

T.C  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI  
ANA BİLİM DALI

729792

**DENİZLİ VE ÇEVRESİNDE AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ ve  
BEHÇET HASTALIĞI PREVELANSI: 'SIFIR HASTA' MODELİNİN  
UYGULAMASI**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ  
Dr. Güzin Fidan Yaylalı**

TIP FAKÜLTESİ  
BODUMANTASYON BİLİM DALI

**DENİZLİ, 2003**

T.C  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI  
ANA BİLİM DALI

**DENİZLİ VE ÇEVRESİNDE AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ ve  
BEHÇET HASTALIĞI PREVELANSI: 'SIFIR HASTA' MODELİNİN  
UYGULAMASI**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ  
Dr. Güzin FİDAN YAYLALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd.Doç. Dr Veli ÇOBANKARA**

**DENİZLİ, 2003**

## TEŐEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürmekte olduğum görevimi tamamlamak üzereyim. Bizlere bu uzmanlık eğitimi imkanını sağlayan Pamukkale Üniversitesi Rektörü Sayın Hasan Kazdağlı'ya ve Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Hüseyin Bağcı'ya saygılarımı arz ederim.

Bu araştırmanın hazırlanması sırasında ve ihtisasım boyunca her aşamada desteklerini gördüğüm hocalarım Sayın Prof. Dr. Ali Keskin'e , Sayın Prof . Dr. Yurdaer Sermez'e , Sayın Prof. Dr. Nadir Yneti'ye, Sayın Doç. Dr. Murat olakoğlu'na , Sayın Yard. Doç. Dr. Mustafa Yılmaz'a, tez danışmanım Sayın Yard. Doç. Dr. Veli obankara'ya , Sayın Uzm. Dr. Tufan Türk'e teŐekkür ve saygılarımı sunarım . Ayrıca tezimin hazırlanma aşamasında desteklerini gördüğüm Sayın Dr. Erhan zfidan ve Sayın Dr. Merih SarhuŐ'a ve ihtisasım boyunca beraber çalıŐmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaŐlarıma teŐekkür ederim.

Tezimin değerlendirmesinde emeği geçecek jüri yesi hocalarıma saygılar sunarım.

İş bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN Prof.Dr.Ali KESKİN**



**ÜYE Prof.Dr.Mustafa KILIÇ**



**ÜYE Prof.Dr.Yurdaer SERMEZ**



**ÜYE Doç.Dr.Murat ÇOLAKOĞLU**



**ÜYE Yrd.Doç.Dr. Veli ÇOBANKARA**



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

10/10/2003

DEKAN

**Prof. Dr. Hüseyin BAGCI**  
Dekan

## İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ	1
2	GENEL BİLGİLER	3
2.1	AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ	3
2.1.1	EPİDEMİYOLOJİ	3
2.1.2	GENETİK	4
2.1.3.	KLİNİK BULGULAR VE BELİRTİLER	5
2.1.4.	AMİLOİDOZ	8
2.1.5.	PATOGENEZ	10
2.1.6.	LABORATUAR BULGULARI	11
2.1.7.	TANI	12
2.1.8.	AYIRICI TANI	12
2.1.9.	TEDAVİ	13
2.2.	BEHÇET HASTALIĞI	15
2.2.1.	EPİDEMİYOLOJİ	15
2.2.2.	ETİYOPATOGENEZ	17
2.2.3.	KLİNİK BULGULAR	19
2.2.3.1.	ORAL ÜLSERASYONLAR	19
2.2.3.2.	GENİTAL ÜLSERASYONLAR	19
2.2.3.3.	DERİ LEZYONLARI	19
2.2.3.4.	DERİ HİPERSENSİTİVİTESİ (PATERJİ TESTİ)	20
2.2.3.5.	GÖZ BULGULARI	21
2.2.3.6.	EKLEM TUTULUŞU	21
2.2.3.7.	DAMAR TUTULUMU	22
2.2.3.8.	NÖROLOJİK TUTULUM	23
2.2.3.9.	KALP TUTULUMU	23
2.2.3.10.	AKCİĞER TUTULUMU	23
2.2.3.11.	GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU	23
2.2.3.12.	DİĞER	24
2.2.4.	LABORATUAR BULGULARI	24
2.2.5.	TANI	25
2.2.6.	TEDAVİ	26
2.2.6.1.	MUKOKUTANÖZ LEZYONLAR	26
2.2.6.2.	EKLEM TUTULUMU	27
2.2.6.3.	GÖZ TUTULUMU	27
2.2.6.4.	BÜYÜK DAMAR HASTALIĞI	27
2.2.6.5.	SSS TUTULUMU	27
2.2.6.6.	GIS TUTULUMU:	28
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1.	ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YERİN ÖZELLİKLERİ VE TARİHİ	29
3.2.	ARAŞTIRMANIN TİPİ	30

3.3.	EVREN, ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ	30
3.4.	SIFIR HASTA MODELİ	31
3.5.	ÖRNEKLEM SEÇİM YÖNTEMİ	31
3.6.	VERİLER VE TOPLAMA BİÇİMİ	32
4.	BULGULAR	34
5.	TARTIŞMA	40
6.	SONUÇLAR	49
7.	ÖZET	50
8.	YABANCI DİL ÖZETİ	51
9.	KAYNAKLAR	52
10.	EK 1 FMF VE BEHÇET HASTALIĞI TARAMA FORMU	73



## **TABLolar ÇİZELGESİ**

<b>Tablo I:</b>	<b>AAA'nde tanı kriterleri</b>	<b>13</b>
<b>Tablo II:</b>	<b>Behçet Hastalığı tanı kriterleri</b>	<b>25</b>
<b>Tablo III:</b>	<b>Ankete katılan tüm öğrencilerin bölgelere göre dağılımı</b>	<b>35</b>
<b>Tablo IV:</b>	<b>Denizli ili merkez ve ilçelerindeki tüm öğrencilerin dağılımı</b>	<b>35</b>
<b>Tablo V:</b>	<b>Ankete katılan tüm öğrencilerin sınıflara göre dağılımları</b>	<b>36</b>
<b>Tablo VI:</b>	<b>Birinci soruya yanıtın gruplara göre dağılımı</b>	<b>38</b>
<b>Tablo VII:</b>	<b>Üçüncü soruya yanıtın gruplara göre dağılımı</b>	<b>38</b>



## 1. GİRİŞ :

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) etiolojisi tam olarak bilinmeyen, tekrarlayan ve kendini sınırlayan ateş, peritonit, sinovit ve plörit atakları ile karakterize bir hastalıktır. Kuzey Afrika ve Irak Yahudileri, Ermeni, Türk ve Arap halklarında sıklıkla gözlenir. Amiloidoz hastalığının en korkulan komplikasyonudur. Böbreklerde birikerek proteinüri ve son dönem böbrek yetmezliğine yol açar (1). AAA çok belirgin semptom paternine karşın ancak 1945 yılında farklı bir antite olarak tanımlanmıştır. Başlangıçta klinik bulguların tanımları ve özellikleri ile ilgili çalışmalar yapılırken, 1972'den sonra kolşisinin AAA tedavisindeki etkisi üzerinde durulmuştur. 1997 de ise hastalıktan sorumlu genin klonlanmasıyla yeni bir çağ başlamıştır (2).

Behçet hastalığı, farklı coğrafik dağılım gösteren oral, genital aftöz ülserler, üveit ve deri lezyonları ile karakterize, kronik inflamatuvar bir multisistem hastalığıdır. Semptomların çoğu kendi kendini sınırlar. Tekrarlayan üveit atakları ise genellikle her atakta sekel bırakarak iyileşir ve zamanla görme kaybına neden olabilir. Santral sinir sistemi, büyük damarlar ve gastrointestinal sistem tutulumları daha seyrek görülmekle birlikte hayatı tehdit edici olabilir (3). Behçet hastalığı, eski ipek yolu olarak bilinen ülkelerde daha sık görülür. Türkiye, Japonya, Kore, Çin, İran, Suudi Arabistan sırasıyla prevalansın en yüksek olduğu ülkelerdir (4).

Epidemiyolojik çalışmalar risk altındaki toplumda veya buradan seçilen örnekleme herhangi bir hastalığın veya olayın bir zaman kesitindeki bulunma sıklığı, yani prevalansını belirler. Bu çalışmalarla toplumu temsil eden analitik sonuçlara ulaşılabilir. Az masraf ve az personelle çok yararlı bilgiler elde etmek mümkündür (5). Türkiye'de epidemiyolojik çalışmalar çok sıklıkla yapılmamaktadır.

Nadir görülen hastalıkların sıklığını belirlemek oldukça zor ve pahalıdır. Yazıcı ve arkadaşlarının nadir görülen hastalıkların prevalanslarının ve az sıklıkta görülen özelliklerinin karşılaştırmalı



çalışmalarının daha az zaman ve para harcayarak yapılmasına olanak verecek bir formül önerileri olmuştur. 'Sıfır hasta' modelinde hastalığın relatif sıklığı bir populasyon örneğinde bu hastalığın bulunmamasıyla tahmin edilebilir (6). Yazıcı ve arkadaşlarının teorisi seyrek görülen hastalıkların prevalansının belirlenmesi için çok ekonomik ve güvenilir olabilir.

AAA ve Behçet hastalığı Türkiye'de yaygın olarak bulunmakta ve sıklıklarında bölgesel farklılıklar gözlenmektedir. Denizli ve Ege bölgesinde bu iki hastalığın sıklığı daha önce araştırılmamıştır. Ancak gözlemsel olarak AAA bu bölgede seyrek görülmektedir. Behçet Hastalığı da çocukluk çağında seyrek gözlenmektedir.

Bizim bu çalışmada iki hedefimiz vardı. Birinci hedef olarak daha önceden prevalansı hiç belirlenmemiş olan AAA ve Behçet Hastalığının Denizli ve çevresindeki okullardaki çocuklarda prevalansını hesaplamaktı. İkinci hedef olarak prevalans çalışmalarında önemli kolaylık sağlayacak olan 'sıfır hasta' modelini uygulamak, bunun uygulanabilir, kolay bir yöntem olduğunu göstermekti.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) etiolojisi tam olarak bilinmeyen, otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Tekrarlayan, kendini sınırlayan ateş, peritonit, sinovit ve plörit atakları ile karakterize bir hastalıktır. Bazı olgularda, deri lezyonları, vaskülit ve amiloidoz da görülebilir (7).

Tarihte ilk kez AAA'li hasta 1908'de Janeway ve Rosenthal tarafından bildirilmesine karşın, ayrı bir antite olarak AAA üzerine odaklanması, 1944-1945 'te Siegal tarafından, 10 olguluk serinin sunulması ile gerçekleşmiş ve "Benign Paroksizmal Peritonitis" adı altında yayınlanmıştır (7). Daha sonraları Sohar ve Heller'in ayrıntıları tanımlamaları, hastalığın birçok klinik yönünü açığa kavuşturmuştur. Eskiden bu hastalık için, Periodik Ateş, Periodik Hastalık, Periodik Peritonit, La Maladine Periodique, Armenian Disease, Benign Paroksizmal Peritonit, Familyal Paroksizmal Poliserozit gibi birçok isimler de kullanılmıştır. AAA adı daha sonra kullanılmaya başlanmasına karşın, daha geniş kabul görmüştür (8,9).

#### 2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ:

AAA en sık, Kuzey Afrika ve Irak Yahudileri, Ermeni, Türk ve Arap halklarında görülür. Hastalık Yahudiler arasında siktir. Özellikle de Kuzey Afrika'daki Sefardik Yahudiler, bildirilen olguların % 60 'ını oluşturur, hastalığın en şiddetli seyrettiği ve amiloidozun en sık görüldüğü etnik gruptur. AAA' lilerin % 30 'unu Ermeniler, % 10' unu diğer Akdeniz ülke halkları oluşturur (10).

Sefardik Yahudilerinde AAA prevalansı 1/250-1/1000 arasında değişmektedir. Bu popülasyonda taşıyıcı frekansı 1/8 ile 1/16 ile arasında değişmektedir (2). Askenazi Yahudilerinde hastalık prevalansı 1/73000,

taşıyıcı frekansı 1/135 olarak bildirilmektedir (11). Amerikan Ermeni toplumunda taşıyıcı frekansı 1/7 olarak bildirilmiştir (12).

Türkiye'den son dönemlerde yapılan prevelans çalışmaları yayınlanmıştır. Hastalığın sık görüldüğü Sivas ilinde yapılan çalışmada prevelans % 0,3 olarak tespit edilmiştir (13). Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) tarafından yapılan bir çalışmada 45475 erkekte bildirilen hastalık prevelansı 11/10000' dir (14). Hacettepe Üniversitesi tarafında yapılan 46813 çocuğu içeren bir saha çalışmasında da prevelans 9.3/10000 olarak bulunmuştur (15). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji Bölümünde kayıtlı 933 çocuk hasta arasında Juvenil kronik artrit (JKA) sonra en sık görülen hastalığın AAA olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların %45'inde JKA, % 24'ünde AAA bulunmuştur (16).

AAA'i erkeklerde kadınlara göre % 10 kadar daha fazla görülmektedir. Bazı ataklar, gebelikte remisyona girer ve sonra yeniden ortaya çıkmaktadır; bu nedenle seks hormonlarının hastalığın devamında etkili olduğu öne sürülmüştür (8,9).

### **2.1.2.GENETİK**

AAA ile ilişkili genin ilk kez 1992 yılında 16. kromozomun kısa kolunda yer aldığı saptanmış (17), 1997 'de iki ayrı grup bu geni ve genin kodladığı proteini tanımlamıştır (18,19). AAA geni, MEFV geni olarak bilinir, 10 ekson içerir ve 781 aminoasit uzunluğunda bir proteini kodlamaktadır. MEFV geninin kodladığı proteine Amerikalılar pyrin, Fransızlar meronostirin demektedir (18,19). Pyrin sınırlı doku ekspresyonu olan, özellikle nötrofillerde bulunan ve nötrofil aktivasyonunu baskılayan düzenleyici bir proteindir. MEFV genindeki mutasyon sonucunda gelişen pyrin işlem bozukluğunun AAA patogenezinde önemli olduğu savunulmaktadır (7).

MEFV genindeki çeşitli mutasyonlara bağlı oluşan değişik haplotiplerin, AAA'nin ağırlık derecesini ve hatta amiloidoz gelişme

sıklığını belirleyebileceği ve AAA 'nin değişik etnik gruplarda farklı şiddette seyretmesinin ve amiloidoz sıklığının farklı olmasının da nedeninin bu olduğu, yani genotip-fenotip ilişkisinin bulunduğu ileri sürülmektedir (20,21). M694V homozigot mutasyonunda amiloidoz gelişen hastalara sık rastlanmıştır. Buna karşın V726A mutasyonu, amiloidozu olan hastalarda çok düşük saptanmıştır ve amiloidoz gelişiminde koruyucu olarak tanımlanmıştır. Artrit sıklığı ise, homozigot M680I mutasyonunda çok düşük saptanmıştır (22-28).

Pyrinin potansiyel rolünün golgi aparatı aracılı protein dizilimi ve transportu olduğu düşünülmektedir. MEFV mRNA' sı ve onun kodladığı protein olan pyrin, nötrofillerde şiddetli bir şekilde eksprese edilirken, monosit ve lenfositlerde daha az eksprese edilir. Sitoplazmada bulunan MEFV mRNA 'sının myeloid hücre gruplarında myeloid hücre farklılaşmasını etkilediği bildirilmiştir (29).

### **2.1.3. KLİNİK BULGULAR VE BELİRTİLER**

AAA; periton, sinovyum ve plevra gibi seröz zarların akut inflamasyonu ve ateş yüksekliği ile tipik ve kendini sınırlayan ataklarla seyreden bir hastalıktır. Ataklar arası sürenin düzensiz oluşu ve atakların önceden belirlenemeyen bir zamanda ortaya çıkması önemli bir özelliktir. Her kişide atak sıklığı ve şiddeti farklı olabileceği gibi, aynı kişide ataktan atağa farklı klinik bulgular olabilir. Ataklar genellikle 24-72 saat sürer. Menstrasyon dönemleri, ağır egzersiz ve emosyonel stres atakları provoke edebilir (1,7,8,9,30).

Hastalık ilk kez çocukluk ve genç erişkinlik çağlarında ortaya çıkar. Hastaların % 75'inde yaşamın ilk 10 yılında ilk atak olur, % 90 hastada ise ikinci dekadın sonuna kadar ataklar başlamış olur. Hastalık başlangıcının 40 yaşından sonra olması çok nadirdir. Erkek / kadın oranı 3/2 olup olguların % 30-50'sinde AAA aile öyküsü vardır (7).

AAA'nin iki farklı fenotipi vardır. Fenotip 1, sıklıkla çocukluk ve adolesan çağda başlayan peritonit, sinovit veya plöritin kısa süreli febril epizotları şeklinde kendini gösteren bir tablodur. Fenotip 2 ise başlıca nefropati oluşturan sistemik amiloidoz şeklinde bir tablodur (31).

Ateş hemen hemen tüm hastalarda vardır. Hastalığın en tipik bulgularından biridir. Hafif bir ateşten 40°C ye kadar olabilir. Ateşsiz atak tanımlayan az sayıda hasta da vardır. Bu olgularda, ateşin fark edilemeyecek kadar az yükselmesi söz konusudur. Diğer yandan ataklar %2 olguda yalnızca ateşle seyreder (1,7,30,32).

Karın ağrısı AAA'nde en sık rastlanan atak tipi olup, olguların % 95' inde vardır ve hastaların yarısında ilk bulgu olabilir. Karın ağrısı diffüz veya lokalize, hafif şişkinlikten ciddi peritonite kadar uzanan bir klinik spektrumla karşımıza çıkabilir. Fizik bakıda akut karını düşündürüncesine karında distansiyon, rebound duyarlılık ve bağırsak seslerinde azalma vardır. Direk grafide hava sıvı seviyesi olabilir. Genellikle 12-24 saat sonra, karın ağrısının şiddeti azalır ve 2-3 gün içinde atak tamamen geçer. Bazı ataklar daha hafif seyreder ve ağrı olmaksızın sadece karında şişkinlik, rahatsızlık gibi semptomlar olur. Peristaltizmin yavaşlamasıyla konstipasyon görülebilir. Hastalara laparotomi yapılırsa, steril eksuda ve periton inflamasyonu karşılaşılr. Bu eksudanın organizasyonu, fibröz yapışıklıklara neden olarak mekanik ileus yapabilir. Kadınlarda rastlanabilen infertilitenin sebebi de bu olabilir. Çoğu hastanın öyküsünde acil cerrahi girişim vardır. Hatta bazı otörler gereksiz cerrahi müdahalelerden kaçınmak için AAA'li hastalarda elektif laparoskopik apandektomiyi önermektedir (1,7-9,30,33,34).

Göğüs ağrısının; Türk, Yahudi, Arap hastaların % 25-50 'sinde, Ermeni hastaların ise daha fazlasında olduğu bildirilmiştir (32,35). Olguların % 5 'inde plevral atak ilk bulgu olabilir. Atak genellikle tek taraflıdır. Tutulan tarafta solunum sesleri azalmıştır ve oskültasyonda

frotman duyulabilir. Atak sırasında çekilen grafide sıvı ve atelektazi saptanabilir (30,32). Eksuda tipindeki plevral sıvı atak geçince hızla geriler, 48 saat içinde kaybolur ve sekel bırakmaz (8,33).

Artrit ve artralji ikinci sıklıkta görülen atak tipi olup Sefardik Yahudilerinde % 75'e varan oranlarda bildirilmesine karşın, Irak Yahudileri, Ermeni, Arap ve Türk olgularının % 50'sinde görülür (8,9,30,32,36). Bazı olgularda özellikle çocuklarda eklem yakınmaları yıllarca hastalığın tek bulgusu olabilir ve diğer bulgular daha sonra eklenir (7). AAA'nın eklem tutulumu, çoğunda görülen akut veya subakut form kısa süreli ve % 5 'inde görülen kronik gidişli olan iki farklı şekilde kendini gösterir. Daha sık gördüğümüz akut eklem tutulumunda ateşten sonra alt ekstremitelerin büyük eklemlerinden birinde şiddetli ağrı ve şişlik başlar. Genellikle tek eklem tutulumu söz konusudur. Ataklar bazen uzun bir yürüyüş veya travma gibi bir olay sonrasında başlar (1). Diz, ayak bileği ve daha az sıklıkla omuz, dirsek, el bileği tutulur. Tutulan eklem oldukça ağrılı ve kısıtlıdır. Kızarıklık ve ısı artışı bu kadar akut ve şiddetli artrit tablosunda beklenenden daha azdır. Eklem sıvısı steril olup görünümü bulanık veya pürülan olabilir. Bu tip ataklar genellikle 3 gün içinde geriler, ancak bazen de 1-4 hafta sürebilir (7,8,10).

Artritli olguların % 6-10'unda ise aylarca sürebilen uzamış artrit tablosu vardır. Mono, oligo veya poliartritle seyreden bu ikinci eklem tutulumunda da eritem ve lokal ısı artışı azdır. Hareket kısıtlılığı aylarca sürer ve komşu kaslarda atrofi olabilir. Genelde tutulan eklemlerde tam iyileşme görülür. Ancak kalçada tam ankiloza giden bir kronik artrit gelişebilir. Bazı olgularda aseptik nekroz geliştiği bildirilmiştir. Bu hastalarda total kalça protezi gerekebilir. Bazı AAA olgularında sakroiliit görülebilir. Bu hastalar HLA- B27 negatiftir. Bu hastaların ankilozan spondilitten ayırımı zordur. AAA hastalarının % 7'sinde seronegatif spondiloartropati görülebilir (1,7,8,10,30,37-40).

Erizipel benzeri döküntünün AAA için en karakteristik lezyon olduğu ve hastalık için patogonomik olduğu bilinmektedir (41). Görülme sıklığı %3 ile %46 arasında bildirilmiştir. Döküntü 10-15 cm çapında olup, diz ve ayak bileği arasındaki deri bölgesinde bazen de ayak sırtında kızarıklık şeklinde görülmektedir. Lezyon; sıcak, duyarlı, deriden kabarık ve keskin sınırlıdır ve 24-48 saat kadar sürer (8,30,32,33,36).

Seyrek görülen belirtiler arasında akut skrotal inflamasyon, prepubertal erkeklerde ilk belirti olabilir. Testiküler nekroz ve orşektomiye kadar giden olgular bildirilmiştir. Torsiyon görülebilir; ancak sintigrafide perfüzyonda azalma saptanmazsa konservatif tedavi yeterlidir (9,30,32).

Myalji hastaların % 20'sinde görülebilir (35). Hafif şekilleri birkaç gün sürer ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara yanıt verir. Seyrek görülen ağır şekilleri ise ateş ile birlikte şiddetli kas ve karın ağrısı, artrit, diyare, purpuradır ve kortikosteroid tedavisine çok iyi yanıt alınır (30,32,42).

Baş ağrısı, aseptik menenjit, febril konvülzyonlar, perikardit, kardiak tamponad, adezyonlarla veya abdominal ataklar sırasında oluşan düşüklere bağlı olarak fertilitate problemleri oluşabilir (30,32,43,44).

Genel popülasyona göre AAA hastalarında bazı vaskülit tiplerinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Henoch Schönlein purpurası % 5-%7, poliarteritis nodoza da % 1 oranında bildirilmiştir (33,45-49).

Splenomegali sıklığı %40 'tır. Amiloidoz gelişmiş ise splenomegali hemen daima vardır. Hepatomegali sıklığı % 20, lenfadenopati sıklığı ise % 6'dır (7,30-32,34).

#### **2.1.4.AMILOİDOZ:**

AAA hastalığının en korkulan komplikasyonudur. Amiloid A proteini, akut faz proteini olan, karaciğerde yapılan SAA 'nın yıkım ürünüdür.



Amiloid birikimi böbrekler en sık olmak üzere, karaciğer, adrenal, dalak ve bağırsak da görülebilir. Tiroid, akciğer, kalp, mide ve testisler daha seyrek tutulan organlardır. Nöropati ve artropati olmaz. Genellikle 40 yaşından önce ortaya çıkar ve en çok nefrotik sendrom ve üremi tablosuyla karşılaşılır (50,51).

Amiloidoz sıklığı kuzey Afrika kökenli Yahudilerde daha fazladır (10). Araplarda ve Sefardik olmayan Yahudilerde daha azdır (8,36). Türk hastalarda amiloidoz sıklığı %7 olarak bildirilmiştir (16). Amiloidoz gelişiminde çevresel faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Nitekim Ermenistan' da yaşayan Ermenilerde, Amerika'da yaşayan Ermenilere göre amiloidoz sıklığı daha fazladır (35). Mevcut mutasyon tiplerinin de amiloidoz sıklığı ile ilişkili olduğu görüşü yaygındır. Genel görüş M694V mutasyonunda amiloidoz sıklığının fazla, V726A'da ise az olduğu şeklindedir (18,19,25). Buna karşın Yalçınkaya ve arkadaşları M694V 'de artmış amiloidoz sıklığı saptamamış, M680I mutasyonunda azalmış artrit sıklığı saptamışlardır. Yine aynı grup V726A mutasyonunda 4 amiloidozlu çocuk rapor ederek, amiloidoz sıklığında fark olmadığını belirtmişlerdir (20). Sonuç olarak amiloidoz gelişimi hastalığın süresi, etnik köken ve çevresel faktörlere bağlıdır (23-26,33,36). Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 10 yıl için amiloidoz gelişimi % 18 iken, 40 yıl için %75 'tir. Yıllar geçtikçe amiloidoz gelişim hızı progresif olarak artar (52).

Rutin idrar analizlerinde proteinüri saptanması amiloidozu düşündürecek ilk laboratuvar bulgusudur. Tanı biyopsi ile konur. Renal biyopsinin % 88, rektal biyopsinin % 75, gingival biyopsinin %19 sensitivitesi olduğu bilinmektedir (30). Kemik iliği biyopsisi (53) ve abdominal yağ dokusu aspiratlarına (54) da tanı için başvurulabilir.

Hemodiyaliz ve renal transplantasyon yapılan amiloidozlu hastaların yaşam sürelerinin uzaması ve greftin amiloid depolanmasını önlemek için profilaktik kolşisin kullanımının devam ettirilmesi gerekmektedir (55).



### 2.1.5.PATOGENEZ:

AAA'nin akut inflamatuvar ataklarını ve subklinik olarak devam eden inflamasyonu açıklamak amacıyla pek çok patogenetik mekanizma ileri sürülmüşse de, henüz etyolojisi kesin olarak açıklanamamıştır. Altta yatan genetik bozukluğun ve mutasyona uğramış proteinin tanımlanmasına rağmen AAA patogenezi tam aydınlatılamamıştır.

Yapılan çalışmalarda MEFV geninin yoğun olarak polimorfonükleer lökositlerde eksprese olduğu; lenf nodu, dalak ve diğer nonhematolojik hücrelerde gen ekspresyonu bulunmadığı görülmüştür. Bununla beraber ilginç olarak sinovyal sıvılarda da gen ekspresyonu saptanmış, ancak kuşkuyla karşılanmıştır (29).

AAA 'inde kemotaktik faktör inaktive edici enzim eksikliği oluşur. Normal koşullarda subklinik hasarlanmalarda serozal sıvılarda kemotaktik faktörler salınır. Serozanın normal aktivesidir, fakat inaktive edici enzim yetersiz kalırsa inflamatuvar reaksiyon provoke olur. AAA' li hastaların serozal sıvılarında complement 5-a (C-5a) ve interleukin-8 ( IL-8) inhibitörü eksikliği saptanmıştır. C-5a ve IL-8 proinflamatuvar bir peptittir. Nötrofil üzerinden potent bir kemotaktik aktivitesi vardır. AAA 'li hastalarda bu eksiklik saptanmış olmasından yola çıkan bazı otörler, pyrin/marenostin bulunmasından sonra bu proteinin nükleusta C-5a inhibitörünün kodlanmasını düzenleyen bir faktör 8 transkripsiyon faktörü olduğunu, protein malfonksiyonu nedeniyle inhibitör oluşmadığı için normalde inflamasyon yapmayacak stimulusların serozal yüzeyde inflamasyona yol açtıklarını ileri sürmüşlerdir (56).

Samuels ve arkadaşlarının hipotezlerine göre, MEFV gen ürünü pyrin/marenostin, nötrofiller aracılığıyla oluşan inflamasyonu baskılar. Mutasyon sonucu bu protein fonksiyonunu yitireceğinden, inflamasyon kolayca oluşabilmektedir. İnflamasyonu başlatan faktörler henüz bilinmemektedir. Bu protein nükleusta proinflamatuvar moleküllerin

baskılayıcı veya antiinflamatuvar moleküllerinin sentezini arttırıcı faktör olabilir. Normal insanlarda bu subklinik inflamasyon oluşturur. AAA hastalarında bu mutasyon sonucu denge bozulup serozal dokularda inflamasyon oluşmaktadır (29,56).

AAA'de bir takım immünolojik anormallikler saptanmıştır. Hastaların serozal sıvılarında C5-a ve IL-8 inhibitörü eksikliği, poliklonal immunoglobulin artışı, supressör T hücre aktivitesinde azalma ve seyrek olarak otoantikörlerin saptanması sayılabilir. Ayrıca ataklar boyunca IL-1 ve tümör nekrozis faktör de (TNF- $\alpha$ ) anlamlı derecede değişiklik olmadığı saptanmıştır.( 29,56,57).

Laboratuvar çalışmalarında, AAA'li hastaların nötrofillerinin fagositoz, kemotaksis, mikrotübül fonksiyonları, elektron ve ışık mikroskopisinde morfolojilerinin normal olduğu, asemptomatik AAA hastalarının nötrofillerinin sıcak ve hipotonisiteye daha çok lizozim salgılayarak yanıt verdiği bildirilmiştir. AAA'li hastaların monositleri sağlıklı insanlara göre daha fazla prokoagulan aktiviteye sahiptir (58-62).

Diğer patojenik hipotez de stresle atakların olmasından yola çıkılarak, katekolamin metabolizmasında bozuklukların AAA'ya yol açtığı ileri sürülmüştür. Metaraminol infüzyonuyla AAA ataklarına benzer semptomlar ortaya çıkarılmış ve kolşisinle önlenmiştir. Ayrıca dopamin  $\beta$ -hidroksilaz seviyesinde artış bildirilmiştir ancak diğer otörler tarafından doğrulanamamıştır. AAA hastalarında monosit fonksiyonları ve sitokinlerle ilgili birçok çalışmalar yapılmıştır. Ancak sonuçlar birbiriyle uyumlu değildir (62-64).

#### **2.1.6.LABORATUAR BULGULARI:**

AAA atakları sırasında nonspesifik bir akut faz yanıtı olur: Eritrosit sedimentasyon hızı, serum CRP, serum amiloid A, fibrinojen,  $\beta$ -mikroglobülin düzeyleri artar, lökositoz olur (1,7,30,65). Amiloidozun en

erken bulgusu mikroalbüminüri ve proteinüridir. AAA seyrinde mikroskopik hematüri ve atak sırasında gaitada gizli kan saptanabilir. Eklem sıvısının vizkozitesi azalmıştır, musin pıhtısı ise iyidir. Sinoviyal sıvı lökosit sayısı değişkendir. Bazen septik artrit düşündürülecek kadar lökosit sayısı yüksek olup parçalı hakimiyeti vardır. Kültürde üreme olmaz, sinovyal biyopsi ise nonspesifiktir. Atak sırasında peritoneal veya plevral sıvı; fibrin, protein ve lökosit zengin steril bir eksuda niteliğindedir.

Radyolojik bulgular nonspesifiktir. Akut atak sırasında akciğer grafisinde plevral efüzyon, karın ağrısı sırasında da ayakta direk karın grafisinde hava- sıvı seviyeleri görülebilir. Akut artritte, yumuşak doku şişliği ve geçici osteoporoz görülebilir. Kronik kalça eklemi tutulumunda aseptik nekroz, eklem aralığında daralma, skleroz gibi bulgular görülebilir (1,7,30).

#### **2.1.7.TANI:**

AAA tanısı, anamnez ve klinik bulgularla konulan bir hastalıktır. Bugün için genetik inceleme dışında katkıda bulunabilecek bir laboratuvar tetkiki yoktur. Genetik incelemenin de duyarlılığının %41-%76 arasında olduğu bilinmektedir. Günümüzde tanı kriteri olarak en sık kullanılan Livneh ve arkadaşlarının kriterleridir. Duyarlılığı % 95, özgülüğü de % 97 'dir. Bu kriterler tablo l'de belirtilmiştir (30).

#### **2.1.8.AYIRICI TANI:**

Özellikle ilk ataklar sırasında ayırıcı tanı sorun olabilir. Yüksek ateş ve karın ağrısı, akut karın tablosuyla, tekrarlayan ataklar ise tekrarlayan pankreatit ve porfiri ile ayırıcı tanıya girer. Ataklar sırasında hipertansiyon, otozomal dominant kalıtım, idrar porfirin düzeyinde yüksek olması ile porfiri AAA 'den ayırt edilebilir. Ateşin kendiliğinden düşmesi AAA lehine ilk bulgu olabilir. Porfiride ateşin olmaması, otozomal dominant geçiş ve serum C1q esteraz düzeyinin düşük saptanması AAA'den ayırt ettirebilir. Bayanlarda endometrioz ve pelvik inflamatuvar hastalık, karın ağrısıyla gelen AAA

olgularının ayırıcı tanısında düşünülmalıdır. Plevral atakların ayırıcı tanısında ise pulmoner emboli, sistemik lupus eritematoz gibi otoimmün hatalıklar ve viral-bakteriyel enfeksiyöz nedenler olmalıdır. Eklem bulgularının ayırıcı tanısı zor olabilir. Palindromik romatizma, septik artrit ve kristal artritler mutlaka dışlanmalıdır. Özellikle çocuklarda sistemik başlangıçlı JRA AAA ile karışabilir. JRA 'daki karakteristik döküntü, ateş paterni ve lenfadenopati olması tanıda yardımcıdır. AAA ile ayırıcı tanısında diğer önemli hatalılıklar ise, herediter epizodik ateş sendromlarıdır: Hiperimmünoglobülin D sendromu (HIDS) ve Familial hibernating Fever (FHF, ailesel İrlanda ateşi, Tumor nekrozis faktör reseptör 1'le ilişkili periyodik sendrom )(1,30,66).

**Tablo I: AAA'nde Klasifikasyon Kriterleri**

Major kriterler (Tipik ataklar)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Peritonit (yaygın)</li> <li>2. Plörit veya perikaridit</li> <li>3. Monoartrit ( kalça , diz , ayak bileği)</li> <li>4. Ateş(tek başına)</li> </ol>
Minör kriterler	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Karın ağrısı</li> <li>2. Göğüs ağrısı</li> <li>3. Eklem ağrısı</li> <li>4. Egzersizle bacak ağrısı</li> <li>5. Kolşisine Yanıt</li> </ol>
(1-3 Bir veya daha fazla bölgeyi tutan inkomplet ataklar)	
Destekleyici kriterler	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ailede FMF öyküsü,</li> <li>2. Uygun etnik köken</li> <li>3. Başlangıç yaşınının 20 ' den küçük olması</li> <li>4-7. Atakların özellikleri</li> <li>4. Yatak istirahati gerektirecek şiddette olması</li> <li>5. Spontan remisyon</li> <li>6. Arada semptomsuz dönem</li> <li>7. Atak sırasında geçici inflamatuvar yanıt Lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, SAA ve/veya fibrinojen düzeylerinden bir veya daha fazlasında artış</li> <li>8. Epizodik proteinüri/ hematüri</li> <li>9. Negatif laparotomi veya normal apendektomi</li> <li>10. Ebeveynlerin akraba olması</li> </ol>

### 2.1.9.TEDAVİ:

Kolşisin ile ilk elektif tedavi 1972' de Goldfinger tarafından rapor edilmiştir. (67). Yine 1972 Aralık ayında Özkan ve ark AAA'li hastalarında

kolşisin kullanımını ve renal amiloidozu olan 1 hastalarında 6 aylık tedavi ile proteinürinin kaybolduğunu rapor etmişlerdir. (68) 1974 yılında 33 ayrı çalışma yayınlanmış, kolşisinin atak sıklığını azaltmada oldukça etkili olduğu (69,70,71) ve aynı zamanda atakların şiddetini de dramatik bir şekilde azalttığı görülmüştür (70).

Kolşisin tübülün ve diğer hücre içi proteinlere bağlanarak, nötrofil kemotaksisi ve fagositozunu engeller. AAA 'inde bu mekanizmanın etkili olduğuna inanılmaktadır. Geniş bir çalışmada ortalama 1-1.5 mg/gün kolşisin kullanan hastaların 15 yıl süren takibinde % 72 hastada iyi yanıt, % 15 hastada kısmi yanıt, % 13 hastada yetersiz yanıt elde edilmiştir. Kolşisin atakların sıklığını ve şiddetini azaltmıştır, sadece eklem bulgularında kolşisine yanıt alınamamıştır(72).

Prospektif bir çalışmada 11 yıl sonunda, kolşisin kullanımını aksatmadıklarını belirten grupta amiloidoz oranı %2 iken, 9 yıl süren bir çalışmada tedaviye uyumsuz olduğu kabul edilen 54 hastanın % 49 'unda amiloidoz gelişmiştir (73). Proteinürisi olan hastalar da, amiloidozun ilerlemesini durdurmak veya azaltmak amacıyla ilaç almaya devam etmelidirler ( 74).

Kolşisin için günlük önerilen doz 1.5-2 mg 'dır. Bir çalışmada bulantı %9, ishal %7 oranında görülmüştür. Doz azaltılması ile bu şikayetler düzelir. Kemik iliği supresyonu ve buna bağlı geçici lökopeniler, nöropati ve myosit görülebilir (30). Uzun süreli kolşisin kullanımında % 20 erkekte azospermi ve/veya anormal sperm penetrasyonu olduğu ileri sürülmüştür (75). Bununla birlikte 6 aylık tedavi sonunda sperm sayısında değişiklik olmadığını savunan bir çalışma da mevcuttur ( 76).

Kolşisinin çocuklarda ve gebelerde kullanımı güvenlidir. Gebelere, gebelik devam ettiği sürece ilaca devam etmesi gerektiği mutlaka hatırlatılmalıdır. Kolşisinin anne sütünde, plazmadaki konsantrasyonuna

paralel olarak salındığı, ancak bebeklerin uzun süre takibi sonunda herhangi bir problem yaratmadığı ve güvenilir olduğu belirtilmiştir (77).

Kolşisin klirensi renal yetmezlikle azaldığı için, renal yetmezliği olan hastalarda tedbirli olunması önerilmektedir (78).

AAA' nin atak tedavisinde umut verici bir gelişme olarak; kolşisine dirençli vakalarda atağın başlangıç döneminde uygulanan interferon  $\alpha$ 'nın atağın süresi ve şiddetini azalttığı saptanmıştır (79).

## **2.2. BEHÇET HASTALIĞI**

Behçet hastalığı, farklı coğrafik prevalans gösteren oral, genital aftöz ülserler, üveit ve deri lezyonları ile karakterize, kronik, inflamatuvar bir multisistem hastalığıdır.

Literatürde klinik özelliklerinden bazılarının bildirilmesi Hipokrat dönemine dek uzanmaktadır (80). Fakat, bu hastalığın bir klinik antite olduğunu fark ederek, modern tıp bilgisine katan kişi Hulusi Behçet'tir. Hulusi Behçet 1924-1936 yılları arasında takip ettiği 2'si erkek, 3 hastasında gördüğü, tekrarlayıcı oral ve genital mukozadaki aftöz ülserler (OÜ, GÜ), görme bozuklukları, eritema nodozum(EN), akneiform deri lezyonları, ateş ve miyalji gibi bulgu ve yakınmaların bilinmeyen yeni bir hastalığa ait olduğunu düşünerek, 1937 yılında, asıl bulguları OÜ, GÜ ve hipopiyonlu üveit olan üçlü semptom kompleksini tanımladı (81). Sonraki yıllar boyunca kas-iskelet, nörolojik ve gastrointestinal tutulumu içeren klinik bulgular hastalık spektrumuna eklendi.

### **2.2.1.EPIDEMİYOLOJİ:**

Behçet hastalığı, eski ipek yolu olarak bilinen ülkelerde daha sık görülür. Türkiye, Japonya, Kore, Çin, İran, Suudi Arabistan sırasıyla prevalansın en yüksek olduğu ülkelerdir ve Asya-Akdeniz göç yollarına paralellik gösteren bir genetik duyarlılığı düşündürmektedir. HLA-B51 fenotipi coğrafik değişim gösterir. Akdeniz ülkeleri ve Japonya'da bu ilişki

gösterilirken, göz tutulumu dışında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve İngiltere’de gözlenmemektedir. Akdeniz ülkelerinde bile HLAB51 ilişkisi daha ciddi hastalık tutulumuyla birlikte (4). Gene bu coğrafyada çevre faktörleri gibi genetik olmayan risk faktörlerinin hastalığın ortaya çıkışında rol oynaması olasıdır. HLA-B51 ilişkisine karşın ailesel ilişki sporadik olarak gözlenmiştir, belirgin bir kalıtım şekli belirlenmemiştir. Ancak birinci derece akrabalarda OU artmıştır.

Japonya ve Kore’de kadınlarda, Orta Doğuda ise erkeklerde daha sık görülmektedir. Türkiye’de Demirhindi ve ark tarafından İstanbul çevresindeki 9 kasabada yapılan saha taramasında Behçet sendromu prevalansı 8/10000 bulunurken, Yurdakul ve arkadaşları Ordu’nun Çamaş ilçesinde 10 yaş ve üstü 5131 kişiyi içeren taramalarında bu oranı 37/10000 olarak saptamışlardır. Bu iki çalışma toplumda fark edilmemiş Behçet sendromunun oldukça yüksek prevalansını ortaya koymuştur. Ayrıca HLA B5 ilişkisi, paterji reaksiyonu, kolon hastalığı varlığı coğrafik bölgelere göre farklılık göstermiştir (82).

Prevalans oranı Yorkshire İngiltere’de (83) 100 000 kişide 0.6 ve Olmstead, Minesota-ABD’de (3) 100 000 kişide 0.3, İspanya kuzeybatı bölgesinde 0.66/100 000 (84) gibi düşük saptanmıştır. İsrail de bir Arap kasabasındaki prevalans ise 12/10000 ile Türk toplumuna yakındır. Japonya’da da 7-8.5/100 000 dir (85).

Prevalans oranında bölgelere göre gözlenen bu denli farklar, sistemik tutulum açısından da geçerlidir. Bazı ülkelerde gastrointestinal tutulum sık görülmekte, bazılarında ise artrit veya görece olarak merkezi sinir sistemi tutulumu daha sık gözlenmektedir (82-85).

Hastalık yaklaşık 2:1 oranında erkeklerde daha sık görülmektedir. Son yıllarda, özellikle Japonya’da yapılan araştırmalarda (86) bu oranın



kadınlarda BH 'nın daha selim seyretmesi nedeniyle inkomplet olguların daha çok olmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür.

Hastalık hemen her yaşta görülebilir. En sık olarak 20-30 yaşlarında görülür (87).

### **2.2.2.ETİYOPATOGENEZ:**

BH'nın patogenezi aydınlatmaya yönelik birçok çalışma olmuştur. Londra'da Lehner grubu mikobakteriyel ısı şok proteinleri ve analoglarına karşı B hücre ve T hücre cevabını çalıştı. Bu peptidlere karşı, belirgin bir yüzde de artmış B hücre ve T hücre cevabını gösterdiler (88,89). Son olarak ayrıca aynı peptidlere karşı artmış  $\gamma/\delta$ T hücre cevabının tanısal açıdan önemli olabileceğini öne sürdüler (90). Mochizuki ve arkadaşları da artan T hücreleri içinde, özellikle mukozalarda lokalize olan  $\gamma/\delta$ T hücre reseptörü taşıyan hücrelerin artmış olup, Behçet hastalarından elde edilen bu tip hücrelerin klonlarının artmış oranda Th<sub>1</sub> sitokinlerinden IFN-  $\gamma$ , TNF-  $\alpha$  ve  $\beta$  ve IL-8 ürettikleri gösterilmiştir (91,92). Bu hastaların nötrofil kemotaksisinin genelde arttığı ve endotel hücre yüzeyine yapışmanın daha fazla olduğu saptanmıştır (93). Monositlerde de adezyon molekülleri artmıştır ve bu monositlerin kültür sıvısının nötrofil-endotel yapışmasını arttırdığı gözlenmiştir (94). Ayrıca nötrofillerin BH'da artmış miktarda O<sub>2</sub> radikalleri ve lizozomal enzim ürettikleri, hastalıkta gözlenen endotel fonksiyon bozukluğunun primer olmayıp, bunların etkisinde ortaya çıkan endotel zedelenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (95).

Enfeksiyöz ajanlar hastalığın ortaya çıkışından sorumlu tutulmuşlardır. Herpes simpleks virüs DNA'sı ve antikörlerinin Behçet hastalığında daha sık olarak bulunduğu bildirilmiştir. Hepatit C ve parvovirüs B19, diğer ilişkisi olduğu ileri sürülen viral ajanlar arasındadır. Streptokokus sangius ve antikörlerinin, Behçet 'li hastaların oral mukoza veya serumunda kontrollere göre ısı şok proteinlerinin, nonspesifik



antijenik bir stimulus ile çapraz reaksiyon veren otoimmüniteyi tetiklediğini ileri süren çalışmalar vardır.

Aktive protein C resistansına yol açan Faktör V Leiden mutasyonunun Behçet hastalığı ile ilgisi bildirilmiştir. Bu da sonuçta Behçet'li hastaların % 25'inde görülen tromboza yatkınlığı artırır (96,97).

Gül ve ark yaptıkları bir çalışmada paterji reaksiyonunun immünohistolojisinin akselere gecikmiş tip reaksiyonla uyumlu olduğunu buldular. Ancak vasküler adezyon molekül VCAM 1 ile boyanmanın azlığı, soğuk gibi fiziksel travmalar sonrası oluşan antijene bağlı olmayan immün cevabını düşündürür (98).

BH'nda lenfosit fonksiyonlarında anormallikler vardır. Aktif BH'nda Th<sub>1</sub> immün yanıtı belirgindir. Bir Th<sub>2</sub> ürünü olan IL-12 düzeyleri ise Th<sub>1</sub> ile ilişki gösterir. IL-12 spontan ve Fas'ın indüklediği apoptozisi önler. Bu durum olasılıkla inflamatuvar ve otoimmün natürdeki hastalık patogenezine önemli katkıda bulunur (4).

BH 'arında PMNL'in, artmış mobilite ve artmış hücre yüzey reseptörlerine (CD11<sub>a</sub>, CD18 ve ICAM -1) bağlı olarak, endotel hücrelerine artmış adezyonu görülür (90). PMNL'in artmış aktivasyonunu gösteren IL-8 seviyeleri de artmıştır (95). Artmış PMNL elastaz seviyesi de hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. BH'da monositlerde de artmış aktivite, artmış farklılaşma ve adezyon molekülleri ve sitokinlerin ekspresyonu söz konusudur (99).

Artmış serum immün kompleksler, hastaların yarısında gözlenir ve aktif nörolojik, oküler veya kutanöz hastalıkta artma eğilimindedir (100). Bazı lezyonlarda lokal birikimleri gösterilmiştir (101). BH'larında oral mukozal antijenlere otoantikolar gösterilmiştir (102).

### **2.2.3.KLİNİK BULGULAR:**

OU, GU, deri bulguları ve göz bulguları hastalığın majör semptomlarıdır. Bunun yanında diğer klinik bulgular da tanı ve prognoz açısından oldukça önemlidir.

#### **2.2.3.1.Oral ülserasyonlar:**

Ağız mukozasında aftöz ülserasyonlar BH tanısının en önemli bulgusudur, çünkü % 30-75 olguda ilk semptom olarak saptanabildiği gibi, hastalığın seyrinde % 100 'e yakın hastada oral aftlar gözlenir (4,89,103-106). Ülserler ağrılı olup, sarı nekrotik tabanları ve eritemli belirgin kenarları vardır. Dudaklarda, dilde, yanak içinde, dişetlerinde ve larenkste bile görülebilir. Tek veya çok sayıda majör, minör veya herpetiform aft tablosu, bazen de yüzeysel erezyonlar görünümünde olabilir. Genelde 7-14 gün içinde majör ülserler dışında skatris bırakmadan iyileşirler, ancak birkaç günden birkaç aya değişen zaman aralıklarıyla tekrarlayabilirler.

#### **2.2.3.2.Genital ülserasyonlar:**

Kadınlarda vulva, vagina, erkeklerde skrotumda sık görülen bu ülserler, oral ülserasyonlardan daha derin olup vulvadakiler 1 cm den büyük bile olabilir. Skrotumdakilerin ağrılı olmasına karşın, kadınlarda lezyona uygun bir ağrı olmaz. Bazen glans penis ve nadiren perianal bölgede de görülebilen bu ülserasyonlar skatris bırakarak iyileşir, ancak tekrarlama oranı ağızdakilerden azdır. Üretrit tabloya eşlik etmez (4,89,103-106).

#### **2.2.3.3.Deri lezyonları:**

BH 'da başlıca papulo-püstüler ve nodüler olmak üzere iki tür deri belirtisi tanıda önemlidir. Bunların dışında pyoderma gangrenosuma benzer belirtiler, dermografia, spontan yuvarlak ekimozlar, Sweet sendromuna benzer belirtiler, livedo racemosa, femoral bölge derisinde aftöz ülserasyonlar, Weber- Christian hastalığına benzer pannikülit gibi çok değişik deri belirtilerine de rastlanmıştır.

Papulo-püstüler lezyonlar 1 cm çapında yuvarlak, eritemli, ödemli papül olarak başlar ve 24-48 saatte üzerinde steril bir püstül oluşur. En çok alt ekstremitelerde görünse de vücudun her bölgesinde oluşabilir. Psödofollikülit veya akneiform lezyonlar olarak da anılırlarsa da follikül ile ilişkili değildir. Histopatolojik olarak kama şeklinde püstüller ve yaygın PMNL'ler ve lenfositler görülür. Artriti olan hastalarda daha sık görülmektedir (4,89,103,107).

Nodüler lezyonlar ise, eritema nodozuma benzer lezyonlarla, yüzeysel gezici tromboflebit nodüllerine benzer lezyonlardır. Eritema nodozuma benzer lezyonlar akut gelişen, 1-2 cm çapında, birden fazla sayıda, yuvarlak veya oval, kırmızı- mor renkte, ağrılı lezyonlardır. Özellikle alt ekstremitelerde görülürse de seyrek olarak ense, yüz ve kalçalar gibi diğer bölgelerde de görülebilir. İki hafta içinde ülserleşmeden, bazen hafif bir pigmentasyon bırakarak iyileşirler. Daha sık kadın hastalarda görülmektedir. Yüzeysel gezici tromboflebite benzer belirtiler de en çok alt ekstremitelerde ve erkeklerde görülür, yüzeysel bir veni takip ediyormuş gibi sıralı çok sayıda nodüllerden oluşur (4,89,103,106).

#### **2.2.3.4.Deri hipersensitivitesi (Paterji testi):**

Behçet hastalığının karakteristik ancak patogonomik olmayan bir bulgusudur. İlk defa 1941 yılında BH 'lı kişilerde nonspesifik deri uyarılarına karşı hiperirritabilite olduğu bildirilmiştir. Steril iğne ile cilt delindiğinde veya cilt içine steril serum fizyolojik enjekte edildiğinde enjeksiyon yerinde 24-48 saat sonra eritem, ödem ve aseptik püstül oluşması testin pozitif olduğunu gösterir. Paterji testi son yıllarda tanı kriteri olarak kullanılmaktadır. Artmış lökosit kemotaksisine bağlı olarak ortaya çıkar (108). Histolojik bulgular zaman ile ilişkilidir. İlk altı saatte inflamasyonda PMNL'ler hakimdir. Yirmi dört saat geçtikten sonra ise PMNL'in yanı sıra mononükleer hücreler ve mast hücreleri olaya katılır (109,110). Paterji pozitifliği sıklığı değişkendir. Yapılan çalışmalarda

Japonya ve Türkiye'de % 40-88 sıklıkta pozitif olduğu bildirilmiştir (95,103,109). ABD ve Avrupa'da bu oran düşmektedir (111).

#### **2.2.3.5.Göz Bulguları**

BH'nın en ciddi organ tutuluşlarından olup Japonya'da körlüğün önde gelen nedenlerinden birisidir ve akkiz körlüğün %11-12'sinden BH sorumlu tutulmuştur. Göz tutuluşu, erkekte daha sık ve daha şiddetlidir (4,103-105). Görme kaybı sıklıkla tekrarlayan anterior ve posterior üveit atakları sonucu gelişmektedir. En tipik belirtilerinden birisi, genellikle birkaç gün içinde kaybolan ve anterior üveit sonrasında gelişen hipopiyonlu irittir ancak günümüzde erken tedavi ile nadir olarak görülmektedir (112). Posterior üveit görme kaybının oluşmasında daha önemlidir. Göz tutuluşu, BH'nın ilk belirtisi olarak olağan değildir. Tüm serilerde % 10-13 gibi sıklık verilmektedir. Nüksler ve remisyonlarla seyreden hastalık, bazı hastalarda başlangıcından itibaren 5-6 yıl içinde körlükle sonlanabilir. İridosiklit atakları sırasında görme tedavi ile düzelir. Prognozun kötü olduğu arka segmenti tutan olgularda görme daha ilk ataktan itibaren ileri derecede düşebilir (104,105,112,113) Görme kaybı erkek hastalarda ve Japonlarda sıktır. Japonya'da 50 yaş altında akkiz körlüklerin % 12'sinin nedeninin BH olduğu kaydedilmiştir (4,89,103).

Behçet olgularında optik atrofi, retinal damar değişiklikleri, daha az oranda koryodit, tekrarlayan konjonktivit, keratit ve retinal kanama ve eksudasyonlar gelişebilir (112).

#### **2.2.3.6.Eklemler tutuluşu:**

Eroziv olmayan, asimetric, genellikle nondestruktif oligoartrit hastaların yarısında ve genellikle hastalığın aktif dönemlerinde gözlenir. Daha çok diz, dirsek, el bileğini içeren orta ve büyük eklemleri tutar (4,89,114-116). Sakroiliak eklemler tutulumu % 0.5 -1 oranında bildirilmişse de BH'nda sakroilitin olmadığını ileri süren çalışmalar da vardır (116). Sinoviyal sıvı ve biyopsisinde inflamasyon kanıtları vardır (101,105). BH'

da sık olmamakla birlikte lokal miyozit bildirilmiştir. Kas enzimlerinde yükselme ile seyreden generalize miyozit formu çok nadirdir (4).

#### **2.2.3.7.Damar tutulumu:**

BH 'daki ana patolojik değişimin vaskülit olduğu kabul edilmektedir. Ven tutulumu arter tutulumundan çok daha siktir. Hastaların % 20-40' ında yüzeysel tromboflebit ve/veya derin ven trombozuna rastlanır. En sık yüzeysel gezici tromboflebit gözlenir. Tıkanan yüzeysel venler deri altında sert nodüller veya kordonlar şeklinde palpe edilebilir. Derin venlerden vena kava inferior ve süperior, dural sinüsler, hepatik venüllerin tıkanmasıyla kaput meduza, hepatik venlerin trombozuyla Budd- Chiari sendromu görülebilir. Ekstremitelerde derin venleri de tutulabilir (4,89,103).

Arter tutulumu ven tutulumuna göre daha azdır, arter tıkanması veya anevrizma oluşumu şeklindedir. En sık aorta, daha sonra pulmoner arterler, femoral, popliteal, subklavian ve karotis tutulur. Karotis tıkanması ile hemipleji, renal arter stenozuyla hipertansiyon ortaya çıkabilir. Pulmoner arter dışındakiler genellikle yalancı anevrizma şeklindedir. Pulmoner arter anevrizmalı hastaların hemen hepsinde akciğer grafisinde opasiteler görülür. Ateş, terleme gibi sistemik belirtilerle hemoptizi görülür. Bu hastalarda aynı zamanda ven tutulumu da olduğundan antikoagulan tedavi uygulanırsa ölümcül kanamalar olur (117-119).

Damar tutulumlarının patogeneğinde esas nedenin koagülasyon bozukluğundan çok endotel hasarı olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda emboli çok ender görülür ve fibrinolitik aktivite azalmıştır (97).

Gerek oklüzyon gerekse anevrizma sonrası yapılan damar cerrahisini takiben tekrar anevrizma gelişimi siktir ve olayın paterji fenomeni ile ilgili olduğu sanılmaktadır. Yine venöz girişim sonrası trombüs gelişimi de BH'da sık görülür. Bu nedenlerle hem venöz hem de arteriyel

tutulum şüphesi olan hastalarda tanısal veya tedavi amaçlı invaziv girişimlerden kaçınılması önemlidir (117,119).

#### **2.2.3.8.Nörolojik tutulum:**

Yurdumuzda sinir sistemi tutulumu sıklığı için % 5.3 -7.6 gibi oranlar verilmekteyse de (120) literatürde % 10-29 olarak da geçmektedir. Erkekler de daha ciddi bulgular gözlenir. En sık piramidal bulgular gözlenir, bunu serebellar ve duyuşsal bulgu ve semptomlar izler. Menenjal irritasyon ve artmış intrakraniyal basınç bulguları olabilir. Yaygın korteks tutulumuna bağılı demans olabilir. Papilödem, venöz sinüs tıkanıklığının işaretidir. Diğer vaskülitlerin aksine periferal sinir tutulumu nadirdir. Semptomlar ilk hastalık tanısından ortalama 5 yıl sonra ortaya çıkar, alevlenme ve yatışmalar ile seyreder (4).

#### **2.2.3.9.Kalp tutulumu:**

Sporadik valvuler lezyonlar, myokardit ve perikardit bildirilen vakalar vardır. Koroner vaskülit ve miyokard infarktüsü sekeli olarak ventriküler anevrizma bildirilen olgular olmuştur (4).

#### **2.2.3.10.Akciğer tutulumu:**

Pulmoner arter anevrizması, arteriyel ve venöz tromboz ve pulmoner infarktlar hastaların % 5'inden azında görülür. Klinikte tekrarlayan hemoptiziler, öksürük ve yan ağrısı şeklinde ortaya çıkar. Bilgisayarlı tomografi, anjiyografi ile tanı konulur. Masif hemoptiziler fatal seyredebilir (4, 121,123).

#### **2.2.3.11.Gastrointestinal sistem tutulumu:**

Gastrointestinal sistem (GIS) bulguları başlıca ileum ve çekumdaki mukozal ülserasyonlara ikincildir. Kolik tarzında karın ağrısı, diyare, melena ve bazen perforasyona neden olabilir. Asenden ve transvers kolon ve özofagus lezyonları bazen görülebilir. GIS tutulumu belirli bir coğrafik tutulum gösterir. Japonya'daki hastaların 1/3'ünde gözlenir (104,105,123).

Ancak Akdeniz hattında nadirdir. Hafif splenomegali erkek hastaların % 20'sinde görülür. Budd –Chiari sendromu dışında hepatik tutulum BH' nın bir özelliği değildir (4).

#### **2.2.3.12.Diğer:**

Renal tutulum sistemik bir vaskülitte beklenenden çok daha az olmakla birlikte sporadik glomerulonefrit olguları rapor edilmiştir (124,125). Hastaların %5'inde epididimit görülürken, üretrit BH spektrumu içinde değildir. Ancak zaman zaman dizüriye sebep olan meatal ülserasyon görülebilir (4).

#### **2.2.4.LABORATUAR BULGULARI:**

Laboratuar bulguları nonspesifiktir. Kronik hastalık anemisi ve lökositoz hastaların yaklaşık % 15'inde görülür (4,105). ESH yüksekliği ve CRP'de artış bulunur. Ancak hastalık aktivitesi ile doğrudan ilişki göstermez. IgA'da daha belirgin olmak üzere serum kompleman düzeylerinde artış, C2 ve T4/T8 oranında azalma görülür (126-128). Romatoid faktör (RF) ve anti-nükleer-antikör (ANA) gibi otoantikörler negatiftir (129). Değişik vaskülitlerde pozitif bulunabilen sitoplazmik ve perinükleer tipte antinötrofil sitoplazmik antikör (ANCA) BH'da negatiftir (4).

Eklem ve pulmoner tutulumu olan hastalarda direkt grafilerde patolojik bulgular bulunabilir. Ancak bu bulgular, akciğerlerde pulmoner infarktlar, nodüller ve arter genişlemeleri, eklem etrafında yumuşak doku şişliği, sinovyal kalınlaşma gibi nonspesifiktir (130). Gastrointestinal tutulum varsa çekilen ince bağırsak ve kolon grafilerinde ileum ve kolonda ülserler, ödeme bağlı mukoza kabalaşması, dilatasyon, fragmantasyon, flokulasyon görülebilir (123). Endoskopi çalışmalarında etrafları sağlam doku ile çevrili zarlar içeren ülserler dikkati çeker. Vasküler tutulumu olan hastalarda çekilen anjiografilerde oklüzyon veya anevrizma saptanır (119). Nörolojik tutulumu olan hastalarda bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT)'nde



beyin dokusunda lezyon bölgelerinde hipodens alanlar görülür. BT'ye göre lezyonların saptanmasında daha üstün olduğu bilinen MRI'da ise tutulum bölgeleri hiperintens vaskülitik lezyonlar olarak ortaya çıkar (120).

Fundus floresan anjiografi (FFA)'de göz tutulumu olan hastalarda venöz göllenme, oklüzyonlar, anevrizmalar ve yeni damar oluşumları dikkati çeker. Bazen FFA'de klinik olarak semptomların olmadığı erken dönemde de patolojik bulgular saptanabilir (112,113).

### 2.2.5.TANI:

BH 'nın patogonomik semptom veya laboratuvar bulgularının olması nedeniyle tanı için Uluslararası Çalışma Grubunun 1990'da önerdiği kriterler kullanılmaktadır (Tablo 2) (131).

**Tablo 2:** Behçet Hastalığı tanı kriterleri (Uluslararası Çalışma Grubu 1990)

Prevelans	Kriter	Açıklama
%96-100	1- Reküran oral ülser	Senede en az üç kere tekrarlayan minör veya majör aftöz, herpetiform lezyonlar
%72-79	2-Reküran genital ülser	Skrotum, penis, vulva, servikste aftöz veya skar bırakan lezyonlar
% 47-75	3- Göz inflamasyonu	Anterior veya posterior üveit, vitreusta hücre saptanması veya retinal vaskülit*
% 73-94	4- Deri inflamasyonu	Eritema nodozum veya postadölesan veya kortikosteroid almayan bir hastada ; psödofollikülit, papülopüstüler veya akneiform nodüler lezyonlar **
% 30-75	5- Paterji pozitifliği	Eritemapapüler lezyon > 2 mm (24-48 saat)** ( 20-22 numaralı iğne kullanılarak)

Behçet tanısı için 1. kriter+ diğer kriterlerden 2 tanesinin bulunması yeterli

\* :Oftalmolojist tarafından saptanması gerekli

\*\* : Doktor tarafından saptanması gerekli

Ayırıcı tanının kronik oral aftöz lezyonlar, herpes simpleks enfeksiyonu, Sweet sendromu, seronegatif spondiloartropatiler,



inflamatuvar bağırsak hastalıkları, sarkoidoz, multiple skleroz ile yapılması gerekir. Sweet sendromu ile BH 'nın birlikte bulunduğu olgular bildirilmiştir. HLA fenotipinin araştırılması, aktif dönem BH'da sıklıkla yüksek bulunması nedeniyle serum Ig D düzeylerine bakılması şüpheli olgularda yardımcı olabilir.

#### **2.2.6.TEDAİİ:**

Alevlenme ve remisyonlarla seyreden ve hastanın yaşı arttıkça hastalık aktivitesinde azalma eğilimi gösteren BH'da ilaç tedavisinin amacı, özellikle hastalığın ilk yıllarında hastalığın baskılanmasıdır. Özellikle genç erkek hastalar, göz komplikasyonları açısından risk altındadır. Geri dönüşümsüz organ hasarı oluşmadan, etkin bir tedavinin yapılması çok önemlidir.

##### **2.2.6.1.Mukokutanöz Lezyonlar:**

Basitçe hastaya güven vermek veya topikal kortikosteroidler tedavide yeterlidir. Topikal  $\alpha$ -interferon ve siklosporinle oral ülser iyileşmesinde olumlu etkiler gözlenmemiştir. Ancak intralezyonel rekombinan human GM-CSF'le ümit verici bulgular vardır (132).

Kolşisin BH'nın hemen hemen tüm klinik bulguları için kullanılırsa da yalnızca EN ve artraljiye karşı plesobodan üstün bulunmuştur (132-135).

Talidomid mukokutanöz semptomlar üzerinde diğer bir seçenektir. Ancak nöropati ve teratojenite nedeniyle sınırlı bir kullanımı vardır (136).

Türkiye'de Çalgüneri ve ark yaptığı iki çalışmada benzatin penisilin ve kolşisin kombinasyonunun BH'ında mukokutanöz ve artritlik episodlarda sadece kolşisin kullanımına göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (137).

#### **2.2.6.2.Eklem tutulumu:**

Artritte NSAID ve intraartiküler steroid uygulamasının sınırlı bir yeri vardır. Kolşisin her iki cinsiyette etkili görülmektedir. Dirençli vakalarda orta dozda sistemik steroid denenebilir. Rezistan vakalarda  $\alpha$  -interferon etkilidir (132,133).

#### **2.2.6.3.Göz tutulumu:**

Göz tutulumu olan hastalardan % 25 'inde tedaviye karşın körlük gelişebilmektedir. Erkek hastalarda ve hastalığın erken yaşta başladığı kişilerde ciddi göz komplikasyonları daha sık görülmektedir. Anterior üveit ataklarında, topikal midriyatikler ve kortikosteroidli göz damlaları kullanılmaktadır. Kolşisinin anterior ve posterior üveit ataklarını önlemede faydalı etkisi bildirilmiştir. Posterior üveitte, kortikosteroid enjeksiyonları ve sistemik steroid kullanılmakla birlikte tek başına kullanıldığında oral steroidler ancak palyatif bir etki sağlar ve görmenin prognozunu değiştirmez hatta sekonder tromboz ve katarakta sebep olabilir. Azotiopirine, klorambusil, siklofosamid gibi sitotoksik ajanlar, atakların % 50-70 hastada önlenmesini sağlar ve uzun vadede görmeyi olumlu yönde etkiler (4,132,133).

#### **2.2.6.4. Büyük damar hastalığı:**

Behçet seyrinde tromboflebit geliştiğinde heparin veya oral antikoagulanların yeri tartışmalıdır. Yazıcı ve ark daha çok yaşlı grupta aspirin ve genç erkek grupta azotioprin önermektedir. Periferik arterlerin anevrizması cerrahi olarak düzeltilmelidir. Aylık pulse siklofosomid ve prednizolon ana tedavidir (4,132,133).

#### **2.2.6.5.Santral Sinir Sistemi tutulumu (SSS):**

SSS tutulumu olan hastalarda yüksek doz oral veya pulse steroid ile siklofosamid, klorambusil, methotraxate gibi immünosupresif ilaçların kombinasyonu erken yakalanan hastalarda yüz güldürücü olmakla beraber, kronik ilerleyici hastalıkta etkisizdir (4,132,133).

#### **2.2.6.6.GIS tutulumu:**

GIS lezyonu olan hastalarda sulfasalazine ve kortikosteroid kombinasyonu önerilmektedir. Akut abdomeni ve intestinal kanaması olan hastalarda bağırsakların dinlendirilmesi gereklidir. Perforasyon ve durduralamayan intestinal kanaması olan hastalarda cerrahi tedavi gerekebilir (4,132,133).



### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1.ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YERİN ÖZELLİKLERİ VE TARİHİ:**

Denizli ili, Ege bölgesinin bir taraftan iç batı kısmında yer alırken, diğer taraftan da göller bölgesi ile Akdeniz bölgesinin doğu bölümünde yer alır. Denizli' nin 2000 yılında toplam nüfusu 850.029, şehir merkez nüfusu 413,914, ilçelerin nüfusu 436,115'dir. İllerin nüfus büyüklüğüne göre sıralandığında 25. sırada bulunur (138).

M.Ö. XII.yy dan itibaren Ege Denizi ve Trakya üzerinden gelen kalabalık kavimler, Batı Anadolu kıyılarına kaynaşma halinde çıkmaya başlamışlardır. Bu istila sonucunda ; M.Ö. 1100 'lerde Hitit devleti yıkılmış, MÖ 700 yıllarına kadar süren karanlık çağın ardından Batı Anadolu'ya önce Frigler sonra Lidyalılar egemen olmuşlardır (139).

Denizli ilinin yazılı tarihi öncesini aydınlatan kazılar, ilin kuzeyindeki Çivril ilçesine bağlı Beycesultan Höyüğünde yapılmıştır. Bu höyükteki buluntular, ilin yerleşme tarihinin Bakırtaş dönemle başladığını, ilk orta ve son tunç çağlarıyla sürdüğünü göstermektedir. Höyükte yerleşimdeki kültürel evreleri ve gelişimleri gösteren 40 kat saptanmıştır. Mimari özellikleri Beycesultan ve çevresinin Trakya ve Balkanlarla kültür ilişkisi olduğunu göstermektedir. Bu nedenle Batı Anadolu kültür alanı içinde yer almaktadır. 5. katta Hitit hiyerografi işaretleri yer almaktadır.

Denizli ili yöresinin, MÖ 1800'lerde Hititlere komşu olan Arzava Siyasal Birliği içinde yer aldığı bilinmektedir (140).

Türkler Denizli civarında ilk defa 1070'de görülmüşlerdir. Bundan sonraki dönemde bu bölge XII. asrın sonlarına kadar devamlı surette Türklerle Bizanslılar arasında el değiştirmiştir ( 141). 1211-1261 tarihine kadar Türklerle Bizanslılar arasında bir savaş olmadı ve bu devrede Türk – Bizans sınırı sabit kaldı ki, bu sınırı Denizli yöresinde tespit etmek

mümkündür. Türk Bizans sınırı Denizli'nin şimdiki ilçelerinden Çameli, Tavas , Kale ve Buldan dışındaki sahayı Türklere bırakacak şekilde idi. Bu devrede 'Uç' denen bu yöreye Türkmenler yerleştirilmiştir. Hayli kalabalık olan bu Türkmen nüfusu bu yörede Anadolu'nun en keşif Oğuz boylarının yer isimlerini yadigar olarak bırakmıştır. Bugün dahi mevcut köy isimlerinden anlaşılacağı üzere bu Türkmenler, Oğuz Türklerinin Avşar boyuna ve aralarında bazı Üçoklu Boylar da bulunmakla birlikte Bozoklara mensuptur. Bunların arasında Kayıların da önemli sayıda bulunduğu bilinmektedir. 1259 'da Denizli'de ilk Türkmen Beyliği Acıpayam yöresinde kurulmuştur ( 142).

XIV. yy ın ilk yarısında Denizli'de Germiyan Beyliğine bağlı olarak İnançoğulları hüküm sürmüştür. Bundan sonra Osmanlı egemenliğini, 1403'te tekrar Germiyan egemenliği, 1411'de Karamanoğulları ve 1429 da ikinci kez Osmanlı egemenliği izledi (143).

### **3.2.ARAŞTIRMANIN TİPİ:**

Denizli il merkezi ve ilçelerinde 9-17 yaş grubunda Ailesel Akdeniz Ateşi ve Behçet Hastalığı prevalansını belirleyen kesitsel bir araştırmadır.

### **3.3.EVREN, ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ:**

Denizli ili ve çevresinde okula giden öğrencisi sayısı 150000'dir. Çalışma kapsamına Denizli il merkezi ve ilçelerinde okula giden 9-17 yaş grubundaki öğrenciler alınmıştır. Ankette sorulan soruları anlamayacaklarını ve doğru cevaplandıramayacaklarını düşündüğümüz için çalışmaya 9 yaşın altındaki öğrenci grubunu dahil etmedik. Denizli ili ve tüm ilçelerindeki ilköğretim okulları ve liselerinin tüm öğrenci sayıları ve mevcut sınıf sayılarına ait tüm bilgiler Denizli Milli Eğitim Müdürlüğü'nden sağlandı. Türk toplumunda Ailesel Akdeniz Ateşi prevalansının en düşük kabul edilen değeri 1/1075 (% 0,0093) olması dikkate alınarak örneklem büyüklüğü şu formül ile hesaplandı ( 144).

$$n = \frac{N(t_{1-\alpha})^2(p.q)}{S^2(N-1) + t^2(p.q)}$$

Burada :

$t_{1-\alpha}$  : Belirli bir güven düzeyinde t tablosundan bulunacak değer (serbestlik derecesi =sonsuz)

p : Bir olayın toplumda görülme sıklığı, olasılığı (prevelans, insidans, ölüm, doğum hızları)

q : Bir olayın toplumda görülmeme sıklığı, olasılığı (1-p)

S : Oranın standart sapması

N : Evrendeki kişi sayısı

N : Örnekte en az bulunması gereken kişi sayısı

Bilgisayarda bu formül esas alınarak epi-info (version6 .0) kullanılarak otomatik olarak % 95 güvenirlilik ve % 0.1 standart sapma ile hesaplandı. Gerekli örneklem büyüklüğü 6800 olarak hesaplandı. Toplam 7389 kişiye anket uygulandı.

### 3.4. SIFIR HASTA MODELİ

Nadir görülen hastalıkların sıklığını belirlemek oldukça zor ve pahalıdır. Yazıcı ve arkadaşlarının nadir görülen hastalıkların prevelanslarının ve az sıklıkta görülen özelliklerinin karşılaştırmalı çalışmalarının daha az zaman ve para harcayarak yapılmasına olanak verecek bir formül önerileri olmuştur. 'Sıfır hasta' modelinde hastalığın relatif sıklığı bir populasyon örneğinde bu hastalığın bulunmamasıyla tahmin edilebilir. Bu örneklemin büyüklüğüne göre, bu durumun sıklığının verilen bir değerden daha az olduğu %95 güvenirlilik aralığı söylenebilir. %95 güvenirlilik aralığı veren örneklem büyüklüğü  $p < 3/n$  olarak hesaplanmıştır (6).

### 3.5.ÖRNEKLEM SEÇİM YÖNTEMİ:

Örnekleme, Denizli il merkez ve çevrelerinde bulunan ilköğretim okulu ve liselerinden tabakalı şekilde seçildi. Tüm okulların ve sınıflarının

öğrenci sayıları İl Milli Eğitim Müdürlüğünden sağlandı. Denizli merkez ve dışındaki ilçeler coğrafi yerleşimlerine göre kuzey, güney, doğu, batı ve merkez olmak üzere 5 farklı bölgeye ayrıldı. Güneyde; Acıpayam, Serinhisar, Çameli, Yatağan, Tavas, Kızılca, Nikfer, Kızılcabölük, Beyağaç, Kale, doğuda; Bozkurt, Çardak, Honaz, İnceler, Batıda; Sarayköy, Akköy, Buldan, Güney, Babadağ, Kuzeyde; Çal, Baklan, Çivril, Bekilli olarak gruplandırıldı. Her bölgedeki örnek büyüklüğü bu bölgelerdeki öğrenci sayısına göre belirlendi. Daha sonra her bölgeden bir ilçe ( sadece bir bölgeden iki ilçe) rasgele ( kura çekilerek) saptandı. Ayrıca seçilen ilçedeki ve Denizli ili merkezdeki anket uygulanacak okullar ve bu okullardaki belirlenen sayıdaki sınıflar da rasgele ( kura çekilerek ) belirlendi. Bu öğrencilere yüz-yüze anket yöntemi ile anket uygulandı.

### **3.6.VERİLER VE TOPLAMA BİÇİMİ:**

Çalışma iki aşamadan oluşmaktaydı. İlk aşama 10 doktor tarafından gerçekleştirilmiştir. 10 doktordan 3 tanesi iç hastalıkları asistanı, 3 tanesi iç hastalıklarında intörn olarak bulunan öğrenciler, 3 tanesi pratisyen ve 1 tanesi romatoloji uzmanı idi. Tüm doktorlar anket uygulaması öncesinde AAA ve Behçet Hastalığı hakkında teorik ve pratik açıdan eğitim almıştır.

Veriler anket formu ile toplanmıştır. Anket iki bölümden oluşmaktadır. Anketin ilk bölümünde yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, okul, sınıf anne ve baba memleketi gibi kişi hakkındaki genel bilgiler bulunmaktaydı.

Anketin ikinci bölümünde ise AAA ve Behçet Hastalığı tanısı için filtre soruları yer almaktaydı. Ateşin eşlik ettiği, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı veya şişliğinin olup olmaması AAA için filtre sorusu olarak kabul edildi. Bu sorunun ikinci bölümünde bu atakların kendiliğinden geçip geçmediği soruldu. Behçet Hastalığı için filtre sorusu ise tekrarlayan oral aftların varlığı idi. Son olarak ailede AAA veya Behçet Hastalığı olan kişi veya kişilerin olup olmadığı soruldu. Bu anket formu sınıflara gidilerek yüz yüze görüşme yöntemi ile uygulandı.

Anket sırasında anket formundaki sorular öğrencilere tek tek açıklanmış ve sorulan sorular cevaplanmıştır. Anket 30 dakika içinde doldurulmuş, daha büyük yaş gruplarında daha az zaman dahi yeterli olmuştur.

Çalışmanın ikinci aşaması iki basamakta uygulandı. İlk basamakta 'sıfır hasta' modelini araştırmak üzere 3225 öğrenci rasgele seçildi. 3225 sayısı  $p < 3/n$  formülü ve AAA 'nin Türkiye'deki 0,0093 prevalans hızı esas alınarak hesaplandı. Bu aşamada seçilen öğrenciler her bölgeden orantılı olarak seçildi.

İkinci basamakta filtre sorularından herhangi birine olumlu cevap veren tüm öğrenciler ileri klinik inceleme ve gerekirse laboratuvar inceleme için Pamukkale Üniversitesi Romatoloji bölümüne çağrıldı. Yılda üçten fazla tekrarlayan aftöz stomatiti olan öğrenciler genital lezyon varlığı, tanı almış oftalmolojik hastalık, eritema nodozum, follikülit veya tromboflebit formunda deri hastalığının varlığı açısından klinik olarak değerlendirildi ve paterji testi uygulandı. AAA'nin kesin tanısı için Tel-Hashomer tanı kriterleri esas alındı (30). Birinci basamakta belirlenen öğrencilere ikinci basamağın uygulanmasından sonra 7389 öğrenci içinde filtre sorularından herhangi birine olumlu cevap veren tüm öğrencilere ikinci basamak uygulandı.



## 04.BULGULAR:

Eylül 2001 tarihinde Denizli il merkez ve ilçelerinde 9-17 yaş grubunu temsil eden bir örneklemede AAA ve Behçet Hastalığı prevalansını saptamak üzere kesitsel nitelikte bir araştırma planlandı ve uygulandı.

Toplam olarak 3847'si (%52.1) kız, 3542'si (%47.9) erkek olmak üzere 7389 öğrenci anket doldurarak çalışmaya katıldı. Çalışmaya katılanların yaş ortalaması:  $12.9 \pm 2.1$  idi (Tablo III).

Çalışmaya Merkez ilçeden yaş ortalaması  $13,28 \pm 2,31$  olan 2160'i kız, 1851'i erkek olan toplam 4011 öğrenci katıldı.

Kuzey bölgesinden yaş ortalaması  $12,61 \pm 2,07$  olan 410'u kız, 418'i erkek olan toplam 828 öğrenci araştırmaya dahil edildi.

Güney bölgesinden yaş ortalaması  $12,91 \pm 1,85$  olan 790'ı kız, 768'i erkek toplam 1558 öğrenci katıldı.

Doğu bölgesinden çalışmaya katılan 124'ü kız, 116'si erkek toplam 240 öğrencinin yaş ortalaması  $12,19 \pm 2,01$  idi.

Son olarak Batı bölgesinden 363'ü kız, 389'u erkek toplam 752 öğrenci alındı. Batı bölgesinden alınan öğrencilerin yaş ortalaması  $12,34 \pm 1,97$  idi (Tablo III).

Her bir bölgeden, o bölgenin Denizli'deki toplam öğrenci sayısına katkısı kadar öğrenci çalışmaya alındı. Tablo IV'de Denizli'deki öğrencilerin bölgelere göre dağılımı verilmiştir.

Araştırmaya katılan öğrencilerin sınıflara göre dağılımı Tablo V'de verilmiştir. Dördüncü sınıftan 501'i kız, 497'si erkek toplam 998, 5.inci

sınıftan 483'i kız 510'u erkek toplam 993, 6. sınıftan 542'si kız, 483'ü erkek toplam 1025, 7. Sınıftan 532'si kız, 554'ü erkek toplam 1086'ı öğrenci, 8. sınıftan 460 'sı kız, 474'ü erkek toplam 934, 9.sınıflardan 526'sı kız, 400'ü erkek toplam 926, 10. sınıflardan 379'u kız, 280'i erkek toplam 659, 11. sınıflardan 259'u kız, 237'si erkek toplam 496, 12. sınıflardan 165'i kız, 107'si erkek toplam 272 öğrenci araştırmaya katılmıştır.

**Tablo III:** Ankete katılan tüm öğrencilerin bölgelere göre dağılımı

Bölge			Toplam	
	Kız	Erkek	Sayı	Yüzde
Merkez (sayı)	2160	1851	4011	54,3
Yaş (Median±SD)	13,4±2,3	13,1±2,3	13,3±2,3	
Kuzey (sayı)	410	418	828	11,2
Yaş (Median±SD)	12,6±1,9	12,6±2,1	12,6±2,1	
Güney (sayı)	790	768	1558	21
Yaş (Median±SD)	12,8±1,9	13,8±1,8	12,9±1,8	
Doğu (Sayı)	124	116	240	3,2
Yaş (Median±SD)	12,1±2	12,2±2,0	12,2±2,0	
Batı (sayı)	363	389	752	10,1
Yaş (Median±SD)	12,4±2,1	12,8±1,8	12,3±2	
Toplam (sayı)	3847	3542	7389	
Yaş (Median±SD)	12,9±2,2	13,1±2,2	13±2,1	

**Tablo IV:** Denizli ili merkez ve ilçelerindeki tüm öğrencilerin dağılımı

Bölge	Sayı	Yüzde
Merkez	45873	51,2
Kuzey	10788	12
Güney	20329	22,7
Doğu	4015	4,4
Batı	8452	9,4
Toplam	89457	100

**Tablo V:** Ankete katılan tüm öğrencilerin sınıflara göre dağılımları

Sınıf	Sayı			Yüzde
	Kız	Erkek	Toplam	
4,00	501	497	998	13,5
5,00	483	510	993	13,4
6,00	542	483	1025	13,9
7,00	532	554	1086	14,7
8,00	460	474	934	12,6
9,00	526	400	926	12,5
10,00	379	280	659	8,9
11,00	259	237	496	6,7
12,00	165	107	272	3,7
Toplam	3847	3542	7389	100,0

Araştırma iki aşamada yapıldı. Birinci aşamada daha önceden hazırlanan formların öğrenciler tarafından sınıfta doldurulması istendi. İkinci aşamada bu formlar değerlendirildi. İkinci aşama iki basamakta gerçekleştirildi. Birinci basamakta 'sıfır hasta modeline' göre belirlenen 3225 (1778 kız ve 1447 erkek) öğrencinin doldurduğu formlar her bir bölgeden tesadüfen yaşlara uygun olarak seçildi.

Bu grubun ortalama yaşı  $13,056 \pm 2,39$  idi. İlk basamakta 156 öğrenci ateşin eşlik ettiği, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı veya şişliğinin olduğunu bildirdi. Bu öğrencilerin ileri klinik incelemeleri sonucunda 152 tanesinin şikayetlerinin AAA atakları ile uyumlu olmadığına karar verildi. Bu öğrencilerin çoğu tekrarlayan atakları olmadığını ifade etti. Geri kalan 4 öğrenciden biri olan 14 yaşında kız öğrencinin daha önce sistemik lupus eritematozis tanısı almış olduğu öğrenildi. Diğer 3 öğrenci de ürolitiazis, peptik ülser ve menstrasyon ağrısı (mittel schmerz) olarak değerlendirildi.

Bu ilk grup içinde 39 öğrenci aftöz stomatit nedeniyle Romatoloji polikliniğine çağrılarak tekrar değerlendirildi. Yalnızca 10 tanesinin yılda üçten fazla reküren aftöz stomatit geçirdiği kaydedildi. Bu öğrencilere paterji testi yapıldı ve öğrencilerin tümünde paterji testi negatifti.

Öğrencilerin hiçbirisinde Behçet Hastalığı ile uyumlu diğer bulgulara da rastlanmadı. Bu grup içinde hiçbir öğrenci Behçet Hastalığı tanısı almadı.

İkinci aşamanın ikinci basamağında kalan 2069'u kız, 2095'i erkek olan toplam 4164 öğrencinin doldurduğu formlar değerlendirildi. Bununla birlikte toplam hedeflenen 6800 öğrenci sayısı geçilerek 7389 öğrenciye ulaşılmış oldu.

Birinci grupta öğrencilerin % 55.1 'i kız, % 44.9'u erkekti. Toplam öğrencilerin %52.1'i kız, % 47.9'u erkekti. Birinci grupta kızların oranı biraz daha fazla olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ortalama yaşa bakıldığında birinci gruba dahil olanların yaşlarının biraz daha büyük olduğu görülmesine karşın istatistiksel olarak her iki grup bir birinden farksızdı.

Tüm öğrencilerin %21.1'i Denizli merkez ilçeyi, % 60.1'i diğer ilçeleri ve %18.8 Denizli ili dışını anne memleketi olarak bildirilirken, %21'i Denizli merkez ilçeyi, % 60'ı diğer ilçeleri ve %19'u Denizli ili dışını baba memleketi olarak belirtmiştir. Her bölgedeki örnek büyüklüğü bu bölgelerdeki öğrenci sayısına göre orantılı olarak belirlendi.

İkinci basamakta ilk basamağa ek olarak 152 öğrenci daha ateşin eşlik ettiği, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı veya şişliğinin olduğunu bildirdi (Tablo VI).

**Tablo VI:** Birinci soruya yanıtın gruplara göre dağılımı

	Grup-I	Grup-II
Evet	156	308
%	%4.8	% 4.2
Hayır	3069	7081
%	% 95.2	% 95.8
Toplam	3225	7389
	%100,0	% 100

Bu 152 öğrencinin ileri klinik incelemesi sonucunda 140 tanesinin şikayetlerinin AAA bulguları ile uyumlu olmadığı düşünöldü. Bu 140 öğrencinin çoğunun belirttiği atakların tekrarlamayan karın ağrısı olduğu belirlendi. Geriye kalan 12 öğrenci tekrarlayan karın ağrıları olduğunu belirtmekteydi. Biri 10 yaşında, diğeri 12 yaşında iki erkek hastanın karın ağrısı atakları AAA ile uyumlu idi. Her ikisi de daha önceden AAA tanısı almış ve 1 mg/gün kolşisin tedavisi almaktaydılar. 10 yaşındaki erkek çocuğun şikayetleri 3,5 yaşında karın ağrısı ve ateş atakları şeklinde başlamış. Bu şikayetleri birkaç ayda bir tekrarlayıp, 1 gün kadar sürüyormuş. Göğüs ağrısı ya da eklem şikayetleri olmamış. 4 Yaşında AAA tanısı almış ve kolşisin kullanmaya başlamış. Kolşisin kullanımından sonra şikayetleri kaybolmuş, ancak ilacı bıraktığı dönemlerde tekrarlıyormuş. Anne ve baba memleketi Çivril idi. Ailesinde başka AAA veya Behçet hastalığı olan kişi yoktu . 12 yaşındaki erkek çocuğun şikayetleri de 3-4 yaşlarında karın ağrısı ve ateş ile başlamış ve 5 yaşında AAA tanısı alarak kolşisin kullanmaya başlamış. Anne ve baba memleketi Baklan olup ailesinde başka AAA veya Behçet hastalığı olan kişi yoktu Diğer 10 hastadan 4 kız öğrencide mensturasyon ağrısı, 4 erkek öğrencide ürolitiazis ve diğer 2 erkek öğrencide askaris enfestasyonu olduğu saptandı. Böylece Denizli ili merkez ve ilçelerinde AAA prevalansı 2.7/ 10.000 olarak bulundu. Öğrencilerden hiçbirisinin aile öyküsünde AAA olumlu değildi.

İkinci basamakta ilk basamağa ek olarak 47 öğrenci daha tekrarlayan aftöz stomatit şikayeti olduğunu bildirdi (Tablo-VII).

**TabloVII: Üçüncü soruya yanıtın gruplara göre dağılımı**

	Grup-I	Grup-II
Evet	39	96
%	% 1.2	%1.2
Hayır	3186	7293
%	% 98.8	% 98,8
Toplam	3225	7389
%	% 100.0	100,0

Yılda üçten fazla aftöz stomatit öyküsü olan öğrenci sayısı 9 idi ve bunlara paterji testi uygulandı. Genital lezyon varlığı, tanı almış oftalmolojik hastalık ve/veya göz şikayeti, eritema nodozum, follikülit veya tromboflebit formunda deri hastalığının varlığı açısından klinik olarak tekrar değerlendirildi. Hepsinde de test sonucu negatif olarak değerlendirildi. Tarama sonrasında hiçbir hasta Behçet Hastalığı tanısını almadı.

Dördüncü ve beşinci soruya hiçbir öğrenci olumlu yanıt vermedi. Bu bilgi ile hiçbir öğrencinin ailesinde AAA'i ve Behçet hastalığı olmadığını belirttikleri saptandı.



## 5.TARTIŞMA

Kesitsel araştırmalar; toplum saha araştırması, prevelans araştırması, epidemiyolojik surveyans, durum saptama araştırmaları olarak adlandırılır. Bu çalışmalarda risk altındaki toplumda veya buradan seçilen bir örnek üstünde herhangi bir hastalığın veya olayın bir zaman kesitindeki bulunma sıklığı, yani prevelansı belirlenir. Bu tür çalışmalarda toplumun sağlık sorunlarının veya bir olayın boyutunun adeta fotoğraf çeker gibi saptandığı ifade edilmektedir. Kısa sürede, genellikle az personel ve az masrafla sağlık sorunlarını ve bunların olası nedenlerini saptamaya yaradıkları için, özellikle sağlık hizmetlerinin planlanması, değerlendirilmesi ve yönlendirilmesinde veri elde etme aracı olarak en sıklıkla başvurulan araştırma yntemidirler. Epidemiyolojik alışmalar hastalıkların anlaşılmasında, altta yatan genetik zeminin araştırılmasında da bu özellikleriyle temel teşkil ederler (5).

Otoimmün hastalıkların bazıları hariç çoğu dünya genelinde eşit sıklıkta görülmektedir. Örneğin RA bütün dünya genelinde %0.5-%1 sıklıkta görülmektedir. Ancak tüm dünyada RA insidansının fazla olduğu bazı etnik gruplar vardır. Bazı kıızıldereli kabilelerinde %2- 2,1 sıklıkta görülürken, bu toplumda aynı bölgedeki diğer etnik gruplara göre hastalığın başlama zamanı 12 yıl daha öncedir.Yine İtalya'da küçük bir kasabadaki son 40 yıldıki prevelans ise ortalama 0,33 ile %0.5'in altında kalmıştır (145). Buna karşın otoimmün yönü olmadığı bilinen AAA ve Behçet hastalığının prevelansı hem ülkeler arasında, hem de aynı ülkede farklı bölgeler arasında değişkenlik göstermektedir.

AAA'nin tartışılmaz bir etnik dağılımı vardır. Hemen hemen Kuzey Afrika ve Irak Yahudileri, Ermeni, Türk ve Arap halklarında sınırlanmış bir etnik dağılım söz konusudur. Yahudi hastaların % 90 'dan fazlası Sefardik veya Orta Doğu kökenlidir. Bu etnik gruplar doğu Akdeniz'de hastalığı

2000 yıl kadar önce almışlardır (2). Sefardik Yahudileri 15. yüzyılda İspanya'dan sürülen ve birçok kuzey Afrika ve Akdeniz ülkesine dağılan kişilerin torunlarıdır. 1492'deki Sefardik sürgünü ile en sık görülen mutasyon M694V, doğu Akdeniz'den İspanya, Türkiye, Ermeniler, Irak'a ve kuzey Afrika'ya yayılmıştır (15). Orta Doğu Yahudileri (öncelikle Iraklılar) 'nin ataları ise Mezopotamya'dan 2500 yıl önce gelmiştir. Askenazi Yahudileri ise daha çok batı ve doğu Avrupa'dan köken alır (2).

İsrail 'de yaklaşık 5000 AAA hastası olup prevelans 1/500 taşıyıcı frekansı ise 1/11'dir. Ancak alt gruplar içinde de farklı bir dağılım söz konusudur. Kuzey Afrikalı Yahudilerde taşıyıcılık 1/6- 1/8 ve prevelans 1/256'dır. Lübnan'da yaşayan 150 Ermeni AAA'li hastanın incelenmesiyle buradaki prevelans 1/500 olarak bildirilmiştir (2). Taşıyıcılık hızı ise 1/7'dir (12).

Türkiye'den son yıllarda AAA prevelansı ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Bunlardan ilki Sivas bölgesinde yapılan çalışmadır. Bu çalışmada AAA prevelansı % 0,3 olarak saptanmıştır (13). Türk AAA hastalarının çoğunun Orta Anadolu Bölgesinden köken aldığı bilinmektedir. Bunun nedeni orta Anadolu'nun bir çok medeniyetlere ev sahipliği yapması ve bu sırada özellikle doğu Akdeniz ve mezopotomyadan gelen göç dalgalarının burada yaşayan insanların genetik yapısını daha fazla etkilemiş olması olabilir. AAA'ni orta Anadolu'da yaygın olduğu diğer bir çalışmada da gösterilmiştir. GATA'si tarafından yapılan bu çalışmaya 45475 askerlik yoklaması için gelen 18-22 yaş arasında olan erkekler alınmıştır. Türkiye genelinde AAA'i prevelansını 11/10.000' olarak saptanmıştır. (14). Bu çalışmada da AAA'nin en sık orta Anadolu illeri Sivas ve Tokat bölgesinde görüldüğü belirlenmiştir. Çalışmaya sadece erkek nüfusunun alınması bu çalışmanın önemli bir eksikliğidir. Ayrıca çalışmaya katılanların yaş ortalamasının AAA için ileri sayılabilecek bir yaşta olması bu çalışmanın diğer bir eksik yönüdür. Bu çalışma 20 yaşına gelemeden AAA'nin komplikasyonlarından kayıp



edilmiş olan hastaları kaçırmış olabilir. Bu nedenle çalışmamıza daha küçük yaştaki kişileri de alarak doğabilecek olan hataları önlemiş olduk. Dokuz yaşın altındaki çocuklar da çalışmaya dahil edilebilirdi ancak daha küçük çocukların verilen anketi doldurmaları oldukça güç olacaktı ve yalancı pozitif ve yalancı negatif oranı oldukça yüksek çıkabilirdi. Bu da bizim çalışmanın güvenilirliğini azaltabilirdi. Dokuz yaşın altındaki çocukların AAA taraması için bire bir aile ile bağlantı kurarak araştırma yapmak daha doğru olacaktır. Bu yöntemi Özen ve arkadaşları Hacettepe çalışmasında başarı ile uygulamışlardır.

AAA prevalans çalışmalarının en önemlisi ve en büyüğü Hacettepe Üniversitesi tarafından yapılan ve 46813 çocuğu içeren çalışmadır. Bu çalışma Türkiye' nin 5 farklı coğrafik bölgesinde de (orta, doğu, batı, kuzey, güney) yürütülmüş, sonrasında da bu bölgeler kendi içinde şehir ve kırsal kesim olarak da değerlendirilmiştir. Bu çalışmada uzmanlar tarafından kendi takip ettikleri 605 AAA olgularının incelenmesiyle oluşturulan AAA tanısı için olası tanı kriterlerini ortaya koyarak, filtre sorularını ortaya koymuşlardır. Biz de Denizli ili ve ilçelerindeki AAA taraması sırasında bu filtre sorularını kullandık. Sadece daha önceden AAA tanısı almış çocuklar göz önüne alındığında prevalans 2.8/10000 olarak saptanmıştır. Klinik kriterlere göre olası AAA olarak değerlendirilen çocuklar eklenince prevalans 9.3/10000( 1/1075) olarak bulunmuştur (15). Bu çalışma, örneklem büyüklüğü, araştırmaya dahil edilenlerin yaş sınırı ve cinsiyet dağılımı yönünden eksiksiz bir çalışmadır. Bu çalışmada bölgelere göre AAA prevalansının belirtilmemiş olması, AAA'nin bölgesel farklılık göstermesinin vurgulanması açısından bir eksiklik olabilir. Bizim çalışmanın sonuçları ile karşılaştırdığımızda AAA açısından belirgin farklılık göze çarpmaktadır. Bizim çalışmamızda Denizli ili merkez ve ilçelerinde AAA prevalansı 2.7/ 10 000 olarak saptandı. Bu sıklık daha önce bildirilen Türkiye geneli ve Türkiye'nin farklı bölgelerindeki AAA prevalansından daha azdır. Bunun sebebi, bu coğrafi bölgenin tarihi özelliklerinin farklılık göstermesinden olabilir. Bu bölgede uzun yıllar

boyunca Hititler, Lidyalılar ve Frigler yaşamışlardır ve Ege bölgesinde yer alan Denizli yöresi AAA mutasyonunu taşıyan kavimlerin, soyların göçlerine büyük ölçüde maruz kalmamıştır. Bu da bu bölgedeki düşük AAA prevalansının sebebi olabilir.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji Bölümünde kayıtlı 933 çocuk hasta arasında Juvenil kronik artrit sonra en sık görülen hastalığın AAA olduğu bildirilmiştir (sırasıyla %45 ve % 24) (16).

Ege bölgesinde şimdiye dek yapılan bir prevalans çalışması bulunmamaktadır. Ancak Türkiye AAA Çalışma (FMF-TR) grubunun daha yayınlanmamış bir çalışmada 2314 AAA vakasının %52'sinin Orta Anadolu bölgesinden geldiği saptanmıştır. Denizli'nin yer aldığı Ege Bölgesi tüm Türkiye nüfusunun % 15'ini oluştururken, Ege Bölgesindeki AAA vakaları ise tüm AAA hastalarının sadece % 8'dir. Bu da Ege Bölgesinde AAA prevalansının Türkiye'nin diğer bölgelerine göre daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu çalışmaya Denizliden 7 olgu katılmıştır. Bunların ancak 3 tanesi anne veya babaları Denizli'lidir. Diğer dört tanesinin Anne ve Baba memleketi Denizli değildir.

Bizim çalışmamızda; ateşin eşlik ettiği, karın ağrısı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı veya şişliğinin olup olmaması sorusuna olumlu cevap veren öğrenci sayısı 308 idi. Bu sayıların beklenenin üstünde bu kadar yüksek olmasını öğrenci yaş grubunun düşük olmasına bağladık. Sonrasında ailelerle ve öğrencilerle tekrar görüşme sonrasında da sadece 16 tanesinin tekrarlayan karın ağrısı, göğüs ve eklem ağrı ve şişliği ile uyumlu olduğunu gördük. Bunların çoğunun nonspesifik hastalığı olduğunu belirledik. Biri 10 diğeri 12 olmak üzere iki öğrencinin tekrarlayan karın ağrıların AAA ile uyumlu olduğunu gördük. Bu iki hastanın da daha önceden AAA tanısı aldığını belirledik. Her iki hastanın da ataklarının ateşin eşlik ettiği karın ağrısı olduğu belirlendi. Kolşisin tedavisinden sonra atakların tamamen

kontrol altına alındığı öğrenildi. Ancak ilaç alımının aksatıldığı zaman karın ağrılarının tekrarladığı saptandı.

Bizim çalışmanın diğer bir ilginç yönü de öğrencilerden bir tanesinin tekrarlayan eklem ağrısı ve şişliğini belirtmesidir. Bu öğrencinin detaylı incelemesinde SLE tanısı aldığı ve bu nedenle tedavi edildiği görüldü.

Behçet hastalığı, eski ipek yolu olarak bilinen ülkelerde daha sık görülür. Türkiye, Japonya, Kore, Çin, İran, Suudi Arabistan sırasıyla prevalansın en yüksek olduğu ülkelerdir. Dünyada yapılan prevalans çalışmaları göstermiştir ki, Behçet Hastalığının prevalansı hem ülkeler arasında, hem de aynı ülkede farklı bölgeler arasında değişkenlik göstermektedir. Bu bölgesel farklılıklar etnik farklılıkları olduğu kadar coğrafik farklılıklarında prevalans farklılığı üzerinde etken olabileceğini göstermektedir (85).

Erişkinlerdeki Behçet hastalığının prevalansı bir çok ülkede yapılmıştır. İsrail'in orta bölgesinde yer alan Taibe adlı Arap kasabasında bir saha taraması yapılmıştır. Otuz bin nüfuslu bu kasaba 200-300 yıl önce kurulmuş olup 10-12 köklü aileden oluşmaktadır. Bu taramada bir çocuk sağlık merkezine başvuran 2211 çocuğun ailelerine anketler dağıtılmıştır. Ailelere bu sağlık merkezine kayıtlı olmasalar da tüm 10-20 yaş grubu arasındaki çocuklarında tekrarlayan aftöz stomatit öyküsü sorulmuştur. Anket sonucu 4876 ( 1888 erişkin, 2988 çocuk) kişinin bilgilerine ulaşılmıştır. Tüm bunların içinde Behçet Hastalığı tanısı alanlar erişkinler olmuştur. Bu bölgede 10 yaş ve üstü Behçet Hastalığı prevalansı 12/10 000 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmadaki prevalans oranı Türkiye'de İstanbul bölgesindeki çalışmaya benzer çıkmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak 10 yaş üstündeki erişkinler de çalışmaya dahil edilmiş, ancak bizim çalışmamıza benzer olarak çocukluk yaş grubunda Behçet Hastalığı tanısı olan olgu olmamıştır (85). Behçet Hastalığı'nın Japonya'daki prevalans 7-8.5/ 100 000 'dir. Amerika ve Avrupa 'da ise daha düşük oranda

görülmektedir ( 0,1-705/100 000) (85). İspanya 'nın kuzeybatısında 1988-1997 yılında Romatoloji polikliniğine başvuran hastaların incelenmesi ile Behçet Hastalığının bu bölgede yıllık hastalık insidansı 0,66/100,000 olarak bulunmuştur. Bu sürede saptanan hasta sayısı 16'dır. Bu çalışma da bizimkinden farklı olarak erişkin yaş grubunda yapılmıştır, ayrıca çok az sayıdaki olgu nedeniyle bazı sınırlamalar içermektedir. Bu bölgedeki prevalansı yansıtmamakla birlikte yıllık insidansı diğer Akdeniz ülkelerindekine benzer bulunmuşlardır (84).

Demirhindi ve ark. tarafından İstanbul çevresindeki 9 kasabada yapılan saha taraması Türkiye'de bu konudaki ilk çalışmadır. Bu çalışmaya 10 yaş ve üstünde 4940 kişi katılmıştır. Çalışma 3 aşamada yürütülmüştür. İlk aşamada katılımcılara aftöz stomatit ve /veya genital ülser varlığı sorulmuştur. Aynı zamanda katılımcıların tümüne paterji testi uygulanmıştır. Aftöz stomatit ve /veya genital ülser varlığı veya pozitif paterji testi Behçet Hastalığı için şüpheli olarak kabul edilmiştir. İkinci aşamada şüpheli 317 kişi O' Duffy kriterlerine göre tekrar değerlendirilmiştir. Üçüncü aşama Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde gerçekleştirilmiş, oftalmolojik muayene ile doku incelemesi 18 şüpheli hastaya yapılmıştır. Behçet sendromu prevalansı 8/10000 olarak bulunmuştur (82). Bu çalışmada 10 yaş üzerindeki tüm yaş grupları çalışmaya dahil edilirken, bizim çalışmamızda yalnız 9-17 yaş grubu bulunmaktaydı. Bilindiği gibi Behçet Hastalığı en sık olarak 20-30 yaşlarında görülür. Yaş grubunun Behçet Hastalığının sık görüldüğü yaş grubundan daha düşük olması nedeniyle Behçet Hastalığı tanısı alan kişi olmadığını düşünmekteyiz. Demirhindi ve arkadaşlarının çalışmasında bu yaş gruplarının da yer almasından dolayı daha yüksek oranlarda prevalans oranının bulunmuş olduğu söylenebilir.

Yurdakul ve arkadaşları bu ilk çalışmadan 7 yıl sonra farklı bir bölgede çalışma yapmışlardır. Türkiye'nin kuzeydoğusunda yer alan Ordu'nun Çamaş ilçesinde nüfus 9128 olup, 10 yaş ve üstü 5131 kişi

çalışmaya dahil edilmiştir. Önceki çalışma ile benzer bir metodoloji izlenmiştir. Birinci aşamada 817 kişi aftöz ülserleri olduğunu belirtmiştir. İkinci aşamada bu kişiler dermatolog, göz doktoru ve romatologdan oluşan bir grup tarafından muayene edilmiştir. Bunlardan 206'sının şikayetleri aftöz ülserlerle uyumlu bulunmamıştır. Kalan grupta 28 kişi ileri inceleme için hastaneye çağırılmıştır. Üçüncü aşama Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde gerçekleştirilmiştir. Bu hastalara oftalmolojik muayene ile doku incelemesi yapılmıştır. Ondokuz hasta O' Duffy kriterlerine göre Behçet Hastalığı tanısını almıştır ve prevalans oranı 37/ 10000 olarak saptanmıştır (82). Bir önceki çalışmaya göre prevalans hızının 4.5 kat yüksek olması etnik ve coğrafik sebeplerle açıklanabilir. Bu çalışmada 10 yaş üzerindeki tüm yaş gruplarının çalışmaya dahil edilmiş olması bizim çalışmamızdan farklı yanıdır.

Behçet Hastalığı'nın genel olarak başlangıcı puberteden sonra, 2. ve 4. dekadlar arasında olmakla birlikte başlangıcın puberteden önce olduğuna dair artan çalışmalar vardır. Bununla birlikte birçok çalışma küçük sayıda hasta gruplarını ele almıştır (146-155). Fransa'dan 13 olguluk bir çalışmada çocuklarda yaş arttıkça nörolojik ve vasküler bulguların arttığı gözlenmiş (146), yine Fransa'dan 86 olguluk bir seride erişkin ve çocukluk çağındaki Behçet Hastalığının benzer olduğu belirtilmiştir (147). Türkiye'de 10 yaş üzerindeki 17256 çocukta Behçet hastalığı prevalansı 0,11 bulunurken (148), 1784 Behçet hastasından 95 tanesinin juvenil Behçet Hastalığı'na sahip olduğu bildirilmiştir (149). İngiltere'de de 10 çocuk Behçet hastasının bulguları erişkin Behçet Hastalığındaki gibi saptanmıştır (150). İsrail'den farklı iki çalışma da 19 ve 30 kişilik çocuk Behçet Hastaları bildirilmiştir (151-152). İtalya, Suudi Arabistan ve Japonya 'dan bu konuda olgu serileri vardır (153-156). Çok daha az çalışma çocukluk çağı ve yetişkin çağda başlayan Behçet Hastalığını karşılaştırmıştır (146,147,149-152). Çocukluk çağı Behçet hastalığı seyrek görülmekte ancak klinik seyri erişkin yaştakinden çok da farklı olmamaktadır.

Çocukluk çağında Behçet Hastalığı taraması ilk kez Hacettepe Üniversitesi tarafından yapılan saha çalışması olup 46813 çocuğu içermektedir. Bu çalışma sonrasında Behçet Hastalığı saptanmamıştır. Bu çalışmaya katılanların yaşları çok küçük olup, bundan dolayı hiç Behçet hastası yakalayamamış olabilirler. İleri yaşlarda bu kadar büyük bir nüfus taraması yapılsaydı Behçet Hastalığı yakalama şansları olabilirdi. Bu çalışmada 46813 kişi taranmış olup, bizim çalışmamızda 7389 öğrenci tarandı. Bizim çalışmamızda yaş grubu daha yüksek olmasına karşın biz de hiç Behçet Hastalığı saptamadık. Ancak 96 öğrenci tekrarlayan oral aftlar açısından takibe alındı ve Behçet Hastalığının bulguları açısından izlenecek.

Ender görülen hastalıkların sıklığını belirlemek oldukça zor ve pahalıdır. Yazıcı ve arkadaşları ender görülen hastalıkların prevalanslarının ve az sıklıkta görülen özelliklerinin karşılaştırmalı çalışmalarının daha az zaman ve para harcayarak yapılmasına olanak verecek bir formül önerileri olmuştur. 'Sıfır hasta' modelinde hastalığın relatif sıklığı bir nüfus örnekleminde bu hastalığın bulunmamasıyla tahmin edilebilir. Bu çalışma 'sıfır hasta' modeline göre yapılan ilk epidemiyolojik çalışmadır (6).

Çalışmanın ilk basamağında 3/0.0093 (3225) öğrenci 'sıfır hasta' modeline göre değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda bir tane bile AAA ve Behçet hastası yakalanamamıştır. Bu da bize Denizli ve çevresinde okul öğrencileri arasında AAA prevalansının Türkiye genelindeki çocuklar arasındaki AAA prevalansından düşük olduğunu göstermektedir. Bunu doğrulamak için çalışmanın ikinci basamağı gerçekleştirilmiştir.

İkinci basamakta hastaların tümü değerlendirilmiştir. Bütün hastaların değerlendirilmesi sonunda toplam 2 AAA yakalanmıştır. Toplam 7389 öğrenci içinde bir tane bile Behçet hastası saptanamamıştır. Bu sonuçlar



doğrultusunda 'sıfır hasta' modeli'nin uygulanabilir bir epidemiyolojik çalışma yöntemi olduğunu söyleyebiliriz. 'Sıfır hasta' modeli kolay, ekonomik ve uygulanabilir bir yöntemdir. İleride yapılacak epidemiyolojik çalışmalara örnek olması açısından yaptığımız bu çalışma çok önemlidir. 'sıfır hasta' modelini Behçet hastalığı için uyguladığımız zaman %95 güvenirlilik ile Denizli ve çevresindeki okul öğrencileri arasında Behçet hastalığı prevalansının  $1/2463$  [ $1/(n/3)$ ] den düşük olduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç olarak AAA ve Behçet Hastalığı prevalansı Denizli ve çevresindeki okul öğrencilerinde düşüktür. AAA prevalansının Denizli ve bölgesinde düşük olması bu bölgenin AAA'nin sık olduğu etnik göçlerden orta Anadolu kadar yoğun etkilenmemesine bağlanabilir. Behçet hastalığı çocukluk çağında seyrek görülmektedir. Bu bilgi bu çalışma sonunda bir kez daha doğrulanmıştır.

Bu çalışma 'Sıfır hasta' modeline göre gerçekleştirilmiş ilk epidemiyolojik çalışmadır. Ayrıca 'Sıfır hasta' modelinin uygulanabileceğini gösteren ilk çalışmadır.

'Sıfır hasta' modeli, diğer bölgelerde ve diğer hastalıkların prevalans çalışmalarında kullanıldıktan sonra epidemiyolojik çalışmalardaki yerini alacaktır.

## 6. SONUÇLAR

1. Denizli ili merkez ve ilçelerinde AAA prevalansı 2.7/ 10 000 olarak saptandı.
2. Denizli ve çevresindeki okul öğrencilerinde Behçet Hastalığı tanısı alan kişi olmadı.
3. AAA ve Behçet Hastalığı prevalansı Denizli ve çevresindeki okul öğrencilerinde düşüktür.
4. 'Sıfır hasta' modeli kolay, ekonomik ve uygulanabilir bir yöntemdir. 'Sıfır hasta' modeli, diğer bölgelerde ve diğer hastalıkların prevalans çalışmalarında kullanıldıktan sonra epidemiyolojik çalışmalardaki yerini alacaktır.



## 7. ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmanın ilk amacı Türkiye'nin Batı Anadolu bölgesinde yer alan Denizli'deki okul çağı çocuklardaki Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) ve Behçet Hastalığı'nın prevalansını araştırmaktır. Bu çalışmanın ikinci amacı daha önce önerilen 'sıfır hasta' modelinin prevalans araştırmalarında güvenilir bir metod olduğunu ortaya koymaktır.

**METODLAR:** Saha araştırması iki aşamada gerçekleşti. İlk aşamada 7389 (3847 kız, 3542 erkek) öğrenciden sınıflarında anketi doldurmaları istendi. Ankette AAA ve Behçet Hastalığı'na yönelik filtre soruları yer aldı. AAA için filtre sorusu karın ağrısı, eklem ağrısı/şişliği ve /veya göğüs ağrısının eşlik ettiği tekrarlayan ateş ataklarının varlığıydı. Behçet Hastalığı için filtre sorusu aftöz stomatitin varlığıydı. İkinci aşama iki basamakta gerçekleşti. Birinci basamakta 'sıfır hasta' metoduna göre belirlenen sayıdaki; 1778'i kız, 1447'si erkek 3225 öğrenci, 7389 öğrenci arasından rasgele seçildi. AAA ve Behçet Hastalığı şüphesi olan öğrenciler daha ileri araştırma için hastaneye çağrıldı. İkinci basamakta kalan öğrenciler de değerlendirildi.

**BULGULAR:** İlk basamakta sorgulanan 3225 öğrenciden 156'sı AAA'nin varlığını öngören ateşe eşlik eden tekrarlayan karın ağrısı, eklem ağrısı/şişliği ve /veya göğüs ağrısının olduğunu söyledi. Bu öğrencilerde ileri klinik inceleme sonrasında AAA tanısı düşünülmedi. İkinci basamakta 152 öğrenci ayrıntılı inceleme için çağrıldı. Bunların ikisi AAA tanısı aldı. Hiçbirisi Behçet Hastalığı tanısı almadı.

**SONUÇ:** Türkiye'de genel olarak AAA'nin prevalansı yaklaşık % 0,093'tir. Bu çalışmada bulunan prevalans hızı % 0,027 idi, bu da Türkiye'nin genel prevalansından daha azdı. Bu belki de bölgenin tarihsel geçmişiyle ilgili olabilir. Bu çalışma 'sıfır hasta' modelinin epidemiyolojik araştırmalarda kullanılabilir olduğunu gösteren ilk çalışmadır.

## **8. SUMMARY**

**OBJECTIVE:** The first aim of this study was to investigate the prevalence of familial Mediterranean fever (FMF) and Behçet's disease in school students in Denizli that is located in western part of Turkey. The second aim of this study was to find out whether the previously suggested "zero patient design" could be reliable as a prevalence survey.

**METHODS:** The field survey was performed in two stages. In the first stage 7389 (3847 female, 3542 male) students were asked to fill a questionnaires in the classroom. In the questionnaire, filtering questions for Behçet's disease and FMF were asked. The filtering question for seeking FMF was the presence of recurrent attacks of fever accompanying abdominal pain, joint pain/swelling, and/or chest pain. The filtering question for Behçet's disease was presence of aphthous stomatitis.

The second stage was conducted in two steps. In the first step 3225 questionnaires filled by 1778 female, and 1447 male students calculated according to zero patient design, who were selected randomly among 7389 students for evaluation. Students with any suspicion of FMF and Behçet's disease were called to the hospital for detailed investigation. In the second step the remaining students were evaluated.

**RESULTS:** Out of 3225 children questioned in the first step, 156 claimed recurrent abdominal pain and/or chest pain, and/or joint pain/swelling, accompanying fever which might suggest presence of FMF. However, a diagnosis of FMF was excluded in these students after further clinical evaluation. In the second step 152 students were called for detailed investigation: two patients, one 10 and the other 12 year old, were diagnosed as FMF. None were diagnosed to have Behçet's disease.

**CONCLUSION:** The prevalence rate of FMF in Turkey in general is about 0.093 %. The prevalence rate found in this survey was 0.027 %, which is less than the general prevalence rate of Turkey. This may be due to the historic background of the region. This is the first study that has shown that the "zero patient design" can be conducted in epidemiological survey.

## 9. KAYNAKLAR

1. Pras M, Kostnar DL: Familial Mediterranean Fever. Klippel textbook of rheumatology Ed Klippel JH, Dieppe PA, 2000; section 5, 23.1-4
2. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet 1998; 28:351(9103):659-64.
3. O' Duffy JD: Behcet's disease. Textbook of Rheumatology. Ed Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge SB. 1985; 1174-8.
4. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V: Behcet's Syndrome. Klippel textbook of Rheumatology Ed Klippel JH, Dieppe PA, 2000; section 7, 26.1-6
5. Tezcan S, Epidemiyoloji Tıbbi araştırmaların yöntem bilimi, Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı, 1992 Ankara; 66-80.
6. Yazıcı H, Biyikli M, van der Linden S, Schouten HJ. The 'zero patient' design to compare the prevalences of rare diseases. Rheumatology (Oxford). 2001; 40:121-2.
7. Doğanavşargil E, Keser G: Ailesel Akdeniz Ateşi. ED Gümüşdiş G, Doğanavşargil E, Deniz Matbaası, İstanbul: 1999; 467-473.
8. 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 (Baltimore). 1998; 77: 268-97.

9. Daniel LK. Intermittent and periodic arthritic syndromes. Kopman JK. Arthritis and Allied conditions. A textbook of Rheumatology, 13 ed Williams and Wilkins. 1997;1279-1306
10. Garcia-Gonzalez A, Weisman MH. The arthritis of familial Mediterranean fever. Semin Arthritis Rheum. 1992; 22: 139-50.
11. Yuval Y, Hemo-Zisser M, Zemer D, Sohar E, Pras M. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever (FMF). Am J Med Genet. 1995 3; 57: 455-7.
12. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD, Rotter JI Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. Am J Med Genet. 1989; 34: 168-72.
13. Önen F, Sümer H, Türkay S, Akyürek O et al. Sivas ilinde ailesel Akdeniz ateşi sıklığı. SSK İzmir EĞ. Hst Tıp Derg,1997; 3: 93-96.
14. Dinç A, Pay S, Turan M, Şimşek İ. Prevalence of familial Mediterranean fever in young men. Clin. Exp. Rheumatol 2000; 18: 292.
15. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir 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: 2445-9.
16. Yazıcı H, Özdoğan H. Familial Mediterranean Fever in Turkey. ED. M Pras, E, Sohar. Familial Mediterranean Fever. Freund Publishing House:1997: 66-71.

17. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, Balow JE Jr, Prosen L, Dean M, Steinberg AD, Pras M, Kastner DL. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med.* 1992; 326:1509-13.
18. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell.* 1997; 22: 90: 797-807.
19. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.* 1997; 17: 25-31.
20. Yalcinkaya F, Cakar N, Mısırlıoğlu M, Tumer N, Akar N, Tekin M, Tastan H, Kocak H, Ozkaya N, Elhan AH. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: Evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford).* 2000; 39: 67-72.
- 
21. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentijevich I, Koziol DE, Kastner DL, Pras M, Pras E. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2000; 27: 1703-7.
22. Grateau G, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goossens M, Delpech M, Amselem S, Dode C. Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *QJM.* 2000; 93: 223-9.
23. Akar N, Yalcinkaya F, Akar E, Cakar N. MEFV mutation analysis in Turkish familial Mediterranean fever patients with amyloidosis. *Amyloid.* 1999; 6: 301-2.

24. Tekin M, Yalcinkaya F, Cakar N, Akar N, Mısırlıoğlu M, Tastan H, Tumer N. MEFV mutations in multiplex families with familial Mediterranean fever is a particular genotype necessary for amyloidosis? Clin Genet. 2000 ; 57: 430-4.
25. Cazeneuve C, Ajrapetyan H, Papin S, Roudot-Thoraval F, Genevieve D, Mndjoyan E, Papazian M, Sarkisian A, Babloyan A, Boissier B, Duquesnoy P, Kouyoumdjian JC, Girodon-Boulandet E, Grateau G, Sarkisian T, Amselem S. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. Am J Hum Genet. 2000; 67: 1136-43.
26. Ben-Chetrit E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. Ann Rheum Dis. 2001; 60: 146-9.
27. Kone Paut I, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier JM, Touitou I. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. Rheumatology (Oxford) 2000; 39: 1275-9.
28. Dode C, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattan D, Dervichian M, Goossens M, Delpech M, Amselem S, Grateau G. Mutations in the MEFV gene in a large series of patients with a clinical diagnosis of familial Mediterranean fever. Am J Med Genet. 2000; 92: 241-6.
29. Centola M, Wood G, Frucht DM, Galon J, Aringer M, Farrell C, Kingma DW, Horwitz ME, Mansfield E, Holland SM, O'Shea JJ, Rosenberg HF, Malech HL, Kastner DL. 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.

30. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. 2000 Sep;14(3): 477-98.
31. Melikoglu M, Ozdogan H, Korkmaz C, Kasapcopur O, Arisoy N, Akkus S, Fresko I, Yazici H. A survey of phenotype II in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59: 910-3.
32. Majeed HA, Rawashdeh M, el-Shanti H, Qubain H, Khuri-Bulos N, Shahin HM. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *QJM*. 1999; 92: 309-18.
33. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967; 43: 227-53.
34. Aharoni D, Hiller N, Hadas-Halpern I. Familial Mediterranean fever: Abdominal imaging findings in 139 patients and review of the literature. *Abdom Imaging*. 2000; 25: 297-300.
35. Schwabe AD, Peters RS. Familial Mediterranean Fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1974; 53: 453-62.
36. Barakat MH, Karnik AM, Majeed HW, el-Sobki NI, Fenech FF. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs: a study of 175 patients and review of the literature. *Q J Med*. 1986; 60: 837-47.
37. Heller H, Gafni J, Michaeli D, Shahin N, Sohar E, Ehrlich G, Karten I, Sokoloff L. The arthritis of familial Mediterranean fever (FMF). *Arthritis Rheum*. 1966; 9: 1-17.

38. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1997; 27: 67-72.
39. Bodur H, Ucan H, Seckin S, Seckin U, Gunduz OH. Protracted familial Mediterranean fever arthritis. *Rheumatol Int.* 1999; 19: 71-3.
40. Besbas N, Ozdemir S, Saatci I, Bakkaloglu A, Ozen S, Saatci U. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever: an unusual presentation in childhood. *Turk J Pediatr.* 1999; 41: 387-90.
41. Azizi E, Fisher BK. Cutaneous manifestations of familial Mediterranean fever. *Arch Dermatol.* 1976; 112: 364-6.
42. Majeed HA, Al-Qudah AK, Qubain H, Shahin HM. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2000; 30:138-43.
43. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations in familial Mediterranean fever. *Pediatr Neurol.* 1993; 9: 301-2.
44. Dabestani A, Noble LM, Child JS, Krivokapich J, Schwabe AD. Pericardial disease in familial Mediterranean fever: an echocardiographic study. *Chest.* 1982; 81: 592-5.
45. Tekin M, Yalcinkaya F, Tumer N, Akar N, Misirlioglu M, Cakar N. Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with familial Mediterranean fever-associated vasculitis. *Acta Paediatr.* 2000; 89: 177-82.
46. Ozen S. Vasculopathy, Behcet's syndrome, and familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol.* 1999; 11: 393-8.



47. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakkaloglu A, Gur H, Tinaztepe K, Calguneri M, Turgan C, Turkmen A, Akpolat I, Danaci M, Besbas N, Akpolat T. Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? *Semin Arthritis Rheum.* 2001; 30: 281-7.
48. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A. Behcet's disease in Familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2000; 29: 286-95.
49. Ben-Chetrit E, Cohen R, Chajek-Shaul T. Familial Mediterranean fever and Behcet's disease are they associated? *J Rheumatol.* 2002; 29: 530-4.
50. Kavukcu S, Turkmen M, Eroglu Y, Canda T, Yorukoglu K, Igci E, Buyukgebiz A. Renal, gastric and thyroidal amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol.* 1997; 11: 210-2.
51. Heller H, Sohar E, Gafni J, Heller J. Amyloidosis in familial Mediterranean fever, an independent genetically determined character. *Arch Intern Med.* 1962; 107: 539-50.
52. Gafni J, Ravid M, Sohar E. The role of amyloidosis in familial Mediterranean fever. A population study. *Isr J Med Sci.* 1968; 4: 995-9.
53. Sungur C, Sungur A, Ruacan S, Arik N, Yasavul U, Turgan C, Caglar S. Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to familial Mediterranean fever. *Kidney Int.* 1993; 44: 834-6.

54. Tishler M, Pras M, Yaron M. Abdominal fat tissue aspirate in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 1988; 6: 395-7.
55. Livneh A, Zemer D, Siegal B, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron*. 1992; 60: 418-22.
56. Matzner Y, Abedat S, Shapiro E, Eisenberg S, Bar-Gil-Shitrit A, Stepensky P, Calco S, Azar Y, Urieli-Shoval S. Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. *Blood*. 2000; 96: 727-31.
57. Matzner Y, Brzezinski A.. C5a-inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1984; 311: 287-90.
58. Matzner Y. Biologic and clinical advances in familial Mediterranean fever. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1995; 18: 197-205.
59. Bar-Eli M, Wilson L, Peters RS, Schwabe AD, Territo MC. Microtubules in PMNs from patients with familial Mediterranean fever. *Am J Med Sci*. 1982; 284: 2-7.
60. Anton PA, Targan SR, Vigna SR, Durham M, Schwabe AD, Shanahan F. Enhanced neutrophil chemiluminescence in familial Mediterranean fever. *J Clin Immunol*. 1988; 8: 148-56.
61. Bar-Eli M, Territo MC, Peters RS, Schwabe AD. A neutrophil lysozyme leak in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Hematol*. 1981; 11: 387-95.

62. Barakat MH, El-Khawad AO, Gumaa KA, El-Sobki NI, Fenech FF. Metaraminol provocative test: a specific diagnostic test for familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1984; 8378: 656-7.
63. Barakat MH, Malhas LN, Gumaa KK. Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Pathogenesis of acute inflammation: the retention-leakage hypothesis. *Biomed Pharmacother*. 1989; 43: 763-9.
64. Ben-Chetrit E, Gutman A, Levy M. Dopamine-beta-hydroxylase activity in familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1990 Jan 20;335(8682):176.
65. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 79-81.
66. Ozen S. New interest in an old disease: familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 1999; 17: 745-9.
67. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972; 287: 1302.
68. Özkan E, Okur Ö, Ekmekçi A, Özcan R. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med. Bull*. 1972; 5: 44-49.
69. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, Gafni J. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1974; 291: 932-4.
70. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial Mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med*. 1974; 291: 934-7.

71. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1974; 81: 792-4.
72. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: reappraisal after 15 years. *Semin Arthritis Rheum.* 1991; 20: 241-6.
73. 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. *N Engl J Med.* 1986; 314: 1001-5.
74. 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 Rheum.* 1994; 37: 1804-11.
75. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ, Eliakim M. The effects of long-term colchicine therapy on male fertility in patients with familial Mediterranean fever. *Andrologia.* 1986; 18: 420-6.
76. Haimov-Kochman R, Ben-Chetrit E. The effect of colchicine treatment on sperm production and function: a review. *Hum Reprod.* 1998; 13: 360-2.
77. Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M. Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 1213-7.
78. Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Zylber-Katz E, Levy M. Colchicine disposition in patients with familial Mediterranean fever with renal impairment. *J Rheumatol.* 1994; 21: 710-3.

79. Tunca M, Tankurt E, Akbaylar Akpınar H, Akar S, Hizli N, Gonen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *Br J Rheumatol*. 1997 Sep;36(9):1005-8.
80. Feingenbaum A. Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic disease. *Br J Ophthalmol* 1956;40, 355-357.
81. Behçet H. Über rezidivierende Aphthose durch ein virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge and an den Genitalien. *Dermatol Monatsschr* 1937; 105: 1152-157.
82. Tuzun Y, Yurdakul S, Cem Mat M, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Tuzun B, Yazici H. Epidemiology of Behçet's syndrome in Turkey. *Int J Dermatol*. 1996; 35: 618-20.
83. Chamberlain MA. Behçet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. *Ann Rheum Dis*. 1977; 36: 491-99.
84. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Branas F, Lopez-Lazaro L, Olivieri I. Epidemiological and clinical aspects of Behçet's disease in a defined area of Northwestern Spain, 1988-1997. *J Rheumatol*. 2000; 27: 703-7.
85. Jaber L, Milo G, Halpern GJ, Krause I, Weinberger A. Prevalence of Behçet's disease in an Arab community in Israel. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 365-6.
86. Nakae K, Masaki F, Hashimoto T et al. Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. *Behçet's disease*. Ed. Godeau P and Wechsler B. Elsevier Sci. Pub. 1993; 145-51.

87. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdogan H, Serdaroglu S, Ersanli M, Ulku BY, Muftuoglu AU. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1984; 43: 783-9.
88. Stanford MR, Kasp E, Whiston R, Hasan A, Todryk S, Shinnick T, Mizushima Y, Dumonde DC, van der Zee R, Lehner T. Heat shock protein peptides reactive in patients with Behcet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin Exp Immunol.* 1994; 97: 226-31.
89. Yazici H, Fresko I, Hamuryudan V, Mat C, Melikoglu M, Ozyazgan Y, Tuzun Y, Yurdakul S. Behcet's syndrome. The Cerrahpasa experience. Members of the Behcet's Syndrome Research Centre. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 455: 135-40.
90. Hasan A, Fortune F, Wilson A, Warr K, Shinnick T, Mizushima Y, van der Zee R, Stanford MR, Sanderson J, Lehner T. Role of gamma delta T cells in pathogenesis and diagnosis of Behcet's disease. *Lancet.* 1996; 347: 789-94.
91. Mochizuki M, Suzuki N, Takeno M, Nagafuchi H, Harada T, Kaneoka H, Yamashita N, Hirayama K, Nakajima T, Mizushima Y, et al. Fine antigen specificity of human gamma delta T cell lines (V gamma 9+) established by repetitive stimulation with a serotype (KTH-1) of a gram-positive bacterium, *Streptococcus sanguis*. *Eur J Immunol.* 1994; 24: 1536-43.
92. Direskeneli H, Eksioglu-Demiralp E, Yavuz S, Ergun T, Shinnick T, Lehner T, Akoglu T. T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein

derived peptides in Turkish patients with Behcet's disease. *J Rheumatol.* 2000; 27: 708-13.

93. Sahin S, Akoglu T, Direskeneli H, Sen LS, Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis.* 1996; 55: 128-33.

94. Ozoran K, Aydintug O, Tokgoz G, Duzgun N, Tutkak H, Gurler A. Serum levels of interleukin-8 in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis.* 1995; 54: 610.

95. Itoh R, Takenaka T, Okitsu-Negishi S, Matsushima K, Mizoguchi M. Interleukin-8 in Behcet's disease. *J Dermatol.* 1994 ; 21: 397-404.

96. Lesprit P, Wechsler B, Piette JC, Du-Boutin LT, Godeau P, Alhenc-Gelas M, Aiach M. Activated protein C resistance caused by factor V Arg 506-->Gln mutation has no role in thrombotic manifestations of Behcet's disease. *Ann Rheum Dis.* 1995; 54: 860

97. Leiba M, Sidi Y, Gur H, Leiba A, Ehrenfeld M. Behcet's disease and thrombophilia. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 1081-5.

98. Gul A, Esin S, Dilsen N, Konice M, Wigzell H, Biberfeld P. Immunohistology of skin pathergy reaction in Behcet's disease. *Br J Dermatol.* 1995; 132: 901-7.

99. Sahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazici H, Akoglu T. Immunohistology of skin pathergy reaction in Behcet's disease. *Br J Dermatol.* 1995; 132: 901-7.

100. Abdallah MA, Ragab N, Khalil R, Kamel N. Circulating immune complexes in various forms of Behcet's disease. *Int J Dermatol.* 1995; 34: 841-5.
101. Oshima Y. Clinical studies on Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1963, 22:36
102. Aydintug AO, Tokgoz G, D'Cruz DP, Gurler A, Cervera R, Duzgun N, Atmaca LS, Khamashta MA, Hughes GR. Antibodies to endothelial cells in patients with Behcet's disease. *Clin Immunol Immunopathol.* 1993; 67: 157-62.
103. Yazici H. Behcet's syndrome: where do we stand? *Am J Med.* 2002; 112: 75-6
104. Arbesfeld SJ, Kurban AK. Behcet's disease. New perspectives on an enigmatic syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1988; 19: 767-79.
105. Wong RC, Ellis CN, Diaz LA. Behcet's disease. *Int J Dermatol.* 1984; 23: 25-32.
106. James DG. Medical eponyms updated: 1. Behcet's disease. *Br J Clin Pract.* 1990; 44: 364-8.
107. Diri E, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Hizli N, Yazici H. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behcet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 1074-6.
108. Matsumura N, Mizushima Y. Leucocyte movement and colchicine treatment in Behcet's disease. *Lancet.* 1975;7939: 813.



109. Tuzun Y, Altac M, Yazici H, Basoz A, Yurdakul S, Pazarli H, Yalcin B, Muftuoglu A. Nonspecific skin hyperreactivity in Behcet's disease. *Haematologica*. 1980; 65: 395-8.
110. Dilsen N, Konice M, Aral O, Ocal L, Inanc M, Gul A. Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behcet's disease: confirmed specificity but decreased sensitivity with sharp needles. *Ann Rheum Dis*. 1993 Nov; 52: 823-5.
111. Gilhar A, Winterstein G, Turani H, Landau J, Etzioni A. Skin hyperreactivity response (pathergy) in Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 21: 547-52.
112. Benezra D, Cohen E. Treatment and visual prognosis in Behcet's disease. *Br J Ophthalmol*. 1986; 70: 589-92.
113. James DG, Spiteri MA. Behcet's disease. *Ophthalmology*. 1982; 89: 1279-84.
114. Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, Erman M, Karaarslan Y, Celik I. Characteristics of peripheral arthritis in Behcet's disease. *N Z Med J*. 1997; 110: 80-1.
115. Yurdakul S, Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yalcin B, Altac M, Ozyazgan Y, Tuzuner N, Muftuoglu A. The arthritis of Behcet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 1983; 42: 505-15.
116. Yazici H, Tuzlaci M, Yurdakul S. A controlled survey of sacroiliitis in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis*. 1981; 40: 558-9.

117. Koc Y, Gullu I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, Batman F, Kansu T, Balkanci F, Akkaya S, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol.* 1992; 19: 402-10.
118. Park JH, Han MC, Bettmann MA. Arterial manifestations of Behcet disease. *Am J Roentgenol.* 1984; 143: 821-5.
119. Lie JT. Vascular involvement in Behcet's disease: arterial and venous and vessels of all sizes. *J Rheumatol.* 1992; 19: 341-3.
120. Serdaroğlu P, Yazici H, Ozdemir C, Yurdakul S, Bahar S, Aktin E. Neurologic involvement in Behcet's syndrome. A prospective study. *Arch Neurol.* 1989; 46: 265-9.
121. Candan I, Erol C, Sonel A, Akalin H. Behcet's disease: cardiac and pulmonary involvement. *Eur Heart J.* 1986; 7: 999-1002.
122. O'Duffy JD. Pulmonary involvement in Behcet's disease. *Eur Respir J.* 1993; 6: 936-7.
123. Iida M, Kobayashi H, Matsumoto T, Okada M, Fuchigami T, Niizeki H, Yao T, Fujishima M. Intestinal Behcet disease: serial changes at radiography. *Radiology.* 1993; 188: 65-9.
124. Hamuryudan V, Yurdakul S, Kural AR, Ince U, Yazici H. Diffuse proliferative glomerulonephritis in Behcet's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1991; 30: 63-4.
125. Melikoglu M, Altiparmak MR, Fresko I, Tunc R, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. A reappraisal of amyloidosis in Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40: 212-5.

126. Adinolfi M, Lehner T. Acute phase proteins and C9 in patients with Behcet's syndrome and aphthous ulcers. *Clin Exp Immunol.* 1976 Jul; 25: 36-9.
127. Rumfeld WR, Morgan BP, Campbell AK. The ninth complement component in rheumatoid arthritis, Behcet's disease and other rheumatic diseases. *Br J Rheumatol.* 1986; 25: 266-70.
128. Sakane T, Kotani H, Takada S, Tsunematsu T. Functional aberration of T cell subsets in patients with Behcet's disease. *Arthritis Rheum.* 1982; 25: 1343-51.
129. Taylor PV, Chamberlain MA, Scott JS. Autoreactivity in patients with Behcet's disease. *Br J Rheumatol.* 1993; 32: 908-10.
130. Takeuchi A, Mori M, Hashimoto A. Radiographic abnormalities in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 1984; 2: 259-62.
131. Tunc R, Uluhan A, Melikoglu M, Ozyazgan Y, Ozdogan H, Yazici H. A reassessment of the International Study Group criteria for the diagnosis (classification) of Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2001; 19 (Suppl 24):45-7.
132. Fresko I, Yurdakul S, Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Mat C, Tanverdi MM, Yazici H. The management of Behcet's syndrome. *Ann Med Interne (Paris).* 1999; 150: 576-81.
133. Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. The management of Behcet's syndrome: how are we doing? *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17: 145-7.

134. Aktulga E, Altac M, Muftuoglu A, Ozyazgan Y, Pazarli H, Tuzun Y, Yalcin B, Yazici H, Yurdakul S. A double blind study of colchicine in Behcet's disease. *Haematologica*. 1980; 65: 399-402.
135. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, Senocak M, Yazici H. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 2686-92.
136. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, Zwingenberger K, Yazici H. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998; 128: 443-50.
137. Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Celik I. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behcet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 1996; 39: 2062-5.
138. Denizli İLİ "il çevre Durum Raporu" /T.C. Denizli Valiliği. İl Çevre Müdürlüğü. Denizli, 2000.
139. Denizli, T.C Denizli Valiliği 1988, İzmir
140. İlimiz Denizli, Özgül Yayınları.1985; 36-37.
141. XVI. – XVII yy da Lazıkiye( Denizli) kazası, Turan Gökçe, 2000; 26-27
142. Denizli Tarihi ,Tuncer Baykara. 1969; 25-30.
143. İlimiz Denizli, Özgül Yayınları.1985; 46-47.

144. Tezcan S, Epidemiyoloji Tıbbi araştırmaların yöntem bilimi, Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı, 1992; Ankara; 244.
145. Harris ED: Clinical Features Of Rheumatoid Arthritis. Kelley's Textbook of Rheumatology, Ed Ruddy S, Harris E, Sledge C, Philadelphia, Saunders Company: 2001; 967-1000
146. Laghmari M, Karim A, Allali F, Elmadani A, Ibrahimy W, Hajjaj Hassouni N, Chkili T, Elmalki Tazi A, Mohcine Z. Childhood Behcet's disease: clinical and evaluative aspects. About 13 case J Fr Ophtalmol. 2002; 25: 904-8.
147. Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Ozdogan H, Bernard JL. Clinical features of Behcet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. J Pediatr. 1998; 132: 721-5.
148. Idil A, Gurler A, Boyvat A, Caliskan D, Ozdemir O, Isik A, Tuncbilek A, Kocyigit P, Calikoglu E. The prevalence of Behcet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. Ophthalmic Epidemiol. 2002; 9: 325-31.
149. Sarica R, Azizlerli G, Kose A, Disci R, Ovul C, Kural Z. Juvenile Behcet's disease among 1784 Turkish Behcet's patients. Int J Dermatol. 1996; 35: 109-11.
150. Kari JA, Shah V, Dillon MJ. Behcet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. Rheumatology (Oxford). 2001; 40: 933-8.

151. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Harel L, Molad Y, Weinberger A. Childhood Behcet's disease: clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology (Oxford)*. 1999; 38: 457-62.
152. Uziel Y, Brik R, Padeh S, Barash J, Mukamel M, Harel L, Press J, Tauber T, Rakover Y, Wolach B. Juvenile Behcet's disease in Israel. The Pediatric Rheumatology Study Group of Israel. *Clin Exp Rheumatol*. 1998; 16: 502-5.
153. Fujikawa S, Suemitsu T. Behcet disease in children: a nationwide retrospective survey in Japan. *Acta Paediatr Jpn*. 1997;39: 285-9.
154. Bahabri SA, al-Mazyed A, al-Balaa S, el-Ramahi L, al-Dalaan A. Juvenile Behcet's disease in Arab children. *Clin Exp Rheumatol*. 1996; 14: 331-5.
155. Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, Abdulaziz MA, La Cava M, Torella M, Riso D. Behcets disease in children. *Jpn J Ophthalmol*. 1995; 39: 309-14.
156. Mili-Boussen I, Kriaa L, Anane R, Marrakchi I, Ouertani A. Behcet disease in children. 3 Tunisian cases and review of the literature. *J Fr Ophtalmol*. 1999; 22: 635-8.

EK 1

**FMF VE BEHÇET HASTALIĞI TARAMA FORMU**

ADI SOYADI:

TARİH:

YAŞ:

OKUL :

YER:

CİNSİYET:

SINIF:

ANNE MEMLEKETİ:

EV TLF NO:

OKUL NO:

BABA MEMLEKETİ:

1. Çocukluğunuzdan beri zaman zaman gelen , 12 saat ile 3 gün arasında süren;  
e) karın ağrısı.  
f) göğüs ağrısı  
g) yan ağrısı  
h) eklem şişmesi  
nöbetleriniz olur mu?  
a) Evet ( ) b) Hayır ( )
2. Bu nöbetler arasında tüm şikayetleriniz kaybolur mu?  
a) Evet ( ) b) Hayır ( )
3. Ağızda yılda 3-4 kez olan, ortası krem , kenarı kırmızılı 7-10 günde geçen,  
ağrılı yaralar olur mu?  
a) Evet ( ) b) Hayır ( )
4. Ailenizde Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı almış kişi var mı?  
a) Evet ( ) b) Hayır ( )
5. Ailenizde Behçet Hastalığı tanısı almış kişi var mı?  
a) Evet ( ) b) Hayır ( )

BOĞAZCIYAN HASTANE