



**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞLİ ÇOCUK HASTALARIN SERUM D
VİTAMİNİ DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ahmet İbrahim KURTOĞLU
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Bayram Ali DORUM**

HATAY – 2014

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞLİ ÇOCUK HASTALARIN SERUM D
VİTAMİNİ DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ahmet İbrahim KURTOĞLU
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Bayram Ali DORUM**

HATAY – 2014

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞLİ ÇOCUK HASTALARIN SERUM D
VİTAMİNİ DÜZEYLERİ**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Ahmet İbrahim KURTOĞLU

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Ömer Faruk KÖKOĞLU
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Yrd. Doç. Dr. İbrahim ŞİLFELER
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr. Bayram Ali Dorum
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Yrd. Doç. Dr. İbrahim ŞİLFELER
2. Yrd. Doç. Dr. Bayram Ali Dorum
3. Yrd. Doç. Dr. Can ACIPAYAM

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TABLolar DİZİNİ.....	iii
RESİMLER DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR	V
TEŞEKKÜRLER VE İTHAF.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi.....	2
2.1.1. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanım Ve Tarihçe.....	2
2.1.2. Ailevi Akdeniz Ateşi Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Ailevi Akdeniz Ateşi Patogenezi.....	3
2.1.4. Ailevi Akdeniz Ateşi Genetik.....	4
2.1.5. Ailevi Akdeniz Ateşi Klinik.....	6
2.1.6. Ailevi Akdeniz Ateşi Laboratuar.....	9
2.1.7. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanı.....	9
2.1.8. Ailevi Akdeniz Ateşi Ayırıcı Tanısı.....	11
2.1.9. Ailevi Akdeniz Ateşi Tedavisi.....	12
2.2. D Vitamin.....	15
2.2.1. D Vitamini Yapısı, Kaynakları, Sentezi	15
2.2.2. D Vitamini etki mekanizması ve etkileri.....	17
2.2.2.1. Kalsiyum, Fosfor, Ve Kemik Metabolizmaları Üzerine etkileri.....	17
2.2.2.2. Diğer Etkileri.....	19
2.2.3. D Vitamini düzeyi ve Günlük gereksinimler.....	20
2.2.4. D Vitamini Eksikliği ve İlişkili Hastalıklar.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4. BULGULAR.....	24

5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	33
7. KAYNAKLAR.....	34
8. ÖZGEÇMİŞ.....	47

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. MEFV mutasyonları.....	5
Tablo 2. Tell- Hashomer kriterleri.....	10
Tablo 3. Livneh ve arkadaşlarının önerdiği kriterler	11
Tablo 4. Hasta ve kontrol grupları cinsiyet dağılımı.....	24
Tablo 5. Yaşlara göre gruplar.....	24
Tablo 6. Popülasyonun doğum yerleri	25
Tablo 7. Hasta grubun boy persentilleri	25
Tablo 8. AAA hastalarının akrabalarında hastalık varlığı.....	26
Tablo 9. Kan D vitamini, Ca, fosfor, PTH, ALP düzeyleri.....	27

ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Hasta ve kontrol grupları D vitamini düzeyleri	27
Şekil 2. Hasta ve kontrol grubu kalsiyum düzeyleri	28
Şekil 3. sigara kullanan-kullanmayan anne çocuklarının kalsiyum düzeyleri	28

KISALTMALAR

AA	: Amiloid Associated
AAA	: Ailevi Akdeniz ateşi
ALP	: Alkalen fosfataz
Ca	: kalsiyum
CrCl	: Kreatinin klirensi
CRP	: C reaktif protein
DBP	: D binding protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DM	: Diabetes mellitus
DVR	: D vitamini reseptörünü
Hf	: Hafta
GİS	: Gastrointestinal sistemde
HIDS	: Hiper Ig D Sendromu)
IL	: interlökin
MEFV	: Ailevi Akdeniz ateşi geni
MS	: Multipl Skleroz
PFAPA	: Periodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenopati Sendromu
PTH	: parathormon
RA	: Romatoid artrit
SAA	: serum amiloid A
TNF	: tümör nekroz faktör
TRAPS	: TNF receptor-associated periodic syndrome
UVB	: Ultraviöle B

TEŐEKKÖRLER VE İTHAF

Tezin hazırlanmasında, gerekli tavsiye ve yönlendirmelerde bulunan danışmanım Yrd. Doç. Dr. Bayram Ali DORUM'a sağladığı katkılardan dolayı teşekkürü bir borç bilirim.Bu çalışmada mesailerini esirgemeyen değerli hocalarım;Yrd. Doç. Dr. İbrahim ŞİLFELER, Doç. Dr. Vefik ARICA, Doç. Dr. Seçil ARICA, Doç. Dr. Murat TUTANÇ, Doç. Dr. Cahide YILMAZ, Doç. Dr. Fatmagöl BAŐARSLAN, Yrd.Doç.Dr.Can ACIPAYAM, Yrd. Doç. Dr. Nuh YILMAZ'a ,maddi manevi olarak hiçbir zaman desteklerini eksik etmeyen değerli eşim Uyum SARAR KURTOĞLU'na, Defne 'me ve Deniz Efem'e, KURTOĞLU ve SARAR ailelerine teşekkür ederim.

ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşli Çocuk Hastaların Serum D Vitamini Düzeyleri

Amaç:Ülkemizde sık görülen otoinflamatuvar hastalıkların başında gelen Ailevi Akdeniz ateşi'nin antiinflamatuvar etkileri olduğu bilinen D Vitamini düzeyleri ile ilişkisinin olup olmadığının gösterilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem:Hastanemiz polikliniğinde Tel Hashomer kriterleri ile tanı alan, Ailevi Akdeniz ateşi tanısı ile takipli 95 hasta çalışmaya alındı.Hastaların yaş aralığı 3-16 yaş idi.Kontrol grubu olarak aynı yaş dağılımında 34 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol grubunda kan 25 (OH) D vitamini düzeyi, parathormon (PTH), alkalın fosfataz (ALP), kalsiyum (Ca), fosfor düzeylerine bakıldı. Yaşam koşulları, geliş yerleri, ailede hangi bireylerde hastalık olduğu sorgulandı, boy ve kilo persantilleri hesaplandı.

Bulgular: hasta ve kontrol grubu arasındaki D vitamini düzeyleri ve Ca düzeylerini kıyaslandığında,hastaların D vitamini düzeyi anlamlı şekilde kontrol grubundan daha düşük (p:0,0001) ve Ca düzeyi anlamlı şekilde daha yüksek idi (p:0,0002). Her iki grup arasında PTH, ALP, fosfor değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında D vitamini düzeyi normal popülasyona göre daha düşüktü. Bu eksiklik antiinflamatuvar etkinin eksikliği ile hastalık şiddetinde artmalara neden olabilir. D vitamini eksikliği zaten subklinik inflamasyona bağlı olarak büyümesi geri olan çocukların kemik gelişimine olumsuz etkisi olacaktır. D vitamini düzeyi düşük olsa bile subklinik inflamasyona bağlı olarak artan kan kalsiyum seviyesi PTH artışını engellemektedir.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi, D vitamini, kalsiyum

ABSTRACT

Vitamin D Levels in Children FMF Patients

Aim : The negative effects of vitamin D deficiency on the familial mediterranean fever (FMF) patients that is common in our region is aimed to prevent.

Material and method: 95 patients who were followed in our hospital and agreed to participate in the study were included. Also 34 people were included as control group. Blood 25 (OH) vitamin D levels, parathyroid hormone (PTH), alkaline phosphatase (ALP), calcium (Ca), phosphorus levels were measured in the patients and the control group. Living conditions, place of arrivals, in which individuals in the family has the disease asked, height and weight percentiles were calculated.

Findings: Vitamin D levels between the patient and the control group, T test for comparisons CA levels in patients with AAA string vitamin D p to be 0.0001 and is lower than the control group the level of CA p is higher than to be 0.0002. There is no significant difference in PTH, ALP, phosphorus levels.

Conclusion: Vitamin D levels in the FMF patients is lower than the normal population. This lack, with immun suppressor effect lack causes an increase in disease severity. Vitamin D deficiency is already back subclinical inflammation, depending on the growth of children who will have a negative impact on bone development. Even if low vitamin D level increased blood calcium levels due to subclinical inflammation hinders the increase in PTH.

Key words: Familial Mediterranean fever, vitamin D, calcium

1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamininin sadece iskelet sisteminde değil immün sistem gibi birçok sistem-doku-organda etkilerinin olduğu bilinmektedir. İmmün sistemdeki etkileri ile, özellikle Th 1 hücrelerinde, tümör nekrozis faktör alfa (TNF α), interlökin 1 (IL1) üzerinde olması, ailevi Akdeniz ateşi (AAA) hastalığı patagenezindeki mekanizmaya benzerliği dikkat çekmektedir.

Klinik öngörümüz hastanemizde takip olan AAA hastaların gelişimlerinin geri olduğu kanaatini uyandırmıştır. Bunun doğru olup olmadığı, ve sebeplerinin belirlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu doğrultuda anne-baba eğitimi, anne-baba alışkanlıkları, yerleşim yerleri gibi sosyoekonomik özellikler sorgulandı, kan D vitamini düzeyi yanında kalsiyum (Ca), parathormon (PTH), alkalenfosfataz (ALP), fosfor düzeylerine bakıldı ve olası gelişme geriliğinin sebepleri araştırıldı.

Bu çalışma ile AAA hastalığı oluşumunda, atakların tetiklenmesinde D vitamininin rolünü araştırmayı amaçladık. AAA hastalarının takibinde belirli zaman dilimlerinde D vitamin düzeyi ölçülmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ailevi Akdeniz Ateşi

2.1.1. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanım Ve Tarihçe

Ailevi akdeniz ateşi (AAA) tekrarlayan ateş, karın ağrısı, peritonit, artrit ve cilt bulguları ile seyredabilen, otomzomal resesif geçişli, otoinflamatuvar bir hastalıktır (1-3). Türk, Ermeni, Arap ve Yahudi toplumları gibi Akdeniz kökenlilerde sık görülmektedir (1-4).

İlk defa 1908 yılında JANEWAY ve ROSENTHAL tarafından tekrarlayan ateş, karın ağrısı olan 16 yaşında, Yahudi kız çocuğunda tariflenmiştir (5). 1947 yılında ilki tek ikincisi iki vakadan oluşan “Benign Paroksizmal Peritonit” ismi ile yayınlanan vaka sunumları olmuştur (6,7). İlk vaka serisi Siegal tarafından yayınlanmıştır (8, 9). Reküren poliserozit, rekürren herediter poliserozit, periyodik peritonit literatürde karşılaşılan diğer isimleridir.

Cattan ve arkadaşları 1951 yılında böbrek tutulumunu ve hastalığın klinik özelliklerini belirtmişlerdir (10). İsraili araştırmacı 1958 yılında hastalığın bugünkü adı olan ailevi Akdeniz ateşi ile tanımlanmış, genetik geçişi ve amiloidoz ile ilişkisi göstermiştir (11).

Kolşisinin tedavideki faydaları 1972 yılında Goldfinger tarafından ortaya konulmuştur. Goldfinger 25 ay süreyle kolşisin tedavisi alan hastalarında atakları önlediğini göstermiştir (12). Bu tarihten sonra kolşisin üzerine birçok araştırma yapılmıştır ve tedavinin temel taşı olmuştur. Kolşisinin AAA hastalarında amiloidozu önlediği gösterilmiştir (13).

1992 yılında AAA'ne sebep olan gen 16. kromozom kısa kolunda gösterilmiştir (14). 1997 yılında 16 q 13,3 bölgesinde hastalık ile sorumlu gen, MEFV geni, tesbit edilmiştir (15,16). Burada sentezlenen proteinin (prin/meronostri) inflamatuvar mediatörlerin baskılanmasında rol aldığı düşünülmektedir.

2.1.2. Ailevi Akdeniz Ateşi Epidemiyoloji

AAA Akdeniz toplumlarında sık görülmektedir (17). Yahudiler, Türkler, Ermeni ve Araplarda sıktır. Nadir olmakla birlikte İtalya, Fransa, Almanya, İspanya, ABD, Japonya, Polonya, Brezilya Avustralya'da görülmektedir (17-19). Özellikle kuzey Afrikalı sefardik Yahudilerinde hastalık şiddetli ve amiloidoz sık görülmektedir (20).

Türklerde AAA taşıyıcılığı 1/5 gibi yüksek oranlarda karşılaşılmıştır (21). Türkiye'de hastalığın görülme sıklığı küçük farklılıklarla beraber yaklaşık 1/1000'dir (21,22). Ülkemizde ilk AAA vakası 1946 yılında tespit edilmiştir (23). Ülkemizde İç Anadolu, Doğu Anadolu, Karadeniz bölgesi insanların Akdeniz insanlarına göre daha sık görülmektedir Hatay, Kahramanmaraş, Kilis, Mersin (22).

2.1.3. Ailevi Akdeniz Ateşi Patogenezi

AAA' dan sorumlu olan gen tespit edilmesine karşın patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Plevra, periton, sinovyum sıvılar gibi serozal dokuları etkileyen inflamasyon hastalığın en belirgin özelliğidir. AAA hastalığına neden olan gen sağlıklı bireylerde de bulunan, araştırmacıların pyrin (marenostin) adını verdiği, normal koşullarda inflamasyonu kontrol altında tutmaya yarayan bir proteini kodlamaktadır. Pyrin periferel granüositlerin stoplazmasında ekspresse olur ve inflamatuvar kaskatda önemli rol oynar (15,24). Çeşitli tetikleyici faktörlerle pyrin inflamasyona neden olan inflamatuvar mediatörlerin (IL-8, Cox-2) salınımını, mikrotubul aktivasyonunu ve adhezyon molekül ekspresyonunu inhibe ederken, bazı antiinflamatuvar mediatörlerin (C5a inhibitör, lipokortin-1) salınımını arttırarak lökosit migrasyonunu kontrol eder ve inflamasyonun subklinik kalmasını sağlar. Mutasyona uğramış pyrin yapısal değişikliğe uğrar ve inflamasyonu inhibe etmek için gerekli olan serin proteaz zincirini içermediğinden; serozal alanlara fazla miktarda lökosit migrasyonu olur ve inflamasyon gelişir.

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) inflamasyonda anahtar rol oynar ve Interlökin 1 (IL-1) üretimini ile ateş oluşmasına yol açar. IL-6 akut faz reaktanlarını harekete geçirir ve IL-8 kemoatraktan olarak rol oynar. Klinik remisyonadaki AAA'li ve sağlıklı kişilerin TNF- α , IL-6, IL-1 β ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin mRNA seviyeleri karşılaştırmıştır. AAA'li hastalarda kontrollere göre TNF- α , IL-6, IL-1 β ve IL-8 mRNA düzeyleri belirgin olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin seviyesi atak esnasında artar ve ataksız dönemde de sağlıklı insanlar gibi normal düzeydedir ya da çok hafif yüksektir. AAA hastalarında ataklar arasındaki dönemde sitokin transkripsiyon yolunun hatalı düzenlenmesi; ataklar arasında subklinik inflamasyonun devam ettiği hipotezini destekler (25).

AAA hastalarında 3 fenotip gösterilmiştir:

Fenotip 1: Hastalık tipik AAA atakları (ateş, serözit, sinovit) ile başlar (9)

Fenotip 2: Hastalar hiçbir atak geçirmeden ilk bulgu olarak amiloidoz ile başvururlar (26).

Fenotip 3: Semptomu olmayan fakat her iki alelde de MEFV mutasyonu olan hastalardır (27).

2.1.4. Ailevi Akdeniz Ateşi Genetik

AAA büyük çoğunluğu otozomal resesif geçişlidir. Taşıyıcıların sıklığına bağlı olarak otozomal dominant kalıtım gibi görünen yayımlar olsa da; 2000 yılında ilk kez otozomal dominant kalıtım ile geçen 5 aile bildirilmiştir (28). Bu ailelerden ikisinde (biri Türk, diğeri Hintli) M694I-E148Q kompleks aleli, diğeri üç ailede (üçü de İngiliz) Δ M694 tespit edilmiştir.

MEFV (ailevi Akdeniz ateşi geni) 16. kromozomun kısa kolu üzerinde 13.3 lokusunda (16p13.3) bulunur (15). 10 ekzon ve 9 intronu vardır ve 781 aminoasitten oluşan pyrin/marenostrin isimli proteini kodlar (29). Bu özellikle nötrofillerde bulunan ve nötrofil aktivasyonunu baskılayan düzenleyici bir proteindir. Pyrin, özellikle lökositler, monositler ve fibroblastlarda bulunur, inflamasyon ve apoptozisin düzenlenmesinde rol alır. Bu protein ile IL-1 β gibi

inflamasyonda önemli rol oynayan bazı sitokinler ve nükleer faktör kapp B gibi apoptozdan sorumlu sinyal molekülleri arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Ailevi Akdeniz Ateşinde MEFV geninde bir mutasyonun varlığında hem IL-1 β yapımı uyarılır hem de apoptozis baskılanır ve dolayısı ile artmış inflamasyon yanıtı ortaya çıkar (30). Bu sebeple MEFV genindeki mutasyon sonucu gelişen pyrin disfonksiyonunun AAA etyopatogenezinde önemli olduğu savunulmaktadır. MEFV mutasyonları tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. MEFV mutasyonları

Ekzon 1	Ekzon 2	Ekzon 3	Ekzon 5	Ekzon 9	Ekzon 10
R42W S108R L110P	A138G E148V E148Q E163A E167D E167K R202Q E230K A230G T267I	P369S R408Q	E474K H478Y F479L	R501G I591T	R653H E656A S675N G678E M680L M680I(G/C) M680I(G/A) T681I Y688X I692del M694del M694V M694I K695R V704I V704R V726A A744S R761H V787M

Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık saptanan genetik mutasyon M694V olarak gösterilmiştir (31,32). Amiloidozlu hastalarda en sık M694V homozigotluğunun olması bu mutasyonun amiloidoza yatkınlık oluşturduğunu düşündürmüştür (33).

2.1.5. Ailevi Akdeniz Ateşi Klinik

AAA, episodik ataklarla seyreden otinflatuar bir hastalıktır. Semptomlar hastaların %50'sinde hayatın ilk on yılında, % 90'ında ise 20 yaşından önce başlar (9). Hayatın ilk yılında hastalığı belirlemek zor olsa da semptomlar ilk iki haftada bile ortaya çıkabilir (34). AAA semptomları tipik olarak ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve eklem ağrısı gibi serozit ataklarıdır. Bunun yanısıra çok değişik atipik semptomlar da bildirilmiştir. Atakların süresi çoğunlukla kısadır ancak atağa eşlik edebilen artrit daha uzun sürebilmektedir. Atak başlangıcında ilk 12 saatte semptomlar en yüksek seviyeye çıkar. İyileşme hızlı ve kendiliğinden gerçekleşir. Atak sıklıkları çok değişkendir. Haftada 1 ataktan yılda 1 atağa kadar çok değişik sayıda olabilir (9, 35, 36).

Ateş AAA' nin önemli bir bulgusu olup; 1-3 gün devam eden 38,5-40 C° arası yüksek ateş sık görülür. 40C°'ye varan, ağrı ya da başka inflamasyon bulgularının eşlik etmediği kısa süreli izole ateş yükselmeleri özellikle çocuk hastalarda görülebilir. AAA' nin bu fenomeni çoğu zaman yanlışlıkla viral faranjite veya tonsillite bağlanır (9).

AAA' nin en sık bulgusu ateştir. Hastaların %90' ında görülür. Karın ağrısı atakları genellikle ani başlangıçlı ve ateş ile birlikte karının herhangi bir bölgelerinden başlayıp tüm karna yayılan ağrı olarak ortaya çıkar. Ağrının şiddeti hafif sancıdan akut karın tablosuna kadar değişebilir. Atak sırasında karında distansiyon, karın kaslarında rijidite (tahta karın), rebound ve peristaltizmde yavaşlama olabilir. Barsak peristaltizminin azalması sonucunda konstipasyon gelişebilir. Ayakta direkt karın grafisinde hava-sıvı seviyeleri görülebilir. Hastaların %10-20'sinde ishal görülebilir. Akut inflamasyon sırasında peritonda oluşan nötrofilden zengin eksudanın organize olması fibroz adezyonlara bu da nadiren de olsa mekanik ileusa neden olabilir. AAA'li bazı kadın hastalardaki sterilite bununla açıklanabilir. Hastaların geçmişinde genellikle steril inflame peritonit dışında negatif olarak sonuçlanmış apendektomi, eksploratif laparotomi veya laporoskopi öyküsü bulunur. Atak başladıktan 6-20 saat sonra semptomlar azalmaya başlar ve 24-48 saat içinde atak öncesine geri döner.(3, 9, 34).

Eklem ağrısı, AAA' nın sık görülen bulgularından birisidir. Hastaların yaklaşık %75' inde görüldüğü ve %16' sında ilk semptom olduğu bildirilmiştir(9). Tipik olarak, gezici olmayan, eklemde hasar yapmayan, eklemleri asimetrik olarak tutan, mono veya oligoartiküler artrit tarzındadır. Artrit, Türk, Arap ve Ermenilerde, Yahudilere göre daha düşük oranda görülmektedir(37, 38). Genellikle büyük eklemler tutulur. En sık tutulan eklem, alt ekstremitte (ayak bileği, diz, kalça) eklemleridir. Genellikle ani gelişip, 39-40°C' yi bulan ateşle birlikte eklemde kızarıklık, şişlik, ısı artışı olur. Çoğunlukla atak bir hafta içinde gerilerken yaklaşık %5 hastada, özellikle diz veya kalça eklemine, uzamış artrit atakları olabilir. Hastaların çoğunda artrit tamamen iyileşmesine rağmen bazı kronik artritli hastalarda sekel gelişebilir (39).

AAA' li hastaların %20-30' unda miyalji görülür. Genellikle ağrı alt ekstremitelerde uzun süre ayakta durduktan ya da fizik egzersizden sonra ortaya çıkar. Akşam vaktinde ortaya çıkan miyalji bir kaç saat kadar kısa sürebileceği gibi maksimum 2 gün devam edebilir. Ağır miyalji de atak sırasında artrit de gelişebilir. Çoğunlukla dinlenmekle veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAID) düzelir (11, 40).

Hastaların %25-50' sinde göğüs ağrısı görülebilir (41). Çoğunlukla tek taraflı plörite bağlıdır. Kısa sürmesi ile bakteriyel enfeksiyonlardan ayrılır. Plevral mayi ve nefes alıp vermekle değişen ağrı gibi özellikleriyle diğer plevral ağrılara benzer niteliktedir. Nadiren perikardit kaynaklı göğüs ağrısı da olmaktadır. Tamponada kadar ilerleyebilen perikardiyal mayi görülebilmektedir. Öne eğilmekle azalan sırt üzeri yatarken artan ağrıdır. EKG'de tüm derivasyonlarda ST elevasyonu ve diğer perikardit bulguları mevcuttur (41).

Hastaların %12 ile %43' ünde cilt bulguları saptanmıştır (42). En sık görüleni erizipel benzeri eritem olup AAA' li çocukların %11' inde görülür. Bu lezyonlar düzgün sınırlı, kırmızı yama şeklinde döküntülerdir. Sıcak, ağrılı ve şiş olup 10 ile 35cm' lik bir alanı kaplar. Çoğunlukla alt ekstremitede ayak bileği ile diz arasında ayak sırtında bulunurlar. Beraberinde 1-2 gün süren ateş yüksekliği ve artralji bulunabilir (9). Ödem, tekrarlayan oral aftlar, purpura, psöriazis, eritema nodozum da AAA' da görülebilen diğer mukokütanöz lezyonlardır (42).

AAA hastalarında sıklıkla baş ağrısı, nadiren aseptik menenjit, febril konvülsiyon, psödötümör serebri, iskemik strok, optik nörit ve amiloid oftalmopleji görülebilir (43,44). Henoch Schönlein Purpurası (HSP) Poliarteritis Nodosa (PAN) gibi vaskülitler AAA olan hastalarda daha sık görülmektedir (45). Ankilozan spondilitin de AAA hastalarında daha sık görüldüğünü gösterilmiştir (46,47).

Sistemik amiloidoz AAA' nin en ciddi komplikasyonudur. Biriken amiloid fibrilleri AA (Amiloid Associated) tipindedir ve kronik inflamasyona sekonder geliştiği düşünülmektedir. Tedavi edilmemiş AAA hastalarında mortalitedeki en önemli neden sekonder amiloidozdur. Karaciğerde yapılan bir akut faz proteini olan serum amiloid A' nın (SAA) yıkım ürününün çeşitli organlarda birikmesi sonucu gelişir. Böbrekler, karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem, akciğerler, testisler, tiroid ve adrenaller en sık tutulan organlardır (48). Ancak SAA' nın artmış konsantrasyonu amiloidoz gelişimini açıklamak için yeterli değildir. Çevresel etkenlerin de rolü olabileceği düşünülmektedir. Amiloidoz çok erken yaşta gelişebilir; İki yaşında amiloidoz gelişimi saptanmış, beş yaşında ölümle sonuçlanan bir hasta bildirilmiştir (9).

Böbrekte amiloid birikimine bağlı gelişen böbrek yetmezliği hastalığın en ciddi komplikasyonudur (34). Amiloidoz nefropatisinin 5 evresi mevcuttur; prelinik, proteinürik, nefrotik, azotemik ve üremik evredir (15). Tübülointerstisyel ve vasküler hasar böbrek yetmezliği gelişmesi için kötü prognostik faktördür. Hematüri, izole tübüler defektler, nefrojenik diabetes insipidus ve diffüz renal kalsifikasyonlar nadiren görülür. Böbrek boyutları genellikle normal olmakla birlikte büyümüş olabilir ya da ileri evrelerde küçülebilir (49,50).

AAA hastalarında gelişen amiloidozun atak sıklığı amiloidoz ile ilişkisiz olduğu görüşü asemptomatik hastalarda (fenotip 2) gelişen amiloidoza dayanmaktadır (51). Son yıllarda amiloidozun hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu görüşü hakim olmuştur. M694V ve V726A mutasyonunu taşıyan hastalarda amiloidoz ve artrit diğer mutasyonları taşıyanlara göre daha sık görülmektedir (15, 19). AAA olan çocuklarda; Erkek cinsiyet, ailede amiloidoz öyküsü, anne-baba akrabalığı, artrit ve persistan mikroalbuminürinin bulunması amiloidoz için

kolaylaştırıcı ve önceden tahmin etmede fikir verici faktörler olarak tanımlanmıştır (36).

2.1.6. Ailevi Akdeniz Ateşi Laboratuvar

AAA hastalığı için kesin tanı koydurucu laboratuvar testi yoktur. Ataklar sırasında sık karşılaşılan bulgular sola kayma ile birlikte olan lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızındaki artış ve akut faz yanıtındaki artıştır (CRP, Serum amiloid A, fibrinojen, haptoglobulin, C3, C4). Bu bulguların tamamının akut ataklar arasındaki dönemde normal olduğu bildirilmesine karşın son zamanlarda serum amiloid A' nın (SAA) subklinik inflamasyonu saptamada en iyi gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (30). İdrar tetkiki normaldir. Atak sırasında geçici proteinüri ve mikroskopik hematüri olabilir.

IL1, IL6 ve TNF α atak sırasında hastalarda yüksek bulunurken, IL6' nın ataklar dışında kalan dönemde de kontrol grubundan yüksek olduğu ve bunun devam eden subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği düşünülmüştür (52). Özellikle periton veya sinovya gibi serozal sıvılarda C5a inhibitör aktivitesinin azaldığı rapor edilmiştir (53). AAA' ya bağlı gelişen sinovitte sinovyal sıvı oldukça bulanıktır ve inflamatuvar sıvı özelliğinde görülür ancak viskozitesi korunmuştur ve sterildir (54).

2.1.7. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanı

AAA'de tanı, klinik özellikler, aile öyküsü, kolşisin tedavisine yanıt ve diğer ailesel periyodik ateş sendromlarının dışlanması ile konulabilmektedir. Hastanın mutlaka atak döneminde ve ataksız dönemde değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle AAA' dan şüphelenilen hastalarda tanının kesinleşmesi için MEFV gen mutasyonunun gösterilmesi önerilebilir. MEFV gen mutasyonları (M694V,M680I,V726A,E148Q) hastaların %85' inde bulunmaktadır. Şüphelenilen bir hastada bu mutasyonların bileşik heterozigot ya da homozigot

olarak bulunması tanı lehine kabul edilmektedir. Ancak AAA' lı hastaların %20' sinde tek mutasyon bulunmakta, %5-10' unda ise bilinen mutasyonlardan hiçbirine rastlanmamaktadır. Ayrıca sağlıklı popülasyonda bu mutasyonların bulunma oranı %20 olduğu için mutasyon sonuçları yanıltıcı olabilmektedir (55). Ailevi Akdeniz Ateşi tanısında spesifik laboratuvar testleri bulunmamaktadır. İnflamatuvar olayı yansıtan testler (C reaktif protein, sedimentasyon hızı, fibrinojen, Serum amiloid A, tam kandaki lökosit sayısı, seruloplazmin, haptoglobulin) tanıya yardımcı olmaktadır (56).

Günümüzde Tell- Hashomer kriterleri ve Livneh ve arkadaşlarının önerdiği sınıflama kriterleri olmak üzere iki sınıflama kriteri (tablo 2-3) bulunmaktadır (57, 58).

Tablo 2. Tell- Hashomer kriterleri

Major Kriterler	Minör Kriterler
1. Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları 2. Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması 3. Kolşisin tedavisine iyi yanıt	1. Tekrarlayan ateş atakları 2. Erizipel benzeri eritemin varlığı 3. Birinci derece akrabalarda AAA öyküsü
Kesin tanı: 2 major veya 1 major +2 minör kriter	
Muhtemel tanı: 1 major + 1 minör kriter	

Tablo 3. Livneh ve arkadaşlarının önerdiği kriterler

Major Kriterler	Minör Kriterler
1. Yaygın peritonit 2. Plörit (tek taraflı) veya perikardit 3. Monoartrit (kalça, diz, ayak bileği) 4. Ateş (tek başına) 5. İnkomplet abdominal atak	1. İnkomplet Göğüs atağı 2. İnkomplet Eklem atağı 3. Egzersile bacak ağrısı 4. Kolşisine iyi cevap
Destekleyici kriterler	
<ul style="list-style-type: none">• Ailesinde AAA bulunması• Etnik kökenin uyumlu olması• Atakların 20 yaşından önce başlaması• Atağın ciddi yatak istirahati gerektirmesi• Atakların kendiliğinden geçmesi• Ataklar arası semptom olmaması	<ul style="list-style-type: none">• Geçici enflamasyonu gösteren anormal test bulgularının varlığı (lökositoz, ESH, fibrinojen, SAA artışı)• Tekrarlayan proteinüri ya da hematüri• Gereksiz laparotomi veya apendektomi hikayesi• Akraba evliliği
Tipik Olmayan Ataklar: <ul style="list-style-type: none">• Vücut ısısının <38°C olması• Atak süresinin daha uzun veya kısa olması (6 saat-1 hafta)• Abdominal atak boyunca peritoneal bulguların olmaması• Lokalize abdominal atakların olması• Spesifik eklemler dışında eklem tutulumunun olması	
Tipik atak: Tekrarlayan ≥ 3 aynı karakterde, atak süresinin 12-72 saat olması ve ateşli olması; ateş $\geq 38^\circ\text{C}$)	
Kesin tanı için; 1 major veya 2 minör veya 1 minör +5 destekleyici kriter gerekmektedir.	

2.1.8. Ailevi Akdeniz Ateşi Ayırıcı Tanısı

Abdominal Ataklar:

- Akut apandisit
- Renal kolik, kolelitiazis
- Rekürren piyelonefrit
- Rekürren kolesistit
- Pelvik inflamatuvar hastalık
- Rekürren pankreatit, peptik ülser
- Ovulasyon, menstruasyon ağrısı
- Rekürren hemolitik ataklar
- Orak hücreli anemi, abdominal epilepsi
- Sifilitik nöropati, Behçet hastalığı-Crohn hastalığı, ülseratif kolit

Kalıtsal tekrarlayan ateşli ataklar:

- HIDS (Hiper Ig D Sendromu)
- TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome)
- PFAPA (Periodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenopati Sendromu)

Artrit atakları:

- Behçet hastalığı
- Reiter sendromu
- Diğer spondiloartropatiler
- Sarkoidoz, akut romatizmal ateş
- Palindromik romatizma
- Jüvenil idiyopatik artrit
- Gut, septik artrit

Göğüs atakları:

- Plöroperikardit
- SLE, pnömoni
- Pulmoner emboli
- Rekürren benign perikardit

2.1.9. Ailevi Akdeniz Ateşi Tedavisi

AAA tedavisinin temel taşı günlük oral kolşisin tedavisidir (48). Çoğu AAA hastasında atak sıklığını, süresini ve şiddetini azaltır. Günde 1-2 mg dozunda oral olarak alınan kolşisin hem amiloidoz gelişimini hem de AAA ataklarını önler. Kolşisin AAA ataklarını önlemede etkisiz bile olsa proteinüri gelişimini engellemektedir (13). Atak sırasında alınan kolşisin, semptomları kontrol etmede yeterli değildir ve amiloidozu önleyici etkisi gösterilmemiştir. Profilaktik kolşisin dozu en fazla 2 mg/güne kadar çıkarılabilir. Kolşisinin, amiloidoza bağlı proteinüri gelişmiş olan AAA hastalarında proteinürinin artmasını durdurduğu veya azalttığı, amiloidoza bağlı nefrotik sendrom gelişmiş olanlarda ise böbrek fonksiyonları stabilize ettiği göstermiştir (13).

Kolşisinin antiinflamatuvar, antimitotik, apoptotik ve antifibrotik etkileri olduğu bilinmektedir (59). Polimorf nüveli lökositlerde sitokin üretimini, alfa selektin salınımını ve damar endotelinde e-selektin salınımını değiştirdiği düşünülmektedir. Lökosit kemotaksisini, ekstrasellüler boşluğa kollajen transportunu, mitoz için gerekli olan intrasellüler fibriler yapıların yerleşimini ve motilitesini engellediği gösterilmiştir (30).

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda kolşisin ile iyileşme saptanmamıştır (60). Aynı şekilde, düşük doz kolşisin kullanımı ile böbrek

fonksiyonlarında bozulmanın önlenemediği gösterilmiştir (60). Bu sebeple amiloidoz gelişen hastalarda atak sıklığı ve şiddetine bakılmaksızın 1.5-2 mg/gün gibi yüksek dozlarda verilmelidir. Benzer olarak, AAA amiloidozuna bağlı böbrek transplantasyonu geçirenlerde tekrar amiloidoz gelişim riski ≤ 1 mg/gün kolşisin kullananlarda yüksek çıkmış ve 1.5 mg/gün ve üzeri kolşisin dozunun genellikle amiloidoz gelişimini engellediği saptanmıştır (61).

Her iki alelde de MEFV gen mutasyonu taşıyıp semptomsuz olan (fenotip 3) kişilerde kolşisin tedavisi verilir verilmeyeceği tartışmalıdır. Bunlarda ileride AAA ve amiloidoz gelişebilir veya gelişmeyebilir. M694V homozigot mutasyonu taşıdığı tespit edilen semptomsuz AAA hastalarına profilaktik kolşisin tedavisi başlanması önerilmesine rağmen (62), bu karar verilirken yaşanan ülkenin de göz önüne alınmasını önermektedirler (63). Alellerinde diğer mutasyonları taşıyan veya tek alelde mutasyon taşıyan asemptomatik hastalarda tedavi verilir verilmeyeceği belirsizdir.

Akut AAA atakları için etkili kullanılabilen bir ilaç yoktur. Kortikosteroidler akut atakların tedavisi ve profilaksisinde etkisiz kabul edilirler (48). Bir çalışmada, 40 mg metilprednizolon infüzyonunun akut atakların tedavisinde etkili olduğu (karın ağrısı ve duyarlılığı) belirtilmişse de bunun daha büyük çalışmalar ile gösterilmesi gereklidir (64) ve henüz etkisi tam olarak gösterilememiştir. Bir pilot çalışmada, ciltaltı olarak 3-10 milyon ünite dozunda uygulanan interferon alfa (IF- α) tedavisinin kolşisine dirençli AAA akut ataklarında etkili olduğu saptanmış ancak daha sonra yapılan çift-kör çalışmada belirgin tedavi edici etkisi gösterilememiştir (65-6).

Kolşisinin en sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistemde (GİS) görülür ve bu etkiler dozla ilişkilidir (48). Tedaviye düşük dozla başlanıp yavaş yavaş artırılması, toplam günlük dozun bölünmesi ve flatulans için simetikon verilmesi GİS yan etkilerini azaltır. Yetişkinlerin pek çoğu 1.8 mg/gün dozunu tolere edebilirken, 2 mg/gün üzerindeki dozlar nadiren tolere edilir (48). Kemik iliği baskılanması ve myonöropati kolşisinin nadir görülen yan etkileridir ve en sık yaşlı ve böbrek yetmezliği olan hastalarda gelişirler (67,68). Myopati gelişen hastalarda proksimal kas güçsüzlüğü, kreatinin kinaz yüksekliği ve elektromyografide myopatik değişiklikler, polimyozit görülebilir (69). Kolşisinin

oligospermi, azospermi ve sperm penetrasyon bozukluğu yaparak erkek infertilitesine yol açtığı bildirilmiştir (70), ancak bu etki nadirdir (71). Erkek hastaların çoğu kolşisine devam ederken baba olabilirler (48). Kolşisinin kadın AAA hastalarında fertilité üzerine etkisi olumlu yöndedir. Gebelik sırasındaki atakları kontrol ederek düşük gelişimini engeller, atak sıklığını azaltır ve peritoneal yapışıklıkları ve buna bağılı steriliteyi önler (71). Kolşisin öncesi dönemde overlerde amiloid birikiminin fertilitéyi olumsuz etkilemesine rağmen, günümüzde kolşisin tedavisi ile overlerde amiloidoz gelişimi artık nadirdir (71).

Kolşisin anne sütüne geçer ve anne sütündeki konsantrasyonu serum konsantrasyonu ile hemen hemen aynıdır (72). Annenin aldığı miktarın 1/10'unu bebek anne sütü ile alır. Kolşisin kullanan annelerin emzirdiğı çocuklarda şimdiye kadar bir sorun bildirilmemiştir ve kolşisin kullanırken emzirmek bebek için oldukça güvenlidir (71).

Karaciğer sirozu olan hastalarda kolşisin kullanımının güvenli olduğı gösterilmiştir (73,74). Böbrek yetmezliğinde ise kolşisin toksisitesi gelişme riski artar (149, 150). Kreatinin klirensi (CrCl) <50 ml/dk olanlarda dozun azaltılması, <10 ml/dk olanlarda ve diyalize girenlerde ise dozun daha da azaltılması veya kesilmesi önerilmektedir (75-77). Kolşisin hemodializle temizlenebilir fakat kolşisinin dağılım hacmi çok yüksek olduğı için beş saatlik diyalizle temizlenen miktar vücuttaki toplam kolşisin miktarının % 1' inden bile azdır (78). Bu nedenle kolşisin toksikasyonlarında ekstrakorporeal tedavilerin yeri yoktur.

AAA hastalarının % 5-10' u kolşisin tedavisine rağmen atak geçirmeye devam ederler (48). Bu hastalar için henüz etkinliğı tam olarak kanıtlanmış ve kabul edilmiş bir tedavi yolu yoktur. Selektif seratonin reuptake inhibitörlerini, Talidomid ve etanercept gibi birçok ilaç kolşisin direncinde çalışılmış ancak henüz çalışma aşamasındadırlar.

2.2. D Vitamini

2.2.1. D Vitamini Yapısı, Kaynakları, Sentezi

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevi olup, kemik-mineral metabolizmasında rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta birçok dokuda D vitamini reseptörünün (DVR) saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur (79). D vitamini aile üyeleri siklopentanoperhydrofenanthrene halkasından sentezlenir ve steroidlere benzer yapıdadır. Otuzdan fazla D vitamini metaboliti bildirmekle birlikte çoğunluğu inaktif bileşiklerdir

D vitamini ergokalsiferol ve kolekalsiferolün ortak adıdır. Mayada ve mantarlarda ergosterolden (provitamin D2) ultraviole B (UVB) etkisiyle ergokalsiferol (D2 Vitamini) üretilirken, hayvanlarda deri altındaki yağ dokuda 7-dehidrokolesterolden (provitamin D3) UVB ışık etkisiyle kolekalsiferol üretilir. D2 Vitamini ve D3 Vitamininin her ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize olup, hemen hemen aynı biyolojik güce sahiptirler. İnsan vücudunda sadece D3 vitamini sentezlenir (79, 80).

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentezlenir. D vitamini sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır. Bu sentez fonksiyonuna, ülkenin bulunduğu enlem, mevsimler, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı, derideki pigmentasyon, hava kirliliği, giyinme tipi gibi faktörler etki eder. Diyetle alınan D2 ve D3 vitamini, ince bağırsakta misellere katılır ve proksimal ince bağırsaktan emilir. Emilen D2 vitamini ve D3 vitamini, kandaki D vitamini bağlayıcı protein (*D-binding protein: DBP*) ile karaciğere taşınır (81). Somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri; yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini yönünden zengindir. Ancak hiçbir besin maddesi günlük gereksinimi karşılayacak kadar D vitamini içermez (79). Anne sütü de D vitamini açısından fakirdir ve yaklaşık olarak 10-60 U/L D vitamini içerir. Çocuklardaki günlük gereksinim 400 U/gün'dür (82,83).

Güneş ışınlarında bulunan UVB etkisi ile deriden D vitamini sentez edilir. 7-dehidrokolesterol UVB ışınları etkisi ile deride önce previtamin D'ye daha sonra vücut ısısı ile D vitaminine dönüşür. Aynı zamanda 290-310 nm dalga boyundaki güneş ışınları D vitaminini parçalayarak inaktif ürünlere dönüştürür. Bu mekanizma güneşlenmenin neden D vitamini toksisitesine yol açmadığını açıklar (84). Güneşlenmeye bağlı deriden optimal D vitamini sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı önemli olduğu kadar, güneşlenme süresi ve güneşe maruz kalan deri yüzeyinin boyutları da önemlidir. Deriden D vitamini sentezi için sınır değer olarak cm² başına 18-20 mJ UVB ışını gerekmektedir (85). Deriden D₃ vitamini sentezini etkileyen faktörlerden bir diğeri ise melanin pigmentidir (79). Melanin doğal bir filtre olup özellikle D₃ vitamini sentezlettiren 290-310 nm dalga boyundaki UV ışınlarını absorbe eder. Deri pigmenti melanin pro vitamin D₃' le güneş ışığı için yarışmaya girer. Bu nedenle koyu derililerin aynı miktarda D vitamini sentezi için daha uzun süre güneşe maruz kalmaları gerekmektedir.

Deride yapılan veya diyetle alınan D₂ vitamini ve D₃ vitamini biyolojik olarak aktif değildirler. Dolaşımdaki D vitamini bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25-alfa-hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D [25(OH)D]'ye dönüşmektedir. 25-alfa-hidroksilaz enzimi duodenum, adrenal bez, akciğer dokusu ve makrofajlarda da bulunmaktadır. 25-hidroksilasyonun %90' ı karaciğerde %10' u diğer dokularda gerçekleşir. Dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmını 25(OH) D vitamini dir. Kas ve yağ dokusunda depolanmış D vitamini ile bir denge halindedir. 25(OH) D vitamininin yarı ömrü yaklaşık olarak 20 gündür ve bu nedenle vücuttaki D vitamini durumu hakkında bilgi veren en iyi parametredir. Ancak D vitaminin aktif formuna dönebilmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D]'ye dönüştürülmesi gerekmektedir. 1,25(OH)₂D vitamini aktif D vitamini dir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfahidroksilaz enzimi açısından zengindir. Meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda 25-hidroksivitamin D' nin, 1,25-dihidroksi vitamin D' ye dönüştürebildiği gösterilmiştir. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir (86-88). 1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin düzenlenmesinde parathormon (PTH), kalsiyum, fosfor ve fibroblast

growth factor- 23 (FGF- 23) rol oynar. PTH D vitamin düzeyini arttırmaktadır. Serum kalsiyum düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır. Serum fosfor düzeyi düştüğünde D vitamini düzeyi artmaktadır. Fibroblast Growth Factor (FGF) - 23 D vitamini sentezini azaltmaktadır. FGF-23 kemikten salgılanmakta, böbrek ve ince barsak hücrelerinde sodyum – fosfat (Na-PO₄) karşılıklı transportuna neden olmaktadır. FGF-23 1,25(OH)₂D yapımını baskılamakta ve 24 hidroksilaz enzimini aktive etmektedir (79).

D vitamininin katabolize olma yolu hem karaciğer ve hem böbrekte bulunan 24 hidroksilasyondur. 24,25 (OH)₂ D vitamin daha polardır ve hızlı olarak böbrekten atılır. 1,25(OH)₂D 24-hidroksilasyonla “calcitroik aside” dönüşür ve safra yolu ile atılır. Ayrıca 1,25(OH)₂D vitamini 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta böylece 1,25(OH)₂D vitamini inaktif formuna çevrilmekte ve safraya atılmasını sağlamaktadır (85).

2.2.2. D Vitamini etki mekanizması ve etkileri

2.2.2.1.Kalsiyum, Fosfor, Ve Kemik Metabolizmaları Üzerine etkileri

D vitamini olmadan diyetle alınan kalsiyumun sadece %10-15' i, fosforun %60' ı emilmektedir. Aktif D vitamininin DVR ile etkileşimi sonucu kalsiyum emilimi %30-40' a, fosfor emilimi %80' e çıkmaktadır (86). D Vitamininin hem osteoblastik hem de osteoklastik seri farklılaşmasında rolü vardır. Organizmada kalsiyum dengesi bağırsaklar, fosfor dengesi ise böbrekler üzerinden düzenlenmektedir. Organizmadaki kalsiyum düzeyinin normal olduğu durumlarda D vitamini kemiklerin mineralizasyonu üzerinde pozitif etkiye sahiptir. Yani, bağırsaklardan kalsiyum emiliminin yeterli olduğu durumlarda 1,25(OH)₂D düzeyi de normal olmakta ve bu aktif hormonun etkisiyle bir taraftan bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimi sağlanırken, öte yandan kemik mineralizasyonu devam etmektedir. Organizmada D vitamini düzeyi kritik bir düzeyin altına indiğinde ve/veya bağırsaklardan kalsiyum emilimi yetersiz olduğunda PTH düzeyi artmakta (sekonder hiperparatiroidizm), PTH etkisiyle 1-

alfa hidroksilaz enzimi aktiflenmekte ve 1,25(OH)₂D düzeyi yükselmektedir. Bu durumda D vitamininin kemiklerden kalsiyum salınımını arttırıcı etkisi devreye girmektedir. Organizma için serum kalsiyum düzeyi daha önemli olduğundan, artmış 1,25(OH)₂D ve PTH' nın ortak etkisiyle, bu kez kemiklerden kalsiyum salınımı artarak serum kalsiyum düzeyi normal aralıkta tutulmaktadır ve bu süreç boyunca kemiklerin mineralizasyonu daha fazla bozulmaktadır. Kemik mineralizasyonu sürecinde hidroksiapatit kristalleri yapımında hem kalsiyum hem de fosfor bulunduğundan fosfor yetersizliği durumunda da mineralizasyon bozulmakta, ancak bu durumda kemiklerden kalsiyum salınımı olmamaktadır. Yetersiz kalsiyum alımı ve/veya kalsiyum emilimini bozan beslenme şekli nedeniyle oluşan negatif kalsiyum dengesinin serum 25 (OH) D düzeyi normal olan çocuklarda raşitizme neden olması ve raşitizm bulgularının yalnızca yeterli kalsiyum verilmesi ile düzelmesi raşitizm gelişimi için D vitamini yetersizliğinin şart olmadığını göstermektedir(89). Parathormon normal veya düşük serum fosfor düzeyi ile sonuçlanan fosfatüriye sebep olurken kemikte preosteoklastları olgun osteoklastlara dönüştürür. Osteoklastlar kemikte mineralize kollajen matriksi çözümler, osteopeni ve osteoporoza sebep olur ve kırık oluşma riskini arttırır. Bütün bu nedenlerle, organizma açısından en fizyolojik durum, serum 25 (OH) D düzeyinin PTH yükselmesine neden olmayacak bir değerde bulunması ve alınan/emilen kalsiyum miktarının yeterli olmasıdır. Aksi durumda artmış PTH ve yükselen serum 1,25 (OH)₂ D düzeyi nedeniyle kemik turnoverini arttırmakta ve bu süreç kemik sağlığını olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle henüz raşitizme ait bulguların olmadığı ama PTH yükselmesine neden olan D vitamini düzeyi düşüklüğü yani D vitamini-PTH-kalsiyum dengesinde, PTH yükselmesine neden olmayacak 25 (OH) D vitamini düzeyi “eşik değeri” olarak tanımlanmaktadır (90,91).

Raşitizm, gelişmesini tamamlamamış (epifizlerin açık olduğu dönemde) kemik dokusunda mineralizasyon yetersizliğine bağlıdır ve bu durumdan hem kemik yapımı hem de kemik sağlığı etkilenir. Osteomalazi ise, epifizler kapandıktan sonra, eski kemik dokusunun tamiri sırasındaki mineralizasyon yetersizliğidir ve bu durumda yalnızca kemiklerin sağlığı etkilenmektedir. Organizmada encondral kemikleşme büyüme plağından başlar. Kondrositler,

dinlenme, çoğalma, olgunlaşma ve hipertrofi aşamalarından geçerek farklılaşmaya uğramakta ve mineralizasyon gerçekleşmektedir. Büyüme plağında farklı bölgelerdeki kondrositler spesifik proteinler ve farklılaşma modülatörleri üretmektedir. Olgun ve üst hipertrofik bölgedeki kondrositler kalsiyum alımında etkin rol oynamaktadır. Raşitizm oluşma sürecinde kalsiyum ve/veya fosfor yetersizliği nedeniyle büyüme plağındaki fizyolojik süreç aksamakta ve büyüme plağında organizasyon bozukluğu ve genişleme meydana gelmektedir. Gecikmiş ya da yetersiz mineralizasyon nedeniyle kemik metafizleri de yumuşamakta ve düzensizlikler oluşmaktadır (92,93).

2.2.2.2. Diğer Etkileri

Aktif inflamatuvar insan hücrelerinde DVR' nin varlığı, aktif D vitamininin T hücre çoğalmasını baskılama yeteneği, sarkoidoz gibi hastalıklarda aktiflenen makrofajların 1-alfa hidroksilaz yolu ile aktif D vitamini üretimini arttırması D vitamininin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini göstermiştir (94,95). Ağızdan yüksek doz D vitamini alımını; Tip I Diabetes Mellitus (DM), Multipl Skleroz (MS) ve Romatoid Artrit (RA) riskini azalttığı hipotezini desteklemektedir(84, 96).

D vitamini kazanılmış immün cevap üzerine inhibitör etki gösterir. Aktif D vitamini özellikle immünglobulin üretimini baskılar ve B lenfositlerin plazma hücrelerine farklılaşmasını baskılar. Yine D vitamini T hücre çoğalması üzerine baskılayıcı etki yapar. DVR' nin timus ve periferik T lenfositlerde bulunması D vitamininin T hücre fonksiyonu ve gelişimi üzerine etkisi olduğunu göstermektedir. B lenfositlerde ise DVR ihmal edilebilecek düzeydedir. Ayrıca D vitamininin Th₂ hücrelerini uyararak in-vivo ve in-vitro olarak anti enflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır. (94,96-98) D vitamini ayrıca proinflamatuvar Th1 hücre üzerinden IFN gamma, IL-2, IL-3 ve TNF alfa salgılanmasını inhibe ederek anti-inflamatuvar etki gösterebilmektedir. D vitamini yetersizliği durumunda aktive olan proinflamatuvar sitokinler Tip I DM, MS, RA ve inflamatuvar barsak

hastalıkları gibi otoimmün tabanlı kronik sistemik hastalıkların oluşumunu kolaylaştırmaktadır. (94,97)

Kanser mortalitesinin ekvatordan uzaklaştıkça arttığı rapor edilmiştir (94). Ayrıca 1980' li yıllarda kolorektal kanser ve yaşanan enlem arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (97). Aktif D vitamininin anti-neoplastik etkisi lösemi, kolon, meme, prostat gibi dokuları içeren birçok habis hastalıkta kanıtlanmıştır (94).

Aktif D vitamini vitamininin keratinosit çoğalmasını baskıladığı ve farklılaşmasını uyardığı gösterilmiştir (98,99). DVR saç siklusu için esansiyel görev yapmaktadır ve saç foliküllerinin gelişimi, dermal papilla hücreleri ve epidermal keratinositler arasındaki sinyal iletimi ile gerçekleşmektedir (94,99). Aktif D vitamini ve analogları vitiligo, morfea, dev verru, Grover hastalığı, bazı hiperkeratozlar gibi dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmakla birlikte başarı oranları değişkenlik göstermektedir (100).

Solunum sistemi epitelyum hücreleri de aktif D vitaminini sentezleyebildiği böylece lokal olarak immun sistemin güçlenmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (101). D vitamini uygulamasının glukokortikoid dirençli astımlı olgularda CD4 hücrelerinden IL-10 salınımını artırarak glukokortikoidlere astım cevabını iyileştirdiği gösterilmiştir (102). Ayrıca D vitamini kardiyovasküler sistem, kas-yumuşak doku, beyin dokusu, üreme sistemi gibi birçok sistemde rol almaktadır.

2.2.3. D Vitamini düzeyi ve Günlük gereksinimler

D vitaminin serum düzeyini belirlemek için biyokimyasal olarak 1,25(OH)₂D vitamini ve 25(OH) D vitamini olmak üzere iki ölçüt kullanılmaktadır. Serum 25 (OH)D vitamininin yarılanma ömrü yaklaşık 20 gün olup vücudun D vitamini havuzu hakkında iyi bilgi verir (86,103). Bu ölçüm ile diyetle alınan ya da güneş ışınlarının etkisi ile oluşan D vitamini kısımları ayırt edilememektedir (84,86,87,103). D vitaminin biyolojik olarak en etkin şekli 1,25(OH)₂D vitamini olup yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3-6 saat olup, plazmada 40-60 pg/ml (16-65 pmol/L) düzeyinde bulunur. Biyolojik olarak aktif form olan 1,25 (OH)₂ D vitamini ölçümü D vitamini düzeyi değerlendirilmesi için

ideal değildir. Çünkü yarılanma ömrü kısa ve dolaşan kan düzeyi 25 (OH) D vitamini göre 1000 kat daha düşüktür. Eğer hastada D vitamini yetersizliği varsa barsaktan kalsiyum emilimi ve buna bağlı olarak iyonize kalsiyum düzeyi azalmakta, paratiroid hormon sentezi ve salınımı artmaktadır. Parathormon salınımının artmasına bağlı olarak böbrekte 1,25 (OH)₂ D vitamini yapımı artar. Böylece böbrekten kalsiyum geri emilimi ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artar. Sonuç olarak D vitamini eksikliği olmasına rağmen parathormon salınımı artmasına bağlı olarak 1,25 (OH)₂ D vitamini seviyeleri normal ya da artmış olabilir (84,103).

D vitamini, parathormon ve kalsiyum arasındaki ilişkiler nedeniyle yeterli D vitamini düzeyi, parathormon yüksekliğine neden olmayacak serum 25 (OH) D vitamini düzeyidir. Buna eşik değer denir. Parathormon düzeyinde plato değerler oluşturan 25 (OH) D vitamini konsantrasyonları normal düzey olarak kabul edilmektedir(104). T.C. Sağlık Bakanlığı D vitamini düzeyleri konusunda yayınladığı genelgede 25 ng/ml' nin altında olmasını yetersizlik, 10 ng/ml' nin altında olmasını eksiklik olarak kabul etmiştir. Erişkinlerde ise istenilen düzey 40 ng/ml' nin üzerinde olmalıdır(105).

Dünya Sağlık Örgütü' ne (DSÖ) göre günlük D vitamini gereksinimi bebekler için 400 ünitelerdir (106). Ancak diğer yaş grupları için önerilen D vitamini dozu için tam bir görüş birliği oluşturulabilmiş değildir. Kanada Pediatri Topluluğu ise bir yaşına kadar tüm çocuklara yaz aylarında günlük 400 U, kış aylarında günlük 800 U D vitamini almalarını önermektedir. Hamilelere ve emziren annelerde A sınıfı güçlü kanıtlara dayandırılarak günlük 2000 U D vitamini almalarını önermektedir (107). T.C. Sağlık Bakanlığı Bebeklerde D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması projesi kapsamında Mayıs 2005 tarihinde alınan kararla hayatın ilk haftasından itibaren beslenme tarzı ne olursa olsun tüm bebeklere en az bir yaşına kadar, tercihen 3 yaşına kadar 400 U/gün D vitamini verilmesini önermektedir (108).

2.2.4. D Vitamini Eksikliği ve İlişkili Hastalıklar

Ağır D vitamini eksikliği rikets ve osteomalaziye neden olur. Rikets çocuklarda görülen, büyümekte olan organizmada osteoid dokunun yetersiz mineralizasyonu sonucunda gelişen ve belirtileri esas olarak iskelet sisteminde ortaya çıkan bir metabolik kemik hastalığıdır. Çocuklarda annenin hamilelik öncesi yetersiz D vitamini ve güneş ışığı alması, doğum sonrası dönemde anne sütündeki yetersiz D vitamini, süt çocukluğu döneminde yetersiz D vitamini desteği ve daha ileride besinlerle yetersiz alım, yağ emiliminde bozulma, karaciğer ve böbrek yetmezliği, total parenteral beslenme, D vitamini metabolizması bozuklukları (1α -hidroksilaz eksikliği, VDR bozuklukları, hipofosfatemik rikets) veya yetersiz güneş ışığı ile temas sonucu rikets gelişebilir (1,109). Osteomalazi ise erişkinde kemiğin daha çok trabeküler ve kortikal kısmında osteoid doku birikimi ile özgün bir kemik metabolizması bozukluğudur. D vitamini ve kalsiyum düzeyinde düşüş PTH'nin yükselmesine ve bunun sonucu olarak kemik yıkımında artışa yol açar (110).

Ayrıca uzun dönemde kan basıncı, insülin direnci ve diyabet, kanser hastalıkları, şişmanlık gibi birçok hastalık etyopatogenezinde rol aldığına dair çalışmalar vardır (111-115).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD tarafından takip edilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 95 hasta ve kontrol grubu olarak 34sağlıklı çocuk çalışmaya dâhil edilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunda kan 25 (OH) D vitamin düzeyi, parathormon (PTH), alkalın fosfataz (ALP), kalsiyum (Ca), fosfor düzeylerine bakıldı. Yaşam koşulları, geliş yerleri, ailede hangi bireylerde hastalık olduğu, çocuk doğum haftası, çocuğun enfeksiyon sıklığı, annenin hamilelikteki alışkanlıkları, baba alışkanlıkları sorgulandı, boy ve kilo persentilleri hesaplandı.

AAA hastaları Tell-Hashomer kriterleri kullanılarak belirlenmiştir. Tedavi süreleri göz önüne alınmadan çalışmaya katılmayı kabul edenler dâhil edilmiştir. Kontrol grubundaki bireylerin herhangi bir kronik hastalıkları ve AAA aile öyküsü yoktur

Veriler SPSS istatistik programı yardımı ile değerlendirildi. Nominal verilerin kıyaslanmasında ki kare testi kullanıldı. Kan D vitamini düzeylerini kıyaslamak için independent sample t test kullanıldı. Cinsiyetler arasında D vitamin farkı için spearman korelasyon analizi uygulandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan çocukların 79' u kız, 50' si erkek idi. Hasta ve kontrol grupları arasındaki cinsiyet dağılımları için yapılan ki-kare testi, tablo 4' de gösterilmiştir olup gruplar arası anlamlı fark yoktu ($p = 0,55$). Hasta ve kontrol gruplarının yaşları arası istatistikî tablo 5' de görülmektedir arada anlamlı bir fark bulunamadı ($p = 0,68$).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grupları cinsiyet dağılımı

			GRUP		Total
			HASTA	KONTROL	HASTA
Cinsiyet	E	Sayı	37	13	50
		Yüzde	74,0%	26,0%	100,0%
	K	Sayı	58	21	79
		Yüzde	73,4%	26,6%	100,0%
Total		Sayı	95	34	129
		Yüzde	73,6%	26,4%	100,0%

Tablo 5. Yaşlara göre gruplar

	Grup	Sayı	Ortalama	Std. Hata
Yaş (ay)	Hasta	95	92,9895	37,01509
	Kontrol	34	96,0588	41,07786

Hasta ve kontrol gruplarının bölgemizdeki doğum yerleri incelendiğinde İskenderun ve merkez ilçe popülasyonunun yaklaşık yarısını oluşturmaktaydı (%49). Tablo 6' da doğum yerleri gösterilmiştir. AAA olan çocukların aşı durumu sorgulandığında sadece bir hastanın aşılarında eksiklikler olduğu görülmüştür. Bu çocukların kilo ortalaması $23,2 \pm 3,4$ kg(12,5-75), boy ortalaması $124,5 \pm 20,7$ cm (87-176), ortalama kardeş sayısı 3 (1-7)' idi. Çocuklar ortalama $5,6 \pm 2,9$ ay sadece anne sütü almıştır, toplamda $13,3 \pm 9,6$ ay anne sütü almışlardır. Hastalar ortalama 12 aydır kolşisin kullanıyor(0-84) ve ortalama 1 gr kolşisin kullanmakta idi (0-2gr).

AAA hastalarının boy persentilleri incelendiğinde hastaların %16,8' i 3 persentil altında olduğu görülmektedir. Tablo 7'de grubun boy persentilleri gösterilmiştir.

Tablo 6. Popülasyonun doğum yerleri

	Sıklık	yüzde
İskenderun	22	17,1
Antakya	42	32,6
Yayladağı	1	,8
Altınözü	2	1,6
Hassa	1	,8
Kırıkhan	9	7,0
Samandağ	9	7,0
Dörtyol	1	,8
Serinyol	4	3,1
Diğer	4	3,1
Total	95	73,6
Kontrol grubu	34	26,4
Total	129	100,0

Tablo 7. Hasta grubun boy persentili

AAA li hastaların	Sıklık	Yüzde
3p altı	16	16,8
3-10p	6	6,3
10-25p	18	18,9
25-50p	19	20,0
50-75p	20	21,1
75-90p	7	7,4
90-97p	6	6,3
97p üzeri	3	3,2
Toplam	95	100,0

Hasta çocukların doğum haftalarına bakıldığında; İki çocuk 32 haftadan (hf) erken, 1 çocuk 32-34 hf, 61 çocuk 36-38 hf, 31 çocukta 38-40 hf lar arasında doğdukları görülmüştür. Çocukların geçmişinde 0-20 arasında enfeksiyon sıklıkları olup ortalama 1 defa enfeksiyonları olmuş idi. Çocuk annelerinin % 89'u (85) çalışıyor, % 8,4'ü (8) çalışmıyor idi. İki (%2,1) çocuk annesi de hayatını kaybetmiş idi. Ortalama anne eğitim yılı 7,78±2,42; ortalama anne yaşı 33,0±8,3; ortalama anne kilosu 71,3±13,8 kg idi. Annelerin %12,6' sı hamilelikte sigara

kullanmış idi ve ortalama 9,1 adet sigarayı 7,8 yıldır kullanmaktaydılar. Ailelerin %12,6' sında (12 aile) akraba evliliği mevcut idi. Hastaların % 58,9' unun ailesinde başka AAA hastası yok idi, AAA olan çocuk hastaların ailelerinin akraba dağılımı tablo 8' de verilmiştir. Çocuk annelerinin 3' ünde AAA' ne bağlı kronik böbrek yetmezliği gelişmiş ve 7 çocuk annesinde AAA, ve 22 çocuk annesinde kronik hastalık var idi.

Tablo 8. AAA hastalarının akrabalarında hastalık varlığı

Ailedeki AAA hasta grubu	Sıklık	Yüzde
Yok	56	58,9
Anne, baba	7	7,4
Kardeş	19	20,0
Amca, teyze, hala	9	9,5
Kuzen	4	4,2
Toplam	95	100,0

Hasta çocukların babalarının %62,1' inde (59) kronik hastalık yok idi , %34,7' sinde (33) kronik bir hastalık varken 3 çocuk babası hayatını kaybetmiş idi . Çocuk babalarının %11,6' sı alkol kullanmakta idi. Hasta çocuk babalarının ortalama yaşı $39,2 \pm 8,4$ yıl; kiloları $83,1 \pm 12,8$ kg; eğitim süreleri $8,26 \pm 2,26$ yıl idi.

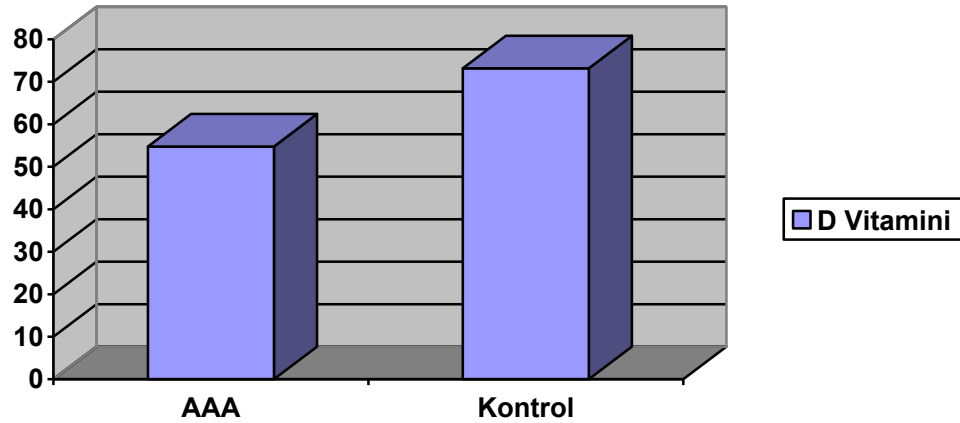
Hasta ve kontrol gruplarının hormon düzeyleri karşılaştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmada gruplar normal dağılım gösterdiği için independent sample t test kullanıldı. D vitamini düzeyleri, kalsiyum (Ca), fosfor, ALP, PTH düzeyleri istatistiki analizi tablo 9 da verilmiştir. D vitamini hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük ($p = 0,0001$) ve kalsiyum kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p = 0,0002$). Kalsiyum düzeyleri arasında ki fark anlamlı olmasına karşın laboratuvar değeri olarak her iki grubun ortalamalarında normal bulundu. D vitamini ve kalsiyum düzeyleri grafik 1-2' de verilmiştir.

Tüm popülasyonda yaş ile vitamin D düzeyi arasında korelasyon ilişkisi yoktu ($r = 0,075$ $p = 0,3$); kilo ile vit D düzeyi arasında korelasyon ilişkisi yoktu

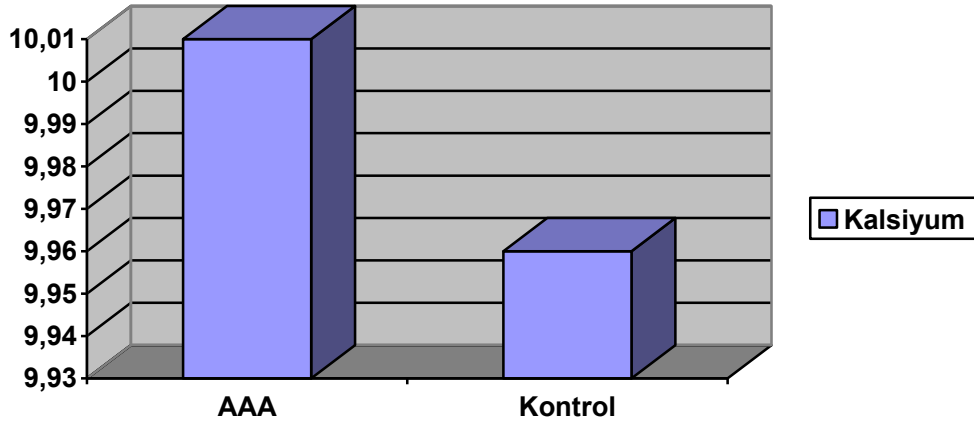
($r=0,028$ $p=0,7$); boy ile vit D düzeyi arasında korelasyon ilişkisi yoktu ($r=0,05$ $p:0,6$); erkek yada kız cinsiyete sahip olmak D vitamini arasındaki ilişkiyi göstermek amacı ile spearman korelasyon analizi uygulandı. Cinsiyet ile vit D düzeyi arasında ilişki yoktu. Ailede FMF varlığı ile vit D düzeyi düşüklüğü için bir risk faktörü değildir ($OR=0,52$ $p=0,15$).

Tablo 9. Kan D vitamini, Ca, fosfor, PTH, ALP düzeyleri

	GRUP	Sayı	Ortalama	Std. hata	p
Vit.D	Hasta	95	54,7647mg/dl	17,15958	0,0001
	Kontrol	34	73,1706mg/dl	21,80936	
Ca	Hasta	95	10,0157mg/dl	,45321	0,0002
	Kontrol	34	9,6971mg/dl	,59345	
Fosfor	Hasta	95	4,8291mg/dl	,51231	0,20
	Kontrol	34	4,6974mg/dl	,54187	
ALP	Hasta	95	203,5288IU/L	70,29520	0,07
	Kontrol	34	228,5000IU/L	70,63661	
PTH	Hasta	95	52,0200pg/ml	28,07890	0,07
	Kontrol	34	50,4353pg/ml	17,27829	

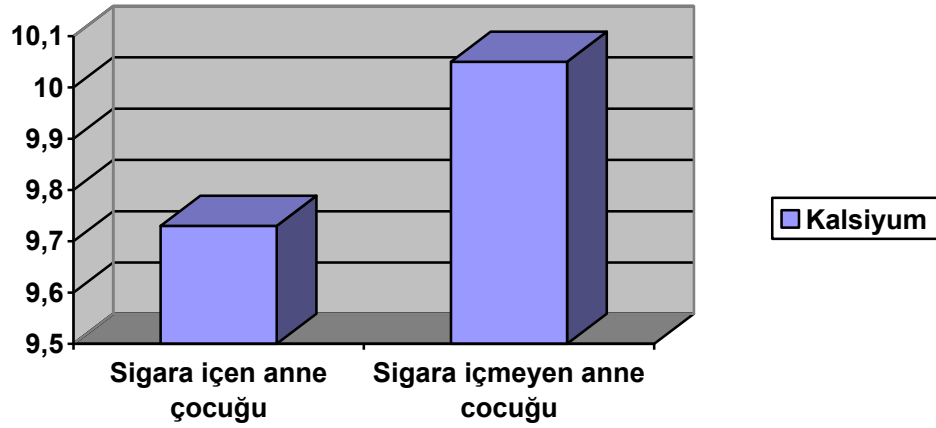


Şekil 1. Hasta ve kontrol grupları D vitamini düzeyleri



Şekil 2. Hasta ve kontrol grubu kalsiyum düzeyleri

Serum D vitamini düzeyi ile anne sütü alma süresi arasında korelasyon ilişkisi saptanmadı ($r=0,133$ $p=0,2$). Serum Ca düzeyi ile anne sütü alma süresi arasında korelasyon ilişkisi saptanmadı ($r=-0,22$ $p=0,82$). Yaş ile serum Ca düzeyi arasında korelasyon ilişkisi yoktu ($p=0,237$). Hamileliğinde sigara içen annelerin çocuklarında serum Ca düzeyi $p=0,024$ olacak şekilde daha düşüktü (grafik 3).



Şekil 3. Sigara kullanan-kullanmayan anne çocuklarının kalsiyum düzeyleri

5. TARTIŞMA

Adams ve arkadaşlarının 1983 yılında 7 sarkoidoz hastasında ve 2 idiyopatik pulmoner fibrozis hastasında yaptığı çalışmada; alveolar makrofaj hücrelerinde aktif D vitamininin immün sistem üzerinde etkileri ve sarkoidoz gibi otoimmün kökenli bir hastalıkta ki önemi vurgulanmıştır (95). Rigby ve arkadaşları 1984 yılında yaptıkları çalışmalarında D vitaminin, Phytohemagglutinin stümile ettiği Periferik kan mononükleer hücreleri tarafından üretilen İL 2 baskıladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada D vitaminin immünmodilatör rolü vurgulanmıştır (116).

Bu iki çalışmadan sonra D vitamini ile otoimmün kökenli olabilecek hastalıklar arasındaki ilişki yoğun bir şekilde araştırılmıştır. D vitamini düzeyi düşük olanlarda osteoartrit, romatoid artrit (RA), multipl skleroz (MS), diabet (DM) sıklığı artmaktadır (114,117-119). Aktif D vitamini ve analoglarının farelerde lupus benzeri belirtileri engellediği, deneysel alerjik ensefalit, kollajenin uyardığı artrit ve inflamatuvar barsak hastalığı gelişimini azalttığı gösterilmiştir (96, 97, 120, 121). MS'li olgularda D vitamini desteği proinflamatuvar sitokinleri azaltırken anti-inflamatuvar sitokin salınımını arttırmaktadır. MS sıklığının düşük olduğu güneş gören bölgelerdeki epidemiyolojik çalışmalarda MS'den korunmak için gerekli optimal serum D vitamini düzeyinin 40 ng/ml' nin üzerinde olması gerektiği bildirilmektedir. Bu serum düzeyine ulaşılabilmesi için güneş ışığından yoksun bir kişinin günde 100 mikrogram (4000 U) D vitamini desteği alması gerekmektedir (120, 122, 123).

Tüm bu çalışmalar ve klinik tecrübelerimiz AAA hastalarında D vitamini eksikliğinin hastalığın oluşumunda, şiddetinde ve takibinde önemli olabileceği kanaatini uyandırmıştır.

Nitekim yapmış olduğumuz çalışmada AAA hastalığı olan çocukların D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (54,76±17,15/73,17±21,80; p=0,0001). Ayrıca hasta grubun boy persentillerine bakıldığında %16,8 gibi yüksek bir oranda 3 persentil altında olduğu görülmektedir. Bu veriler D vitaminin AAA hastalarındaki önemini ortaya koymaktadır.

Yıldırım ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılmış çalışmada 28 AAA hastası ve 30 kişilik kontrol grubunun kemik mineral dansitesini karşılaştırmış ve AAA ateşi hastalarında lomber vertebra, femur boyun, total femur bölgelerinde kemik mineral dansitesinin düşük olduğunu göstermiştir (124).

Suyani ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış olduğu çalışmada 35 yetişkin AAA hastası ile kontrol grubunun vertebra ve tüm femur kemik mineral dansiteleri karşılaştırılmış ve AAA hastası olanların femur kemik mineral dansitesinin istatistiki olarak daha az olduğu gösterilmiştir. Bu durum çalışmada subklinik inflamasyonun etkilerine bağlanmıştır (125).

Yüksel ve arkadaşları Yaptıkları çalışmada benzer şekilde kemik mineral dansitesini AAA olan hastalarda düşük bulmuşlardır ve osteoporoz için AAA' nin bağımsız bir risk olduğu görüşünü sunmuştur (126).

Bu üç çalışma da bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Bu çalışmalarda D vitamin eksikliği etkileri ile açıklanabilecek olan sonuçlar gösterilmiştir. Subklinik inflamasyonun yanı sıra AAA hastalarında D vitamin eksikliğinin gösterilmesi kemik kitle indeksinin azalmasının çok basamaklı bir sonuç olduğu gerçeğini yansıtmaktadır.

Erten ve arkadaşları 2012 yılında yapmış olduğu çalışmada AAA hastası olanlarda D vitamini yetmezliği için yatkın olduğu ve hastaların vitamin düzeylerinin normal popülasyona göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (127).

Kısacık ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmada 26 AAA hastası ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında hasta popülasyonun D vitamini düzeylerinin düşük olduğunu göstermiştir. Çalışmada D vitamini yetmezliğinin atakların tetiklenmesinde etkin olabileceği savunulmuştur (128).

Onur ve arkadaşları Yaptığı çalışmada 126 AAA hastası ile 50 sağlıklı kontrol grubu kıyaslanmış ve hasta grubun D vitamini düzeyleri düşük olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada vitamin düzeyindeki düşme ile yaş korelasyonu gösterilmiştir. Ayrıca eklem semptomu olan ve olmayanlarda vitamin düzeyi arasında anlamlı fark bulunamamıştır (129).

Bikke ve arkadaşları yaptığı çalışmada D vitaminin; immünglobulin üretiminde süpresyon sağladığı, otoimmünitede anahtar rol alan Th1 hücrelerinin

IL2, TNF α gibi sitokinlerin salınımını baskıladığı, plazma hücrelerinden B lenfosit proliferasyonunun geciktirdiği savunulmuş ve adaptif immün modülatör görevleri anlatılmıştır(94). Benzer şekilde yapılan bir çok araştırma da D vitaminin otoimmünite üzerindeki rolünden bahsedilmiştir. Bu bilgiler ışığında D vitamini yetmezliğinin; AAA' de hem nutrisyonel olarak direk etki ile büyümede geri kalmaya, hem de immün subresör etkide yetersizliğe bağlı olarak inflamasyonda artış ile kemik mineral dansitesinin azalmasına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmaların hepsinin ortak noktası AAA hastalarında D vitamini düzeylerin düşük olmasıdır ve bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. D vitamininin immün sistem üzerindeki süpresyon etkisi göz önünde bulundurulduğunda hastalık şiddetinde etkili olacağı aşikardır. Ayrıca AAA hastalarında %16 gibi büyük bir oranda gelişme geriliği görülmüştür (boy persentili 3 altı). Her iki sebeptendir ki AAA hastalarında D vitamin replasmanı gerekli görülmektedir.

Zung ve arkadaşları AAA hastalarını tedavi öncesi ve tedavi sırasında hastalarının boy kilo gelişimlerini takip etmişler ve kolşisin tedavisinin çocuk gelişiminde etkisine değinmişlerdir ve AAA kolşisin tedavisinin erken başlanmasının faydalı olacağını önermişlerdir (130). Özçakar ve arkadaşları yaptıkları çalışma da boy uzamasında kolşisinin önemli katkısı olduğu gösterilmiştir (131). Yapılmış diğer bir çalışmada kolşisinin büyüme üzerine olumsuz etkisi olmadığı ayrıca inflamasyonu baskılayarak katkısının olduğu savunulmuştur (132). Düzova ve arkadaşları yaptığı çalışmada kolşisin tedavisinin kemik gelişimine olumlu etkileri gösterilmiştir (133)

Kolşisin tedavisindeki gecikmelerin çocuk gelişimine olumsuz etkileri olduğu görülmektedir ancak kolşisinin büyüme üzerine olan olumlu etkileri tam olarak ortaya koyulamamıştır. Bu konuda yapılacak çalışmalar için AAA hastalarının ilaçsız bırakılmasının gerekmesi etyopatogenezin belirlenmesini engellemektedir.

Bu çalışmalar ışığında; bölgemizde büyük oranda kısa boy görülmesi tedaviye başlamada gecikme veya ailelerin tedavilerini aksatmasına bağlanılabilir. Araştırmamızda anne ve baba eğitim yıllarına bakıldığında 7, 78 \pm 2, 42/8, 26 \pm 2,26

olduğu yani hasta çocuk ailelerinin büyük çoğunluğu ilköğretim mezunu olduğu görölmektedir. Bu ailelerin tedavide aksamalara neden olmaması için eğitimleri önem kazanmaktadır. Ayrıca eğitim düzeyi düşüklük, çocuk semptomlarının farkında lığının düşük olmasına; tanı ve tedavi başlama yaşının gecikmesine neden olmaktadır. Bu da bölgemizde olduğu gibi yüksek oranlarda gelişme geriliği olarak karşımıza çıkmaktadır

Çalışmamızda hasta grubun kan kalsiyum düzeyleri normal popölasyondan istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur. Ancak kan kalsiyum düzeyleri normal aralıktadır (10,01 mg/dl). D vitamini yetmezliğine rağmen durumu subklinik inflamasyona bağlı olarak kemikten kalsiyumun turnoverında artışa bağlamaktayız.

Yüksel ve arkadaşları yaptığı çalışmada da AAA hastalarında kalsiyum düzeyleri 9,4 gibi normal aralıkta bulunmuştur (126). Coşar ve arkadaşları yaptığı çalışmada calsiyum, fosfor, alkalın fosfataz parametrelerinde hasta-kontrol grupları arasında bir fark olmadığını göstermiştir (134). Uncu ve arkadaşları yaptığı çalışmada atak ve atakdışı zamanlarında akut faz reaktanlarını, Fetuin-A ve kalsiyum düzeylerine bakmış, ataklarda kalsiyum düzeyinde bir değişiklik olmazken akut faz reaktanlarının arttığını, Fetuin-A' nın azaldığını göstermiş (135). Ehrenfeld ve arkadaşlarının kolşisinin GİS yan etkilerini araştırmak amacıyla yaptığı çalışmada kan kalsiyum düzeyini normal bulmuştur (136). Tüm bu çalışmalar çalışmamızı destekler niteliktedir. Dolayısı ile nutrisyonel yetmezliği, D vitamini eksikliği olsa bile AAA hastalarında kan kalsiyum düzeyinde bir değişme ne ataklarda ne de ataklar arasında beklenilmemektedir.

Kan PTH ve fosfor düzeylerinde kontrol grubuna göre bir fark görölmemiştir. Literatür araştırıldığında tiroid ve paratiroid bezlerinde amiloidoza bağlı olarak bu bezlerin yetmezliği görölebilmektedir (137-139). Ancak bu bezlerde amiloidoz ilerlemeden hormon düzeylerinde bir değişiklik olmamaktadır. Bizim çalışmamızda da normal sınırlarda hormon düzeyini görmekteyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

AAA hastalarında D vitamini düzeyi normal popülasyona göre daha düşüktür. Bu eksiklik immün süpresör etkinin eksikliği ile hastalık şiddetinde artmalara neden olmaktadır.

D vitamini eksikliği zaten subklinik inflamasyona bağlı olarak büyümesi geri olan çocukların kemik gelişimine olumsuz etkisi olacaktır.

Bu sebeplerle AAA hastalarında D vitamin replasmanını önermekteyiz.

Kan PTH, fosfor, ALP düzeylerinde AAA hastaları ve normal bireyler arasında bir fark yoktur.

D vitamin düzeyi düşük olsa da subklinik inflamasyona bağlı olarak artan kan kalsiyum seviyesi PTH artışını engellemektedir.

Kolşisin tedavisi AAA hastalarında büyüme üzerinde olumlu etkiye sahiptir. Tedavideki gecikmeler gelişme geriliği ile sonuçlanabilir. Özellikle gelişmişlik düzeyi düşük, eğitim seviyesi düşük, Akdeniz çevresi toplumlarda AAA ile ilgili eğitimler düzenlenilerek semptom ve bulgular topluma anlatılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Kliegman RM, Nelson WWE. Nelson Textbook of Pediatrics: Elsevier Science Health Science Division; 2007.
2. Ben-Chetrit E, Levy M. Enigmas in familial Mediterranean fever (FMF). Clinical and experimental rheumatology. 2001 Sep-Oct;19(5 Suppl 24):S1-5. PubMed PMID: 11760391.
3. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, 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 Jul;77(4): 268-97. PubMed PMID: 9715731.
4. Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ. Oxford Textbook of Medicine: Oxford University Press; 2005.
5. Janevay TC, Mosenthal HO. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with study of the nitrogen metabolism. Trans Assoc Am Phys 1908; 23: 504-18.
6. Estren S, Fazekas JF. Benign paroxysmal peritonitis; a case report. Bulletin New England Medical Center. 1947 Feb;9(1): 37-42. PubMed PMID: 20286927.
7. Heineken TS. Benign paroxysmal peritonitis; report of two cases. The Journal of the Medical Society of New Jersey. 1947 Nov;44(11): 451. PubMed PMID: 20269430.
8. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. Gastroenterology. 1949 Feb;12(2): 234-47. PubMed PMID: 18124924.
9. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. The American journal of medicine. 1967 Aug;43(2): 227-53. PubMed PMID: 5340644.
10. Cattani R, Mamou H. [14 Cases of periodic disease, 8 of which are complicated by kidney diseases]. Bulletins et memoires de la Societe medicale des hopitaux de Paris. 1951 Oct 5-12;67(25-26): 1104-7. PubMed PMID: 14916331. 14 Cas de maladie periodique dont 8 compliques de nephropathies.

11. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *AMA archives of internal medicine*. 1958 Jul;102(1): 50-71. PubMed PMID: 13558745.
12. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*. 1972 Dec 21;287(25): 1302. PubMed PMID: 4636899.
13. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*. 1986 Apr 17;314(16): 1001-5. PubMed PMID: 3515182.
14. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow JE, Jr., Prosen L, Dean M, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *The New England journal of medicine*. 1992 Jun 4;326(23): 1509-13. PubMed PMID: 1579134.
15. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell*. 1997 Aug 22;90(4): 797-807.
16. A candidate gene for familial Mediterranean fever. French FMF Consortium. *Nat Genet*. 1997 Sep;17(1): 25-31.
17. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis and rheumatism*. 2009 Oct 15;61(10): 1447-53. PubMed PMID: 19790133.
18. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *European journal of human genetics : EJHG*. 2001 Jul;9(7): 473-83. PubMed PMID: 11464238.
19. Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E, Salem N, Rawashdeh M, Lefranc G, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC medical genetics*. 2004 Feb 10;5:4. PubMed PMID: 15018633. Pubmed Central PMCID: 356915.
20. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1998 Feb 28;351(9103): 659-64. PubMed PMID: 9500348.
21. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *European journal of human genetics : EJHG*. 2001 Jul;9(7): 553-5. PubMed PMID: 11464248.
22. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Tutar E, Ozen S, Topaloglu R, Yilmaz E, Arici M, Bakkaloglu A, Besbas N, Akpolat T, Dinc A, Erken E; Turkish FMF Study Group. Familial

- Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Jan;84 (1): 1-11.
23. Örün E, Yalçınkaya F, Türk Tıbbında Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı Ve Amiloidoz Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi I Official Journal of the Turkish Society of Nephrology 2003; 12: 1-7.
 24. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, et al. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood*. 2000 May 15;95(10): 3223-31. PubMed PMID: 10807793.
 25. Notarnicola C, Didelot MN, Seguret F, Demaille J, Touitou I. Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes and immunity*. 2002 Feb;3(1):43-5. PubMed PMID: 11857061.
 26. Blum A, Gafni J, Sohar E, Shibolet S, Heller H. Amyloidosis as the sole manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). Further evidence of its genetic nature. *Annals of internal medicine*. 1962 Nov;57:795-9. PubMed PMID: 13971845.
 27. Kogan A, Shinar Y, Lidar M, Revivo A, Langevitz P, Padeh S, et al. Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel: high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state. *American journal of medical genetics*. 2001 Aug 15;102(3): 272-6. PubMed PMID: 11484206.
 28. Booth DR, Gillmore JD, Lachmann HJ, Booth SE, Bybee A, Soyuturk M, et al. The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2000 Apr;93(4):217-21. PubMed PMID: 10787449.
 29. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *British journal of haematology*. 2009 Sep;146(5): 467-78. PubMed PMID: 19466978. Pubmed Central PMCID: 2759843.
 30. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatric nephrology*. 2003 Sep;18(9): 853-9. PubMed PMID: 12836090.
 31. Yalcinkaya F, Tekin M, Cakar N, Akar E, Akar N, Tumer N. Familial Mediterranean fever and systemic amyloidosis in untreated Turkish patients. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2000 Oct;93(10): 681-4. PubMed PMID: 11029479.

32. Samli H, Dogru O, Bukulmez A, Yuksel E, Ovali F, Solak M. Relationship of Tel Hashomer criteria and Mediterranean fever gene mutations in a cohort of Turkish familial Mediterranean fever patients. *Saudi medical journal*. 2006 Dec;27(12): 1822-6. PubMed PMID: 17143356.
33. Tekin M, Yalcinkaya F, Cakar N, Akar N, Misirlioglu M, Tastan H, et al. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever: is a particular genotype necessary for amyloidosis? *Clinical genetics*. 2000 Jun;57(6): 430-4. PubMed PMID: 10905662.
34. Ben-Chetrit E LM. Familial Mediterranean fever *Lancet*. February 1998 351(9103): 659-64.
35. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *The New England journal of medicine*. 2001 Dec 13;345(24):1748-57. PubMed PMID: 11742050.
36. Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *European journal of pediatrics*. 1997 Aug;156(8): 619-23. PubMed PMID: 9266193.
37. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine*. 1974 Nov;53(6):453-62. PubMed PMID: 4437392.
38. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *European journal of pediatrics*. 1996 Jul;155(7): 540-4. PubMed PMID: 8831074.
39. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2006 Apr;26(6):489-96. PubMed PMID: 16283319.
40. Langevitz P, Livneh A, Padeh S, Zaks N, Shinar Y, Zemer D, et al. Familial Mediterranean fever: new aspects and prospects at the end of the millenium. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 1999 Sep;1(1): 31-6. PubMed PMID: 11370119.
41. Zimand S, Tauber T, Hegesch T, Aladjem M. Familial Mediterranean fever presenting with massive cardiac tamponade. *Clinical and experimental rheumatology*. 1994 Jan-Feb;12(1): 67-9. PubMed PMID: 8162646.
42. Majeed HA, Quabazard Z, Hijazi Z, Farwana S, Harshani F. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. *The Quarterly journal of medicine*. 1990 Jun;75(278): 607-16. PubMed PMID: 2217666.

43. Lossos A, Eliashiv S, Ben-Chetrit E, Reches A. Optic neuritis associated with familial Mediterranean fever. *Journal of clinical neuro-ophthalmology*. 1993 Jun;13(2): 141-3. PubMed PMID: 8340482.
44. Gokalp HZ, Baskaya MK, Aydin V. Pseudotumor cerebri with familial Mediterranean fever. *Clinical neurology and neurosurgery*. 1992;94(3): 261-3. PubMed PMID: 1327619.
45. Flatau E, Kohn D, Schiller D, Lurie M, Levy E. Schonlein-Henoch syndrome in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*. 1982 Jan;25(1): 42-7. PubMed PMID: 7066036.
46. Cosan F, Ustek D, Oku B, Duymaz-Tozki J, Cakiris A, Abaci N, et al. Association of familial Mediterranean fever-related MEFV variations with ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. 2010 Nov;62(11): 3232-6. PubMed PMID: 20669279.
47. Akkoc N, Sari I, Akar S, Binicier O, Thomas MG, Weale ME, et al. Increased prevalence of M694V in patients with ankylosing spondylitis: additional evidence for a link with familial mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*. 2010 Oct;62(10): 3059-63. PubMed PMID: 20533539.
48. Hochberg MC. *Rheumatology: Mosby; . Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever*. 2008
49. Austen KF. *Samter's Immunologic Diseases: Lippincott Williams & Wilkins; 2001*.
50. Sasatomi Y, Kiyoshi Y, Uesugi N, Hisano S, Takebayashi S. Prognosis of renal amyloidosis: a clinicopathological study using cluster analysis. *Nephron*. 2001 Jan;87(1): 42-9. PubMed PMID: 11174025.
51. Heller H, Sohar E, Gafni J, Heller J. Amyloidosis in familial Mediterranean fever. An independent genetically determined character. *Archives of internal medicine*. 1961 Apr;107:539-50. PubMed PMID: 13713112.
52. Celkan T, Celik M, Kasapcopur O, Ozkan A, Apak H, Ocak S, et al. The anemia of familial Mediterranean fever disease. *Pediatric hematology and oncology*. 2005 Dec;22(8): 657-65. PubMed PMID: 16251171.
53. Akarsu AN, Saatci U, Ozen S, Bakkaloglu A, Besbas N, Sarfarazi M. Genetic linkage study of familial Mediterranean fever (FMF) to 16p13.3 and evidence for genetic heterogeneity in the Turkish population. *Journal of medical genetics*. 1997 Jul;34(7): 573-8. PubMed PMID: 9222966. Pubmed Central PMCID: 1050998.

54. Matzner Y, Brzezinski A. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. *The New England journal of medicine*. 1984 Aug 2;311(5): 287-90. PubMed PMID: 6738641.
55. Pras E, Livneh A, Balow JE, Jr., Pras E, Kastner DL, Pras M, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *American journal of medical genetics*. 1998 Jan 13;75(2):216-9. PubMed PMID: 9450890.
56. Frensdorff A, Sohar E, Heller H. Plasma fibrinogen in familial Mediterranean fever. *Annals of internal medicine*. 1961 Sep;55:448-55. PubMed PMID: 13701764.
57. 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. *American journal of medical genetics*. 1995 Jan 30;55(3):311-4. PubMed PMID: 7726228.
58. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*. 1997 Oct;40(10): 1879-85. PubMed PMID: 9336425.
59. Schattner A. Colchicine--expanding horizons. *Postgraduate medical journal*. 1991 Mar;67(785): 223-6. PubMed PMID: 2062768. Pubmed Central PMCID: 2399002.
60. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthritis and rheumatism*. 1994 Dec;37(12):1804-11. PubMed PMID: 7986228.
61. Livneh A, Zemer D, Siegal B, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron*. 1992;60(4): 418-22. PubMed PMID: 1584316.
62. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, Zaks N, Kastner DL, Pras M, et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 1999 Mar;6(1): 1-6. PubMed PMID: 10211405.
63. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattani D, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*. 2007 May;56(5): 1706-12. PubMed PMID: 17469185.
64. Erken E, Ozer HT, Bozkurt B, Gunesacar R, Erken EG, Dinkci S. Early suppression of familial Mediterranean fever attacks by single medium dose

- methyl-prednisolone infusion. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2008 May;75(3): 370-2. PubMed PMID: 18313967.
65. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpinar H, Akar S, Hizli N, Gonen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *British journal of rheumatology*. 1997 Sep;36(9): 1005-8. PubMed PMID: 9376975.
 66. Tunca M, Akar S, Soy Turk M, Kirkali G, Resmi H, Akhunlar H, et al. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004 Jul-Aug;22(4 Suppl 34):S37-40. PubMed PMID: 15515782.
 67. Kuncel RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M. Colchicine myopathy and neuropathy. *The New England journal of medicine*. 1987 Jun 18;316(25):1562-8. PubMed PMID: 3035372.
 68. Dixon AJ, Wall GC. Probable colchicine-induced neutropenia not related to intentional overdose. *The Annals of pharmacotherapy*. 2001 Feb;35(2):192-5. PubMed PMID: 11215839.
 69. Sayarlioglu M, Sayarlioglu H, Ozen S, Erkoc R, Gul A. Colchicine-induced myopathy in a teenager with familial Mediterranean fever. *The Annals of pharmacotherapy*. 2003 Dec;37(12): 1821-4. PubMed PMID: 14632592.
 70. Merlin HE. Azoospermia caused by colchicine--a case report. *Fertility and sterility*. 1972 Mar;23(3):180-1. PubMed PMID: 5058923.
 71. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003 Oct;62(10):916-9. PubMed PMID: 12972465. Pubmed Central PMCID: 1754343.
 72. Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M. Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis and rheumatism*. 1996 Jul;39(7):1213-7. PubMed PMID: 8670333.
 73. Kershenovich D, Uribe M, Suarez GI, Mata JM, Perez-Tamayo R, Rojkind M. Treatment of cirrhosis with colchicine. A double-blind randomized trial. *Gastroenterology*. 1979 Sep;77(3): 532-6. PubMed PMID: 378754.
 74. Kaplan MM, Alling DW, Zimmerman HJ, Wolfe HJ, Sepersky RA, Hirsch GS, et al. A prospective trial of colchicine for primary biliary cirrhosis. *The New England journal of medicine*. 1986 Dec 4;315(23): 1448-54. PubMed PMID: 3537784.

75. Montseny JJ, Meyrier A, Gherardi RK. Colchicine toxicity in patients with chronic renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1996 Oct;11(10): 2055-8. PubMed PMID: 8918722.
76. Boomershine KH. Colchicine-induced rhabdomyolysis. *The Annals of pharmacotherapy*. 2002 May;36(5): 824-6. PubMed PMID: 11978160.
77. Anderson-Haag T, Patel B. Safety of colchicine in dialysis patients. *Seminars in dialysis*. 2003 Sep-Oct;16(5) :412-3. PubMed PMID: 12969399.
78. Ben-Chetrit E, Backenroth R, Levy M. Colchicine clearance by high-flux polysulfone dialyzers. *Arthritis and rheumatism*. 1998 Apr;41(4): 749-50. PubMed PMID: 9550491.
79. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *American journal of physiology Renal physiology*. 2005 Jul;289(1):F8-28. PubMed PMID: 15951480.
80. Tintinalli JE, Cline D, Ma OJ, Cydulka R, Handel D, Meckler G, et al. *Tintinalli's Emergency Medicine Manual 7/E*: McGraw-Hill Education; 2012.
81. Kochupillai N. The physiology of vitamin D : current concepts. *The Indian journal of medical research*. 2008 Mar;127(3): 256-62. PubMed PMID: 18497440.
82. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005; 34: 367-372.
83. Wagner CL, Frank RG, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122: 1142-1152.
84. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation*. 2006 Aug;116(8): 2062-72. PubMed PMID: 16886050. Pubmed Central PMCID: 1523417.
85. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. www.cdc.gov.
86. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*. 2007 Jul 19;357(3): 266-81. PubMed PMID: 17634462.

87. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *The American journal of clinical nutrition*. 1999 May;69(5): 842-56. PubMed PMID: 10232622.
88. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, (eds); *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002:157-74.
89. Hatun S, Ozkan B, Orbak Z, Doneray H, Cizmecioglu F, Toprak D, et al. Vitamin D deficiency in early infancy. *The Journal of nutrition*. 2005 Feb;135(2): 279-82. PubMed PMID: 15671226.
90. Hatun ş, Bereket B, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003; 46: 224-41.
91. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *The American journal of clinical nutrition*. 2006 Jul;84(1):18-28. PubMed PMID: 16825677.
92. Chang W, Tu C, Pratt S, Chen TH, Shoback D. Extracellular Ca(2+)-sensing receptors modulate matrix production and mineralization in chondrogenic RCJ3.1C5.18 cells. *Endocrinology*. 2002 Apr;143(4):1467-74. PubMed PMID: 11897705.
93. Chang W, Tu C, Chen TH, Komuves L, Oda Y, Pratt SA, et al. Expression and signal transduction of calcium-sensing receptors in cartilage and bone. *Endocrinology*. 1999 Dec;140(12):5883-93. PubMed PMID: 10579354.
94. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009 Jan;94(1):26-34. PubMed PMID: 18854395. Pubmed Central PMCID: 2630868.
95. Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, Singer FR. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *The Journal of clinical investigation*. 1983 Nov;72(5):1856-60. PubMed PMID: 6688814. Pubmed Central PMCID: 370476.
96. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 2007 Sep 10;167(16):1730-7. PubMed PMID: 17846391.
97. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine reviews*. 2008 Oct;29(6):726-76. PubMed PMID: 18694980. Pubmed Central PMCID: 2583388.

98. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2010 Jun;39(2): 381-400, table of contents. PubMed PMID: 20511059.
99. Bikle DD. Vitamin D regulated keratinocyte differentiation. *Journal of cellular biochemistry*. 2004 Jun 1;92(3): 436-44. PubMed PMID: 15156556.
100. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S. Vitamin D: an evidence-based review. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*. 2009 Nov-Dec;22(6): 698-706. PubMed PMID: 19897699.
101. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiology and infection*. 2006 Dec;134(6):1129-40. PubMed PMID: 16959053. Pubmed Central PMCID: 2870528.
102. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clinical and experimental immunology*. 2009 Oct;158(1): 20-5. PubMed PMID: 19737226. Pubmed Central PMCID: 2759054.
103. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ. (eds) *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2002:157-174.
104. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *The New England journal of medicine*. 1998 Mar 19;338(12): 777-83. PubMed PMID: 9504937.
105. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Gebelere D Vitamini Destek Programı (www.saglik.gov.tr/ACSAP) (erişim tarihi Mayıs 2011).
106. World Health Organization (WHO) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases report of a joint expert consultation Geneva 2003.
107. Canadian Pediatric Society. Vitamin D supplementation: Recommendation for Canadian mothers and infants (www.cps.ca).
108. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Gebelere D Vitamini Destek Programı (www.saglik.gov.tr/ACSAP).
109. Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2007 Jul 17;177(2): 161-6. PubMed PMID: 17600035. Pubmed Central PMCID: 1913133.

110. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006 Sep;92(1): 4-8. PubMed PMID: 16563471.
111. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2004 May;89-90(1-5): 387-92. PubMed PMID: 15225806.
112. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *The American journal of clinical nutrition*. 2004 May;79(5): 820-5. PubMed PMID: 15113720.
113. Holick MF. Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006 Sep;92(1): 49-59. PubMed PMID: 16566961.
114. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001 Nov 3;358(9292): 1500-3. PubMed PMID: 11705562.
115. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2000 Jun;14(9):1132-8. PubMed PMID: 10834935.
116. Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). *The Journal of clinical investigation*. 1984 Oct;74(4): 1451-5. PubMed PMID: 6332829. Pubmed Central PMCID: 425314.
117. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis and rheumatism*. 2004 Jan;50(1):72-7. PubMed PMID: 14730601.
118. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology*. 2002 Dec 27;181-182:71-8. PubMed PMID: 12505287.
119. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *The Journal of pediatrics*. 1985 Sep;107(3):372-6. PubMed PMID: 3839846.
120. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*. 2008 Apr;87(4):1080S-6S. PubMed PMID: 18400738.

121. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006 Mar 24;311(5768):1770-3. PubMed PMID: 16497887.
122. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *Journal of neuroimmunology*. 2003 Jan;134(1-2): 128-32. PubMed PMID: 12507780.
123. Lemire JM, Archer DC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of clinical investigation*. 1991 Mar;87(3): 1103-7. PubMed PMID: 1705564. Pubmed Central PMCID: 329907.
124. Yildirim K, Karatay S, Cetinkaya R, Uzkeser H, Erdal A, Capoglu I, et al. Bone mineral density in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2010 Jan;30(3): 305-8. PubMed PMID: 19449009.
125. Suyani E, Ozturk MA, Deger SM, Demirag MD, Goker B, Haznedaroglu S. Decreased bone mineral density in adult familial Mediterranean fever patients: a pilot study. *Clinical rheumatology*. 2008 Sep;27(9): 1171-5. PubMed PMID: 18553115.
126. Yuksel S, Samli H, Colbay M, Dundar U, Acarturk G, Demir S, et al. Increased serum osteoprotegerin levels associated with decreased bone mineral density in familial Mediterranean fever. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2009 Apr;217(4):321-7. PubMed PMID: 19346738.
127. Erten S, Altunoglu A, Ceylan GG, Maras Y, Koca C, Yuksel A. Low plasma vitamin D levels in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2012 Dec;32(12):3845-9. PubMed PMID: 22193220.
128. Kisacik B, Kaya SU, Pehlivan Y, Tasliyurt T, Sayarlioglu M, Onat AM. Decreased vitamin D levels in patients with familial mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2013 May;33(5):1355-7. PubMed PMID: 22187059.
129. H Onur HA, V Arica, G Bercem, M Usta, Ö Kasapçopur. Decreased vitamin D levels in FMF patients. *Pediatric Rheumatology*. 2013; 11:A20.
130. Zung A, Barash G, Zadik Z, Barash J. Familial Mediterranean fever and growth: effect of disease severity and colchicine treatment. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2006 Feb;19(2): 155-60. PubMed PMID: 16562589.

131. Ozcakar ZB, Kadioglu G, Siklar Z, Kavaz A, Nur Aksanal F, Berberoglu M, et al. The effect of colchicine on physical growth in children with familial mediterranean fever. *European journal of pediatrics*. 2010 Jul;169(7): 825-8. PubMed PMID: 20016916.
132. Savgan-Gurol E, Kasapcopur O, Hatemi S, Ercan O, Caliskan S, Sever L, et al. Growth and IGF-1 levels of children with familial Mediterranean fever on colchicine treatment. *Clinical and experimental rheumatology*. 2001 Sep-Oct;19(5 Suppl 24): S72-5. PubMed PMID: 11760406.
133. Duzova A, Ozaltin F, Ozon A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, et al. Bone mineral density in children with familial Mediterranean fever. *Clinical rheumatology*. 2004 Jun;23(3): 230-4. PubMed PMID: 15168151.
134. Ailevi Akdeniz Aateşi Olan Çocuklarda Kemik Metabolizmasının Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg / Turkish J Pediatr Dis* 2012; 6(3): 139-45.
135. Oncu K, Yazgan Y, Tanoglu A, Kaplan M, Ermis F, Ipcioglu OM, et al. Can serum fetuin-A be regarded as an inflammatory marker among patients with familial Mediterranean fever? *Digestive diseases and sciences*. 2013 Nov;58(11): 3212-7. PubMed PMID: 23925820.
136. Ehrenfeld M, Levy M, Sharon P, Rachmilewitz D, Eliakim M. Gastrointestinal effects of long-term colchicine therapy in patients with recurrent polyserositis (familial mediterranean fever). *Digestive diseases and sciences*. 1982 Aug;27(8): 723-7. PubMed PMID: 6284460.
137. Ori Y, Halpern M, Sadov R, Feinmesser R, Ramadan R, Korzets A. Familial Mediterranean fever, an amyloid thyroid goiter and an enlarged parathyroid gland. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2012 Apr;14(4): 232-3. PubMed PMID: 22675840.
138. Benson MD, Skinner M, Cohen AS. Amyloid deposition in a renal transplant in familial Mediterranean fever. *Annals of internal medicine*. 1977 Jul;87(1):31-4. PubMed PMID: 327890.
139. Keven K, Oztas E, Aksoy H, Duman N, Erbay B, Erturk S. Polyglandular endocrine failure in a patient with amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001 Dec;38(6): E39. PubMed PMID: 11728999.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler:

Ad: Ahmet İbrahim
Soyad: KURTOĞLU
Doğum yeri/tarihi:Kilis 20.11.1980
E posta adresi:drkurtoglu@hotmail.com

Eğitim Bilgileri:

İlk ve orta öğretim:Gaziantep Hoşgör İlkokulu Gaziortaokulu
Lise:Gaziantep 19 Mayıs Lisesi
Lisans:Karadeniz Teknik Üniversitesi

Çalışılan kurumlar:

Bulanık Sağlık Ocağı (Muş) 2008-2009 yılları arasında
Akçakent Sağlık Ocağı (Gaziantep) 2009-2010 yılları arasında
MKÜ Tayfur Sökmen Tıp Fak. Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları ABD. 2010 yılında göreve başladım halen
çalışmaktayım