

T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

PERİYODİK ATEŞ, AFTÖZ STOMATİT, FARENJİT VE ADENİT İLE KARAKTERİZE PFAPA SENDROMU VE JUVENİL BEHÇET HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA YAŞAM KALİTESİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aslı Gürel Bedir

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2023



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

PERİYODİK ATEŞ, AFTÖZ STOMATİT, FARENJİT VE ADENİT İLE KARAKTERİZE PFAPA SENDROMU VE JUVENİL BEHÇET HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA YAŞAM KALİTESİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aslı Gürel Bedir

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Sara Şebnem Kılıç Gültekin

BURSA-2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER……i

ÖZET……..ii

İNGİLİZCE ÖZET……iii

GİRİŞ VE AMAÇ……1

GENEL BİLGİLER……4

MATERYAL VE METOD……32

BULGULAR……..35

TARTIŞMA……64

SONUÇ……..73

KAYNAKÇA……..77

EKLER……85

TEŞEKKÜR……..89

ÖZGEÇMİŞ……90

ÖZET

Bu tez çalışmasında, Ocak 2022 – Aralık 2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Çocuk İmmünoloji-Romatoloji Bilim Dalı'nda PFAPA sendromu ve Juvenil Behçet Hastalığı olan çocuklarda yaşam kalitesi değerlendirilmesini amaçlanmıştır.

Çalışmaya 2-18 yaş aralığında; daha öncesinde tanı almış 60 PFAPA 30 Juvenil Behçet tanılı ve 60 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 150 olgu dahil edildi. Hastalara ait veriler geriye dönük olarak tarandı. Bu çalışma anket çalışması olup; PFAPA ya da Juvenil Behçet tanılı ve kontrol grubunda 2-18 yaş aralığındaki tüm olgulara ebeveynleri ile ÇİYKÖ anketi formu doldurtuldu.

Hastaların %20'si Juvenil Behçet, %40'ı PFAPA ve %40'ı ise kontrol grubuydu. Tanı yaşı PFAPA grubunda ortalama 29 ay, Juvenil Behçet grubunda ortalama 114 ay olarak saptandı. PFAPA ve Behçet hastalarının kontrol grubuna göre ateşi olma oranı daha yüksek saptanıp bunu ikinci sırada oral aft izledi. PFAPA hastalarında Behçet ve kontrol grubuna göre HLA-B35 pozitifliği daha yüksekti (p=0,001). Kontrol grubu hastalarında Behçet ve PFAPA grubuna göre HLA-B58 pozitifliği daha yüksekti (p=0,009).

Jüvenil Behçet ve PFAPA hastalarında kontrol hastalarına göre ÇİYKÖ Anketinin ölçek toplam puanı (ÖTP) daha düşüktü. Hasta gruplarının kötü yaşam kestirim değeri ROC analizi sonucuna göre PFAPA grubunda ÖTP<74.60 ; Jüvenil Behçet grubunda ÖTP<72.50 olarak saptandı. Bu değerlerin altında kalanların 37'si PFAPA ,22'si Jüvenil Behçet grubundan olmak üzere toplam 59 hasta kötü yaşam kalitesine sahip kabul edildi.

Sonuç olarak ; yaşam kalitesi iyi olan PFAPA hastaların HLA-B15 pozitiflik oranı yaşam kalitesi kötü olanlara göre daha yüksek saptanmıştır. (p=0,006).

Anahtar kelimeler: PFAPA, Jüvenil Behçet , HLA-B ,ÇİYKÖ anket

SUMMARY

Evaluation Of Quality Of Life In Children With Pfapa Syndrome And Juvenile Behçet Disease Characterized By Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, And Adenitis.

In this thesis study, the aim ıs to evaluate the quality of life of children with PFAPA syndrome and Juvenile Behçet's Disease in the Department of Pediatric Immunology-Rheumatology at Uludağ University Medical Faculty Hospital between January 2022 and December 2022.

The study included a total of 150 cases between the ages of 2-18, including 60 previously diagnosed with PFAPA syndrome, 30 diagnosed with Juvenile Behçet's Disease, and 60 healthy volunteers. The data of the patients were reviewed retrospectively. This study is a survey study; All subjects with PFAPA or Juvenile Behçet's diagnosis and in the control group aged 2-18 years were asked to fill out a PedsQL questionnaire form with their parents.

20% of the patients were Juvenile Behçet, 40% were PFAPA and 40% were control group. The mean age at diagnosis was 29 months in the PFAPA group and 114 months in the Juvenile Behçet group. PFAPA and Behçet's patients were found to have a higher rate of fever compared to the control group, followed by aphthous ulcers. HLA-B35 positivity was higher in PFAPA patients compared to Behçet's and control groups (p=0.001). HLA-B58 positivity was higher in the control group patients compared to the Behçet and PFAPA groups (p=0.009).

In juvenile Behçet's and PFAPA patients, the total scale score of the PedsQL Questionnaire form was lower than in the control patients. According to the ROC analysis of the poor survival predictive value of the patient groups, ETP<74.60 in the PFAPA group; ETP was found to be <72.50 in the juvenile

Behçet group. A total of 59 patients, 37 of whom were from the PFAPA group and 22 from the Juvenile Behçet group, were considered to have poor quality of life.

In conclusion ; HLA-B15 positivity rate of PFAPA patients with good quality of life was found higher than those with poor quality of life (p=0.006).

Key words: PFAPA, Juvenile Behçet , HLA-B , PedsQL Questionnaire form

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit ile karakterize PFAPA sendromu, çocukluk çağının bir periyodik ateş tablosudur. Günümüze kadar hastalığın etiyolojisine ilişkin enfeksiyöz ajanlar, immünolojik mekanizmalar ve genetik yatkınlık dahil, pek çok olası neden araştırılmıştır. Sitokin üretiminin düzenlenmesindeki bozulmanın, PFAPA'nın patogenezi ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (1).

Sendromun karakteristik özelliği, hastaların hepsinde görülen ve 3-6 haftada bir düzenli olarak yineleyen, 3-6 gün süren, ani başlayan ve 41℃'ye kadar ulaşabilen yüksek ateştir. Ataklar arasında hastalar tamamen sağlıklıdır. Hastalığın başlangıç yaşı beş yaşından öncedir ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Sendromun klinik tablosu iyi tanımlanmış olmasına rağmen hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusunun olmayışı tanı koymayı zorlaştırır Uzun dönemde sekel bırakmayan PFAPA sendromunun tanısı diğer periyodik ateş nedenleri ekarte edildikten sonra klinik olarak konmaktadır (1).

PFAPA sendromunda tanı kriterleri.

1. Genellikle 5 yaşından önce başlayan, düzenli yineleyen ateş ataklarının olması

2. Üst solunum yolu enfeksiyonu olmaksızın şunlardan en az birinin olmasıdır: Aftöz stomatit, farenjit, servikal lenfadenit

3. Siklik nötropeninin ekarte edilmiş olması

4. Ataklar arasında hastanın semptomsuz olması

5. Büyüme ve gelişmenin normal olması

Genellikle 4-8 yıl içinde kendiliğinden iyileşen PFAPA sendromu oldukça iyi prognozlu olup, hastalar normal büyüme ve gelişme gösterirler.

Antibiyotik ve antipiretik tedavi ile kliniği düzelmeyen, sık ateşlenme yakınması ile başvuran çocuk hastalarda, ateşin düzenli aralıklarla yineleme özelliği de mevcut ise PFAPA sendromundan şüphe edilmelidir. Tanı kriterlerini karşılayan hastalara, diğer periyodik ateş nedenleri dışlandıktan ve tek doz steroid tedavisine yanıt alındığı görüldükten sonra PFAPA sedromu tanısı konulabilir. Böylelikle gereksiz antibiyotik, antipiretik ilaç kullanımının önüne geçileceği gibi, hastalar bu ilaçların olası yan etkilerinden de korunmuş olacaktır (1).

Türk dermatolojisti Hulusi Behçet 1937 yılında, aftöz stomatit, genital ülser ve üveit triadını bir vaskülitik sendrom olarak tanımlamış ve bu sendroma kendi adını vermiştir (2). Daha sonra bu triada yüzeyel tromboflebit eklenmiştir. Behçet Hastalığının sıklığı farklı coğrafyalarda ve farklı etnik gruplarda değişkenlik gösterir. Behçet hastalığının sık görüldüğü toplumlardaki sağlıklı bireylerin %20 sinde, hasta bireylerin ise %50-80'inde HLA B51 pozitiftir (2).

Çok geniş bir klinik spektrumu olan Behçet hastalığında patognomonik bir laboratuvar bulgu olmadığından hastalığın tanısı klinik bulguların olmadığından hastalığın tanısı klinik bulguların değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Deri ve mukoza lezyonları Behçet Hastalığı'nı karakterize eden en önemli bulgulardandır. Behçet hastalığında en sık gözlenen deri, mukoza bulguları; oral aftöz ülser, genital ülser, papülopüstüler lezyon, eritema nodozum benzeri lezyonlar,yüzeyel tromboflebit ve paterji reaksiyonudur (2).

PedsQL 2-18 yaşları arasındaki çocuk ve ergenlerin sağlıkla ilgili yaşam kalitelerini ölçebilmek için Varni ve arkadaşları tarafından yaklaşık 15 yıllık çalışma sonucu 1999 yılında geliştirilmiş bir yaşam kalitesi ölçeğidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı sağlıklılık halinin özellikleri olan fiziksel sağlık, duygusal işlevsellik ve sosyal işlevsellik alanlarını sorgulamaktadır. Bunun yanında okul işlevselliği de sorgulanmaktadır (3-5).

Bu çalışma araştırma amaçlı yapılmakta olup amacımız; periyodik ateş,aftöz stomatit, farenjit ve adenit ile karakterize PFAPA sendromu ve Juvenil Behçet Hastalığı olan çocuklarda yaşam kalitesini arttıran, hastalıkların kontrolünü sağlayan etkenlerin saptanıp hayata geçirilmesi ve bu hasta

grubunun yaşam kalitesi artmış bireyler olarak yaşamın her alanına etkin katılımlarının sağlanabilmesi hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

I. Ateş

Ateş, vücudun pirojenik uyarılara karşı verdiği, sitokinlerin ve prostaglandinlerin üretimiyle sonuçlanan, normal bir adaptasyon yanıtıdır (5). Ateş, vücut sıcaklığının ölçüldüğü yere göre ortalamadan 1°C daha yüksek olmasıdır. Normal ortalama vücut ısısı 37 °C'dir. Sıcaklık ölçümünün; rektal 38 °C, oral 37,8 °C, aksillar 37,2 °C'nin üzerinde oluşu ateş olarak tanımlanmaktadır (6).

I. A. Ateş Patofizyolojisi

Ateş endojen ve ekzojen pirojenler aracılığıyla, çok sayıda fizyolojik, endokrinolojik ve immünolojik sistem aktivasyonu sonucunda, vücut ısısında yükselmedir ve preoptik anterior hipotalamusta planlanır. Radyasyon, evaporasyon, konveksiyon ve kondüksiyon ile ısı kaybı olur. Isı oluşumu ve ısı kaybı arasında kompleks kontrol mekanizmaları mevcuttur. Hipotalamus bu noktada termostat görevi üstlenir. Antijen-antikor kompleksleri, çeşitli lenfosit kaynaklı moleküller, kompleman sistemi, androjenik steroid metabolitleri ve inflamatuvar safra asitleri ve sitokinlerden de en sık rastlanan IL-1, IL-6, TNF-α ve IFN- γ endojen pirojenlere; bakteri, virüs, parazit, mantar gibi enfeksiyöz etkenler, aşı, yabancı cisim, ilaçlar ve toksinler ekzojen pirojenlere örneklerdir (7).

Vücutta enfeksiyon etkenleri, toksin ya da inflamasyon mediatörleri herhangi bir yolla kana geçtiğinde monosit, makrofaj ve endotel hücrelerinden interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF-α), interferon-gama (IFN- γ) gibi pirojenik sitokinler salınır. Bu sitokinlerin yardımıyla prostaglandin E2 (Pg E2) salınır ve onun da yardımıyla anterior hipotalamus uyarılarak termoregülatuvar eşik değer yukarı çekilir. Bunun sonucunda ısı üretimi artar ve ateş meydana gelir.

Ateş enfeksiyon veya inflamasyona karşı oluşan akut faz yanıtlarından birisidir. Bu cevap sırasında mononükleer fagositlerden IL-1, IL-

6 ve TNF-α'nın salgılandığı ve bu sitokinlerin anterior hipotalamustaki preoptik bölgede bulunan ısı merkezini tetiklediği kabul edilmektedir. Fakat sitokinlerin bu merkezleri hangi yollarla uyardığı konusunda yeteri kadar bilgi yoktur. Sitokinlerin taşıyıcı moleküller yoluyla kan-beyin bariyerini geçtiği ve beyindeki endotel ve perivasküler hücrelerdeki reseptörler yoluyla bölgesel pirojen sentezini uyardığı düşünülmektedir.

Enfeksiyon dışı hastalıklarda da ateş patogenezi enfeksiyöz hastalıkların patogenezi ile benzerdir. Bu hastalıklarda olayı başlatan mikroorganizma toksinleri yerine otoantijenlerdir. Malignitelerde ise tümör hücrelerinden salınan sitokinler önemli rol oynamaktadır. Enfeksiyon hastalıklarında IL-1 ve TNF-α aktivitesinden bağımsız olarak da ateş meydana gelebilir. Mikroorganizmaların anterior hipotalamusta 'toll-like' reseptörlerin (TLR) yer aldığı mekanizmalarla ateşe sebeb olabileceği düşünülmektedir. Ancak ateş cevabı için IL-1, IL-6, TNF-α veya TLR ligandları aracılıklı olsun veya olmasın, sikloksijenaz-2, prostoglandin E2 ve hipotalamik prostoglandin E2 reseptörlerinin aktivasyonu gerekmektedir.

Ateş sitokin cevabının bir bulgusudur. Ateşin erken safhasında hepatik akut faz proteinleri, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, haptoglobin, seruloplazmin, ferritin, amiloid A proteini, kompleman, antiproteazlar artar (8).

II. Tekrarlayan (Periyodik) Ateş Sendromu

Periyodik ateş; 6 aylık zaman içerisinde, açıklanamayan nedenlerle, minimum 7 gün süren, üç veya daha fazla ateşli epizodun olmasıdır (9). Ateş atakları arasındaki aralık bazı sendromlarda düzensizken, bazılarında katı bir periyodisite gösterir (5). Tekrarlayan ateş etiyolojisi Tablo 1'de özetlendiği gibi enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı nedenleri kapsar.

Tablo-1: Tekrarlayan Ateş Etyolojisi (7)

ENFEKSİYÖZ NEDENLER	NONENFEKSİYÖZ NEDENLER
VİRAL -RSV -Parvovirus B19 -Epstein-Barr (EBV) -Herpes enfeksiyonları	**İMMÜN ARACILI GRANÜLOMATÖZ HASTALIKLAR** -Crohn hastalığı -Behçet sendromu -Sistemik lupus eritematozus (SLE) -Juvenil dermatomiyozit (JDM) -Akut romatizmal ateş (ARA) -Lökositoklastik sendromlar -Sarkoidoz -Granülomatöz hepatit
BAKTERİYEL -Borrelia -Brucellosis -Bartonella -Sifiliz -Leptospiroz -Melioidioz -Whipple hastalığı -Kronik meningokoksemi -İnfektif endokardit -Subakut kolanjit -Abseler (özellikle okült dental abseler) -Osteomiyelit-Tüberküloz	**PERİYODİK ATEŞ SENDROMLARI VE OTOİNFLAMATUVAR HASTALIKLAR** -Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) -Periyodik ateş, farenjit, aftöz stomatit, servikal adenit (PFAPA) sendromu -Hiperimmunoglobulin D sendromu (HIDS) -Kriyoprin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS) -TNF reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) -Sistemik juvenil idiopatik artrit (sJİA)
FUNGAL -Histoplasmosis -Coccidioidomycosis	**NEOPLAZMLAR** **HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARI** -Hipersensitivite pnömonisi -İlaç ilişkili hipersensitivite reaksiyonları -Weber Christian sendromu (panniküli**t**)
PARAZİTİK -Malaria -Viseral leishmania	**DİĞER** -Sweet sendromu -Fabry -Anhidrotik ektodermal displazi -Orak hücreli anemi -Castleman hastalığı -Kikuchi-Fujimoto hastalığı -Diabetes insipidus -Merkezi sinir sistemi anomalileri -Faktitiyöz ateş

Periyodik ateş sendromları, herhangi bir mikroorganizma uyarısı olmadan meydana çıkan, oto-inflamasyonun olduğu bir grup hastalıktır. Tekrarlama eğiliminde olan bu otoinflamasyon atakları serozal ve sinoviyal alanlarda, deride bölgesel inflamasyonlara neden olabilmektedir. Bu hastalıklarda ateşin yanında solunum sistemi, gastrointestinal sistem, kas iskelet sistemi ve deriye ait bulgular görülebilmektedir (6). Bu otoinflamasyon ataklar halinde yaşam boyu devam eder. Burada doğal immün yanıtın primer disfonksiyonu söz konusudur. Kanda veya etkilenen dokularda ciddi nötrofil infiltrasyonu, inflamatuar sitokin çoğalması ve bu sitokinlerin reseptörlerinin (IL-1β, TNF-α) disregülasyonu görülür. Bu hastalıklardan bir kısmı herediterdir; Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), TNF reseptör ile ilişkili periyodik sendrom

(TRAPS), Hiperimmunoglobulin D sendromu (HIDS), Ailesel Soğuk Otoinflamatuar Sendrom (FCAS), Muckle-Wells sendrom (MWS), 7 Yenidoğan başlangıçlı multisistemik inflamatuar hastalık (NOMID)/Kronik infantil nörolojik-kutanöz-artiküler sendrom (CINCA) bunlardandır. Granülomatöz hastalıklardan Crohn's hastalığı, kronik granulomatöz uveitkranial nöropati-sinovit (Blau sendromu) ve erken başlangıçlı sarkoidoz da diğer ateşli otoinflamatuar hastalıklardır. Bunlar da ataklar halinde seyreder fakat düzenli tekrarlamalar göstermez (7). Herediter periyodik ateş sendromlarının, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmun hastalıklardan farkı, bu hastalıklarda otoantikor ve antijen spesifik T hücre seviyelerinin artmış olmayıp normal olmasıdır (7) .

II. A. Periyodik ateş sendromları

1. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati (PFAPA)
2. Ailesel akdeniz ateşi (FMF)
3. Siklik nötropeni
4. Hiper immünglobulin D sendromu (HIDS)
5. Tümör nekroze edici faktör (TNF) reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)
6. Muckle-Wells sendromu (MWS)
7. Ailesel soğuk otoinflamatuar sendrom (FCAS)
8. Kronik infantil nörolojik, kütanöz ve artiküler hastalık (CINCA)
9. Pyojenik artrit, pyoderma gangrenozum ve akne (PAPA)
10. Blau sendromları
11. Majeed sendromu
12. İnterlökin-1 reseptör eksikliği (DIRA) sendromu

III. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenit Sendromu (PFAPA Sendromu)

III.A. PFAPA etyolojisi ve tanımı

PFAPA Sendromu ilk olarak 1987 yılında Marshall ve arkadaşları tarafından periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati ile seyreden 12 çocuk hastada Marshall Sendromu olarak tanımlandı (8). Daha sonra bu tablo 1989 yılında PFAPA sendromu olarak isimlendirildi (1). Etiyolojide viral ve otoimmün mekanizmalar ileri sürülmekle beraber, kesin nedeni tam olarak bilinememektedir (8). Hastalığın oluşum mekanizmasında sitokin regülasyonunun bozukluklarından şüphelenilmektedir. Ateş ataklarının düzenli görülmesiyle, aile çoğu zaman bir sonraki atağın ne zaman ortaya çıkacağını tahmin edebilir (8). Thomas ve arkadaşları ateş dışında en sık görülen bulgunun servikal lenfadenopati (%88) olduğunu, bunu farenjit (%72) ve aftöz stomatitin (%70) izlediğini göstermiştir (9). Literatürde büyük bir hasta serisinde farenjit %60-90, tonsillit %40, servikal lenfadenit %53-93, aftöz stomatit %27-57 oranında izlenmiştir (9,10). Literatürde %30-76 oranında hastalarda karın ağrısı, mide bulantısı, ishal ve eklem ağrısı da tabloya eşlik etmektedir (11). Aftöz lezyonlar dudak ve diş etinde bulunur, küçüktür ve hızlıca kendini sınırlar (9). Büyümüş lenf nodu ateşin düşmesi ile normale döner. Hastalığa özgü belirli laboratuvar parametreleri bulunmamaktadır (12) .Akut faz reaktanları ve nötrofil sayısı atak sırasında yükselmiştir (12). Hastalık iyi huyludur, zamanla kendini sınırlar (8). Çocukların büyüme ve gelişmesi normaldir (13,14).

III.B. Patofizyolojisi

Etyolojide enfeksiyöz ajanlar, immünolojik mekanizmalar ve genetik yatkınlık suçlanmakla beraber kesin nedeni tam bilinmemektedir (1,9,15,16). Periyodik ateşlerin bilinen monojenik nedenleri PFAPA'nın nedeni olarak düşünülmemiştir (10). Prednizolona çarpıcı yanıt etyolojide sitokin üretimindeki disregülasyon olduğunu düşündürmektedir (17,18).

Atak esnasında eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), CRP düzeyi, monosit ve nötrofil sayısının yükselir ve atak sonrası dönemde normale değere gelir (12,19-21). Buna ek olarak prokalsitonin (PCT) düzeyi atak döneminde dahi normal bulunmuştur (22). Serum amiloid A düzeyinin atak esnasında yükseldiği ancak diğer otoinflamatuar ateş sendromlarının aksine ataklar arası dönemde normal düzeye geldiği görülmüştür (13,21).

Özellikle IFN-γ, TNF-α, IL-6 ve IL-18 gibi enflamatuar sitokinlerin yüksekliği ataklar sırasında gözlenir. Febril ve afebril periyotlarda IL-7 ve IL-17 baskılanırken IFN- γ indükleyici protein 10 (IP10, kemokin için CXCL10, CXC motif ligand 10 olarak da adlandırılır), monokin indükleyici gama interferon (MIG ya da CXCL9) ve granülosit kolonisini stimüle edici faktör (G-CSF) ateşin başlamasından sonra artar (22,23).Proinflamatuar mediatör düzeyleri (örneğin IL-1 beta, IL-6, TNF-alfa ve IL-12p70) ateşli ataklar arasında yüksek olabilir (23).

Hastalığın oluş mekanizmasında sitokin regülasyon bozukluklarından şüphelenilmektedir. Ataklar sırasında TNF-α, IFN- γ ve IL-6 seviyelerinde yükselme olması inflamasyon durumunu göstermektedir (24). Oral lezyonların patogenezinde dokuda artmış bulunan IL-2, IL-6 ve IL-10 gibi sitokinlerin rolü olabileceği düşünülmektedir (24).

PFAPA sendromunda enflamasyonun faringotonsiller bölgeye lokalize olması sebebiyle tonsillektomiyi etkin tedavi şekli haline getirmiştir (25,26). PFAPA tanısı alıp tonsillektomi uygulanan ve diğer sebeplerle tonsillektomi uygulanan hastaların tonsil dokularında histolojik olarak farklılık saptanmamıştır (27,28). Ancak B ve T lenfosit dağılımının, proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokin üretiminin farklı olduğu görülmüştür (29,30). PFAPA tanılı olgularda kontrol grubuna göre kanda ve tonsil dokusunda sitotoksik T hücre sayısının yüksek eş zamanlı IL-4 üretiminin düşük olduğu görülmüştür (23).

III.C. Klinik Özellikler

Karakteristik özelliği 39 C'yi aşan ve üç-altı gün süren, üç-sekiz haftada bir tekrarlayan yüksek ateş olmasıdır (14,15).

Ateş her atakta olmakla birlikte diğer üç bulgusu: Farenjit, aftöz stomatit ve servikal lenfadenopati aynı atakta görülmeyebilir. Yapılan çalışmalarda ateş dışında en sık görülen bulgunun servikal lenfadenopati (%88) olduğu, bunu farenjit (%72) ve aftöz stomatitin (%70) izlediği görülmüştür (14).

Ateş atakları aniden meydana gelir. Genellikle ateş düşürücü ve antibiyotik tedavilerine cevap vermez. Ateş çoğunlukla 39℃ üstündedir. PFAPA sendromuna ait en önemli bulgulardan birisi de ateş yüksekliğine rağmen çocuğun genel durumunun iyi olmasıdır. Bu bulgu hastalığın enfeksiyonlarla ayırıcı tanısının yapılmasına katkı sağlar (14). Ateş ortalama 3-5 gün sürdükten sonra kendiliğinden düşer. Hastalığın tek geçici tedavi yöntemi olan kortikosteroid uygulamasını izleyen 3-4 saat içinde ateş hızla düşer ve vücut sıcaklığı normale gelir. Bir sonraki atağa kadar ateş normal aralıklarda kalır (14).

Atak esnasında hastalarda boynun her iki yanında zincir şeklinde yer alan ağrılı ve iri lenfadenopatiler görülür. Lenfadenopatiler çenenin hemen altından başlar ve ön servikal zincir boyunca uzanır. Servikal bölge dışında vücudun başka bir yerinde lenfadenopati görülmesi bu sendromun özelliklerinden biri değildir (31).

Aftöz ülser ise en sık gözden kaçan bulgudur. Minör aft şeklinde olup genellikle hafif ağrılıdır ve iz bırakmadan iyileşir (31). Aftöz lezyon, non-keratinize mukozada inflamasyonlu kırmızı sınırı olan, beyaz ya da sarı renkte oval oral ülser olarak görülmektedir (31).

Baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma, kranial nörit ,terleme, titreme ve nadiren artralji diğer görülen belirtilerdir. PFAPA'lı çocuklarda artralji ya da miyalji benzeri kasiskelet sistemine ait şikayetler görülebilirken artrit bulgusuna hiç rastlanmaz (14). Bazı hastalarda hepatosplenomegaliye de rastlanabilir.

Diğer ana özellik ise ataklar arasında hastanın tamamen sağlıklı olmasıdır (14).

Tablo-2: PFAPA sendromunda görülen klinik bulgular (14)

Semptom	Thomas kriterleri (4) (%)	Padeh kriterleri (5) (%)
Ateş	100	100
Tonsillit	72	100
Kırıklık	-	100
Servikal lenfadenopati	88	100
Aft	70	68
Baş ağrısı	60	18
Karın ağrısı	49	18
Artralji	79	11
Üşüme hissi	80	-
Öksürme	13	-
Bulantı	32	-
İshal	16	-
Ürtiker	9	-

Tekrarlayan ateş atakları uzun yıllar boyunca sürebilir, ancak hastalar büyüdükçe bu atakların arası açılmaktadır (14). Hastaların çoğu beş yaşın altındadır ve erkeklerde daha sık görülmektedir (32). PFAPA Sendromu bazı çocuklarda kronik olmasına rağmen genellikle 4-8 yıl içinde kendiliğinden düzelir. Şimdiye kadar PFAPA Sendromuna bağlı uzun dönem sekel bildirilmemiş olup bu hastaların büyüme eğrileri yaşları ile uyumludur (16).

III.D. Laboratuar

Hastalığa özgü belirlinmiş laboratuar parametreleri bulunmamaktadır. Atak esnasında eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), CRP düzeyi,monosit ve nötrofil sayısının yükseldiği fakat atak sonrası dönemde normale geldiği görülmüştür (12,19,20). Buna ek olarak prokalsitonin düzeyi atak döneminde

dahi normal bulunmuştur (15,22,23). Serum amiloid A düzeyinin atak esnasında yükselir; ancak diğer otoinflamatuar ateş sendromlarının aksine ataklar arası dönemde normale döner (12,22). Hastaların çoğu tonsillit ile prezente olurlar yalnız β hemolitik streptokok için yapılan boğaz kültürleri negatiftir (34).

III.E. Tanı

PFAPA'nın tanısı klinik olarak konulmaktadır. Bu tanıyı koymanın başlıca nedenleri, ebevenlerin anksiyetesini azaltmak, gereksiz ve pahalı laboratuar tetkiklerinin önüne geçmek ve potansiyel zararlı tedavileri önlemektir.

III.E.a. PFAPA sendromunun tanısı için kullanılan Thomas ve arkadaşları tarafından 1999 yılında düzenlenmiş modifiye Marshall kriterleri (9,35)

1-Erken başlangıçlı (5 yaşından önce başlayan), düzenli aralıklarla tekrarlayan ateş ataklarının olması

2- Üst solunum yolu enfeksiyonunun yokluğunda aftöz stomatit, servikal lenfadenit ve farenjit bulgularından en az birinin olması

3-Siklik nötropeninin dışlanması

4-Ataklar arasında tamamen sağlıklı dönem olması

5- Normal büyüme ve gelişme göstermes

III.E.b. Federica ve arkadaşları tanı kriterlerinin spesifitesini artırmak için yaptıkları bir çalışmada PFAPA tanı kriterlerini aşağıdaki sırada düzenlemişlerdir (35)

1-En az 6 aydır periyodik ateş olması ve bu ateşlerin:

a-) 2-7 gün süren en az 38.5ºC ölçülen (aksiller)

b-) Arasında maksimum 2 ay süre olan ve en az 5 düzenli tekrarlayan ateş atağının olması

2-Farenjit, lenfadenit ve oral aft semptomlarından en az birinin her atakta vebu semptomların en az atakların 2/3 ünde olması

3-Klinik labartuvar veya öyküde diğer tekrarlayan ateş sebeplerinin

dışlanması

4- Enfeksiyon, immün yetmezlik ve siklik nötropeninin dışlanması

5- Hastalığın 6 yaşından önce başlamış olması

6-Tamamen normal olunan ataklar arası dönem

7- Normal büyüme hızı.

Federici ve arkadaşlarının yaptığı bu düzenleme ile Thomas kriterleri arasında önemli fark saptanmamıştır. Ateş ataklarının özellikleri, dışlama kriterleri daha ayrıntılı belirtilmiş ayrıca başlangıç yaşı 5 yaşından 6 yaşına çıkarılmıştır. Tartışma sonunda prednizolona yanıt destekleyici bulgu olarak düşünülmüş ancak yeni kriterlere eklenmemiştir (35). Kasapçopur ve Arısoy' un geliştirdikleri tanı ölçütlerine göre ise prednizolona yanıt tanı kriterleri arasında yer almıştır (18).

III.E.c. Kasapçopur ve Arısoy PFAPA'lı çocuklarda tanı ölçütlerini aşağıdaki gibi belirtmişlerdir (18)

- Sıklıkla beş yaşın altındaki çocuklarda oluşan, ayda bir yineleyen ateş atakları

- Eksüdatif, kriptik tonsillit (normal boğaz kültürü sonucu ile)

- Servikal lenfadenit

- Aftöz stomatit

- Atak aralarında tamamı ile sağlıklı çocuklar

- Kortikosteroid uygulamasına hızlı ve olumlu yanıt

- Normal büyüme ve gelişme

III.E.d. Dışlama kriterleri:

Aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin varlığı, PFAPA Sendromu tanısını engeller:

-Nötropeni: Atak sırasında ortaya çıkan ya da devam eden nötropeni siklik hematopoezi düşündürür. Siklik nöropeni PFAPA'nın en çok benzediği hastalıktır.

- Atipik semptomlar: PFAPA atakları ebeveynler tarafından kolayca tanınan kalıplaşmış semptomlara sahiptir.Atakların genelini saydığımız şu semptomlar oluşturuyorsa başka tanılar düşünmek gerekir; öksürük, burun akıntısı, ciddi karın ağrısı, ağır ishal, döküntü, artrit ya da nöromusküler semptomlar.

-Oto inflamatuar hastalıklar için genetik testler öksürük ve burun akıntısı dışında diğer semptomları olan hastalarda düşünülmelidir (36,37) .

-Ataklar arasında akut faz reaktanları yüksekliği: Sürekli yüksek olan akut faz protein cevabının laboratuar bulgusu (örneğin, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ya da CRP) gerçek bir periyodik bozukluk yerine kronik bir hastalığın intermittan alevlenmesini akla getirmelidir.

-Ailede tekrarlayan ateş öyküsü: Ailede periyodik ateş hikayesi herediter otoniflamatuar sendromlardan birini düşündürmelidir (38).

III.F. PFAPA Hastalığı Ayırıcı Tanısı

Ateş çocukluk çağının önemli bir bulgusu olup en sık viral üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında gözlenmektedir(39) Ateşin tekrarladığı ve ayırıcı tanıda enfeksiyonların dışlandığı durumlarda neoplastik ve romatolojik hastalıklar (Behçet Hastalığı, Juvenil Romatoid Artrit); konjenital veya kazanılmış immün yetmezlik hastalıkları (hipogamaglobülinemi, IgG alt grup eksikliği, hiper IgM sendromu, hiper IgE sendromu, siklik nötropeni ve AIDS), çeşitli endokrin ya da metabolik bozukluklarının da bu duruma sebep olabileceği düşünülmelidir (13).

Çocukluk çağında periyodik ateşle seyreden PFAPA sendromu haricinde bir diğer bozukluk siklik nötropenidir. Siklik nötropenili vakalarının çoğu 21 günlük bir siklusa sahiptirler ve her hastanın periotlar süreklidir. Hastalarda ciddi gingiva tablosu oluşabilir (38).

Ayırıcı tanıda yer alan diğer periyodik ateş sendromları hiper IgD sendromu, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), tümör nekrozis faktör reseptör-1 ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) ve Muckle Wells Sendromudur (38).

PFAPA'lı hastalarda MEFV (FMF geni) mutasyon analiz sonucu normal olsa bile sıklıkla ilk başta FMF tanısından şüphelenilmektedir. Bu iki hastalığın ayrımına yardımcı olabilecek birkaç klinik özellik vardır:

- FMF atakları çoğunlukla düzenli değilken PFAPA düzenli aralıklarla tekrar eden periyodik bir hastalıktır.

- Tonsillit ya da lenfadenopati FMF'de asla görülmez.

- FMF atakları glukokortikoidlerle düzelmez (40,41).

Tablo-3: Tekrarlayan ateş şikayeti olan çocuklarda ayırıcı tanı (16,42) .

Enfeksiyöz nedenler	- Ebstain-Barr virüs ve diğer viral enfeksiyonlar - Brusellozis - Tifo (Salmonella typhi) - Tüberküloz - Mantar enfeksiyonları - Lyme hastalığı (Leptospira burgdorferi) - Kala azar (Leishmania donovani) - Dönek ateş (Borrelia recurrentis) - Diğer
Enfeksiyon dışı nedenler	- Behçet hastalığı - İnflamatuar barsak hastalığı (Crohn hastalığı) - Still hastalığı - Weber-Christian hastalığı (panniküllit) - Sweet Sendromu - Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)
Periyodik ateş sendromları	- PFAPA - Ailevi akdeniz ateşi (FMF) - Hiper immünglobulin D sendromu (HIDS) - Tümör nekroze edici faktör (TNF) reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) - Muckle-Wells sendromu(MWS) - Ailesel soğuk ürtiker (FCU) - Kronik infantil nörolojik, kütanöz ve artiküler hastalık (CINCA) - Pyojenik artrit, pyoderma gangrenozum ve akne (PAPA) ve Blau sendromları - Majeed sendromu
Diğer nedenler	- İlaç ateşi - Santral ateş - Yapay ateş (factitious fever) - Neoplazmlar (lenfoma, kolon karsinomu vb.)

III.G. Tedavi

PFAPA'lı hastalarda optimal tedavi belirsizdir. Semptomatik tedavinin riskleri yan etkileri yönüyle iyice düşünülmelidir. Tedavi seçeneği ailenin ve hekimin ortak kararı ile belirlenmelidir (15).

III.G.a. Glukokortikoidler:

Glukokortikoidler PFAPA tanılı hastaların ateş ataklarını %95 oranında azaltmaktadır (9,10,14,43-45). Bazı merkezler tek doz glukokortikoide yanıtı tanı aracı olarak kullanmaktadır; fakat glukokortikoidler bir sonraki atağı engellememekte ve bazen ataklar arası süreyi azaltmaktadır (9,11). Atak esnasında tek doz prednizon veya prednizolon tedavisi ile (1-2mg/kg/gün), ya da yarı ömrü daha uzun olan betametazon 0.3 mg/kg /gün kullanımı ile semptomların dramatik olarak 2 ile 4 saatte kaybolması tanısal bir kriter olarak kullanılabilir (45,46). Eğer 1 mg/kg prednizolon verilirve ateş 12-48 saat içinde tekrar yükselir ise ikinci kez 1mg/kg prednizolon verilebilinir;yalnız bu hastalara sonraki atakta tek doz 2mg/kg prednizolon uygulanmalıdır (46). Kısa etkili kortikosteroidlerle ilişkili yan etkiler genellikle kusma,davranış değişiklikleri ve uyku bozukluklarıdır (47). Tüm bunlara rağmen PFAPA hastalarının %15-35 inde belirtilmiş en sık yan etki huzursuzluk ve uyku bozukluğudur (47).

III.G.b. Kolşisin:

Steroid tedavsi ile atakları sıklaşan hastalarda profilaktik olarak kullanılabilir.9 hastalı bir vaka serisinde, 14 günde bir ya da daha kısa süreli PFAPA atakları geçirenlere kolşisin proflaksisi (0.5-1 mg/gün) verilmiş aynı zamanda bu hastaların hepsi atak esnasında glukokortikoidlerle tedavi edilmişlerdir. Hastalar ortalama 2 yıl boyunca takip edilmiştir (6 ila 48 ay arasında) ve dokuz hastanın sekizinde kolşisin tedavisinin ataklar arasındaki süreyi artırdığı gözlenmiştir (ortalama 1.7-8.4 hafta artırmıştır) (14,48).

III.G.c. Simetidin:

İmmunomodülator özelliği de mevcut olan simetidinin süpresör T hücrelerini baskıladığı, eozinofil ve nötrofillerin kemotaksisini bozarak etki ettiği düşünülmektedir (49). Amerika Birleşik Devletleri'de daha geniş bir seride yapılan kohort çalışmasında,26 hastanın 7'sinde (% 27) simetidin tedavisinden sonra semptomlar gerilemiştir (50).

III.G.d. Cerrahi:

Literatürde ilk olarak tonsillektomi veya adenotonsillektomi ile başarılı tedavi edilmiş 4 PFAPA tanılı hasta olgu sunumu 1989 da tanımlanmıştır. Tonsillektomi ile hastaların bir kısmında ataklar sona ermiştir, fakat tüm vakalarda başarı sağlanamamıştır (16)Thomas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplumda 18 tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde; steroid tedavisi %90, tonsillektomi %75, tonsillektomi ve adenoidektomi %86 oranında başarılı bulunmuştur (9).

IV.BEHÇET HASTALIĞI

IV.A. Epidemiyolojisi

Otoinflamatuar bir hastalık olarak kabul edilen BH, ilk defa Dr. Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında tanımlanmıştır (51). Birden fazla sistemi tutan ve bu böylelikle çok sayıda farklı semptomu olabilen BH, herhangi bir büyüklük ve herhangi bir tipte (arteriyel, venöz) damar tutulumu olan primer değişken damar vasküliti olarak sınıflandırılır. Başlangıçta tekrarlayan oral ülserasyonlar, üveit ve cilt anormallikleri ile tarif edilip, çok geniş bir semptom çeşitliliğine sahiptir. Tanısında semptomları da içeren Uluslararası Sınıflandırma Kriterleri'nin pediatrik BH için 2015 yılında yeni bir uzlaşma ile oluşturulan kriterleri kullanılmaktadır (51) .

Japonya ve Akdeniz ülkelerinde hastalığın prevalansı en yüksektir. Multifaktöriyel etiyolojisi, hem doğuştan hem de adaptif immünitenin anormallikleri ile birleşerek, birçok proinflamatuar sitokinlerin düzensizliklerine sebep olur (52).

Behçet hastalığı tanısı genellikle 20-35 yaş arasında konduğundan çocuk hastalardaki yaygınlık tam olarak hesaplanamamıştır. Çocuklarda, erkekler ve kızlar eşit derecede etkilenir. Çocuklarda başlangıç yaşı 8-12 yaş olup, etkilenmiş annelerin yenidoğan çocuklarında BH semptomları görülmüştür (53). Kone –Paut ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kadınlara kıyasla erkeklerde daha sık kutanöz, vasküler ve göz ile ilgili semptomlar görülürken kadınlarda ise genital aftöz lezyonlar sık görülmüştür.

Hastalığın başlangıç yaşı ve hastalık esnasında cilt ve damar tutulumu Avrupalı çocuklarda Avrupalı olmayan çocuklardan daha düşük bulunmuştur (51) .

IV.B. Etiyoloji ve Patogenezi

Tekrarlayan oral ve genital ülserlerle, üveit ve kutanöz lezyonlarla karakterize klinikopatolojik bir durum olan BH'de, lökositoklastik venülit altta yatan patolojik süreci oluşturur. Behçet hastalığında herhangi bir organda herhangi bir boyuttaki herhangi bir damar etkilenebilir. Gastrointestinal, lökomotor, nörolojik, göz ve vasküler sistemlerin yanı sıra klinik olarak mukokutanöz organları da içerebilir. Birçok sistemi tutabilmesi sonucuyla çok geniş bir ayırıcı tanı spekturumuna sahiptir. Bu da hem tanısını güçleştirmekte hem de ilk tanının birçok farklı uzmanlık bölümünde yapılabileceğini göstermektedir (51).

IV.C. Genetik

Birçok çalışmadan elde edilen epidemiyolojik göstergeler, bu hastalığın gelişimine çevresel ve genetik faktörlerin katkıda bulunduğunu göstermektedir. Genetik olarak duyarlı bireylerde çevresel ekzojen faktörlerin de uyarılmasıyla bir otoenflamatuar hastalık olarak BH'nin geliştiği düşünülmektedir. Behçet hastalığından farklı bir coğrafi dağılıma sahip olan rekürren aftöz stomatitin (RAS), duyarlılıkla ilişkili insan lökosit antijenleri (HLA) genleri birbirinden farklı olabilir.

Behçet hastalığı güçlü bir genetik bileşen taşır. Ailesel vakaların sıklığının, başlangıç yaşına ve ülkeye bağlı olarak %10 ila % 50 olduğu bildirilmiştir (54-56).

Genetik etkinin BH duyarlılığı üzerindeki etkisi dört madde ile açıklanabilir;

-Ailesel toplanma

- BH’ye spesifik coğrafi dağılım

- HLA-B51 sınıf I antijeni ile korelasyon

- İmmün yanıtları kontrol eden genlerde gerçekleşen polimorfizm

Behçet hastalığı, poligenik otoinflamatuar bir hastalıktır.

En güçlü genetik risk faktörü olmaya devam eden HLA-B51'in yanı sıra, diğer HLA sınıf I alelleri; A26, B15, B27 ve B56 gibi alelleri de BH için bağımsız risk faktörlerini oluşturmaktadır. A03 ve B49 gibi diğer aleller ise koruyucudur.

İnsan genomuyla ile ilgili son yapılan çalışmalarda IL-10, IL-23 reseptörü, C-C kemokin resöptörü 1 ve IL-12 reseptör beta genlerinin patogenezde rol oynadığı tespit edilmiştir.Ayrıca DNA metilasyonunun,T yardımcı hücreleri 17 (“T helper17”)’yi mikroRNA’ların Akdeniz ateşi geni (MEFV) ve Toll -like reseptörü 4(TLR-4)’ün de Behçet Hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (57).

Son çalışmalarda (doku -uyumluluk) kompleksi (MHC) sınıf I aleli olan HLA-B51 geninin,ERAP1 (endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1) ile epistatik bir etkileşime sahip olduğu gösterilmiştir. Bazı görüşler ise Behçet hastalığının;klinik bulgular ve hastalığın tekrar edici olması nedeni ile, inflamatuar olaylardaki doğal bağışıklığın rolü düşünülerek, poligenik otoinflamatuar hastalık olarak tanımlanması gerektiği yönündedir (57).

IV.D. Klinik Bulgular

Behçet hastalığının seyri değişkendir, tekrarlayan alevlenmeler ve ne kadar süreceği bilinmeyen iyileşme dönemleri vardır. En sık deri ve mukokütanöz belirtiler görülür ve genellikle ilk başvuru nedenidir. En büyük morbidite ve mortalite nedenleri göz tutulumu (hastaların üçte ikisi etkilenir), vasküler tutulum (hastaların üçte biri etkilenir) ve merkezi sinir sistemi tutulumudur (%10-20). Böbrek hastalığı ve periferik sinir sistemi tutulumu diğer vaskülitlerle karşılaştırıldığında daha seyrektir (51).

IV.D.a. Mukokütanöz Bulgular

Oral Ülser

Behçet hastalığının genellikle ilk belirtisi olan aftöz stomatit, %86-100 oranıyla neredeyse her zaman hastalık sırasında ortaya çıkar. Özellikle genç yaş grubunda en sık rastlanan klinik bulgudur ve başlangıç belirtisini oluşturur. Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerinden de anlaşılacağı üzere BH tanısında aftöz stomatit geniş bir yere sahiptir ve diğer mukokutanöz veya sistemik belirtilerden uzun yıllar olmak üzere çok daha önce oluşabilir. Var olan aftöz stomatitin ciddiyetinin artması ise genellikle diğer belirtilerin ortaya çıkması ile koreledir. Oral aft olmayan hastalarda ise hastalığın başlangıcı daha ileri bir yaşta olabilir, fakat bu kişilerde paterji testi pozitifliği ve göz tutulumu gibi diğer bulgular oral aft olmadan görülebilir (56).

Oral ülserler, eritamatöz papül olarak başlar; beyaz-sarımsı bir psödomembran geliştiren yuvarlak veya oval şekilli, ağrısız, skar bırakmayan ve daha sonrasında haftalar içinde iyileşir. Ülserler, kompleks aftöz veya inflamatuar bağırsak hastalıklarıyla ortaya çıkanlardan ayırt edilemezler. Oral mukozanın tamamında lezyon oluşabilir ancak yaygın olarak non-keratinize bukkal mukozada ve dilin ventral ve lateral yüzeyinde bulunur (58).

Genital Ülser

Genital ülserler; Behçet hastalığı olan hastaların %55-83'ünde görülür. Genellikle ergenlikten sonra görülmektedir. Ülserlerin görünümü oral aftlara benzer ve genellikle ağrılıdır. Genital ülserler en sık erkeklerde skrotumda, kadınlarda vulvada görülür. Penis ve anal bölgede de görülebilir. Nüks genellikle oral ülsere göre daha azdır. Skar oluşumu sıktır. Genital ülseri olan hastalarda epididimit, salpenjit, varikosel ve diğer genitoüriner inflamatuar durumlar da görülebilir. Üretrit genellikle görülmez (58).

IV.D.b. Cilt Tutulumu

Behçet hastalığında papülopüstüler erüpsiyonlar, akne benzeri lezyonlar, eritema nodozum benzeri lezyonlar gibi çeşitli kutanöz lezyonlar görülebilir. Hastaların yaklaşık %15-78'inde eritema nodozum benzeri

lezyonlar görülebilmektedir ve bu lezyonlar ağrılı mor nodülere sahiptir (58). Akneiform lezyonlar, psödofollikülit veya papülopüstüler lezyonlar anterior göğüste, sırtta ve omuzlarda görülebilir (58).

Paterji reaksiyonu, doğuştan gelen immün sistemin etkisiyle ciltte meydana gelen bir travmaya karşı cildin aşırı duyarlılık göstermesidir. Bu duyarlılık sonucuyla travma bölgesinde eritemle çevrili bir papül veya püstül oluşur (59). Paterji testi, 21 ila 25 gauge bir iğne ile ön kol fleksör yüzeyine 45 derecelik bir açıyla intradermal olarak yapılan ponksiyon ile gerçekleştirilir. Paterji testi sonrasında meydana gelen reaksiyon 24 ve 48 saatte değerlendirilir (59). Klasik olarak, 2 mm'den büyük bir reaksiyon oluşursa test pozitif olarak kabul edilir. Histopatolojik incelemede, dermal damarların çevresinde mononükleer hücre baskınlığı ve mast hücre sayısında artış ile enflamatuar bir infiltrat görülür (59).

IV.D.c. Göz Tutulumu

Hastaların %25-75'inde görülen göz tutulumu erişkinlere oranla çocuklarda daha az sıklıkla görülür; fakat şiddetlidir ve genel itibari ile tedavi edilmezse körlüğe kadar ilerler. Erkek hastaların göz hastalığına yakalanma olasılığı daha yüksektir, yaklaşık %75-80'i etkilenir ve tedavisi daha zordur (56).

En sık görülen oküler komplikasyon üveittir. Gözün anterior, posterior veya her iki segmentini (panüveit) etkileyen tekrarlayan, bilateral, non-granülomatöz kronik üveit atakları ile karakterizedir. Retinal vaskülit de çok sık görülür. Göz tutulumu olan BH'nın en tipik özelliği retinal vaskülitli bilateral posterior üveitdir (56). Göz tutulumu erkeklerde daha erken yaşta görülür. Üveit başlangıç yaşı, PEDBD kohortunda 10,94 ± 3,62 yıl olarak gösterilmiştir (51).

IV.D.d. Nörolojik Tutulum

Nörolojik tutulum prognozu en kötü etkileyen sistem tutulumudur. Çocuklarda nörolojik tutulum %15-30 arasında görülür. Erkek cinsiyette daha sıktır. Tutulumlar parankimal ve parankimal olmayan olarak ayrılır. Genellikle

hastaların %80'inde parankimal beyin tutulumu görülür, lakin arteriyel vaskülit, dural sinüs trombozu ve aseptik menenjit şeklinde de parankim dışı tutulum gözlenebilir. Santral sinir sistemi tutulumu, periferik sinir sistemi tutulumundan daha sıktır.Erişkin hastalarda parankimal tutulum, çocuklarda dural sinüs trombozu daha yaygın görülür. Bir çocukta dural sinüs trombozunun görülmesi hekimlere BH'yi akla getirmelidir (60).

IV.D.e. Vasküler Tutulum

Behçet hastalığı hem arter hem de venlerde tromboz ya da anevrizmalara yol açabilmekte ve her boyuttaki arterde oklüzyona sebeb olabilmektedir. Hastalarının %30-40'ında süperfisyal tromboflebit ve derin ven trombozu görülür (56). Ekstremitelerin derin ven trombozu, tekrarlayan süperfisyal venöz tromboz ile birlikte en sık görülen vasküler tutulum şeklidir (56). Arterit ve arteryal anevrizmalara da rastlanabilmektedir. Erkek cinsiyet daha fazla etkilenir. Süperfisyal tromboflebit lezyonları, medial tibia trasesi boyunca lokalize olan eritematöz, hassas, subkutan nodüller ile karakterizedir. En çok vena safena magna etkilenir. Lezyonlar eritema nodozum ile karışabilir, ayırıcı tanıda ultrasonografiden faydalanılır (59). Nadir görülmesine karşın pulmoner arter trombozu Behçet hastalığında yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (61). Yüzeyel tromboflebit oluşan hastalara da sonraki izlemlerinde ciddi damar oklüzyonları gelişebildiğinden hastaların yakın takip edilmesi gerekir. Çocukluk çağında nadir görülmelerine rağmen vaskülit olguları yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadı (61).

IV.D.f. Gastrointestinal Tutulum

İntestinal BH, sindirim sisteminde gösterilmiş ülserler ve BH tanı kriterlerini karşılayan klinik bulgular ile BH'nin spesifik bir alt sınıfıdır. Ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal kanal tutulabilse de en sık ileum ve kolon etkilenir. Bağırsak duvarı vaskülitine ikincil olarak mukozal veya derin aftöz ülserasyonlar, gastrointestinal perforasyon gözlenmesi de Behçet hastalığını akla getirmelidir (62). Sıklıkla bağırsak duvarı kalınlaşması lümen daralmasına ve non-spesifik mezenterik yağ infiltrasyonuna sebeb olur(62).

Duvar kalınlaşması, bağırsak ülseri için önemli bir işarettir ve ülser oluşumu BH'deki gastrointestinal tutulum için en karakteristik bulgudur (59).

IV.D.g. Kas İskelet Sistemi Tutulumu

Behçet hastalarının %45-60'ında, artrit veya artralji şeklinde, kas iskelet sistemi tutulumu gözlenir. Behçet hastalığı olan çocukların yaklaşık %50'sinde eklem semptomları vardır (59). Dirsek, el, diz ve ayak bileği eklemlerinde non-eroziv, oligoartiküler ya da monoartiküler tutulum gözlenir ve sıklıkla birkaç hafta içinde deformasyon olmadan geriler.artrit en sık diz ayak bileği ve el bileği gibi orta ve büyük eklemleri etkiler. Behçet hastalarında papülopüstüler erüpsiyonlar varsa eklem tutulum oranı yükselir (59).

IV.D.h. Renal Tutulum

Behçet hastalığında renal tutulum çok az görülür. Renal tutulum sıklıkla amiloidoza sekonder olur. Behçet hastalığında renal tutuluma bağlı olarak proteinüri, hematüri, amiloidoz, vasküler tutulum, glomerulonefrit, veya son dönem böbrek yetmezliği gelişebilir. Renal arter anevrizmaları ve psödoanevrizmalar düşük oranda görülen klinik problemlerdir (59).

IV.E. Tanı

Behçet hastalığının tanısında patognomonik laboratuvar testi yoktur. BH tanısı, klinik bulgulara ve ayırıcı tanı listesindeki hastalıkların dışlanmasına dayanmaktadır. Tanının kliniğe dayalı olması neticesinde, BH tanısında kullanılmak üzere klinik bulguların mevcutluğuna göre birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. Uluslararası bir uzman konsensüs grubu olan Pediatrik BD grubu (PEDBD), Behçet hastalığının çocuklarda tanısına yönelik yeni bir kriter grubu önermiştir. Pediatrik BH tanısı için 2015 yılında Uluslararası Çalışma Grubu tarafından yeni kriterleri açıklamıştır (Tablo-4). Pediatrik grupta BH değerlendirilmesinde daha çok bu kriterler kullanılmaktadır (51,63).

Koné-Paut I ve ark. (51) yaptığı çalışmada toplam 12 ülkeden, 42 merkezde, 230 hasta mevcut olup; hastalardan 219 tanesinin verileri vardı. Pediatrik sınıflama pediatrik BH'nı tanımlayan en az üç bulgu (her biri ayrı bir

grupta) olmak üzere altı grup içerir. Kriterler mukokutanöz ve göz tutulumu özelliklerine ek, nörolojik ve vasküler tutulumu da kapsar (64).

Tablo-4: Uluslararası Çalışma Grubu Pediatrik BH Tanısı Kriterleri 2015 (51)

Klinik Bulgu Puan	**Puan**
Oral aft (yılda en az 3 atak)	1
Genital ülser (karakteristik skar ile)	1
Cilt tutulumu (nekrotik follikülit, akneiform lezyonlar, eritema nodozum)	1
Göz bulguları (anterior veya posterior üveit, retinal vaskülit)	1
Nörolojik tutulum (izole baş ağrısı değil)	1
Vasküler tutulum (arteryel veya venöz tromboz, arteryel anevrizma)	1
BH tanısı ≥ 3 puan olduğunda geçerlidir	

IV.F. Behçet Hastalığı Ayırıcı Tanısı

Behçet hastalığının ayrıcı tanısında öncelikle mukokütanöz bulguların olduğu hastalık grupları yer alır. Oral aftlarla seyreden bakteriyel,viral (HSV,

Coxaki, EBV, CMV) fungal enfeksiyöz nedenler ve travmatik oral ülserler akla gelmelidir. Travmatik ülserler, sıklıkla yanlış fırçalamaya veya kesici dişlere bağlı oluşabilirler(65).

Bu lezyonlar akut ağrı ile başlar, sonrasında etrafında eritematöz halo ile çevrili ortası beyaz ya da sarı renkli bir alan meydana gelir. Sık görülen rekküren aftöz stomatit ise lezyonlar genellikle boyutu 1 cm altında olup skar bırakmadan 10-14 gün içinde iyileşirler (65). Steven Johnson hastalığı ve ilaç erüpsiyonları genelde çok yaygın tutulumu olan ve akut gelişen durumlar olması nedeniyle Behçet hastalığından ayrılırlar. Ayrıyeten Steven Johnson sendromunda göz tutulumu korneal olup, tekrarlayan üveit atakları olmaz (65).

Gastrointestinal sistem tutulumunda inflamatuar bağırsak hastalıkları akılda tutulmalıdır. Behçet hastalığında gözlenen ülser genellikle ileumda lokalize olur ve zımba deliği görünümüne sahiptir. Crohn hastalığında ise longitidunal ülserler gözlenir (62).

Tromboz ile başvuran hastalarda trombozun yapısal veya kalıtsal nedenleri hatırlanmalıdır. Romatolojik açıdan akılda tutulması gereken diğer bir romatolojik hastalık Anti-fosfolipid antikor sendromu (AFAS) trombozla seyretmesi bağlı düşünülmelidir. Bu hastalıkta AFAS antikorlarının pozitifliği beklenir (66).

Behçet hastalığı az da olsa çocukluk çağında tekrarlayan ateş atakları ile seyredebileceği için diğer otoinflamatuar ateş sendromları ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (56).

IV.G. Behçet Hastalığı Tedavisi

Behçet hastalığı tedavisinde EULAR'ın ("Europpean League Against Rheumatism") 2008 yılında yayımlanan Behçet hastalığı tedavi önerileri tüm dünyada kabul görmüştür. Behçet hastalığı tedavisinde temel ilke semptomları kontrol altında tutmak, inflamasyonu azaltmak, immün sistemi baskılamak ve sekonder organ hasarına engel olmaktır (56). Bu sebeble BH'de tüm semptomlar ve tüm sistemler aynı zamanda tutulmayabildiğinden, BH tedavisinde etkilenen bölgeler, mevcut semptomlarla birlikte hastanın cinsiyeti,

yaşı, tutulumun ciddiyeti ve hastalığın süresine göre tedavi planlanmalıdır. Bu yüzden BH tanısı konulan bir hastada, tüm sistemler ayrıntılı olarak araştırılıp sonrasında pozitif bulgulara göre birçok branşın katıldığı bir ekip çalışması ile tedavi yapılmalıdır. Tedavi ile birlikte takip de yine bir ekip iş birliği halinde olmalıdır (56).

Oral ve genital ülserlere genellikle topikal tedavi önerilir (sukralfat, steroidler). Tekrarlayan oral ve genital ülserleri kontrol altında tutmak için öncelikle kolşisin kullanılır. Kısa süreliğine sistemik steroidler, ciddi mukoza ülserlerini hafifletmeye yardımcı olabilir, fakat uzun süreli kullanım önerilmez. Kronik lezyonlar için topikal steroidlere ek analjezikler, oral azatiyoprin ve TNF-a inhibitör tedavileri kullanılır (56,67).

Behçet hastalığı tanılı hastalardan tekrarlayan oral ülserleri olan 111 erişkinin dahil edildiği plasebo kontrollü yeni bir çalışmasında, bir oral fosfodiesteraz 4 inhibitörü olan Apremilast'ın, hasta başına oral ülserlerin ortalama sayısını büyük ölçüde azalttığı gösterilmiştir (56,68).

Ciddi göz, vasküler veya nörolojik tutulumu olan hastalarda steroid ve immünsupresif tedavi (azatiyoprin, siklosporin, siklofosfamid) kombinasyonu gerekir. Azatiyoprin, steroid koruyucu tedavi olarak hala yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ciddi göz , sindirim sistemi ve nörolojik tutulumu olan; yaygın kullanılan immün supresiflere dirençli olgular için TNF-α inhibitörleri sıradaki tedavi seçeneği olmuştur (56,69). Sık organ tutulumu ve hastalığın nüks etme eğilimi nedeniyle, erken ve agresif tedavi büyük öneme sahiptir.

Behçet hastalığı üveitinin tedavisinde ilk olarak azatioprin (AZA) (2mg/kg/gün) gün dozunda kullanılmalıdır (56). Arka kamara tutulumu varsa AZA tedavisine ek olarak sistemik steroid eklenmesi önerilir. EULAR önerilerine göre ağır göz tutulumu olan hastalarda kortikosteroid ve AZA tedavisine infliximab veya siklosporin A eklenmelidir. Alternatif olarak kortikosteroidlerle beraber veya tek başına IFN alfa kullanılabilir. Dirençli hastalarda adalimumab ve IL-1 düzenleyici antikor (gevozikumab) ile BH üveitinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (70). Bazı çalışmalar, anti-IL1 (anakinra, canakinumab) ve IL6 reseptörlerine antagonistik etki gösteren

(tocilizumab) BH'nin seçici belirtilerini tedavi etmede kullanılabileceğinden bahsetmiştir ve steroid bağımlı üveitli olgularda Gevokizumab'ın etkinliğini ve güvenilirliğini belirtmiştir (56,70,71).

Venöz trombozlu vasküler tutulumu olan pediatrik hastalarda, steroidler ve azatioprin tercih edilirken, kardiyak veya pulmoner arter tutulumu olanlar öncelikle siklofosfamid ile tedavi edilir. Behçet hastalığı olan çocuklarda mortalite oranı, akciğer anevrizmaları dışında düşüktür. Görüldüğü gibi hem topikal hem de sistemik olarak, monoterapi veya kombinasyon terapisi olarak kullanılabilecek birden fazla tedavi ve ilaç seçeneği mevcuttur (72).

Bilinmelidir ki BH, önemli ölçüde morbidite ile ilişkili kronik bir hastalıktır. Erken tanı ve etkin tedavi BH sonuçlarını iyileştirebilmektedir (72).

V. Yaşam Kalitesi

DSÖ'ye göre sağlık; fiziksel, sosyal ve psikolojik olarak tam bir iyilik hali olarak tanımlanmıştır. Çok yönlü bir sağlık değerlendirmesi yapılırken bierylerin fiziksel sağlığının yanında, sosyolojik ve psikolojik yönlerden işlevselliği ve yaşam kalitesi değerlendirilmelidir (73). Yaşam kalitesi, kişilerin dahil olduğu kültür ve değer sistemlerinin bütünü içerisinde, amaçları, düşünceleri ve beklentileriyle bağlantılı olarak yaşam içindeki durumlarını algılamalarıdır. Doyum ve memnuniyet veren bir hayat için yaşam kalitesinin yükseltilmesinde; bireylerin sağlıklı davranışların kazandırılması, bilinçlendirilmesi, önerilen tedaviye uyumunun desteklenmesi ve sağlıkla ilgili yeteneklerini sonuna kadar kullanmasını sağlayacak davranış ve becerilerin kazandırılması gerekmektedir. Kaliteli yaşam için ölçüt yoktur, bu nedenle yaşam kalitesi soyuttur ve değerlendirilmesi zordur (73). DSÖ Yaşam Kalitesi Grubu, yaşam kalitesi kavramını; hasta bireyin hem yaşadığı kültürel yapı ve değerler sistemi doğrultusunda, hem de kendi amaç, standart, beklentileri ve endişeleri açısından yaşamdaki durumu ile ilgili algısı olarak tanımlamaktadır (73). Sağlık alanında yaşanan gelişmeler sağlıkta yaşam kalitesi kavramını ortaya çıkarmıştır. Özellikle tam bir iyileşmenin mümkün olmadığı

hastalıklarda, verilen tedavi veya rehabilitasyon hizmetinin hastaya ne kadar fayda sağladığı araştırılmalıdır. Bunun sonucunda son zamanlarda tedavi ile elde edilen yaşam süresinden çok, yaşam kalitesi ön plana çıkmıştır (166). Yaşam kalitesi değerlendirilirken kişiye yaşamı ile ilgili hissettikleri sorulur. Hedef, bireyi tüm özellikleri ile bir bütün olarak değerlendirebilmektir (74).

Yaşam kalitesi ölçekleri kişilerin yaşam kalitesini ölçmek için geliştirilmiştir. Bu ölçekler ile yaşam kalitesi nosyonu standardize edilmekte ve verilerin kıyaslanabilir olması sağlanmaktadır (75). Bu ölçeklerden bazıları belirtileri ve klinik durumu sorgular, bazıları ise hastanın işlevsel becerisi, sosyal destek durumu, psikososyal iyilik hali ve yaşamdan hoşnutluğunu değerlendirir. Bu değerlendirmeler neticesinde yeni sağlık politikaları planlanır, hastaya uygun tedavi girişimleri belirlenir, yatış süresi ve maliyet hesabı ile hasta ve yakınlarının üretkenliğinin arttırılıp iş gücüne kazandırılması gibi planlamalar yapılır (73,76,77).

Çocukların gelişim çağları değişken olduğundan hem kendi içinde (süt çocukluğu, okul öncesi, okul, ergenlik) hem de erişkinlerde farklılık gösterir. Kronik hastalığı olan çocuklarda motor ve gelişim olumsuz etkilenir. Bu yüzden bir değerlendirme yapılmadan önce çocuğun bilişsel ve dil gelişiminin yeterli olup olmadığına dikkat edilmelidir (75). Hastalığın ve planlanan tedavinin, çocuğun bedensel ve psikososyal gelişimi üzerindeki etkileri her çocukta, yaş, aile, ve sosyal çevre ilişkileri gibi değişik faktörler sebebiyle farklılık gösterir. Ancak tüm yaş gruplarında çocuğun hastalığı algılayışı yaşam kalitesini belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Okul öncesi çocuklar hastalığı yaramazlıklarının sonucu ve tedaviyi ceza olarak yorumlarlarken tedavi sürecini ve gerekçelerini anlayamaz ve buna bağlı ağrı gibi yaşam kalitesi ölçütlerini iyi değerlendiremez (75). Okul çağı çocuklarında ise okulun önemli bir yeri vardır. Çocuğun yaşam kalitesi; ders başarısı, spor yapamama, devamsızlık ve sosyal ilişkiler gibi parametrelerden etkilenmeye başlar (77). Adölesanlarda ise hastalığa; özgürlüklerinde sınırlanma, dış görünümün etkilenmesi, gelecek ile ilgili plan kuramama, ebeveyn ve çocuk ilişkisinin bozulması eklenir. Hastalığı ve sebebini daha ayrıntılı anlamak isterler ve daha küçük çocuklara göre hayati tehlikeleri daha iyi algılarlar (77). Pediatric Quality

of Life Inventory (PedsQL) 2-18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerin sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ölçebilmek için Varni ve ark. tarafından 1999 yılında geliştirilmiş bir yaşam kalitesi ölçeğidir (4). Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ) olarak yaş gruplarına göre güvenilirlik ve geçerliliğinin Türkçe"ye uyumu yapılmıştır (5). ÇİYKÖ hastaların fiziksel ve psikososyal yaşantılarını hastalıktan bağımsız olarak değerlendirilen bir yaşam kalitesi ölçeğidir. Sorular fiziksel, duygusal, sosyal ve okul olarak 4 bölüme ayrılır. ÇİYKÖ 2-4 yaş, ÇİYKÖ 5-7 yaş ÇİYKÖ 8-12 yaş, ÇİYKÖ 13-18 yaş, 2-4 ve 5-7 yaş gruplarında ebeveyn formu doldurulmaktayken; 8-12 ve 13-18 yaş gruplarında hem ebeveyn hem çocuk formu bulunmaktadır (4). Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeklerinden, 2-4 yaş formunda 8 fiziksel, 5 duygusal, 5 sosyal ve 3 okul grubunda sorular bulunurken diğer formlarda 8 soru fiziksel, 5 soru duygusal, 5 20 soru sosyal, 5 soru okul kategorisinde idi. Sorunun yanıtı hiçbir zaman olarak işaretlenmişse 100, nadiren olarak işaretlenmişse 75, bazen olarak işaretlenmişse 50, sıklıkla olarak işaretlenmişse 25, hemen her zaman olarak işaretlenmişse 0 puan almaktadır. ÇİYKÖ toplam puanı ne kadar yüksek ise, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi de o kadar iyi olarak belirtilmektedir (4).

PFAPA çocuk ve ergenlerin HRQOL'lerini (health-related quality of life) değerlendirmek için yapılan bir pilot çalışmanın sonuçları, ilk kez PFAPA'nın iyi huylu bir hastalık olduğu inancını çürütmüş ve PFAPA'nın ciddiyetinin muhtemelen büyük ölçüde hafife alındığını göstermiştir. Çalışmadaki HRQOL skorları, FMF'den daha düşük saptanmıştır. HRQOL'lerinde bildirilen bozulma derecesi göz önüne alındığında, özel ve bireysel danışmanlık ve müdahale gereklidir. Sonuçlarımızı doğrulamak ve yaşam kalitesini hastalık aktivite skorlarıyla ilişkilendirmek için daha fazla çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır (78).

Behçet sendromunda yaşam kalitesinin bozulmuş olduğu bilinmektedir; fakat Behçet hastalığında yaşam kalitesinin hangi parametrelerden etkilendiği tam olarak bilinmemektedir. Bunun bilinmesi hastalar için tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemlidir. Behçet'li hastalarda yaşam kalitesi hastalık şiddeti ile ters korelasyon göstermektedir. Erkeklerde hastalık şiddeti daha fazla olmasına rağmen kadınların yaşam kalitesi erkeklerden daha kötüdür.

Ülkemizde yapılan yaşam kalitesi ile ilgili çalışmalar sağlık politikalarının gelişmesinde katkı sağlamaktadır. Hastaların sadece morbidite ve mortalite gibi kavramlarla değil farklı yönlerden ele alınabilecek bir değerlendirmenin yapılması fırsatını ortaya koymuştur (79).

MATERYAL VE METOD

Araştırmamız Ocak 2022 – Aralık 2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Çocuk İmmünoloji-Romatoloji Bilim Dalı'nda PFAPA sendromu ve Juvenil Behçet Hastalığı olan çocukların klinik bulguları ve yaşam kalitelerinin değerlendirilmesine dayanmaktadır.

Bu çalışma gerekli yazışmalar yapılarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19/01/2022 tarih 2022-2/18 nolu Fakülte Yönetim Kurulu Kararıyla onay alındıktan sonra yapılmaya başlanıldı.

1. Olgu Seçimi

Çalışmamıza, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji-Romatoloji Bilim Dalı'ndan takipli olan; 2-18 yaş aralığında, daha önce PFAPA (60 hasta) veya Juvenil Behçet Hastalığı (30 hasta) tanısı almış 90 çocuk olgu ile yaşları ve cinsiyetleri uyumlu, bilinen hiçbir kronik hastalığı olmayan 60 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Bu çalışma anket çalışması olup; PFAPA ya da Jüvenil Behçet tanılı ve kontrol grubunda 2-18 yaş aralığındaki tüm olguların ebeveynlerinden ve 8-18 yaş aralığındaki tüm olguların kendilerinden bilgilendirilmiş gönüllü onam alındı.

2. Veri Toplanma

PFAPA ve Juvenil Behçet tanılı 90 olgunun adı soyadı, yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boyu, büyüme persentili, tanı yaşı, mevcut hastalığa ait semptomlar ve hastalığı süresince kullandığı ilaçları, aile öyküsü, atak sayısı ve atak süresi, PFAPA hasta grubunun ateş ataklarının steroide yanıtı, kolşisinin atağa yanıtı, varsa genetik mutasyonları, hastalığın aktivasyon gösterdiği dönemde alınan kan örneklerinde absolü nötrofil sayısı, C-reactive protein, fibrinojen, serum amiloid a, prokalsitonin düzeyleri PFAPA ve Jüvenil Behçet grubundan bakıldı.

HLA-B doku gruplarının sonuçları hem hasta grubu hem de kontrol grubu için tıbbi kayıtlardan elde edildi. Bu hastalara rutin dışı herhangi bir tetkik yapılmadı.

PFAPA ya da Juvenil Behçet tanılı ve kontrol grubunda 2-18 yaş aralığındaki tüm olgulara ebeveynleri ile beraber ÇİYKÖ anketi formu doldurtuldu.

ÇİYKÖ anketi formu 23 maddeden oluşmaktadır. Maddeler 0–100 arasında puanlanmaktadır. Sorunun yanıtı hiçbir zaman olarak işaretlenmişse 100, nadiren olarak işaretlenmişse 75, bazen olarak işaretlenmişse 50, sıklıkla olarak işaretlenmişse 25, hemen her zaman olarak işaretlenmişse 0 puan almaktadır.

Puanlar toplanıp doldurulan madde sayısına bölünerek Ölçek Toplam Puanı (ÖTP) elde edilmektedir.

Fiziksel sağlıkla ilgili 8 madde olup bu maddelerin toplam puanının 8'e bölümü ile Fiziksel Sağlıkla Toplam Puanı (FSTP) elde edilmektedir.

Duygusal sağlıkla ilgili 5 madde olup bu maddelerin toplam puanının 5'e bölümü ile Duygusal Sağlık Toplam Puanı (DSTP) elde edilmektedir.

Sosyal sağlıkla ilgili 5 madde olup bu maddelerin toplam puanının 5'e bölümü ile Sosyal Sağlık Toplam Puanı (SSTP) elde edilmektedir.

Okul işlevselliği 2-4 yaş grubunda 3 madde, 4 yaş üzeri grupta 5 madde olup bu maddelerin toplam puanının madde sayısına bölümü ile Okul işlevselliği Toplam Puanı (OİTP) elde edilmektedir.

DSTP, SSTP ve OİTP'yi değerlendiren madde puanlarının hesaplandıktan sonra bunlara ait toplam madde sayısına bölümüyle de Psikososyal Sağlık Toplam Puanı (PSTP) puanları elde edilmektedir.

Tüm olguların ÇİYKÖ puanları ile sağlıklı kontrol grubunun ÇİYKÖ puanları arasındaki fark karşılaştırıldı.

3. İstatistiksel Analiz

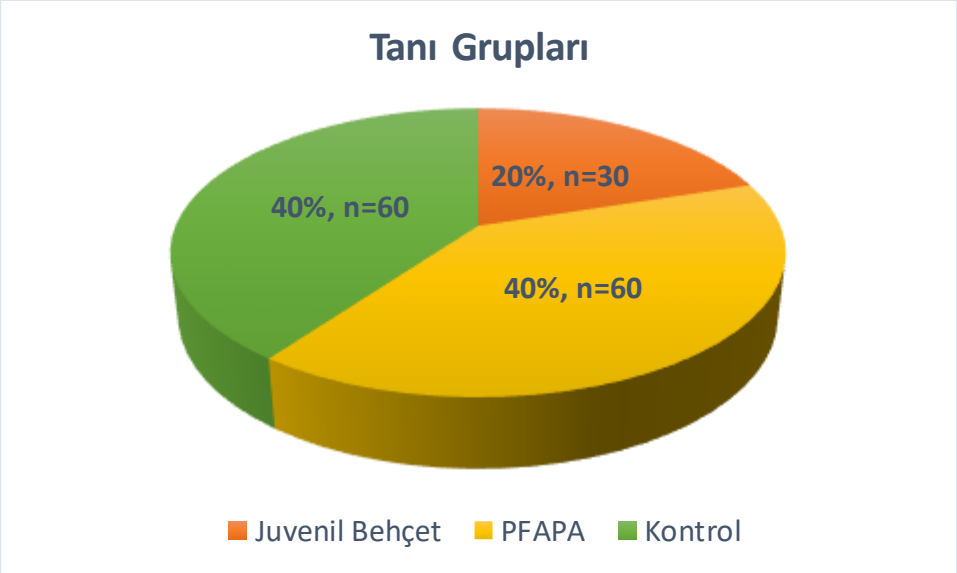
Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 25 programında gerçekleştirildi. Nitel değişkenler frekans ve yüzde ile nicel değişkenler ise ortalama ve standart sapma ile özetlendi. Normal dağılım varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Parametrik test koşullarının sağlandığı durumda iki bağımsız grup ortalaması t testi, ikiden çok grup ortalaması ise ANOVA ile test edildi. Parametrik test koşullarının sağlanmadığı durumda ise iki bağımsız grup ortalaması Mann-Whitney U testi ile, ikiden çok grup ortalaması ise Kruskal Wallis-H testi ile test edildi. İki nitel değişken arasındaki ilişki ise ki-kare analizi ile incelendi. Değişkenler arasındaki ise normal dağılım varsayımının sağlandığı durumda Pearson, sağlanmadığı durumda ise Spearman ilişki katsayısı ile incelendi. Tanı gruplarında kötü yaşam kalitesinin kestirim değerinin belirlenmesinde ROC analizi kullanıldı. Hipotez testlerinde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada toplam 90 hastanın dosyası incelendi. Tablo 5'de tanı gruplarının dağılımı verilmiştir. Çalışmaya alınan bireylerin %20'si Juvenil Behçet, %40'ı PFAPA ve %40'ı ise kontrol grubunda yer almaktadır. Şekil 1'de ise tanı gruplarının dağılımı grafiksel olarak özetlenmiştir (Tablo-5).

Tablo-5: Tanı gruplarının dağılımı

Tanı	n	%
Juvenil Behçet	30	20
PFAPA	60	40
Kontrol	60	40



Şekil-1: Tanı gruplarının dağılımı

Cinsiyet dağılımı tanı gruplarına göre farklılık göstermektedir (p=0,016). PFAPA grubunda erkek hasta oranı Behçet ve kontrol grubundan daha yüksektir. Tanı grupları arasında yaş ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). PFAPA grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha düşüktür. Behçet grubunun yaş ortalaması ise kontrol grubuna göre daha yüksektir (Tablo-6).

Tablo-6: Tanı gruplarına göre cinsiyet ve yaş dağılımının incelenmesi

	Juvenil Behçet[a]		PFAPA[b]		Kontrol[c]		p-değeri
Cinsiyet	n	%	n	%	n	%	
Erkek	13	17,11%	39	51,32%	24	31,58%	0,016
Kadın	17	22,97%	21	28,38%	36	48,65%	
Yaş	Ortalama±SS		Ortalama±SS		Ortalama±SS		<0,001
	12,83±3,47		7,02±3,38		10.40±4,48		
Çoklu Karşılaştırma Test Sonuçları: b-c, a-b							

Behçet ve PFAPA gruplarının ortalama tanı yaşları arasındaki fark incelenmiş olup farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Behçet grubundaki ortalama tanı yaşı PFAPA grubundan daha yüksektir (Tablo-7).

Tablo-7: Tanı gruplarına göre tanı yaşlarının karşılaştırılması

Tanı Grupları	Tanı Yaşı					
	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma	p-değeri
Juvenil Behçet	30	36	192	114,80	42,83	<0,001
PFAPA	60	8	84	30,60	19,15	

Behçet grubunda erkeklerin %23,0'i 5-7, %15,38'i 8-12 yıl ve %61,54'ü ise 13-18 yaş aralığındadır.

PFAPA tanı grubundaki erkeklerin %28,2'si 2-4, %38,46'sı 5-7, %25,64'ü 8-12 yıl ve %7,69'u ise 13-18 yaş aralığındadır.

Kontrol grubundaki erkeklerin %4,2'si 2-4, %25'i 5-7, %37,50'si 8-12 yıl ve %33,33'ü ise 13-18 yaş aralığındadır.

Genel olarak incelendiğinde ise erkeklerin %15,8'i 2-4 yıl, %31,58'i 5-7 yıl, %27,63'ü ise 8-12 yıl ve %25'i ise 13-18 yıl aralığındadır (Tablo-8).

Tablo 8: Tanı gruplarına göre cinsiyet ve yaş gruplarının değerlendirilmesi

Tanı Grupları			Yaş Grupları							
			2-4 yıl		5-7 yıl		8-12 yıl		13-18 yıl	
			n	%	n	%	n	%	n	%
Juvenil Behçet	Cinsiyet	Erkek	-	-	3	23,08%	2	15,38%	8	61,54%
		Kadın	-	-	1	5,88%	8	47,06%	8	47,06%
PFAPA	Cinsiyet	Erkek	11	28,2%	15	38,46%	10	25,64%	3	7,69%
		Kadın	6	28,6%	8	38,10%	4	19,05%	3	14,29%
Kontrol	Cinsiyet	Erkek	1	4,2%	6	25,00%	9	37,50%	8	33,33%
		Kadın	6	16,7%	7	19,44%	8	22,22%	15	41,67%
Genel	Cinsiyet	Erkek	12	15,8%	24	31,58%	21	27,63%	19	25,00%
		Kadın	12	16,2%	16	21,62%	20	27,03%	26	35,14%

Behçet hastalarının %3,33'ü, PFAPA hastalarının %6,67'si, kontrol grubundaki hastaların ise %6,67'sinin kilo persentil değeri <3p grubunda yer aldı.

Behçet hastalarının %13,33'ünün, PFAPA hastalarının %5'inin ve kontrol grubundaki hastaların ise %6,67'sinin boy persentil değeri <3p grubunda yer aldı. Tanı gruplarındaki hastaların büyük çoğunluğu hem kilo persentil değeri hem de boy persentil değeri bakımından 10-90p grubunda yer aldı (Tablo-9).

Tablo-9: Tanı gruplarına göre kilo ve boy persentil değerlendirilmesi

Değişkenler		Juvenil Behçet		PFAPA		Kontrol	
		n	%	n	%	n	%
Kilo Persentil	<3p	1	3,33%	4	6,67%	4	6,67%
	3-10p	4	13,33%	4	6,67%	4	6,67%
	10-90p	20	66,67%	45	75,00%	45	75,00%
	90-97p	5	16,67%	7	11,67%	7	11,67%
Boy Persentil	<3p	4	13,33%	3	5,00%	4	6,67%
	3-10p	1	3,33%	12	20,00%	8	13,33%
	10-90p	21	70,00%	35	58,33%	40	66,67%
	90-97p	4	13,33%	10	16,67%	8	13,33%

Behçet hastalarında cinsiyete göre ortalama atak sayısı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,967). Behçet hastalarında cinsiyete

göre ortalama atak süresi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,432).

PFAPA hastalarında cinsiyete göre ortalama atak sayısı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,613). PFAPA hastalarında cinsiyete göre ortalama atak süresi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,015). Erkeklerin atak geçirdikleri gün sayısı kadınlara göre daha yüksektir (Tablo-10).

Tablo -10: Juvenil Behçet ve PFAPA hastalarının cinsiyete göre atak sayısı ve süresinin değerlendirilmesi

Tanı Grupları	Değişkenler	Erkek	Kadın	p-değeri
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Juvenil Behçet	Atak Sayısı	8,92±4,21	9,18±6,20	0,967
	Atak süresi	6,54±0,97	7,47±3,12	0,432
PFAPA	Atak Sayısı	17,56±6,78	16,38±4,70	0,613
	Atak süresi	4,10±0,85	3,52±1,17	**0,015**

Streoide yanıt alınmış PFAPA hastalarında kolşisin kullanımı ve cinsiyet arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,713) (Tablo-11).

Tablo- 11: Streoide yanıt alınmış PFAPA hastalarında kolşisin kullanımı ve cinsiyet arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		Erkek		Kadın		p-değeri
		n	%	n	%	
Kolşisin atak sıklığını azalttı mı?	Yok	11	28,21%	5	23,81%	0,713
	Var	28	71,79%	16	76,19%	

PFAPA hastalarının HLA-B51 pozitiflik durumuna göre atak sayısı (p=0,138) ve atak süresi (p=0,880) arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo-12).

Tablo -12: PFAPA hastalarının HLA-B51 pozitifliği ile atak sayısı ve süresi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Değişkenler	Hayır	Evet	p-değeri
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Atak sayısı	16,77±6,57	18,54±3,99	0,138
Atak süresi	3,89±0,87	3,92±1,44	0,880

Ateş; PFAPA hasta grubunda %100, Behçet hasta grubunda %50 oranında izlenmiş olup her iki gruptaki hastaların kontrol grubuna göre ateşli olma oranı daha yüksektir ve istatiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir.

Oral aft tanı gruplarına göre anlamlı farklılık gösterdi. PFAPA ve Behçet hastalarında kontrol grubuna göre oral aft görülme oranı daha yüksektir.

Boyunda lenfadenopati durumu tanı gruplarına göre anlamlı farklılık gösterdi. PFAPA hastalarında Behçet ve kontrol grubuna göre boyunda lenfadenopati oranı daha yüksektir.

Ağrılı cilt lezyonları durumu tanı gruplarına göre anlamlı farklılık gösterdi. Behçet hastalarında PFAPA ve kontrol grubuna göre boyunda ağrılı cilt lezyon oranı daha yüksektir.

Gözde kızarıklık ya da sulanma durumu tanı gruplarına göre anlamlı farklılık gösterdi. PFAPA ve Behçet hastalarında kontrol grubuna göre gözde kızarıklık ya da sulanma oranı daha yüksektir.

Üveit durumu tanı gruplarına göre anlamlı farklılık gösterdi.

Behçet hastalarında PFAPA ve kontrol grubuna göre üveit oranı daha yüksektir.

Testis ağrısı durumu tanı gruplarına göre anlamlı farklılık gösterdi (p=0,027). Behçet hastalarında PFAPA ve kontrol grubuna göre testis ağrısı görülme oranı daha yüksektir.

Genital aft durumu tanı gruplarına göre anlamlı farklılık gösterdi (p<0.001). Behçet hastalarında PFAPA ve kontrol grubuna göre genital aft görülme oranı daha yüksektir.

Eklemlerde kızarıklık şişlik ağrı hareket kısıtlılığı durumu tanı gruplarına göre anlamlı farklılık gösterdi. Behçet ve PFAPA hastalarında kontrol grubuna göre atralji/artrit görülme oranı daha yüksektir (Tablo-13).

Tablo -13: Klinik bulguların tanı gruplarına göre karşılaştırılması

Klinik Bulgular		Juvenil Behçet		PFAPA		Kontrol		p-değeri
		n	%	n	%	n	%	
Ateş	Yok	15	50,00%	0	0,00%	44	73,33%	<0,001
	Var	15	50,00%	60	100,00 %	16	26,67%	
Oral Aft	Yok	8	26,67%	25	41,67%	60	100,00 %	<0,001
	Var	22	73,33%	35	58,33%	0	0,00%	
Sık Üsye Öyküsü	Yok	16	53,33%	26	43,33%	51	85,00%	<0,001
	Var	14	46,67%	34	56,67%	9	15,00%	
Boyunda Lenfadenopati	Yok	26	86,67%	36	60,00%	59	98,33%	<0,001
	Var	4	13,33%	24	40,00%	1	1,67%	
Ağrılı Cilt Lezyonları	Yok	25	83,33%	60	100,00 %	60	100,00 %	<0,001
	Var	5	16,67%	0	0,00%	0	0,00%	
Gözde Kızarıklık Ya Da Sulanma	Yok	15	50,00%	42	70,00%	57	95,00%	<0,001
	Var	15	50,00%	18	30,00%	3	5,00%	
Üveit	Yok	22	73,33%	59	98,33%	60	100,00 %	<0,001
	Var	8	26,67%	1	1,67%	0	0,00%	
Testis Ağrısı	Yok	27	90,00%	59	98,33%	60	100,00 %	0,027
	Var	3	10,00%	1	1,67%	0	0,00%	
Genital Aft	Yok	11	36,67%	59	98,33%	60	100,00 %	<0,001
	Var	19	63,33%	1	1,67%	0	0,00%	
Eklemlerde Şişlik Ağrı Hareket Kısıtlılığı	Yok	5	16,67%	35	58,33%	55	91,67%	<0,001
	Var	25	83,33%	25	41,67%	5	8,33%	

Amiloidoz bulgusunun tanı gruplarına göre farklılığı istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,558) (Tablo-14).

Tablo -14: Tanı gruplarına göre amiloidoz bulgusunun incelenmesi

Klinik Bulgu		Juvenil Behçet		PFAPA		p-değeri
		n	%	n	%	
AMİLOİDOZ	Yok	29	96,67%	59	98,33%	0,558
	Var	1	3,33%	1	1,67%	

Behçet grubunda paterji testi pozitifliği %10 olarak saptandı.

Tromboz görülme oranları tanı gruplarında farklılık göstermedi (p=0,109).

Nörolojik tutulum tanı gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (p=0,001). Behçet hastalarında PFAPA hastalarına göre nörolojik tutulum oranı daha yüksektir (Tablo-15).

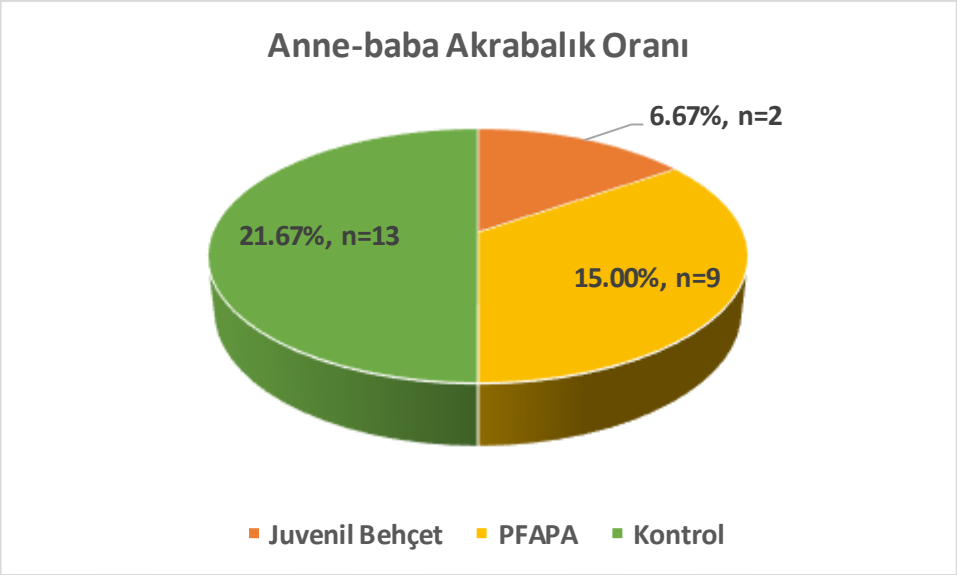
Tablo -15: Paterji testi pozitifliği ve tanı gruplarına göre tromboz, nörolojik tutulum bulgularının incelenmesi

Klinik Bulgular		Juvenil Behçet		PFAPA		p-değeri
		n	%	n	%	
PATERJİ TESTİ POZİTİFLİĞİ	Negatif	27	90,00%	-	-	-
	Pozitif	3	10,00%	-	-	
TROMBOZ	Yok	28	93,33%	60	100,00%	0,109
	Var	2	6,67%	0	0,00%	
NÖROLOJİK TUTULUM	Yok	24	80,00%	60	100,00%	0,001
	Var	6	20,00%	0	0,00%	

Tanı gruplarında anne baba arası akrabalık istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p=0,181) (Tablo-16).

Tablo -16: Tanı gruplarına göre anne baba arası akrabalık ilişkinin incelenmesi

		Juvenil Behçet		PFAPA		Kontrol		p-değeri
		n	%	n	%	n	%	
ANNE BABA ARASI AKRABALIK	Yok	28	93,33%	51	85,00%	47	78,33%	0,181
	Var	2	6,67%	9	15,00%	13	21,67%	



Şekil -2: Tanı gruplarına göre anne-baba akrabalık oranları

Ailede PFAPA, FMF ve Behçet öyküsü olanların oranı sırasıyla, %10,67, %16 ve %12,67 olarak saptandı (Tablo-17).

Tablo-17: Ailelerde PFAPA, FMF ve Behçet öykülerinin incelenmesi

		n	%
AİLEDE PFAPA ÖYKÜSÜ	Yok	134	89,33%
	Var	16	10,67%
AİLEDE FMF ÖYKÜSÜ	Yok	126	84,00%
	Var	24	16,00%
AİLEDE BEHÇET ÖYKÜSÜ	Yok	131	87,33%
	Var	19	12,67%

Ailede PFAPA öyküsü varlığı oranı tanı gruplarına göre farklılık gösterdi. PFAPA hastalarında ailede PFAPA varlığı Behçet ve kontrol grubuna göre daha yüksektir. Yine PFAPA hastalarında ailede FMF öyküsü anlamlı p değeri ile yüksek bulunmuştur (p=0,041).

Behçet hastalarında ailede Behçet hastalığı öyküsü PFAPA ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksektir (Tablo-18).

Tablo -18: Tanı gruplarına göre ailelerde PFAPA, FMF ve Behçet öykülerinin incelenmesi

		Juvenil Behçet		PFAPA		Kontrol		p-değeri
		n	%	n	%	n	%	
AİLEDE PFAPA ÖYKÜSÜ	Yok	30	100,00%	44	73,33%	60	100,00%	<0,001
	Var	0	0,00%	16	26,67%	0	0,00%	
AİLEDE FMF ÖYKÜSÜ	Yok	26	86,67%	45	75,00%	55	91,67%	0,041
	Var	4	13,33%	15	25,00%	5	8,33%	
AİLEDE BEHÇET ÖYKÜSÜ	Yok	16	53,33%	57	95,00%	58	96,67%	<0,001
	Var	14	46,67%	3	5,00%	2	3,33%	

Tanı gruplarına göre tonsillektomi operasyonu geçirme öyküsü oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (p=0,027). PFAPA ve Behçet hastalarında kontrol grubuna göre tonsillektomi operasoynu geçirme öyküsü daha yüksektir.

Tanı gruplarına göre ailede tonsillektomi operasyonu geçirme öyküsü oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p=0,976).

Tanı gruplarına göre anne çocukluk bademcik enfeksiyonu geçirme öyküsü oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p=0,196).

Tanı gruplarına göre baba çocukluk bademcik enfeksiyonu geçirme öyküsü oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,040). PFAPA ve Behçet hastalarında kontrol grubuna göre baba çocukluk bademcik enfeksiyonu geçirme öyküsü daha yüksektir (Tablo-19).

Tablo-19: Tanı gruplarına göre tonsillektomi ve bademcik öykülerinin incelenmesi

		Juvenil Behçet		PFAPA		Kontrol		p-değeri
		n	%	n	%	n	%	
Hastanın tonsilektomi oprerasyonu geçirme öyküsü	Yok	24	80,00%	41	68,33%	53	88,33%	0,027
	Var	6	20,00%	19	31,67%	7	11,67%	
Ailede tonsilektomi operasyonu var mı?	Yok	21	70,00%	42	70,00%	43	71,67%	0,976
	Var	9	30,00%	18	30,00%	17	28,33%	
Anne çocuklukta sık bademcik enfeksiyonu geçirmiş mi?	Yok	21	70,00%	38	63,33%	47	78,33%	0,196
	Var	9	30,00%	22	36,67%	13	21,67%	
Baba çocuklukta sık bademcik enfeksiyonu geçirmiş mi?	Yok	19	63,33%	45	75,00%	55	91,67%	0,040
	Var	11	36,67%	15	25,00%	5	8,33%	

PFAPA hastalarında ortalama atak sayısı Behçet hastalarına göre anlamlı derecede fazladır. Behçet hastalarında ortalama atak süresi PFAPA hastalarına göre daha yüksektir (Tablo-20).

Tablo-20: Tanı gruplarına göre atak sayısı ve atak süresinin karşılaştırılması

Değişkenler	Juvenil Behçet			PFAPA			p-değeri
	Minimum	Maksimum	Ortalama± SS	Minimum	Maksimum	Ortalama± SS	
Atak sayısı	2	24	9,07±5,34	6	36	17,15±6,12	<0,001
Atak süresi	3	15	7,07±2,45	2	7	3,9±1	<0,001

Kolşisin tedavisi alan Behçet hastalarının %89,29'unun atak sıklığı azalmıştır (p=0,023<0.05). PFAPA hastalarında kolşisin tedavisi alanlarda atak sıklığı azalanların oranı ise %88'dir (p<0.001). Ayrıca, kolşisin kullanımı ile atak sıklığının azalması arasında Behçet hastaları için %59,8 (p=0,001<0,05), PFAPA hastaları için ise %74,2 düzeyinde (p=0,001<0,05) istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (Tablo-21).

Tablo-21: Kolşisin tedavisi ile atak sıklığı arasındaki ilişkinin tanı gruplarına göre incelenmesi

Tanı Grupları				Kolşisin atak sıklığını azalttı mı?		p-değeri
				Hayır	Evet	
Juvenil Behçet	Kolşisin kullanım öyküsü var mı?	Yok	n	2	0	0,023
			%	100,00%	0,00%	
		Var	n	3	25	
			%	10,71%	89,29%	
PFAPA	Kolşisin kullanım öyküsü var mı?	Yok	n	10	0	<0,001
			%	100,00%	0,00%	
		Var	n	6	44	
			%	12,00%	88,00%	

Behçet hastalarının ortalama ANS değeri PFAPA hastalarından daha düşüktür (p=0,010).

Behçet hastalarının ortalama CRP değeri PFAPA hastalarından daha düşüktür.

Behçet hastaları ile PFAPA hastalarının ortalama fibrinojen (p=0,056) ve prokalsitonin (p=0,756) değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Behçet hastalarının ortalama serum amiloid A değeri PFAPA hastalarından daha düşüktür (Tablo-22).

Tablo -22: Tanı gruplarına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Juvenil Behçet			PFAPA			p-değeri
	Minimum	Maksimum	Ortalama±SS	Minimum	Maksimum	Ortalama±SS	
ANS	472	11910	4678,33±2632,75	1170	30400	7065,18±4940,88	0,010
CRP	0,2	125	10,33±28,39	0,3	314	48,96±60,29	<0,001
FİBRİNOJEN	191	617.3	331,73±121,92	191	806	364,38±111,17	0.056
PROKALSİTONİN	0,01	0.21	0,06±0,05	0	13.70	0,53±2,05	0,756
SERUM AMİLOİD A	0	1200	112,31±280,11	4,33	5030	446,12±722,23	<0,001

Hastaların %21,21'i FMF taşıyıcısı çıkmış %40'ında normal olup %38,89'unda ise genetik mutasyona bakılmamıştır (Tablo-23).

Tablo - 23: Genetik mutasyon durumlarının incelenmesi

Genetik mutasyon	n	%
Bakılmamış	35	38,89%
Mutasyon	19	2111%
Normal	36	40,00%

Genetik mutasyon ile tanı grupları arasındaki ilişki incelendi. Tanı gruplarına göre genetik mutasyon oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. PFAPA hastalarında genetik mutasyon oranı normal olanlar Behçet hastalarına göre daha yüksektir (Tablo-24).

Tablo- 24: Genetik mutasyonların tanı gruplarına göre incelenmesi

Genetik mutasyon	Juvenil Behçet		PFAPA		p-değeri
	n	%	n	%	
Bakılmamış	23	76,67%	12	20,00%	<0,001
Mutasyon	5	16,67%	14	23,33%	
Normal	2	6,67%	34	56,67%	

Genetik mutasyon türlerinin dağılımı verilmiştir (Tablo-25).

Tablo -25: Genetik mutasyon türlerinin dağılımı

Genetik Mutasyon Türü	n	%
CARD14 geninde c.1428C>A (p.Pro476=) Heterozigot 1yant (NM_001257970.1) saptanmıştır.	1	5,88%
FIII p.V34L HETEROZİGOT SAPYTANMIŞTIR, Faktör V (G1691A,Leiden)Mutasyon saptanmıştır (Heterozigot Type), MTHFR(	1	5,88%
Hasta analiz edilen MEFV geni 2. ekzonu p.Glu148Gln (c.442G>C) mutasyonunu HETEROZİGOT olarak taşımaktadır.	1	5,88%
Hasta MEFV geni p.Glu148Gln (c.442G>C) 1yasyonunu HETEROZİGOT olarak taşımaktadır.	1	5,88%
MEFV geninde c.2177T>C (P.val726Ala) heterozigot mutasyon	1	5,88%
MEFVgeni c.1781A>Gheterozigot	1	5,88%
MEFVgeni c.2282G>A(p.Arg761H)heterozigot	1	5,88%
MEFVgeni E148 Q heterozigot	3	17,64%
MEFVgeni M694 V heterozigot.	3	17,64%
MEFVgeni R202Q Eon 2 Heterozigot	4	23,52%

Kolşisin kullanan PFAPA hastalarında ailede Behçet ve FMF öyküsü ilişkisi incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,544) (Tablo-26).

Tablo-26: Kolşisin kullanan PFAPA hastalarında ailede Behçet ve FMF öyküsünün ilişkilendirilmesi

		Ailede FMF Öyküsü				p-değeri
		n	%	n	%	
Ailede Behçet Öyküsü	Yok	35	94,59%	13	100,00%	0,544
	Var	2	5,41%	0	0,00%	

Kolşisin kullanan PFAPA hastalarında kolşisin kullanmayanlara göre ortalama tanı yaşları incelenmiş olup aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,555) (Tablo-27).

Tablo-27: Kolşisin kullanan PFAPA hastalarında kolşisin kullanmayanlara göre tanı yaşı ilişkilendirilmesi

Kolşisin kullanım öyküsü var mı?	Minimum	Maksimum	Ortalama±SS	p-değeri
Yok	12	72	31,80±17,90	0,555
Var	4	84	29,48±19,54	

Behçet hastalarında, azatioprin (p=0,756) veya infliksimab (p=0,328) tedavisi alanlarda almayanlara göre ortalama tanı yaşları arasındaki farklılık istatistiksek olarak anlamlı değildir (Tablo-28).

Tablo-28: Biyolojik ajan kullanan Juvenil Behçet hastalarında kullanmayanlara göre tanı yaşı değerlendirilmesi

Değişkenler		Ortalama±SS	p-değeri
Azatioprin Tedavisi	Yok	116,57±37,01	0,756
	Var	110,67±56,53	
Adalimumab Tedavisi	Yok	113,57±44,12	-
	Var	132±0	
İnfliksimab Tedavisi	Yok	111,69±43,96	0,328
	Var	135±31,56	
İnterferon Alfa 2a Tedavisi	Yok	114,8±42,83	-
	Var	-	

Tanı gruplarına HLA-B35 gen pozitifliği farklılığı istatistiksel olarak anlamlıdır. PFAPA hastalarında Behçet ve kontrol grubuna göre HLA-B35 pozitifliği daha yüksektir.

Tanı gruplarına HLA-B58 gen pozitifliği farklılığı istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,009). Kontrol grubu hastalarında Behçet ve PFAPA grubuna göre HLA-B58 pozitifliği daha yüksektir (Tablo-29).

Tablo-29: HLA-B gruplarındaki gen pozitifliğinin tanı gruplarına göre incelenmesi

Gen Pozitifliği	Juvenil Behçet		PFAPA		Kontrol		p-değeri
	n	%	n	%	n	%	
HLA-B04	-	-	-	-	2	1,72%	-
HLA-B07	1	1,69%	7	6,25%	8	6,90%	0,068
HLA-B08	3	5,08%	2	1,79%	6	5,17%	0,307
HLA-B13	2	3,39%	2	1,79%	3	2,59%	0,867
HLA-B14	-	-	4	3,57%	5	4,31%	0,739
HLA-B15	1	1,69%	5	4,46%	6	5,17%	0,174
HLA-B18	2	3,39%	5	4,46%	4	3,45%	0,529
HLA-B27	3	5,08%	7	6,25%		0,00%	0,206
HLA-B31	1	1,69%	-	-	-	-	-
HLA-B35	5	8,47%	25	22,32%	13	11,21%	**0,001**
HLA-B37	1	1,69%	2	1,79%	3	2,59%	0,607
HLA-B38	-	-	2	1,79%	4	3,45%	0,414
HLA-B39	1	1,69%	1	0,89%	1	0,86%	1,000
HLA-B40	3	5,08%	6	5,36%	4	3,45%	0,584
HLA-B41	-	-	4	3,57%	1	0,86%	0,18
HLA-B44	2	3,39%	7	6,25%	10	8,62%	0,076
HLA-B45	-	-	1	0,89%	4	3,45%	0,180
HLA-B46	-	-	1	0,89%	-	-	-
HLA-B47	-	-	-	-	1	0,86%	-
HLA-B49	2	3,39%	3	2,68%	6	5,17%	0,307
HLA-B50	6	10,17%	3	2,68%	5	4,31%	0,607
HLA-B51	21	35,59%	13	11,61%	9	7,76%	0,074
HLA-B52	3	5,08%	5	4,46%	3	2,59%	0,695
HLA-B55	-	-	4	3,57%	2	1,72%	0,414
HLA-B56	-	-	-	-	2	1,72%	-
HLA-B57	1	1,69%	1	0,89%	5	4,31%	0,102
HLA-B58	1	1,69%	2	1,79%	9	7,76%	**0,009**

HLA-B15, HLA-B35 ve HLA-B51 gen pozitifliği olan PFAPA hastaların tanı yaşları incelenmiş olup ortalama farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,343) (Tablo-30).

Tablo-30: HLA-B15, HLA-B35 ve HLA-B51 gen pozitifliği olan PFAPA hastaların tanı yaşlarının incelenmesi

Gen Pozitifliği	Minimum	Maksimum	Ortalama±SS	p-değeri
HLA-B15	6	42	22,50±15,00	0,343
HLA-B35	6	84	31,14±20,28	
HLA-B51	4	80	25,85±23,17	

HLA-B51 gen pozitifliği olan PFAPA hastaların kolşinin kullanımına göre ortalama atak sayısı (p=0.154>0.05) ve ortalama atak süresi (p=0.462>0.05) farklılığı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo-31).

Tablo-31: HLA-B51 gen pozitifliği olan PFAPA hastaların kolşinin kullanımına göre atak sayısı ve atak süresinin incelenmesi

Değişkenler	Kolşisin Kullanımı						p-değeri
	Yok			Var			
	Minimum	Maximum	Ortalama±SS	Minimum	Maximum	Ortalama±SS	
Atak sayısı	8	24	14±5,29	6	36	18,63±6,84	0,154
Atak süresi	3	5	4±0,82	2	7	3,66±1,07	0,462

PFAPA hastalarında B-12 tedavi oranı Behçet hastalarına göre daha yüksektir (p=0,002).

PFAPA hastalarında kolşisin tedavisinin başlanması oranı Behçet hastalarına göre daha düşüktür (p=0,002) (Tablo-32).

Tablo -32: Tanı gruplarına göre ilaç kullanımının incelenmesi

İlaç Kullanımı		Juvenil Behçet		PFAPA		p-değeri
		n	%	n	%	
B-12 Tedavisi	Yok	24	80,00%	27	45,00%	0,002
	Var	6	20,00%	33	55,00%	
Kolşisin Tedavisi	Yok	2	6,67%	22	36,67%	0,002
	Var	28	93,33%	38	63,33%	
Cimetidin Tedavisi	Yok	30	100,00%	57	95,00%	0,213
	Var	0	0,00%	3	5,00%	
Steroid Tedavisi	Yok	21	70,00%	59	98,33%	<0,001
	Var	9	30,00%	1	1,67%	
Azatioprin Tedavisi	Yok	21	70,00%	60	100,00%	<0,001
	Var	9	30,00%	0	0,00%	
Metotreksat Tedavisi	Yok	26	86,67%	60	100,00%	0,011
	Var	4	13,33%	0	0,00%	
Adalimumab Tedavisi	Yok	28	93,33%	60	100,00%	0,109
	Var	2	6,67%	0	0,00%	
İnfliksimab Tedavisi	Yok	26	86,67%	60	100,00%	0,011
	Var	4	13,33%	0	0,00%	

1. ÇİYKO Anketi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tanı gruplarına göre ortalama ÇİYKO puanları karşılaştırılmıştır.

FSTP değerlerinde farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Behçet hastalarında kontrol hastalarına göre FSTP puanı daha düşüktür. PFAPA hastalarında kontrol hastalarına göre FSTP puanı daha düşüktür.

DSTP değerlerinde farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,009). Behçet hastalarında kontrol hastalarına göre DSTP puanı daha düşüktür.

DSTP değerlerinde farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,578).

OİTP değerlerinde farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001). Behçet hastalarında kontrol ve PFAPA hastalarına göre OİTP puanı daha düşüktür.

ÖTP değerlerinde farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Behçet hastalarında kontrol hastalarına göre ÖTP puanı daha düşüktür. PFAPA hastalarında kontrol hastalarına göre ÖTP puanı daha düşüktür.

PSTP değerlerinde farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,004). Behçet hastalarında kontrol hastalarına göre PSTP puanı daha düşüktür (Tablo-33).

Tablo -33: Tanı gruplarına göre ÇİYKO puanlarının karşılaştırılması

ÇİYKO	Juvenil Behçet [a]			PFAPA [b]			Kontrol [c]			p-değeri
	Min	Maks	Ort±SS	Min	Maks	Ort±SS	Min	Maks	Ort±SS	
FSTP	18,7	100	61,84±21,49	12.5	100	63,24±23,79	35,7	100	80,51±16,14	<0,001
DSTP	25	85	60±16,08	0	100	67,67±18,94	30	100	72,92±18,46	0,009
SSTP	25	100	84,17±17,27	100	100	85,58±18,44	35	100	86,25±15,91	0,578
OİTP	10	95	54±21,63	15	100	67,05±22,36	25	100	73,25±17,51	0,001
ÖTP	36	91	64,37±14,98	26	100	68,27±15,98	48	100	77,53±11,33	<0,001
PSTP	25	90	66,17±14,45	21	100	72,92±15,44	48	100	77,15±11,92	0,004

FSTP: a-c, b-c, DSTP: a-c; OİTP: a-b, a-c; ÖTP: a-c, b-c, PSTP: a-c

2-4 yaş grubundaki hastalarda ortalama FSTP puanları arasındaki farklılık anlamlıdır (p=0,041). PFAPA hastalarında kontrol hastalarına göre daha düşüktür. PFAPA hastalarının ÖTP puanları kontrol hastalarına göre daha düşüktür (p=0,019). 2-4 yaş grubundaki PFAPA ve kontrol hastaları arasında DSTP (p=0,418), SSTP (p=0,852), OİTP (p=0,147), PSTP (p=0,099) ortalama puanları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.

5-7 yaş grubundaki hastalarda ortalama FSTP puanları arasındaki farklılık anlamlıdır (p=0,029). PFAPA hastalarında kontrol hastalarına göre daha düşüktür.

5-7 yaş grubundaki hastaların tanı gruplarına göre DSTP (p=0,976), SSTP (p=0,852), OİTP (p=0,691), ÖTP (p=0,072), PSTP (p=0,811) ortalama puanları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.

8-12 yaş grubundaki hastalarda ortalama FSTP puanları arasındaki farklılık anlamlıdır (p=0,020). PFAPA ve Behçet hastalarında kontrol hastalarına göre daha düşüktür. 8-12 yaş grubundaki hastalarda ortalama

ÖTP puanları arasındaki farklılık anlamlıdır (p=0,030). Behçet hastalarında kontrol hastalarına göre daha düşüktür.

8-12 yaş grubundaki hastaların tanı gruplarına göre DSTP (p=0,138), SSTP (p=0,135), OİTP (p=0,073), PSTP (p=0,067) ortalama puanları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.

13-18 yaş grubundaki hastalarda ortalama FSTP puanları arasındaki farklılık anlamlıdır (p=0,013). Behçet hastalarında kontrol hastalarına göre daha düşüktür. 13-18 yaş grubundaki hastalarda ortalama ÖİTP puanları arasındaki farklılık anlamlıdır (p=0,013). Behçet hastalarında kontrol hastalarına göre daha düşüktür. 13-18 yaş grubundaki hastalarda ortalama ÖTP puanları arasındaki farklılık anlamlıdır (p=0,013). Behçet hastalarında kontrol hastalarına göre daha düşüktür.

13-18 yaş grubundaki hastaların tanı gruplarına göre DSTP (p=0,074), SSTP (p=0,767), PSTP (p=0,091) ortalama puanları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo-34).

Tablo 34. Yaş ve tanı gruplarına göre ÇİYKO puanlarının değerlendirilmesi

ÇİYKO		Juvenil Behçet [a]	PFAPA [b]	Kontrol [c]	p-değeri
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
2-4 yıl	FSTP	-	58,63±23,28	78,97±13,83	0,041
	DSTP	-	69,12±14,5	75,71±14,84	0,418
	SSTP	-	84,41±15,19	87,14±9,94	0,852
	OİTP	-	68,6±25,11	82,86±16,8	0,147
	ÖTP	-	66,18±14,3	80,14±9,96	0,019
	PSTP	-	72,76±14,08	81,71±8,6	0,099
5-7 Yıl	FSTP	74,98±20,87	65,33±22,09	84,1±16,17	0,029
	DSTP	68,75±16,52	65,65±20,96	68,85±16,09	0,976
	SSTP	90±10	86,52±21,34	84,23±14,41	0,441
	OİTP	76,25±14,36	69,63±19,97	76,15±14,16	0,691
	ÖTP	77±11,55	69,17±16,11	78,69±10,63	0,072
	PSTP	78,25±8,88	73,61±15,48	76,08±9,7	0,811
FSTP: b-c					
8-12 Yıl	FSTP	63,1±23,1	67,92±27,77	82,14±1064	0,020
	DSTP	61,5±14,73	73,57±21,07	75,88±16,98	0,138
	SSTP	76,5±25,28	87,86±17,18	91.18±11.11	0,135
	OİTP	50,5±18,77	66,07±25,88	71,18±17	0,073
	ÖTP	62,3±16,81	72,29±18,27	79,94±8,84	0,030
	PSTP	62,5±17,1	75,86±17,59	78,59±10,72	0,067
FSTP: a-c, b-c; ÖTP: a-c,					
13-18 Yıl	FSTP	57,77±20,51	57,35±24,41	77,74±20,07	0,013
	DSTP	56,88±16,82	57,5±15,08	7217±21,99	0,074
	SSTP	87,5±10,65	80±20,98	83,48±20,47	0,767
	OİTP	50,63±22,35	55±13,04	70,22±19,45	0,018
	ÖTP	62,5±13,73	61,33±15,07	74,3±13,43	0,024
	PSTP	65,44±12,8	63,83±13,98	75,3±14,62	0,091
FSTP: a-c; ÖİTP: a-c; ÖTP: a-c					

ÇİYKO anketinin tanı gruplarına göre soru dağılımı verilmiştir (Tablo-35).

Tablo-35: ÇİYKO anketi soru dağılımı

ÇİYKO		Juvenil Behçet	PFAPA	Kontrol	p-değeri
Fiziksel işlevsellik ile ilgili sorunlar	Bir bloktan fazla yürümek	65±28,31	61,25±39,17	84,17±25,2	0,001
	Koşmak	61,67±2916	53,33±37,24	76,67±29,42	0,001
	Spor ya da egzersiz yapmak	61,67±29,16	57,92±33,66	75±27,23	0,010
	Ağır bir şey kaldırmak	62,5±28,43	69,17±33,63	80,83±24,94	0,011
	Kendi başına duş ya da banyo yapmak	72,5±31,04	75,83±31,54	92,5±19,69	<0,001
	Evdeki günlük işleri yapmak	64,17±28,38	67,08±31,38	80±25,96	0,012
	Acısının ya da ağrısının olması	53,33±23,43	57,08±26,88	73,33±25,98	0,001
Duygusal işlevsellik İle ilgili sorunlar	Düşük enerji düzeyi	57,5±27,97	68,33±23,41	76,25±27,4	0,005
	Korkmuş ya da ürkmüş hissetmek	58,33±31,71	66,67±25,49	70,83±24,43	0,170
	Hüzünlü ya da üzgün hissetmek	52,5±28,88	65,83±23,46	71,67±23,23	0,008
	Öfkeli hissetmek	48,33±23,61	54,58±28,56	67,08±25,83	0,004
	Uyumakta zorluk çekmek	69,17±26	74,58±27,42	79,17±23,99	0,190
	Kendisine ne olacağı konusunda endişe duymak	65±29,8	7333±27.5,7	75,42±27,81	0,235
Sosyal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Yaşıtları ile geçinememesi	80,83±22,44	80,83±24,94	82,92±22,31	0,855
	Yaşıtlarının onunla arkadaş olmak istememesi	89,17±22,44	87,92±22,78	88,33±19,78	0,794
	Yaşıtları tarafından alay edilmesi	90±19,25	92,08±17,52	84,58±25,25	0,306
	Yaşıtlarının yapabildiği şeyleri yapamaması	81,67±23,61	84,17±23	85±21,69	0,793
	Yaşıtlarıyla oyun oynarken geri kalması	79,17±24,64	82,92±21,83	90,42±16,65	0,032
Okuldaki yaşamı ile ilgili sorular	Kreşteki faaliyetlerini yaşıtları gibi yapamaması	-	84,09±18,17	-	-
	Kendini iyi hissetmediği için kreşe gidememesi	-	67,05±28,23	-	-
	Doktor yada hastaneye gittiği için kreşe gidememesi	-	61,36±31,55	-	-
	Sınıfta dikkatini toplayamaması	63,33±33,95	73,03±26,24	73,31±30,04	0,391
	Bazı şeyleri unutması	57,5±31,59	67,76±24,6	65,68±26,63	0,354
	Derslerinden geri kalması	68,33±33,43	77,63±26,5	77,97±28,27	0,418
	Kendini iyi hissetmediği için okula gidememesi	52,5±27,35	58,55±31,45	80,08±22,16	<0,001
	Doktora yada hastaneye gittiği için okula gidememesi	27,5±24,87	47,37±28,35	72,03±22,78	<0,001

Atak sayısı ile OİTP arasında aynı yönlü %21,3'lük anlamlı ilişki vardır (p=0,044). FSTP, DSTP, SSTP, ÖTP ve PSTP ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (Tablo-36).

Tablo-36: Atak sayısı ve ÇİYKO puanları arasındaki ilişkilerin incelenmesi

Değişkenler		Atak Sayısı	FSTP	DSTP	SSTP	OİTP	ÖTP	PSTP
Atak Sayısı	r	1,000	0,038	0,096	0,030	**0,213**	0,064	0,180
	p	-	0,719	0,366	0,782	0,044	0,546	0,089
FSTP	r		1,000	**0,486**	**0,394**	**0,309**	**0,826**	**0,479**
	p		-	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
DSTP	r			1,000	**0,409**	**0,403**	**0,727**	**0,785**
	p			-	0,000	0,000	0,000	0,000
SSTP	r				1,000	**0,241**	**0,586**	**0,626**
	p				-	0,003	0,000	0,000
OİTP	r					1,000	**0,597**	**0,762**
	p					-	0,000	0,000
ÖTP	r						1,000	**0,826**
	p						-	0,000
PSTP	r							1,000
	p							-

Oral aft durumuna göre ortalama ÇİYKO puanları arasındaki farklılık incelenmiştir. Oral aftı olanların olmayanlara göre DSTP puanı daha düşüktür (p=0,044). Oral aftı olanların olmayanlara göre OİTP puanı daha düşüktür (p=0,018). Oral aft durumuna göre ortalama FSTP (p=0,761), SSTP (p=0,348), ÖTP (p=0,286) ve PSTP (p=0,058) puanları arasındaki farklılık anlamlı değildir (Tablo-37).

Tablo-37: Oral aft durumuna göre juvenil behçet ve pfapa hastalarının ÇİYKO puanlarının karşılaştırılması

ÇİYKO	Oral Aft		p-değeri
	Yok	Var	
Fiziksel Sağlıkla Toplam Puanı (FSTP)	65,19±21,65	61,37±23,72	0,761
Duygusal Sağlıkla Toplam Puanı (DSTP)	68,64±19,17	63,07±17,65	0,044
Sosyal Sağlıkla Toplam Puanı (SSTP)	86,67±21,02	84,21±16,09	0,348
Okuldaki İşlevselliği Toplam Puanı (OİTP)	72,87±19,99	5681±22,48	0,018
Ölçek Toplam Puan (ÖTP)	71,03±15,52	64,61±15,41	0,286
Psikosoyal Sağlıkla Toplam Puanı (PSTP)	75,94±15,11	67,61±14,81	0,058

HLA-B51 pozitifliğine göre FSTP (p=0,269), DSTP (p=0,843), SSTP (p=0,884), OİTP (p=0,201), ÖTP (p=0,706), PSTP (p=0,535) ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo-38: PFAPA hasta grubunda HLA-B51 pozitifliği olan ile olmayan arasında yaşam kalitesi puanlarının ilişkilendirilmesi

ÇİYKO	HLA-B51 Pozitifliği		p-değeri
	Hayır	Evet	
Fiziksel Sağlıkla Toplam Puanı (FSTP)	61,44±23,87	69,74±23,25	0,269
Duygusal Sağlıkla Toplam Puanı (DSTP)	67,66±19,78	67,69±16,28	0,843
Sosyal Sağlıkla Toplam Puanı (SSTP)	85,21±19,45	86,92±14,8	0,884
Okuldaki İşlevselliği Toplam Puanı (OİTP)	68,82±22,4	60,63±21,87	0,201
Ölçek Toplam Puan (ÖTP)	68,6±16,07	67,08±16,22	0,706
Psikosoyal Sağlıkla Toplam Puanı (PSTP)	73,53±15,75	70,69±14,64	0,535

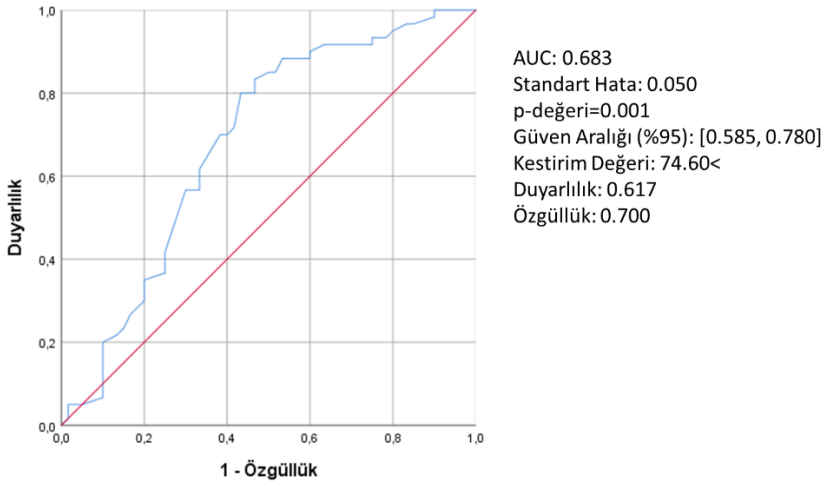
HLA-B51 pozitifliğine göre FSTP (p=0,563), DSTP (p=0,999), SSTP (p=0,304), OİTP (p=0,372), ÖTP (p=0,824), PSTP (p=0,689) ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo-39).

Tablo-39: Juvenil Behçet hasta grubunda HLA-B51 pozitifliği olan ile olmayan arasında yaşam kalitesi puanlarının ilişkilendirilmesi

ÇİYKO	HLA-B51 Pozitifliği		p-değeri
	Hayır	Evet	
Fiziksel Sağlıkla Toplam Puanı (FSTP)	65,24±26,37	60,38±19,6	0,563
Duygusal Sağlıkla Toplam Puanı (DSTP)	59,44±16,09	60,24±16,47	0,999
Sosyal Sağlıkla Toplam Puanı (SSTP)	80±17,85	85,95±17,15	0,304
Okuldaki İşlevselliği Toplam Puanı (OİTP)	60±19,53	51,43±22,42	0,372
Ölçek Toplam Puan (ÖTP)	65,44±17,88	63,9±14,02	0,824
Psikososyal Sağlıkla Toplam Puanı (PSTP)	66,11±14,55	66,19±14,77	0,689

1.2. PFAPA Hastaları İçin Kötü Yaşam Kalitesine Ait Kestirim Değerinin Belirlenmesi

PFAPA hastalarının kötü yaşam kalitesine ait kestirim değerini elde etmek için ROC analizi kullanıldı. ROC analizi sonucunda kestirim değeri ÖTP<74,60 olarak elde edildi. 74,60 değerinin altındaki PFAPA hastaları kötü yaşam kalitesine sahip hastalar olarak saptandı. ROC analizi sonucunda AUC değeri 0,683 (p=0,001), kestirim değerine ilişkin duyarlılık 0,617, özgüllük ise 0,700 olarak elde edildi. Sonuçlar Şekil 3'de verildi.



Şekil 3. PFAPA hastaları için kötü yaşam kalitesinin ROC analizi ile belirlenmesi

PFAPA hastalarının %61,67'si kötü, %38,33'ü ise iyi yaşam kalitesine sahiptir (Tablo-40).

Tablo-40: PFAPA hastalarının yaşam kalitesi dağılımı

Yaşam Kalitesi	n	%
Kötü	37	61,67%
İyi	23	38,33%

PFAPA hastalarının yaşam kalitesine göre yaş, tanı yaşı, atak sayısı ve atak süresi değerlendirildi. Yaşam kalitesine göre ortalama yaş (p=0,421), tanı yaşı (p=0,079), atak sayısı (p=0,733) ve atak süresi (p=0,412) farklılığı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo-41).

Tablo-41: PFAPA hastalarının yaşam kalitesine göre yaş, tanı yaşı, atak sayısı ve atak süresinin değerlendirilmesi

Değişkenler	Yaşam Kalitesi		p-değeri
	Kötü	İyi	
Yaş	6,7±3,23	7,52±3,64	0,421
Tanı Yaşı (Ay)	33,43±20,59	24,13±15,3	0,079
Atak sayısı	17±6,19	17,39±6,13	0,733
Atak süresi	4±1	3,74±1,01	0,412

PFAPA hastalarının yaşam kalitesine göre bazı özellikleri incelendik.

Yaşam kalitesi iyi olan PFAPA hastaların HLA-B15 pozitiflik oranı yaşam kalitesi kötü olanlara göre daha yüksektir (p=0,006).

Yaşam kalitesi ile cinsiyet (p=0,597), anne-baba arası akrabalık (p=0,460), ailede pfapa öyküsü (p=0,496), hastanın tonsillektomi operasyonu geçirme öyküsü (p=0,327), oral aft (p=0,822), sık üsye öyküsü (p=0,580), eklemlerde kızarıklık şişlik ağrı hareket kısıtlılığı (p=0,054), hla-b51 pozitifliği (p=0,991), hla-b35 pozitifliği (p=0,394), kolşisin kullanımının atak sıklığını

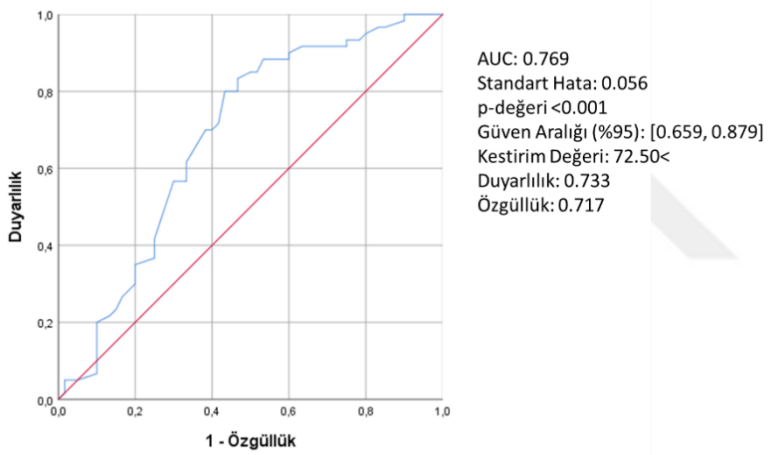
azaltma durumu (p=0,936) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo-42).

Tablo-42: PFAPA hastalarının yaşam kalitesine göre bazı özelliklerinin değerlendirilmesi

Değişkenler		Yaşam Kalitesi				p-değeri
		Kötü		İyi		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	25	67,57%	14	60,87%	0,597
	Kadın	12	32,43%	9	39,13%	
Anne Baba Arası Akrabalık	Yok	30	81,08%	21	91,30%	0,460
	Var	7	18,92%	2	8,70%	
Ailede PFAPA Öyküsü	Yok	26	70,27%	18	78,26%	0,496
	Var	11	29,73%	5	21,74%	
Hastanın Tonsilektomi Operasyonu Geçirme Öyküsü	Yok	27	72,97%	14	60,87%	0,327
	Var	10	27,03%	9	39,13%	
Oral Aft	Yok	15	40,54%	10	43,48%	0,822
	Var	22	59,46%	13	56,52%	
Sık ÜSYE ÖYKÜSÜ	Yok	15	40,54%	11	47,83%	0,580
	Var	22	59,46%	12	52,17%	
Eklemlerde Kızarıklık Şişlik Ağrı Hareket Kısıtlılığı	Yok	18	48,65%	17	73,91%	0,054
	Var	19	51,35%	6	26,09%	
HLA-B51 Pozitifliği	Yok	29	78,37%	18	78,26%	0,991
	Var	8	21,63%	5	21,74%	
HLA-B15 Pozitifliği	Yok	37	100%	18	78,26%	0,006
	Var	0	0%	5	21,74%	
HLA-B35 Pozitifliği	Yok	20	54,05%	15	65,22%	0,394
	Var	17	45,95%	8	34,78%	
Kolşisin Kullanımı Atak Sıklığını Azalttı mı?	Yok	10	27,02%	6	26,09%	0,936
	Var	27	72,98%	17	73,91%	

1.3. Juvenil Behçet Hastaları İçin Kötü Yaşan Kalitesine Ait Kestirim Değerinin Belirlenmesi

Behçet hastaları için kötü yaşam kalitesine ait kestirim değerini elde etmek için ROC analizi kullanıldı. ROC analizi sonucunda kestirim değeri ÖTP<72,50 olarak elde edildi. 72,50 değerinin altındaki Behçet hastaları kötü yaşam kalitesine sahip hastalar olarak saptandı. ROC analizi sonucunda AUC değeri 0,769, kestirim değerine ilişkin duyarlılık 0,733, özgüllük ise 0,717 olarak elde edildi. Sonuçlar Şekil 4'te verildi.



Şekil 4. Juvenil Behçet hastaları için kötü yaşam kalitesinin ROC analizi ile belirlenmesi

Behçet hastalarının %73,33'ü kötü, %26,67'si ise iyi yaşam kalitesine sahiptir (Tablo-43).

Tablo-43: Juvenil Behçet hastalarının yaşam kalitesi dağılımı

Yaşam Kalitesi	n	%
Kötü	22	73,33%
İyi	8	26,67%

Yaşam kalitesine göre ortalama yaş (p=0.185>0.05), tanı yaşı (p=0.629>0.05), atak sayısı (p=0.909>0.05) ve atak süresi (p=0.662>0.05) farklılığı istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo-44).

Tablo-44: Juvenil Behçet hastalarının yaşam kalitesine göre yaş, tanı yaşı, atak sayısı ve atak süresinin değerlendirilmesi

Değişkenler	Yaşam Kalitesi		p-değeri
	Kötü	İyi	
Yaş	13,5±3	11±4,21	0,185
Tanı Yaşı (ay)	118,36±38,18	105±55,46	0,629
Atak sayısı	8,91±4,65	9,5±7,29	0,909
Atak süresi	7,05±2,75	7,13±1,46	0,662

Juvenil Behçet hastalarının yaşam kalitesine göre bazı özellikleri incelendi. Yaşam kalitesi ile cinsiyet (p=0,698), anne-baba arası akrabalık (p=0,469), hastanın tonsilektomi operasyonu geçirme öyküsü (p=0,155), oral aft (p=0,158), Eklemlerde Kızarıklık Şişlik Ağrı Hareket Kısıtlılığı (p=0,999), HLA-B51 Pozitifliği (p=0,999), HLA-B15 Pozitifliği (p=0,999), HLA-B35 Pozitifliği (p=0,102) ve kolşisin kullanımının atak sıklığını azaltma (p=0,712) durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Kötü yaşam kalitesine sahip Behçet hastalarında sık üsye öyküsü oranı iyi yaşam kalitesine sahip Behçet hastalara göre daha yüksektir (p=0,039) (Tablo-45).

Tablo-45: Juvenil Behçet hastalarının yaşam kalitesine göre bazı özelliklerinin değerlendirilmesi

Değişkenler		Yaşam Kalitesi				p-değeri
		Kötü		İyi		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	9	40,91%	4	50,00%	0,698
	Kadın	13	59,09%	4	50,00%	
ANNE BABA ARASI AKRABALIK	Yok	21	95,45%	7	87,50%	0,469
	Var	1	4,55%	1	12,50%	
Ailede PFAPA Öyküsü	Yok	22	100,00%	8	100,00%	-
	Var	0	0,00%	0	0,00%	
Hastanın Tonsilektomi Operasyonu Geçirme Öyküsü	Yok	16	72,73%	8	100,00%	0,155
	Var	6	27,27%	0	0,00%	
Oral Aft	Yok	4	18,18%	4	50,00%	0,158
	Var	18	81,82%	4	50,00%	
Sık ÜSYE ÖYKÜSÜ	Yok	9	40,91%	7	87,50%	0,039
	Var	13	59,09%	1	12,50%	
Eklemlerde Kızarıklık Şişlik Ağrı Hareket Kısıtlılığı	Yok	4	18,18%	1	12,50%	0,999
	Var	18	81,82%	7	87,50%	
HLA-B51 Pozitifliği	Yok	7	31,82%	2	25,00%	0,999
	Var	15	68,18%	6	75,00%	
HLA-B15 Pozitifliği	Yok	21	95,45%	8	100%	0,999
	Var	1	4,45%	0	0%	
HLA-B35 Pozitifliği	Yok	20	90,90%	5	62,50%	0,102
	Var	2	9,10%	3	37,50%	
Kolşisin Kullanımı Atak Sıklığını Azalttı mı?	Yok	4	18,18%	1	12,50%	0,712
	Var	18	81,82%	7	87,50%	

TARTIŞMA

PFAPA Sendromu ilk olarak 1987 yılında Marshall ve arkadaşları tarafından periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati ile seyreden 12 çocuk hastada Marshall Sendromu olarak tanımlandı. Daha sonra bu tablo 1989 yılında PFAPA sendromu olarak adlandırıldı (1).

Özellikle beş yaşın altındaki çocuklarda yineleyen ateş yakınması olduğunda ayırıcı tanıda mutlaka hatırlanması gereken bir hastalıktır. PFAPA Sendromunun başlıca bulguları periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopatidir (18).

Behçet hastalığı cilt, göz, gastrointestinal, nörolojik ve eklem tutulumunun eşlik ettiği rekürren oral ve genital aftlarla karakterize olan arteriyal ve venöz sistemde her boyutta damarı tutabilen otoinflamatuar bir hastalıktır (56). Hastalık özellikleri yetişkinler ve çocuklar arasında büyük ölçüde farklılık gösterir. Hastalığın prevelansı, klinik bulguların görülme sıklığı, seyri ve tanı kriterleri erişkin ve çocuklarda farklıdır (51).

Behçet hastalığı tipik olarak 20-40 yaşlarında görülmesine rağmen son dönemde yapılan kohort çalışmalarının sonuçlarına göre tüm vakaların %2,5 - 4,5'i çocukluk döneminde gözlenmektedir (80). Fransa'da yapılan ulusal bir çalışmada BH'nın 15 yaş altındaki vakalarda prevalansının 1/600.000 olduğu tahmin edilmektedir (53). Ülkemizde yapılan ulusal başka bir çalışmada çocukluk çağı BH'nin oranı tüm BH olgularının %3,3'ünü oluşturmaktadır (81).

PFAPA sendromu ve Behçet Hastalığı benzer patogenezim ve klinik özellikleri paylaştığı için erişkinlik döneminde BH tanısı konan hastaların çocukluk döneminde PFAPA sendromu ile uyumlu semptomlar gösterebileceği varsayılmaktadır (82).

Tıbbın bütün alanlarında hastaya bütünsel olarak yaklaşma, fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan iyilik durumunu ölçmek amacıyla yaşam kalitesi kavramı ortaya çıkmıştır (73). PFAPA sendromu, yetişkinlik çağından önce

hemen her hastada tamamen geçtiği için diğer periyodik ateş hastalıklarına kıyasla iyi huylu bir hastalık olarak kabul edilir. Belki de bu nedenle PFAPA tanılı hastalarla yapılmış yaşam kalitesi değerlendirilmesi çalışmaları neredeyse yok denecek kadar az sayıdadır. PFAPA sendromu yaşam kalitesini kötü yönde etkilediği bilinen Juvenil Behçet hastalığı ve hastalıklarının günümüzde tedavisinin ana amacı semptom kontrolünün sağlanması ve hastaların yaşam kalitesini arttırmaktır.

PFAPA vakaların çoğu beş yaşın altındadır (8,18,32). Padeh ve arkadaşları 2008 yılında yaş aralığı 8-37 yıl arasında değişen 15 geç başlangıçlı PFAPA olgusu rapor etmişlerdir (38). Feder ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hastaların % 80' inin 5 yaşından önce tanı aldığını ve ilk atak görülme yaşının 33 ay olduğunu bildirmişlerdir (50). Literatürde başka bir çalışmada ise Gattorno ve arkadaşları atakların ortalama başlangıç yaşını 22 ay olarak bildirmişlerdir (36).

Karıncaoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli demografik araştırmada 83 pediatrik Behçet hastasının ilk başvuru yaşı ortalaması 12,3 olarak bildirilmiştir (83). Bahabri ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada tanı anındaki ortalama yaş 11,5 bulunmuştur (84).

Bizim çalışmamızda ise PFAPA hasta grubundaki vakaların ilk tanı aldıkları yaşları PFAPA grubunda minimum 8 ay, maksimum 84 ay olup ilk tanı konuldukları yaş ortalama 30,06 ± 19,15 aydır. Behçet grubundaki vakaların yaşı minimum 36 ay, maksimum 192 ay olup ilk tanı anındaki yaş ortalaması 114,80 ± 42,83 aydır. Hastalarımızın yaş ortalamaları literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Padeh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PFAPA'lı çocuklarda büyüme ve gelişmenin etkilenmediği gösterilmiştir (14). Çalışmamızda tanı gruplarındaki hastaların büyük çoğunluğu hem kilo persentil değeri hem de boy persentil değeri bakımından 10-90p grubunda yer aldı.

PFAPA sendromunda hastalık bulguları çoğunlukla beş yaşın altında görülür. Ataklar düzensiz olarak ortalama bir aylık aralarla gelir (14,85).

Hastalığın başlama yaşı altı aya kadar düşebilmektedir (7,86). Ateş 3-7 gün (ortalama 5 gün) sürmekte ve ani olarak düşmektedir (8). Bu sendromda diğer periyodik ateş sendromlarından farklı olarak yaş büyüdükçe atak araları açılmakta ve 4-8 yıl içinde spontan iyileşme görülmektedir (32). Bizim çalışmamızda atak sıklığı ve süreleri literatür ile benzer bulunurken PFAPA hastalarında cinsiyete göre ortalama atak sayısı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız olup; cinsiyete göre ortalama atak süresi arasındaki fark erkeklerin atak süresi istatistiksel olarak daha uzun bulunmuştur. Behçet hastalarında cinsiyete göre ortalama atak sayısı ve atak süresi arasındaki fark istatistiksel olarak literatür ile benzer bulunmuştur.

Tedavide glukokortikoidler PFAPA tanılı hastaların ateş ataklarını %95 oranında geriletmektedir (9,14,43). Feder ve ark. (50) yaptığı çalışmada tek doz glukokortikoide yanıtın tanı aracı olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Ancak glukokortikoidler bir sonraki atağı engellememekte ve bazen ataklar arası süreyi kısaltabilmektedir.

Hastalığın tedavisine yönelik literatürdeki çalışmaları incelediğimizde Amarilyo ve ark. (87) çalışmasında hastaların %87,1'ne (264 hasta) kortikosteroid tedavisi uygulanmış. Bu tedavi verilen hastaların %90'dan fazlasında ilk doz sonrası ateşin düştüğü izlenmiş olmasına rağmen hastaların tamamına yakınında ateşli epizodlar arasında sürenin kısaldığı görülmüştür. Bu çalışmada kolşisin tedavisi hastaların %35,6 (108 hasta) kullanılmış ve hastaların %59,2'sinde kolşisin tedavisinin etkin olduğu görülmüştür. Tonsillektomi uygulan hastaların oranı %5,6 (17 hasta) olarak bulunmuştur. Bu hastalarda tedavi başarısının oranı ise %76,4 olarak bulunmuştur (87).

Hofer ve ark. (10) yapmış olduğu bir başka çalışmada ise 301 hasta incelenmiş olup bu hastalarda KS tedavi uygulanma oranı %49 olarak bulunmuştur. Tedavi başarısı %95 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise kortikosteroid tedavisi hastaların %66,6'sına uygulandığı görüldü, Hofer ve arkadaşlarının çalışmasına benzer oranda olduğu fakat Amarilyo ve arkadaşlarının çalışmasındaki orana göre düşük olduğu saptandı. Çalışmamızda dahil edilen hastaların %100'ünde kortikosteroid tedavisinin

başarılı olduğu literatürdeki çalışmalara göre daha yüksek olup benzer görülmüştür. Kolşisinin lökositlerin kemotaksisini sağlayan mikrotübül oluşumuna engel olduğu ve böylece enflamatuvar mediatörlerin salınımını azalttığı bilinmektedir. Çalışmamızda kortikosteroide yanıt alınmış PFAPA hastalarında kolşisin kullanımı ve cinsiyet arasındaki ilişki incelendik; fakat streoide yanıt alınmış PFAPA hastalarında kolşisin kullanımı ve cinsiyet arasındaki ilişki anlamlı bulunamamıştır.

Steroidden bağımsız pfapa ataklarını azaltmada kolşisin tedavisinin rolüne değinecek olursak; Güneş ve ark. (88) 2015 yılında yapmış oldukları 400 PFAPA sendromunun dahil edildiği retrospektif çalışmada düzenli kolşisin tedavisi alanların %85'inde (n =303) profilaksi sonrası epizod aralığının uzadığı saptanmıştır. Kolşisin grubunda epizodlar arası süre profilaktik kolşisin tedavisinde 18.8 ± 7.9 günden 49.5 ± 17.6 güne anlamlı şekilde uzamıştır. Dusser ve ark. (89) 2016 yılında yapmış oldukları çok merkezli retrospektif çalışmada kolşisin tedavisinin başarısı %45 olarak bulunmuştur. Tasher ve ark. (48) 2008 yılında yaptıkları çalışmayla düzenli kolşisin tedavisi verdikleri hastalarda %89 oranın yanıt aldıklarını göstermiştir. Eurofever kayıt çalışmasında 92 PFAPA hastasında sadece 5 hastaya hastaların yaklaşık %6'sına kolşisin tedavisi uygulandı. Üç hastada ataklar tamamen düzelirken, 2 hastada kısmi yanıt alındığı görüldü (44). Çalışmamızda kolşisin tedavisi hastaların %83,3'üne n=50 hastaya uygulanmıştır, literatürdeki çalışmalarla kıyaslayacak olursak çalışmamızda daha fazla hastaya kolşisin tedavisinin verildiği görüldü. Bu tedavi sonrası %73,3 hastada tedavinin etkinliği görülmüştür. Tedavi etkinliği Tasher ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmayla uyumlu olarak bulundu. Bu bulgular bize düzenli kolşisin tedavisinin PFAPA sendromunda faydalı olabileceğini göstermiştir.

Farklı yaş gruplarındaki çocukları etkileyebilen Behçet hastalığı ve PFAPA sendromu ateş, oral aft, atralji gibi benzer klinik belirtileri paylaşırken patogenezlerinde de benzerlikler gösterirler. IL-1β'nın önemli bir patogenetik rol oynamasıyla belirgin bir sitokin salgılanmasında bozulma gösterir (29,90).

Orofaringeal mukozadaki aftöz ülserler ve inflamasyon, sadece PFAPA'nın değil, aynı zamanda Behçet hastalığı ve tekrarlayan aftöz stomatit gibi diğer bozuklukların da temel özelliğidir (91).

Cantarini ve ark.'nın (92) yaptığı bir çalışmada PFAPA sendromu ve Behçet hastalığının benzer patogenetik ve klinik özellikleri paylaştığı üzerine erişkin döneminde BH tanısı konan hastaların çocukluk döneminde PFAPA sendromu ile uyumlu semptomlar gösterebileceğini varsaydıkları çalışmada 80 Behçet Hastalığı olgusundan 24'ü (%30) çocuklukta PFAPA sendromu tanı kriterlerini de yerine getirdiğini göstermiştir.

Koné-Paut ve ark.'nın (51) yaptığı uluslararası prospektif kohort çalışmasının sonuçlarına göre pediatrik BH sınıflandırma kriterleri 2015 yılında yayınlanmıştır. Toplam vaka sayısının 156 olduğu çalışmada erkek kadın oranı 1'dir. Çocukların %100'ünde oral ülser, %55,1'inde genital ülser, %66,7'sinde cilt lezyonları, %45,5'inde göz tutulumu, %41'inde eklem tutulumu, %14,7'sinda damar tutulumu, %59,6'sında sinir sistemi tutulumu olduğu görülmüştür. Biz çalışmamızda Behçet tanılı hastalarımızın çocukluğunda sık kriptik tonsillit görülme oranını %46,67 (n=14) bulduk. Ayrıca PFAPA hastalarımızda Behçet hastalıklı aile ferdi oranını %5 (n=3) saptadık.

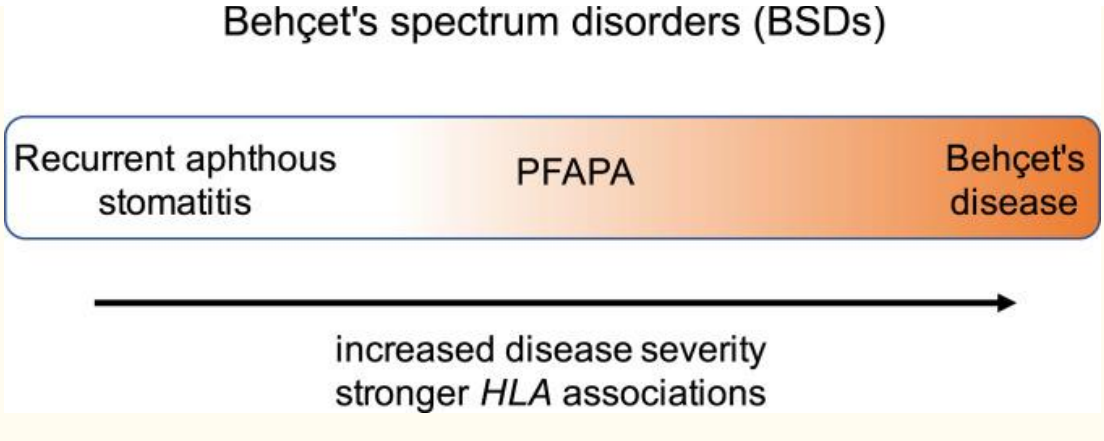
Karıncaoğlu ve ark.'nın (93) ülkemizde yaptığı çok merkezli bir çalışmada da literatürde olduğu gibi Behçet hastalarında en sık görülen bulgu oral ülserasyon olup bunu genital ülserasyon izlemiştir. Bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olup her iki hasta grubunda en sık klinik bulgu oral aft olarak saptadık.

PFAPA hastalığın oluşum mekanizmasında sitokin regülasyon bozukluklarından şüphelenilmekte olup gerçek bir otozomal ya da resesif genetik geçiş olup olmadığı bilinmemektedir (94). Martin ve ark. (95) yapmış olduğu çalışmada iki kardeş PFAPA olgusu incelendi. Bu hastaların anne ve büyükannelerinde de çocukluk yılarında PFAPA semptomları yaşadıkları görüldü. Bu çalışma bize PFAPA için genetik bir yatkınlığın söz konusu olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda ailesinde PFAPA öyküsü

bulunan hasta sayısı 16 (%26,7) idi. Ailede FMF öyküsü olan hasta bireylerin sayısı 15 (%25) idi.

BH ile ilgili yapılan son çalışmalar bu hastalığın poligenik bir hastalık olduğunu, HLA B5 ve IL17 yolağı ile ilgili olduğunu net olarak ortaya koymaktadırlar (96). Gerek Türk gerekse Japon hastalar üzerinde yapılan geniş "genom- 21 boyunca ilişki çalışmaları" hastalığın patogenezine ve belki tedavisine ışık tutacak moleküler bilgileri içermektedir. Koné-Paut ve arkadaşlarının yaptığı uluslararası prospektif kohort çalışmasında: Hastaların %24,4'ünde aile öyküsü vardır (51). Bizim çalışmamızda da genetik yük hastaların aile öyküleri ve HLA B5 varlığı ile klinik olarak analiz edilmiştir. BH'da özellikle çocuklarda genetik yük belirgin olarak kendini göstermektedir. Hastalarımızın %46,67'sinin (n=14) ailesinde BH hikayesi vardı. Ek olarak bizim çalışmamızda PFAPA ve Behçet hastalarında kontrol grubuna göre babanın çocukluk döneminde bademcik enfeksiyonu geçirme öyküsü daha yüksekti.

Manthirama ve ark.(91) yaptığı çok merkezli ulusal bir kohort çalışmasında: BBT'ler, tekrarlayan aftöz stomatit, PFAPA ve Behçet hastalığını içerir. Tekrarlayan aftöz ülserler, nispeten zayıf HLA ilişkileri ile spektrumun hafif ucunda yer alırken, Behçet hastalığı en şiddetli hastalık belirtilerine ve en güçlü HLA ilişkilerine sahiptir ve PFAPA ise ortada geçiş zonu olarak belirtilmiştir.



Şekil- 5: Behçet Benzeri Tablolar (91)

BBT'ler, tekrarlayan aftöz stomatit, PFAPA ve Behçet hastalığını içerir. Tekrarlayan aftöz ülserler, nispeten zayıf HLA ilişkileri ile spektrumun hafif ucunda yer alırken, Behçet hastalığı en şiddetli hastalık belirtilerine ve en güçlü HLA ilişkilerine sahiptir ve PFAPA ise ortada geçiş zonu olarak belirtilmiştir.

Bu hastalıkların her birinde HLA ilişkilerinin gücü farklıdır. Behçet hastalığında, sınıf I HLA ilişkileri, MHC dışı genomik varyantlardan çok daha güçlü ve hastalık için ana risk alelleridir; en güçlü risk aleli olan HLA-B*51 , çoğu çalışmada Behçet hastalığına sahip olma olasılığını üç ila yedi kat artırmaktadır. Avrupa-Amerikan PFAPA kohortunda, sınıf I ve sınıf II HLA birlikteliklerinin PFAPA'ya sahip olma olasılığını yaklaşık iki kat artırdığı gösterilmiştir (91).

Manthirama ve ark.(91) yaptığı Avrupa-Amerika kohort çalışmasında %5'ten fazla baskın alel frekansına sahip en önemli 10 HLA alel ilişkisi değerlendirilmiş ve PFAPA için önemli risk alelleri belirlenmiş (HLA-B*15:01, HLA-C*08:02 HLA-B*35:02, HLA-DRB1, HLA-DQA1 ve HLA-DQB1). Aynı çalışmada HLA-B*15, belirlenen bu altı alel içerisinde her üç hastalık için de önemli bir risk aleli olarak tanımlanmıştır. Türkiye'de Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Doku Tipleme Laboratuvarı tarafından HLA antijenlerinin dağılımı araştırılması çalışmasında: Toplam 1903 kişinin verileri incelenmiş ve HLA sınıf I ve II allel sıklığı hesaplanmış ve en sık görülen HLA-B allelleri; HLA-B*35 (%16,3), HLA-B*51 (%15,2) ve HLA-B*44 (%8,3) olarak tespit edilmiştir (97). Bizim çalışmamızda olguların sadece HLA-B aleli taranabilmişti. HLA-B gruplarındaki gen pozitifliği oranları tanı gruplarına göre incelediğimizde; sonucumuz literatürdeki çalışmaya benzer olarak tanı gruplarında tüm HLA-B grupları içerisinde HLA-B35 gen pozitifliği farklılığı istatistiksel olarak anlamlı (p=0,001) yüksek saptamış olup aynı zamanda PFAPA hastalarında Behçet ve kontrol grubuna göre HLA-B35 pozitifliği daha yüksek bulduk. Bu risk varyantlarının ve HLA alellerinin PFAPA'daki rolünü anlamak için daha ileri çalışmalar gereklidir.

PFAPA hastaları sıklıkla, inflamatuar ataklar nedeniyle okula gidememek gibi, aile ve çocuğun psikolojik sağlığı üzerinde olası önemli bir

etkisi olan tıbbi olmayan sorunları bildirmektedir. Bu düşüncelere rağmen, çok az çalışma tekrarlayan otoinflamatuar sendromlu hastaların yaşam kalitesine odaklanmıştır (98).

Grimwood ve ark.(78) tarafından PFAPA hastalarında yaşam kalitesi ilk kez 2018 yılında n:33 PFAPA tanılı hasta grubu ve n:27 FMF tanılı kontrol grubuna kıyasla değerlendirilmiş ve yaşam kalitesi puanları düşük olarak bulunmuştur.

Behçet hastalığında çalışmalar genellikle etyopatogenez, tanı ve tedavi yöntemleri üzerine odaklanmıştır. Şimdiye kadar yapılan az sayıdaki çalışmada, Behçet hastalığının yaşam kalitesi üzerindeki etkileri çeşitli genel ve dermatolojiye özel yaşam kalite anketleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Bundan yola çıkarak çalışmamızın Juvenil Behçet çocuklarının refahının, yaşam kalitesi üzerinde fiziksel, duygusal, sosyal, okul becerisi ve psikososyal işlevsellik üzerine belirgin bir olumsuz etkiyle önemli ölçüde değiştiğini gösterdiğini söyleyebiliriz.

PFAPA ve Juvenil Behçet hastalığı ataklarla seyretmesi, PFAPA ‘nın erken tanı yaşı, Behçet hastaların ömür boyu tedavi alması, düzenli doktor kontrollerine gereksinim, okul ve oyun ortamından uzak kalınması gibi faktörlere bağlı olarak yaşam kalitesini etkilediği düşünülmektedir (98). Araştırmamızda randomize seçilen, herhangi bir kronik hastalığı olmayan kontrol grubu ile PFAPA ve Juvenil Behçet hasta gruplarında ÇİYKÖ puanları değerlendirilmiştir. Kontrol grubunun yaş ile cinsiyet dağılımı PFAPA ve Jüvenil Behçet hastalarına kıyasla farklılık göstermemesi üç grup arasında ÇİYKÖ puanların dağılımda yaş ve cinsiyet etkisinin arındırılması açısından etkili olmuştur. Ayrıca çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda ÇİYKÖ puanlarının PFAPA ve Juvenil Behçet hastalarına kıyasla yüksek olacağı düşünülerek kötü yaşam kalitesi için kestirim değeri belirlenmiştir. Nitekim çalışmamızda PFAPA ve Juvenil Behçet hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla ÇİYKÖ anketi ölçek toplam puanları düşük saptanmış olup hipotezimizi desteklemiştir ve her iki grupta da atak sayısı ile OİTP arasında aynı yönlü %21,3’lük anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,044).

Çalışmamızın ana sınırlaması, anonim ankete dayalı tasarımıydı. Anonim bir anket, hastaları günlük yaşam koşullarında değerlendirmeyi mümkün kıldı, ancak sonuçları aktivite ve şiddet belirteçleriyle birleştirerek daha ince bir analiz yapmaktan bizi mahrum etti. Bununla birlikte, çalışmamızın ülkemizde PFAPA ve Jüvenil Behçet hastalarında yaşam kalitesinin değerlendirildiği ilk çalışma olduğunu söyleyebiliriz. Doktorlar, PFAPA'nın önleyici tedavi seçenekleri olmayan aralıklı bir hastalık olduğu gerçeğini göz önünde bulundurmaya çalışırken her iki hasta grubu için de çocukların çok boyutlu değerlendirme ölçeği ile değerlendirilebilmesi bu çocuklara verilecek bakım ve tedavinin kalitesinin artırılmasına, bütüncül bakım verilebilmesine ve çocuğun etkilendiği alanların öncelikli olarak belirlenebilmesine katkı sağlayacaktır. Yaşam kalitesi skorları, inflamatuar veya asemptomatik bir dönemde toplanıp toplanmadıklarına bağlı olsa da, yaşam kalitesi puanlarının düşük olmasının temel nedeni düzenli inflamatuar atakların devam etmesidir.

Sonuçlarımızı doğrulamak ve yaşam kalitesini hastalık aktivite skorlarıyla ilişkilendirmek için daha fazla çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızda %40 ‘ı PFAPA , %20’si Juvenil Behçet tanılı ve %40’ı sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 150 olgu değerlendirildi.

2. Olguların 76’sı (%50,6) erkek,74’ü (%49,3) kız olarak saptandı. Erkek:kız oranı yaklaşık olarak 1,02 idi.

3. Tanı yaşı PFAPA grubunda ortalama 29 ay, Juvenil Behçet grubunda ortalama 114 ay olup Behçet grubundaki ortalama tanı yaşı PFAPA grubundan daha yüksektir.

4. Behçet hastalarının %3,33’ü, PFAPA hastalarının %6,67’si, kontrol grubundaki hastaların ise %6,67’sinin kilo persentil değeri <3p olup; Behçet hastalarının %13,33’ünün, PFAPA hastalarının %5’inin ve kontrol grubundaki hastaların ise %6,67’sinin boy persentil değeri <3p altında idi. Genel olarak tanı gruplarındaki hastaların büyük çoğunluğu hem kilo persentil değeri hem de boy persentil değeri bakımından 10-90p grubunda yer aldı.

5. PFAPA hastalarında cinsiyete göre ortalama atak süresi arasındaki fark anlamlıydı (p=0,015). Erkeklerin atak süresi kadınlara göre daha yüksek saptandı.

6. Streoide yanıt alınmış PFAPA hastalarında kolşisin kullanımı ve cinsiyet arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,713).

7. PFAPA hastalarının HLA-B51 pozitiflik durumuna göre atak sayısı (p=0,138) ve atak süresi (p=0,880) arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

8. Boyunda lenfadenopati PFAPA hastalarında Behçet ve kontrol grubuna göre görülme oranı daha yüksekti .

9. Ağrılı cilt lezyonları, gözde kızarıklık, üveit, testis ağrısı, genital aft, Behçet hastalarında PFAPA ve kontrol grubuna göre izlenme oranı daha yüksek olup anlamlı farklılık gösterdi.

10. Tanı gruplarına göre anne baba arası akrabalık oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p=0,181).

11. Ailelerde PFAPA, FMF ve Behçet öyküleri incelendi. Ailede PFAPA, FMF ve Behçet öyküsü olanların oranı sırasıyla, %10,67, %16 ve %12,67 olarak saptandı.

12. Tanı gruplarına göre ailelerde PFAPA, FMF ve Behçet öyküleri incelendi. Ailede PFAPA öykü oranı tanı gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık gösterdi. PFAPA hastalarında ailede PFAPA öyküsü Behçet ve kontrol grubuna göre daha yüksekti. PFAPA hastalarında ailede FMF öyküsü Behçet ve kontrol grubuna göre anlamlı (p=0,041) yüksek saptandı.

13. Tanı gruplarına göre tonsillektomi operasyonu geçirme öyküsü oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (p=0,027). PFAPA ve Behçet hastalarında kontrol grubuna göre tonsillektomi operasyonu geçirme öyküsü daha yüksek saptandı.

14. PFAPA ve Behçet hastalarında kontrol grubuna göre babanın çocukluk döneminde bademcik enfeksiyonu geçirme öyküsü istatistiksel olarak anlamlı (p=0,040) daha fazlaydı.

15. Kolşisin tedavisi alan Behçet hastalarının %89,29'unun atak sıklığı azalmıştır (p=0,023<0.05). PFAPA hastalarında kolşisin tedavisi alanlarda atak sıklığı azalanların oranı ise %88'dir (p<0.001). Ayrıca, kolşisin kullanımı ile atak sıklığının azalması arasında Behçet hastaları için %59,8 (p=0,001<0,05), PFAPA hastaları için ise %74,2 düzeyinde (p=0,001<0,05) istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı.

16. Tanı gruplarına göre laboratuvar değerleri incelendiğimizde PFAPA hastalarının ortalama ANS (p=0,010), CRP ve serum amiloid A değerleri Behçet hastalarından anlamlı yüksek saptanıken; fibrinojen (p=0,056) ve prokalsitonin (p=0,756) değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

17. HLA-B gruplarındaki gen pozitifliği oranları tanı gruplarına göre incelediğimizde Tanı gruplarında tüm HLA-B grupları içerisinde HLA-B35 gen

pozitifliği farklılığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptamış olup aynı zamanda PFAPA hastalarında Behçet ve kontrol grubuna göre HLA-B35 pozitifliği daha yüksek bulduk.

18. Diğer taraftan kontrol grubu hastalarında ise Behçet ve PFAPA grubuna göre HLA-B58 pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı (p=0,009) yükseklik gösterdi.

19. Behçet hasta grubunda HLA-B 51 pozitifliği %35,59 n=23 sonucu ile tüm hasta gruplarında en yüksek değere sahiplik göstermiş olsa da (p=0,07) değeri ile anlamlı bulunamadı.

20. HLA-B51 gen pozitifliği olan PFAPA hastaların kolşinin kullanımına göre ortalama atak sayısı ve ortalama atak süresi farklılığı istatistiksel olarak anlamlı değildir.

21. ÇİYKO ANKETİ:

• Tanı gruplarına göre ortalama ÖTP değerlerinde farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Behçet ve PFAPA hastalarında kontrol hastalarına göre ÖTP puanı daha düşüktür.

• Atak sayısı ve ÇİYKO puanları arasındaki ilişki incelediğimizde atak sayısı ile OİTP arasında aynı yönlü %21,3'lük anlamlı ilişki vardır (p=0,044). FSTP, DSTP, SSTP, ÖTP ve PSTP ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.

• Oral aftı olanların olmayanlara göre DSTP puanı daha düşüktür (p=0,044). Oral aftı olanların olmayanlara göre OİTP puanı daha düşüktür (p=0,018).

• PFAPA hastalarının kötü yaşam kalitesine ait kestirim değerini elde etmek için ROC analizi kullanıldı. ROC analizi sonucunda kestirim değeri ÖTP<74.60 olarak elde edildi. 74,60 değerinin altındaki PFAPA hastaları kötü yaşam kalitesine sahip hastalar olarak saptandı. ROC analizi sonucunda AUC değeri 0,683, kestirim değerine ilişkin duyarlılık 0,617, özgüllük ise 0,700 olarak elde edildi.

• Behçet hastalarında ROC analizi sonucunda kestirim değeri ÖTP<72,50 olarak elde edildi. 72,50 değerinin altındaki behçet hastaları kötü yaşam kalitesine sahip hastalar olarak saptandı. ROC analizi sonucunda AUC değeri 0,769 kestirim değerine ilişkin duyarlılık 0,733, özgüllük ise 0,717 olarak elde edildi.

• PFAPA hastalarının %61,67'si kötü, %38,33'ü ise iyi yaşam kalitesine sahiptir.

• Behçet hastalarının %73,33'ü kötü, %26,67'si ise iyi yaşam kalitesine sahiptir.

• Yaşam kalitesi iyi olan PFAPA hastaların HLA-B15 pozitiflik oranı yaşam kalitesi kötü olanlara göre daha yüksek saptandı (p=0,006).

•Cinsiyet, anne baba arası akrabalık, ailede pfapa öyküsü, hastanın tonsillektomi operasyonu geçirme öyküsü, HLA-B51 pozitifliği, kolşisin kullanımı ÇİYKÖ anket sonuçlarına göre yaşam kalitesi üzerine etkisinin olmadığı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, et al. Syndrome of periodic fever,pharyngitis, and aphthous stomatitis. J Pediatr 1987; 110:43- 6.
2. Yurdakul S, Yazıcı H. Behçet's Syndrome. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2008; 22(5):793–809.
3. Varni JW, Bruwinkle TM, Seid M ve ark. The PedsQLTM 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability and validity. Ambul Pediatr, 329-341.
4. Varni JW, Seid M, Rode CA The PedsQL measurement model for the Pediatric Quality of Life Inventory. Med Care, 1999,126-139.
5. Üneri Ö, Çakın Memik N. Çocuklarda yaşam kalitesi kavramı ve yaşam kalitesi ölçeklerinin gözden geçirilmesi. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi. 2007; 1448-56.
6. Kastner DL, Aksentijevich I. Intermittent and periodic arthritis syndromes. Arthritis and Allied Conditions (15th ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005; 1411-61
7. Bodar EJ, Drenth JP, Meer JW et al. Dysregulation of innate immunity: hereditary periodic fever syndromes, Br J Heamatol 2009; 144:279-302.
8. Turkmen A, Uzuner S, Taşkın N. PFAPA sendromu ve herediter periyodik ateş sendromları. J Pediatr Inf 2012; 6:24-9.
9. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. J Pediatr 1999;135:15-21.
10. Hofer M,Pillet P, Cochard MM, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort description of distinct phenotypes in 301 patients. Rheumatology (Oxford). 2014 ;531:125-9.
11. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood.Best Pract Res Clin Rheumatol 2014; 28:263–76.
12. Forsvoll JA, Oymar K. C-reactive protein in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome Acta Paediatr, 2007; 1670-1673.
13. Zengin A, Kılıç S. Periodic Fever Accompanied by Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis Syndrome (PFAPA Syndrome). Güncel Pediatri 2009; 7:147-50.

14. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome clinical characteristics and outcome. J Pediatr 1999; 135:98- 101.

15. Kraszewska B, Matkowska A, Szenborn L. The Pathogenesis of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome Review of Current Research Mediators Inflamm. 2015; 563:8-76.

16. John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever in children. Pediatr Infect Dis J. 2002; 2111:1071-7.

17. Butbul AY, Tatour S, Gershoni BR, et al. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. Semin Arthritis Rheum. 2016; 45:471-4.

18. Kasapçopur Ö, Arısoy N. PFAPA Sendromu. Turk Arch Ped 2009; 44:80-3.

19. Aeschlimann FA, Laxer RM. Haploinsufficiency of A20 and other paediatric inflammatory disorders with mucosal involvement. Curr Opin Rheumatol 2018; 30:506–13.

20. Valenzuela PM, Araya A, Perez CI, et al. Profile of inflammatory mediators in tonsils of patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. Clin Rheumatol 2013; 32:1743–9.

21. Yazgan H, Keles E, Yazgan Z, et al. Creactive protein and procalcitonin during febril attacks in PFAPA syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2012; 76:1145–7.

22. Brown KL, Wekell P, Osla V, et al. Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. BMC Pediatr 2010; 10:65.

23. Stojanov S, Hoffmann F, Kéry A, et al. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced antiinflammatory response. Eur Cytokine Netw. 2006; 17:90-7.

24. Aridogan BC, Yildirim M, Baysal V, et al. Serum Levels of IL-4, IL10, IL-12, IL-13 and IFN-gamma in Behçet's disease. J Dermatol. 2003; 30:602-7.

25. Gaaravello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome a randomized study. J Pediatr 2009; 155:250–3.

26. Renko M, Salo E, Putto LA, et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. J Pediatr 2007; 151:289– 92.

27. Peridis S, Koudoumnakis E, Theodoridis A, et al. Surgical outcomes and histology findings after tonsillectomy in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. Am J Otolaryngol 2010; 31:472–5.

28. Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, et al. Microbes of the tonsils in PFAPA (periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis and adenitis) syndrome a possible trigger of febrile episodes. APMIS 2015; 123:523–9.

29. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108:7148–53.

30. Forsvoll J, Janssen EA, Moller I, et al. Reduced number of CD8 + cells in tonsillar germinal centres in children with the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. Scand J Immunol 2015; 82:76–83.

31. Feder HM Jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis a clinical review of a new syndrome. Curr Opin Pediatr. 2000; 12:253-6.

32. Long SS. Syndrome of Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis (PFAPA)-what it isn't. What is it J Pediatr. 1999; 135:1-5.

33. Yoshihara T, Imamura T, Yokoi K, et al. Potential use of procalcitonin concentrations as a diagnostic marker of the PFAPA syndrome. Eur J Pediatr 2007; 166:621–2.

34. Hernandez-Bou S, Giner M, Plaza AM, et al. PFAPA syndrome with regal to a case. Allergol Immunopathol 2003; 31:236-9.

35. Vanoni F, Caorsi R, Aeby S, et al. Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. Pediatr Rheumatol Online J. 2018; 16(1):60.

36. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, et al. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. J Clin Immunol. 2008; 28:73-83.

37. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. Arthritis Rheum. 2008; 58(6):1823-32.

38. Padeh S, Stiehm ER, Sundel R, et al. Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA syndrome). 2014; accessed date 14 October 2015.

39. Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic diseases the child with chronic fever. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2002 ;16(3):443-69.

40. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. Medicine (Baltimore). 1993 ;72(3):184-96.

41. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints.The Journal of Pediatrics 1999; 134(1):53-7.

42. Powell K, In Behrman RE, Kliegman RM (editors). Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed. WB Saunders, Philadelphia; 2007; 1084-1087.

43. Krol P, Bohm M, Sula V, et al. PFAPA syndrome clinical characteristics and treatment outcomes in a large singlecentre cohort. Clin Exp Rheumatol 2013; 31: 980–7.

44. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases results from the eurofever registry and a literature review. Ann Rheum Dis 2013; 72: 678–85.

45. Peridis S, Pilgrim G, Koudoumnakis E, et al. PFAPA syndrome in children a meta-analysis on surgical versus medical treatment. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2010; 74:1203–8.

46. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, et al. Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome.Pediatrics. 2016 ;138.

47. Yazgan H, Gultekin E, Yazicilar O, et al. Comparison of conventional and low dose steroid in the treatment of PFAPA syndrome preliminary study. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2012; 76: 1588–90.

48. Tasher D, Stein M, Dalal I, et al. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. Acta Paediatr. 2008; 97(8):1090-2

49. Feder HM Jr. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. Pediatr Infect Dis J. 1992; 11(4):318-21.

50. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). Acta Paediatr. 2010; 99(2):178-84.

51. Kone-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behcet's disease from a prospective observational cohort PEDBD. Ann Rheum Dis, 2016; 75(6): 958-64.

52. Gul A, Behcet's disease as an autoinflammatory disorder. Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2005; 4(1):. 81-3.

53. Ozen S. Ozen S, Pediatric onset Behcet disease. Curr Opin Rheumatol, 2010; 22(5) .

54. Kone-Paut I, Geisler I, Wechsler B, et al., Familial aggregation in Behcet's disease high frequency in siblings and parents of pediatric probands. J Pediatr, 1999; 135(1): 89-93.

55. Gul A, Inanc M, Ocal L, et al. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. Ann Rheum Dis, 2000. 59(8): 622-5.

56. Kone-Paut I, Behcet's disease in children, an overview. Pediatr Rheumatol Online J, 2016; 14(1): 10.

57. Liu X, Wang C, Ye Z, et al. Higher expression of Toll-like receptors 2, 3, 4, and 8 in ocular Behcet's disease. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. 54(9): 6012-7.

58. Bolognia J, Joseph J, Julie S, Neutrophilic Dermatoses. 3 ed. Dermatology, ed. M. Samuel and D. Mark. 2012.

59. Bulur I, Önder M. Cutaneous Manifestation of Behçet's Disease. Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology-Special Topics, 2011; 4(4): 4.

60. Saltik S, Saip S, Kocer N, et al. MRI findings in pediatric neuro-Behcet's disease. Neuropediatrics, 2004; 35(3):190-3.

61. Sarica R. Pulmonary artery involvement in Behçet's disease, Adv. Exp. Med. Biol. (2003); 419-422.

62. Valenti S, Gallizzi R, De Vivo D, et al. Intestinal Behcet and Crohn's disease two sides of the same coin. Pediatr Rheumatol Online J, 2017; 15(1): 33.

63. Batu ED, Sonmez HE, Sozeri B, et al. The performance of different classification criteria in paediatric Behcet's disease. Clin Exp Rheumatol, 2017; 35 Suppl 108: 119-123.

64. ITR-ICBD, International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD) a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014; 28: 338-47.

65. Tuğrul AB, Gürler A, Erdoğan FG, et al. Rekürren aftöz stomatit hastalarında yaşam kalitesi. Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology, 2015; 276-278.

66. Hatemi G, Melikoglu M. Apremilast for Behcet's syndrome N Engl J Med, 2015; 372(16): 1510-8.

67. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med, 1998; 128(6): 443-50.

68. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al. Apremilast for Behcet's syndrome--a phase 2, placebo-controlled study. N Engl J Med, 2017. 475(11): 1680-1.

69. Vallet H, Riviere S, Sanna A, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe andor refractory Behcet's disease Multicenter study of 124 patients. J Autoimmun, 2015; 62: 67-74.

70. Gul A, Tugal TI, Dinarello CA, et al. Interleukin-1beta-regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behcet's disease an open-label pilot study. Ann Rheum Dis, 2012; 71(4): 563-6.

71. Addimanda O, Pipitone N, Pazzola G, et al. Tocilizumab for severe refractory neuro-Behcet three cases IL-6 blockade in neuro-Behcet. Semin Arthritis Rheum, 2015; 44(4): 472-5.

72. Stanton BF, Geme III JWS, Schor NF, Nelson Textbook of Pediatrics, 19e. 2007 Elsevier India.

73. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL) development and general psychometric properties. Soc Sci Med 1998; 46(12):1569-85.

74. Phipps S, Dunavant M, Jayawardene D, et al. Assessment of health-related quality of life in acute in-patient settings use of the BASES instrument in children undergoing bone marrow transplantation. Int J Cancer Suppl 1999;1218-24.

75. Eiser C, Morse R. Quality-of-life measures in chronic diseases of childhood. Health Technol Assess 2001;5(4):1-157.

76. Fidaner H, Elbi H, Fidaner C, et al. Yaşam kalitesinin ölçülmesi, WHOQOL-100 ve WHOQOL-BREF. 3P Dergisi 1999; 7(2):5-13.

77. Eiser C, Jenney MM. Measuring symptomatic benefit and quality of life in paediatric oncology. British Journal of Cancer 1996; 1313–1316.

78. Grimwood C, Kone-Paut I, Semerano LR et al. Health-related quality of life in children with PFAPA syndrome Grimwood et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2018; 13132.

79. Çakın N, Ağaoğlu B, Coşkun A, et al. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeğinin 13-18 Yaş Ergen Formunun Geçerlik ve Güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2007; 18(4):353-63.

80. Deniz BE. Diagnostic/classification criteria in pediatric Behçet's disease. 2019 cited 2023; 15;39:37–46. Available from: https://doi.org/10.1007/s00296-018-4208-9

81. Atmaca L, Boyvat A, Yalçíndağ FN, Behçet disease in children. Ocul Immunol Inflamm [Internet]. 2011 Apr [cited 2023 Feb 15];19(2):103–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21428747/

82. Cantarini L, Vitale A, Bersani G, et al. PFAPA syndrome and Behçet's disease: a comparison of two medical entities based on the clinical interviews performed by three different specialists. Clin Rheumatol [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Feb 15];35(2):501–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25665824/

83. Karincaoglu Y, Borlu M, Toker SC, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2008 Apr [cited 2023 Feb 15];58(4):579–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18045733/

84. Juvenile Behçet's disease in Arab children - PubMed [Internet]. [cited 2023 Feb 15]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8809451/

85. Padeh S, Berkun Y. Auto-inflammatory fever syndromes. Rheum Dis Clin North Am [Internet]. 2007 Aug [cited 2023 Feb 16];33(3):585–623. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17936178/

86. Drenth JPH, Meer JWM. Hereditary periodic fever. N Engl J Med [Internet]. 2001 Dec 13 [cited 2023 Feb 16];345(24):1748–57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11742050/

87. Amarilyo G, Harel L, Abu Ahmad S, et al. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome - Is It Related to Ethnicity? An Israeli Multicenter Cohort Study. J Pediatr [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Mar 10];227:268–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32805260/

88. Gunes M, Cekic S, Kilic SS. Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants? Pediatrics International. 2017 Jun 1;59(6):655–60.

89. Dusser P, Hentgen V, Neven B, et al. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome? Joint Bone Spine [Internet]. 2016 Tem 1 [a.yer

2022 Kas 28];83(4):406-11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm. 55 nih.gov/27068612/

90. Zhou ZY, Chen SL, Shen N, et al. Cytokines and Behcet's disease. Autoimmun Rev [Internet]. 2012 Aug [cited 2023 Mar 5];11(10):699–704. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22197901/

91. Manthiram K, Preite S, Dedeoglu F, et al. Common genetic susceptibility loci link PFAPA syndrome, Behçet's disease, and recurrent aphthous stomatitis. Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2002051117

92. Cantarini L, Vitale A, Bersani G, et al. PFAPA syndrome and Behçet's disease: a comparison of two medical entities based on the clinical interviews performed by three different specialists. Clin Rheumatol [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Feb 16];35(2):501–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25665824/

93. Karincaoglu Y, Borlu M, Toker SC, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2008 Apr [cited 2023 Feb 16];58(4):579–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18045733/

94. Scholl PR. Periodic fever syndromes. Curr Opin Pediatr [Internet]. 2000 [cited 2023 Feb 16];12(6):563–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11106276/

95. Antón MP, Ortiz MR, Guillén MS, et al. PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background? Eur J Pediatr [Internet]. 2011 Dec [cited 2023 Mar 10];170(12):1563–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21537926/

96. E.F. Remmers Genome wide association studies identifies variants in Behçet Nat. Genetics. 42 2010; 698-702.

97. Tıp Dergisi P, Mete E, Üye Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ö, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı T. Doku tiplendirme laboratuvarına gönderilmiş olan örneklerde HLA antijenlerinin dağılımının araştırılması. Pamukkale Medical Journal [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Apr 3];14(3):742–6. Available from: https://dergipark.org.tr/en/pub/patd/issue/61233/943791

98. Health-related quality of life of school-age children with familial Mediterranean fever - PubMed [Internet]. [cited 2023 Mar 11]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19796543/

EKLER

Ek-1: Kısaltmalar

ARA: Akut Romatizmal Ateş

CINCA: Kronik infantil nörolojik, kütanöz ve artiküler hastalık

ÇİYKÖ : Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği

DSTP: Duygusal Sağlık Toplam Puanı

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

EULAR: Avrupa Romatoloji Birliği

FMF: Ailesel akdeniz ateşi

FSTP : Fiziksel Sağlıkla Toplam Puanı

FACS: Ailesel soğuk otoinflamatuar sendrom

HIDS: Hiper immünglobulin D sendromu

Hb: Hemoglobin

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

MWS: Muckle-Wells sendromu

OİTP : Okul İşlevselliği Toplam Puanı

ÖTP : Ölçek Toplam Puanı

PAPA: Pyojenik artrit, pyoderma gangrenozum ve akne

PFAPA: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati

SSTP: Sosyal Sağlık Toplam Puanı

Th: T helper

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TRAPS: TNF reseptör ilişkili sendrom

TNF : Tümör nekroze edici faktör

TRAPS: Reseptör ilişkili periyodik sendrom

Ek-2: Tablolar

Tablo-1: Tekrarlayan Ateş Etyolojisi ---------- 6
Tablo-2: PFAPA sendromunda görülen klinik bulgular---------- 11
Tablo-3: Tekrarlayan ateş şikayeti olan çocuklarda ayırıcı tanı---------- 16
Tablo-4: Uluslararası Çalışma Grubu Pediatrik BH Tanısı Kriterleri 2015 - 25
Tablo 5: Tanı gruplarının dağılımı ---------- 35
Tablo-6: Tanı gruplarına göre cinsiyet ve yaş dağılımının incelenmesi-------36
Tablo-7: Tanı gruplarına göre tanı yaşlarının karşılaştırılması---------- 36
Tablo-8: Tanı gruplarına göre cinsiyet ve yaş gruplarının değerlendirilmesi- ---------- 37
Tablo-9: Tanı gruplarına göre kilo ve boy persentil değerlendirilmesi---------37
Tablo-10: Juvenil Behçet ve PFAPA hastalarının cinsiyete göre atak sayısı ve süresinin değerlendirilmesi ---------- 38
Tablo-11: Streoide yanıt alınmış PFAPA hastalarında kolşisin kullanımı ve cinsiyet arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi---------- 38
Tablo-12: PFAPA hastalarının HLA-B51 pozitifliği ile atak sayısı ve süresi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi---------- 39
Tablo-13: Klinik bulguların tanı gruplarına göre karşılaştırılması---------- 40
Tablo-14: Tanı gruplarına göre amiloidoz bulgusunun incelenmesi ---------- 41
Tablo-15: Paterji testi pozitifliği ve tanı gruplarına göre tromboz, nörolojik tutulum bulgularının incelenmesi ---------- 41
Tablo-16: Tanı gruplarına göre anne baba arası akrabalık ilişkinin incelenmesi---------- 41
Tablo-17: Ailelerde PFAPA, FMF ve Behçet öykülerinin incelenmesi--------42
Tablo-18: Tanı gruplarına göre ailede PFAPA, FMF ve Behçet öykülerinin incelenmesi----------43
Tablo-19: Tanı gruplarına göre tonsillektomi ve bademcik öykülerinin incelenmesi---------- 44
Tablo-20: Tanı gruplarına göre atak sayısı ve atak süresinin karşılaştırılması ---------- 44
Tablo-21: Kolşisin tedavisi ile atak sıklığı arasındaki ilişkinin tanı gruplarına göre incelenmesi---------- 45
Tablo-22: Tanı gruplarına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması -- 46
Tablo-23: Genetik mutasyon durumlarının incelenmesi---------- 46
Tablo-24: Genetik mutasyonların tanı gruplarına göre incelenmesi ---------- 46
Tablo-25: Genetik mutasyon türlerinin dağılımı ---------- 47
Tablo-26: Kolşisin kullanan PFAPA hastalarında ailede Behçet ve FMF öyküsünün ilişkilendirilmesi---------- 47
Tablo-27: Kolşisin kullanan PFAPA hastalarında ailede Behçet ve FMF öyküsünün ilişkilendirilmesi---------- 48
Tablo-28: Biyolojik ajan kullanan Juvenil Behçet hastalarında kullanmayanlara göre tanı yaşı değerlendirilmesi---------- 48

Tablo-29: HLA-B gruplarındaki gen pozitifliğinin tanı gruplarına göre incelenmesi ---------- 49
Tablo-30: HLA-B15, HLA-B35 ve HLA-B51 gen pozitifliği olan PFAPA hastaların tanı yaşlarının incelenmesi ---------- 50
Tablo-31: HLA-B51 gen pozitifliği olan PFAPA hastaların kolşinin kullanımına göre atak sayısı ve atak süresinin incelenmesi ---------- 50
Tablo-32: Tanı gruplarına göre ilaç kullanımının incelenmesi ---------- 51
Tablo-33: Tanı gruplarına göre ÇİYKO puanlarının karşılaştırılması --------- 52
Tablo-34: Yaş ve tanı gruplarına göre ÇİYKO puanlarının değerlendirilmesi ---------- 54
Tablo-35: ÇİYKO anketi soru dağılımı ---------- 55
Tablo-36: Atak sayısı ve ÇİYKO puanları arasındaki ilişkilerin incelenmesi-56
Tablo-37: Oral aft durumuna göre juvenil behçet ve pfapa hastalarının ÇİYKO puanlarının karşılaştırılması ---------- 57
Tablo-38: PFAPA hasta grubunda HLA-B51 pozitifliği olan ile olmayan arasında yaşam kalitesi puanlarının ilişkilendirilmesi ---------- 57
Tablo-39: Juvenil Behçet hasta grubunda HLA-B51 pozitifliği olan ile olmayan arasında yaşam kalitesi puanlarının ilişkilendirilmesi ----------58
Tablo-40: PFAPA hastalarının yaşam kalitesi dağılımı ---------- 59
Tablo-41: PFAPA hastalarının yaşam kalitesine göre yaş, tanı yaşı, atak sayısı ve atak süresinin değerlendirilmesi ---------- 59
Tablo-42: PFAPA hastalarının yaşam kalitesine göre bazı özelliklerinin değerlendirilmesi ---------- 60
Tablo-43: Juvenil Behçet hastalarının yaşam kalitesi dağılımı ---------- 61
Tablo-44: Juvenil Behçet hastalarının yaşam kalitesine göre yaş, tanı yaşı, atak sayısı ve atak süresinin değerlendirilmesi ---------- 62
Tablo 45: Juvenil Behçet hastalarının yaşam kalitesine göre bazı özelliklerinin değerlendirilmesi ---------- 63

Ek-3: Şekiller

Şekil-1: Tanı gruplarının dağılımı----------35
Şekil-2: Tanı gruplarına göre anne-baba akrabalık oranları----------42
Şekil-3: PFAPA hastaları için kötü yaşam kalitesinin ROC analizi ile belirlenmesi---------- 58
Şekil-4: Juvenil Behçet hastaları için kötü yaşam kalitesinin ROC analizi ile belirlenmesi---------- 61
Şekil-5: Behçet Benzeri Tablolar ---------- 69

TEŞEKKÜR

Tez süreci boyunca planlama ve çalışmalarda büyük katkıları olan, yol gösteren, sabırla sorulara çözüm olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Sara Şebnem KILIÇ GÜLTEKİN'e, uzmanlık eğitimim boyunca desteğini sürekli hissettiğim, hoşgörüsüyle, bilgisiyle, tecrübesiyle her zaman yol gösteren, hekimliğiyle ve kişiliğiyle örnek aldığım uzmanlığıma büyük katkısı olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nilgün KÖKSAL'a, tez sürecinde tüm sorularıma sabırla cevap veren, yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Şükrü ÇEKİÇ'e, uzmanlık eğitimim boyunca emekleri ve gösterdikleri sabırları için tüm hocalarıma sonsuz teşekkür eder sevgi ve saygılarımı sunarım.

Beraber çalışma imkanı bulduğum eğitimime katkı sağlayan tüm yandal uzmanlarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve sağlık hizmetlerinin sunulması bir ekip işi olmasından, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ekibi içerisinde yer alan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, uzmanlık eğitimim boyunca da beni yalnız bırakmayan sevgili annem ve babama, her zaman yanımda olamasalar bile desteklerini hep hissettiğim kardeşlerime ve hayatıma girdiği ilk günden beri sevgisini ve desteğini esirgemeyen canım eşim Nihat BEDİR'e teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

yılında ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğretimimi Niksar'da tamamladıktan sonra 2005 yılında üniversite eğitimim için Bursa'ya yerleştim. 2005-2012 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde lisans eğitimimi tamamladım. 2012 yılında mezun olduktan sonra devlet hizmet yükümlüsü olarak Turhal Devlet Hastanesi Acil Servisi'ne atandım. Yaklaşık 1 yıl hizmet verdim. 2018 yılı Haziran ayında eğitimim için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda göreve başladım.