, fenotip 2 de ise ataklardan önce gelişmektedir. ^(10,20)

Ataklar esnasında ateş ve şiddetli ağrılar nedeni ile hasta yatağa bağlı kalmakta ve sonrasında ataklar kendiliğinden geçmektedir. Hastaların ataklar arasında genellikle şikayeti yoktur. Ortaya çıkan ateşin yüksekliği veya tutulan inflamasyon bölgesi bir ataktan diğerine farklılık gösterebilir. Atakların seyri hastalar arasında farklılık gösterebildiği gibi aynı ailenin bireylerinde dahi farklı atak seyirleri görülebilmektedir. İlerleyen yaşla birlikte atakların şiddetinin ve sıklığının azaldığı gözlenir. ^(1-3,4,10,20)

Yetersiz tedavi edilen hastaların %30'unda, akut faz reaktanlarının sürekli yüksek seyrettiği, dalağın büyüdüğü, kronik hastalık anemisinin geliştiği saptanmıştır. ⁽⁴⁰⁾ Farklı klinik durumları değerlendirmek, hastaları karşılaştırmak ve komplikasyonları tahmin etmek için hastalık şiddetini değerlendiren skalalar hazırlanmıştır. Bu skalalar kolşisin tedavisi almayan ve genellikle tanısal değerlendirme aşamasında olan hastalarla kolşisin tedavisi alan ama uygun kontrolü sağlanamayan hastaları değerlendirmek için kullanılır. Hastalık ağırlık skorlaması Tablo 1 de verilmiştir. ^(4,41)

Ateş: Hastalığın en tipik bulgularından biridir ve değişken derecelerde ortaya çıkar. Ataklar sırasında ateş daima vardır, ateşsiz atak tanımlayan az sayıda hasta da mevcuttur. Nadiren hastada tek semptom olarak da karşımıza çıkabilir. Tekrarlayıcı ateş atakları anamnezde mutlaka sorgulanmalıdır. ⁽¹⁻⁴⁾

Karın ağrısı: Hastaların çoğunda (%95) karın ağrısı atakları mevcuttur ve en sık rastlanan atak tipidir. Hastaların %50'sinde ilk belirti olabilir. Kliniğe yansması çeşitlilik gösterebilir. Hafif karın ağrısından peritonit kliniğine kadar, tek kadranda lokalize kıvrandırıcı ağrıdan tüm karna yayılan epigastrik ağrıya kadar farklı prezentasyonlar tanımlanabilir. Fizik muayenede karında şişkinlik, duyarlılık, rebound, barsak seslerinde azalma olabilir. Radyolojik olarak ileusu destekleyen çok sayıda küçük hava sıvı seviyeleri olabilir. Atak esnasında genellikle kabızlık görülür, ancak %10-20 oranında ishal de olabilir. Ataklar 1-3 gün sürer ve kendiliğinden çözülür. ⁽¹⁻⁴⁾ Atak sırasındaki tablo, akut karını düşündürdüğü için, gereksiz apendektomi yapılabilir. Bu hastalara elektif apendektomi yapılması, yanlış tanı ve gereksiz acil operasyon riskini önleyebilmekle birlikte, çoğu klinisyen bunun yapılmasını önermemektedir. Elektif apendektomi, diğer akut peritonit nedenlerini dışlatmamakta, peritoneal yapışıklık ve fibrotik bantlara neden olmaktadır. ^(1-4,10,20,34,35)

Eklem bulguları: Eklem tutulumu ile giden atak tipine sık rastlanmaktadır. Sefardik Yahudilerinin %75'inde görülmekte ve %16'sında ilk bulgu olmaktadır. ⁽¹¹⁾ Sıklıkla alt ekstremitenin büyük eklemlerinde monoartiküler tutulum gösterir. Çoğunlukla kendiliğinden ortaya çıkmakla beraber travma veya fiziksel yorgunluk atakları tetikleyebilir. Artrit, klinik bulgular arasında en uzun sürenidir, genellikle 1 haftada iyileşir; olguların bir kısmında uzamış artrit rastlanır. Genellikle diz ve kalça tutulumu görülür, bulgular 1 aya kadar uzayabilir. Artrit non-eroziftir ve sekel bırakmadan iyileşir. Hastaların %5'inde ise 1 aydan uzun süren kronik artrit gelişir. ^(2,4,20)

Tablo 1. : Hastalık Ağırlık Skorlaması. ⁽⁴¹⁾

Parametre	Özellikler	Skor
Başlangıç yaşı (yıl)	>31	0
	21–31	1
	11–20	2
	6–10	3
	<6	4
Aylık atak sayısı	<1	1
	1–2	2
	>2	3
Artrit	Akut	2
	Uzamış	3
Erizipel benzeri eritem		2
Amiloidoz		3
Kolşisin dozu (mg/gün)	1	1
	1.5	2
	2	3
	>2*	4

Her bir parametre skorunun toplanması, hastalık toplam ağırlık skorunu verir. 3-5 hafif hastalık, 5-9 orta derece hastalık, 9 ve üstü ağır hastalığı yansıtır.

* 2 mg'a cevapsız

Artriti olan AAA hastalarında, hastalığın daha erken yaşta başladığı, erizipel benzeri eritem ve myaljinin daha sık görüldüğü ve vaskülitlerle birlikteliğin daha sık olduğu saptanmıştır. ⁽¹⁰⁾ Bazen hastalar unilateral veya bilateral sakroileit, inflamatuvar sırt ve boyun ağrısının görüldüğü spondiloartropati tablosu ile başvurabilirler. Hastaların hemen hepsinde HLA B27 negatiftir ve radyolojik incelemede minimal spinal tutulum dışında özellik yoktur. ^(1,4)

Göğüs ağrısı: Tek taraflı plörite bağlı olarak akut ateşli AAA atağı, göğüs ağrısı ile kendini gösterebilir. Sıvı toplanması durumunda akciğer sesleri azalır. Perikardit hastaların %2'sinde gelişir. ^(1,2,10)

Erizipel benzeri eritem: Erizipel benzeri eritem, AAA'nın karakteristik bulgularından biridir; alt ekstremitelerde ve genellikle ayak bileği, ayak sırtı veya bacağın ekstansör yüzeyinde görülür. Lezyon sıcak, şiş ve ağrılı olup, 10-15 cm boyutlarında, erizipeli andırır tarzdadır ve ortalama 1-2 gün sürer. Ateş ve artritle beraber görülebilir. Daha az sıklıkla nodüler eritem veya nonspesifik makülopapüller döküntüler görülebilir. ⁽²⁾

Skrotal tutulum: Skrotal tutulum tek taraflı olup ağrı ve şişlik ile ortaya çıkar, puberte öncesi yaşlarda nadiren görülebilir.

Diğer bulgular: Myaljiye sık rastlanmakla beraber, şiddetli kas ağrıları ve hassasiyetle kendini gösteren “uzamış febril myalji” (*protracted febril myalji*) nadiren görülebilir. Tedavide yüksek dozda prednizon verilmekte olup, tedavi edilmezse 6 hafta kadar devam edebilmektedir. ^(2,36) Splenomegali, AAA'li hastaların yaklaşık %30'unda görülebilmektedir ve amiloidozla ilişkili değildir. Nadiren nörolojik tutulum, glomerulonefrit görülebilir. ^(1-3,10,20)

Ailevi Akdeniz ateşi ile çeşitli vaskülit formlarının ilişkisi tanımlanmış olup, en sık *Henoch Schönlein purpurası* (HSP), *Behçet hastalığı* ve *Poliarteritis nodosa* (PAN) beraberliği görülmektedir. ^(37,80)

Amiloidoz: Ailevi Akdeniz ateşinin en önemli komplikasyonu amiloidoz'dur. Genellikle böbrekleri etkileyerek kronik böbrek yetersizliğine neden olmaktadır. Sekonder veya reaktif amiloidoz AA tipi amiloid birikimi ile oluşur. ⁽³⁾

Amiloidoz terimi, dokular ve organlarda hücre dışı alanda suda erimeyen, fibröz amiloid proteinlerin birikimi sonucunda ortaya çıkan bir grup hastalığın tanımlanmasında kullanılmaktadır. ⁽³⁸⁾

Amiloidoz sıklığı etnik gruplar arasında farklılıklar göstermektedir, Sefardik Yahudiler ve Türkler de daha sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir. Tedavi edilmeyen çocukların yaklaşık 1/3 veya 1/2'sinde, erişkinlerin 3/4'ünde renal amiloidoz gelişmektedir.

⁽²⁾ Hastalık birbirini izleyen beş evrede gelişir; asemptomatik dönem, proteinüri, nefrotik dönem, azotemik ve üremik dönem olup, her biri birkaç yıl sürer. ⁽³⁸⁾ Gelişen böbrek yetmezliği nedeni ile böbrek transplantasyonu ihtiyacı doğabilmektedir. AAA'de ölüm genellikle böbrek yetmezliği ve amiloidoza ikincil gelişen enfeksiyon, tromboembolizm ve üremi gibi komplikasyonlar sonucu oluşur. Amiloidozun böbrek dışı tutulumu olarak; ishal, malabsorbsiyon, karaciğer büyüklüğü, sarılık, karaciğer enzim yüksekliği, portal hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, ritm ve ileti bozuklukları sayılabilir. ^(4,38)

Etkilenen dokudan alınan biyopsilerde amiloid fibril proteinlerinin görülmesi ile tanı konur. Sıklıkla rektal mukoza, gingival doku, renal biyopsi ve abdominal yağ aspiratından alınan biyopsi örnekleri ile tanı konmaktadır. Amiloidoz gelişme riskini artıran faktörler; ırk, spesifik MEFV mutasyonu, amiloidoz aile hikayesi ve erkek cinsiyet olarak sayılabilir. ^(3,4,10,38)

Laboratuvar bulguları: Hastalık için özgün bir laboratuvar tanı yöntemi yoktur. Ataklar sırasında akut faz reaktanları olan C reaktif protein, fibrinojen, eritrosit sedimentasyon hızı, Serum amiloid A (SAA) düzeyleri artar, lökositoz olur, ataksız dönemde genellikle tüm laboratuvar değerleri normaldir. Amiloidozun en erken bulgusu, mikroalbuminüri ve proteinürüdür. Radyolojik bulgular nonspesifiktir. ⁽¹⁻³⁾

Tanı

Hastalığın tanısı klinik bulgular esas alınarak; aile hikayesi, diğer ailesel periyodik ateş sendromları dışlanarak ve hastanın kolşisin tedavisine cevabı ile konmaktadır. Akut ataklar esnasında, enflamasyonu gösteren akut faz reaktanları artar. Atakların kendiliğinden ve tamamen, kısa sürede düzelmesi tanı açısından önemlidir. MEFV gen mutasyonları tanıyı destekler, ancak tanı koydurucu bir kriter değildir. Genetik laboratuvarlarında genellikle en yaygın görülen 5-10 mutasyona bakılmaktadır. ^(1,3,,20)

Klinik bulguların belirsiz ve değişken oluşu yanı sıra hastalıkta tanı koydurucu bir laboratuvar testinin olmayışı nedeni ile bazen tanı güçlüğü yaşanır. Hastalığın tanısına yönelik çeşitli tanı kriterleri olmakla birlikte bugün sıklıkla Tel-Hashomer kriterleri ile Livneh ve arkadaşlarının tanı kriterleri kullanılmaktadır. (Tablo 2 ve 3) ^(33,42)

Ayırıcı tanı

AAA'nin ayırıcı tanısı *Periyodik Ateş Sendromları* göz önüne alınarak yapılmalıdır. Bu sendromlar, tekrarlayan enflamasyon atakları ile karakterize nadir genetik hastalıklardır. Bunlar; *Hiperimmunglobulin D sendromu* (HIDS), *Tümör nekrosis faktör reseptörü ile ilişkili periyodik ateş sendromu* (TRAPS-Ailesel Hebernian ateş), *Muckle-Wells sendromu* (MWS), *Ailevi soğuk ürtikeri* (FCU), *Kronik infantil nörolojik kutanöz ve*

artiküler sendromu (CINCA), Peryodik ateş aftöz stomatit (PFAPA) olarak adlandırılır. Bazı sınıflandırmalarda PFAPA sendromu, Peryodik Ateş Sendromları içerisinde fakat herediter otoinflamatuvar sendromlar dışında ele alınır. Peryodik Ateş Sendromlarının demografik, klinik ve genetik özellikleri Tablo 4 de özetlenmiştir. ^(3,6,7,66)

AAA, çocuklarda artrit atakları ile prezente olursa yanlılıkla akut romatizmal ateş tanısı konabilmektedir. Sık sık ateşlenme ve karın ağrısı tanımlayan hastaların anamnezinde aile öyküsü ve ateşlenme süreci ile bilgiler, dikkatlice sorgulanmalıdır. ^(1,4,10)

Tablo 2. Tel-Hashomer AAA Tanı Kriterleri. ⁽⁴²⁾

Major kriterler:

- 1- Tekrarlayıcı poliserozit ve ateşli ataklar
- 2- Başka bir nedene bağlanmayan AA tipi Amiloidoz
- 3- Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt

Minör kriterler:

- 1- Yineleyen ateşli ataklar
- 2- Erizipel benzeri eritem
- 3- Birinci derecede akrabada AAA varlığı

Kesin tanı: 2 major veya 1 major ve 2 minör

Olası tanı: 1 major ve 1 minör

Tablo 3. Livneh ve arkadaşlarının AAA tanı kriterleri. ⁽³³⁾

<p>Major kriterler:</p> <p>Tipik atak varlığı</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Peritonit (generalize) 2- Plörit (tek taraflı) veya perikardit 3- Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) <p>Minör kriterler:</p> <p>1-3. Tipik olmayan 1 veya daha fazla adı geçen bölgelerin tutulumu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Karın 2. Göğüs 3. Eklem 4. Kullanılan bacağın ağrısı 5. Kolşisin tedavisine iyi yanıt <p>Destekleyen kriterler:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AAA tanılı aile hikayesi 2. Uygun etnik orjin 3. Başlangıç yaşının 20'nin altında olması 4-7. Atakların özellikleri <ol style="list-style-type: none"> 4. Ağır, yatağa yatıran 5. Kendiliğinden düzelme 6. Şikayetsiz dönemler 7. Akut faz reaktanlarının 1 veya daha fazlasında geçici yükselme (lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum amiloid A ve/veya fibrinojen) 8. Aralıklık proteinüri /hematüri 9. Laparotomi veya temiz apendektomi öyküsü 10. Ailede benzer şikayetler
<p>AAA tanısı için 1 major kriter veya 2 minör kriter, veya 1 minör ve 5 destekleyen kriter gereklidir.</p> <p>Tipik atak şöyle tanımlanır; tekrarlayan (3 veya daha fazla aynı şekilde) ,ateşli (rektal 38C° ve üstü), kısa (12 saat -3 gün arası).</p> <p>Tipik olmayan atak 1-2 özelliği ile ayrılır; 1) Ateş normal veya 38 C°nin altında olabilir. 2) Atak süresi daha uzun veya daha kısa (6 saatten kısa,1 haftadan uzun) 3) Karın ağrısı atağı esnasında peritonit bulgusu yoktur. 4) Karın ağrısı atakları lokalizedir. 5) Eklem bulguları tipik değildir. Ataklar tipik değilse sayılmaz..</p>

Tablo-4: Peryodik Ateş Sendromlarının demografik, klinik ve genetik özellikleri. ⁽³⁾

	AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FMF)	HİPERİMMUNGLOBULİN D SENDROMU (HIDS)	TRAPS	MWS, FCU, CINCA	PFAPA
Demografik özellikler					
Başlangıç yaşı	Erken çocukluk	Hayatın ilk yılları	≤20 yaş	Infant dönemi	≤5 yaş
Etnisite	Sefardik Yahudileri, Türkler, Ermeniler, Araplar, İtalyanlar	Hollanda, Fransa, diğer Avrupalılar	İrlanda, Kuzey Avrupalılar	Kuzey Avrupa	Özellik yok
Klinik özellikler					
Atak süresi	1-4 gün	3-7 gün	>1 hafta	Değişken (2-3 gün)	Her 4-6 haftada 3-6 gün
Karın ağrısı	Çok yaygın (steril peritonit)	Yaygın	Yaygın	Nadir	Yaygın
Artrit	Çok yaygın (monoartrit veya oligoartrit)	Yaygın (simetrik poliartrit)	Nadir	Destruktif artrit	Artralji
Myalji	Nadir	Nadir	Çok yaygın gezici	Yaygın	Yaygın
Göğüs ağrısı	Yaygın	Nadir	Yaygın	Yok	Nadir
Rash	<% 5 erizipel gibi çok yaygın	>% 90 erizipel gibi çok yaygın	Erizipel çok yaygın, gezici	Eritem, ürtiker	Yaygın değil
Diğer klinik özellikler	Perikardit, Henoch schönlein purpurası, skrotal tutulum, splenomegali	Servikal lenfadenopati, hepatosplenomegali, baş ağrısı	Konjunktivit periorbital ödem	İşitme kaybı, papillit, soğuk duyarlılığı	Ateş, servikal adenopati, eksudatif tonsillit, aftöz stomatit
Genetik özellikler					
Geçiş	Otozomal resesif	Otozomal resesif	Otozomal dominant	Otozomal dominant	Sporadik
Sorumlu gen	MEFV	MVK	TNFRSF1A	CIAS1	Bilinmiyor
Kromozomal bölge	16p13	12q24	12p13	1q44	Bilinmiyor
Gen ürünü	Pyrin(marenostriin)	Mevalonate kinaz	TNF reseptör 1A	Cryopyrin	Bilinmiyor
Akut faz reaktanları yüksekliği	Çok yaygın, atak esnasında	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın, özellikle MWS	Yaygın
Amiloidoz AA risk artışı	Yaygın (tedavisiz % 40-75)	Rapor edilmedi	Yaygın (% 15-25)	Nadir (% 2)	Yok
Tedavi	Kolşisin	Semptomatik, etanercept, simvastatin	Kortikosteroid, etanercept	Semptomatik, anakinra, kortikosteroid etanercept	Tek doz prednizon veya betametazon

Tedavi

Hastaların çoğunluğunda günlük kolşisin tedavisi; atakların sıklığını, şiddetini ve süresini anlamlı şekilde azaltmakta veya tamamen ortadan kaldırmaktadır. Atakları tamamen önlemese bile, uygun dozda verilen kolşisin amiloidoz gelişimini engellemektedir. Atakları kontrol etme, ataklar arasındaki subklinik enflamasyonu ve amiloidoz gelişimini önleme bakımından, günlük kolşisin tedavisinin, aralıklı kolşisin tedavisinden daha etkili olduğu bulunmuştur. ⁽⁶⁶⁾

Kolşisin: Kolşisin çok eski bir anti-enflamatuvar ilaç olup, Avrupa da yaygın olarak bulunan zambak ailesinden *Colchicum autumnale* ve *Gloriosa superba* bitkilerinden ekstrakte edilen nötral alkaloid yapıda bir maddedir. Akut gut artritinde asırlardır kullanılmakta olup; primer biliyer siroz, psöriazis, palmoplantar püstüloz ve Behçet sendromu gibi birçok hastalıkta kullanılmaktadır. ^(8,45-47)

İlk defa Goldfinger tarafından kolşisinin AAA tedavisinde kullanılması sonrası, 1972'den beri bu ilaç, AAA ataklarını önlemede ve amiloidoz riskini azaltmada altın standart olarak kullanılmaktadır. ^(43,44)

AAA'li hastalarda kolşisinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber hücre içi mikrotubullerle etkileşime girerek, hücre içi granüllerin taşınmasını ve medyatörlerin salınımını engellediği sanılmaktadır. ^(8,48)

Kolşisinin %15 ila %30'u 24 saat içerisinde idrar ile atılmakta olup, 10. günde dahi atılımı sürmektedir. İlacın metabolizasyonu karaciğerde sitokrom P450-3A4 yolu ile olmaktadır. ⁽⁴⁷⁾ İlacın 2/3'ünden fazlası dışkı ile atılmaktadır. Ağızdan alımı sonrası yaklaşık 1 saat içinde maksimum serum konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Serum yarılanma ömrü 10 ile 20 saat arasında olup, lökositlerdeki yarılanma ömrünün 35 ila 40 saat arasında olduğu bulunmuştur. ^(8,47,48)

Kolşisin ile yapılan atak profilaksisi sonrası hastaların yaklaşık 2/3'ünde tam iyileşme (remisyon) görüldüğü, 1/3'ünde ise kısmi remisyon (atak sıklığında azalma ve tek semptomlarda düzelme) olduğu belirtilmektedir. Hastaların yaklaşık %5-10'unda bu tedaviye cevap alınamadığı belirtilmektedir. ⁽⁴⁴⁾ Atakları kolşisin tedavisi ile tam kontrol altına alınamayan hastalarda dahi, uzun dönemde proteinüri ve amiloidoz gelişimini önlediği gösterilmiştir. ^(8,44)

Hastaların cevabına göre günlük kolşisin dozu 1-2 mg/gün olup, renal amiloidoz gelişenlerde verilecek doz 2 mg/gün'dür. ⁽⁴⁴⁾ Çocuklarda doz vücut ağırlığına veya yüzey alanına göre hesaplanabilir. En düşük doz 1-2 yaşındaki çocuklarda günlük 0,25 mg'dir. ⁽⁴⁶⁾ Tam tedavi dozu olan 1 mg'a 6-7 yaşlarında geçilebilir. Beş yaş altı çocuklarda doz 0,07 mg/kg/gün'dür. ^(45,46) Kolşisin dozunun 5 yaş altı çocuklarda 0,5

mg/gün, 5-10 yaş arası çocuklarda 1 mg/gün ve 10 yaş ve üstünde 1,5 mg/gün şeklinde verilmesi ile tedavide yüksek oranda başarı sağlamıştır. ⁽⁸⁾ Kolşisinin 2 mg/gün dozunda verilmesine rağmen atakları kontrol altına alınamayan hastalarda ek doz artışının faydalı olmadığı gösterilmiştir. ^(8,47,48)

Sürekli günlük ağızdan kolşisin oldukça güvenilir bir tedavidir. Kolşisine bağlı en sık yan etkiler gastrointestinal sistemde (ishal ve karın ağrısı) görülmekte ve doza bağımlı olmaktadır. Daha nadir olarak lökopeni, trombositoz, döküntüler, saç dökülmesi, nöropati, myopati, karaciğer enzim yüksekliği görülebilmektedir. Laktoz intoleransı oluşan vakalarda diyet düzenlenmesi önerilmektedir. ^(8,48)

Başka ilaçlarla beraber kullanımda, CYP3A4 karaciğer enzim sistemi ile metabolize olan ilaçlar (eritromisin veya simetidin gibi), kolşisin kan düzeyini artırabilir ve toksikasyona neden olabilir. ⁽⁶⁶⁾

Kolşisin kullanımı ile çocuklarda büyümenin olumsuz etkilenmediği tam tersine tedavi ile kilo alımının arttığı ve büyümenin hızlandığı görülmüştür, ancak bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır. ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Kolşisin tedavisinin kemik metabolizmasına olan etkisi net olmayıp, literatür taramasında bu konuda yapılmış klinik çalışmaya rastlanmamıştır, az sayıda deneysel çalışma bulunmaktadır. Kolşisinin in vitro osteoblastların proliferasyonunu inhibe ettiği ve non-selektif mitoz inhibitörü ve selektif mineralizasyon inhibitörü olduğu belirtilmiştir. ^(50,51)

BÜYÜME

Büyüme dönemleri

Çocukların en önemli özelliği sürekli bir büyüme, gelişme ve değişim süreci içerisinde olmalarıdır. Bu süreç döllenme ile başlar ve ergenliğin sonuna dek sürer. Büyüme, hücre sayısı ve hücre büyüklüğünün artması sonucu vücut hacminin ve kütlelerinin artmasıdır. Büyüme, genetik faktörlerin yanında hormonlar, dokuya özgü büyüme faktörleri, beslenme ve diğer birçok iç ve dış ortam faktörlerinin etkileşimleri ile gerçekleşen bir süreçtir. Büyüme sürekli olmakla beraber hep aynı hızda devam etmez, belli bir sıra ve düzeni mevcuttur. ^(52,55)

Postnatal dönemde ise anneye bağlı faktörlerin yerini kalıtsal, hormonal, beslenme, çevresel, psikososyal faktörler alır. Karlberg çocuklarda boy büyümesini süt çocukluğu dönemi, çocukluk dönemi ve ergenlik dönemi olarak 3'e ayırmaktadır. ICP-büyüme modeli olarak isimlendirilen bu model, büyüme eğrisinin matematiksel olarak birbirinden farklı olmasının yanısıra büyümeyi ağırlıklı olarak etkileyen etmenlerin de farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Süt çocukluğu ve ergenlik dönemleri hızlı büyüme dönemleri olup, çocukluk döneminde ise büyüme hızı yavaşlar fakat sabit bir hızla devam eder. Normal çocukların ortalama vücut ağırlığı ve boy formülleri Tablo 5 de verilmiştir. ^(52,55,56)

Süt çocukluğu dönemi: Postnatal dönemin ilk yılında büyüme ve ağırlık artışı fetal yaşamdaki kadar olmamakla beraber hızlıdır. Doğumdan sonraki ilk hafta çocuk ağırlığının %10'una kadar olan kısmını fizyolojik olarak kaybettikten sonra, ilk 6 ayda günde 20-30 gr'lık (haftada 150-250 gr) ağırlık artışı ve 16 cm'lik uzama olur. Büyüme 6. aydan sonra yavaşlar ve çocuk ikinci 6 ayda günlük 15-20 gr'lık (haftada 100-150 gr) ağırlık artışı gösterir ve boyu ise 6 ayda 8 cm uzar. Böylece çocuk 1 yaşına geldiğinde ağırlığı doğum kilosunun 3 katı kadar olur. Bu yaşta eriştiği boy ise doğum boyunun %50'si kadar artar. Çocuğun 12-24 ay arasında büyüme hızındaki düşüş devam eder. Bu aylarda çocuk haftada ortalama 50 gr alır ve boy uzaması ise 10-12 cm kadardır. 2 yaşından sonra büyüme hızı çocukluk dönemindeki durağan hızına düşer. Bu evrede çocuğun normal büyüme ve gelişmesinde en önemli faktör ise beslenmedir. ^(52,55)

Tablo 5. Normal çocukların ortalama vücut ağırlığı ve boy formülleri. ⁽⁵⁷⁾

AĞIRLIK	kilogram
Doğumda	3.25
3-12 ay	$[\text{Yaş}(\text{ay})+9]/2$
1-6 yaş	$[\text{Yaş}(\text{yıl})\times 2]+8$
7-12 yaş	$\{[\text{Yaş}(\text{yıl})\times 7]-5\}/2$
BOY	cm
Doğumda	50
İlk yıl	75
2-12 yaş	$[\text{Yaş}(\text{yıl}) \times 6]+77$

Çocukluk dönemi

Çocukluk dönemi 2 yaşından pubertenin başladığı 8-9 yaşlarına kadar olan dönemdir. Büyüme hızı diğer dönemlere göre düşük olmasına rağmen süresi en uzun olan dönemdir. Yıllık ağırlık artışı 2-2,5 kg'dır. 2-4 yaşlar arası yılda 7 cm boy uzaması gösteren çocuk, 4 yaşından puberteye kadar yılda 5-6 cm uzar. İki yaşından itibaren büyüme, çocuğun genetik olarak belirlenmiş hedef boyuna uyan çizgide devam eder. Yıl içinde büyüme sürekli aynı tempoda değildir. Büyüme hızında yıl içinde mevsimsel farklılıklar ve değişken hızlanmalar görülür. Bu dönemde büyümeyi etkileyen çevresel faktörlerin yanında büyümenin temel belirleyicileri, tiroid hormonu ve büyüme hormonu (BH)'dur. Sağlıklı bir çocuğun büyüme eğrisinde kendine uygun persantile yerleşmesi ve aynı persantilde devamı beklenir, izlemde ortaya çıkacak persantil kaybının nedeni araştırılmalıdır. ^(52,55,56)

Ergenlik dönemi

Büyümenin hızlandığı bu dönemde, büyümeyi BH ile birlikte seks steroidleri sağlar. Ergenliğe kadar kız ve erkekler nihai boylarının %80'ine ulaşmıştır. Büyüme hızlanmasının en fazla olduğu evredeki büyüme hızına, doruk büyüme hızı (DBH) denir. DBH, kızlarda ergenliğin başlaması ile, erkeklerde ise ergenliğin ortasında genital evre 3-4'de yani başlangıçtan 1,5-2 yıl sonra gözlenir. DBH kızlarda 7-8 cm/yıl, erkeklerde ise 8-9 cm/yıl düzeyindedir. Kızlar ergenlik boyunca 16-20 cm, erkekler 25-28 cm uzar ve kızlarda yaklaşık 16, erkeklerde yaklaşık 18 yaş civarı hızlanan kemik olgunlaşması ve büyüme kıkırdaklarının kapanması ile büyüme durur. Ergenlik

süresince kızlar toplam ortalama 16 kg, erkekler ise 20 kg alırlar. Ergenlik döneminin erkeklerde iki yıl geç başlaması ve büyüme hızı doruğundaki farklılıklar nedeniyle her iki cins erişkin boyları arasında ortalama 13 cm'lik bir fark oluşur. ⁽⁶¹⁾

Türk kız çocuklarında ergenlik başlama yaşı ortalama 10,1 yaş, menarş ise 12,2 yaşta'dır. Ergenlik süresi (başlangıçtan nihai boya ulaşana kadar) $4,9 \pm 1,2$ yıl'dır. Türk erkek çocuklarda ise ergenlik başlama yaşı ortalama 11,6 yaş, ergenlik süresi (testis volümünün 4 ml olduktan nihai boya ulaşana kadar geçen süre) ortalama $4,9 \pm 0,6$ yıl'dır. Her iki cinste de nihai boyu etkileyen en önemli faktör ergenliğin başlangıcındaki boy uzunluğudur. ^(52,55,57-61)

Büyümeyle etkileyen faktörler

Bireyin büyümesini etkileyen genetik, hormonal ve nutrisyonel faktörler mevcuttur. Genetik faktörlerin erişkin boyunu etkilediği bilinmekte olup, çocuğun boyu ile anne-baba boy ortalamasının iyi bir korelasyon gösterdiği bilinmektedir. ⁽⁵⁵⁾

Uygun tarzda beslenme, yeterli protein, vitamin ve eser elementlerin alımı ile birlikte sindirim ve emilimin de yeterli olması büyüme için gereklidir. Malnutrisyonlarda önce tartı alımında, ardından da boy uzamasında duraklama olur.

Çocukluk döneminde büyümeyle sağlayan başlıca hormon BH ve IGF'lerdir. Bunun yanı sıra tiroid hormonu, adrenal androjenler, seks steroidleri, glukokortikoid, leptin ve insülin büyümeyle sağlar. ⁽⁶³⁾

BH, 191 aminoasitten oluşan polipeptid yapısında olup, ön hipofizin somatotrop hücrelerinde salgılanır ve depolanır, 24 saat içinde daha çok geceleri olmak üzere pulsatil olarak salınır, salgılanmasını düzenleyen temel düzenleyiciler hipotalamustan salınan büyüme hormonu salgılatan hormon (GHRH), büyüme hormonu sekretogog'u olan Ghrelin ve somatostatin'dir. ⁽⁶²⁾

Uyku, egzersiz, fiziksel stres, travma, akut hastalık, püberte, açlık ve hipoglisemi BH salınımını artırırken; hiperglisemi, hipotiroidi, glukokortikoidler BH salınımını azaltırlar. BH'nun biyolojik etkisi, lineer büyümeyle, kemik kalınlığını, yumuşak dokuyu, protein sentezini, yağ dokusundan yağ asidi salınımını, insülin direncini ve kan şekeri düzeyini artırmakla olur.

BH, büyümeyle esas olarak İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve onun ana bağlayıcı proteini olan İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) uyarısı yolu ile sağlar. IGF'ler, büyüme kıkırdağı gibi hedef organları etkileyerek büyümeyle tetikler. IGF-1, eskiden Somatomedin C olarak adlandırılan 70 aminoasitten oluşan bir peptid olup primer olarak karaciğerde sentezlenir. Dolaşan IGF-1 düzeyi,

BH'nun kan düzeyi ve beslenme durumu ile ilişkilidir, doğumdan sonra ki ilk 5 yıl dolaşan IGF-1 düzeyi düşük olup çocukluk ve ergenlikte yükselir. IGFBP-3, IGF-1'in ana bağlayıcı proteini olup, BH yetersizliği olan çocuklarda azalır. IGFBP-3 değerleri yüksek oranda BH bağımlı olup, çocuklardaki düzeyi IGF-1 kadar düşük değildir, ama yine de çocukluk ve ergenlikte düzeyi artar. İnsan rekombinant IGF-1'i, BH son organ direnci olan Laron sendromu gibi durumlarda tedavide kullanılır. IGF ailesinin diğer iki ligandı olan büyüme faktörleri, insülin ve IGF-2 dir. IGF-2, 67 aminoasitli IGF-1'in benzeri olan ve fizyolojik rolü ile ilgili az şey bilinen kemik hücrelerinde önemli bir mitojen olduğu bilinen bir faktördür. ^(55,63)

BH düzeylerinin rastlantısal ölçümü, salınımından dolayı anlamlı değildir, klinik pratikte büyüme hormonu uyarı testleri yapılır, bu testlerde en sık arginin, klonidin, glukagon, L-dopa ve insulin kullanılır. ^(55,62,63)

Tiroid hormonu postnatal büyümeyi sağlayan ana hormonlardır biridir. BH ile tiroid hormonu arasında sinerji mevcuttur. Tiroid hormonu doğrudan epifiz kıkırdağını etkilediği gibi dolaylı olarak BH-IGF-1 aksını da etkileyerek büyümeyi sağlar. ⁽⁶³⁾

Ergenlikte büyümenin hızlanmasını sağlayan ana etken BH ve seks steroidleridir. Kızlarda overlerden salgılanan, erkeklerde ise testesterondan aromataz enzimi ile dönüşen estradiol BH salgısını artırır. Androjenler ise doğrudan IGF-1 üretimini uyarır. Seks steroidleri osteoblastları da etkileyerek kemik olgunlaşmasını ve sonuçta epifiz plağının kapanmasını sağlar.

Paratiroid hormonu ve D vitamini iskeletin kemikleşmesi için zorunludur, yokluğunda büyüme paterni bozulur. ^(55,61)

Büyümenin değerlendirilmesi

Büyüme çocukta sağlığın öncelikli göstergesidir. Her çocukta doğumdan itibaren büyüme ve gelişmenin düzenli olarak izlenip değerlendirilmesi gerekir. Yenidoğan döneminde daha sık aralıklarla takip edilir. Birinci aydan itibaren 6. aya kadar ayda bir, 6. aydan iki yaşa kadar üç ayda bir, 2 yaşından 6 yaşına kadar altı ayda bir ve 6 yaşından başlayarak da erişkin döneme kadar yılda bir, her çocuğun büyüme ve gelişme yönünden değerlendirilmesi uygundur.

Büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ölçütler; vücut ağırlığı ve ağırlık artış hızı, boy uzunluğu ve boy uzama hızı, baş çevresi ve artma hızı, vücut bölümlerinin birbirine oranlarıdır.

Takvim yaşı doğru olarak hesaplanmalı, boy ve tartı ölçümleri uygun bir şekilde yapılarak, yaşa uygun persentil veya standart sapma skorunun kaydedilmesi gerekir.

Büyümenin değerlendirilmesi aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı çocuklardan elde edilen ölçümlerle karşılaştırılarak yapılır. Ortalama ve ortadan sapma değerler, persantil (yüzdeler) eğriler kullanılarak değerlendirilir. Bir çocuğun boy uzunluğu için ortadan sapma puanı (SDS) şöyle hesaplanabilir;

$$\frac{\text{Bireyin boyu (cm)} - \text{yaş ve cinse göre toplum için normal ortalama boy değeri (cm)}}{\text{Yaş ve cinse göre toplum için standart sapma (SD)}}$$

Büyüme hızı, izlemeli yöntem kullanılarak en az 3-6 ay büyümenin izlenmesi esasına dayanır, ikinci boydan ilk boyun çıkarılarak ve cm/yıl olarak ifade edilir.

Hedef boy, çocuğun ileride ulaşabileceği erişkin boyu kabaca anne ve baba boyu kullanılarak hesaplanabilir ve genetik büyüme potansiyeli hakkında kabaca fikir verebilir. Hedef boyunu hesaplarken her toplumun kendi standartlarına göre kadın ve erkek boyu arasındaki farkı bilmek gerekir, bu fark Türk toplumu için 13 cm'dir. ^(55,57)

Kemik yaşı

Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesinde kullanılan en iyi ölçütlerden birisi kemiklerin olgunluk derecesinin saptanmasıdır. Kemik olgunlaşması somatik dokuların olgunlaşmasını yansıtır. Kemik epifizlerinin büyüklüğü şekli ve diyafiz ile ilişkisi, bir kemiğin olgunlaşma derecesinin ölçütüdür ve boy uzama potansiyelini gösterir. Sağlıklı çocuklarda kemikleşme merkezlerinin ortaya çıkışı ve gelişimi belirli bir sıra izler.

Kemik olgunlaşma derecesi kemik yaşı olarak ifade edilir ve değerlendirme normal çocuklar ile kıyaslama yoluyla yapılır. Kemik yaşını tayin etmede kullanılan iki yöntem sık kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan metod Amerikan çocuklarından hazırlanmış Greulich-Pyle atlasıdır. Bu atlasla kız ve erkek için ayrı bölümler olup varolan filmin en yakın eş değeri bulunur, pratik olan bu yöntemde kemik yaşı 6-12 ay aralıklarla tayin edilir. Diğer metod ise her kemiğin ayrı ayrı puanlanmasına dayanan İngiliz çocuklarından hazırlanan Tanner-White-house atlasıdır. Bu atlaslar ön-arka pozda çekilmiş sol el-el bileği grafilerinden hazırlanmıştır. Bu nedenle 3 aydan büyük çocuklarda kemik yaşı değerlendirmek için sol el-el bileği grafisi çekilir. Üç aydan küçük çocuklarda ise diz ve ayak kemiklerinin radyolojik incelemesi yapılır. ⁽⁵⁷⁾ Kemik yaşını değerlendirecek kişinin deneyimli olması ve klinik çalışmalarda tek kişi tarafından değerlendirilmesi de önemlidir.

Kemik yaşı, pubertal gelişim basamaklarını göstermede kronolojik yaştan daha belirleyicidir. Bir çocuğun kemik yaşı onun halen final boyunun ne kadarına ulaştığını

göstermede yardımcıdır. Çeşitli hastalıkların kemik gelişimini olumsuz yönde etkileyebileceği bilinmektedir. Kronik hastalıklarda kemikleşmesi beklenen epifiz noktasının gelişiminde duraklama olabilir, bu durumda kemik yaşı boy gelişiminden de çok geri kalmıştır. ^(55,57)

Kronik hastalıklarda büyüme

Çocukluk çağında görülen çeşitli kronik hastalıklarda büyüme geriliği gözlenmektedir. Kronik hastalıklarda gözlenen yetersiz büyüme ve gelişme primer hastalıkla ilgili faktörlerle, endokrin sistemde oluşan ikincil değişikliklerin toplam etkisi sonucudur. Yetersiz büyüme başlıca büyüme hormonu ve IGF-1 disfonksiyonu ile ilgili olmakla beraber tiroid fonksiyonlarında azalmanın da katkısı vardır. Yetersiz büyüme ve gelişmenin derecesi hastalığın tipi, başlama yaşı, süresi ve şiddeti ile bireysel faktörlere bağlıdır. Ayrıca hastalık nedeniyle kötü beslenme, depresyon ve alınan tedavilerin yan etkileri de büyüme üzerinde önemli rol oynar. ⁽⁵⁵⁾

Juvenil İdyopatik Artrit (JİA) gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda da büyüme geriliği olduğu gösterilmiştir. BH'nu düzeyi normal veya normale yakın iken, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyinin düşük olduğu ve büyüme geriliğini belirleyen en önemli faktörün sürekli hastalık aktivitesi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. ^(9,55,64,65)

AAA'nde büyüme veya büyüme faktörleri ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı olup, yapılan üç çalışmada da kolşisin tedavisinin büyüme üzerine olumlu etkisinin olduğu ifade edilmiştir. ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Ayrıca hastalık ağırlık skoru ile büyüme paterni arasında ilişki tesbit edilememiş, erken kolşisin tedavisinin başlanmasının büyümeyi olumlu etkilediği belirtilmiş, bu etkiyi hastalık aktivitesini ve enflamasyonu baskılayarak yaptığı ileri sürülmüştür. ⁽¹⁷⁾

KEMİK MİNERALİZASYONU

Kemik döngüsü

Kemik, ömür boyu metabolik açıdan aktif olan dinamik bir organ olup devamlı kendini yeniler. Kemik bir taraftan kalsiyum, fosfor, magnezyum gibi esansiyel iyonlar için bir depo görevi görürken diğer taraftan vücut için destek, koruma ve hareketi sağlar.

İskelet iki tip kemikten oluşur. Kortikal kemik, daha çok uzun kemiklerin gövdelerinde bulunurken; trabeküler kemik, kafatası, pelvisdeki yassı kemikler, uzun kemiklerin uçlarında bulunur ve metabolik işlevlerin çoğunu üstlenir. ⁽⁶⁸⁾

Kemik hücresel ve hücresel olmayan elemanlardan oluşur. Normal kemik dokusu, minerallerden oluşan inorganik matriks, organik matriks, hücreler ve sudan oluşur. Kemikğin metabolik aktiviteleri için gerekli olan hücreler, osteoblast, osteoklast ve osteositlerdir. Osteoblastlar, kemik matriksi sentezler ve mineralizasyonu düzenleyerek kemik yapımını sağlarlar. Osteoklastlar ise kemik yıkımını sağlar ve mononükleer fagositik hücrelerden köken alır. Osteositler, osteoblastların farklılaşmasıyla oluşurlar ve kemik matriksin devamlılığını sağlarlar. ⁽⁷⁰⁾

Kemikğin hücresel olmayan elemanları organik ve inorganik matriksdir. Organik matriks (protein matriks), %90 oranında kollajenden oluşur ve kemik kitlesinin yaklaşık %30-35'ini oluşturur. Kollajen dışında osteokalsin, osteonektin gibi proteinlerde organik matriks yapısında bulunurlar. Kemikğin inorganik matriksi (mikrofibriler matriks), esas olarak kalsiyum fosfat kristallerinden oluşur. Buna ek olarak kalsiyum karbonat, sodyum, magnezyum ve sitrat içerir. Kemik dokusu vücuttaki kalsiyumun %99'nun, fosfatın ise %88'ni bulduran en büyük mineral deposudur. Kemikğin mineral kısmı kemik kuru ağırlığının yaklaşık %65'ini meydana getirir ve çoğunlukla hidroksiapatit kristalleri tarafından oluşturulur. ⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾

Kemik yapım ve yıkımı bir denge içinde olup, çocuklarda yapım yıkımdan fazladır. Çocukluk ve adolesanda büyüme sırasında, uzun kemiklerin uçlarındaki epifizer büyüme plağında kıkırdak hücrelerinin kalsifikasyonu ile kemik büyümesi aşamalı olarak gerçekleşir ve büyüme plağındaki kıkırdağın yerini matur kemik almış olur. Kondrositler; dinlenme, proliferasyon, matürasyon ve hipertrofi aşamalarından geçerek terminal farklılaşmaya uğramakta ve mineralizasyon gerçekleşmektedir. Büyümenin durmasından sonra da kemiklerin yeniden sentezi ve yıkımı yaşam boyunca süreklilik göstererek bir denge halinde devam etmektedir. Hücre dışı sıvıdaki kalsiyum ve fosfat konsantrasyonu, kondrosit veya kıkırdak hücrelerindeki mineral

depolanmasında önemlidir. Vitamin D ve Paratiroid hormon (PTH)'u içeren endokrin aksının ana görevi, hücre dışı sıvıdaki Ca ve P konsantrasyonunu mineralizasyon için yeterli düzeye çıkarmaktır. Kemik uzaması epifiz plağının kapanması ile sonlanır, ancak yaşam boyu yeniden yapılanma (remodelling) devam eder. Kemik bu olayla devamlı olarak kendini yeniler. Kortikal kemikte remodelling; osteoklastların kemiğin içine resorpsiyonu ile tünel oluşumu, bu tünele osteoblastların gelerek formasyonu sağlaması ile oluşur. ^(69,70)

Kemik büyümesi, kemik yapımı ve yıkımı, kalsiyum, fosfat ve magnezyum metabolizması başlıca PTH ve 1,25 dihidroksi D vitamini (1,25(OH)₂D) olmak üzere tiroid hormonları, östrojenler, androjenler, kortizol, insulin, BH ve IGF gibi birçok hormon ve faktör tarafından düzenlenir. ⁽⁶⁹⁾

PTH; 115 aa'lık preprohormon olarak paratiroid bezinden sentezlenir, 84 aa'den oluşan bir peptiddir. Sentezlenen PTH sekretuar granüllerde paketlenir, gerektiğinde sekrete edilir. Salınan PTH molekülü karaciğer ve böbrekte değişik bölgelerden parçalanır ve bunun sonucu olarak serumda parçalara ayrılır, sadece ilk 34 aminoasitlik kısmın biyolojik etkisi vardır, son yıllarda sadece intakt PTH'ı gösteren ölçüm yöntemleri geliştirilerek daha duyarlı sonuçlar elde edilmiştir. PTH membran reseptörüne bağlanarak adenilat siklazı uyarır ve tanımlanmış 3 adet reseptörü vardır. ⁽⁷⁰⁾

PTH'ın hedef dokuları kemik ve böbrektir. Kemikte PTH aktivitesi için Vitamin D ye ihtiyaç vardır. Başlangıçta etkisini osteoklastik aktiviteyi artırarak gösterirken, osteoblastik aktivite azalır, kemikten Ca ve fosfor hücre dışı sıvıya geçer. Uzun süreli PTH etkisinde ise kemik *remodelling* ve *turnover*'ının artması ile sonuçlanan hem osteoblastik hem de osteoklastik aktivitede artış olur. PTH sekresyonunun başlıca düzenleyicisi serum serbest kalsiyum düzeyidir. PTH, plazma serbest kalsiyumundaki azalma ve serum fosfatındaki artmaya cevap olarak sekrete edilir. ^(67,69)

D vitaminleri, hormon benzeri etkileri olan bir grup steroldür. Kolesterol metaboliti, 7-dehidrokolesterolden deride ultraviyole ışını ile kolekalsiferol sentezlenir. Bu inaktif form karaciğer ile böbrekteki iki hidroksilasyon ile aktive edilir. 25 OHD, dolaşımda en fazla bulunan formdur, biyolojik olarak daha aktif olan ve yarı ömrü yaklaşık 4-6 saat olan aktif molekül 1,25(OH)₂D'nin depo formu gibidir. Vitamin D reseptörü intrasellüler nükleer reseptördür. Vitamin D'nin kemik hücrelerinin hem fonksiyon hem de metabolizması üzerine birçok etkisi vardır. Primer hedef hücresi osteoblastlar olmakla birlikte osteoklastlara da etkilidir. Aktif D vitamininin temel görevi

intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın kalsiyum fosfor dengesini korumaktır. ^(70,73)

Rikets, gelişmesini tamamlamamış (epifizlerin açık olduğu dönemde) kemik dokusunda mineralizasyon yetersizliğine bağlıdır ve bu durumdan hem kemik yapımı hem de sağlamlığı etkilenir. Osteomalazi ise, epifizler kapandıktan sonra, kemik dokusunun tamiri sırasında mineralizasyon yetersizliğidir ve bu durumda yalnızca kemiklerin sağlamlığı etkilenecektir. ⁽⁶⁹⁾

Osteoporoz

Yaşam boyu iskelet sağlığının anahtarı pik kemik kütlesidir. Yaşamın ilk 3 yılı ve puberte pik kemik kütlesi için en önemli dönemdir. Pik iskelet kütlesinin büyük bir bölümüne adolesan büyüme evresinde erişilir ve üçüncü dekadın son dönemlerine kadar total iskelet maturasyonuna erişilemez, 30 yaş sonrasında ise kemik kütlesinde fizyolojik azalma başlar. Adolesan dönemde pik kemik kütlesinin kazanılmasında genetik ve yapısal faktörler en büyük etkendir. Aile öyküsü, aşırı zayıf veya kilolu olma, pubertenin başlama yaşı, riskin belirlenmesinde etkili yapısal faktörlerdir. Beslenme ve yaşam tarzı, osteoporoz riskini etkileyen çevresel faktörlerdir. Çocukluk çağında kemik mineralizasyonu yaş, vücut ağırlığı ve boy ile yakından ilişkilidir. Cinsiyetler arası farklılık puberte sonrası belirgindir. ^(69,74-76)

Osteoporoz, kemik yoğunluğunda azalma ile kemik dokusunun mikro yapısındaki bozulma sonucunda kemik kırılabilirliğinin ve kırık oranının artması ile karakterize olup, birim hacme düşen kemik kütlesinde azalma olarak tanımlanır. Osteoporoz, kırık riskinde artma ile sonuçlanan önemli bir halk sağlığı sorunudur ve her yaşta görülebilir. Çocukluk ve adolesan yaş grubunda osteoporoz ya primer genetik kemik matriks defektlerinde ya da endokrin, nutrisyonel, kronik hastalıklar ve bazı tedaviler sonucunda sekonder olarak ortaya çıkabilir. Glukokortikoid tedavisi, antikonvulzanlar, kemoterapi, heparin gibi ilaçların uzun süreli kullanımında da iyatrojenik osteoporoz görülebilir. ^(69,74) Kronik hastalığı olanlarda da osteoporoz gelişiminin görüldüğü, kemik mineralizasyonda bozukluğun olduğu bilinmektedir. ^(9,12,13,85,86) AAA'lı çocuklarda kemik metabolizmasının durumunu inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. ^(19,21,22) Yapılan bu çalışmalar da kemik mineral dansitesinin AAA'lı vakalarda, normalden geri olduğu görülmüştür. Kolşisin tedavisinin kemik metabolizmasına olan etkisi de net olmayıp, bu konuda yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Kolşisin in vitro osteoblastların proliferasyonunu inhibe ettiği, non-selektif mitoz inhibitörü ve selektif mineralizasyon inhibitörü olduğu bildirilmiştir. ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾

Kemik metabolizmasının değerlendirilmesi

Kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde; radyolojik yöntemler, biyokimyasal yöntemler ve kemik biyopsisi kullanılabilir. Bu değerlendirmelerde kullanılacak yöntemin invaziv olmaması, kemiğe özgü olması, etkilendiği durumların bilinmesi (sirkadiyen ritm, yaş vb.) ve kemik kütlesindeki ölçümlerle uyumlu olması gerekmektedir. Kemik biyopsisi invaziv olması nedeni ile uygun bir yöntem değildir. (69,71,73,76)

Radyolojik yöntemler içinde DEXA (Dual enerji X ışını absorpsiyometresi) en kısa süre içinde en hassas ölçümün yapılabilmesi, daha az radyasyon alınması ve daha güvenilir olması nedeniyle çocuklarda en fazla tercih edilen yöntemdir. Normal değerler ırk, cinsiyet, yaş ve pubertal durumdan etkilendiği için bu faktörler değerlendirme sırasında göz önüne alınmalıdır. Kemik mineral dansitesi (KMD), pik iskelet kütlesine bağlı olup fraktür riskinin önemli bir belirteçidir. Osteoporoz tanısında ve kırık riskini saptanmasında tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. (77)

DEXA tekniğinde radyoizotop olarak X ışınları kullanılmaktadır. Çift enerjili X ışını kemiğe geçerken bir kısmının kemik etrafında absorbe edilmesi sonucu kalan radyasyon miktarının hassas olarak ölçülmesi ve birim alanda absorpsiyona neden olan kemiğin mineral içeriğinin tahmin edilmesi prensibine dayanır. Tüm vücut, ön-arka ve lateral lomber omurga ve femurda ölçüm yapılabilir. Tarama iki boyutludur ve alansal yoğunluğu (aKMD gr/cm²) verir. Kemik mineral içeriği (BMC); KMD x alan formülü ile elde edilir. Çocukluk yaş grubunda, yağ kütle miktarı ve kemik boyundaki farklılıklar KMD ölçümünü etkilemektedir. Bu nedenle anatomik farklılıklardan doğan sakıncaları ortadan kaldırmak üzere, hacim birimi esas alınarak DEXA dan geliştirilmiş vKMD (g/cm³) ölçümü tercih edilmektedir. Ölçülen bölgenin seçiminde kırık riskinin en yüksek olduğu vertebra ve kalça gibi bölgeler seçilir. En sık lumbal 1-4 vertebra seçilmektedir. Ölçüm birkaç dakika sürer ve bir akciğer radyografisinin 1/10'u kadar radyasyon ışını içerir. (70,71,74-77)

Kantitatif komputarize tomografi (QCT) gerçek vKMD'yi yansıması nedeniyle DEXA yöntemine üstün ise de yüksek radyasyona maruz kalınması nedeniyle çocukluk yaş grubunda tercih edilmez. Kantitatif Ultrasonografi (QUSG), kemik yoğunluğunu değerlendirmede kullanılan en yeni yöntemlerden birisidir. (71)

Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde elde edilen sonuçlar Z ve T skorları ile ifade edilmektedir. Kemik kütlesinin uygun referans popülasyonunun ortalama doruk kemik kütlesi ile kıyaslanmasının standart sapması T skoru olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre postmenapozal kadınlarda

omurga -1 SD ile -2.5 SD arasındaki T skoru osteopeni ve -2.5 SD'den daha düşük T skoru osteoporoz olarak değerlendirilmektedir. Kemik kütlesi çocukluk yaş grubunda ise yaş, cins, kemik yaşı, pubertel evreye göre değiştiğinden aynı yaş ve cinsteki sağlıklı kontrollere göre hesaplanan Z skora göre yorumlanmalıdır. Z skoru hastanın kemik mineral yoğunluğunu aynı yaş, cins ve ırktan kişilerin ortalamasından ne kadar farklı olduğunu standart sapma olarak verir. Büyümesi etkilenmiş çocuklarda değerlendirme yanlış olabileceğinden Z skoru yerine KMD ve BMC kullanılması daha uygun bulunmaktadır. Günümüzde lomber vertebralar ve tüm iskelet için pediatrik yaş grubuna ait referans değerleri mevcuttur. ^(67,71,74,77,92,94)

Z skoru : Hastanın KMD değeri – yaşa göre olması gereken KMD
Standart Sapma

Kemik yapım ve yıkımının biyokimyasal belirteçleri

Kemik döngüsüne ait biyokimyasal belirteçler son 20 senede geliştirilmiştir. Bu biyokimyasal belirteçler, metabolik kemik hastalıkları için non-invaziv, nispeten ucuz ve doğru kullanıldığında ve yorumlandığında tanıda ve değerlendirmede oldukça faydalıdır. Klinik amaç nedeni ile kemik yapım ve yıkım belirteçleri ayrılmıştır, ancak bu belirteçlerden bazılarının hem kemik yapımını hem de yıkımını yansıtabildiği akılda tutulmalıdır. Belirteçlerin kemik dışı dokulardan da kaynaklanabileceği ve iskelet dışı patolojilerden de etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kemik yapım göstergelerinden ziyade, kemik yıkım göstergeleri ile kırık riski arasındaki ilişkinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Kemik döngüsü belirteçleri Tablo 6 da verilmiştir. ^(71,73)

Kemik yapım belirteçleri, osteoblast gelişiminin farklı fazları boyunca üretilirler ve aktif osteoblastların indirekt veya direkt ürünleridir. Kemik yapımına ait tüm belirteçler serum ya da plazmada ölçülürler. Kemik yıkımına ait biyokimyasal belirteçlerin çoğu kemik kollajeninin yıkım ürünleridir, ancak siyaloprotein veya tartarat dirençli asit fosfataz gibi kollajen dışı proteinler de bu amaçla kullanılmaktadır. ^(69,71-74)

ALP; glikozil-fosfotidil inozitol kalıntılarıyla hücre dış yüzeyine bağlı bulunan tetramerik bir enzimdir. Kemik dokuda temel fonksiyonu tam olarak bilinmemesine rağmen osteoid ve mineralizasyonda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. ⁽⁶⁹⁾

Serum Total ALP kemiğin yanında karaciğer, plasenta, incebarsak gibi çeşitli dokularda da sentezlendiği ve farklı izoenzimleri olduğu için spesifitesi düşük olmakla birlikte en sık kullanılan kemik yapım markırıdır. T-ALP, eğer karaciğer ve safra

bozuklukları dışlanabilirse sadece kemik yapımının bir indeksi olarak kullanılabilir. Çünkü, çocuk ve adolesanlarda iskelet büyümesinden dolayı dolaşan ALP'nin %90'ını Kemiğe spesifik-ALP izoenzimi oluşturmaktadır. Son zamanlarda T-ALP yerine osteoblastlarca üretilen kemik spesifik izoenzimi (K-ALP) ölçümü tercih edilmektedir. Yarılanma ömrü 1-2 gün olup, diurnal varyasyondan önemli ölçüde etkilenmez. Serum K-ALP düzeyleri her iki cinste süt çocukluğu döneminde yüksek olup, daha sonra pubertal döneme kadar büyüme hızı ile orantılı olarak artma gösterir. Erişkin T-ALP düzeylerine kızlarda 15, erkeklerde 18 yaşında erişilmektedir. ⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾

Tablo 6: Kemik döngüsü belirteçleri. ⁽⁷¹⁾

<p>A- Kemik yapım belirteçleri:</p> <p>Serumda</p> <p>Total ve kemiğe spesifik alkalen fosfataz</p> <p>Osteokalsin (kemik gla proteini)</p> <p>Prokollagen tip 1 propeptidleri</p> <p>Diğer kollajen olmayan kemik proteinleri</p>
<p>B- Kemik yıkım belirteçleri:</p> <p>Serumda</p> <p>Tartarat rezistan asit fostataz (TRAP)</p> <p>Serbest pridinolin ve deoksi pridinolin (PYD, DPD)</p> <p>Tip 1 kollajen N-C telopeptid yıkım ürünleri (NTX-1, CTX-)</p> <p>İdrarda</p> <p>Pridinolin- deoksi pridinolin (PYD, DPD)</p> <p>Tip 1 Kollogen N-C-Telopeptid yıkım ürünleri (NTX-1, CTX-1)</p> <p>Kalsiyum ve hidroksiprolin (HYP)</p> <p>Hidroksilizin glikozidleri</p>

Osteokalsin (OK); kemik Gla- proteini olarak adlandırılır ve osteoblastlardan salgılanıp kemiğin ekstraselüler matriksine katılır. Serumda ölçülen OK düzeyi, genellikle osteoblastlarca yeni kemik yapımı için sentezlenen OK düzeyini yansıtır. Çocuklarda erişkilere göre yüksek olup boy ve büyüme hızı ile korelasyon gösterir. Kemik yapımının göstergesi olarak sensitivite ve spesifitesi yüksektir. ^(71,73)

Deokspiridinolin (DPD); kemik matriksi oluşturan kollajenin indirgenemeyen iki tip çapraz bağından biridir, daha çok kemik dokuda egemendir ve kemik dokusu için daha özgün bir yıkım parametresi olarak kabul edilir. DPD ve piridinolin çapraz bağları kollajenin proteolitik yıkımı sonucunda dolaşıma salınır ve idrarla atılırlar, %40'ı serbest formda, %60'ı peptide bağlı olarak atılır. Diyetle alımdan etkilenmezler, kemik döngüsü diurnal varyasyon gösterdiğinden dolayı idrar düzeyleri sabahları en yüksek, akşam geç saatlerde en düşük konsantrasyonlarda saptanır. Sonuçlar idrar kreatini ile düzeltilmelidir. ^(71,73)

Analiz öncesinde kontrol edilebilen ve edilemeyen birçok faktör biyokimyasal parametre sonuçları etkileyebilmektedir. Sirkadiyen ritm, diyet, yaş, cins, etnik köken, mevsimler, gebelik, pubertal evre, BMI, fiziksel aktivite, son bir yıl içinde kırık olması, böbrek fonksiyonları, kullanılan ilaçlar ve bazı hastalıklar farklı derecelerde sonuçları etkileyebilen faktörler olarak bildirilmektedir. Akut egzersizde yapım ve yıkım ürünleri %15-40 oranında arttığından dolayı örnekler alınmadan en az 24 saat öncesi egzersiz kesilmelidir. ^(67,71-74,76)

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalında Şubat 2007 ile Eylül 2008 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındı.

Çalışma 4 aşamada gerçekleştirildi:

1. Çalışma- kontrol grubunun belirlenmesi.
2. Büyüme izleminin yapılması
3. Serum ve idrar örneklerinin alınması ve çalışılması
4. Radyolojik ve nükleer tıp görüntülemelerinin yapılması
5. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi

1-Çalışma- kontrol grubunun belirlenmesi

Hasta çalışma grubu

Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı Polikliniğinde AAA tanısı ile izlenen 21 erkek, 14 kız olmak üzere toplam 35 prepubertal hasta çalışmaya alındı. Hastaların pubertal değerlendirilmesi Tanner-Marshall evrelemesine ⁽¹¹⁰⁾ göre yapıldı. Bu gruptaki tüm hastaların tanısı Tel-Hashomer kriterleri ⁽⁴²⁾ esas alınarak konulmuştu. Hastaların tümü kolşisin tedavisi altındaydı. Çalışmaya uygun çocukların aileleri çalışma konusunda bilgilendirildi ve Ek 1'deki bilgilendirme formu imzalatılarak onayları alındı. Ek kronik hastalığı olan, geçmişte kemik mineralizasyonunu etkileyen bir ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm vakalar Ek 2 formunda yer alan bilgiler bakımından sorgulandı. Tüm hastalarda hastalığın başlangıç yaşı, tanı yaşı, tanıda gecikme süresi, eşlik eden bulgular, kolşisin kullanım süresi, ek hastalık varlığı, ergenliğe giriş, genetik mutasyon ile ilgili bilgiler forma kaydedildi. Genetik mutasyonlar Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik laboratuvarında yapıldı. Birikimsel kolşisin dozu, tedavi süresi ile hastanın aldığı kolşisin dozu çarpılarak hesaplandı. Hastalık ağırlık skoru Tel-Hashomer ağırlık skorlaması esas alınarak hesaplandı. ⁽⁴¹⁾

Kontrol grubu:

Bu grubu oluşturmak üzere Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalığı Ana Bilim Dalı Genel Pediatri Polikliniğinde muayene olan herhangi bir endokrinolojik ve kronik hastalığı olmayan, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı prepubertal 15 erkek ve 15 kız olmak üzere toplam 30 sağlıklı çocuk alındı.

2-Büyüme izlemi

Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı kontrol gruplarındaki tüm çocukların sistemik muayenesi yapıldı. Çalışma grubundaki hastaların ilk izleme alındıkları tarihte, çocukların vücut ağırlığı ve boyları, anne ve babalarının boyları, uygun şekilde Harpenden stadiometre ile ölçüldü. İkinci boy ölçümü, ilk ölçümden 6 ila 12 ay sonrasında aynı stadiometre kullanılarak yapıldı. Yapılan iki boy ölçümü arasındaki fark düzeltilerek yıllık büyüme hızı (cm/yıl) bulundu. Tüm çocukların vücut ağırlığı ve boy persantilleri, Standart sapma skorları (Olcaı Neyzi Türk çocukları persentil eğrileri esas alınarak) ^(79,82,108), vücut kitle indeksi (VKİ) ⁽¹⁰⁸⁾, hedef boyları, büyüme hızı SDS'leri ⁽¹⁰⁷⁾ ve VKİ SDS'leri ^(81,108) aşağıdaki formüllerle hesaplandı. Ayrıca AAA'li hastalar içinde kolşisin tedavisi başlanmadan önce vücut ağırlığı ve boy değerleri bilinen 17 hastanın, vücut ağırlığı ve boy SDS, VKİ, VKİ SDS değerleri hesaplanarak önceki ve sonraki değerleri karşılaştırıldı.

Boy SDS : $\frac{\text{Ölçülen boy (cm)} - \text{kronolojik yaşın 50 persantiline denk gelen boy (cm)}}{\text{Standart Sapma}}$

Kilo SDS : $\frac{\text{Ölçülen vücut ağırlığı (kg)} - \text{kron. yaşın 50 persantiline denk gelen v. ağırlığı (kg)}}{\text{Standart Sapma}}$

Vücut Kitle İndeksi: Kilo (kg) / boyun karesi (m²)

VKİ SDS: $\frac{1 - (\text{Ortanca değer} / \text{VKİ})}{\text{St.}}$

Büyüme hızı SDS: $\frac{\text{Bireyin büyüme hızı (cm/yıl)} - \text{yaş ve cinse göre normal ort. b. hızı}}{\text{Standart sapma}}$

Hedef boy : [(Baba boyu-13 cm)+anne boyu / 2] kız için

[(Anne boyu+13 cm)+baba boyu / 2] erkek için

3- Serum ve idrar örneklerinin alınması ve çalışılması

Tüm olguların venöz kan örneği bir gecelik açlık sonrası, jelli ve vakumlu biyokimya tüplerine (Becton-Dickenson) alındı. Santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi, bu örnekler Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalıştırıldı. İdrar örnekleri sabah ilk idrardan spot olarak alındı.

a- Üre, kreatin, Ca, P, T-ALP, albumin, AST, ALT ölçümü Olympus AU2700 marka biyokimyasal otanalizör ile spektrofotometrik yöntemle aynı gün, aynı laboratuvarında bekletilmeden Olympus ticari kitleri ile çalışıldı. İdrarda Ca/kreatin oranı aynı otoanalizörde kolorimetrik yöntemle çalışıldı.

Kemiği spesifik alkalen fosfataz düzeyi, bazal ALP seviyesi belirlendikten sonra, serumun 56 C° de 10 dk ısıtılması sonrası geriye kalan ALP aktivitesinin ölçümü ve aradaki farkın hesaplanması ile ölçüldü.

b- PTH, 25-OH D vitamini düzeyleri elektrokemilüminesans immün ölçüm (ECLIA) yöntemi ile Roche Modular Analytics E170 otoanalizöründe Roche ticari kiti ile ölçüldü.

c- IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ise Immulite 2000 otoanalizöründe kemilüminesans immün ölçüm yöntemi ile Siemens medical solutes diagnostic limited kitleri ile ölçüldü.

İdrarda deoksipiridinolin düzeyleri elektrokemilüminesans immün ölçüm (ECLIA) yöntemi ile Roche Modular Analytics E170 otoanalizöründe çalışıldı. Sonuçlar DPD/Kreatin olarak hesaplandı. Kreatin (mg/dl) x 0,088 = Y (mmol/l) sonucu elde edilerek, otoanalizörde ölçülen DPD sonucu, Y sonucuna bölünerek nmolDPD/mmol Kr cinsinden bulundu.

d- Hemoglobin düzeyi; Beckman Coulter marka analizör ile sayım için elektriksel rezistans ve Hb ölçümü için Syanmethemoglobin metodu kullanılarak ölçüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı ise Diesse vesmatic 30 marka aletle Westergren metoduna uygun olacak şekilde ölçüldü.

e- C-reaktif protein (CRP) nefelometrik yöntemle Dade Behring BN2 cihazında ölçüldü.

4.Radyolojik ve nükleer tıp görüntülemeleri

BMD ölçümü için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında; DEXA yöntemi ile çalışılan Hologic QDR 4500 Elite marka cihazı kullanıldı. Trabeküler kemikler değerlendirilmek istenildiğinden olguların tümünde ön-arka spinal kemik mineral dansitesi L1-L4 düzeyinden DEXA yöntemiyle ölçüldü. Artefakt

oluşmaması açısından giysiler çıkarılarak, sırtüstü yatar pozisyonda ve fizyolojik lordozu azaltmak için, yatayla kalça arasına 70-80 derece açı yapacak şekilde, bacakların altına 30 cm kalınlığında blok yerleştirilerek ölçümler yapıldı. Her yaş ve cinsiyet için Türk çocuklarının normal değerlerine ⁽¹⁰⁹⁾ göre değerlendirilerek Z skorları belirlendi.

Z skoru : Hastanın KMD değeri – yaş ve cinsiyete göre olması gereken KMD
Standart Sapma

Olguların kemik yaşını belirlemek amacıyla sol el bilek grafileri Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümünde çekildi. Kemik yaşları Greulich-Pyle Radyolojik Atlası kullanılarak hesaplandı. ⁽⁹¹⁾ Sol el bileği grafisi; 18 x 24 cm boyutlarında film kaseti üzerine yerleştirilip, 80 cm den anterior posterior olarak Toshiba marka röntgen cihazıyla film çekilerek yapıldı. Olguların kemik yaşları aynı Radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

5. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi

Araştırmada elde edilen verilerin analizi SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences) istatistiksel paket programı kullanılarak yapıldı. Her iki grupta verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Normal dağılıma uyan verilerin gruplar arası karşılaştırmaları bağımsız gruplarda student t-testi ile analiz edildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin ilişkisi normal dağılım gösterenler için Pearson, normal dağılıma uymayanlar için Spearman korelasyon testi ile analiz edildi. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 35 hasta, 30 sağlıklı kontrol olmak üzere 65 vaka alındı. Çalışma grubunun 21'i (%60) erkek ve 14'ü (%40) kız iken, kontrol grubunun 15'i (%50) erkek ve 15'i (%50) kızdı. Cinsiyetlerin gruplara dağılımı ve yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,42$). Çalışma grubunun yaş dağılımı 4,3-11,5 yıl ve ortalama yaşı ise $8,19\pm 1,97$ yıldır. Kontrol grubunun yaş dağılımı 4,8-11,2 yıl ve ortalama yaşı ise $8,34\pm 1,88$ yıldır. Çalışma ve kontrol grubunun demografik verilerine göre dağılımı Tablo 7 de verilmiştir.

Tablo- 7: Olguların yaşlarına ve cinsiyetlerine ait tanımlayıcı istatistikler

Gruplar	n	Kız/erkek oranı	Genel yaş ortalaması	Kız yaş ortalaması	Erkek yaş ortalaması
Çalışma grubu	35	14 / 21	$8,19\pm 1,97$	$7,62\pm 1,34$	$8,55\pm 2,25$
Kontrol grubu	30	15 / 15	$8,34\pm 1,88$	$8,24\pm 1,98$	$8,44\pm 1,82$
Toplam	65	29 / 36			

Çalışmaya dahil edilen tüm çocuklar ergenlik öncesi dönemdeydi. Hastaların hiçbirisi atak sırasında tetkik edilmedi. Ailevi Akdeniz ateşli hastaların hastalık başlangıç yaş ortalaması $2,76\pm 2,01$ (dağılımı 0,1-10) yıldır. Olguların ortalama tanı yaşı $4,88\pm 2,56$ (dağılımı 0,1-10) yıl, tanı öncesi geçen süre ortalama $2,17\pm 2,19$ (dağılımı 0,1-8) yıl, kolşisin kullanma süresi ortalama $2,84\pm 1,55$ (dağılımı 1-7) yıldır. Hastaların tanı aldıkları tarihten itibaren aldıkları total kolşisin dozu (birikimsel kolşisin dozu / mg) $868,1\pm 473,7$ mg (dağılımı 180-2030 mg) idi. Hastalık ağırlık skoru ortalaması $6,74\pm 1,26$ (dağılımı 5-10) idi. ⁽⁴¹⁾ Olgularda saptanan klinik bulgular Tablo 8 ve saptanan mutasyonlar ise Tablo 9 da verilmiştir.

Tablo- 8 : Ailevi Akdeniz ateşli hastalarda tanıda saptanan klinik bulgular

Klinik bulgu	n Yüzdesi
Ateş	34 (%97)
Karın ağrısı	34 (%97)
Eklemler ağrısı	17 (%48)
Göğüs ağrısı	11 (%31)
Erizipel benzeri döküntü	3 (%8)

Tablo- 9 : Ailevi Akdeniz ateşli hastalarda saptanan genetik mutasyonlar

Mutasyon	n
M694V heterozigot	18 (%51)
V726A heterozigot	9 (%25)
M680I heterozigot	7 (%20)
M694V homozigot	6 (%17)
V726A homozigot	2 (%5)
E148Q heterozigot	2 (%5)
Mutasyon taşımayanlar	4 (%11)

Çalışma ve kontrol grubunun boyları, vücut ağırlıkları, vücut kitle indeksi (VKİ), boy standart sapma skoru, vücut ağırlığı standart sapma skoru, hedef boy ve kemik yaşını içeren veriler Tablo 10 da, biyokimyasal veriler Tablo 11 de, cinsiyetlere göre karşılaştırması Tablo 12 de gösterildi. AAA'li ve sağlıklı vakalar cinsiyetlerine göre ve ayrı ayrı değerlendirildiğinde yaş, boy ve SDS'si, vücut ağırlığı ve SDS'si, VKİ ve SDS'si, büyüme hızı ve SDS'si, hedef boy, kemik yaşı, KMD, IGF-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Serum IGFBP-3 düzeyi çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p:0,007$). Çalışma ve kontrol grubu KMD Z skoru ve KMD değerleri Şekil 2 ve 3 de sunulmuştur. Çalışma grubundaki olguların boy standart deviasyon dağılımı Şekil- 1 de sunulmuştur.

Tüm olguların kreatin değerleri ve karaciğer enzimleri normal sınırlar içindeydi. Ailevi Akdeniz ateşli olguların hemoglobin değerleri yaşa ve cinse göre normal sonuçlarla karşılaştırılarak değerlendirildi. Vakaların 3'ünde (%1) anemi mevcuttu.⁽⁹⁶⁾ Eritrosit sedimentasyon hızı hasta grubunun 12'sinde üst sınır olan 20 mm/saat'in üzerinde bulundu, çalışma grubu ortalaması 20 mm/saatin üzerindeydi.

AAA'li olgularda hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, tanıda gecikme süresi, tedavi süresi, hastalık ağırlık skoru, total kolşisin dozu, ESH(Eritrosit sedimentasyon hızı), CRP, fibrinojen, beyaz küre sayısı ile büyüme hızı, Boy SDS, IGF-1, IGFBP-3, KMD Z skoru, BMC, KMD, D vitamini, PTH arasındaki ilişkiler değerlendirildi, bu ilişkilerin bir kısmı Tablo 13 de gösterildi. Bu parametreler arasında ESH yüksekliği ile IGFBP-3 arasında negatif korelasyon saptandı ($p:0,001$ $r:-0,523$).

Vakaların 25-OH D vitamini düzeyi değerlendirildiğinde, çalışma grubunda 10 (%28) vakanın, kontrol grubunda 8 (%26) vakanın 25-OH D vitamini düzeyi alt sınır olan 11 ng/ml'nin altında idi, PTH düzeyinde hiçbir vakada artış izlenmedi.

Kemik döngüsü belirteçleri ile, PTH ve 25-OH D vitamini ile KMD arasında ilişki arandı ve 25-OH D vitamini düzeyi ile BMC arasında pozitif korelasyon tesbit edildi ($p:0,024$ $r:0,38$). Serum kalsiyum düzeyi ile 25-OH D vitamini arasında negatif korelasyon bulundu ($p:<0,01$, $r:-0,39$).

Olguların vücut ağırlığı ve boy değerleri ile BMC ve KMD arasında pozitif korelasyon bulundu ($p:<0,01$, sırasıyla $r:0,82$ $r:0,81$, $r:0,52$, $r:0,45$). Yaş ile IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $p:0,042$ $r:0,034$ ve $p:0,035$, $r:0,035$).

Hasta grubundan 35 vakanın 17'sinde tanı öncesi elimizde bulunan kilo ve boy standart sapma skorları ile ortalama $2,41\pm 1,94$ yıl kolşisin tedavi verilmesi sonrası

kontrolde kilo ve boy standart sapma skorları, VKİ ve VKİ SDS değerleri karşılaştırıldı. Hastaların boy ve vücut ağırlığı SDS'lerinde düzelme saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p:0,098 ve p:0,063). Her iki grubun boy, vücut ağırlığı ve VKİ SDS değerleri karşılaştırması Tablo-14'de verilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm hastalar normal vücut ağırlığı ve boy persentilindeydi. ^(73,76) Çalışma ve kontrol grubunda birer hastanın VKİ değeri 95 persentilin üzerindeydi, kontrol grubunda bir hastanın VKİ'si 85 persentilin üzerindeydi, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Kontrol grubunda 3 (%10) vakanın, çalışma grubunda 5 (%14) vakanın kemik yaşı geriydi; KMD Z skoru, çalışma grubunda 2 (%5) çocuğun -2 nin altındaydı. Kemik yaşı geri olan hastaların listesi tablo 15 de verilmiştir. Her iki grubun kemik yaşı ve KMD leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Her iki grubun vücut ağırlığı ve boy SDS değerleri değerlendirildi, kontrol grubunda bir hastanın vücut ağırlığı SDS'sinin 2 nin üzerinde olduğu görüldü, diğer hastalar normal sınırlardaydı.

Tablo- 10: Ailevi Akdeniz ateşli hasta ve kontrol gruplarının ele alınan özellikler bakımından istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Kontrol n: 30 Ortalama ±SD	Hasta n: 35 Ortalama ±SD	p
Yaş (yıl)	8,34±1,88	8,19±1,97	0,750
Kilo (kg)	26,82±7,02	24,92±5,75	0,236
Boy (cm)	128±12	125±11	0,318
Boy SDS	-0,09±0,89	-0,45±0,87	0,104
Kilo SDS	-0,13±0,80	-0,42±0,66	0,115
YBH (cm/yıl)*	5,99±0,57	5,65±0,93	0,080
YBH SDS	0,41±0,82	0,13±1,11	0,248
VKI (kg/m²)*	16,16±2,09	15,80±1,71	0,585
VKI SDS	-0,12±1,19	-0,41±1,10	0,322
HB (Hedef boy-cm)	167,00±7,94	166,04±8,70	0,527
KY (yıl)	7,81±1,97	7,38±2,09	0,396
KMD (Z skoru)	-0,22±1,03	-0,56±1,08	0,2
BMC (gr)	18,33±3,95	17,12±4,54	0,250
KMD (gr/cm²)	0,56±0,06	0,52±0,06	0,056

* ile işaretli özelliklere Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

-Boy SDS (Boy standart deviasyon skoru), Kilo SDS (Kilo standart deviasyon skoru), YBH (Yıllık Büyüme hızı-Growth velocity), VKI (Vücut kitle indeksi), KY (Kemik yaşı), HB (Hedef boy)

Tablo 11: Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal özellikler bakımından istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Kontrol Ortalama ±SD	Hasta Ortalama±SD	p
Ca (mg/dl) (8,8-10,8)	10,06±0,45	10,00±0,35	0,559
Fosfor (mg/dl) (4-7)	4,92±0,66	5,00±0,57	0,576
T-Alp (U/L)*©	224±70	245±65	0,110
K-Alp (U/L)*©	182±59	204±61	0,141
Alb (g/l)* (3,2-4,8)	4,44±0,49	4,45±0,30	0,767
IGF-1(ng/ml)*©	152±66	132±83	0,104
IGFBP-3(ng/ml)©	4,10±0,97	3,39±1,08	0,007
Sed (mm/saat)* (0-20)	13,90±7	22,46±18	0,067
CRP (mg/dl)*(<0,5)	0,53±1,05	0,80±1,04	0,121
PTH (pg/ml)(15-65)	38,47±14,82	31,41±10,42	0,051
D vit (ng/ml)* (11-43)	15,64±6,57	19,24±11,37	0,453
DPD (15,9-22,5) ((nmolDPD/mmolKre)*	24,41±9,09	25,49±18,80	0,347
ca/kre oranı*(>0,2)(mg/dl)	0,08±0,07	0,09±0,08	0,984
Hb (g/dl)©	13,13±0,93	12,93±0,99	0,39

* ile işaretli özelliklere Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

© ile işaretli parametreler yaş aralıklarına göre hesaplanmıştır.

Tablo 12: Bazı özellikler bakımından hasta ve kontrol gruplarının her bir cinsiyet grubunda istatistiksel analiz sonuçları.

	Erkek Kontrol	Hasta	Kız Kontrol	Hasta
Ca(mg/dl)	10,12 ± 0,39	9,99 ± 0,36	10,0 ± 0,5	10,01 ± 0,3
	p: 0,28		p: 0,77	
Fosfor(mg/dl)	4,81 ± 0,81	5,03 ± 0,46	5,02 ± 0,46	4,9 ± 0,7
	p: 0,32		p: 0,77	
T-αp(U/l)	220 ± 55	238 ± 74	229 ± 85	256 ± 50
	p: 0,43		p: 0,31	
K-αp(U/l)	176 ± 42	196 ± 72	189 ± 72	216 ± 42
	p: 0,51		p: 0,10	
IGF-1(ng/ml)	134 ± 63	131 ± 88	169 ± 66	134 ± 78
	p: 0,92		p: 0,195	
IGFBP-3(ng/ml)	3,85 ± 1,02	3,26 ± 1,01	4,3 ± 0,88	3,5 ± 1,1
	p: 0,095		p: 0,057	
25-OH D vit. (ng/ml)	17,2 ± 8	19 ± 12	13,9 ± 4,3	19,5 ± 10,7
	p: 0,62		p: 0,089	
PTH(pg/ml)	38 ± 13	32 ± 10	38 ± 16	29 ± 10
	p: 0,14		p: 0,096	
Ca/kre oranı	0,07 ± 0,07	0,09 ± 0,08	0,08 ± 0,07	0,06 ± 0,07
	p: 0,5		p: 0,31	
DPD (nMDPD/Mm)	23 ± 7	24 ± 20	25 ± 10	26 ± 16
	p: 0,34		p: 0,74	
KMD-Z skoru	-0,25 ± 1,09	-0,76 ± 1,08	-0,19 ± 1,01	-0,26 ± 1,04
	p: 0,173		p: 0,85	

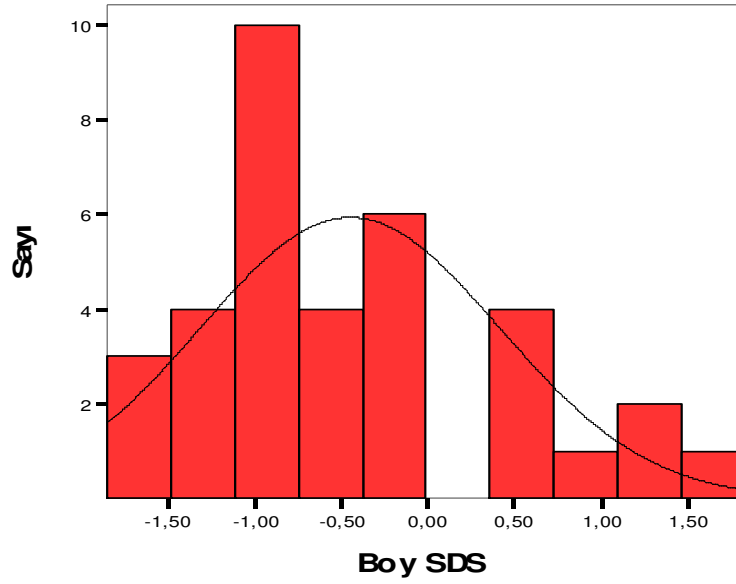
Tablo- 13: Ailevi Akdeniz ateşli olgularda hastalık ağırlık skoru, total kolşisin dozu, ilaç kullanım süresi, tanıda gecikme süresi, ESH ile yıllık büyüme hızı, hastaların boy ve kilo SDS'leri, IGF-1, IGFBP-3 düzeyi ve KMD Z skoru arasındaki korelasyon değerleri

	Büyüme hızı- cm/yıl	Boy SDS	Kilo SDS	IGF-1	IGFBP3	KMD Z skoru
Hastalık Ağırlık Skoru	p: 0,14 r: 0,25	p: 0,46 r: 0,12	p: 0,37 r: 0,15	p: 0,96 r: 0,007	p: 0,68 r: 0,07	p: 0,13 r: -0,26
Tot. kolşisin dozu	p:0,8 r:0,43	p:0,2 r:0,22	p:0,07 r:0,31	p:0,96 r:0,01	p:0,79 r: -0,05	p:0,95 r:0,1
İlaç kullanım süresi	p: 0,25 r: 0,19	p:0,22 r: 0,21	p:0,054 r: 0,33	p: 0,65 r:-0,08	p: 0,28 r: 0,19	p: 0,93 r: 0,01
Tanıda gecikme süresi	p: 0,57 r: 0,09	p: 0,31 r: -0,18	p: 0,43 r: -0,14	p: 0,92 r: -0,02	p: 0,25 r: 0,2	p: 0,49 r: -0,12
ESH (eritrosit sed. hızı)	p:0,97 r:0,001	p:0,58 r:0,09	p:0,55 r:0,10	p:0,06 r:-0,31	p:0,001 r:-0,52	p:0,12 r:0,26
CRP	p:0,57 r:-0,9	p:0,058 r:0,33	p:0,059 r:0,33	p:0,38 r:-0,15	p:0,08 r:-0,29	p:0,14 r:-0,25

Tablo -14 : Ailevi Akdeniz ateşli vakalardan öncesinde kilo ve boy SDS'leri bilinenlerin tedavi öncesi ve ortalama 2,41±1,94 yıl kolşisin tedavi verilmesi sonrası değerlerinin karşılaştırılması.

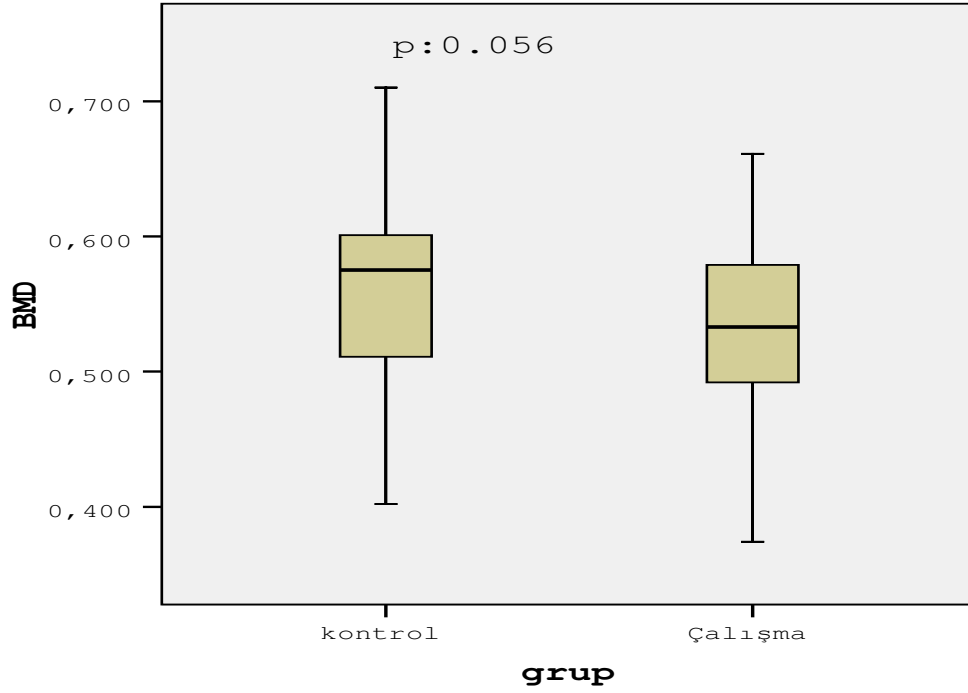
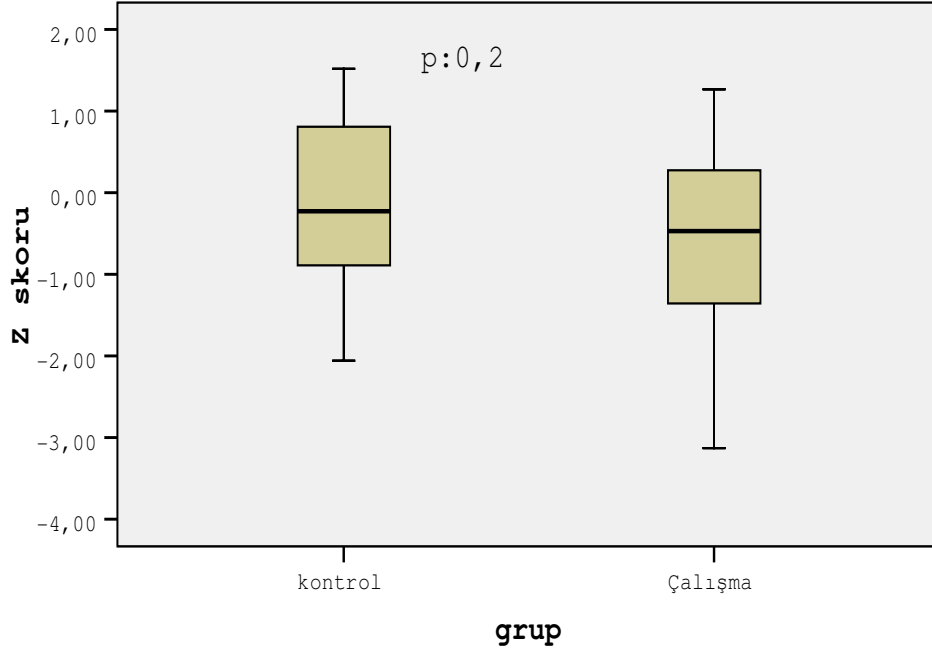
	Tedavi öncesi	Tedavi ile	p
Boy SDS	-0,60±0,83	-0,45±0,86	0,098
Kilo SDS	-0,70±0,69	-0,42±0,65	0,063
VKİ (kg/m ²)	15,38±1,97	15,59±2,15	0,48
VKİ SDS	-0,64±1,19	-0,30±1,3	0,47

Şekil-1: AAA'lı hastaların boy standart deviasyonu dağılım eğrisi.



Tablo-15: Kemik yaşı geri olan hastaların özellikleri

Olgu	Cins	Yaş	Boy SDS	Kilo SDS	YBH cm/yıl	IGF-1 ng/ml	IGFBP3 ng/ml	KMD Z skoru	Kemik yaşı	25OHD ng/ml
1.ob	E	7,8	0,5	-0,38	7,5	87,8(↓)	3,52	-0,17	4,5	35
2.oç	E	10,2	-0,22	-0,78	6	93 (↓)	2,13	0,69	7	34
3.hd	E	11	-0,87	-0,58	6	215	4,83	-1,44	8,5	29
4.ak	E	9,6	-1,85	-1,17	6	123	3,18	-1,66	5,5	11,2
5.ma	E	7,5	-1,3	-0,32	6,3	92	4,05	-0,5	4,5	17

Şekil-2,3: Çalışma ve kontrol grubunda KMD Z skoru ve KMD

TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi, tekrarlayan ateş ve poliserozit atakları ile giden kronik peryodik enflamatuvar bir hastalıktır. AAA'yı diğer kronik enflamatuvar hastalıklardan ayıran en önemli özellik ise hastanın enflamatuvar ataklar dışındaki dönemde klinik olarak tamamen normale dönmesidir. ⁽¹⁻³⁾ Ancak son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, ataksız dönemlerde de, sitokinlerin ve enflamatuvar belirteçlerin düzeylerinin artması, subklinik enflamasyonun devam ettiğini düşündürmektedir. ^(14,15,40,83) Çocukluk çağıının kronik enflamatuvar hastalıklarında; özellikle devam eden enflamasyon, sekonder beslenme yetersizlikleri, endokrin sorunlar, uzun süreli ilaç kullanımı gibi nedenlerle büyümenin ve kemik metabolizmasının olumsuz yönde etkilendiği bilinmektedir. ^(9,12,13,85,87) AAA de iştah kaybı, fiziksel aktivitenin atak esnasında azalması ve devamlı subklinik enflamasyonun varlığı büyüme ve kemik maturasyonunu etkileyebilir.

Ortaya çıkan büyüme geriliğinin patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, özellikle BH ile IGF aksının hastalıktan olumsuz yönde etkilendiği düşünülmüştür. ^(9,64,65,87) Kronik hastalıklarda asıl etkilenenin BH değil, IGF-1 düzeyi olduğu JİA hastalarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. ⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾ Büyüme geriliğinden sorumlu en önemli faktörün devam eden hastalık aktivitesi olduğu belirtilmiştir. ⁽⁸⁹⁾

Kronik hastalığı olan çocuklar ve adolesanlar azalmış kemik mineralizasyonu ve osteoporoz için pek çok risk faktörüne sahiptir. Çocukluk ve adolesan dönemde kemik mineral içeriğinin ölçümü, kronik hastalıkların kemik üzerine olan etkilerini değerlendirmek amacı ile çocuklarda son yıllarda yapılmaktadır. Özellikle JİA'li vakalarda yapılan çalışmalarda enflamasyonun kemik mineral içeriğini azalttığı gösterilmiştir. ^(9,12,13,90) Bu etki enflamatuvar sitokinler; TNF- α , IL-1, IL-6, IL-11'in osteoklastik kemik rezorpsiyonu stimüle edip, osteoblast fonksiyonlarını inhibe etmesi ile oluşur. Kemik rezorpsiyonunu arttırdığı ilk gösterilen sitokin IL-1'dir. IL-1 kondrositlerde hücre proliferasyonunu regüle eden Prostaglandin E yapımını azaltır ve osteoblast proliferasyonunu, ALP aktivitesini, kollajen sentezini inhibe eder. Kemik hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda osteoklast sayısını ve kemikten kalsiyum salınmasını arttırdığı gösterilmiştir. Kemik mineral içeriğini etkileyen diğer majör sitokin TNF- α ' dir. TNF α ve IL-1 sinerjistik etki gösterirler. Yapılan çalışmalarda, sonuçlar IL-1 ile yapılanlara göre değişken olmakla birlikte, TNF- α 'nın kemik mineral içeriğini azalttığı gösterilmiştir. ⁽⁸⁵⁾

Ailevi akdeniz ateşli çocuklarda yaptığımız çalışmada en yaygın başvuru bulguları ateş (%97), karın ağrısı (%97) idi ve Türk çalışma grubunun verileri ile

benzerdi. ⁽¹⁰⁾ Çalışmaya alınan hastaların mutasyonları değerlendirildi. En fazla M694V heterozigotluğuna rastlanılırken (18 hasta, %51), 4 hastada (%11) mutasyon saptanmadı. Bölgemizde Ertekin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada AAA'lı hastalarda klinik bulgular ve mutasyonlar değerlendirilmiş, en sık olarak M694V homozigotluğu (%29) ve heterozigotluğuna (%22) rastlanmıştır. ⁽⁸⁴⁾

AAA'nde büyüme veya büyüme faktörleri ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı olup, yapılan üç çalışmada da kolşisin tedavisinin büyüme üzerine olumlu etkisinin olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca hastalık ağırlık skoru ile büyüme paterni arasında ilişki tesbit edilememiş, erken kolşisin tedavisinin başlanmasının büyümeyi olumlu etkilediği belirtilmiştir, bu etkiyi hastalık aktivitesini ve enflamasyonu baskılayarak yaptığı ileri sürülmüştür. ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Zemer ve arkadaşlarının, ⁽¹⁶⁾ AAA'li hastalarda uzun süreli kolşisin tedavisinin sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, kolşisin kullanan hastaların büyüme ve gelişmelerinin normal olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada askerlik yaşına gelen AAA'li vakaların muayene kayıtları esas alınarak sadece boy ölçümleri değerlendirilmiştir. Kolşisin kullanan ve kullanmayan AAA'li olgular sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Kolşisin kullanan grubun boy ortalamalarının daha uzun olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubu olgu sayısı, olguların persantil ve SDS değerleri ile ilgili veriler bulunmamaktadır.

Savgan ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada ise ⁽¹⁷⁾ prepubertal 51 AAA'lı hastanın büyümeleri izlenmiş ve sağlıklı yaşlıları ile farklı bulunmamıştır. IGF-1 düzeylerinin de değerlendirildiği ve normal bulunduğu çalışmada, birikimsel kolşisin dozu ile büyüme hızı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Zung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ⁽¹⁸⁾, 30 prepubertal AAA'lı hastanın retrospektif olarak tedavi öncesi büyüme parametreleri ile tedavi verilmesi sonrası büyüme parametreleri karşılaştırılmış, boy ve kilo SDS değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düzeldiği, büyüme hızı ve VKİ SDS'lerinde değişiklik olmadığı görülmüştür. AAA'lı hastaların ortalama boylarında 0,5 SDS, vücut ağırlığında 0,3 SDS düzelmeye olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmada IGF-1 ve IGFBP-3 hormon düzeylerine bakılmamış, boy SDS'sinin kolşisin başlama yaşı ile negatif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda AAA'lı hastaların tümü normal vücut ağırlığı ve boy persentilindeydi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki grup arasında vücut ağırlığı, boy ve SDS'leri, VKİ ve SDS'leri, büyüme hızı ve SDS'leri, IGF-1 düzeyleri, kemik yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Serum IGFBP-3

düzeylerinin çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük seyrettiği görüldü ($p < 0,05$). Hastaların VKİ'leri bakımından değerlendirildiğinde bir hastanın VKİ'si 95 persentilin üzerindeydi. Büyüme parametrelerinden özellikle boy ve vücut ağırlığı SDS'lerinin, yıllık büyüme hızının, IGF-1'in kontrol grubundan daha düşük olduğu bulundu. Düzenli kolşisin tedavisi olan ve atakları kontrol altında olan AAA'li hastaların büyümelerinin normal yaşlıları ile istatistiksel olarak benzer seyrettiği görülmüş olup, yine de sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük seyrettiği gözden kaçmamıştır. Savgan ve arkadaşlarının⁽¹⁷⁾ yaptığı çalışmada, AAA'lı hastaların serum IGF-1 düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile benzer bulunmuştu. Çalışmamızda AAA'li vakalarda serum IGFBP-3 düzeyinin daha düşük seyrettiği, serum IGF-1 düzeyinin farklı olmadığı görüldü. Bu düşüklük BH ile IGF aksının subklinik enflamasyondan etkilendiğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda ki hastaların 17'sinde (%48) retrospektif olarak hastaların tedavi öncesi büyüme parametreleri ile karşılaştırma yapılmış, hem de prospektif olarak hastalar izlenmiştir. Ayrıca çalışmamız AAA'lı vakalarda IGF-1 ve IGFBP-3'ün birlikte değerlendirildiği literatürde bilinen ilk çalışmadır. AAA'lı hastaların yarısında tedavi öncesi vücut ağırlığı ve boy SDS değerleri ile çalışma sırasındaki vücut ağırlığı ve boy SDS değerleri karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düzelme olduğu görülmüştür (sırasıyla $p:0,063$ ve $p:0,098$). Zung ve arkadaşlarının⁽¹⁸⁾ yaptığı benzer retrospektif çalışmada istatistiksel olarak vücut ağırlığı ve boy SDS değerlerinde anlamlı düzelme izlenmiş, VKİ ve büyüme hızı SDS değerlerinde anlamlı düzelme görülmemiştir. Bu çalışmada ile takip süreleri benzer olmasına rağmen, bizim çalışmamızda takip edilebilen hasta sayımız daha azdı ve istatistiksel anlamlılığın olmaması hasta sayımızın daha az olmasına bağlandı. Her iki çalışmada da VKİ ve VKİ SDS değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Zung ve arkadaşlarının çalışmasında, tedavi öncesi ve sırasındaki büyüme hızlarında değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışmada ki hastaların, hastalık şiddeti skorlarının daha yüksek olduğu ve hastaların %68'inin M694V homozigotluğu taşıdığı görülmüştür. Aynı çalışmada hastalar tedavi öncesi ortalama 1,84 yıl izlenmiş olup, bizim çalışmamızda tedavi öncesi bir ya da iki ölçüm değeri vardır. Bu nedenle çalışmamızda tedavi öncesi büyüme hızı değerleri saptanamamıştır, bu hastalarda kolşisin tedavisine kısa sürede başlanması ile ilişkilidir.

Yaş arttıkça IGF-1 düzeyinin arttığı ve ergenlik döneminde maksimuma ulaştığı gerçeğine dayanılarak olgularda yaşla IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasında istatistiksel

ilişki araştırıldı. Yaş ile IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla p:0,042 r:0,034 ve p:0.035, r:0,035).

AAA'li olgularda büyüme üzerine etkili olası faktörler değerlendirildi. Hastalık ağırlık skorunun⁽⁴¹⁾ istatistiksel olarak büyüme üzerine etkisinin olmadığı saptandı. Yapılan diğer iki çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştu, bu skorlamanın hastaların çoğunda 6-10 gibi dar bir aralıkta olmasına bağlandı.

Çalışmamızda hastalık süresi, tanıda gecikme süresi, ataksız dönemdeki ESH ve CRP ile IGF-1, IGFBP-3, büyüme hızı, boy SDS değerleri arasında ilişki araştırıldı. Bu parametreler arasında, ataksız dönemdeki ESH yüksekliği ile IGFBP-3 arasında negatif korelasyon saptandı (p:0,001 r:-0,523). Vakalarda IGFBP-3 ile CRP, fibrinojen ve beyaz küre sayısı arasında korelasyon tesbit edilmedi. Cımaz ve arkadaşları⁽⁸⁹⁾ kronik enflamatuvar hastalığı olan çocuklarda IGF-1 düzeylerini inceledikleri çalışmalarında IGF-1 ile kuvvetli negatif korelasyon gösteren en önemli parametrenin ESH olduğunu vurgulamışlardır. Bu bulgu kronik enflamatuvar hastalığı olan çocuklarda, büyüme geriliğinin BH üzerinden değil, IGF aksının olumsuz etkilenmesinden kaynaklandığı düşüncesini desteklemektedir.^(88,89)

Hastalık süresi ile boy SDS, IGF-1, IGFBP-3 değerleri arasında korelasyon yoktu. Yaptığımız çalışmada AAA'lı olgularda birikimsel kolşisin dozu, kolşisin kullanma süresi ile boy SDS, yıllık büyüme hızı, IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Savgan ve arkadaşlarının⁽¹⁷⁾ yaptığı çalışmada birikimsel kolşisin dozu ile büyüme hızı arasında korelasyon saptanmış olup, bu korelasyon bizim çalışmamızda saptanmadı. Bu ilişkinin büyüme hızını etkileyen diğer olası faktörlerin de etkili olmasına bağlandı. Bu bulgular kolşisin tedavisi altında ki AAA'lı çocuklarda enflamasyonun büyümeyi olumsuz olarak etkilemediği görüşünü desteklemektedir.

Osteoporoz yaşlılarda yaygın bir sağlık sorunudur ve başlıca sonucu ise kırık riskindeki artıştır. Kronik hastalığı olan çocuklar osteoporoz ve kemik demineralizasyonu açısından daha fazla risk faktörüne sahiptir. Osteoporoz riskinin en önemli belirleyicisi Zirve kemik kütlesi (ZKK) dir. ZKK'nin %25'ine 2 yaşına kadar, en az %90'ına ise 18 yaşına kadar ulaşılır.⁽⁹²⁾ Bu yüzden çocukluk ve ergenlik çağı yaşam boyu sürecek olan kemik sağlığının oluşumunda en önemli dönemlerdir. Kemik gelişiminde genetik, hormonal ve çevresel faktörler rol oynar. AAA'li çocuk hastalarda kemik metabolizmasının değerlendirildiği biri tez olmak üzere iki çalışma mevcuttur.

Düzova ve arkadaşlarının⁽¹⁹⁾ yaptığı çalışmada 48 prepubertal AAA tanılı hastaların kemik döngüsü belirteçleri ve Lomber 1-4 KMD ölçümleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada AAA'lı hastaların kontrol grubuna göre daha düşük KMD Z skoru, KMD, BMC ye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu değişiklik subklinik inflamasyona bağlanmıştır. Kemik yapım ve yıkım belirteçlerinden ise sadece osteokalsin (OK) düzeyinin düşük olduğu bulunmuş, OK'nin labilitesine bağlanmıştır.

Yapılan bir tez çalışmasında da⁽²²⁾ prepubertal AAA tanılı hastaların KMD ve KMD Z skoru değerlerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur. Kemik döngüsü belirteçlerinde farklılık saptanmamış, tanıda gecikme süresi ile KMD ve KMD Z skoru arasında negatif anlamlı ilişki saptanmıştır.

Suyani ve arkadaşlarının⁽²¹⁾ erişkin AAA tanılı hastalarda osteoporozu değerlendirdiği bir çalışmada, DEXA yöntemiyle, L1-L4 lomber vertebra, femur ve femur boynunda kemik mineral dansitesi ölçülmüş, sadece femur T skorunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulunmuştur.

Bizim yaptığımız çalışmada çalışma grubunun KMD Z skoru, BMC ve KMD değerlerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Suyani ve arkadaşlarının⁽²¹⁾ yaptığı çalışmada erişkin AAA'lilerin L1-L4 vertebralarından ölçülen KMD'nin kontrol grubundan farklı olmadığı bulunmuştu. Hougen ve arkadaşları⁽¹⁰¹⁾ 229 JİA'lı hastanın 15 yıllık izleminde osteoporozun sıklığının sağlıklı insanlara göre arttığını tesbit etmiş, buna rağmen genç erişkinlerde hastalık remisyonda ise KMD değerlerinin sağlıklılarla aynı olduğu görülmüştür. Farklı çalışmalarda JİA'lı hastalarda aktif hastalık, yüksek ESR, fiziksel fonksiyon sınırlamasının artması düşük KMD ile ilişkili bulunmuştur. Post-menapozal kadınlarda kırık riski ile KMD düşüklüğü arasındaki ilişki çok net tesbit edilmiş olup, çocuklarda da bu ilişkinin olduğu gözlenmiştir. ⁽⁹⁸⁾ Clark ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada⁽⁹⁹⁾ sağlıklı çocuklarda düşük kemik kütlesi ile kırık riski arasında ilişki bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada⁽¹⁰⁵⁾ yedi ülkedeki 11 pediatri merkezinin farklı kronik hastalıklardaki travmasız kemik kırıklarının ve kemik kütlelerinin izlendiği çalışmada, kırık insidansı %2-25 olduğu görülmüş, steroid kullanımı ve düşük KMD (Z skorunun < -2) ana risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Lien ve arkadaşları da⁽¹⁰⁰⁾ JİA tanılı hastaların uzun süreli izlemlerinde BMC ve KMD değerlerinin sırasıyla %34 ve %41 oranında azaldığını göstermiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da AAA'lı hastaların KMD'lerinin istatistiksel olarak sağlıklı kontrollerle benzer olması düzenli kolşisin tedavi ile subklinik enflamasyonun kontrolüne bağlandı ve hastalık aktivitesinin derecesi ile ilişkili olarak KMD'de etkilenme olduğu sonucuna varılmıştır..

Çocuklarda puberte öncesi dönemde boy ile KMD arasında yakın bir ilişki vardır ve bu puberte ile kaybolur. Pubertede ise cinsiyetler arasında farklılık oluşmaya başlar. Yaptığımız çalışmada olguların vücut ağırlığı ve boy değerleri ile BMC ve KMD değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($p:<0,01$, sırasıyla $r:0,82$ $r:0,81$, $r:0,52$, $r:0,45$). Cinsiyet ile KMD arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Hastalarımızın puberte öncesi dönemde olması nedeni ile bu durum literatür ile uyumlu idi. KMD ile hastalık aktivitesini gösteren parametreler arasında ilişki araştırılmış ama saptanamamıştır.

Kemik mineral dansitesinin DEXA ile ölçümünde, bu ölçümün vücut kitle indeksi, boy, vücut ağırlığı, kemik büyüklüğünden etkilendiği bilinmektedir. Çalışma grubunun boy, vücut ağırlığı, VKİ ve kemik yaşı değerleri kontrol grubu ile benzerdi. Çocuklarda KMD'nin değerlendirilmesinde bazı sorunlar mevcuttur. Çocuklarda büyümenin devam etmesi, artan kemik volumü özellikle büyüme geriliği olan çocuklarda yanlış ölçümlere neden olabilir. Kemik kütlesi çocukluk yaş grubunda yaş, cins, pubertel evreye göre değiştiğinden aynı yaş ve cinsteki sağlıklı kontrollere göre hesaplanan Z skoruna göre yorumlanmalıdır. Genetik ve çevresel faktörlerin KMD'sini etkilediği bilinmektedir. Rutinde KMD Z skoru, Kafkas ırkına göre hazırlanmış verilerle hesaplanmaktadır. Sağlıklı Türk çocuklarının KMD verileri Gökşen ve arkadaşlarının⁽¹⁰⁹⁾ yaptığı çalışma ile bildirilmiştir. Çalışmamızda bu çalışmanın verileri ile KMD Z skorları hesaplanmıştır. KMD Z skoru değerinin Kafkas ırkına göre hesaplandığında oldukça düşük değerde olduğu görülmüş olup, bu açıdan Türk çocukları için hazırlanan verilerle değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Düzova ve arkadaşlarının⁽¹⁹⁾ yaptığı çalışmada da KMD Z skoru değerlerini çalışma ve kontrol grubunda düşük bulduklarını belirtmişler ve bunu o zaman için Türk çocuklarında KMD referans değerlerinin olmamasına bağlamışlardır. Çocuklarda osteopeni ve osteoporozun açık olarak tanımı yapılmamıştır. Erişkinlerin aksine çocuklarda kırık eşiğinin tanımlayan bir Z değerini gösteren prospektif bir çalışmada yoktur.⁽⁹⁷⁾

Kemik mineral içeriği ve kemik metabolizmasıyla ilgili araştırmalarda dansitometrik inceleme ile biyokimyasal tetkikler birlikte değerlendirilmektedir. Erişkinlerde kemik döngüsü belirteçlerinin yüksekliği, özellikle post-menapozal kadınlarda osteoporozla ilişkili kırık riskinde artış ile ilişkili olduğu, erken KMD değişikliklerini saptayabileceği, tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabileceği belirtilmiştir.⁽⁹⁷⁾ Ayrıca erişkinlerde kemik antirezorptif ilaçlarının kullanımı sırasında takip amaçlı da kullanılmaktadır.⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾ Çocuklarda ise bu konuda bilgiler sınırlı olup az sayıdaki çalışmaların ölçüm sonuçları tutarsızdır. Moro ve arkadaşları⁽¹⁰²⁾ K-ALP ve

osteokalsin ile KMD arasında ters korelasyon bildirmişlerdir. Bechtold ve arkadaşları⁽¹⁰³⁾ JIA'lı hastalarda ALP düzeyinin daha düşük olduğunu ve büyüme hormonu tedavisi ile ALP seviyesini yükseldiğini, tedavi bitiminden 1 yıl sonra ise yine düştüğünü göstermişlerdir. Yapılan birçok çalışmada ise değişiklik saptanmamıştır.⁽⁹⁷⁾ Çalışmamızda biyokimyasal kemik döngüsü belirteçleri arasında çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark yoktu. Kemik yıkım belirteci olan DPD/Kreatin oranı her iki grupta normalin hafif üstündeydi. Puberte öncesi DPD'nin erişkinlerden 4-6 kat daha yüksek olduğu daha sonra azaldığı bilinmektedir. Kemik yapımı ve yıkımı ile ilgili testlerin, referans aralıklarının çocuklarda oldukça geniş olması, biyolojik diurnal varyasyon göstermesi ve birçok faktörden etkilenmesi varolan değişikliklerin saptanmasını güçleştirebilir. Yeniden yapılanma döngüsünde kemik sentezi süreci, kemik yıkımından sonra gerçekleştiğinden, bu parametrelerdeki değişiklikler ancak 12-18 hafta sonra belirginleşir. Aralıklı ölçümlerle varolan değişikliklerin saptanabileceği düşünülmektedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastalık ağırlık skoru, hastalık süresi ile KMD arasında ilişki bulunamadı. Kemik yapım ve yıkım belirteçleri, PTH ve 25-OH D vitamini ile KMD arasında ilişki araştırıldı. Çalışma grubunda 25-OH D vitamini ile BMC arasında pozitif korelasyon tesbit edildi ($p:0,024$, $r:0,382$). Van Mühler ve arkadaşlarının⁽¹⁰⁴⁾ çalışmasında post-menapozal kadınlarda D vitamini ile KMD arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Literatür incelendiğinde büyük çocuklar ve adolesanlarda yapılan bazı çalışmalar da 25-OH D vitamini ile KMD arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu göstermekle beraber, 25-OH D vitamini ile kemik mineral içeriği arasındaki ilişki kanıta dayalı çalışmalarla netlik kazanmamıştır.^(95,97) Cashman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kız adolesanlarda 25-OH D vitamini ile KMD arasında ki ilişki gösterilmiş, bu ilişki erkeklerde bulunamamıştır.⁽¹¹⁴⁾ Ayrıca çalışmamızda serum kalsiyum düzeyi ile 25-OH D vitamini arasında negatif korelasyon bulundu ($p:<0,01$, $r:-0,39$).

Ülkemizde uzun süredir D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel riketsin, bebek ve çocukları etkileyen önemli bir sorun olduğu, hastalığın sıklığının % 1,6-19 arasında değiştiği bilinmektedir.⁽¹¹²⁾ Organizma açısından en fizyolojik durum, serum 25-OH D vitamini düzeyinin PTH yükselmesine neden olmayacak bir değerde bulunması, alınan ve emilen Ca miktarının yeterli olmasıdır. Aksi takdirde, artmış PTH nedeniyle kemik döngüsü artmakta, bu süreç kemik sağlığını olumsuz etkilemektedir. Subklinik D yetersizliği; bir başka deyişle henüz riketse ait bulguların olmadığı ama PTH yükselmesine neden olan 25-OH D vitamini düşüklüğü önem kazanmaktadır. PTH salınımında artma, kemik yapım ve yıkım hızında artma, osteoporoz, hafif osteomalazi,

kalça ve diğer kemiklerdeki kırık olasılığında artma gibi fizyolojik, klinik ve patolojik bulgulara yol açabilmektedir. Erişkinlerde ki çalışmalar 25-OH D vitamini düzeyi 15 ng/ml (37,5 nmol/l) altına indiğinde, PTH düzeyinin yükseldiğini göstermekte ve bunu eşik değer olarak kabul etmektedir. ^(95,112) Çocuklar için bir eşik değer olmamakla birlikte; serum 25-OH D vitamini 11 ng/ml (27,5 nmol/l)'nin altında olması D vitamini yetersizliği olarak kabul edilmektedir. ⁽¹¹³⁾ Vitamin D için önerilen doz aralığı (40-50 nmol/l) olmasına rağmen çocuklarda büyüme esnasında kemik mineral yapımını sağlayan optimal serum 25-OH D vitamini düzeyi tam olarak bilinmemektedir. ⁽¹¹²⁾ Ayrıca subklinik D vitamini eksikliğinin adolesanlarda iskelet sağlığına olan etkisi açık değildir. Adolesanlarda yapılan Avrupa, Amerika ve diğer ülkelerdeki birçok çalışmada yüksek oranda vitamin D eksikliğinin (özellikle kış aylarında) olduğunu göstermiştir. ^(97,114) Özellikle puberte dönemi yaşamın ilk 2 yılından sonraki en hızlı büyümenin olduğu dönemdir ve bu dönemde kalsiyum ve D vitamini ihtiyacı artar, özellikle güneş ışığına yetersiz maruz kalan ve süt ürünlerini az tüketen adolesanlar risk altındadır. Çalışmamızda ki çalışma ve kontrol grubunda vitamin D düzeyi (25-OH D) normalin alt sınırındaydı, çalışma grubunun 10 (%28) vakasının 25-OH D vitamini düzeyi 11 ng/ml'nin altındaydı, PTH yükselmesi bu vakalarda görülmedi. Özellikle Erzurum gibi kışın uzun sürdüğü ve güneş ışınından yararlanmanın kısıtlı olduğu bölgelerde bu durum beklenebilir. Yöremizde bu konuda büyük çocuk ve ergenlik döneminde yapılan çalışma bulunmamakta olup, D vitamini eksikliğinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Diyetle Ca alımının azlığı, düşük D vitamini alımı, yetersiz aktivite sağlıklı çocuklarda ve kronik hastalığı olan çocuklarda düşük kemik kütlelerinin gelişmesine neden olan faktörlerdendir. Vitamin D düzeyi, tek başına kemik yapımının ölçüsü değildir. Yapılan bir çalışmada riketsli vakaların 2/3'ünün de normal 25-OH D vitamini düzeyi olduğu görülmüştür ⁽¹⁰⁶⁾ ve bu durum pür Ca yetersizliğine bağlanmıştır. Düzova ve arkadaşlarının ⁽¹⁹⁾ yaptığı çalışmada da olguların vitamin D düzeyi bizim çalışmamızla benzer şekilde alt sınırındaydı. Olguların D vitamini düzeyinin genel olarak düşük olduğu görüldü ve bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür. Bu vakaların yakın takibi, beslenme ve egzersiz önerilerinde bulunulması önem arz etmektedir.

Çalışmamızda AAA'lu 35 vakadan 5 (%14)'ünün kemik yaşı kronolojik yaşlarına göre geri (-2 SDS'nin altında) bulundu (Tablo-15). Bu vakaların el bilek grafileri tekrar bir pediatrik endokrinolog tarafından değerlendirildiğinde aynı sonuçlar elde edildi. Vakalar değerlendirildiğinde tümü normal persantil aralığındaydı ve yıllık büyüme hızları normaldi. Kontrol grubundaki 3 (%10) vakanın da kemik yaşı geriydi. Çalışma ve kontrol grupları arasında kemik yaşı açısından fark yoktu. Kemik yaşı geri olan hastaların 25-OH D vitamini düzeyleri normal aralıktaydı. Savgan ve arkadaşlarının ⁽¹⁷⁾

yaptığı çalışmada da hastaların 12 (%23)'sinin kemik yaşının geri olduğu, yine kontrol grubundaki vakalarda da kemik yaşı geri çocukların olduğu belirtilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda kemik maturasyonun toplumsal farklılıklardan etkilenebileceği ifade edilmiştir. ^(79,111) Örneğin Tokyo'da yapılmış olan bir çalışmada Japon çocuklarda kemik maturasyonunun Avrupalı ve Çinli çocuklarla karşılaştırıldığında 1 veya 2 yıl daha erken gerçekleşebildiği gösterilmiştir. ⁽¹¹¹⁾ Çalışmamızda kemik yaşı tayininde kullanılan Greulich-Pyle atlasının, Amerikan çocukları kaynak alınarak hazırlandığı ve Türk çocuklarının değerlendirilmesinde kullanılması durumunda çevresel ve genetik faktörlerin etkisi nedeni ile farklılıkların olabileceği ifade edilmektedir. Bu gerilik devam eden inflamasyonun etkisine de bağlanabilir. Tüm kemiklerde olduğu gibi el ve el bileği kemiklerinde enflamasyona bağlı olarak kemikleşmesi beklenen merkezde duraklama olabileceği, sublinik enflamasyonun epifizde ki kemikleşme sürecini olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülebilir. ⁽⁹¹⁾

Soliman ve arkadaşlarının⁽⁹³⁾ yaptığı çalışmada riketsli ve büyüme geriliği olan çocuklarda D vitamini tedavisinden 6 ay sonra büyüme parametreleri ile beraber ve korele olarak IGF-1 düzeyinin de yükseldiği bulunmuştur. Biz serum IGF-1 ile 25-OH D vitamini düzeyi arasında ilişki tespit etmedik.

Yapılan bazı çalışmalarda Kolşisinin in vitro osteoblastların proliferasyonunu inhibe ettiği, non-selektif mitoz inhibitörü ve selektif mineralizasyon inhibitörü olduğu belirtilmiştir. ^(50,51) Kolşisinin AAA'lı hastalarda KMD üzerine etkisinin değerlendirildiği prospektif vaka kontrollü ve karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kolşisin tedavisi altındaki AAA'lı çocuklarda büyümenin sağlıklı yaşlılarından farksız olduğu ve büyümenin normal olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda AAA'lı çocukların KMD değeri kontrol grubundan düşük bulunmuş, fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Serum IGFBP-3 düzeyinin düşüklüğü ve enflamatuvar belirteçlerden ESR ile IGFBP-3 arasında negatif korelasyon tesbit edilmiş olup, bu durum devam eden sublinik enflamasyonun büyüme üzerine olası etkisini düşündürmüştür. Hastaların %14'ünün kemik yaşı ve %5'inin KMD değerlerinin geri olması, enflamasyonun kemik üzerine olan etkisini takibinin gerekli olduğunu düşündürmüştür, hastalık aktivitesinin derecesi ile ilişkili olarak KMD'de etkilenme olduğu sonucuna varılmıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Kolşisin tedavisi altındaki AAA'lı olguların vücut ağırlığı ve boy SDS'leri, büyüme hızı ve SDS'leri, VKİ'si kontrol grubundan farklı değildi ($p>0,05$).
- 2- Takip edilen AAA'lı olguları yarisında tanı öncesinde elde edilebilen vücut ağırlığı ve boy SDS değerleri ile tedavi sonrasındaki değerleri karşılaştırıldı, vücut ağırlığı ve boy SDS değerlerinde düzelme olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).
- 3- Olguların IGF-1 serum düzeyleri istatistiksel olarak sağlıklı kontrollerden farklı değildi($p>0,05$), serum IGFBP-3 düzeyi çalışma grubunda kontrol grubundan daha düşük bulundu ($p<0,05$).
- 4- Ailesel Akdeniz ateşli olgularda hastalık süresi, hastalık ağırlık skoru ve ESH ile büyüme hızı, boy SDS ve IGF-1 arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Ataksız dönemdeki ESH ile serum IGFBP-3 düzeyi arasında negatif korelasyon tesbit edildi ($p:0,001$ $r:-0,523$). Bu durum kronik enflamasyonun büyüme aksını etkilediğini düşündürmüştür.
- 5- Yaş ile serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $p:0,042$ $r:0,034$ ve $p:0,035$, $r:0,035$). Vücut ağırlığı ve boy değerleri ile BMC ve KMD arasında pozitif korelasyon saptandı ($p:<0,01$, sırasıyla $r:0,82$ $r:0,81$, $r:0,52$, $r:0,45$).
- 6- Ailesel Akdeniz ateşli olguların KMD Z skoru, BMC ve KMD değerleri sağlıklı kontrol grubundan daha düşüktü ancak istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0,05$). Ailesel Akdeniz ateşli olguların kemik yapım ve yıkım belirteçleri kontrol grubundan farklı değildi ($p>0,05$).
- 7- Çalışmamızda çalışma ve kontrol grubunda vitamin D düzeyi (25-OH D) normalin alt sınırındaydı. Olguların değerlendirilmesinde 25-OH D vitamini düzeyi ile BMC arasında pozitif korelasyon tesbit edilirken ($p:0,024$ $r:0,38$), serum Ca düzeyi ile 25-OH D vitamini arasında negatif korelasyon bulundu ($p:<0,01$, $r:-0,39$).
- 8- Ailesel Akdeniz ateşli olguların % 14'ünün kemik yaşının kronolojik yaşa göre geri olduğu ve yine % 5'inin KMD Z skorunun -2'nin altında olduğu bulundu.
- 9- Kolşisin kullanan AAA'lı hastalarda büyümenin normal seyrettiği ve hastalığın kemik metabolizması üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı saptandı. Hastalık aktivitesinin derecesi ile ilişkili olarak KMD'de etkilenme olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E. The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:612-627.
2. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediaterranean Fever : A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227-253.
3. Abraham G. Hereditary Periodic Fever Syndromes. In Richard Behrman (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:1029-1034.
4. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium; clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine* 1998;77:268-297.
5. Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey : a field study. *J Rheumatol* 1998;25:2445-9.
6. Ozen S, Hoffman HM, Frenkel J, Kastner D. Familial Mediterranean fever (FMF) and beyond: a new horizon. Fourth International Congress on the Systemic Autoinflammatory Diseases held in Bethesda. *Ann Rheum Dis* 2006;65:961-4.
7. Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A, et al. Autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:79.
8. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine Use in Children and Adolescents with Familial Mediterranean Fever: Literature Review and Consensus Statement. *Pediatrics* 2007;119:474-483.
9. Woo PM. Growth retardation and osteoporosis in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:87-90.
10. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:1–11.
11. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet* 1995;55:311–314.
12. Rouster-Stevens KA, Klein-Gitelman MS. Bone health in pediatric rheumatic disease. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:703-8.
13. Abrams SA, Q'Brien KO. Calcium and Bone mineral metabolism in children with chronic illnesses. *Annu Rev Nutr* 2004;24:13-32.
14. Kiraz S, Ertenli I, Arıcı M et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterrenean fever. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:721-4.

15. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N et al. Role of serum amyloid A (SAA) in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:509-514.
16. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1991;34:973-977
17. Savgan-Gurol E, Kasapcopur O, Hatemi S, et al. Growth and IGF-1 levels of children with familial Mediterranean fever on colchicine treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:72-75.
18. Zung A, Barash G, Zadik Z, Barash J. Familial Mediterranean fever and growth: effect of disease severity and colchicine treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:155-160.
19. Duzova A, Ozaltın F, Ozon A, Besbas N, Topaloglu R et al. Bone mineral density in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2004;23:230-234.
20. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2006;26:489-496.
21. Suyani E, Öztürk MA, Deger SM, et al. Decreased bone mineral density in adult familial Mediterranean fever patients: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2008;27:1171-5.
22. Emine Gök. Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı ile izlenen prepubertal çocuklarda kemik mineral içeriğinin değerlendirilmesi. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi, Uzmanlık tezi. İstanbul, 2006.
23. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 2001;98:851–859.
24. McDermott MF. A common pathway in periodic fever syndromes. *Trends in Immunology* 2004;25:457-460.
25. The international FMF consortium: Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90:797–807.
26. The French FMF consortium: A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25–31.
27. Zhu L, Katsuyama T, Sagara J, et al. ASC is an activating adaptor for NF-kappa B and caspase-8-dependent apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;303:69–73.
28. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:9982-7.

29. Zaks N, Shinar Y, Padeh S, et al. Analysis of the three most common MEFV mutations in 412 patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J* 2003;5:585-8.
30. Kotone-Miyahara Y, Takaori-Kondo A, Fukunaga K, et al. E148Q/M694I mutation in 3 Japanese patients with familial Mediterranean fever. *Int J Hematol* 2004;79:235-7.
31. Booth DR, Lachmann HJ, Gillmore JD, Booth SE, Hawkins PN. Prevalence and significance of the familial Mediterranean fever gene mutation encoding pyrin Q148. *QJM* 2001;94(10):527-31.
32. Matzner Y, Brezezinski A. C5a inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1984;311:287-90.
33. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med* 2007;65:318-325.
34. Reissmann P, Durst AL, Rivkind A, Szold A, Ben-Chetrit E. Elective laparoscopic appendectomy in patients with Familial Mediterranean fever. *World J Surg* 1994; 18:139-41.
35. Schwabe AD, Peter RS. Familial Mediterranean fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974;53:453-462.
36. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted febrile myalgia in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994;21:1708-1709.
37. Özdoğan H, Arisoy N, Kasapçopur O, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997;24:323-7.
38. Saatci U, Bakkaloglu A, Ozen S, Besbas N. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatr* 1993;81:705-706.
39. Cura A. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi, Pediatrik Romatoloji Özel Sayı*. 2003;1:76-81.
40. Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzsen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology* 2006;45:746-50.
41. Mor A, Shinar Y, Zaks N, et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:57-64.
42. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85.
43. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287:1302.

44. Zemer D, Revach M, Pras M, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974;291:932-934.
45. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:273-282.
46. Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. *Joint Bone Spine* 2006;73:672-678.
47. Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, La Regina M, Montalto M, Manna R. Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: an update. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4:117-124.
48. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:48-59.
49. Rigante D, La Torraca I, Avallone L, et al. The pharmacologic basis of treatment with colchicine in children with familial Mediterranean fever. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:173-8.
50. Salai M, Segal E, Cohen I, et al. The inhibitory effects of colchicine on cell proliferation and mineralisation in culture. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:912-5.
51. Israel D, Tamar B, Marina P. Colchicine inhibits fracture union and reduces bone strength-in vivo study. *J Orthop Res* 2005;23:877-81.
52. Mac Gillivray MH. Disorders of growth and development. In: P. Felig, LA. Frohman (eds). *Endocrinology and Metabolism*. (4th ed.). New York, London. Mc Grow-Hill inc, 2002:1265-1314.
53. Styne DM. Fetal growth. *Clin Perinatol* 1998;25:917-938.
54. Gluckman PD. The endocrine regulation of fetal growth in late gestation :The role of insulin- like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;80:1047-1050.
55. Rüveyde B, Günöz H, Akçurin S. Normal Büyüme, Büyüme Bozuklukları, Kronik Hastalıklarda Endokrin Sorunlar. Yazarlar: Günöz H, Öcal G. vd. *Pediatric Endokrinoloji. Kayseri* 2003:39-86,639-653.
56. Karlberg J. The infancy-childhood Growth spurt. *Acta Pediatr.Scand (Suppl)*. 1990;367:111-8.
57. Keane V. Assessment of Growth. In Richard Behrman (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics* , Philadelphia:Saunders Elsevier, 2007:70-74.
58. Marshall WA, Tanner JM. Puberty. In: F Falkner, JM Tanner (Eds). *Human Growth*, (2nd ed.) Vol 2. New York,London: Plenum Press,1986 :171-203.

59. Neyzi O, Alp H, Yalçındağ A. et al. Sexual maturation in Turkish boys. *Ann Hum Biol* 1975;2:251-259.
60. Neyzi O, Alp H, Orhon A. Sexual maturation in Turkish girls. *Ann Hum Biol* 1975;2:42-51.
61. Bundak R, Günöz H, Darendeliler F, et al. Stature growth during puberty in Turkish boys. *Acta Med Auxol* 2000;32:20-21.
62. Parks JS, Fenler E.I. Hormones of the Hypothalamus and Pituitary. In Richard Behrman (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18.ed. Saunders Elsevier. 2007:2291-99.
63. Ranke MB, Price DA, Reiter EO (eds). *Growth Hormone Therapy in Pediatrics*. Karger, 2007:38-78.
64. Underwood LE. Growth retardation in chronic diseases: possible mechanisms. *Acta Paediatrica Suppl* 1999;428:93-6.
65. Pozo J, Argente J. Delayed puberty in chronic illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:73-90.
66. Brydges S, Athreya B. Periodic Fever Syndromes in Children. In Cassity JT, Petty RE (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 5.ed. Elsevier Saunders, 34 chapter 2005:657-667.
67. Bhagovan NV (ed). *Mineral Metabolism. Medical Biochemistry*, 4.ed. 2002;873-894.
68. Bilezikier JP. Calcium and Bone Metabolism. In Kenneth L. Becker (ed). *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Third edition, Lippincott Williams Wilkins. 2001:474-563.
69. Merih B. Paratiroid Gland, Kalsiyum, Fosfor ve Vitamin D Metabolizması ve Hastalıkları. Yazarlar: Günöz H, Öcal G. vd. *Pediatric Endocrinoloji*. Kayseri 2003;13;507-558.
70. Russell W. Chesney. Metabolic Bone Disease. In Richard Behrman (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia: 18.ed. Saunders Elsevier, 2007:2893-99.
71. Özkan B. Kemik döngüsü parametrelerinin değerlendirilmesi. İçinde Yordam N, Alikashiöğlu A, Bideci A (Yazarlar). *Çocuk ve Adolesanlarda Endokrin Testler*. Güneş Kitabevi. Ankara, 2006;269-288.
72. Barrick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy; bone mineral density, bone turnover markers, or both? *Am J Med* 2006;119;25-31.

73. Khasla S, Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover. In Favus MJ (ed). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Fourth edition, Lippincott Williams Wilkins.1999:128-34.
74. Özkan B, Döneray H. Çocuklarda Osteoporoz. Yazar, Bereket A. Türkiye Klinikleri Pediatrik Endokrinoloji Özel sayısı, 2006; 10:32-39.
75. Van der Sluis IM, de Muinck Keizer-Schrama SM. Osteoporosis in Childhood: Bone density of children in health and disease. J Ped Endocrinol Metab 2001;14:817-32.
76. Bachrach LK. Osteoporosis and measurement of bone mass in children and adolescents. Endocrinol Metab Clin N Am 2005;34:51-35.
77. Shore RM, Poznonski AK. Radiologic Evaluation of Bone Mineral in Children. In Favus MJ,editör. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Fourth edition,Lippincott Williams Wilkins.1999:134-146.
78. Eray Savgan Gürol. Ailesel Akdeniz Ateşli Çocuklarda Büyümenin Değerlendirilmesi ve IGF-1 düzeyleri. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi. İstanbul,1999.
79. Neyzi O, Binyıldız P, Alp H. Percentile curves of Turkish children. Ist Tip Fak Mecm. 1978; 41:74.
80. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. Clin Rheumatol 2000;14:477-498.
81. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK. Arch Dis Child 1995;73:25-29.
82. Neyzi O, Furman A. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. Acta Paediatrica 2006;95:1635-41.
83. Tunca M, Kirkali G, Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. Lancet 1999;353:1415.
84. Ertekin V, Selimoğlu MA, Pirim İ. Familial Mediterranean fever in a childhood population in eastern Turkey. Pediatr Int 2005;47:640-644.
85. Skerry TM. The effects of the inflammatory response on bone growth. Eur J Clin Nutr 1994;48:190-198.
86. Macrae VE, Wong SC, Farquharson C, Ahmed SF. Cytokine actions in growth disorders associated with pediatric chronic inflammatory diseases. Int J M Med 2006;18:1011-1018.
87. Underwood LE. Growth retardation in chronic diseases: possible mechanisms. Acta Paediatrica Suppl 1999;428:93-6.

88. Wong SC, MacRae VE, Gracie JA, McInnes IB et al. Inflammatory cytokines in juvenile idiopathic arthritis: effects on physical growth and the insulin-like-growth factor axis. *Growth Horm IGF Res* 2008;18:369-78.
89. Cimaz R, Rusconi R, Cesana B et al. A multicenter study on insulin like growth factor-1 serum levels with chronic inflammatory diseases. *Clin Experiment Rheumatol* 1997;15:691-6.
90. Okumus O, Erguven M, Deveci M, Yilmaz O, Okumus M. Growth and bone mineralization in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Pediatr* 2008;75:239-43.
91. Greulich, Pyle—The radiologic atlas of skeletal maturation of hand and wrist. Stanford: Stanford university Press, 2nd edition, 1959.
92. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone* 2007;41:486-495.
93. Soliman AT, Al Khalaf F, AlHemaidi N, Al Ali M, Al Zyoud M, Yakoot K. Linear growth in relation to the circulating concentrations of insulin-like growth factor 1, parathyroid hormone, and 25-hydroxy vitamin D in children with nutritional rickets before and after treatment: endocrine adaptation to vitamin D deficiency. *Metabolism Clinical and Experimental* 2008;57:95-102.
94. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Binkley N. et al. Special report on the 2007 adult and pediatric Position Development Conferences of the International Society for Clinical Densitometry. *Osteoporos Int* 2008;19:1369–1378.
95. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidence-based review on Vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr* 2008;88:513-9.
96. Dallman PR. Prevalence and causes of anemia in the United States “1976–1980”. *Am J Clin Nutr.*1984;39:437–442.
97. Thornton J, Ashcroft D, O'Neill T. et al. A Systematic review of the effectiveness of strategies for reducing fracture risk in children with juvenile idiopathic arthritis with additional data on long-term risk of fracture and cost of disease management. *Health Technology Assessment* 2008;12:1-67.
98. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9.
99. Clark EM, Ness AR, Bishop NJ, Tobias JH. Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2006;21:1489-95.

100. Lien G, Flato B, Haugen M, et al. Frequency of osteopenia in adolescent with early-onset juvenile idiopathic arthritis: a long-term outcome study of one hundred five patients. *Arthritis Rheum* 2003;48:2214-23.
101. Haugen M, Lien G, Flato B, et al. Young adult with juvenile arthritis in remission attain normal peak bone mass at the lumbar spine and forearm. *Arthritis Rheum* 2000;43:1504–10.
102. Mora S, Pitukcheewanont P, Kaufman FR, Nelson JC, Gilsanz V. Biochemical markers of bone turnover and the volume and the density of bone in children at different stages of sexual development. *J Bone Miner Res* 1999;14:1664–71.
103. Bechtold S, Ripperger P, Bonfig W, et al. Bone mass development and bone metabolism in juvenile idiopathic arthritis: treatment with growth hormone for 4 years. *J Rheumatol* 2004;31:1407–12.
104. Von Mühlen DG, Greendale GA, Garland CF, Wan L, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels and bone mineral density in community-dwelling older women: The Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int* 2005;16:1721-1726.
105. Bianchi MI, Bossi A. The Pilot Study Group on Fragility Fractures in the Young. An international registry of fragility fractures in the young. *Bone* 2005;36:25.
106. DeLucia MC, Mitnick ME, Carpenter TO. Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: a call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3539-45.
107. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children 1965. *Arch Dis Child* 1966;41:454-471.
108. Neyzi O, Günöz H, Furman A ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2008;51:1-14.
109. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *J Clin Densitom* 2006;9:84-90.
110. Tanner JM. Recording adolescent physical changes: Tanner system. *Del Med J* 1973;45:84–88.
111. Murata M. Population specific reference values for bone age. *Acta Pediatr Suppl.* 1997; 423:113-4.
112. Hatun Ş, Bereket A. Günümüzde D vitamini yetersizliği. Yazar, Egemen A. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler, Vitaminler ve Mineraller Özel sayısı,* 2006; 11:42-56.

113. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr* 2000;137:153-7.
114. Cashman KD, Hill TR, Cotter AA et al. Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1039-44.

Ek 1- Onam Formu:**GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU ÖRNEĞİ**

Sayın veli,

Çocuğunuzda FMF hastalığı tanısı konulmuştur.Hastalığın klasik tedavisi kolşisin adlı ilaçtır. Devamlı kullandığınız bu ilacın olası etkilerini değerlendirmek için tetkikler yapılacaktır.

Bu tetkikler sırasında çocuğunuzdan kan örnekleri alınacaktır. Ayrıca yapılacak olan sol el bilek grafisi ve kemik mineral dansitesi için çocuğunuzun alacağı ışınların miktarı çok az olup böbrek veya diğer sistemlerine hiçbir olumsuz etkisi bulunmamaktadır. Tetkikleri yaptırmama hakkınızın da bulunduğunu hatırlatarak aşağıdaki A veya B kutucuğuna (X) işareti koymanızı rica ediyoruz.

- A)** Yukarıdaki metni okudum. Konu hakkında bana sözlü açıklamalar da yapıldı.Söz konusu tetkiklerin çocuğuma yapılmasını hiçbir baskı altında kalmadan kabul ediyorum
- B)** Yukarıdaki metni okudum. Konu hakkında bana sözlü açıklamalar da yapıldı. Söz konusu tetkiklerin çocuğuma yapılmasını kabul etmiyorum.

Velinin Adı Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

İmzası:

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı: Dr. Oğuzhan Sepetçigil

İmzası:

Ek 2- Çalışma Formu:**Konu** : FMF'li çocuklarda kemik metabolizması ve büyümenin değerlendirilmesi

Adı –soyadı:	
Cinsiyeti:	Yaşı:
FMF Tanısı Nasıl Konuldu:	
Tedavide Kullanılan İlaçlar ve Dozu :	
Kullanılan İlacın Süresi:	
Genetik mutasyon:	
Ca:	
P:	
T-ALP:	
K-ALP:	
25-OH D vit:	
PTH:	
IGF-1:	
IGFBP-3:	
AST:	
ALT:	
Albumin:	
İdrar DPD:	
İdrar Ca/Kre:	
CRP:	
ESR:	
Hb:	
KMD:	

	0.ay	6. ay	12.ay
Kilo:			
Boy:			
Anne boy:			
Baba boy:			
Kemik yaşı:			
Ek hastalık ve ilaç kullanımı:			
Ergenlik-Tanner:			
Beslenme listesi:			
Fiziksel aktivite:			
Hastalık ağırlık skoru:			
		Hastalık başlangıç yaşı:	
		Atak sıklığı:	
		Kolşisin dozu:	
		Artrit:	
		E.benzeri eritem:	
		Amioloidoz:	

Ek 3- Olgulara ait veriler-Çalışma grubu:

SIRA	ad	cins	yaş	kg	boy	VKI	YBH	HB	HSDS	ksds	ca	p	t-alp	k-alp	igf1	igfbp3	pth	d vit	KY	ca/kre	DPD	KMD
1	NK	K	8,5	23,6	1,25	15,1	6,4	151,5	-0,44	-0,75	10,1	5,7	197	180	99	2,67	29	7,6	7	0,03	32,2	0,661
2	ÖFÖ	E	11	40	1,46	18,76	6	172,5	0,39	0,15	9,8	5	455	410	228	4,48	34,9	18,9	11	0,01	15,3	0,423
3	MBG	E	5,4	18,5	1,12	14,74	7,8	172,5	-0,17	0,07	9,2	4,3	154	136	42,8	2,32	17,5	40,3	4,5	0,06	28,6	0,517
4	OB	E	7,8	24	1,3	14,2	7,5	176,5	0,5	-0,38	10,1	5,3	211	185	87,8	3,52	18,8	35,1	5	0,02	29,4	0,619
5	OÇ	E	10	32	1,43	15,64	6	174	-0,78	-0,22	10	4,6	153	140	93	2,13	17,59	34,8	7	0,09	10,7	0,550
6	EBŞ	E	9,4	24,5	1,27	15,21	4	162	-1,34	-0,96	10,2	4,6	185	134	422	3013	24,3	12,8	10	0,24	28,9	0,504
7	AD	K	8,1	25	1,28	15,25	6,4	171	0,42	-0,08	9,4	3,7	177	155	44	2,35	11,76	46,3	8	0,14	14,2	0,562
8	FK	K	8,5	23	1,22	15,45	5	163	-0,89	-0,87	10,5	3,8	299	245	144	4,02	22,9	15,2	7	0,07	21,1	0,554
9	YK	E	5,9	23	1,22	15,45	4,5	174	1,15	0,53	10,2	5,6	332	250	137	3,55	34,6	10,1	5	0,04	15,7	0,490
10	GÇ	E	8,1	29	1,31	16,89	5,5	174	0,67	0,53	9,9	5,9	288	240	202	4,05	29,05	45,4	9	0,12	13,5	0,515
11	YMA	E	8,3	24	1,245	15,48	6	173,5	-0,89	-0,38	10,2	4,9	195	141	87,2	3,35	50,84	6,47	8	0,02	17,8	0,510
12	EA	K	8,1	22	1,21	15,02	4,4	154	-0,75	-0,73	10,4	5,4	304	259	146	4,59	31,5	8,03	8	0	19,8	0,481
13	MA	E	7,5	23	1,17	16,8	6,3	160,5	-1,3	-0,32	10	4,7	135	110	92	4,05	38	17,9	4,5	0,14	14,8	0,457
14	KO	K	5,4	23,5	1,205	16,18	6	163	1,83	1,44	9,96	5	210	165	69	2,4	33,67	12,3	7	0,05	18,7	0,410
15	MLK	E	9,3	22,8	1,22	15,31	7,2	158,5	-1,68	-1,03	9,84	4,9	315	295	73,8	2,85	47,52	8,76	8	0,01	18	0,592
16	MHŞ	E	7,3	25	1,23	16,52	5,2	164,5	-0,19	0,06	10,4	5,9	256	220	160	3,63	34,53	8,38	7	0,01	29,7	0,527
17	NA	K	8,8	24	1,24	15,6	5,1	152,5	-0,71	-0,66	10,4	5,3	245	210	158	4,06	37,4	11,1	9	0,01	22	0,630
18	YSÖ	K	7,4	21	1,17	15,34	7	155,5	-0,98	-0,65	10,2	4,9	243	205	163	3,41	33,02	15,8	7	0,04	82	0,374
19	FE	E	11	27,6	1,385	14,38	5,5	165	-0,3	-0,96	10,2	4,8	270	220	109	3,38	32,7	8,11	10	0,18	22,8	0,589
20	KŞ	E	8,5	28	1,32	16,06	5	172,5	-0,44	-0,03	9,75	4,2	277	230	93,3	2,34	41,56	8,98	7	0,15	21	0,449
21	AG	E	5	15	1,13	11,74	4,2	173	0,77	-0,67	10,8	5	141	110	29,6	0,975	24,07	16,6	4	0,08	107	0,566
22	HD	E	11	33	1,38	17,32	6	174	-0,87	-0,58	10,2	5,1	199	127	215	4,83	44,19	29,2	8,5	0,15	19,3	0,524
23	AK	E	9,6	23	1,24	14,95	6	169	-1,85	-1,17	10,1	5,3	230	156	123	3,18	37,2	11,2	5,5	0,15	14,8	0,494
24	Sİ	E	12	35	1,41	17,6	5,5	172	-0,82	-0,58	10,3	5,1	244	210	188	4,4	34,6	9,8	10	0,12	12	0,508
25	EK	K	4,5	17	1	17	6	165	-1,03	0	9,5	5,4	213	195	116	3,72	33,06	16,7	6	0,02	15	0,396
26	MK	K	6,5	19,7	1,165	14,51	6,4	148	-0,08	-0,46	10,2	5,6	267	210	169	4,01	17,3	24,7	7	0,07	27,2	0,583
27	NK	K	9	37,5	1,29	22,53	4	153	-0,28	-1,6	10,3	5	348	310	361	6,54	27,8	13,9	9	0,07	20	0,586
28	YB	E	4,3	14	0,97	14,87	5,8	172	-1,14	-0,81	9,5	5,6	239	185	45	1,91	26,7	26,4	3	0,31	32,5	0,596

Çalışma grubu Tablo devamı

29	EG	K	8,1	21,5	1,19	15,18	5	165	-1,09	-0,86	9,8	5,3	227	185	91,2	3,31	37,8	19,7	8	0,07	23	0,486
30	AFE	E	6,5	21,5	1,14	16,54	6	182	-0,96	-0,09	9,5	5,1	236	190	161	4,05	15,4	18,6	5	0,07	19,5	0,558
31	MÖ	E	11	29	1,415	14,48	4,5	176	-0,31	-0,8	9,6	4,7	272	245	39,3	2,05	39,6	25,6	11	0,08	34,6	0,598
32	FK	K	9,1	23,5	1,275	14,45	6	155	-0,57	-1,19	9,9	3,9	307	245	169	3,98	14	29	9	0,28	36	0,560
33	TB	K	7,6	21	1,16	15,6	5,5	165	-1,16	-0,65	9,9	5,8	312	255	48	1,69	51	20	6	0,02	22	0,540
34	FÇ	E	12	29	1,385	15,11	4,8	174	-1,66	-1,3	10	5,3	221	192	142	4,46	46	6,15	11	0,01	11	0,533
35	DT	K	7,3	29	1,29	17,42	5,5	158	1,16	1,2	9,6	4,6	239	215	101	3,37	29,6	33,5	7	0,07	22	0,575

Kontrol grubu :

SIRA	ad	cins	yaş	kg	boy	VKI	YBH	HB	HSDS	ksds	ca	p	t-alp	k-alp	igf1	igfbp3	pth	d vit	KY	ca/kre	DPD	KMD
1	SZ	E	8,1	30,5	1,35	16,73	6,7	179	1,6	0,7	10,49	5,04	215	136	227	5,1	27,8	14,5	8	0,22	22	0,601
2	GZ	K	10	30,5	1,37	16,25	6,5	168	0	-0,59	10,28	5	193	167	232	5,91	26,01	10,6	10	0,11	26	0,580
3	HS	K	7,1	23,9	1,22	16,05	6	158	0,35	0,37	10,43	4,96	163	133	180	4,82	39,4	8,01	8	0,11	19	0,402
4	ID	K	5,6	19	1,14	14,61	5,8	166	0,58	0	10,4	5,6	239	204	123	4,79	39,2	9,66	5	0,24	15	0,484
5	MK	E	6,7	18,8	1,17	13,73	5,6	177	-0,39	-0,2	9,66	5,03	231	193	86,9	3,46	44,5	29,4	7	0,02	32	0,710
6	ED	K	6,8	19	1,17	13,87	5,2	163	-0,54	-0,92	9,77	4,65	154	117	119	4,02	36,8	13,8	6	0,01	26	0,511
7	CY	E	4,8	18	1,13	14,09	6,2	175	0,67	-0,18	10,28	5,99	230	200	112	3,24	34,4	10,1	5	0,02	33	0,518
8	RÇ	E	8	21	1,16	15,6	6,3	174	-1,8	-0,94	9,8	4,2	181	119	58,3	2,9	26	12,3	7	0,1	19	0,612
9	ÖCA	K	11	34	1,49	15,41	6	157	1,34	-0,47	10,34	4,96	231	141	255	4,49	54,7	6,38	10	0,12	26	0,596
10	ÖFD	E	11	38	1,44	18,32	7	175	0,07	0,05	9,54	4,69	205	174	173	4,73	28,36	13,3	11	0,05	18	0,484
11	ED	E	9,3	30	1,3	17,75	6,7	176	-0,84	-0,2	10,26	4,27	303	213	181	5,69	61,4	16,6	9	0,01	15	0,546
12	AFY	E	8,3	40	1,37	21,31	5	176	1,3	2,1	10,91	5,8	240	183	155	3,4	40,3	14,5	8	0,08	21	0,583
13	AK	K	5	14	1,04	12,94	6,8	155	-0,77	-1,5	10,5	4,5	139	110	33,7	2,02	18,3	20,1	3,5	0,02	31	0,617
14	FS	K	8,5	25	1,3	14,79	6,3	158	0,35	-0,47	10,15	4,9	191	165	145	3,2	44,5	17,4	8	0,06	20	0,591
15	ÖCG	E	8	23	1,23	15,2	5	170	-0,67	-0,57	10,34	6	333	240	213	4,64	61,99	2,86	6	0,02	22	0,609
16	EK	K	8,5	24	1,28	14,64	6	164	0	-0,67	10,38	5,73	209	175	287	4,63	23,96	17,7	7	0,21	54	0,601
17	ID	K	9,7	22,5	1,28	13,84	6,5	164	-1,7	-1,72	10,2	4,79	293	270	155	4,89	38,12	14,3	10	0,13	20	0,510
18	RD	E	11	37	1,39	19,15	5,2	176	-0,71	-0,15	10,58	4,07	187	155	180	4,2	38	22	9	0,02	29	0,499
19	ME	E	6,1	21	1,15	15,87	6	172	-0,19	0,04	10,2	4,01	169	146	94,3	2,9	21,5	8,02	5	0,01	20	0,537
20	MF	E	7,3	24	1,2	16,66	6,7	168	-0,77	-0,12	9,96	5,3	170	145	130	2,67	44,3	32,1	8	0,01	24	0,540
21	AY	E	9,1	30	1,32	17,21	6,5	173	0	0,07	10,09	3,4	152	135	59	3,04	37,9	21,3	8	0,08	15	0,458
22	İK	K	9,8	43	1,4	21,93	6	156	0,53	1,5	9,4	4,7	181	160	113	4,2	27	14,1	10	0,02	15	0,551
23	EK	K	6,8	26	1,2	18,05	5,5	156	0	0,92	9,7	4,4	176	120	197	4,1	44	9,9	8	0,01	16	0,617
24	BO	E	9	30	1,37	15,98	6,5	166	0,84	0,07	9,6	5,7	245	210	226	5,03	60	27	8	0,14	39	0,581
25	RO	K	7	24	1,26	15,11	5,8	153	1,07	0,39	8,7	5,4	160	145	152	4,2	22	21,7	7	0,11	26	0,648
26	OAE	E	11	33	1,44	16,02	5,2	176	0	-0,58	9,8	4,4	293	265	65,5	4,4	18,78	18,2	10	0,23	10	0,549
27	AD	K	6,4	21,5	1,13	16,83	5,5	159	-0,71	0,05	9,4	4,8	378	310	186	4,37	37	15,3	7	0,08	26	0,570
28	ÖFK	E	8,5	24,3	1,2	16,87	5,2	173	-1,7	-0,61	10,3	4,3	152	136	57,3	2,42	38	17	5	0,17	31	0,601
29	FK	K	11	29,5	1,43	14,42	6,2	165	0,35	-1,19	10,4	6	314	260	124	4,32	85	16	10	0,01	23	0,503
30	ES	K	11	30	1,39	15,52	6	162	-1,01	-1,46	10	5	422	340	247	5,2	35	15	11	0,08	40	0,598

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞLİ ÇOCUKLARDA KEMİK
METABOLİZMASI VE BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Oğuzhan SEPETÇİGİL

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi :04.08.2003

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi :01.12.2008

Uzmanlık Sınavı Tarihi :01.12.2008

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Celalettin KOŞAN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU

Jüri üyesi : Prof. Dr. Handan ALP

Jüri üyesi : Prof. Dr. Sedat KADANALI

Jüri üyesi : Doç. Dr. Celalettin KOŞAN

Jüri üyesi : Doç. Dr. Zülal ÖZKURT

Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Aralık-2008
ERZURUM