

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ OLAN ÇOCUKLARDA KEMİK METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVOLUTION BONE METABOLISM IN CHILDREN WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Celalettin KOŞAN¹, Oğuzhan SEPETÇİGİL¹, Atilla ÇAYIR², Avni KAYA², Behzat ÖZKAN²

¹ Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, ERZURUM

² Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, ERZURUM

ÖZET

Giriş-Amaç: Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve poliserozit atakları ile kendini gösteren otozomal resesif geçişli, periyodik enflamatuvar bir hastalıktır. Ataklar dışındaki dönemde AAA'lı hastalar klinik olarak tamamen normale dönseler bile, ataksız dönemlerde de subklinik enflamasyonun devam ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmada, AAA'lı çocuklarda AAA hastalığının kemik metabolizmasına olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya AAA tanısı ile takip edilen ve düzenli kolşisin tedavisi alan ataksız dönemdeki 35 puberte öncesi hasta ile yaş ve cinsiyeti benzer 30 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Çalışma grubundaki tüm olguların fizik muayenesi yapılarak, hastalıkları ile bilgileri kaydedildi. Hastaların biyokimyasal tetkikleri, kemik döngüsü parametreleri, kemik yaşı ve lomber 1-4 kemik mineral dansitesileri (KMD) değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma ve kontrol grubu arasında boy, kilo, kemik yaşı ve KMD açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Olguların değerlendirilmesinde 25-OH D vitamini düzeyi ile kemik mineral içeriği arasında pozitif korelasyon tesbit edildi. AAA'lı olguların 5'inde (%14) kemik yaşının kronolojik yaşa göre geride olduğu ve ayrıca 2'sinde (%5) KMD Z skorunun -2'nin altında olduğu görüldü.

Sonuçlar: Düzenli kolşisin tedavisi altındaki AAA'lı çocuklarda KMD ve kemik döngüsü parametrelerinin benzer olduğu saptandı. Bazı hastalarda görülen kemik yaşı geriliği ve KMD düşüklüğü, subklinik enflamasyona ikincil etkilenme olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi, kolşisin, kemik metabolizması

Yazışma Adresi:

Dr. Avni KAYA
Atatürk Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim
Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,
ERZURUM

e-posta: avnikaya@gmail.com

ABSTRACT

Introduction-Aim: Familial Mediterranean Fever (FMF) is a periodic inflammatory disease characterized by recurrent febrile attacks and polyserositis; inherited in an autosomal recessive manner. Recent studies confirmed that chronic subclinic inflammation is frequently present between febrile episodes in patients with FMF, although FMF patients are usually clinically asymptomatic. The aim of the present study was to investigate the effects of FMF on bone metabolism in children with FMF.

Material-Methods: Thirty five prepubertal FMF patients in attack free period who were receiving regular colchicine therapy and 30 healthy children with similar age and gender were included in this study as study and control groups. All patients' physical examination was performed and all data about symptoms at admission and positive findings in their physical examination were recorded. Additionally, biochemical parameters, bone turnover markers, bone age, and bone mineral density (BMD) obtained at lumbar 1-4 levels were evaluated for each patient.

Findings: There was no statistically significant difference between height, weight, bone age, and BMD values of study and control groups ($p>0.05$). There was a positive correlation between vitamin D level and mean BMD values obtained at L1-L4 levels ($p: 0.024$, $r: 0.38$). A regression in bone age according to the chronologic age was detected in 5 (14%) and BMD Z scores lower than -2 SDS was detected in 2 (5%) FMF patients.

Conclusions: BMD and bone turnover markers of children with FMF receiving regular colchicine therapy didn't differ from those of healthy children. Bone age regression and low BMD Z scores in some FMF patients may be the secondary effects of subclinical inflammation.

Keywords: Familial Mediterranean fever, colchicine, bone mineralization

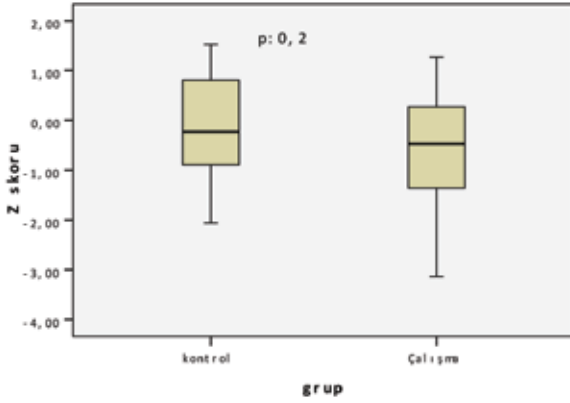
GİRİŞ VE AMAÇ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve poliserozit atakları ile giden kronik periyodik enflamatuvar bir hastalıktır. AAA'yı diğer kronik enflamatuvar hastalıklardan ayıran en önemli özellik ise enflamatuvar ataklar dışındaki dönemde hastanın kliniğın tamamen normale dönmesidir (1,2). Ancak son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, ataksız dönemlerde de sitokinlerin ve enflamatuvar belirteçlerin düzeylerinin artması, subklinik enflamasyonun devam ettiğini düşündürmektedir (3-6). AAA'da iştah kaybı, fiziksel aktivitenin atak esnasında azalması ve devamlı subklinik enflamasyonun varlığı kemik maturasyonunu etkileyebilir. Çocukluk çağında görülen kronik enflamatuvar hastalıkların kemik metabolizmasında sorunlara neden olabileceği gösterilmiştir (7).

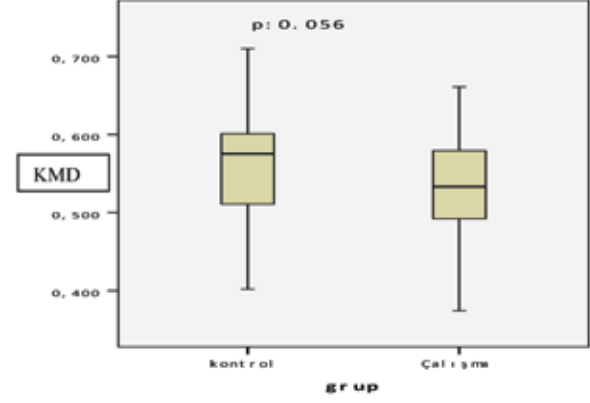
Bu çalışmada, AAA'lı vakaların klinik özellikleri, kemik mineral dansitesinin ve kemik metabolizma belirteçlerinin ölçümü ve bunları etkileyebilecek faktörleri (hastalık başlangıç yaşı, hastalık ağırlık skoru, birikimsel kolşisin dozu) ve subklinik enflamasyonun kemik metabolizmasına olan etkilerinin araştırılması amaçlandı

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya prospektif olarak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında AAA tanısı ile izlenen hastalar alındı. Çalışmaya prepubertal 21'i erkek ve 14'ü kız olmak üzere toplam 35 hasta alındı. Hastaların hiçbirisi atak sırasında tetkik edilmedi. Hastaların tümü kolşisin tedavisi altındaydı. Kemik mineralizasyonunu etkileyen herhangi bir



Şekil-1. Çalışma ve kontrol grubunda KMD Z skoru



Şekil 2. Çalışma ve kontrol grubunda KMD skoru

Tablo 1. Olguların yaşlarına ve cinsiyetlerine ait tanımlayıcı istatistikler

Gruplar	n	Kız/erkek oranı	Genel yaş ortalaması	Kız yaş ortalaması	Erkek yaş ortalaması
Çalışma grubu	35	14/21	8.19±1.97	7.62±1.34	8.55±2.25
Kontrol grubu	30	15/15	8.34±1.88	8.24±1.98	8.44±1.82

ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalarda hastalığın başlangıç yaşı, tanı yaşı, eşlik eden bulgular, kolşisin kullanım süresi, ek hastalık varlığı ile ilgili bilgiler kaydedildi. Birikimsel kolşisin dozu, tedavi süresi ile hastanın aldığı kolşisin dozu çarpılarak hesaplandı. Kontrol grubu herhangi bir endokrinolojik ve kronik hastalığı olmayan, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı prepubertal 15 erkek ve 15 kız olmak üzere toplam 30 sağlıklı çocuk alındı.

Tüm olguların venöz kan örneği bir gecelik açlık sonrası, jelli ve vakumlu biyokimya tüplerine (Becton-Dickenson) alındı. İdrar örnekleri sabah ilk idrardan spot olarak alındı. KMD ölçümü DEXA yöntemi ile çalışılan Hologic QDR 4500 Elite cihazı kullanıldı. Trabeküler kemikler ön-arka spinal kemik mineral dansitesi L1-L4 düzeyinden DEXA yöntemiyle ölçüldü. Olguların kemik yaşını belirlemek amacıyla sol el bilek grafileri çekilerek Greulich-Pyle Radyolojik Atlası kullanılarak hesaplandı.

Araştırmada elde edilen verilerin analizi SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences) istatistiksel paket programı kullanılarak yapıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Araştırma için Atatürk Üniversitesi Etik komitesinden etik onayı alındı (Karar tarihi 11.05.2007, oturum no: 5, karar numarası: 35).

BULGULAR

Çalışmaya 35 hasta çocuk ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı çocuk olmak üzere 65 vaka alındı. Cinsiyetlerin gruplara dağılımı ve yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,42$). Çalışma ve kontrol grubunun demografik verilerine göre dağılımı Tablo 1' de gösterildi.

Ailevi Akdeniz ateşli hastaların hastalık başlangıç yaş ortalaması 2.76 ± 2.01 yıldır. Olguların ortalama

ma tanı yaşı 4.88 ± 2.56 yıl, tanı öncesi geçen süre ortalama 2.17 ± 2.19 yıl, kolşisin kullanma süresi ortalama 2.84 ± 1.55 yıldır. Hastaların tanı aldıkları tarihten itibaren aldıkları total kolşisin dozu (birikimsel kolşisin dozu/mg) 868.1 ± 473.7 mg'dır. Hastalık ağırlık skoru ortalama 6.74 ± 1.26 . AAA'lı ve sağlıklı vakalar cinsiyetlerine göre ve ayrı ayrı değerlendirildiğinde KMD'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Çalışma ve kontrol grubu KMD Z skoru ve KMD değerleri Şekil 1 ve 2'de gösterildi.

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm hastalar normal vücut ağırlığı ve boy persentilindeydi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Olguların vücut ağırlığı ve boy değerleri ile kemik mineral içeriği (KMİ) ve KMD arasında pozitif korelasyon bulundu ($p < 0,01$, sırasıyla $r: 0,82$ $r: 0,81$, $r: 0,52$, $r: 0,45$). Çalışma ve kontrol grubunun boyları, vücut ağırlıkları kemik yaşını, KMD (gr/cm^2), KMD (Z skoru), KMİ (gr) içeren veriler Tablo 2'te gösterildi.

Çalışma ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri Tablo 3'te gösterildi.

Tablo 2. Ailevi Akdeniz Ateşli hasta ve kontrol gruplarında kemik mineral dansitesinin karşılaştırılması

	Hasta (n: 35) Ortalama \pm SD	Kontrol (n: 30) Ortalama \pm SD	p
Yaş (yıl)	8.19 ± 1.97	8.34 ± 1.88	0.750
Kilo (kg)	24.92 ± 5.75	26.82 ± 7.02	0.236
Boy (cm)	125 ± 11	128 ± 12	0.318
Kemik yaşı (yıl)	7.38 ± 2.09	7.81 ± 1.97	0.396
KMD (Z skoru)	-0.56 ± 1.08	-0.22 ± 1.03	0.2
KMİ (gr)	17.12 ± 4.54	18.33 ± 3.95	0.250
KMD (gr/cm^2)	0.52 ± 0.06	0.56 ± 0.06	0.056

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal özellikleri

	Hasta Ortalama \pm SD	Kontrol Ortalama \pm SD	p
Ca (mg/dL)	10.00 ± 0.35	10.06 ± 0.45	0.559
Fosfor (mg/dL)	5.00 ± 0.57	4.92 ± 0.66	0.576
T-Alp (U/L)	245 ± 65	224 ± 70	0.110
K-Alp (U/L)	204 ± 61	182 ± 59	0.141
Alb (g/L)	4.45 ± 0.30	4.44 ± 0.49	0.767
PTH (pg/mL)	31.41 ± 10.42	38.47 ± 14.82	0.051
D vit (ng/mL)	19.24 ± 11.37	15.64 ± 6.57	0.453
DPD (nmolDPD/mmolKre)	25.49 ± 18.80	24.41 ± 9.09	0.347
Ca/kre oranı (mg/dL)	0.09 ± 0.08	0.08 ± 0.07	0.984

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

Kontrol grubunda 3 (%10) vakanın, çalışma grubunda 5 (%14) vakanın kemik yaşı geriydi; KMD Z skoru, çalışma grubunda 2 (%5) çocuğun -2'nin altındaydı. Her iki grubun kemik yaşı ve KMD'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Ailevi Akdeniz ateşli olgularda hastalık ağırlık skoru, total kolşisin dozu, ilaç kullanım süresi ve tanıda gecikme süresi ile KMD Z skoru arasındaki ilişki değerlendirildiğinde aralarında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

TARTIŞMA

Kronik hastalığı olan çocuklar ve adolesanlar azalmış kemik mineralizasyonu ve osteoporoz için pek çok risk faktörüne sahiptir. Enflamatuvar sitokinler; TNF- α , IL-1, IL-6, IL-11'in osteoklastik kemik rezorpsiyonu stimüle ve osteoblast fonksiyonlarını inhibe eder (8). Kronik hastalığı olan çocuklar osteoporoz ve kemik demineralizasyonu açısından daha fazla risk faktörüne sahiptir. Kemik gelişiminde genetik, hormonal ve çevresel faktörler rol oynar.

Ailevi Akdeniz ateşin çocuklarda kemik metabolizmasının durumunu inceleyen az sayıdaki çalışmada kemik mineral dansitesinin AAA'lı vakalarda, normalden geri olduğu bulunmuştur (9-11). Düzova ve ark.'nın çalışmasında 48 prepubertal AAA tanılı hastaların kemik döngüsü belirteçleri ve Lumbar 1-4 KMD ölçümleri değerlendirilmiştir (9). Bu çalışmada AAA'lı hastaların kontrol grubuna göre daha düşük KMD Z skoru, KMD, KMI'ye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu değişiklik subklinik inflamasyona bağlanmıştır. Yapılan diğer bir çalışmada da prepubertal AAA tanılı hastaların KMD ve KMD Z skoru değerlerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur (11). Bu çalışmada kemik metabolizma belirteçlerinde farklılık saptanmamış, tanıda gecikme süresi ile KMD ve

KMD Z skoru arasında negatif anlamlı ilişki saptanmıştır (11). Yıldırım ve ark. 28 FMF'li hasta 30 kontrol grubu arasında KMD skorlarına bakmışlardır (12). KMD skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır. Oysa Berkdemir Siverekli ve ark. 44 ataksız FMF'li hasta ve 36 kontrol grubunda KMD skorlarına bakmışlardır (13). Hasta ve kontrol grubu arasında KMD skorları ve kemik kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır. Ayrıca mutasyon tipi ile lumbar KMD arasında ilişki bulamadıklarını ifade etmişlerdir (13). Suyani ve ark. erişkin AAA tanılı hastalarda osteoporozu değerlendirdiği bir çalışmada, L1-L4 lumbar vertebra, femur ve femur boynunda kemik mineral dansitesi ölçülmüş, sadece femur T skorunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulmuşlardır (10).

Çalışmamızda AAA'lı hastaların tümü normal vücut ağırlığı ve boy persentilindeydi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki grup arasında vücut ağırlığı, boy, kemik yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Çalışma grubunun KMD Z skoru, KMI ve KMD değerlerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu bulundu. Fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Çalışmamızda da AAA'lı hastaların KMD'lerinin istatistiksel olarak sağlıklı kontrollerle benzer olması düzenli kolşisin tedavi ile subklinik enflamasyonun kontrolüne bağlandı ve hastalık aktivitesinin derecesi ile ilişkili olarak KMD'de etkilenme olduğu sonucuna varıldı.

Çocuklarda puberte öncesi dönemde boy ile KMD arasında yakın bir ilişki vardır ve bu puberte ile kaybolur. Pubertede ise cinsiyetler arasında farklılık oluşmaya başlar (14,15). Olgularımızda vücut ağırlığı ve boy değerleri ile KMI ve KMD değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu. Cinsiyet ile KMD arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Hastalarımızın puberte öncesi dönemde olması nedeni ile bu durum literatür ile uyumluuydu.

Kemik mineral içeriği ve kemik metabolizmasıyla ilgili araştırmalarda dansitometrik inceleme ile biyokimyasal tetkikler birlikte değerlendirilmektedir. Mora ve ark. K-ALP ve osteokalsin ile KMD arasında ters korelasyon tespit etmişlerdir (16-17). Diğer bir çalışmada ise değişiklik saptanmadığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda biyokimyasal kemik döngüsü belirteçleri arasında çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark yoktu. Kemik yıkım belirteci olan DPD/Kreatin oranı her iki grupta normalin hafif üstündeydi. Puberte öncesi DPD'nin erişkinlerden 4-6 kat daha yüksek olduğu daha sonra azaldığı bilinmektedir. Kemik yapımı ve yıkımı ile ilgili testlerin, referans aralıklarının çocuklarda oldukça geniş olması, biyolojik diurnal varyasyon göstermesi ve birçok faktörden etkilenmesi mevcut değişikliklerin saptanmasını güçleştirebilir. Çalışmamızda hastalık ağırlık skoru, hastalık süresi ile KMD arasında ilişki bulunamadı. Kemik yapım ve yıkım belirteçleri, PTH ve 25-OH D vitamini ile KMD arasında ilişki araştırıldı. Çalışma grubunda 25-OH D vitamini ile KMİ arasında pozitif korelasyon tesbit edildi.

Literatür incelendiğinde büyük çocuklar ve adolesanlarda yapılan bazı çalışmalar da 25-OH D vitamini ile KMD arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu göstermekle beraber, 25-OH D vitamini ile kemik mineral içeriği arasındaki ilişki kanıta dayalı çalışmalarla netlik kazanmamıştır (17). Cashman ve ark. Çalışmaların da kız adolesanlarda 25-OH D vitamini ile KMD arasındaki ilişki gösterilmiş, bu ilişki erkeklerde bulunamamıştır (18).

Organizma açısından en fizyolojik durum, serum 25-OH D vitamini düzeyinin PTH yükselmesine neden olmayacak bir değerde bulunması, alınan ve emilen Ca miktarının yeterli olmasıdır. Erten ve ark. 99 FMF'li hastada yaptıkları çalışmada vitamin D'nin kontrol grubuna göre düşük olduğunu bulmuşlar ve FMF'li hastalarda beslenme durumuna göre D vitamini takviyesi yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (19). Düzova ve ark. yaptığı çalışmada da olguların vitamin D düzeyi bizim çalışmamızla benzer şekilde alt sınırdıydı (9). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda 25-OH D düzeyi normalin alt sınırındaydı. Çalışma grubunun 10'unda (%28) 25-OH D vitamini düzeyi normal sınırların altındaydı ancak PTH yükselmesi bu vakalarda görülmüdü.

Çalışmamızda AAA'lı 35 vakadan 5'inin (%14) kemik yaşı kronolojik yaşlarına göre geri (-2 SDS'nin altında) bulundu. Kontrol grubundaki 3 vakanın (%10) kemik yaşı geriydi. Çalışma ve kontrol grupları arasında kemik yaşı geriliği açısından anlamlı fark yoktu. Kemik

yaşı geri olan hastaların 25-OH D vitamini düzeyleri normal aralıktaydı. Savgan-Gürol ve ark. yaptığı çalışmada da hastaların 12'sinin (%23) kemik yaşının geri olduğu, yine kontrol grubundaki vakalarda da kemik yaşı geri çocukların olduğu belirtilmiştir (20). Farklı bir çalışmada tüm kemiklerde olduğu gibi el ve el bileği kemiklerinde enflamasyona bağlı olarak kemikleşmesi beklenen merkezde duraklama olabileceği, subklinik enflamasyonun epifizdeki kemikleşme sürecini olumsuz yönde etkileyebileceği belirtilmiştir (21).

Sonuç olarak; AAA'lı çocukların KMD değeri kontrol grubundan daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Hastaların %14'ünün kemik yaşı ve %5'inin KMD değerlerinin geri olması, enflamasyonun kemik üzerine olan etkisini takibinin gerekli olduğunu göstermektedir. Düzenli kolşisin tedavisi altındaki AAA'lı çocuklarda KMD ve kemik metabolizma parametrelerinin yaşlılarından farklı olmadığı saptandı. Bazı hastalarda görülen kemik yaşı geriliği ve KMD düzeyi subklinik enflamasyona ikincil etkilenme olduğunu düşündürmektedir. Hastalık aktivitesinin derecesi ile ilişkili olarak KMD'de az da olsa etkilenme olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- 1 Abraham G. Hereditary Periodic Fever Syndromes. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds): 18th edition. Nelson Textbook of Pediatrics, WB Saunders Co, Philadelphia; 2007; pp.1029-34.
- 2 Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum 1996;26(3):612-27.
- 3 Kırız S, Ertenli I, Arici M, Calgüneri M, Haznedaroglu I, Celik I, et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol 1998;16(6):721-4.
- 4 Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, Ozaltin F, et al. Role of A- SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol 2003;21(4):509-14.
- 5 Lachmann HJ, Sengul B, Yavuzşen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. Rheumatology(Oxford) 2006;45(45):746-50.

- 6 Tunca M, Kirkali G, Soytürk M, Akar S, Pepys MB, Hawkins PN. Acute phase response and evolution of familial Mediterranean fever. *Lancet* 1999;353(9162):1415.
- 7 Abrams SA, Q'Brien KO. Calcium and bone mineral metabolism in children with chronic illnesses. *Annu Rev Nutr* 2004;24:13-32.
- 8 Skerry TM. The effects of the inflammatory response on bone growth. *Eur J Clin Nutr* 1994;48 Suppl 1:190-7.
- 9 Duzova A, Ozaltın F, Ozon A, Besbas N, Topaloglu R, Ozen S, et al. Bone mineral density in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2004;23(3):230-4.
- 10 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. *Clin Rheumatol* 2008;27(9):1171-5.
- 11 Emine Gök. Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı ile izlenen prepubertal çocuklarda kemik mineral içeriğinin değerlendirilmesi. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi, Uzmanlık tezi. İstanbul, 2006.
- 12 Yildirim K, Karatay S, Cetinkaya R, Uzkeser H, Erdal A, Capoglu I, et al. Bone mineral density in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2010;30(3):305-8.
- 13 Berkdemir Siverekli N, Sahin O, Senel S, Hayta E, Kaptanoglu E, et al. Bone mineral density in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2011 Jul 8. [Epub ahead of print].
- 14 Bachrach LK. Osteoporosis and measurement of bone mass in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34(3):521-35.
- 15 Özkan B, Döneray H. Çocuklarda Osteoporoz. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006;2(10):32-9.
- 16 Mora S, Pitukcheewanont P, Kaufman FR, Nelson JC, Gilsanz V. Biochemical markers of bone turnover and the volume and the density of bone in children at different stages of sexual development. *J Bone Miner Res* 1999;14(10):1664-71.
- 17 Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):513-19.
- 18 Cashman KD, Hill TR, Cotter AA, Boreham CA, Dubitzky W, Murray L, et al. Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents. *Am J Clin Nutr* 2008;87(4):1039-44.
- 19 Erten S, Altunoğlu A, Ceylan GG, Maraş Y, Koca C, Yüksel A. Low plasma vitamin D levels in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2011 Dec 23 [Epub ahead of print].
- 20 Savgan-Gürol E, Kasapçopur 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. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(5 Suppl 24):72-5.
- 21 Greulich, Pyle-The radiologic atlas of skeletal maturation of hand and wrist. Stanford: Stanford university Press, 2nd edition, 1959.