

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ BULUNAN ÇOCUKLARDA İDRARLA KALSİYUM ATILIMI

URINARY CALCIUM EXCRETION IN CHILDREN WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Osman EVLİYAOĞLU¹, Yaşar BOZKURT², Selvi KELEKÇİ³, Murat TUTANÇ⁴, Servet YEL⁴

¹Klinik Biyokimya Uzmanı,
Çocuk Hastanesi,
DİYARBAKIR

²Üroloji Uzmanı, Özel
Güneydoğu Tıp Merkezi-
DİYARBAKIR

³Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Uzmanı, Siirt Devlet Hastanesi-
SİİRT

⁴Dicle Üniversitesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları AD-
DİYARBAKIR

Yazışma Adresi
Dr. Osman EVLİYAOĞLU
Çocuk Hastanesi Biyokimya Lab.
DİYARBAKIR
Email:
oevliya@hotmail.com

ÖZET

Giriş ve amaç: Genetik geçişli multisistemik bir hastalık olan Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean fever, FMF) Türkiye’de seyrek değildir. FMF hastalarında hiperkalsiüri sıklığını belirlemek için bu grup hastalarda böbrek taşı riskini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Klinik bulgular ve moleküler genetik çalışmalarla FMF tanısı konup muayeneleri belirlenen 23 atak dönemi FMF’li, 58 remisyonda FMF’li hasta ve 25 adet yaş, cins ve antropometrik ölçümler bakımından benzer sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Öykü, klinik muayene ve akut faz reaktanları (kan sedimantasyon hızı, C-reaktif protein ve fibrinojen düzeyleri) ile atak dönemleri tespit edildi. Olgulara diyet kısıtlanması yapılmadan 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Atak dönemi FMF’li çocuklarda akut faz reaktanları (AFR) düzeyleri, hem ataksız dönem ($P<0.001$) hem de kontrol grubundan ($P<0.001$) anlamlı yüksek bulunurken; ataksız dönem ile sağlıklı kontroller arasında AFR düzeyleri bakımından anlamlı fark saptanmadı ($P>0.05$). Atak dönemlerinde FMF’li hastaların idrar kalsiyum düzeyleri (4.63 ± 1.75 mg/kg/gün), hem ataksız dönemden (3.88 ± 0.97 mg/kg/gün) hem de kontrollerden (3.30 ± 0.82 mg/kg/gün) daha yüksek bulundu. Ancak, sadece atak dönemi FMF’liler ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaştı ($P=0.013$). Hiperkalsiüri sıklığı atak sırasında %30, ataklar arasında %26 ve kontrol grubunda %4.5 olarak bulundu.

Sonuçlar: Pediatrik FMF hastalarında idrarla kalsiyum atılım fazlalığı dikkate alınıp, kalsiyum fazlalığının metabolik olduğu düşünülerek böbrek taşı riskine karşı dikkatli olunması uygun olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, FMF, üriner sistem taş hastalığı, hiperkalsiüri.

ABSTRACT

Background and aim: Familial Mediterranean Fever (FMF) is a hereditary multi-systemic disease that is frequent in Turkey. Our aim is to determine the frequency of hypercalciuria and the risk of urinary stone disease in children with FMF.

Materials and methods: In our study twenty-three children with acute phase FMF disease and 58 children with remission phase FMF disease were included. They are diagnosed by anamnesis, clinical and molecular genetic studies. 25 age- and gender-matched healthy control children were included. Acute phase reaction was defined by increased acute phase reactants (AFR) including erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and fibrinogen levels.

Results: Children with acute phase FMF had higher AFR levels when compared with both remission phase and the control subjects ($P < 0.001$ for each). However, no difference was found in AFR levels between remission phase FMF and the control subjects ($P > 0.05$). Urinary daily calcium excretion was higher during acute attack (4.63 ± 1.75 mg/kg/day) than those of both remission phase (3.88 ± 0.97 mg/kg/day) and the control group (3.30 ± 0.82 mg/kg/day). However the difference reached to a significant level between acute attack phase and the control subjects ($P = 0.013$). The frequency of hypercalciuria was 30% in acute phase, 26% in remission phase and 4.5% in control subjects.

Conclusions: High urinary calcium excretion of FMF children should be taken into account considering elevated urinary calcium as a metabolic risk factor for urinary stone formation.

Key Words: Children, FMF, urinary stone disease, hypercalciuria

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), Akdeniz kökenli bazı etnik gruplarda (Türkler, Ermeniler, Araplar ve Yahudiler) görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Klinik tablo; tekrarlayan ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve erizipel benzeri deri lezyonu ile karakterizedir (1). Ülkemizde pediatrik yaş grubunda yapılan bir epidemiyolojik çalışmada muhtemel Ailesel Akdeniz Ateşi prevalansının 9,3/10000 olduğu bildirilmiştir (2). Türk FMF Çalışma grubunun sonuçlarına göre hastalığın görülme sıklığı 1/1000, taşıyıcılık oranı ise 1/5 gibi yüksek değerlerdedir (3).

Hastalığın tanısı klinik olarak konulur. Spesifik tanı yöntemi yoktur. Hastalığa neden olan gen (MEFV geni) 16. kromozomun kısa kolunda (16p13.3) bulunmuştur (5). MEFV geninde mutasyon saptanması klinik bulguları FMF ile uyumlu olan hastada tanıyı destekler. Tanıyı destekleyen bir diğer bulgu ise atak donemlerinde akut inflamatuvar olaylarda arttığı bilinen akut faz reaktanlarının yükselmesidir. Ateşli ataklar sırasında

artmış eritrosit sedimantasyon oranı, beyaz küre sayısı, fibrinojen, Amiloid A, fosfolipaz A2 ve C-reaktif protein artışıyla karakterize bir inflamasyon sözkonusudur (4). Ayrıca serum amiloid-A proteini (SAA), seruloplazmin, haptoglobulin ve çeşitli sitokinlerin de atak döneminde yükseldikleri bildirilmiştir (18). FMF'te rol oynayan sitokinler, inflamasyon başlangıcında akut faz proteinlerinin oluşumunun esas mediatörlerdir. TNF-alfa, IL-6, ve IL-8 inflamasyonla ilişkili sitokinler arasında yer almaktadır (19). TNF-alfa akut inflamasyonda T-helper hücrelerinin aktivasyonunu artırır. IL-6, TNF-alfa ile sinerjistik etkileri olan bir sitokindir, karaciğerden akut faz reaktanlarının sentezini indükler. IL-8 ise, akut inflamasyon bölgesine lökositleri çekebilme yeteneğine sahip bir kemokindir (20). FMF ataklarında ayrıca interlökin -6 ve tümör nekroz faktörün çözünebilir reseptörleri gibi inflamasyon mediatörlerinin de arttığı belirlenmiştir (17).

Hiperkalsiüri ise genelde iki tipte görülür, birinci

grup artmış hiperkalsemiyle birliktelik gösteren hastalıklardır ki bunlar başlıca hiperparatiroidizm, hipervitaminozis D, sarkoidozis, multipl myelom, kortikosteroid, malignite, uzamış immobilizasyon ve paget hastalığıdır. İkinci grupta ise hiperkalsemi olmadan görülen gruptur bunlar arasında ise en sık artmış kalsiyum alımı, idiyomatik, renal tübüler asidozudur. Hiperkalsiürinin pediatrik grupta böbrek taşı etiyolojisindeki en önemli metabolik neden olduğu gösterilmiştir (8, 9). Üriner sistem taş hastalığında (ÜSTH) taşların yaklaşık % 70-80'i kalsiyum içerir ve bunların % 80-90'ı primer, % 10-20'si ise sekonderdir (6). İdiyomatik üriner sistem kalsiyum taş hastalığı bulunan olgularda yapılan metabolik değerlendirme sonucu hiperkalsiüri insidansı % 60 olarak tespit edilmiştir (7).

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) gibi kronik hastalıklara eşlik eden bulguların bilinmesi ve tedavisinin planlanması önemlidir. Daha önce tanımlanmamış hiperkalsiüri bulgusu FMF hastalarında böbrek taşı oluşumuna katkıda bulunabilir. Bu nedenle çalışmamızda, yaptığımız literatür taramasıyla FMF'li çocuklarda daha önceden araştırılmamış olduğunu gördüğümüz, idrar kalsiyum atılımını değerlendirmeye çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER HASTALAR

Hasta grubunu, Şubat-2007 ve Ağustos 2008 tarihleri arasında hastanemizde FMF ön tanısıyla izlenip izlem sırasında öykü, klinik bulgular ve moleküler genetik analizle FMF tanısı konan hastalar oluşturuyordu. Çalışmaya toplam 81 FMF'li çocuk hasta (23'ü akut atakla birlikte, 58'i atak dönemi dışı remisyonda olan) ve 25 adet cinsiyet ve yaş olarak benzer sağlıklı kontrol grubu çocuk alındı. Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) hastaları ataksız dönem (Grup 1, 23 hasta) ve atak dönemi (Grup 2, 58 hasta) olmak üzere iki gruba ayrıldı. İstatistiksel değerlendirmenin sağlıklı olması amacı ile her bir FMF hastası, sadece bir hasta grubuna dâhil edildi. Hastalar yapılacak çalışma hakkında önceden bilgilendirildi ve onayları alınarak çalışmaya dâhil edildiler. Tel Hashomer tanı kriterlerine göre (10), en az 3 haftadır atak geçirmeyen hastalar atak dışı dönem olarak kabul edildi. Hastalarda hiperkalsiüri değerlendirilirken serum kalsiyum, fosfor ve parathormon düzeyleri normal sınırlarda olmayan (7 hasta) olgular ile, tam idrar tahlili ve kültürü yapılarak enfeksiyon ve hematüri saptanan (12 hasta) olgular çalışmaya dahil edilmedi. Olgularda serum kalsiyum metabolizmasını etkileyen hiperparatiroidizm, medüller sünger böbrek, hiperkalsemi, sarkoidoz ya da malignite benzeri hastalıklarla

olanlar çalışmaya alınmadı. Hasta ve kontrol grubu çocukların hiç birinde kalsiyum metabolizmasını etkileyebilecek kortikosteroid, tiroksin, antikonvulsan, östrojen, bifosfonat, vitamin D, askorbik asit gibi ilaçların kullanımı ve fiziksel aktivite kısıtlaması bulunmamaktaydı. Hasta grupları ve kontrol grubu çocuklardan yapılacak tetkikler için idrar, EDTA'lı tam kan ve sıtrathlı tam kan örnekleri sabah aç karnına alındı. 24 saatlik idrar toplama işlemi herhangi bir besinsel kısıtlama yapılmaksızın gerçekleştirildi. Atak sırasındaki hastalar için atak başlangıcından sonraki ilk gün idrarlar toplanmaya başlandı, bu toplama işlemi sırasında atakları sona eren hastalar çalışmada değerlendirilmeye katılmadı (n=7). 24 saatlik idrar örneklerinde kalsiyum miktarının 4 mg/kg/gün üzerinde olması hiperkalsiüri olarak kabul edildi (9). Çalışma ile ilgili olarak çocuğun velisine bilgi verilerek onayları alındı.

MEFV gen mutasyon analizi

Genomik DNA ekstraksiyonu Invisorb Spin Blood Mini Kit ile yapıldı. Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) mutasyon taraması için Reverse hybridization yöntemi kullanıldı. (FMF StripAssay, Viennalab Labordiagnostika GmbH) (11). Sedimentasyon Westergren metodu ile C-reaktif protein (CRP) turbidimetrik metod ile (Behring, Germany), fibrinojen ise pıhtılaşma zamanı metodu ile (Amax, Ireland) değerlendirildi. Rutin biyokimya spektrofotometrik (Abbott, Aeroset, USA) yöntemle çalışıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmede değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Çalışma verileri değerlendirirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, Standart sapma) normal dağılım gösteren parametrelerin değerlendirilmesinde Student t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uymadığı için 3 grubun (atak, atak-dışı ve kontrol grupları) idrar kalsiyum düzeyleri Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Parametreler arası ilişkileri değerlendirilmede ise Pearson veya Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler SPSS 12.0 paket programı (SPSS Inc. Ill, USA) kullanılarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

Çalışma grupları (atak sırasında ve remisyonda FMF'li hastalar) ile kontrol grubu arasında yaş ortalaması, cinsiyet ağırlık ve boy bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($P > 0.05$). (Tablo 1). Hasta grupları ve sağlıklı kontrollerde serum kalsiyum, fosfor ve

Tablo 1: Temel hasta özellikleri (Ort±SD)

	Atak FMF (n=23)	Remisyon FMF (n=58)	Kontroller (n=25)	P
Yaş (Yıl)	11.4±3.9	12.3±5.7	12.1±4.1	AD
Cinsiyet (E/K)	14/9	33/25	14/11	AD
Ağırlık (kg)	37.2 ± 15.8	39.5 ± 14.9	41.1 ± 11.9	AD
Boy (cm)	142.5 ± 22.2	151.2 ± 20.7	145.2 ± 22.6	AD

AD: Anlamli değil

Atak döneminde ve ataksız dönemdeki hastalar arasında inflamasyon belirteçlerinden CRP, sedimantasyon hızı ve kan fibrinojen düzeyi bakımından anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi (Her bir değişken için $P < 0.001$) (Tablo 2). 24 saatlik idrar analizlerinin değerlendirilmesinde; atak dönemi FMF'li çocuklarda akut faz reaktanları (AFR) düzeyleri, hem ataksız dönem ($P < 0.001$) hem de kontrol grubundan ($P < 0.001$) anlamlı yüksek bulunurken; ataksız dönem ile sağlıklı kontroller arasında AFR düzeyleri bakımından fark saptanmadı ($P > 0.05$) (Tablo 2).

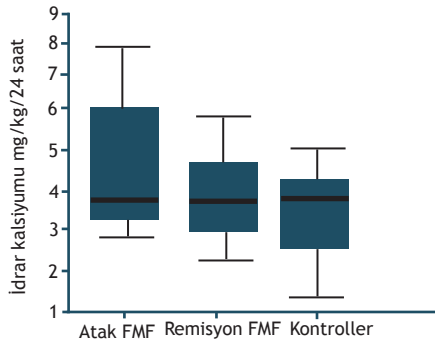
Atak dönemlerinde FMF'li hastaların idrar kalsiyum düzeyleri (4.63 ± 1.75 mg/kg/gün), hem ataksız dönemden (3.88 ± 0.97 mg/kg/gün) hem de kontrollerden (3.30 ± 0.82 mg/kg/gün) anlamlı yüksek bulundu. Ancak, sadece atak dönemi FMF'liler ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaştı ($P = 0.013$) (Tablo 2) (Grafik 1). Hiperkalsiüri tanısı olarak 4 mg/kg/24 saatlik miktarı kabul edildiğinde; atak dönemi FMF'li hastalarda hiperkalsiüri oranı (7/23) % 30.0, atak dışı dönem FMF'li çocuklarda %26.0 (15/58) ve kontrol grubunda %4.5 (1/23) olarak bulundu. FMF'li çocuklarda bu şekilde elde edilen hiperkalsiüri sıklığı kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu ($P = 0.041$).

Gruplar içinde çalışılan parametreler arasında yapılan korelasyon analizinde; akut faz reaktanlarının birleriyle anlamlı pozitif korelasyon gösterdikleri (sedimantasyon hızı, CRP ve fibrinojen, her bir veri çifti için $P < 0.05$) ancak idrar kalsiyumu ile akut faz reaktanlarından herhangi biri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($P > 0.05$).

Tablo 2: Grupların inflamasyon belirteçleri ve ortalama idrar kalsiyum atılımları (Ort±SD)

	Atak FMF (n=23)	Remisyon FMF (n=58)	Kontroller (n=25)	P ₁	P ₂
CRP (mg/dL)	12.44 ± 9.95	0.36 ± 0.21	0.33 ± 0.19	<0.001	<0.001
Sedimantasyon hızı (mm/saat)	56 ± 26	29 ± 19	21 ± 18	<0.001	<0.001
Fibrinojen (mg/dl)	511 ± 157	256 ± 87	261 ± 72	<0.001	<0.001
İdrar kalsiyumu (mg/ kg/24 saat)	4.63±1.75	3.88±0.97	3.30±0.82	0.013	0.073

P₁: Atak dönemi FMF-Kontrol grubu farkı; P₂: Atak dönemi-remisyon dönemi farkı



Grafik 1: Ailevi Akdeniz ateşi bulunan çocuklarda atak sırasında ve remisyonunda 24 saatlik idrarla atılan kalsiyum miktarlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

TARTIŞMA VE SONUÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) paroksistik karın ağrısı, göğüs ağrısı, ateş ve artrit ile belirti veren bir hastalıktır. FMF semptomları ile benzer semptomlar gösteren hastalıkların ayırıcı tanısının güçlüğü göz önüne alındığında, moleküler tanı metotlarının destekleyici değeri artan bir şekilde anlaşılmaktadır. Bununla beraber hastalık ayırıcı tanısında karın ağrısı etiolojisinde yer alan hiperkalsiüri de akılda tutulmalıdır. Çalışmamızda öykü, klinik bulgular, tipik atak tarifi ve moleküler yöntemle tanısı konmuş FMF'li çocukların 24 saatlik idrarla kalsiyum atılımı değerlendirildi. Fibrinojen, sedimentasyon ve CRP değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanan grup atak dönemi olarak kabul edildi. Atak dönemlerinde aktif bir inflamasyonun söz konusu olduğu FMF hastalarında akut batın tablosunun ayırıcı tanıda bile idrar LTB4 gibi lökotrienleri gibi inflamasyon belirteçleri kullanılmaktadır (12). Bu inflamasyon farklı bir derecede de olsa akut dönemin dışında da devam eder (13). Dolayısıyla kronik inflamasyon bazı metabolik olaylara eşlik edebilir ve ÜSTH açısından önemli olan hiperkalsiüriye neden olabilir.

Kalsiyumun inflamasyonla ilişkisi hala tam aydınlatılamamış olup, bazı çalışmalarda koroner kalsiyum inflamatuvar hastalık olduğu kesinleşen (20) aterosklerozisin belirteci olarak kullanılmışlar (21)İnflamasyon sonucu artan kalsiyumun diyaliz hastalarında kalsiyum depozitleri oluşturduğu da gösterilmiştir (22). Kalsiyuma bağlanarak aktive olan S100 proteinlerinin proinflamatuvar olarak rol almasının ispatlanması da, inflamasyon fizyopatolojisinde kalsiyumun rolünün önemli

olduğunu göstermektedir (23). Ayrıca kalsiyum kanal blokerlerinin Th2 bağımlı inflamasyonu azalttığıının ispatlanması da artık inflamasyon sürecinde kalsiyum iyonlarının rolünü dikkate değer kılmıştır (24).

Çalışmamızda atak dönemlerinde hiperkalsiürinin (%30.0) sağlıklı kontrol grubu hastalarından (%4.5) daha sık olduğu bununla birlikte ataksız dönemde de buna yakın oranda (%26) hiperkalsiüri görüldüğü saptandı. Ancak bu belirgin yüzde farklılıklarının istatistiksel olarak anlamlı düzeye erişmemesinin nedeninin atak grubu ve kontrol grubu hasta sayılarımızın azlığı (>30 hasta) olmasıyla açıklayabiliriz. Bu durum çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. İdrardaki kalsiyum atılımının artmasının inflamasyonla korele olup olmadığı, daha geniş hasta grubunda incelenmelidir.

Çalışmamızdaki önemli noktalar 24 saatlik idrarda kalsiyum değerlerini bularak FMF'li hastalarda prevalansı belirlemek ve karın ağrısıyla başvuran pediatrik vakalarda üriner sistem taşlarını da göz önünde bulundurmanın gerekliliğini vurgulamaktır.

İdiopatik hiperkalsiüri prevalansı ülkemizde % 2.9 (14) olmakla beraber, çalışmamızda FMF hastalarda hiperkalsiüri sıklığı yaklaşık % 30 civarında bulundu. Bu yüksek oran FMF'li hastaların, hiperkalsiüri ve komplikasyonları açısından da izlenmeleri gerektiğini göstermektedir. Çalışmamızın sonuçları daha büyük hasta gruplarını içeren çalışmalarla desteklendiği takdirde, FMF'li çocuklar da ÜSTH açısından riskli grup olarak kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351: 659-664.
2. Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, Tezcan S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2445-2449.
3. 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 nationwide multicenter study. *Medicine* 2005; 84: 1-11.
4. Knecht A, de Beer FC, Pras M. Serum Amyloid A protein in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1985; 102: 71-72.
5. 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; 90: 797-807.
6. Caudarella R, Vescini F, Buffa A, La Manna G, Stefoni S. Osteoporosis and Urolithiasis. *Urol Int* 2004; 72: 17-19.
7. Locker FG. Hormonal regulation of calcium homeostasis. *Nurs Clin North Am* 1996; 31: 797-803.
8. Noe H. Hypercalciuria and pediatric stone recurrences with and without structural abnormalities. *J Urology* 2000; 164: 1094-1096.
9. Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children, how valid is the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 577-582.
10. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 853-859.
11. Tchernitchko D, Legendre M, Delahaye A, Cazeneuve C, Niel F, Goossens M, Amselem S, Girodon E. Clinical evaluation of a reverse hybridization assay for the molecular detection of twelve MEFV gene mutations. *Clin Chem* 2003; 49: 1942-1945.
12. Orun E, Yalcinkaya F, Ozkaya N, Akar N, Gokce H. FMF hastalarında akut faz yanıtı ile TNF- α IL-8 ve IL-6 değerlendirilmesi. *Ankara Üni Tıp Fak Mecm* 2002; 55: 123-128.
13. Bentancur AG, Naveh N, Lancrì J, Selah BA, Shtrassburg S, Livneh A. Urine leukotriene B₄ in familial Mediterranean fever and other forms of right lower abdominal pain. *Acad Emerg Med* 2005; 12: 671-674.
14. Erbagci A, Erbagci AB, Yilmaz M, Yagci F, Tarakcioglu M, Yurtseven C, Koynuoglu O, Sarica K. Pediatric urolithiasis—evaluation of risk factors in 95 children. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 129-133.
15. Bercem G, Cevit O, Toksoy HB, İçgasioglu D, Gültekin A, Tanzer F. Asymptomatic hypercalciuria: Prevalence and metabolic characteristics. *Indian J Pediatr* 2001; 68: 315-318.
16. Gang N, Drenth JP, Langevitz P, Zemer D, Brezniak N, Pras M, vander Meer JW, Livneh A. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999; 26: 890-897.
17. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, Kastner DL. Familial Mediterranean fever at the Millennium. Clinical spectrum, ancient mutations and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine* 1998; 77: 268-297.
18. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New Eng J Med* 1999; 340: 448-454.
19. Lin E, Calvono SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127: 117-126.
20. Ross R. Atherosclerosis, an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 115-126.
21. Cham BE. Plaque cholesterol and calcium: the value of EBCT in the detection of coronary atherosclerosis. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 467-468.

22. Brancaccio D, Tetta C, Gallieni M, Panichi V. Inflammation, CRP, calcium overload and a high calcium-phosphate product: a 'liaison dangereuse'. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ;17: 201-203
23. Foell D, Frosch M, Sorg C, Roth J. Phagocyte-specific calcium-binding S100 proteins as clinical laboratory markers of inflammation. *Clin Chim Acta*. 2004;344:37-51 .
24. Gomes B, Cabral MD, Gallard A, Savignac M, Paulet P, Druet P, Mariamé B, Moreau M, Leclerc C, Guéry JC, Pelletier L. Calcium channel blocker prevents Th2 cell-mediated airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1117-1124.