



T.C
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PERİYODİK ATEŞ, AFTÖZ STOMATİT, FARENJİT,
SERVİKAL ADENİT (PFAPA) SENDROMU TANILI
HASTALARDA NLRP3 GEN MUTASYONU**

DR. GÜLŞAH ÜNSAL

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

SIVAS

2019



T.C
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PERİYODİK ATEŞ, AFTÖZ STOMATİT, FARENJİT,
SERVİKAL ADENİT (PFAPA) SENDROMU TANILI
HASTALARDA NLRP3 GEN MUTASYONU**

DR. GÜLŞAH ÜNSAL

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ MAHMUT EKİCİ

SIVAS

2019

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Mahmut EKİCİ

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Nurullah ÇELİK

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Erhan KARAASLAN

Bu tez, tarih ve sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

...../...../ 2019
Prof. Dr. İlhan ÇETİN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte kurulunun 10.02.2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile yürürlüğe giren tez yazım kılavuzuna göre yazılmıştır.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime yaptığı katkılardan dolayı ve her zaman destekçim olan, bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım değerli hocam Dr Öğretim Üyesi Mahmut Ekici' ye,

Yetişmemde büyük emekleri olan Dr Öğretim Üyesi Nurullah Çelik, Dr Öğretim Üyesi Elif Ünver Korğalı, Dr Öğretim Üyesi Ayça Kömürlüoğlu, Dr Öğretim Üyesi Gaffari Tunç, Dr Öğretim Görevlisi Özlem Saraç Sandal' a,

Tez yazım sürecimde desteğini esirgemeyen Dr Öğretim Üyesi Hande Küçük Kurtulgan ve Dr Öğretim Üyesi Ziyet Çınar' a,

Asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum pek çok şey paylaştığım sevgili asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca olduğu gibi asistanlık sürecimde de desteğini esirgemeyen her zaman yanımda olan annem Ayşe ÜNSAL, babam Ahmet ÜNSAL, kardeşlerim Zeynep BİLGİÇ, Gülnur ÜNSAL, Zehra ÜNSAL ve Mehmet Reşat ÜNSAL' a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülşah ÜNSAL

Temmuz,2019

ÖZET**PERİYODİK ATEŞ, AFTÖZ STOMATİT, FARENJİT,
SERVİKAL ADENİT (PFAPA) SENDROMU TANILI
HASTALARDA NLRP3 GEN MUTASYONU****DR GÜLŞAH ÜNSAL****UZMANLIK TEZİ, 2019**

PFAPA; periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenitin başlıca bulgu olduğu bir hastalıktır. Hastaların çoğunda aile öyküsünün pozitif olması nedeniyle genetik bir yatkınlık olduğu düşünülen bu hastalıkta en çok üzerinde durulan genler MEFV, NLRP3 genleridir. Bu çalışmadaki amacımız PFAPA tanısı ile takip ettiğimiz hastalarımızdaki NLRP3 gen mutasyonunu araştırmaktır.

01.02.2018-01.09.2018 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve PFAPA sendromutanılı hastalar çalışmaya alındı. Hasta dosyaları retrospektifolarak demografik, klinik ve laboratuvar verileri açısından değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, atak özellikleri, laboratuvar bulguları, özgeçmişleri ve soy geçmişleri değerlendirmeye alındı.

Hastaların tanı yaşı, şikayetleri, otoimmün hastalık olup olmadığı, ailede PFAPA 'lı olan birinin varlığı, ailede tonsillektomi öyküsünün varlığı, ailede Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) öyküsünün varlığı, atak süresi, ataklar arasındaki süre, atak esnasında prednizolona yanıt, profilaktik kolşisin kullanımı ve kolşisin sonrası atakların azalıp azalmadığı karşılaştırıldı. Sağlıklı bireylerin olduğu kontrol grubu Grup 1, PFAPA klinik bulgularına sahip olan hastalar da Grup 2 olarak adlandırıldı. Bu iki grup verileri açısından karşılaştırıldı.

Vakaların 6'sı (%42,9) kız, 8'i (%57,1)erkekti. Ortalama yaş $55,71 \pm 18,93$ ay olarak bulundu. Ortalama tanı yaşı ise $36,35 \pm 12,38$ ay olarak bulundu. Klinik bulgular değerlendirildiğinde sıklık durumuna göre ateş%100, farenjit %78,6, servikal lenfadenit %64.3, aftöz stomatit %35,7 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda hasta bireylerin ilk tanı aldıkları yaşları minimum 18 ay, maksimum 62 ay olup ilk tanı aldıkları yaş ortalaması $36,35 \pm 12,38$ ay olarak bulunmuştur. Ayrıca hasta bireylerin yaş ortalaması $55,71 \pm 18,93$ ay olarak bulunmuştur. Bireylerin tamamının boy ve kiloları normal persantilde idi. Hastaların atak esnasında bakılan CRP düzeyinin, eritrosit sedimantasyon hızının(ESR) , WBC sayısı, ANC sayısı ve nötrofil yüzdesinin yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda tedavi olarak verilen tek doz prednizolana yanıt %100 olarak bulunmuştur. Profilaktik olarak kolşisin kullanan hasta sayısı 5 (%35,7) idi. Kolşisin kullananlarda ataklar arası süre göz önüne alındığında; kolşisin kullanımı öncesi ortalama $20,80 \pm 5,84$ gün iken, kolşisin kullanımı sonrasında ataklar arası sürenin ortalama $53,60 \pm 15,22$ gün olarak değiştiği ataklar arası sürenin uzadığı görülmüştür. Ailesinde PFAPA öyküsü bulunan hasta sayısı 12(% 85,7) idi. Ailede tonsillektomi öyküsü olan hasta bireylerin sayısı 5 (% 35.7) iken; ailede FMF öyküsü olan hasta bireylerin sayısı 4 (% 28,6) idi. Çalışmamızda hastalar MEFV gen mutasyonu analizi yönünden değerlendirildiğinde 7 hastada (%50) mutasyon saptanmamışken, 5 hastada (%35.7) ise mutasyon saptandı. MEFV gen mutasyonu bakılan 12 hasta dikkate alındığında ise mutasyon tespit edilen hasta oranı % 41. 66 olarak bulunmuştur. NLRP 3 gen mutasyonu hastaların hiçbirinde tespit edilmedi.

Sonuç olarak PFAPA Sendromu çocukluk döneminde tekrarlayan ateş şikayeti olan çocuklardaayrıca tanıları içerisinde düşünölmelidir. Aile öyküsünün yüksek oranda pozitif olması, PFAPA sendromunun genetik yatkınlığının olabileceğini düşöndürmektedir.

Anahtar kelimeler: PFAPA Sendromu, çocuk, ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal lenfadenit, NLRP3

ABSTRACT**NLRP3 GENE MUTATION IN PATIENTS WITH PERIODIC FEVER, APHTHOUS STOMATITIS, PHARYNGITIS, CERVICAL ADENITIS (PFAPA)SYNDROME****DR GÜLŞAH ÜNSAL****MASTER THESIS, 2019**

The syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) is a common inflammatory disease that presents with periodic fever. MEFV and NLRP3 genes are the most prominent genes in this disease, which is considered a genetic predisposition in the majority of patients due to the positive family history. The aim of this study was to investigate the NLRP3 gene mutation in PFAPA patients.

The study included the data of patients diagnosed with PFAPA Syndrome who admitted to the outpatient clinic of the Faculty of Medicine, Sivas Cumhuriyet University between February 2018 and September 2018. In this study, retrospective evaluation of clinical and laboratory symptoms in the moment of attack and healthy period between the attacks, received therapies and treatment responses of patients diagnosed with PFAPA Syndrome was aimed. Age, gender, attack characteristics, laboratory background stories and family histories of the patients were included.

Group I was consisted of patients who have all PFAPA clinical symptoms. Group II was consisted of patients with the absent of at least one PFAPA clinical symptom. This group was compared in terms of attack characteristics, laboratory and clinical symptoms.

Six (42.9%) cases were girl and 8 (57.1%) cases were boy. Average age was found as 55.71 ± 18.93 months. The median age of first attack of all patients was 36.35 ± 12.38 months. Considering all attacks, according to frequency status, fever identified as %100, tonsillopharyngitis identified as %78,6, cervical lymphadenopathy identified as %64,3 and aphthous stomatitis identified as %35,7. The mean age of the patients was 55.71 ± 18.93 months. In attack period, while white blood cell count, C-reactive protein and fibrinogen levels are higher, the lymphocyte count, thrombocyte count and hemoglobin levels was observed at normal levels compared to healthy period. In our study, the response to prednisolone as a single dose was 100%. The number of patients taking prophylactic colchicine therapy was 5 (35.7%). The mean interval between episodes was statistically prolonged in patients who were on prophylactic colchicine therapy. The number of patients with a family history of PFAPA was 12 (85.7%). The number of patients with a family history of tonsillectomy was 5 (35.7%). The number of patients with a family history of FMF was 4 (28.6%). In our study, 7 patients (50%) had no mutations and 5 patients (35.7%) had mutations when the patients were examined for MEFV gene mutation analysis. The rate of patients with FMF gene mutation was found as 41.66%. NLRP3 gene mutation was not detected in any of the patients.

PFAPA Syndrome should be considered in the definitive diagnosis in the presence of periodic fever in children. The high positive family history suggests that PFAPA syndrome has a genetic predisposition.

Key words: PFAPA Syndrome, child, fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical lymphadenitis, NLRP3

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	x
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2- GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ateş Patogenezi.....	4
2.1.1. Ateşin klinik bulguları.....	6
2.2. Tekrarlayan (Periyodik) Ateş Sendromu.....	6
2.3. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenit Sendromu (PFAPA Sendromu).....	9
2.3.1. PFAPA etyolojisi ve tanımı.....	9
2.3.2. Patofizyoloji.....	9
2.3.3. Klinik Özellikler.....	11
2.3.4. Laboratuvar.....	12
2.3.5. Tanı.....	13
2.3.6. Ayırıcı tanı.....	15
2.3.7. Tedavi.....	17
2.3.8. NLRP3 İnflamazomu.....	18
2.4. Diğer Periyodik Ateş Sendromları.....	19
2.4.1. Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF).....	19

2.4.2. Siklik n6tropeni.....	21
2.4.3. Hiper IgD Sendromu (Mevalonat kinaz eksikliği).....	22
2.4.4. T6m6r nekroze edici fakt6r (TNF) resept6r ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) :	22
2.4.5. Kriyoprinopatiler (CIAS1 Sendromları - CAPS).....	23
2.4.6. PAPA ve Blau Sendromları	24
2.4.7. Majeed Sendromu	24
3. GEREÇ VE Y6NTEM	26
3.1 Vakaların Değerlendirilmesi.....	27
3.1.1 Klinik Değerlendirme	27
3.1.2 Labaratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi:	28
3.1.3. Tedavinin değerlendirilmesi	28
3.2. İstatistiksel Analiz	28
3.3. Etik Kurul	29
4.BULGULAR	30
5.TARTIşMA	46
SONUÇLAR	51
KAYNAKLAR.....	53
EK.....	67

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Periyodik ateş sendromları	8
Tablo 2.2. PFAPA sendromunda semptomların görülme sıklığı	12
Tablo 2.3. PFAPA'lı çocuklarda tanı ölçütleri (Kasapçopur ve Arısoy)	14
Tablo 2.4. Tekrarlayan ateş şikayeti olan çocuklarda ayırıcı tanı.....	16
Tablo 2.5. Tekrarlayan ateş sendromlarının klinik özellikleri.....	25
Tablo 4.1. Yaş Özellikleri.....	30
Tablo 4.2. Cinsiyet Özellikleri.....	31
Tablo 4. 3. Boy ve Kilo Özellikleri.....	31
Tablo 4.4. Tanı Yaşı.....	32
Tablo 4.5. Ateş.....	32
Tablo 4.6. Aftöz Stomatit.....	32
Tablo 4.7. Farenjit.....	33
Tablo 4.8. Servikal Lenfadenit.....	33
Tablo 4.9. Otoimmün Hastalık Öyküsü	33
Tablo 4.10. Ailede PFAPA Öyküsü.....	33
Tablo 4.11. Ailede Tonsillektomi Öyküsü.....	34
Tablo 4.12. Ailede FMF Öyküsü	34
Tablo 4.13. Atak Süresi.....	34
Tablo 4.14. Ataklar Arası Süre	35
Tablo 4.15. Prednizolona Yanıt	35
Tablo 4.16. Hastaların Laboratuvar Bulguları	35
Tablo 4.17. Kolşisin Kullanımı.....	37
Tablo 4.18. Kolşisin Kullanımı Cinsiyet Karşılaştırması	37
Tablo 4.19. Kolşisin Kullananlarda Aftöz Stomatit.....	38

Tablo 4.20. Kolşisin Kullananlarda Farenjit	38
Tablo 4.21. Kolşisin Kullananlarda Servikal Lenfadenit	39
Tablo 4.22. Kolşisin Kullananlarda Ailede PFAPA Öyküsü	39
Tablo 4.23. Kolşisin Kullananlarda Ailede FMF Öyküsü	40
Tablo 4. 24. Kolşisin KullananlardaMEFV Mutasyonu	40
Tablo 4. 25. Kolşisin Kullananlarda Yaş Özellikleri	41
Tablo 4. 26. Kolşisin Kullananlarda Tanı Yaşı.....	41
Tablo 4. 27. Kolşisin Kullananlar ile kullanmayanların Yaş Özellikleri.....	41
Tablo 4. 28. Kolşisin Kullanımı ÖncesiAtak Süresi ile Ataklar Arası Süre Özellikleri	42
Tablo 4.29. Kolşisin Kullanımı Sonrası Ataklar Arası Süre Karşılaştırması.....	42
Tablo 4.30. Toplam Hasta Grubundaki MEFV Gen Mutasyonu	42
Tablo 4. 31. MEFV Gen Mutasyonu Bakılan Hastalar	43
Tablo 4.32. MEFV Gen Mutasyonu Tespit Edilen 5 Hastanın Dağılımı.....	43
Tablo 4.33. MEFV Gen Mutasyonu Tespit Edilen 5 Hastanın Yüzde Dağılımı	44
Tablo 4.34. MEFV Gen Mutasyonlu Hastalardaki Cinsiyet	44
Tablo 4.35. MEFV Gen Mutasyonlu Hastalardaki Aftöz Stomatit.....	45
Tablo 4.36. MEFV Gen Mutasyonlu Hastalardaki Farenjit.....	45
Tablo 4.37. MEFV Gen Mutasyonlu Hastalardaki Servikal Adenit	45
Tablo 4.38. NLRP 3 Gen Mutasyonu	45

SİMGELER ve KISALTMALAR

°C : Santigrad derece

ANC : Mutlak nötrofil sayısı

CD : Yüzey farklılaşma antijeni

CRP : C-reaktif protein

dL : Desilitre

g : Gram

Hb : Hemoglobin

Kg : Kilogram

L : Litre

m : Miligram

mm : Milimetre

mm³: Milimetre küp

Plt : Trombosit

u : Ünite

WBC: Beyaz küre sayısı

PCT: Prokalsitonin

AIM :Melanomda bulunmayan (absent in melanoma)

NLRP : Nükleotit bağlayıcı alan ve lösinden zengin yinelenen protein

IL: İnterlökin

IFN :İnterferon

TNF :Tümör nekrozlaştırıcı faktör

TNFR : Tümör nekrozlaştırıcı faktör reseptörü

ASC : Apoptoz ile ilişkili nokta benzeri protein içeren bir kaspaz biriktirici

alan

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ateş, çocuklarda sık görülen ve öncelikle enfeksiyonu akla getiren semptomlardan biridir (1). Genellikle kısa sürede kendiliğinden iyileşen basit viral hastalıklardan kaynaklanır. Ateşli çocukların çok az bir kısmında ise yaşamı tehdit eden veya ileride yaşam kalitesini etkileyebilecek olan ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, neoplastik ya da immunolojik hastalıklar mevcuttur (2).

Tekrarlayan ateşsendromu; tek bir hastalık nedeniyle oluşan ateşin periyodik olarak ortaya çıkıp kaybolması ya da aynı organ sisteminin birbirinden farklı zamanlarda tekrarlayan ateşli enfeksiyonları ya da düzensiz aralıklarla, farklı organ sistemlerini içine alan, her zaman ateşin birliktelik gösterdiği multiple hastalıklar sebebiyle oluşan ateş şeklinde tanımlanmıştır(3). Tekrarlayan ateş tanımı;ateşi açıklayacak bir hastalığın saptanamaması kaydıyla, altı ay içinde atak aralarının en az 7 gün olduğu 3 veya daha fazla kez 38.4°C'den yüksek ateş ataklarının olması şeklinde tanımlanmıştır. Long yaşamın ilk 2-3 yılında çocuklarda bir yıl süresince, 10 defaya kadar ateşli hastalık izlenmesini normal kabul etmiş aynı zamanda çocuk kreşe gidiyorsa bu sayının artabileceğini belirtmiştir (3). Çocukluk döneminde en sık görülen tekrarlayan ateş sendromları Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenit (PFAPA) ve siklik nötropenidir(4).

Özellikle beş yaş altı çocuklardasiklik olarak tekrarlayan ateş nedenlerinden biri olan PFAPA; periyodik ateş, aftöz stomatit, faranjit ve servikal lenfadenopatinin başlıca bulgu olduğu bir hastalıktır. Erkeklerde daha sık görülür(4).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 (5). Daha sonra bu tablo 1989 yılında PFAPAsendromu olarak adlandırıldı (5). Sendroma adını veren PFAPA “Periodic Fever”, “Aphthous Stomatitis”, “Pharyngitis”, “Adenitis” kelimelerinin baş harflerinden oluşmaktadır (6). Genellikle 5 yaşındanönce başlar ve erkeklerde daha sık görülen busendrom selim seyirlidir (7). Uzun dönemde sekel gelişmez (3,8-11). Hastaların büyüme ve gelişmeleri normaldir. Klinik tablo oldukça iyi tanımlanmasına rağmen hastalığa spesifik laboratuvar bulgularının olmaması tanıyı

güçleştirmektedir. Tedavide steroid ve bazı olgularda tonsillektomi uygulanmaktadır (7).

Etiyolojide viral ve otoimmün mekanizmalar ileri sürülmekle beraber, kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir (12). Hastalığın oluşum mekanizmasında sitokin regülasyonunun bozukluklarından şüphelenilmektedir. Gerçek bir otozomal ya da resesif genetik geçiş olup olmadığı bilinmemektedir (13). Ancak hastaların aile öyküsünün pozitif olması genetik bir temelin olabileceğini düşündürmektedir (14-19). Bu konuda en çok üzerinde durulan genler MEFV, NLRP3 genleridir (20). Ancak CARD15, TNFRSF1A, MVK genleri de üzerinde araştırma yapılan diğer genlerdir (20-22).

Bu çalışmadaki amacımız PFAPA tanısı ile takip ettiğimiz 14 hastada, 14 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak NLRP3 gen mutasyonunu araştırmaktır.

2- GENEL BİLGİLER

Ateş, vücudun pirojenik uyarılara karşı verdiği, sitokinlerin ve prostaglandinlerin üretimiyle sonuçlanan, normal bir adaptasyon cevabıdır (23). Ateş, vücut sıcaklığının ölçüldüğü yere göre ortalamadan 1°C daha yüksek olmasıdır. Normal ortalama vücut sıcaklığı 37 °C'dir. Sıcaklık ölçümünün; rektal 38 °C, oral 37,8 °C, aksillar 37,2 °C'nin üzerinde oluşu ateş olarak tanımlanmaktadır (24).

Vücut ısısını ölçmek için birçok teknik vardır. Kulak, deri ve koltuk altı ölçümleri ateşi olduğundan az gösterebilir. En kesin ölçüm rektal termometrelerle elde edilir (25). Ancak rektal anatomiyi ve kas fonksiyonelliğini bozması, bulaş olasılığını arttırması ve uygulama esnasında çocukların rahatsız olması nedeni ile günümüzde artık tercih edilmemektedir (25). Aslında ideal olanı aorta ısısının ölçülmesidir. Fakat klinikte bu ısı ancak özofagus yoluyla ölçülebilir. Normal koşullarda ise bu ısıya en yakın ölçüm dış kulak yolundan, timpan zarından yapılan ölçümdür. Ağızdan ölçülen ısı aorta ısısından 0,4 °C, koltuk altı ısısı ise aorta ısısından 1 °C daha düşüktür. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın vücut ısısının tek bir yöntemle değerlendirilmemesi gerekir (24).

Vücut ısısının yüksekliğinin saptanması enfeksiyon hastalıkları, malign hastalıklar ve kollajen doku hastalıkları gibi birçok hastalığın ilk semptomu olabilir. Bu nedenle ateş gerek tanısal açıdan gerek bu hastalıkların seyrinin ve tedaviye cevabının değerlendirilmesi açısından ve gerekse ateş ile ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önem taşımaktadır (26-27).

Vücut ısısını yükselten bir uyarı ortaya çıktığında 4 evreden oluşan bir klinik semptom dizisi ortaya çıkar:

1) Prodromal evre: Hasta kendisini düşkün hisseder. Ancak vücut ısısı normaldir.

2) Titreme evresi: Hasta üşür ve kendisini soğuk hisseder. Ancak vücut ısısı yükselir. Hipotalamik bölgede yeni bir eşik değer (örneğin 39,5 °C) belirlenir. Bunun nedeni mevcut hastalığı yüksek vücut ısısı ile yenebilme gereksinimidir. Hipotalamik ısı üreten mekanizmalar aktiftir ve vücut ısısı eşik değere çıkarılmaya çalışılır.

3) Kızarma (Flushing) evresi: Bu evrede vücut ısısı hipotalamik eşik değere eşitlenmiştir. Hasta kendisini daha iyi hisseder. Deri sıcak ve kurudur.

4) Terleme evresi: Isı üretimi devam ettiğinden hipotalamus ısı kaybını artıran vazodilatasyon ve terleme gibi mekanizmaları uyarır. Deri ıslaktır ve vücut ısısı düşmeye başlamıştır (26-27).

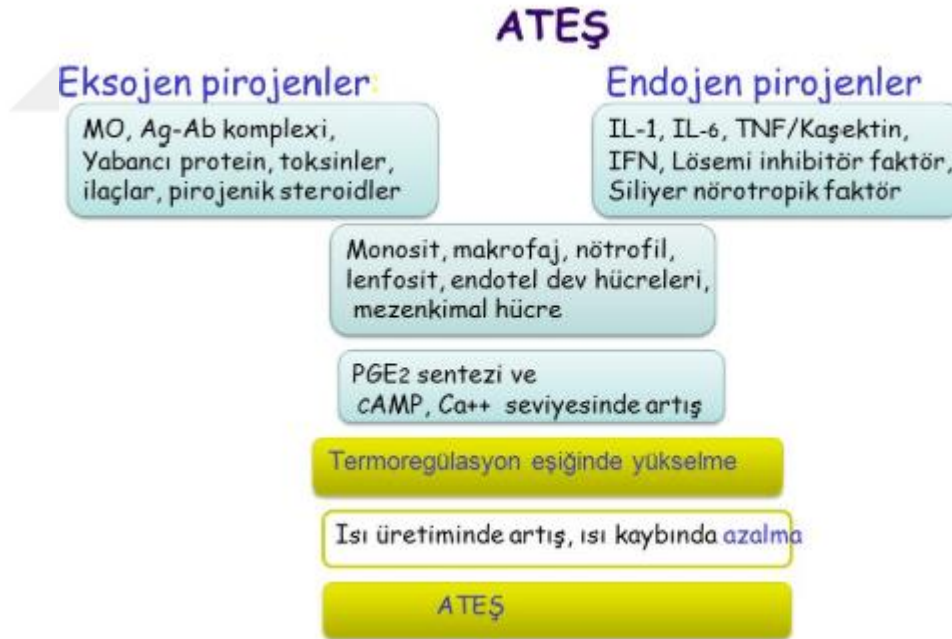
2.1. Ateş Patogenezi

Vücut ısısının ayarlanmasında esas olarak hipotalamusun preoptik bölgesi görevlidir. Deride ve diğer bölgelerdeki termosensörlerden aldığı uyarılara göre vücut ısısını kontrol etmektedir. Normal şartlarda eşik değer $37,1^{\circ}\text{C}$ 'dir. 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 termoregülatuar eşik değer yukarı çekilir. Bunun sonucunda ısı üretimi artar ve ateş meydana gelir. Ateşin oluşumunu başlatan pirojenler ekzojen ya da endojen kaynaklı olabilir. Ekzojen pirojenler lipopolisakkarid, süperantijenler, peptidoglikanlar, muramildipeptidler ya da viral ürünler olabilir. En fazla bilinen endojen pirojen sitokinler IL-1, IL-6, TNF- α ve IFN- γ 'dır. Pirojenik sitokinler, başta mononükleer fagositler olmak üzere, değişik hücrelerden salgılanır ve sitokinler arasındaki kompleks reaksiyonlar sonucunda prostaglandin sentezi artar ve termoregülatuar eşik değer yukarı çekilir.

Ateş, enfeksiyon veya inflamasyona karşı gelişen akut faz cevaplarından 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 uyardığı kabul edilmektedir. Ancak sitokinlerin bu merkezleri hangi yollarla uyardığı konusunda yeterli bilgi yoktur. Sitokinlerin taşıyıcı moleküller yoluyla kan-beyin bariyerini geçtiği ve beyindeki endotel ve perivasküler hücrelerdeki reseptörler yoluyla lokal pirojen sentezini uyardığı düşünülmektedir. Non-enfeksiyöz hastalıklarda ateş patogenezi enfeksiyöz hastalıkların patogenezi ile benzerdir. Olayı tetikleyen, bu hastalıklarda mikroorganizma toksinleri yerine otoantijenlerdir. Malignitelerde ise tümör hücrelerinden salınan sitokinler önemli rol

oyunmaktadır. Enfeksiyon hastalıklarında IL-1 ve TNF- α aktivitesinden bağımsız olarak da ateş ortaya çıkabilir. Mikroorganizmaların anterior hipotalamusta ‘toll-like’ reseptörlerin (TLR) yer aldığı mekanizmalarla ateşe neden 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.(Şekil 1)

Ateş sitokin cevabının bir bulgusudur. Sitokin cevabı ateş dışında dalgınlık, anoreksi, hormon sentezinde değişiklikler ve genç beyaz küre hücrelerinde artışa neden olur. Ateşin erken döneminde hepatik akut faz proteinleri, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, haptoglobin, seruloplazmin, ferritin, amiloid A proteini, kompleman, antiproteazlar artar. Ancak bu akut faz proteinlerinin rolü tam olarak bilinmemektedir. Albümin, lipoprotein lipaz, sitokrom P450 gibi konak proteinlerinde supresyon, ilaç ve lipid metabolizmasında değişiklikler de ateş cevabına eşlik edebilir (28).



Şekil 1.Ateş patogenezi

2.1.1. Ateşin klinik bulguları

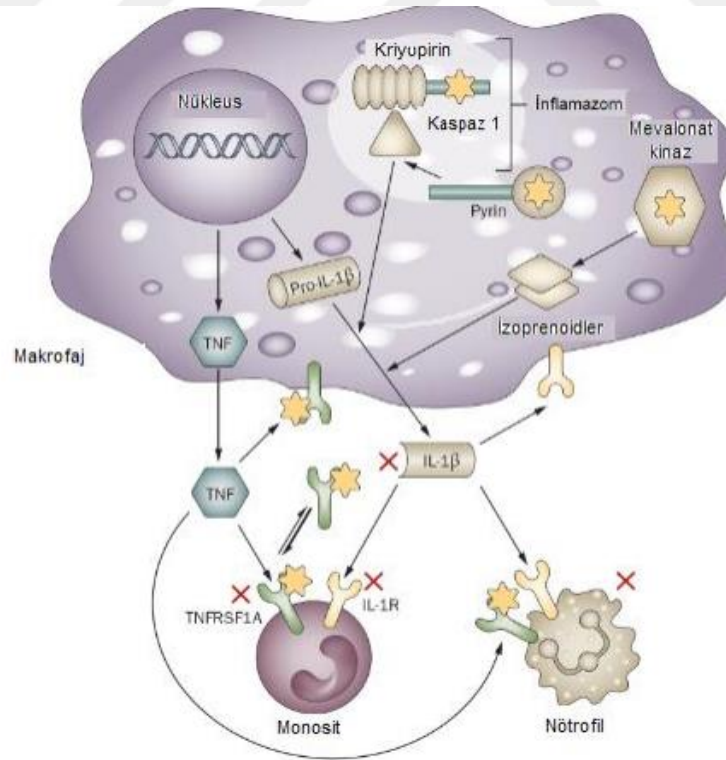
- Titreme, üşüme
- İştahsızlık
- Halsizlik
- Artralji, miyalji, deride dokunmayla oluşan duyarlılık
- Vasopressin salınımında azalma
- Akut faz reaktanları üretiminde artış
- Kan akımının periferden santrale doğru artış göstermesi
- Terlemenin olmaması
- Kan basıncı ve kalp hızında artış (23)

2.2. Tekrarlayan (Periyodik) Ateş Sendromu

Tekrarlayan ateş sendromu; tek bir hastalık nedeniyle oluşan ateşin periyodik olarak ortaya çıkıp kaybolması ya da aynı organ sisteminin birbirinden farklı zamanlarda tekrarlayan ateşli enfeksiyonları ya da düzensiz aralıklarla, farklı organ sistemlerini içine alan, her zaman ateşin birliktelik gösterdiği multiple hastalıklar sebebiyle oluşan ateş şeklinde tanımlanmıştır (3). Periyodik ateş sendromları, herhangi bir mikroorganizma uyarısı olmadan ortaya çıkan, spontan otoinflamasyonun olduğu bir grup hastalıktır. Tekrarlama eğiliminde olan bu otoinflamasyon atakları serozal ve sinoviyal yüzeylerde, deride lokalize inflamasyonlara neden olabilmektedir. Bu hastalıklarda ateş yanında solunum sistemi, gastrointestinal sistem, kas iskelet sistemi ve deriye ait bulgular görülebilmektedir (29,30). Bu otoinflamasyon ataklar halinde ömür boyu devam eder. Burada doğal immün yanıtın primer disfonksiyonu söz konusudur. Kanda ve etkilenen dokularda ciddi nötrofil infiltrasyonu, inflamatuvar sitokin artışı ve bu sitokinlerin reseptörlerinin (IL-1 β , TNF- α) disregülasyonu görülür. Bu hastalıklardan bir kısmı herediterdir; Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), TNF reseptör ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), Hiperimmünooglobulin D sendromu (HIDS), Ailesel Soğuk Otoinflamatuvar Sendrom (FCAS), Muckle-Wells sendrom (MWS),

Yenidoğan başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık (NOMID)/Kronik infantil nörolojik-kutanöz-artiküler sendrom (CINCA) bunlardır. Granümatöz hastalıklardan Crohn's hastalığı, kronik granümatöz uveitkranial nöropati-sinovit (Blau sendromu) ve erken başlangıçlı sarkoidoz da diğer otoinflamatuvar ateşli hastalıklardır. Bunlar da ataklar halinde seyrederek ancak ritmik tekrarlamalar göstermez (31). Herediter periyodik ateş sendromlarının, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklardan farkı, bu hastalıklarda otoantikor ve antijen spesifik T hücre seviyelerinin artmış olmaması, normal olmasıdır (32).

Çocuklarda tekrarlayan ateşin en sık sebepleri tonsillit, faranjit, otit, sinüzit ve üriner sistem enfeksiyonlarıdır. Bir çocuğun bir yıl boyunca 7-8 kez üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmesi normal olarak değerlendirilir. Kreş ve anaokulu döneminde bu enfeksiyon geçirme sayısı yılda 10-12 defaya çıkabilir. Ancak ritmik olarak tekrarlayan ve ateşin uzun süre dirençli bir şekilde yüksek seyrettiği vakalarda periyodik ateş sendromları düşünülmelidir (3,4).



Şekil 2. Herediter tekrarlayan ateş sendromlarının patofizyolojisi

Kısaltmalar: CAPS, kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar; FMF, ailevi akdeniz ateşi; HIDS, hiper IgD sendromu; IL, interlökin; IL-1R, interlökin 1 reseptör; TNF, tümör nekrozis faktör; TNFRSF1A, tümör nekrozis faktör reseptör süperfamily, member 1A; TRAPS, TNFreseptör ilişkili periyodik sendrom (33).

Bozuklukların her biri sitokin yanıtların etkileyen ve miyeloid hücrelerin (makrofajlar, monositler ve nötrofiller) tehlike sinyallerini ve patojenleri algılayan doğal immünitinin disregülasyonundan kaynaklanır. TRAPS'ın oluşumunda TNFRSF1A'yı kodlayan gendeki mutasyonlar sorumludur ancak sırasıyla CAPS ve FMF oluşumundan IL-1 β salınımını düzenleyen kriyopirin (NLRP3) ve pirin (MEFV) kodlayan genlerdeki mutasyonlar sorumludur. HIDS'una izoprenoid metabolizmasını düzenleyen mevalonat kinaz (MVK) kodlayan genin mutasyonları neden olmaktadır (Şekil 2) (33). Tüm bu bozuklukların mekanizmaları IL-1 yoluyla keşismektedir. Şekil 2 de mutasyonlar turuncu yıldızlarla gösterilmiştir; kırmızı çarpı işaretleri güncel tedavi hedeflerini göstermektedir (33).

Tablo 2.1. 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
-

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

2.3.1. 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 (5). Daha sonra bu tablo 1989 yılında PFAPA sendromu olarak adlandırıldı (5). Etiyolojide viral ve otoimmün mekanizmalar ileri sürülmekle beraber, kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir (12). Hastalığın oluşum mekanizmasında sitokin regülasyonunun bozukluklarından şüphelenilmektedir. Ateş ataklarının düzenli görülmesi nedeniyle, çoğu zaman aile bir sonraki atağın ne zaman ortaya çıkacağını tahmin edebilir (4). Thomas ve arkadaşları ateş dışında en sık görülen bulgunun servikal lenfadenopati (%88) olduğunu, bunu farenjit (%72) ve aftöz stomatitin (%70) izlediğini bildirmiştir (12). Literatürde büyük bir hasta serisinde farenjit %60-90, tonsillit %40, servikal lenfadenit %53-93, aftöz stomatit %27-57 oranında izlenmiştir (12,15,16,34,35). Literatürde %30-76 oranında hastalarda karın ağrısı, mide bulantısı, ishal ve eklem ağrısı da tabloya eşlik etmektedir (16,36). Aftöz lezyonlar dudak ve diş etinde bulunur, küçüktür ve hızlıca kendini sınırlar (4). Büyümüş lenf nodu ateşin düşmesi ile normale gelir. Hastalığa özgü belirli laboratuvar parametreleri bulunmamaktadır. Akut faz reaktanları ve nötrofil sayısı atak sırasında artmıştır (37). Hastalık iyi huyludur, zamanla kendini sınırlama eğilimindedir (5). Çocukların büyüme ve gelişmeleri normaldir (7,8).

2.3.2. Patofizyoloji

Etyolojide enfeksiyöz ajanlar, immünolojik mekanizmalar ve genetik yatkınlık suçlanmakla beraber kesin sebebi tam bilinmemektedir (5,12,22,38,39). Periyodik ateşlerin bilinen monojenik nedenleri PFAPA'nın nedeni olarak düşünülmemiştir (21). Prednizolona çarpıcı yanıt etyolojide sitokin üretimindeki disregülasyon olduğunu düşündürmektedir (40,41).

Atak esnasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), CRP düzeyi, monosit ve nötrofil sayısının yükseldiği ancak atak sonrası dönemde normale geldiği

görülmüştür (37,42-44). Bununla birlikte prokalsitonin (PCT) düzeyi atak döneminde dahi normal bulunmuştur (22,45-47). Serum amiloid A düzeyinin atak esnasında yükseldiği ancak diğer otoinflamatuvar ateş sendromlarının aksine ataklar arası dönemde normale düzeye geldiği görülmüştür (37,45).

Özellikle IFN- γ , TNF- α , IL-6 ve IL-18 gibi enflamatuvar 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 (45,48). Proinflamatuvar mediatör düzeyleri (örneğin IL-1 beta, IL-6, TNF-alfa ve IL-12p70) ateşli ataklar arasında yüksek olabilir (48).

Hastalığın oluş mekanizmasında sitokinregülasyon bozukluklarından şüphelenilmektedir. Ataklar sırasında TNF- α , IFN- γ ve IL-6 seviyelerinde artış olması inflamasyon durumunu yansıtmaktadır (5,49). Oral lezyonların patogenezinde lokal olarak dokuda artmış bulunan IL-2, IL-6 ve IL-10 gibi sitokinlerin rolü olabileceği düşünülmektedir (50).

PFAPA sendromunda enfeksiyon ajanlarının antijenlerine ya da epitoplara karşı immunolojik cevapta beklenmeyen aşırı bir yanıt olabileceği öne sürülmüştür (13). Yapılan çalışmalarda IFN- γ ve IL-2 üretimi sağlıklı çocuklara oranla anlamlı yüksek bulunmuş, asemptomatik dönemde dahi serum IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IL-12p70 düzeylerinin kontrollere göre önemli ölçüde artmış olduğu saptanmıştır. Anti-inflamatuvar IL-4, IL-10 gibi sitokinlerin serum düzeyi ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur (15,48,51). Febril ataklar arasında pro-inflamatuvar sitokinlerde gözlenen bu artış, sürekli pro-inflamatuvar sitokin salınımı ve azalmış bir anti-inflamatuvar yanıt nedeniyle PFAPA sendromunda immün sistemde bir disregülasyon olduğunu düşündürmektedir (52).

PFAPA sendromunda enflamasyonun faringotonsiller bölgeye lokalize olması tonsillektomiye etkili bir tedavi şekli haline getirmiştir (53,54). PFAPA tanısı ile tonsillektomi uygulanan ve diğer sebeplerle tonsillektomi uygulanan hastaların tonsil dokularında histolojik olarak farklılık saptanmamıştır (55,56). Ancak B ve T lenfosit dağılımının, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin üretiminin farklı olduğu

görülmüştür (51,57-59). PFAPA tanılı hastalarda kontrol grubuna göre kanda ve tonsil dokusunda sitotoksik T hücre sayısının yüksek olduğu aynı zamanda IL-4 üretiminin düşük olduğu görülmüştür (48).

Steroidlerin ateş ataklarını giderebilmesi nedeniyle hastalığın inflamatuvar süreç sonucunda ortaya çıktığı düşüncesini desteklemektedir (48).

Ateş cevabını ve sitokin üretimini neyin tetiklediği bilinmemektedir. Fakat konak florasının ilişkili olabileceği düşünülmektedir (51,59,60). Boğaz ve tonsil dokusu kültürlerindeki bakteri veya virüslere karşı oluşturulan cevabın semptomlara sebep olabileceği düşünülmüştür (15,56,59,61). Ancak spesifik olmayan biyofilm tabakası ve *Candida albicans*, *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae* PFAPA tanılı hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha sık bulunmuşken, *Staphylococcus aureus* sıklığı daha az bulunmuştur (56).

2.3.3. Klinik Özellikler

Karakteristik özelliği 39 C'yi aşan ve üç-altı gün süren, üç-sekiz haftada bir görülen yüksek ateş olmasıdır (7,8). Ateşin antipiretiklere yanıtı düşüktür (41). Diğer temel özellik ise ataklar arasında hastanın tamamen sağlıklı olmasıdır (7,8). Tekrarlayan ateş atakları yıllarca sürebilir, ancak çocuk büyüdükçe bu atakların arası açılmaktadır. Vakaların çoğu beş yaşın altında olup, erkeklerde daha sık olarak görülmektedir. Sendrom bazı çocuklarda kronik olmasına rağmen genellikle 4 ile 8 yıl içinde kendiliğinden iyileşir. Bugüne kadar PFAPA sendromuna bağlı olarak uzun dönem sekeli bildirilmemiştir. Bu hastalar yaşları ile uyumlu normal büyüme ve gelişme eğrilerine sahiptirler (62-63). PFAPA sendromunda, ateş her zaman görülmekle birlikte diğer üç bulgu olan farenjit, aftöz stomatit, servikal lenfadenopati aynı epizotta görülmeyebilir. Thomas ve arkadaşları ateş dışında en sık görülen bulgunun servikal lenfadenopati (%88) olduğunu, bunu farenjit (%72) ve aftöz stomatitin (%70) izlediğini bildirmiştir (12). Literatürde büyük bir hasta serisinde farenjit %60-90, tonsillit %40, servikal lenfadenit %53-93, aftöz stomatit %27-57 oranında izlenmiştir (12,15,16,34,35). Literatürde %30-76 oranında hastalarda karın ağrısı, mide bulantısı, ishal ve eklem ağrısı da tabloya eşlik etmektedir (16,36). Aftöz lezyonlar dudak ve diş etinde bulunur, küçüktür ve hızlıca kendini sınırlar (4). Servikal bölge dışında vücudun başka yerlerinde lenfadenopati görülmesi bu

sendromun bir özelliği değildir. Aftöz ülser ise en çok gözden kaçan bulgudur. Minör aft karakterinde olup genellikle hafif ağrılıdır ve iz bırakmadan iyileşir. Aftöz lezyon, non-keratinize mukozada inflamasyonlu kırmızı sınırı olan oval, beyaz veya sarı renkte oral ülser olarak görülür (63). Bazı hastalarda hepatosplenomegali de görülebilir (4). (Tablo 2.2)

Tablo 2.2. PFAPA sendromunda semptomların görülme sıklığı (64)

SEMPTOM	Thomas kriterleri (%)	Padeh kriterleri (%)
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	-

2.3.4.Laboratuvar

Hastalığa özgü belirli laboratuvar parametreleri bulunmamaktadır. Atak esnasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), CRP düzeyi, monosit ve nötrofil sayısının yükseldiği ancak atak sonrası dönemde normale geldiği görülmüştür (37,42-44). Bununla birlikte prokalsitonin düzeyi atak döneminde dahi normal bulunmuştur (22,45-47). Serum amiloid A düzeyinin atak esnasında yükseldiği ancak diğer otoinflamatuvar ateş sendromlarının aksine ataklar arası dönemde normale düzeye geldiği görülmüştür (37,45).

Hastaların çoğu tonsillit ile prezente olurlar ama β hemolitik streptokok için yapılan boğaz kültürleri negatiftir (65). Serum immünglobulin düzeyleri normaldir (15,35,66). Prokalsitonin atak sırasında diğer akut faz reaktanlarının artışıyla korelele olarak artış göstermeyebilir (22,45-47). CRP artarken PCT normal düzeylerde

olabilir (46,47). Sağlıklı çocuklarda bilinen antinükleer antikor (ANA) pozitifliği sıklığına benzer şekilde 30'da bir oranda ANA pozitifliği mevcut olduğu görülmüştür (12).

2.3.5. Tanı

PFAPA'nın tanısı klinik olarak konulmaktadır. Bu tanıyı koymanın başlıca nedenleri, ebeveynlerin anksiyetesini azaltmak, gereksiz ve pahalı laboratuvar tetkiklerin, gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçmek ve potansiyel zararlı tedavileri önlemektir.

PFAPA sendromunun tanısı için kullanılan Thomas ve arkadaşları tarafından 1999 yılında düzenlenmiş modifiye Marshall kriterleri aşağıdaki gibidir:

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 nötropenin dışlanması

4-Ataklar arasında tamamen sağlıklı dönem olması

5- Normal büyüme ve gelişme göstermesi (12,67).

Federica ve arkadaşları tanıkriterlerinin spesifitesini artırmak için yaptıkları bir çalışmada PFAPA tanı kriterlerini aşağıdaki şekilde düzenlemişlerdir:

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

a-) 2-7 gün süren en az 38.5⁰C 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 ve bu semptomların en az atakların 2/3 ünde olması

3-Klinik labartuvar veya öyküde diğer tekrarlayan ateş sebeplerinin dışlanması

4- Enfeksiyon, immün yetmezlik ve siklik nötropenin dışlanması

5- Hastalığın 6 yaşından önce başlamış olması

6-Tamamen normal olunan ataklar arası dönem

7- Normal büyüme hızı (67).

Federica ve arkadaşlarının yaptığı bu düzenleme ile Thomaskriterleri arasında önemli fark olmamıştır. Ateş ataklarının özellikleri, dışlamakriterleri daha ayrıntılı belirtilmiş ayrıca başlangıç yaşı 5 yaşından 6 yaşına çıkarılmıştır. Tartışma sonunda prednizolona yanıt destekleyici bulgu olarak düşünülmüş ancak yeni kriterlere eklenmemiştir (67). Kasapçopur ve Arısoy' un geliştirdikleri tanı ölçütlerine göre ise prednizolona yanıt tanı kriterleri arasında yer almıştır (41).

Tablo 2.3.PFAPA'lı çocuklarda tanı ölçütleri (Kasapçopur ve Arısoy) (41)

-
- 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
-

Dışlama kriterleri:

Aşağıdaki özelliklerden herhangi birinin varlığı, PFAPA Sendromu tanısını engeller:

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

- Atipik semptomlar: PFAPA atakları ebeveynler tarafından kolayca tanınan kalıplaşmış semptomları kapsar. Atakların çoğunu şu semptomlar oluşturuyorsa başka tanılar düşünmek gerekir; öksürük, burun akıntısı, ciddi karın ağrısı, ağır ishal, döküntü, artrit ya da nöromusküler semptomlar. Otoinflamatuvar hastalıklar için genetik testler öksürük ve burun akıntısı dışında diğer semptomları olan hastalarda düşünülmelidir (68-70).

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

- Ailede tekrarlayan ateş öyküsü: Ailede periyodik ateş hikayesi herediter otoniflamatuvar sendromlardan birini akla getirmelidir (71).

2.3.6. Ayırıcı tanı

Ateş çocukluk çağının önemli bir bulgusu olup en sık viral üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında izlenmektedir (72). Ateşin tekrarladığı ve ayırıcı tanıda enfeksiyonları 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 nütropeni ve AIDS), çeşitli endokrin ya da metabolik bozukluklarının da bu duruma sebep olabileceği unutulmamalıdır (7).

Çocukluk çağında periyodik ateşle seyreden PFAPA sendromu haricinde bir diğer bozukluk siklik nütropenidir. Siklik nütropenili hastaların çoğu 21 günlük bir siklusa sahiptirler ve her hastada periotlar süreklidir. Hastalarda ciddi gingiva sorunları gelişebilir (71).

Ayırıcı tanıda yer alan diğertekrarlayan ateş sendromları hiper IgD sendromu, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), tümör nekrozis faktör reseptör-1 ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) ve Muckle Wells Sendromudur (71).

PFAPA'lı hastalarda MEFV (FMF geni) mutasyon analiz sonucu normal olsa bile sıklıkla ilk başta FMF tanısından şüphelenilmektedir. Bu iki hastalığın ayırımına 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 (73, 74).

Enfeksiyon hastalıkları ya da maligniteler nadiren periyodik ateş bulgusu ile tanı almaktadırlar (38,75).

Tablo 2.4. Tekrarlayan ateş şikayeti olan çocuklarda ayırıcı tanı (38,75).

Enfeksiyöz nedenler	<ul style="list-style-type: none"> - Ebstein-Barr virüs ve diğer viral enfeksiyonlar - Brusellozis - Tifo (<i>Salmonella typhi</i>) - Tüberküloz - Mantar enfeksiyonları - Lyme hastalığı (<i>Leptospira burgdorferi</i>) - Kala azar (<i>Leishmania donovani</i>) - Dönek ateş (<i>Borrelia recurrentis</i>) - Diğer
Enfeksiyon dışı Nedenler	<ul style="list-style-type: none"> - Behçet hastalığı - İnflamatuvar barsak hastalığı (Crohn hastalığı) - Still hastalığı - Weber-Christian hastalığı (pannikülit) - Sweet Sendromu - Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)
Periyodik ateş Sendromları	<ul style="list-style-type: none"> - 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 - Pyojenik artrit, pyoderma gangrenozum ve akne (PAPA) ve Blau sendromları - Majeed sendromu - İnterlökin-1 reseptör eksikliği (DIRA) sendromu
Diğer nedenler	<ul style="list-style-type: none"> - İlaç ateşi - Santral ateş - Yapay ateş (factitious fever) - Neoplazmlar (lenfoma, kolon karsinomu vb.)

2.3.7. Tedavi

PFAPA'lı hastalarda optimal tedavi belirsizdir. Semptomatik tedavinin riskleri yan etkileri yönüyle iyice düşünülmelidir. Tedavi seçeneği ailenin ve hekimin ortak kararı ile belirlenmelidir (22).

Çalışma gruplarının arasında herhangi bir tedavi vermeksizin PFAPA ataklarının kendiliğinden gerilediği görülmüştür. Feder ve Salazar 105 PFAPA hastasının %20 sinin 10 yıllık takipte kendiliğinden iyileştiğini gözlemlemişlerdir (35). Randomize kontrollü bir çalışmada PFAPA tanılı hastaların 6 ay içinde %50 sinin kendiliğinden gerilediği görülmüştür (54). Ancak hiçbir tedavi verilmediğinde PFAPA tanılı hastalar bazen ateşli periyodu atlayıp sonra tekrar semptomlar oluşabilmektedir (35). Antibiyotikler ve nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar PFAPA tedavisinde etkisizdir (76-79).

Glukokortikoidler:

Glukokortikoidler PFAPA tanılı hastaların ateş ataklarını %95 oranında geriletmektedir (8,12,16,80-83). Bazı merkezler tek doz glukokortikoide yanıtı tanı aracı olarak kullanmaktadır. Ancak glukokortikoidler bir sonraki atağı engellememekte ve bazen ataklar arası süreyi kısaltmaktadır (12,35). 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 (39). Kısa etkili kortikosteroidlerle ilişkili yan etkiler genellikle kusma,davranış değişiklikleri ve uyku bozukluklarıdır (84). Tüm bunlara rağmen PFAPA hastalarının %15-35 inde belirtilmiş en sık yan etki huzursuzluktur (85,86).

Cerrahi :

Literatürde ilk olarak tonsillektomi veya adenotonsillektomi ile başarılı tedavi edilmiş 4 PFAPA tanılı hasta olgu sunumu 1989 da tanımlanmıştır. Tonsillektomi ile hastaların bazılarında ataklar sona ermiştir, ancak bütün vakalarda başarı sağlanamamıştır (38,65). Thomas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki toplumda

tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde; steroid tedavisi %90, tonsillektomi %75, tonsillektomi ve adenoidektomi %86 oranında başarılı bulunmuştur (12).

Birçok vaka serisinde adenoidektomi olsun ya da olmasın tonsillektominin PFAPA'lı hastaların çoğunda remisyonu artırdığı ya da semptomları azalttığı gösterilmiştir (12,35,49,61,85,87-91).

Simetidin:

Bazı merkezlerde profilaktik olarak simetidin tedavisiyle atak arası süresinin uzatılmasında orta derece başarı sağlandığı görülmüştür. İmmunomodülatör özelliği de bulunan simetidinün süpresör T hücrelerini baskıladığı, nötrofil ve eozinofillerin kemotaksisini bozarak etki ettiği düşünülmektedir (92).

Kolşisin:

Küçük bir vaka serisinde, 14 günde bir ya da daha kısa süreli PFAPA atakları geçiren 9 hastaya kolşisin profilaksisi (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) (8,52).

2.3.8. NLRP3 İnflamazomu

Birden çok sayıda proteinin oluşturduğu sitoplazmada yerleşmiş kompleksler olan inflamazomlar IL1- β ve IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin olgunlaşması ve hücre ölümünün yüksek oranda inflamatuvar bir türü olan ve "piropitoz"olarak adlandırılan durumun başlatılmasından sorumludurlar. İnflamazomlar tipik olarak NLR proteinleri, ASC ve kaspaz-1 den oluşmuşlardır. Günümüze dek AIM 2,NLRP1, NLRP3 ve NLRP4 olmak üzere dört tür inflamazom tanımlanmıştır (93-96,97-106).

NLRP3 IL-1 β sekresyonu ile ilgili çok önemli bir multiprotein kompleksidir. Aktivasyonu ile birlikte sensör protein NLRP3 adaptör protein ASC ve prokaspaz -1 i birleştirir ve bu birleşme sonucunda kaspaz -1 oluşur. Bu oluşum sonucunda da IL-1 β ve IL- 18 salınımı gerçekleşir (107).

NLRP 3 geninin ekson 3 deki mutasyonlar kaspaz-1 in hiperaktivasyonuna bu da IL-1 β sekresyonunda artışa yol açmaktadır (107-109). IL-1 β salınımını düzenleyen kriyopirin (NLRP3) genindeki mutasyonun CAPS oluşumundan da sorumlu olduğu belirtilmiştir (33).

PFAPA tanılı hastaların serum IL-1 β düzeylerinde artış izlenmesi etyolojide NLRP3 geninde bir defekt olabileceğini düşündürmüştür (22,108,110).

Perko ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 81 PFAPA tanılı hastanın 13 ünde NLRP 3 geninde mutasyon saptanmıştır (19). Kolly ve arkadaşları PFAPA tanılı 57 hastanın 12 sinde NLRP3 geninde mutasyon olduğunu saptamışlardır (108). Kubota ve arkadaşları PFAPA tanılı 9 hastanın yalnızca 1 tanesinde NLRP3 geninde mutasyon olduğunu saptamıştır (111). Dagan ve arkadaşları 57 hastalık bir çalışma grubunda NLRP 3 gen mutasyonuna rastlamamıştır (21). Silvio Alessandro Di Gioia ve arkadaşları 14 aileden alınan 68 birey üzerindeki çalışmada NLRP3 gen mutasyonunda anlamlı sonuç elde edememişlerdir (112).

2.4. Diğer Periyodik Ateş Sendromları

2.4.1. Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF)

FMF ilk kez 1945 yılında tanımlanan otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. 1997 yılında bu hastalarda Mediterranean Fever (MEFV) geninde mutasyon olduğu gösterilmiştir (113,114).

Sorumlu MEFV geni 16p13.3'te lokalizedir. Bu gen, 'pyrin/marenostrin' adlı proteini sentezler. 50'nin üzerinde mutasyon tanımlanmıştır (115). Bu genin kodladığı pyrin özellikle nötrofillerde bulunan proinflamatuvar mediyatörleri azaltan, düşüren bir özelliğe sahiptir. Pyrin/marenostrin proteinlerinde oluşan mutasyon sonucu apoptozun bozulduğu ve IL-1 sentez ve sekresyonunun uyarıldığı böylece de kontrolsüz inflamasyonun başladığı ileri sürülmektedir (116). Özdemir ve arkadaşları Sivas popülasyonunda 3340 hastada yaptıkları bir çalışmada M694V sıklığını %43.12, E148Q sıklığını %20.18, M680(G/C) sıklığını %15 ve V726A sıklığını %11.32 olarak bulmuşlardır (117). Literatürde Türk toplumunda FMF taşıyıcılığı sıklığı %20 olarak belirtilmiştir (118-121).

Birçok hastada çocukluk çağında ateş atakları başlar. Hastaların %25-60'ında hastalık 10 yaşından önce, %64-90'ında 20 yaşından önce başlar (122,123). Ateşli epizodları tipiktir ancak en karakteristik özelliği ateşlerin düzensiz olmasıdır. Eğer düzensiz tekrarlayan ateşli bir olgu varsa ülkemizde bunun en olası nedeni FMF'dir. FMF olgularında PFAPA ve hiper IgD sendromunun aksine ateşli ataklar % 40 olguda 5 yaşında başlar. FMF olgularının % 80-90'ı 10 yaşa kadar semptom verir. Karın ağrısı genellikle ilk semptomdur ve bunu ateş izler. Ateş 1-3 gün kadar sürer ve ortalama 3-4 aylık aralarla devam eder. Ateşe eşlik eden diğer semptomlar daha ciddi boyuttadır. Şiddetli karın ağrıları, artrit, eklem ağrıları, göğüs ağrısı olabilir. Deride özellikle ayak bileği veya diz ekleminde unilateral ağrılı, ödemli bir eritem "erizipeloid eritem" görülür (32).

Ateş sırasında tipik olarak nötrofil ve eritrosit sedimentasyon hızı artar. Farklı çalışmalarda FMF hastalarının %50-60 kadarında antistreptolizin O (ASO) değerinin yüksek olduğu rapor edilmiştir (124,125). Literatürde Duksal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FMF tanılı hastalarda kontrol grubuna oranla nötrofil lenfosit oranının yüksek olduğunu bulmuştur (126).

Uzun dönemde en önemli riski renal amiloidoz ile böbrek yetersizliğine yol açmasıdır. Kolşisin tedavide temel ilaçtır ve amiloidoz riskini ortadan kaldırır, böbrek yetersizliğini önler (32). Kolşisin olmadığı dönemlerde FMF hastalarında %60-80 oranında amiloidozis görülmüştür. Tedavi edilmeyen çocuklarda tanı aldıktan 6,4 yıl (1-19 yıl) sonra renal amiloidozis gelişmektedir. Türkiye'deki sekonder amiloidozis sıklığı 1978-1990 yılları arasında %12,1 iken 2000 yılından sonra %2'ye düşmüştür ve bu fark anlamlı bulunmuştur. Sekonder amiloidozisdeki azalmanın ana sebebi FMF tedavisindeki gelişmelerdir (127).

FMF tedavisinde kolşisin kullanılmaktadır (128). Çocuklarda başlangıç dozu 5 yaş altında $\leq 0,5$ mg/gün, 5-10 yaş arası 1 mg/gün, 10 yaşın üzerinde 1,5 mg/gündür. Maksimum 2 mg/güne çıkılır (129). Günlük oral kolşisin tedavisi FMF ataklarının sıklığını, şiddetini azaltır ve amiloidoz gelişimini önler. Bu yüzden FMF prognozu açısından erken tanı önemlidir (29).

FMF tanısında kullanılan Tell-Hashomer Kriterleri aşağıdaki gibidir:

Majör kriterler :

1. Peritonit, sinovit veya plöritin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
2. Predispoze hastalık olmadan AA tipi amiloidoz olması
3. Kolşisin tedavisine iyi yanıt

Minör kriterler:

1. Tekrarlayan ateş atakları
2. Erizipel benzeri eritem
3. Birinci derece akrabalarda AA tipi amiloidoz öyküsü

2 majör veya 1 majörle birlikte 2 minör varlığında kesin tanı, 1 majör ve bir minör kriter varlığında olası tanı konulur (29).

2.4.2. Siklik nütropeni

Nadir görülen konjenital bir granülopoietik bozukluktur. İnsidansı ortalama milyonda 1 kişidir. Periferik nötrofil sayısında normal aralık ile nütropenik sınır arasında regüler ve periyodik dalgalanmalar ile karakterizedir. Dalgalanma dönemleri ortalama 21 ± 4 gündür (130). Nütropenik dönemde periferik nötrofil sayısı 200 hücre/mm^3 'e kadar düşebilir. Bu durum 3-5 gün sürer ve sayı normale döner. Eğer nütropeni başlangıcında kemik iliği aspirasyonu yapılacak olursa erken myeloid prekürsörlerin olduğu, post mitotik nötrofillerin eksik olduğu görülür (3).

Nütropenik fazda hastalarda oral ülserler, stomatit, cilt enfeksiyonları, lenfadenopati, ateş gibi klinik bulgular ve bazen de pnömoni, oral, vajinal ve rektal mukozada ülserasyonlar gibi ciddi enfeksiyonlar görülür. Sıklıkla diğer kan elemanları da aynı fazda etkilendiği için 'siklik hematopoez' olarak adlandırılır. Ancak monositler nötrofillere zıt biçimde artış azalış gösterirler (131). Tanı 2 hafta boyunca 2-3 kez tam kan sayımı yapılarak konulur. Hastaların yarısından fazlasında nötrofil elastaz geninde (ELA2) mutasyonlar saptanmıştır (131).

Tedavide rekombinan granülosit koloni stimulan faktör kullanılır (GCSF) (130).

2.4.3. Hiper IgD Sendromu (Mevalonat kinaz eksikliği)

Mevalonat kinaz (MVK) eksikliğine bağlı periyodik ateş ilk kez 1984 yılında sebebi bilinmeyen tekrarlayan ateş atakları ve yüksek serum immünglobulin D (IgD) seviyesi olan 6 Alman hastada gösterilmiştir (132).

MVK eksikliği otozomal resesif geçer. MVK geninde en sık görülen mutasyon olan V377I varyantında rezidüel MVK aktivitesi vardır (133).

Hastaların hemen hemen tümünde hastalık hayatın ilk 10 yılında ortaya çıkar. Ateş atakları aniden başlayıp 4-6 gün içinde sonlanır. İrritabilite oldukça sıktır. Ateş atağı sırasında kusma ve ishalin eşlik ettiği ciddi karın ağrıları olur. Servikal lenfadenopati sıktır. Splenomegali ateş sırasında hastaların yarısında görülür. Eritematöz makül, ürtiker benzeri lezyonlar ve daha az sıklıkta oral aftöz lezyonlar olabilir. Eklem tutulumu hastaların çoğunda artralji şeklinde oligoartiküler ve simetrik olur (134,135).

Hiper IgD Sendromlu hastalarda genellikle serum IgD düzeyi 100 mg/dL'nin üzerindedir. Ancak serum IgD düzeyinin üç yaşın altındaki bazı çocuklarda normal seviyelerde olduğu bildirilmiştir (38).

Anti TNF tedavisi hastalarda ateş atağının sıklığını ve şiddetini azaltmaktadır (136).

2.4.4. Tümör nekroze edici faktör (TNF) reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) :

TRAPS ilk kez 1982 yılında tanımlandı, ailesel Hibernian (İrlandalı) ateşi olarak da bilinir. TNF super family reseptör 1A geninin (TNFRSF1A) kodladığı p55 TNF reseptöründe (TNFR1) mutasyon vardır (137).

Otozomal dominant geçmektedir. Gezici özellikle bir kas grubunda lokalize ağrı ile birlikte tekrarlayan ateş ile karakterizedir. Ateş atakları yaklaşık bir hafta sürer. Gezici eritematöz plak tarzı döküntüler görülebilir (38,72).

Akut faz reaktanlarında artış ve bu hastalığa spesifik olarak serum soluble tip IAvTNF reseptör seviyelerinde azalma ve TNF düzeylerinde artma görülmektedir. Tedavide prednizon ve etanersept kullanılmaktadır (138).

2.4.5. Kriyoprinopatiler (CIAS1 Sendromları - CAPS)

Üç farklı klinik spektrumda görülen ve NLRP3 geninde mutasyonlarla ilişkili çok nadir görülen otoinflamatuvar hastalıklar olup sporadik olgular olmasına karşın otosomal dominant geçiş gösterebilir ya da de novo ortaya çıkan ve fonksiyon kazanımına neden olan mutasyonlarda görülebilir. Erken başlama yaşıyla ve NALP3, CIAS1 VE PYPAF1 gibi birçok adla bilinen bir gendeki mutasyonlarla karakterizedir. Bu gen kromozom 1'de bulunur ve kriyopirin olarak adlandırılan 105 kDa'luk bir proteini kodlar. Kriyopirin, pirin gibi granüositlerde ve monosit ve kondrositlerde sunulur. İlginç olarak, CIAS1'in değişik bölümlerindeki tek bir mutasyon farklı hastalıklarla sonuçlanabilir ve her hastalıkta gözlemlenen klinik yelpaze mutasyonun fenotipik görünümünü belirlemede başka etkenlerin rol oynadığını düşündürür. Hastalıkların bir şiddet yelpazesi vardır. En son ilerlemeler bu genin interlökin-1 β 'nin işlenmesinde yer aldığını düşündürmekte ve bu nedenle bu hastalıkların interlökin-1 karşıtları ile hastalığın tedavisinde, atakları durdurmakta ve uzun dönem komplikasyonları önlemede etkilidir (137).

FCAS, ailesel soğuk ürtikeri, ailesel polimorfik soğuk erüpsiyonu, soğuk hipersensitivitesi gibi isimler alır, ilk kez 1940'da tanımlanmıştır. Soğuğa maruziyet sonrası aralıklı raş epizotları, ateş ve artralji görülür (139,140).

MWS'de erken infant döneminde tekrarlayan ürtiker atakları ve ateş görülür. Ateş genelde 38 °C altındadır. Diğer klinik bulgular FCAS ile benzer ama her zaman soğuk maruziyeti ile tetiklenmez. Akut faz reaktanları ateşli dönemde artmıştır, ateşsiz dönemde ya aynı kalır ya da biraz iner. Uzun dönem komplikasyonu olarak AA tipi amiloidozis görülür (139,140).

CINCA'da tüm bu semptom ve bulgulara ilaveten mental retardasyon, kronik aseptik menenjit ve kemik deformiteleri görülmektedir (69).

Rekombinant IL-1 reseptör antagonistinin Muckle-Wells Sendromlu hastalarda raş ve yapısal semptomların kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir (141).

2.4.6. PAPA ve Blau Sendromları

PAPA otozomal dominant geçişli, nadir görülen bir hastalıktır. Eklemlerde ve cilt lezyonlarında steril, pyojenik, nötrofilden zengin bir madde birikimi söz konusudur. Erken ocukluk döneminde başlar, eklem ve kemik harabiyeti yapar (68).

Blau sendromugranlomatz bir hastalıktır, erken başlangıçlıdır. Granülomatöz artrit, üveit, döküntü ve parmaklarda fleksiyon kontraktürleri görülür (116).

2.4.7. Majeed Sendromu

1989 yılında Majeed ve ark. tarafından 3 tane Arap ocukta kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit, konjenital diseritropoetik anemi ve inflamatuvar dermatosis tanımlanmıştır (142).

2.4.8.İnterlökin-1 Reseptör Eksikliği (DIRA) Sendromu

Otozomal resesif geçişli otoenflamatuvar bir hastalık olup 2009 yılında tanımlanmıştır. Hastalık interlökin-1 reseptör eksikliği ile ortaya çıkar. Hastalık erken çocukluk çağında görülen multifokal osteomyelit, sistemik bulgular, osteolitik lezyonlar, periosteit ve püstüler döküntü ile ortaya çıkar. Akut faz yanıtında yenidoğan döneminden itibaren beliren kalıcı ykseklilik görülebilmektedir. Cilt bulguları gruplaşma gösteren püstüler lezyonlardan yaygın formda olan pstlozise kadar değişebilir. Hastalık interlökin-1 karşıtı tedaviye yanıtlıdır (137).

Tablo 2.5. Tekrarlayan ateş sendromlarının klinik özellikleri (4)

Klinik	PFAPA	FMF	Siklik Nötropeni OD/ELA-2	Hiper Sendromu OR/MVK	IgD	TRAPS
Genel kalıtım	Bilinmiyor	OR /MEFV				OD /TNFRSF1A
Kromozom	Bilinmiyor	16p13.3	19p13.3	12p24		12p13
Başlangıç Yaşı	0-14 yaş	1-20 yaş	0-5 yaş	0.5-3 yaş		0-53 yaş
Atak süresi	3-7 gün	12-72 saat	3-5 gün	3-7 gün		Günler /haftalar
Farenjit	Var	Yok	Var	Bazen		Yok
Aftöz Stomatit	Var	Var	Var	Var		Yok
Lenfadenopati	Var	Var	Var	Var		Yok
Abdominal Ağrı	Bazen	Steril peritonit Konstipasyon	Diare	Karın ağrısı Kusma -Diare		Peritonit Diare
Plörezi	Yok	Yaygın	Yok	Nadir		Yaygın
Artrit /Artralji	Bazen	Yaygın	Nadir	Var		Yaygın
Deri Bulgusu	Döküntü	Erizipeloid eritem	Bakteriel Selülit	Makülopapüler döküntü		Gezici döküntü
Göz Bulgusu	Yok	Nadir	Yok	Nadir		Konjonktivit Periorbital ödem Baş ağrısı
Nörolojik Bulgu	Baş ağrısı	Nadir aseptik memanjit	Yok	Baş ağrısı		Baş ağrısı
Lenfatik sistem	Servikal LAP	Splenomegali	Servikal LAP	Çocuklarda LAP		Splenomegali
Sistemik Amiloidoz Tedavi	Yok Kortikosteroid Tonsillektomi Kolşisin	Yüksek risk Kolşisin	Yok G-CSF	Nadir Etanersept		%10 risk Kortikosteroid Etanersept

3. GEREÇ VE YÖNTEM

01.02.2018-01.09.2018 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve PFAPA sendromu tanımlı hastalar çalışmaya alındı. Hasta dosyaları retrospektif olarak demografik, klinik ve laboratuvar verileri açısından değerlendirildi. Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak toplandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, atak özellikleri, laboratuvar bulguları, özgeçmişleri ve soygeçmişleri değerlendirmeye alındı.

Hastalarımız şu kriterlere uygun belirlendi:

- Şikayetleri 6 yaşından önce başlayan,
- En az üç kez, tekrarlayan ateş ve tonsillofarenjit atakları geçirme öyküsü olan, boğaz kültürlerinde bakteri tespit edilmeyen,
- Bütün ateş ataklarında tonsillofarenjit dışında ateş odağı bulunmayan,
- Normal büyüme ve gelişmesi olan,
- Ateş atakları arasında tamamen sağlıklı dönemleri olan,
- Ateş atakları sırasında verilen steroid tedavisi (prednizolon 1mg/kg/doz, intravenöz veya intramüsküler) ile 4-8 saat içinde ateşleri gerileyen hastalar PFAPA olarak değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda dışlama kriterleri şu şekildeydi:

1-Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) tanı kriterlerini (Tel-Hashomer Kriterleri) karşılayan, Juvenil İdiopatik Artrit (JIA), Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) gibi inflamatuvar hastalıkları olan hastalar

2-Herhangi bir enfeksiyonu olan hastalar

3-Siklik nötropeni olan hastalar

4-Hiperimmünglobulin D tablosu olan hastalar

5-Periyodik ateşle seyreden mevalonat kinaz eksikliği bulunan (mevaloniksidüri) hastalar

6-İmmün yetmezliği bulunan hastalar

7-Piyojenik artrit, Piyoderma Gangrenozum ve Akne Sendromu (PAPA), Tümör Nekrozis Faktör –Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS), Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendromu (CAPS) olan hastalar

8-Herhangi önemli sistemik ve/veya kronik hastalığı ve büyüme gelişme geriliği bulunan hastalar

3.1 Vakaların Değerlendirilmesi

3.1.1 Klinik Değerlendirme

Çalışmaya alınan tüm vakalar 21 soru içeren bir form ile değerlendirildi. 01.02.2018-01.09.2018 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran ve çalımıza alınan vakaların öyküleri, demografik ve antropometrik verileri, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları kaydedildi. Hastaların tanı yaşı, şikayetleri, otoimmün hastalık olup olmadığı, ailede PFAPA 'lı olan birinin varlığı, ailede tonsillektomi öyküsünün varlığı, ailede Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) öyküsünün varlığı, atak süresi, ataklar arasındaki süre, atak esnasında prednizolona yanıt, profilaktik kolşisin kullanımı ve kolşisin sonrası atakların azalıp azalmadığı kaydedildi. Sağlıklı bireylerin olduğu kontrol grubu Grup 1, tüm PFAPA klinik bulgularına sahip olan hastalar da Grup 2 olarak adlandırıldı. Bu iki grup verileri açısından karşılaştırıldı.

1. Başvuru yakınmaları: Tüm vakaların dosyaları taranarak hastanemize başvuru şikâyetleri kaydedildi. Şikâyetlerinin ne zaman başladığı (ilk tanı yaşı), ne sıklıkta olduğu, bu şikâyetlerle ilgili olarak yapılan tetkik ve tedaviler değerlendirildi.

2. Hikaye: Vakanın bilinen ek kronik hastalık öyküsü, ilk tanı yaşı, ateş ataklarının sıklığı, ateşli dönemlerinin süresi, ateşin kaç dereceye kadar yükseldiği, ateş atakları arasındaki süre, ateş atakları sırasında lenf bezlerinde şişlik, oral aft, farenjit ve tonsillit varlığı açısından değerlendirildi.

3.Aile öyküsü: Ailede ve akrabalarda benzer tekrarlayan ateş atakları geçirme öyküsü olan birey varlığı, PFAPA tanılı birey varlığı, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) öyküsü ya da tonsillektomi öyküsü yönüyle değerlendirildi.

4.Fizik muayene: Vakaların vücut ağırlığı ve boy ölçümleri yapıp ağırlık ve boy persentilleri hesaplandı. Normal aralıkta olup olmadığı belirlendi. Ataklar arası dönemde ve atak esnasında yapılan fizik muayeneleri değerlendirildi. Özellikle ateşli dönemdeki tonsillit, servikal lenfadenit, aftöz stomatit, farenjit bulguları değerlendirildi.

5. İlaç: Hastanın ateş atakları sırasında aldığı prednizolon tedavisi, profilaktik kolşisin kullanıp kullanmadığı, kullanıyorsa kolşisin sonrası atakların azalıp azalmadığı değerlendirmeye alındı.

3.1.2 LaboratuvarBulgularının Değerlendirilmesi:

Vakaların ateşli dönemlerinde bakılan beyaz küre sayısı (WBC), mutlak nötrfil sayısı (ANC), nötrofil yüzdesi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C reaktif protein (CRP) düzeyi, MEFV gen mutasyon analizi sonuçları kaydedildi.

Çalışmaya dahiledilen bireylerin onamları alınarak bireylerden 5 cc tam kan örneği EDTA lı tüplere alındı. EDTA lı tüplere alınan kan örnekleri proje kapsamında hizmet alımı yapılarak Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Anabilim Dalında çalışıldı. Bu kanlar -20°C de çalışma anına kadar saklandı. Gönüllülerden öncelikle nükleik asit izolasyonu yapıldı.Daha sonra elde edilmiş DNA lar ve NLRP3 gen bölgesi için uygun primerler kullanılarak PCR ile çoğaltılıp dizileme yöntemi kullanılarak analiz edildi. Elde edilen veriler bilgisayar ortamına kaydedildi.

3.1.3. Tedavinin değerlendirilmesi

Hastalara atakları sırasında prednizolon (1mg/kg/doz, intravenöz veya intramüsküler) tedavisi verildi. Ayrıca hastalarımız arasında profilaktik kolşisin tedavisi verilenler de vardı. Verilen tedaviye cevap verip vermediği kaydedildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdan elde edilen veriler “The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows versiyon 22.0” SPSS (ver. 22.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov-Simirrov) bağımsız iki gruptan elde edilen ölçümler

karşılaştırılırken bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde, bağımsız iki gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi, sayımla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde Khi-Kare ve Fisher Kesin Khi- Kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sayısal veriler ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal veriler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verildi. Yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.

3.3. Etik Kurul

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığınca 09.01.2018 tarih ve 2018-01/56 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

4.BULGULAR

01.02.2018-01.09.2018 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran ve çalışmamıza alınan PFAPA tanılı vakaların öyküleri, demografik ve antropometrik verileri, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları kaydedildi. Hastaların tanı yaşı, şikayetleri, otoimmün hastalık olup olmadığı, ailede PFAPA 'lı olan birinin varlığı, ailede tonsillektomi öyküsünün varlığı, ailede Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) öyküsünün varlığı, atak süresi, ataklar arasındaki süre, atak esnasında prednizolona yanıt, profilaktik kolşisin kullanımı ve kolşisin sonrası atakların azalıp azalmadığı kaydedildi. Sağlıklı bireylerin olduğu kontrol grubu Grup 1, tüm PFAPA klinik bulgularına sahip olan hastalar da Grup 2 olarak adlandırıldı. Her iki grup için NLRP3 gen mutasyonuna bakıldı. Bu iki grup verileri açısından karşılaştırıldı.

Tablo 4.1. Yaş Özellikleri

	Grup	N	Standart		Sonuç
			Ortalama	Sapma	
Yaş (ay)	Kontrol	14	51,35	12,04	t=0,72
	Hasta	14	55,71	18,93	p=0,474

Hasta grubundaki bireylerin yaşları ortalama $55,71 \pm 18,93$ ay iken; kontrol grubundaki bireylerin yaşları ortalama $51,35 \pm 12,04$ aydı. Her iki gruptaki bireyler yaş yönünden karşılaştırıldığında fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.2. Cinsiyet Özellikleri

Grup	Kontrol	Sayı	Cinsiyet		Toplam
			Erkek	Kız	
			5	9	14
		% (Yüzde)	35,7	64,3	100,0%
	Hasta	Sayı	8	6	14
		% (Yüzde)	57,1	42,9	100,0%
Toplam		Sayı	13	15	28
		% (Yüzde)	46,4	53,6	100,0%

$$X^2=1,29 \quad p=0,256 \quad p>0,05 \text{ önemsiz}$$

Her iki gruptaki bireyler cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında herhangi bir fark tespit edilmemiştir. Kontrol grubundaki bireylerin %35.7 si erkek %64.3 ü kız; hasta grubundaki bireylerin %42,9 u kız %57.1 i erkektir.

Tablo 4. 3. Boy ve Kilo Özellikleri

		Sayı	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	Sonuç
Kilo SDS	Kontrol	14	0,38	1,06	0,54	-1,42	1,76	p=0,550
	Hasta	14	0,15	0,75	0,11	-0,87	1,47	
Boy SDS	Kontrol	14	0,77	1,13	1,20	-1,24	2,54	p=0,154
	Hasta	14	0,25	1,28	1,20	-1,34	3,12	
VKİ*	Kontrol	14	15,60	2,41	15,20	11,27	21,39	p=0,872
	Hasta	14	15,62	2,00	15,15	13,23	20,76	
VKİ SDS	Kontrol	14	-0,24	1,90	-0,15	-4,95	3,22	p=0,765
	Hasta	14	-0,11	1,27	-0,25	-2,02	2,82	

VKİ*: Vücut Kitle İndeksi **Ortanca(minimum-maksimum)

Her iki gruptaki bireylerin boy ve kiloları normal persantilde idi. Kilo SDS ortancası hasta grubunda 0,11 (-0.87-1,47) iken, kontrol grubunda kilo SDS ortancası 0,54 (-1,42-1,76) olarak bulundu. Boy SDS ortancası hasta grubunda 1,20 (-1,34-3,12) iken, kontrol grubunda 1,20 (-1,24-2,54) idi. VKİ ortancası hasta grubunda 15,15 (13,23-20,76) iken, kontrol grubunda 15,20 (11,27-21,39) idi. VKİ SDS ortancası hasta grubunda -0,25 (-2,02-2,82) iken, kontrol grubunda -0,15 (-4,95-3,22)

idi. Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında kilo SDS, boy SDS, VKİ, VKİ SDS yönünden aralarında farklılık anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.4.Tanı Yaşı

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Tanı Yaşı (ay)	14	18,00	62,00	36,35	12,38

Hasta grubundaki bireylerin tanı yaşları minimum 18 ay, maksimum 62 ay olup tanı konulduğu yaş,ortalama $36,35 \pm 12,38$ ay olarak bulunmuştur. Çalışmayadahil edilen 14 hastanın 13 tanesine (%92,86) 5 yaşından önce PFAPA tanısı konulmuştur, 1 tanesine (%7,14) ise 5 yaşından sonra (5 yaş+2 aylık iken) tanı konulmuştur.

Tablo 4.5. Ateş

Ateş	n	% (Yüzde)
Hasta Var	14	100,0

Ateş bireylerin %100 ünde mevcuttu.

Tablo 4.6.Aftöz Stomatit

Aftöz Stomatit	n	% (Yüzde)
Hasta Yok	9	64,3
Var	5	35,7
Toplam	14	100,0

Bireylerin %35,7 sinde aftöz stomatit mevcuttu.

Tablo 4.7.Farenjit

Farenjit		n	% (Yüzde)
Hasta	Yok	3	21,4
	Var	11	78,6
	Toplam	14	100,0

Bireylerin %78,6 sında farenjit mevcuttu.

Tablo 4.8. Servikal Lenfadenit

Servikal Lenfadenit		n	% (Yüzde)
Hasta	Yok	5	35,7
	Var	9	64,3
	Toplam	14	100,0

Bireylerin %64.3 ünde servikal lenfadenit mevcuttu.

Tablo 4.9. Otoimmün Hastalık Öyküsü

Otoimmün Hastalık		n	% (Yüzde)
Hasta	Yok	14	100,0

Bireylerin hiçbirinde otoimmün hastalık yoktu.

Tablo 4.10. Ailede PFAPA Öyküsü

Ailede PFAPA Öyküsü		n	% (Yüzde)
Hasta	Yok	2	14,3
	Var	12	85,7
	Toplam	14	100,0

Ailede PFAPA öyküsü hasta bireylerin %85.7 sinde mevcuttu. Ancak kontrol grubunun hiçbirinde ailede PFAPA öyküsüne rastlanmadı.

Tablo 4.11.Ailede Tonsillektomi Öyküsü

Ailede Tonsillektomi		n	% (Yüzde)
Hasta	Yok	9	64,3
	Var	5	35,7
Toplam		14	100,0

Ailede tonsillektomi öyküsü hasta bireylerin %35.7 sinde mevcuttu. Kontrol grubunda ise ailede tonsillektomi öyküsü yoktu.

Tablo 4.12. Ailede FMF Öyküsü

Ailede FMF		n	%(Yüzde)
Hasta	Yok	10	71,4
	Var	4	28,6
Toplam		14	100,0

Ailede FMF öyküsü hasta bireylerin %28,6 sında mevcuttu. Kontrol grubunda ise ailede FMF öyküsüne rastlanmadı.

Tablo 4.13. Atak Süresi

Grup			n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Hasta	Atak Süresi (Gün)		14	2,00	4,00	2,92	0,474

Atak süresi minimum 2 gün maksimum 4 gün olup atak süresi ortalama $2,92 \pm 0,417$ gün olarak bulunmuştur.

Tablo 4.14.Ataklar Arası Süre

Grup	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Hasta Atak Arası Süre (Gün)	14	15,00	30,00	22,00	4,42

Ataklar arası süre minimum 15 gün, maksimum 30 gün olup ataklar arası süreortalama $22,00 \pm 4,42$ gün olarak bulunmuştur.

Tablo 4.15. Prednizolona Yanıt

Prednizolon	n	% (Yüzde)
Hasta Var	14	100,0

Hasta bireylerde atak esnasında prednizolona yanıt %100 idi.

Tablo 4.16. Hastaların Laboratuvar Bulguları

	n	Ortalama	Ortanca	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	p
CRP (0-8 mg/L) Kontrol	14	4,12	3,76	2,07	1,31	8,00	0,001*
Hasta	14	62,97	65,00	32,59	20,00	135,00	
ESR (mm/sa) Kontrol	14	6,42	6,50	1,78	3,00	9,00	0,001*
Hasta	14	33,85	29,00	13,59	20,00	56,00	
WBC* (uL) Kontrol	14	7382,85	7385,00	1389,47	5670,00	9430,00	0,001*
Hasta	14	16400,00	15915,00	2911,01	12350,00	24590,00	
ANC** (uL) Kontrol	14	3198,57	2820,00	1150,06	1730,00	6180,00	0,001*
Hasta	14	10847,14	10690,00	3701,23	3920,00	20150,00	
Nötrofil Yüzdesi (%) Kontrol	14	42,92	43,50	10,34	25,00	66,00	0,001*
Hasta	14	65,00	66,50	14,20	30,00	82,00	

WBC*: Beyaz küre sayısı **(ANC): mutlak nötrofil sayısı

Hasta grubunda atak esnasında bakılan CRP düzeyi minimum 20,00 mg/L maksimum 135,00 mg/L ortancası 65 mg/L olup CRP düzeyi ortalaması $62,97 \pm 32,59$ mg/L bulunmuştur (Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda CRP nin referans değerleri 0-8 mg/L dir) . Kontrol grubunda CRP düzeyi minimum 1,31 mg/L maksimum 8,00 mg/L ortancası 3,76 mg/L olup CRP düzeyi ortalaması $4,12 \pm 2,07$ mg/L olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki CRP düzeyleri yönünden farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$).

Hasta grubunda atak esnasında bakılan ESR minimum 20,00 mm/sa maksimum 56,00 mm/sa ortancası 29 mm/sa olup ortalama ESR $33,85 \pm 13,59$ mm/sa bulunmuştur. Kontrol grubunda ESR minimum 3,00 mm/sa maksimum 9,00 mm/sa ortancası 6,50 mm/sa olup, ortalama ESR $6,42 \pm 1,78$ mm/sa olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında ESR yönünden farklılık önemli bulunmuştur

Hasta grubunda atak esnasında bakılan WBC sayısı minimum 12.350,00 uL maksimum 24.590,00 uL ortancası 15.915,00 uL olup ortalama WBC sayısı $16.400,00 \pm 2.911,01$ uL olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda WBC sayısı minimum 5.670,00 uL maksimum 9.430,00 uL ortancası 7.385,00 uL olup ortalama WBC sayısı $7382,85 \pm 1389,47$ uL olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında WBC sayısı yönünden farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$).

Hasta grubunda atak esnasında bakılan ANC sayısı minimum 3.920,00 uL maksimum 20.150,00 uL ortancası 10.690,00 uL olup ortalama ANC sayısı $10.847,14 \pm 3.701,23$ uL olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ANC sayısı minimum 1.730,00 uL maksimum 6.180,00 uL ortancası 2.820,00 uL olup, ortalama ANC sayısı $3.198,57 \pm 1.150,06$ uL olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında ANC sayısı yönünden farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$).

Hasta grubunda nötrofil yüzdesi minimum % 30,00 maksimum % 82,00 ortancası % 66,50 olup nötrofil yüzdesi ortalama % $65,00 \pm 14,20$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda nötrofil yüzdesi minimum %25,00 maksimum %66,00 ortancası % 43,50 olup nötrofil yüzdesi ortalama % $42,92 \pm 10,34$ olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında nötrofil yüzdesi yönünden farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 4.17. Kolşisin Kullanımı

Kolşisin Kullanımı	n	% (Yüzde)
Hasta	Yok	9
	Var	5
Toplam	14	100,0

Profilaktik kolşisin kullanımı 5 hastada vardı. Bu oran %35,7 idi.

Tablo 4.18. Kolşisin Kullanımı Cinsiyet Karşılaştırması

Kolşisin Kullanımı	Yok	Sayı	Cinsiyet		
			Erkek	Kız	Toplam
Kolşisin Kullanımı	Yok	Sayı	8	1	9
		% (Yüzde)	88,9%	11,1%	100,0%
Kolşisin Kullanımı	Var	Sayı	0	5	5
		% (Yüzde)	0,0%	100,0%	100,0%
Toplam		Sayı	8	6	14
		% (Yüzde)	57,1%	42,9%	100,0%
P=0,003		p<0,05 önemli			

Çalışmaya alınan kız cinsiyetine sahip birey sayısı 6 idi. Kolşisin kullanan bireylerin tamamı kızdı.1 kız çocuğu kolşisin kullanmıyordu. Cinsiyete göre profilaktik kolşisin kullanımı yönünden bireyler karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.19. Kolşisin Kullananlarda Aftöz Stomatit

			Aftöz Stomatit		
			Yok	Var	Toplam
Kolşisin Kullanımı	Yok	Sayı	6	3	9
		% (Yüzde)	66,7%	33,3%	100,0%
	Var	Sayı	3	2	5
		% (Yüzde)	60,0%	40,0%	100,0%
Toplam	Sayı		9	5	14
	% (Yüzde)		64,3%	35,7%	100,0%
P=0,622		p>0,05 önemsiz			

Kolşisin kullanan hastaların 2 tanesinde (%40) aftöz stomatit mevcuttu, 3 hastada (%60) ise aftöz stomatit yoktu. Kolşisin kullanmayanların 3 tanesinde (%33,9) aftöz stomatit varken, 6 tanesinde (%66,7) aftöz stomatit yoktu. Aftöz stomatit varlığına göre kolşisin kullanımını yönünden bireyler karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 4.20. Kolşisin Kullananlarda Farenjit

			Farenjit		
			Yok	Var	Toplam
Kolşisin Kullanımı	Yok	Sayı	2	7	9
		%(Yüzde)	22,2%	77,8%	100,0%
	Var	Sayı	1	4	5
		%(Yüzde)	20,0%	80,0%	100,0%
Toplam	Sayı		3	11	14
	% (Yüzde)		21,4%	78,6%	100,0%
P=0,725		p>0,05 önemsiz			

Kolşisin kullananların 4 ünde (%80) farenjit mevcutken 1 tanesinde (%20) farenjit yoktu. Kullanmayan hastaların ise 7 sinde (%77,8) farenjit mevcutken 2 sinde (%22,2) farenjit yoktu. Farenjit semptomunun varlığına göre kolşisin kullanımını yönünden bireyler karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 4.21. Kolşisin Kullanolarda Servikal Lenfadenit

			Servikal Lenfadenit		
			Yok	Var	Toplam
Kolşisin Kullanımı	Yok	Sayı	3	6	9
		% (Yüzde)	33,3%	66,7%	100,0%
	Var	Sayı	2	3	5
		% (Yüzde)	40,0%	60,0%	100,0%
Toplam	Sayı	5	9	14	
	% (Yüzde)	35,7%	64,3%	100,0%	

P=0,622

p>0,05 önemsiz

Kolşisin kullananların 3 ünde (%60) servikal lenfadenit mevcutken 2 sinde (%40) servikal lenfadenit mevcut değildi. Kolşisin kullanmayanların ise 6 sında (%66.7) servikal lenfadenit mevcut iken 3 ünde (% 33,3) servikal lenfadenit mevcut değildi. Servikal lenfadenit varlığına göre kolşisin kullanımı yönünden bireyler karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05).

Tablo 4.22. Kolşisin Kullananlarda Ailede PFAPA Öyküsü

			Ailede PFAPA		
			Yok	Var	Toplam
Kolşisin Kullanımı	Yok	Sayı	2	7	9
		% (Yüzde)	22,2%	77,8%	100,0%
	Var	Sayı	0	5	5
		%(Yüzde)	0,0%	100,0%	100,0%
Toplam	Sayı	2	12	14	
	%(Yüzde)	14,3%	85,7%	100,0%	

P=0,505

p>0,05 önemsiz

Kolşisin kullananların tamamında ailede PFAPA öyküsü mevcuttu. Kolşisin kullanmayanların ise 7 sinde (%77,8) ailede PFAPA öyküsü mevcutken 2 sinde (%22,2) ailede PFAPA öyküsü yoktu. Ailede PFAPA öyküsüne göre kolşisin kullanımı yönünden bireyler karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05).

Tablo 4.23. Kolşisin Kullananlarda Ailede FMF Öyküsü

			Ailede FMF		
			Yok	Var	Toplam
Kolşisin Kullanımı	Yok	Sayı	7	2	9
		%(Yüzde)	77,8%	22,2%	100,0%
	Var	Sayı	3	2	5
		%(Yüzde)	60,0%	40,0%	100,0%
Toplam	Sayı		10	4	14
	%(Yüzde)		71,4%	28,6%	100,0%
P=0,580			p>0,05 önemsiz		

Kolşisin kullananların 2 sinde (%40) ailede FMF öyküsü mevcutken 3 ünde (%60) ailede FMF öyküsü yoktu. Kolşisin kullanmayanların 2 sinde (22,8) ailede FMF öyküsü mevcutken 7 sinde (%77.8) ailede FMF öyküsü yoktu. Ailede FMF öyküsü varlığına göre kolşisin kullanımı yönünden bireyler karşılaştırıldığından farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05).

Tablo 4. 24. Kolşisin Kullananlarda MEFV Mutasyonu

			MEFV Mutasyon			Toplam
			Yok	Var	Bakılmamış	
Kolşisin Kullanımı	Yok	Sayı	4	3	2	9
		%(Yüzde)	44,4%	33,3%	22,2%	100,0%
	Var	Sayı	3	2	0	5
		%(Yüzde)	60,0%	40,0%	0,0%	100,0%
Toplam	Sayı		7	5	2	14
	%(Yüzde)		50,0%	35,7%	14,3%	100,0%
X ² =1,30			p=0,520			p>0,05 önemsiz

Kolşisin kullananların 2 sinde (%40) MEFVgen heterozigot mutasyonu mevcutken 3 tanesinde (%60) yoktu. Kolşisin kullanmayanların ise 3 tanesinde (%33,3) MEFV genheterozigot mutasyonu mevcutken 4 tanesinde (%44,4) yoktu. MEFVgen mutasyonu varlığına göre kolşisin kullanımı yönünden bireyler karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05).

Tablo 4. 25. Kolşisin Kullananlarda Yaş Özellikleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Tanı yaşı (ay)	5	18,00	36,00	27,0000	7,74597
Yaş (ay)	5	27,00	54,00	41,0000	10,07472

Kolşisin kullanan bireylerin yaşları minimum 27 ay maksimum 54 ay olup ortalama yaşları $41,00 \pm 10,07$ ay olarak bulunmuştur. Kolşisin kullananların ilk tanı konulduğundaki yaşları ise minimum 18 ay maksimum 36 ay olup tanı yaşı ortalama $27,00 \pm 7,74$ ay idi.

Tablo 4. 26. Kolşisin Kullananlarda Tanı Yaşı

		Kolşisin Kullanımı	n	Ortalama yaş (ay)	Standart Sapma	Sonuç
Hasta Tanı Yaşı	Kolşisin Kullanmayan		9	41,55	11,57	t=2,49 p=0,028
	Kolşisin Kullanan		5	27,00	7,74	

p=0,028 p<0,05 önemli

Kolşisin kullanımına göre tanı yaşları incelendiğinde farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Kolşisin kullanan bireyler daha erken tanı almıştır.

Tablo 4. 27. Kolşisin Kullananlar ile kullanmayanların Yaş Özellikleri

		Kolşisin Kullanımı	n	Ortalama	Standart Sapma	Sonuç
Hasta Yaş	Kolşisin Kullanmayan		9	63,88	17,93	t=2,60 p=0,023
	Kolşisin Kullanan		5	41,00	10,07	

p=0,023p<0,05 önemli

Kolşisin kullanımı açısından hasta yaşları karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Kolşisin kullanan hastaların yaşları daha küçüktür.

Tablo 4. 28. Kolşisin Kullanımı Öncesi Atak Süresi ile Ataklar Arası Süre Özellikleri

		n	Ortalama	Standart		Sonuç
Kolşisin Kullanımı				Sapma		
Atak süresi (Gün)	Kolşisin Kullanmayan	9	3,00	0,50	t=0,74	
	Kolşisin Kullanan	5	2,80	0,44	p=0,471	
Atak Arası Süre (Gün)	Kolşisin Kullanmayan	9	22,66	3,64	t=0,74	
	Kolşisin Kullanan	5	20,80	5,84	p=0,471	

Kolşisin kullananlarda ataklar arası süre kolşisin kullanımı öncesi ortalama $20,80 \pm 5,84$ gün iken kolşisin kullanmayanlarda ortalama $22,66 \pm 3,64$ gündü. Atak süresi kolşisin kullananlarda ortalama $2,80 \pm 0,44$ gün iken kolşisin kullanmayanlarda ortalama $3,00 \pm 0,50$ gündü.

Tablo 4.29. Kolşisin Kullanımı Sonrası Ataklar Arası Süre Karşılaştırması

		n	Ortalama	Standart Sapma	Sonuç
Kolşisin Kullanımı					
Hasta Kolşisin Kullanım Sonrası Ataklar Arası Süre	Kolşisin Kullanmayan	9	22,66	3,64	t=4,47
	Kolşisin Kullanan	5	53,60	15,22	p=0,001

P=0,001 p<0,05 önemli

Kolşisin kullanımı sonrasında ataklar arası sürenin ortalama $53,60 \pm 15,22$ gün olarak değiştiği dolayısı ile ataklar arası sürenin uzadığı görülmüştür. Kolşisin kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar ataklar arası süre açısından karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Ataklar arası süre uzamıştır.

Tablo 4.30. Toplam Hasta Grubundaki MEFV Gen Mutasyonu

	n	% (Yüzde)
MEFV Gen Mutasyonu Varlığı		
Yok	7	50,0
Var	5	35,7
Bakılmamış	2	14,3
Toplam	14	100,0

Hastaların 12 tanesinde MEFV gen mutasyonu bakılmış olup 2 tanesinde ise gen mutasyonu bakılmamıştır. MEFV gen mutasyonu analizi yönünden değerlendirildiğinde 7 hastada (%50) mutasyon saptanmadı. 5 hastada (%35.7) ise mutasyon saptandı.

Tablo 4. 31. MEFV Gen Mutasyonu Bakılan Hastalar

MEFV Gen Mutasyonu Bakılan Hastalar	Sayı	%(Yüzde)
Mutasyon Yok	7	58,34
Mutasyon Var	5	41,66
Toplam	12	100,0

MEFV gen mutasyonu bakılan 12 hasta dikkate alındığında ise mutasyon tespit edilen hasta oranı % 41. 66 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.32. MEFV Gen Mutasyonu Tespit Edilen 5 Hastanın Dağılımı

Hasta	MEFV Gen Mutasyonu		Klinik Bulgular						
			Ateş	Aftöz Stomatit	Farenjit	Servikal Adenit	Karın ağrısı	Artrit	Erizipel benzeri eritem
1.Hasta	M694V	V726A	+	-	+	+	-	-	-
2.Hasta	E148Q		+	-	+	+	-	-	-
3.Hasta	E148Q		+	-	+	+	-	-	-
4.Hasta		R202Q	+	-	-	+	-	-	-
5.Hasta	M694V		+	-	+	-	-	-	-

Tablo 4.33. MEFV Gen Mutasyonu Tespit Edilen 5 Hastanın Yüzde Dağılımı

MEFV Gen Mutasyonu	M694V Heterozigot	E148Q Heterozigot	R202Q Heterozigot	V726A Heterozigot
Sayı	2*	2	1	1*
Yüzde	%40	%40	%20	%20

*Bir birey M694V+V726A Heterozigot mutasyonlarını birlikte taşımaktaydı.

Hastalarımızdan iki birey (%40) M694V heterozigot mutasyonu, iki birey (%40) E148Q heterozigot mutasyonu, bir birey R202Q heterozigot mutasyonu taşımaktaydı. Bir birey (%20) ise M694V ve V726A heterozigot mutasyonunu birlikte taşımaktaydı. Bu birey her ne kadar M694V ve V726A heterozigot mutasyonunu birlikte taşısa da yukarıdaki tabloda da görüldüğü gibi FMF semptomlarına sahip olmaması, ateş ataklarının düzenli olması ve bu ateş ataklarına farenjit ve servikal lenfadenit eşlik etmesi nedeni ile FMF hastası olarak kabul edilmedi.

Tablo 4.34. MEFV Gen Mutasyonlu Hastalardaki Cinsiyet

MEFV Gen Mutasyonu	Kız	Erkek	Toplam
Sayı	2	3	5
% Yüzde	%40	%60	%100

MEFV gen mutasyonu saptanan hastaların 3 tanesi (60) erkek, 2 tanesi (%40) kız idi.

Tablo 4.35. MEFV Gen Mutasyonlu Hastalardaki Aftöz Stomatit

Aftöz stomatit		Sayı	%(Yüzde)
	Yok	4	80,0
	Var	1	20,0
	Toplam	5	100,0

MEFVgen analizi pozitif olanların 1 tanesinde (%20) aftöz stomatit mevcuttu.

Tablo 4.36. MEFV Gen Mutasyonlu Hastalardaki Farenjit

Farenjit		Sayı	%(Yüzde)
Var	Yok	1	20,0
	Var	4	80,0
	Toplam	5	100,0

MEFV gen analizi pozitif olan hastaların 4 tanesinde (%80) farenjit vardı.

Tablo 4.37. MEFV Gen Mutasyonlu Hastalardaki Servikal Adenit

Servikal Adenit		Sayı	%(Yüzde)
Var	Yok	1	20,0
	Var	4	80,0
	Toplam	5	100,0

MEFVgen analizi pozitif olan hastaların 4 tanesinde (%80) servikal adenit vardı.

Tablo 4.38. NLRP 3 Gen Mutasyonu

NLRP3 Gen Mutasyonu	n	%(Yüzde)
Hasta Yok	14	100,0
Kontrol Yok	14	100,0

NLRP 3 gen mutasyonu hastaların hiçbirinde tespit edilmedi.

5.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 (5). Daha sonra bu tablo 1989 yılında PFAPAsendromu olarak adlandırıldı (5).

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 (41).

Çocukluk döneminde en sık görülen periyodik ateş sendromları FMF, PFAPA ve siklik nütropenidir (4). PFAPA Sendromu erkeklerde daha sık görüldüğü bilinmektedir (4,5,143). Çalışmamızda hasta grubundaki bireylerin 6 sı (%42,9) kız, 8 i (%57.1) erkekti.

Vakaların çoğu beş yaşın altındadır (3,4,41). Erişkin yaşta PFAPA olgusu nadir olarak karşımıza çıkmaktadır. Erişkin bir hastada ilk PFAPA olgusu 2006 yılında Cavuoto ve Bonagura tarafından tanımlanmıştır (144). Padeh ve arkadaşları ise 2008 yılında yaş aralığı 8-37 yıl arasında değişen 15 geç başlangıçlı PFAPA olgusu rapor etmişlerdir (87). Feder ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hastaların % 80' inin 5 yaşından önce tanı aldığını ve ilk atak görülme yaşının 33 ay olduğunu bildirmişlerdir (35). Literatürde başka bir çalışmada ise Gattorno ve arkadaşları atakların ortalama başlangıç yaşını 22 ay olarak bildirmişlerdir (68). Bizim çalışmamızda ise hasta grubundaki bireylerin ilk tanı aldıkları yaşları minimum 18 ay, maksimum 62 ay olup ilk tanı konuldukları yaş ortalama $36,35 \pm 12,38$ ay olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen 14 hastanın 13 tanesine (%92,86) 5 yaşından önce PFAPA tanısı konulmuştur, 1 tanesine (%7,14) ise 5 yaşından sonra (5 yaş+2 aylık iken) tanı konulmuştur. Ayrıca hasta grubundaki bireylerin yaşları ortalama $55,71 \pm 18,93$ ay olarak bulundu.

PFAPA'lı çocukların büyüme ve gelişmeleri normaldir (7,8). Bu hastalar yaşları ile uyumlu normal büyüme ve gelişme eğrilerine sahiptirler (62-63). Bizim çalışmamızdaki bireylerin tamamının boy ve kiloları normal persantilde idi. Kilo

SDS ortancası hasta grubunda 0,11 (-0,87-1,47) iken, boy SDS ortancası hasta grubunda 1,20 (-1,34-3,12) idi.

Hastalığın oluşum mekanizmasında sitokin regülasyonunun bozukluklarından şüphelenilmektedir. Gerçek bir otozomal ya da resesif genetik geçiş olup olmadığı bilinmemektedir (13). Ancak hastaların aile öyküsünün pozitif olması genetik bir temelin olabileceğini düşündürmektedir (14-19). Bizim çalışmamızda ailesinde PFAPA öyküsü bulunan hasta sayısı 12 (% 85,7) idi. Ailede tonsillektomi öyküsü olan hasta bireylerin sayısı 5 (%35,7) iken; ailede FMF öyküsü olan hasta bireylerin sayısı 4 (% 28,6) idi.

Gerçek bir otozomal ya da resesif genetik geçiş olup olmadığı bilinmemektedir (13). Bu konuda en çok üzerinde durulan genler MEFV, NLRP3 genleridir (20). Salehzadeh ve arkadaşları İran’ da 21 Azeri hastayla yapmış oldukları çalışmada PFAPA tanılı 8 hastada MEFV geninde heterozigot mutasyon saptamışlar ve bu 8 hastanın 4 ‘ünde M694V mutasyonu bulmuşlardır (145). Dagan ve arkadaşları 57 PFAPA tanılı hastada yaptıkları bir çalışmada 15 hastada (%27) MEFV geninde heterozigot mutasyonu olduğunu saptamışlardır (21). Kubota ve arkadaşları 9 PFAPA tanılı hastada yaptıkları bir çalışmada hastaların 4 tanesinde MEFV geninde mutasyon saptamışlardır (111). Kolly ve arkadaşları 57 PFAPA tanılı hastanın 4 tanesinde MEFV geninde mutasyon saptamışlardır (108). Perko ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 62 PFAPA tanılı hastanın %8 inde MEFV geninde mutasyon saptamışlardır (19). Çeliksoy ve arkadaşları Türkiye’de yaptıkları bir çalışmada PFAPA tanılı hastaların %66 sında MEFV geninde mutasyon saptamışlardır. Batu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 56PFAPA tanılı hastanın 21 inde (%37,5) MEFV geninde mutasyon saptamışlardır (147). Tanuichi ve arkadaşları ise 2013 yılında Japonya’ da yapmış oldukları çalışmada 21 PFAPA hastasının 13’ ünde (%61,9) MEFV gen mutasyonunu pozitif bulmuşlardır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PFAPA tanılı hastalarda MEFV geninde mutasyon sıklığında artış olduğu belirtilmektedir (40,147). Literatürde Türk toplumunda FMF taşıyıcılığı sıklığı %20 olarak belirtilmiştir (118-121). Özdemir ve arkadaşları Sivas popülasyonunda 3340 hastada yaptıkları bir çalışmada M694V sıklığını %43,12, E148Q sıklığını %20,18, M680(G/C) sıklığını %15 ve V726A sıklığını %11,32 olarak bulmuşlardır (117). Bizim çalışmamızda hastalar MEFV gen mutasyonu

analizi yönünden değerlendirildiğinde 7 hastada (%50) mutasyon saptanmadı. 5 hastada (%35.7) ise mutasyon saptandı. Hastalarımızdan iki birey (%40) M694V heterozigot mutasyonu, iki birey (%40) E148Q heterozigot mutasyonu, bir birey R202Q heterozigot mutasyonu taşımaktaydı. Bir birey (%20) ise M694V ve V726A heterozigot mutasyonunu birlikte taşımaktaydı. Ancak bu birey her ne kadar bu iki heterozigot mutasyonu birlikte taşısa da FMF semptomlarına sahip olmaması, ateş ataklarının düzenli olması ve bu ataklara farenjit ve servikal lenfadenit eşlik etmesi nedeni ile FMF hastası kabul edilmedi. FMF gen mutasyonu saptanan hastaların 3 tanesi (%60) erkek, 2 tanesi (%40) kız idi. FMF gen mutasyonu bakılan 12 hasta dikkate alındığında ise mutasyon tespit edilen hasta oranı % 41.66 olarak bulunmuştur.

Perko ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 81 PFAPA tanılı hastanın 13 ünde NLRP 3 geninde mutasyon saptanmıştır (19). Kolly ve arkadaşları PFAPA tanılı 57 hastanın 12 sinde NLRP3 geninde mutasyon olduğunu saptamışlardır (108). Kubota ve arkadaşları PFAPA tanılı 9 hastanın yalnızca 1 tanesinde NLRP3 geninde mutasyon olduğunu saptamıştır (111). Dagan ve arkadaşları 57 hastalık bir çalışma grubunda NLRP3 gen mutasyonuna rastalamamıştır (21). Silvio Alessandro Di Gioia ve arkadaşları 14 aileden alınan 68 birey üzerindeki çalışmada NLRP3 gen mutasyonunda anlamlı sonuç elde edememişlerdir (112). Bizim çalışmamızda NLRP3 gen mutasyonu tespit edilememiştir.

Hastalık çoğunlukla 5 yaş altında başlar. Sendrom bazı çocuklarda kronik olmasına rağmen genellikle 4 ile 8 yıl içinde kendiliğinden iyileşir (3). Ateş ataklarının genellikle üç-altı gün sürdüğü ve üç-sekiz haftada bir tekrarladığı bilinmektedir (7,8). Bizim çalışmamızda atak süresi minimum 2 gün maksimum 4 gün olup atak süresi ortalama $2,92 \pm 0,417$ gün olarak bulunmuştur. Ataklar arası süre ise minimum 15 gün, maksimum 30 gün olup ataklar arası süre ortalama $22,00 \pm 4,42$ gün olarak bulunmuştur.

PFAPA tanılı çocuklarda semptomlar verilen antibiyotikler ve nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlara yanıtızdır (41,76-79). Glukokortikoidler PFAPA tanılı hastaların ateş ataklarını %95 oranında geriletmektedir (8,12,16,80-83). 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 (39). Bizim çalışmamızda da prednizolana yanıt %100 olarak bulunmuştur.

PFAPA sendromunda, ateş her zaman görülmekle birlikte diğer üç bulgu olan farenjit, aftöz stomatit, servikal lenfadenopati aynı epizotta görülmeyebilir. Thomas ve arkadaşları ateş dışında en sık görülen bulgunun servikal lenfadenopati (%88) olduğunu, bunu farenjit (%72) ve aftöz stomatitin (%70) izlediğini bildirmiştir (12). Literatürde büyük bir hasta serisinde farenjit %60-90, tonsillit %40, servikal lenfadenit %53-93, aftöz stomatit %27-57 oranında izlenmiştir (12,15,16,34,35). Literatürde %30-76 oranında hastalarda karın ağrısı, mide bulantısı, ishal ve eklem ağrısı da tabloya eşlik etmektedir (16,36). Bizim çalışmamızda ise bireylerde aftöz stomatit %35,7, farenjit %78,6, servikal lenfadenit % 64.3 oranında saptanmıştır.

Atak esnasında ESR, CRP düzeyi, monosit ve nötrofil sayısının yükseldiği ancak atak sonrası dönemde normale geldiği görülmüştür (37,42-44). Bizim çalışmamızda hasta grubunda CRP düzeyi minimum 20,00 mg/L maksimum 135,00 mg/L ortancası 65 mg/L olup ortalama CRP değeri $62,97 \pm 32,59$ mg/L bulunmuştur. Hasta ESR minimum 20,00 mm/sa maksimum 56,00 mm/sa ortancası 29 mm/sa olup ortalama ESR $33,85 \pm 13,59$ mm/sa bulunmuştur. Hasta grubunda WBC sayısı minimum 12.350,00 uL maksimum 24.590,00 uL ortancası 15.915,00 olup ortalama WBC sayısı $16.400,00 \pm 2.911,01$ uL olarak bulunmuştur. Hasta grubunda ANC sayısı ise minimum 3.920,00 uL maksimum 20.150,00 uL ortancası 10.690 olup ortalama ANC sayısı $10.847,14 \pm 3.701,23$ uL olarak bulunmuştur. Hasta grubunda nötrofil yüzdesinin minimum %30,00 maksimum % 82,00 ortancası %66,50 olup ortalama nötrofil yüzdesi $65,00 \pm 14,20$ olarak bulunmuştur. CRP düzeyi, ESR, WBC sayısı, ANC sayısı ve nötrofil yüzdesi yönünden kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmuştur. Atak esnasında CRP düzeyinin, ESR, WBC sayısı, ANC sayısı ve nötrofil yüzdesinin yükseldiği görülmüştür.

Tedavide glukokortikoidler PFAPA tanılı hastaların ateş ataklarını %95 oranında geriletmektedir (8,12,16,80-83). Bazı merkezler tek doz glukokortikoide yanıtı tanı aracı olarak kullanmaktadır. Ancak glukokortikoidler bir sonraki atağı engellememekte ve bazen ataklar arası süreyi kısaltmaktadır (12,35). 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 (39). Bizim çalışmamızda da prednizolana yanıt %100 olarak bulunmuştur.

Küçük bir vaka serisinde, 14 günde bir ya da daha kısa süreli PFAPA atakları geçiren 9 hastaya kolşisin profilaksisi (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) (8,52). Bizim çalışmamızda profilaktik kolşisin kullanımı 5 hastada vardı. Bu oran %35,7 idi. Kolşisin kullananlarda ataklar arası süre kolşisin kullanımı öncesi ortalama $20,80 \pm 5,84$ gün iken, kolşisin kullanımı sonrasında ataklar arası sürenin ortalama $53,60 \pm 15,22$ gün olarak değiştiği ataklar arası sürenin uzadığı görülmüştür. Kolşisin kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar ataklar arası süre açısından karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmuştur. Ataklar arası sürenin uzadığı görülmüştür.

Çalışmamızda kolşisin kullananların tanı yaşları minimum 18 ay maksimum 36 ay olup tanı yaşı ortalama $27,00 \pm 7,74$ ay olarak bulunmuştur. Kolşisin kullanımına göre tanı yaşları incelendiğinde farklılık önemli bulunmuştur. Kolşisin kullanan bireyler daha erken tanı aldığı görülmüştür. Kolşisin kullanımı açısından hasta yaşları karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmuştur. Kolşisin kullanan hastaların yaşları daha küçük olarak bulunmuştur.

SONUÇLAR

- 1- Çalışmamızda PFAPA'lı hastaların çoğunluğunu erkek cinsiyet oluşturmaktaydı. 14 vakanın 6 sı (%42,9) kız, 8 i (%57.1) erkekti.
- 2- PFAPA Sendromlu hastalarımızabir hasta hariç 5 yaşın altında tanı konulmuştur. Hastalarımızda ilk PFAPA tanısı konulduğu yaşları, ortalama $36,35 \pm 12,38$ ay olarak bulunmuştur. Hasta bireylerin yaşları ortalama $55,71 \pm 18,93$ ay olarak bulundu.
- 3- Çalışmamızdaki bireylerin tamamının boy ve kiloları normal persantilde idi.
- 4- Ailesinde PFAPA öyküsü bulunan hasta sayısı 12(% 85,7) idi. Ailede tonsillektomi öyküsü olan hasta bireylerin sayısı 5 (% 35.7) idi. Hastaların ailesinde PFAPA'lı birey öyküsünün %85.7 gibi yüksek bir oranda pozitif olması genetik bir temel olabileceğini düşündürdü.
- 5- Ailede FMF öyküsü hasta bireylerin % 28,6'sında mevcuttu.
- 6- MEFV geni mutasyonu bakılan ve mutasyon tespit edilen hastalarımızın % 41,66'sında heterozigot MEFV gen mutasyonu izlendi. Hiçbir hastada homozigot gen mutasyonu tespit edilmedi. Hastalarımızdan iki birey (%40) M694V heterozigot mutasyonu, iki birey (%40) E148Q heterozigot mutasyonu, bir birey R202Q heterozigot mutasyonu taşımaktaydı. Bir birey (%20) ise M694V ve V726A heterozigot mutasyonunu birlikte taşımaktaydı.
- 7- En sık bulgu ateş yüksekliği (%100) idi. Diğer bulgular sırasıyla,farenjit %78,6, servikal lenfadenit % 64.3, aftöz stomatit %35,7 oranında saptanmıştır.
- 8- WBC sayısı, ANC sayısı, nötrofil yüzdesi, CRP düzeyi, ESR yönünden kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmuştur. Atak esnasında CRP düzeyinin, ESR, WBC sayısı, ANC sayısı ve nötrofil yüzdesinin yükseldiği görülmüştür.
- 9- Hastalarımızda atak anında prednizolana yanıt %100 olarak bulunmuştur.
- 10- Çalışmamızda atak süresi minimum 2 gün maksimum 4 gün olup atak süresi ortalama $2,92 \pm 0,417$ gün olarak bulunmuştur.
- 11- Ataklar arası süre minimum 15 gün, maksimum 30 gün olup ataklar arası süre ortalama $22,00 \pm 4,42$ gün olarak bulunmuştur.

- 12- Çalışmamızda profilaktik kolşisin kullanımı 5 hastada vardı. Bu oran %35,7 idi. Kolşisin kullananlarda ataklar arası süre kolşisin kullanımı öncesi ortalama $20,80 \pm 5,84$ gün iken, kolşisin kullanımı sonrasında ataklar arası sürenin ortalama $53,60 \pm 15,22$ gün olarak değiştiği ataklar arası sürenin uzadığı görülmüştür. Kolşisin kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar ataklar arası süre açısından karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmuştur.
- 13- Kolşisin kullanan bireylerin tamamı kız idi. 1 kız çocuğu kolşisin kullanmıyordu. Cinsiyete göre profilaktik kolşisin kullanımı yönünden bireyler karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulundu. Bu farklılık, rastlantısal bir bulgu olarak düşünüldü.
- 14- Kolşisin kullanımına göre tanı yaşları incelendiğinde fark anlamlı bulundu. Kolşisin kullanan bireylerin daha erken tanı aldığı görüldü.
- 15- Kolşisin kullanımı açısından hasta yaşları karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulundu. Kolşisin kullanan hastaların yaşlarının daha küçük olduğu görüldü.
- 16- Kolşisin kullanan bireyler aftöz stomatit, farenjit, servikal lenfadenit sapmtomları yönünden kolşisin kullanmayan bireylerle karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmamıştır.
- 17- Kolşisin kullanan bireyler ailede PFAPA'lı birey varlığı, ailede FMF'li birey varlığı ve MEFV geni mutasyonu açısından kolşisin kullanmayan bireylerle karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmamıştır.
- 18- NLRP 3 gen mutasyonu hastaların hiçbirinde tespit edilmedi.

KAYNAKLAR

1. Feder HM Jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12(3): 253-6
2. Taştan Y. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Ateşli Hastaya Yaklaşım Sempozyum Dizisi, 14-15 Haziran 2001, İstanbul, s. 57-68
3. Long SS. Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. *Pediatr Clin North Am.* 2005 Jun;52(3):811-35.
4. Vehapoglu Turkmen A, Uzuner S, Taşkın N. PFAPA sendromu ve herediter periyodik ateş sendromları. *J Pediatr Inf* 2012; 6: 24-9.
5. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110: 43- 6
6. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8(9):658-9
7. Zengin A, Kılıç S, Periodic Fever Accompanied by Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis Syndrome (PFAPA Syndrome). *Güncel Pediatri* 2009; 7: 147-50
8. 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.
9. 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.
10. Kimberly D, Mary G. Periodic fever and pharyngitis in young children: a new disease for the otolaryngologist. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1146- 9.
11. Lee WI, Yang MH, Chen LC, et al. PFAPA syndrome (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis). *Clin Rheumatol* 1999; 18: 207- 13.
12. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135:15-21
13. Scholl PR. Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2000;563566.
14. Cochard M, Clet J, Le L, et al. PFAPA syndrome is not a sporadic disease. *Rheumatology* 2010;59:1984

15. Forsvoll J, Kristoffersen EK, Oymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr.* 2013 Feb;102(2):187-92
16. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone Paut I, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2014 ;53:1125-9.
17. Akelma AZ, Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Mete E, Bozkaya D, Tufan N, Catal F, Is PFAPA syndrome really a sporadic disorder or is it genetic? *Med Hypotheses.* 2013 ;81:279-81.
18. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM, Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Pediatrics.* 2016 ;138
19. Perko D, Debeljak M, Toplak N, Avcin T. Clinical features and genetic background of the periodic Fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:29341
20. Theodoropoulou K, Vanoni F, Hofer M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome: a Review of the Pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep.* 2016 ;18:18
21. Dagan E, Gershoni-Baruch R, Khatib I, Mori A, Brik R. MEFV, TNF1rA, CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol Int.* 2010 Mar;30:633-6
22. Kraszewska-Głomba B, Matkowska-Kocjan A, Szenborn L. The Pathogenesis of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome: Review of Current Research. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:563876
23. Biddle C. The neurobiology of the human febrile response. *AANA J.* 2006 Apr;74(2):14550.

24. Kara B. Çocuklukta ateşle ilgili bilgilerin gözden geçirilmesi [Treating childhood fire related information review]. Sürekli Tıp Eğitim Dergisi [Journal of Continuing Medical Education] 2003;12(1):10-14.
25. Osborn, Dewitt, First, Zenel. *Pediatric*, 2007, Cilt 1:297-302
26. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (2002): Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi-yenen Ş.O. Ateş ve nedeni bilinmeyen ateş: Nobel Tıp Kitapevleri. 503-528.
27. Rowsey, Pamela J (2008). Understanding the pathophysiology of fever, learn about the clues that can help you identify a fevers cause. *Critical Care Nursing*. 38(8); 56cc1-56cc2
28. Ceyhan M. Ateş patogenezi. *Katkı Pediatric Dergisi*. 2007; 29(4): 351-359
29. Kastner DL, Aksentjevich I. Intermittent and periodic arthritis syndromes. In: Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and Allied Conditions* (15th ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005; 1411-61
30. Kastner DL, Janka G. Hereditary Periodic Fever Syndromes: Childhood and Adolescent Hematology 2005; 45: 74-81.
31. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 586-99.
32. Bodar EJ, Drenth JP, van der Meer JW et al. Dysregulation of innate immunity: hereditary periodic fever syndromes, *Br J Haematol* 2009; 144: 279-302.
33. Hoffman HM, Simon A. Recurrent febrile syndromes: what a rheumatologist needs to know. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 May;5(5):249-56.
34. Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, Renko M. Long-term outcome of classic and incomplete PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome after tonsillectomy. *The Journal of Pediatrics* 2016; 179: 177e1.
35. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr* 2010; 99:178-84
36. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28: 263-76

37. J.A. Førsvoll, K. Oymar C-reactive protein in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome *Acta Paediatr*, 96 (11) (2007), pp. 1670-1673
38. John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Nov;21(11):1071-7.
39. Scholl PR. Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr*. 2000 Dec;12(6):563-6.
40. Butbul Aviel Y, Tatour S, Gershoni Baruch R, Brik R Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4):471-4.
41. Kasapçopur Ö, Arısoy N. PFAPA Sendromu. *Turk Arch Ped* 2009; 44: 80-3
42. Aeschlimann FA, Laxer RM. Haploinsufficiency of A20 and other paediatric inflammatory disorders with mucosal involvement. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30: 506–13
43. Sundqvist M, Wekell P, Osla V, Bylund J, Christenson K, Savman K, et al. Increased intracellular oxygen radical production in neutrophils during febrile episodes of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2971–83
44. Valenzuela PM, Araya A, Perez CI, Maul X, Serrano C, Beltran C, 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.
45. Brown KL, Wekell P, Osla V, Sundqvist M, Savman K, Fasth A, et al. Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *BMC Pediatr* 2010; 10: 65.
46. Yazgan H, Keles E, Yazgan Z, Gebesce A, Demirdoven M. C-reactive protein and procalcitonin during febrile attacks in PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76: 1145–7
47. Yoshihara T, Imamura T, Yokoi K, Shibata M, Kano G, Osone S, et al. Potential use of procalcitonin concentrations as a diagnostic marker of the PFAPA syndrome. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 621–2

48. Stojanov S, Hoffmann F, Kéry A, Renner ED, Hartl D, et al. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Netw.* 2006 Jun;17(2):90-7.
49. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome *The Journal of Pediatrics.*1999 Jul;135(1):98-101.
50. Aridogan BC, Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Baz K, Kaya S. Serum Levels of IL-4, IL10, IL-12, IL-13 and IFN-gamma in Behçet's disease. *J Dermatol.* 2003 Aug;30(8):602-7.
51. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, 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.
52. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr.* 2008 Aug;97(8):1090-2
53. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr* 2009; 155: 250–3
54. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila PS, Luotonen J, et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr* 2007; 151: 289– 92.
55. Peridis S, Koudoumnakis E, Theodoridis A, Stefanaki K, Helmis G, Houlakis M. 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.
56. Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, Glumoff V, Hirvikoski P, Uhari M, et al. Microbes of the tonsils in PFAPA (periodic fever, apthous stomatitis, pharyngitis and adenitis) syndrome a possible trigger of febrile episodes. *APMIS* 2015; 123: 523–9.

57. Valenzuela PM, Araya A, Perez CI, Maul X, Serrano C, Beltran C, 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.
58. Forsvoll J, Janssen EA, Moller I, Wathne N, Skaland I, Klos J, 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.
59. Dytrych P, Krol P, Kotrova M, Kuzilkova D, Hubacek P, Krol L, et al. Polyclonal, newly derived T cells with low expression of inhibitory molecule PD-1 in tonsils define the phenotype of lymphocytes in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *Mol Immunol* 2015; 65: 139–47.
60. Taylor SL, Wesselingh S, Rogers GB. Host-microbiome interactions in acute and chronic respiratory infections. *Cell Microbiol* 2016; 18: 652–62
61. Pignataro L, Torretta S, Pietrogrande MC, Dellepiane RM, Pavesi P, Bossi A, et al. Outcome of tonsillectomy in selected patients with PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 548–53.
62. Feder HM Jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 253-256.
63. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003; 33: 200-7.
64. Ayşe Nur Topuz , Selin Kızılgök , Mahir Serbes , Nafiz Bozdemir PFAPA Syndrome (Periodic fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis) .*TJFMPC www.tjfmpe.gen.tr* 2017; 11
65. Hernandez-Bou S, Giner M; Plaza AM, Sierra JI, Martin Mateos MA, PFAPA syndrome: with regard to a case. *Allergol Immunopathol* 2003; 31: 236-9.
66. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila PS, Luotonen J, et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr* 2007; 151: 289– 92.

67. Vanoni F, Caorsi R, Aeby S, Cochard M, Antón J, Berg S, Brik R, Dolezalova P, Koné-Paut I, Neven B, Ozen S, Pillet P, Stojanov S, Wouters C, Gattorno M, Hofer M Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 Sep 21;16(1):60
68. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, Caorsi R, Brisca G, et al. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. *J Clin Immunol*. 2008 May;28 Suppl 1:S73-83.
69. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Federici S, Zulian F, et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):e721-8.
70. Gattorno M, Sormani MP, D'Ossualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;58(6):1823-32
71. Padeh S, Stiehm ER, Sundel R, Kaplan SL, Tepas E. Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA syndrome). (http://www.uptodate.com/contents/periodic-fever-with-aphthous-stomatitispharyngitis-and-adenitis-pfapasynndrome?source=search_result&search=pfapa&selectedTitle=1~9). Last updated: Nov 04, 2014, accessed date 14 October 2015.
72. Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Jul;16(3):443-69
73. 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 May;72(3):184-96.
74. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *The Journal of Pediatrics* 1999 Jan;134(1):53-7.
75. Powell K. Fever. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (editors). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed. WB Saunders, Philadelphia; 2007: 1084-1087.
76. Vitale A, Orlando I, Lopalco G, Emmi G, Cattalini M, Frediani B, et al. Demographic, clinical and therapeutic findings in a monocentric cohort of adult patients with suspected PFAPA syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(6 Suppl 102): 77–81

77. Colotto M, Maranghi M, Durante C, Rossetti M, Renzi A, Anatra MG. PFAPA syndrome in a young adult with a history of tonsillectomy. *Intern Med* 2011; 50: 223–5.
78. Adachi M, Watanabe A, Nishiyama A, Oyazato Y, Kamioka I, Murase M, et al. Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr* 2011; 158: 155–9.
79. Rigante D, Vitale A, Natale MF, Lopalco G, Andreozzi L, Frediani B, et al. A comprehensive comparison between pediatric and adult patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenopathy (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol* 2017; 36: 463–8
80. Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM, Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr* 2011; 159: 958–64.
81. Peridis S, Pilgrim G, Koudounakis E, Athanasopoulos I, Houlakis M, Parpounas K. PFAPA syndrome in children: a meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 1203–8.
82. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the eurofever registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 678–85.
83. Krol P, Bohm M, Sula V, Dytrych P, Katra R, Nemcova D, et al. PFAPA syndrome: clinical characteristics and treatment outcomes in a large single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 980–7.
84. Renko M, Lantto U, Tapiainen T Towards better diagnostic criteria for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome *Acta Paediatr.* 2019 Mar 22.
85. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child* 2006; 91: 981–4.
86. Yazgan H, Gultekin E, Yazicilar O, Sagun OF, Uzun L. Comparison of conventional and low dose steroid in the treatment of PFAPA syndrome: preliminary study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76: 1588–90.

87. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J.* 2008 May;10(5):358-60.
88. Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr.* 2013 Feb;102(2):187-92.
89. Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child.* 2002 Jun;86(6):434-5.
90. Garavello W, Pignataro L, Gaini L, Torretta S, Somigliana E, Gaini R. Tonsillectomy in children with periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011 Jul;159(1):138-42.
91. Licameli G, Lawton M, Kenna M, Dedeoglu F. Long-term surgical outcomes of adenotonsillectomy for PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Oct;138(10):902-6.
92. Feder HM Jr. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1992 Apr;11(4):318-21.
93. Anders HJ, Muruve DA. The inflammasomes in kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22:1007-1018.
94. De Nardo D, De Nardo CM, Latz E. New insights into mechanisms controlling the NLRP3 inflammasome and its role in lung disease. *Am J Pathol.* 2014; 184:42-54.
95. Szabo G, Csak T. Inflammasomes in liver diseases. *J Hepatol.* 2012; 57:642-654.
96. Wen H, Ting JP, O'Neill LA. A role for the NLRP3 inflammasome in metabolic diseases-did Warburg miss inflammation? *Nat Immunol.* 2012; 13:352-357.
97. Butts B, Gary RA, Dunbar SB, Butler J. The Importance of NLRP3 Inflammasome in Heart Failure. *J Card Fail.* 2015; 21:586-593.

98. de Zoete M, Palm NW, Zhu S, Flavell RA. Inflammasomes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014; 6:a016287.
99. Freeman LC, Ting JP. The pathogenic role of the inflammasome in neurodegenerative diseases. *J Neurochem*, 2016; 136:29-38.
100. Hosseini N, Cho Y, Lockey RF, Kolliputi N. The role of the NLRP3 inflammasome in pulmonary diseases. *Ther Adv Respir Dis*, 2015; 9:188-197.
101. Hutton HL, Ooi JD, Holdsworth SR, Kitching AR. The NLRP3 inflammasome in kidney disease and autoimmunity. *Nephrology*, 2016; Mar 24
102. Im H, Ammit AJ. The NLRP3 inflammasome: role in airway inflammation. *Clin Exp Allergy*, 2014; 44:160-172.
103. Jo EK, Kim JK, Shin DM, Sasakawa C. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol*, 2016; 13:148-159.
104. Ozaki E, Campbell M, Doyle SL. Targeting the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases: current perspectives. *J Inflamm Res*, 2015; 8:15-27.
105. Paramel GV, Sirsjö A, Fransen K. Role of genetic alterations in the NLRP3 and CARD8 genes in health and disease. *Mediators Inflamm*, 2015; 2015:846782.
106. Shao BZ, Xu ZQ, Han BZ, Su DF, Liu C. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Front Pharmacol*, 2015; 6:262.
107. Strowig T, Henao-Mejia E, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature* 481: 278–286.
108. Kolly L, Busso A, von Scheven-Gete N, Bagnoud I, Moix D, Holzinger, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1 β production. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013 131: 1635–1643
109. Rieber N, Gavrilov A, Hofer L, Singh A, Öz H, Endres T, et al. A functional inflammasome activation assay differentiates patients with pathogenic NLRP3 mutations and symptomatic patients with low penetrance variants. *Clin. Immunol*, 2015. 157: 56–64.
110. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer MPFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016 Jun 27;14(1):38.

111. Kubota K, Ohnishi H, Teramoto T, Kawamoto N, Kasahara K, Ohara O et al. Clinical and genetic characterization of Japanese sporadic cases of periodic Fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome from a single medical center in Japan. *J Clin Immunol*. 2014 Jul;34(5):584-93
112. Di Gioia SA, Bedoni N, von Scheven-Gête A, Vanoni F, Superti-Furga A, et al. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Sci Rep*. 2015 May 19;5:10200
113. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. The French FMF Consortium. *Nat Genet* 1997 Sep; 17(1): 25–31.
114. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium *Cell* 1997 Aug 22; 90(4): 797–807.
115. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*. 2001 Jul;9(7):473-83
116. Gedalia A. Hereditary Periodic Fever Syndromes. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (editors). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed. WB Saunders, Philadelphia; 2007: 1029-1033
117. Ozdemir O, Sezgin I, Kurtulgan HK, Candan F, Koksall B, Sumer H et al. Prevalence of known mutations in the MEFV gene in a population screening with high rate of carriers. *Mol Biol Rep*. 2011 Jun;38(5):3195-200.
118. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum* ,2009 60:1851–1861
119. Gunel-Ozcan A, Sayin DB, Misirlioğlu ED, Güliter S, Yakaryılmaz F, Ensari C, The spectrum of FMF mutations and genotypes in the referrals to molecular genetics laboratory at Kirikkale University in Turkey. *Mol Biol Rep*. 2009 36:757–760
120. Ozturk A, Elbosky E, Elsayed SM, Alhodhod M, Akar N. Mutational analysis of the MEFV gene in Egyptian patients with familial Mediterranean fever. *Turk J Med Sci* 2009 39:229–234

121. Papadopoulos VP, Giaglis S, Mitroulis I, Ritis K. The population genetics of familial Mediterranean fever: a meta-analysis study. *Ann Hum Genet* 2008 72:752–756
122. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, et al. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Jan;84(1):1-11.
123. Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. *J Rheumatol Suppl*. 1992 Oct; 35:1-9. Review.
124. Ehrenfeld EN, Eliakim M, Rachmilewitz M. Recurrent polyserositis (Familial Mediterranean fever; periodic disease). *Am J Med* 1961;31: 107–23.
125. Shapiro TR, Ehrenfeld EN. Recurrent polyserositis ('periodic disease,' 'Familial Mediterranean Fever') in children. *Pediatrics*. 1962 Sep; 30: 443–9
126. Duksal F, Alaygut D, Güven AS, Ekici M, Oflaz MB et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in children with familial Mediterranean fever: Original article *Eur J Rheumatol*. 2015 Mar;2(1):20-23.
127. Akse-Onal V, Sağ E, Ozen S, Bakkaloglu A, Cakar N, et al. Decrease in the rate of secondary amyloidosis in Turkish children with FMF: are we doing better? *Eur J Pediatr*. 2010 Aug;169(8):971-4.
128. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972 Dec 21;287(25):1302.
129. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007 Feb;119(2):e474-83.
130. Boxer LA. Neutrophil abnormalities. *Pediatr Rev*. 2003 Feb;24(2):52-62
131. Dingli D, Antal T, Traulsen A, Pacheco JM. Progenitor cell self-renewal and cyclic neutropenia. *Cell Prolif*. 2009 Jun;42(3):330-8.
132. Van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, van Nieuwkoop JA, Meyer CJ. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet*. 1984 May 19;1(8386):1087-90.

133. Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet.* 1999 Jun;22(2):175-7.
134. Frenkel J, Houten SM, Waterham HR, Wanders RJ, Rijkers GT, et al. Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinaemia D. *Rheumatology (Oxford).* 2001 May;40(5):579-84.
135. D'Osualdo A, Picco P, Caroli F, Gattorno M, Giacchino R, et al. MVK mutations and associated clinical features in Italian patients affected with autoinflammatory disorders and recurrent fever. *Eur J Hum Genet.* 2005 Mar;13(3):314-20.
136. Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V, Dean JA, Kelley RI, et al. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum.* 2003 Sep;48(9):2645-51.
137. Özgür Kasapçopur, Kenan Barut, Sezgin Şahin, Amra Adroviç, Cerrahpaşa Çocukluk Çağında Otoenflamatuvar Hastalıklar Kitabı, Şubat 2016.
138. Touitou I, Koné-Paut I. Autoinflammatory diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008 Oct;22(5):811-29.
139. Muckle TJ, Well SM. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med.* 1962 Apr;31: 235–48.
140. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007 Jun 7;356(23):2361-71.
141. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb;50(2):607-12
142. Majeed HA, Kalaawi M, Mohanty D, Teebi AS, Tunjekar MF, al-Gharbawy F, et al. Congenital dyserythropoietic anemia and chronic recurrent multifocal osteomyelitis in three related children and the association with Sweet syndrome in two siblings. *J Pediatr.* 1989 Nov;115(5 Pt 1):730-4.

143. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Cirillo N. Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review. *J Oral Pathol Med*. 2008 Jul;37(6):319-23.
144. Cavuoto, MA. Bonagura, VR. A case of adult-onset PFAPA. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006; 117(2): 212.
145. Salehzadeh, F., Vahedi, M., Hosseini-Asl, S., et al PFAPA and 12 common MEFV gene mutations our clinical experience. *Iranian Journal of Pediatrics*,2014 24(1), 64–68
146. Celiksoy MH, Ogur G, Yaman E, Abur U, Fazla S, et al. Could familial Mediterranean fever gene mutations be related to PFAPA syndrome? *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Feb;27(1):78-82
147. Batu ED, Kara Eroğlu F, Tsoukas P, Hausmann JS, Bilginer Y, Kenna MA et al. Periodic Fever, Aphthosis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome: Analysis of Patients From Two Geographic Areas. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Dec;68(12):1859-1865
148. Taniuchi, S., Nishikomori, R., Iharada, A., et al (2013). MEFV Variants in Patients with PFAPA Syndrome in Japan. *The Open Rheumatology Journal*, 7, 22–5.

EK- HASTA BİLGİ FORMU

ADI:

SOYADI:

YAŞ:

CİNSİYET:

VÜCUT AĞIRLIĞI: (.....p)

BOY : (.....p)

TANI YAŞI:

ŞİKAYETLERİ:

Ateş:	VAR (....)	YOK (...)
Aftöz Stomatit	VAR (....)	YOK (....)
Farenjit:	VAR (....)	YOK (...)
Servikal Lenfadenit	VAR (....)	YOK (....)

OTOİMMÜN HASTALIK ÖYKÜSÜ VAR MI ? : EVET (...) HAYIR (...)

AİLEDE PFAPA'LI OLAN VAR MI? EVET (...) HAYIR (...)

AİLEDE TONSİLLEKTOMİ ÖYKÜSÜ OLAN VAR MI ?EVET (...)HAYIR (...)

AİLEDE AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FMF) ÖYKÜSÜ VAR MI ?:

EVET (...) HAYIR (...)

ATAK SÜRESİ: GÜN

ATAKLAR ARASINDAKİ SÜRE:..... GÜN

ATAK ESNASINDA PREDNOLE YANIT : VAR (...) YOK (...)

PROFİLAKTİK KOLŞİSİN KULLANIMI VAR MI ? EVET (...) HAYIR(...)

KOLŞİSİN SONRASI ATAKLARI AZALDI MI?: EVET (....) HAYIR (....)

KOLŞİSİN KULLANIM SONRASI ATAKLAR ARASI SÜRE:GÜN

ATAKLAR ESNASINDA AKUT FAZ REAKTANLARI (AFR) DÜZEYİ :

CRP : (0-8) SEDİMENTASYON : WBC (BEYAZKÜRE SAYISI):

ANC (MUTLAK NÖTROPİL SAYISI): NÖTROPİL YÜZDESİ:

FMF GEN ANALİZİ:

NLRP3 GEN MUTASYONU: MUTASYON VAR (...) MUTASYON YOK (....)