

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PFAPA SENDROMU OLAN HASTALARIN KLİNİK VE  
LABORATUVARLARININ RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

**DR. ZEHRA KÜÇÜKOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2016**



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PFAPA SENDROMU OLAN HASTALARIN KLİNİK VE  
LABORATUVARLARININ RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

**DR. ZEHRA KÜÇÜKOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: YRD. DOÇ. DR. ŞÜKRÜ NAIL GÜNER**

**KONYA, 2016**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime yaptığı katkılardan dolayı ve her zaman destekçim olan, bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım hocalarım Prof. Dr. Sayın İsmail Reisli ve Yrd. Doç. Dr. Sayın Şükrü Nail Güner'e,

Yetişmemde emeği olan Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

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

Her zaman yanımda olan ve herşeyden çok sevdiğim annem Neslihan Küçüköğlü, babam Selahattin Küçüköğlü, kardeşlerim Burak ve Özlem Küçüköğlü ve sevgili nişanlım Yücel Kesti'ye teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zehra Küçüköğlü

Ocak, 2016

## ÖZET

### PFAPA SENDROMU OLAN HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVARLARININ RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

DR. ZEHRA KÜÇÜKOĞLU

UZMANLIK TEZİ, 2016

PFAPA Sendromu (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, lenfadenit) etyolojisi bilinmeyen çocukluk çağında en sık görülen otoinflamatuvar hastalıktır. Bu çalışmada PFAPA Sendromu tanısı alan hastaların atak anında ve atakları arasındaki sağlıklı dönemde klinik ve laboratuvar bulguları, aldıkları tedaviler ve tedaviye yanıtlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya, Ocak 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji polikliniğine müracaat eden, sık ateşlenme yakınması olan (anne ve/veya baba tarafından belirtilen) ve PFAPA Sendromu tanısı alan 110 hastanın retrospektif verileri alındı.

Hastalar atakları sırasında ateş yüksekliği, tonsillofarenjit, servikal lenfadenit ve aftöz stomatit klinik bulgularından tümüne sahip olmaları yönüyle 2 gruba ayrıldı. Grup I, tüm PFAPA klinik bulgularına sahip olan hastalar; Grup II, en az bir PFAPA klinik bulgusu olmayan hastalardan oluşmaktaydı. Bu gruplar atak özellikleri, laboratuvar ve klinik bulguları yönüyle karşılaştırıldı. Vakaların 36'sı (%32,7) kız, 74'ü (%67,3) erkekti. Ortalama yaş  $4,7 \pm 2,5$  olarak bulundu. Tüm hastaların ilk atak yaş ortancası 2 (1-3) yaştı. Bütün ataklar değerlendirildiğinde sıklık durumuna göre ateş yüksekliği (%100), tonsillofarenjit (%97,8), servikal lenfadenopati (%74,5) ve aftöz stomatit (%39,1) olarak belirlendi. Sağlıklı dönem ile karşılaştırıldığında atak döneminde beyaz küre sayısı, C-reaktif protein ve fibrinojen düzeyleri daha yüksek iken lenfosit sayısı, trombosit sayısı ve hemoglobin düzeyi normal düzeyde izlendi. Grup I'deki hastaların Grup II'ye göre daha sık atak geçirdiği belirlendi ( $p=0,04$ ). İlk atak yaşı, atak anındaki ateş süreleri ve ateş

yükseklikleri yönünden fark yoktu. Tedavide 0,5mg/kg/g metilprednizolon tedavisi alan hastalar ile 1 mg/kg/g alan hastaların klinik cevabı yönüyle fark izlenmedi.

Sonuç olarak PFAPA Sendromu olan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. 5 yaş üzeri çocuklarda da periyodik ateş şikayeti varlığında ayırıcı tanılar içerisinde PFAPA Sendromu düşünülmelidir. Tedavide metilprednizolon tedavisinin daha düşük dozlarda kullanılabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** PFAPA Sendromu, çocuk, ateş, aftöz stomatit, farenjit, lenfadenit.

## **ABSTRACT**

### **RETROSPEKTİVE ANALYSIS OF CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS IN PATIENTS WITH PFAPA SYNDROME**

**DR. ZEHRA KÜÇÜKOĞLU**

**DOCTORAL THESIS, 2016**

PFAPA Syndrome (periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis and lymphadenitis) is the most frequent autoinflammatory disease of unknown etiology in childhood. 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.

The study was included the data of 110 patients diagnosed with PFAPA Syndrome and patients who suffered from frequent fever (mentioned by mother or/and father), who admitted to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Pediatric Allergy-Immunology polyclinic between January 2013 and December 2014.

Patients were divided into two groups according to having all of fever, tonsillopharyngitis, cervical lymphadenitis and aphthous stomatitis clinical symptoms. 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. 36 (%32,7) cases were girl. 74 (%67,3) cases were boy. Average age was found as  $4,7 \pm 2,5$ . The median age of first attack of all patients was 2 (1-3). Considering all attacks, according to frequency status, fever identified as %100, tonsillopharyngitis identified as %97,8, cervical lymphadenopathy identified as %74,5 and aphthous stomatitis identified as %39,1. 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. It was determined that the patients in Group I

had more frequent attacks than patients in Group II ( $p=0,04$ ). There was no difference in terms of age of first attack, fever durations and fever heights in time of attack. In treatment, the difference was not observed between the patients treated with 0,5 mg/kg/g and 1 mg/kg/g methylprednisolone in terms of clinical response.

Consequently, datas of patients PFAPA syndrome was evaluated retrospectively. PFAPA Syndrome should be considered in the definitive diagnosis in the presence of periodic fever in children over 5 years of age, too. It is thought that methylprednisolone therapy may be used in lower doses in treatment.

**Key Words:** PFAPA Syndrome, child, fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, lymphadenitis.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	iii
<b>ÖZET</b> .....	iv.
<b>ABSTRACT</b> .....	vi
<b>TABLolar</b> .....	x.
<b>ŞEKİLLER</b> .....	xi
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....	xii
<b>EKLER</b> .....	xii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	2
<b>2.1. Ateş Patogenezi</b> .....	2
<b>2.2. Tekrarlayan (Periyodik) Ateş Sendromu</b> .....	3
<b>2.3. PFAPA (Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Lenfadenit)</b> .....	5
<b>2.3.1. Patofizyoloji</b> .....	5
<b>2.3.2. Klinik</b> .....	7
<b>2.3.3. Laboratuvar</b> .....	9
<b>2.3.4. Tanı</b> .....	9
<b>2.3.5. Ayırıcı Tanı</b> .....	11
<b>2.3.6. Tedavi</b> .....	13
<b>2.3.6.1. Glukokortikoidler</b> .....	14
<b>2.3.6.2. Simetidin</b> .....	14
<b>2.3.6.3. Kolşisin</b> .....	15
<b>2.3.6.4. Tonsillektomi</b> .....	15
<b>2.4. Diğer Periyodik Ateş Sendromları</b> .....	16
<b>2.4.1. Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF)</b> .....	16
<b>2.4.2. Siklik Nötropeni</b> .....	17
<b>2.4.3. Hiper IgD Sendromu (Mevalonat Kinaz Eksikliği)</b> .....	18
<b>2.4.4. Tümör Nekroze Edici Faktör (TNF) Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)</b> .....	18
<b>2.4.5. Kriyoprinopatiler</b> .....	19
<b>2.4.6. PAPA ve Blau Sendromları</b> .....	19
<b>2.4.7. Majeed Sendromu</b> .....	21

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1. Vakaların Değerlendirilmesi</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1.1. Klinik Değerlendirme</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1.2. Laboratuvar Değerlendirme</b> .....	<b>24</b>
<b>3.1.3. Tedavinin Değerlendirilmesi</b> .....	<b>24</b>
<b>3.2. İstatistiksel Analiz</b> .....	<b>24</b>
<b>3.3. Etik Kurul</b> .....	<b>24</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>25</b>
<b>4.1. Cinsiyet, Yaş ve Büyüme Özellikleri</b> .....	<b>25</b>
<b>4.2. Özgeçmiş ve Soygeçmiş Özellikleri</b> .....	<b>27</b>
<b>4.3. Atak Özellikleri</b> .....	<b>27</b>
<b>4.4. Klinik Bulgular</b> .....	<b>30</b>
<b>4.5. Laboratuvar Bulguları</b> .....	<b>31</b>
<b>4.6. Tedavi Yöntemleri</b> .....	<b>35</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>36</b>
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	<b>42</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>45</b>

## TABLULAR

	<u>Sayfa</u>
<b>Tablo 2.1.</b> Periyodik ateş sendromları .....	5
<b>Tablo 2.2.</b> PFAPA sendromunda görülen klinik bulgular .....	8
<b>Tablo 2.3.</b> PFAPA'lı çocuklarda tanı ölçütleri .....	10
<b>Tablo 2.4.</b> Tekrarlayan ateş şikayeti olan çocuklarda ayırıcı tanı .....	12
<b>Tablo 2.4.</b> Tekrarlayan ateş sendromlarının klinik özellikleri .....	20
<b>Tablo 4.1.</b> Atakların sıklık ve süre açısından karşılaştırılması .....	27
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaların atak sürelerinin cinsiyete göre özellikleri .....	28
<b>Tablo 4.3.</b> Grup I ve Grup II'deki hastaların cinsiyetlerine göre atak özellikleri yönüyle değerlendirilmesi .....	29
<b>Tablo 4.4.</b> Hastaların birinci ve ikinci ataklarında izlenen klinik bulguların sıklığı yönüyle karşılaştırılması .....	30
<b>Tablo 4.5.</b> Hastaların atak anındaki ateş yüksekliklerinin değerlendirilmesi .....	31
<b>Tablo 4.6.</b> Atak ve ataklar arası dönemde ortalama laboratuvar bulguları .....	31
<b>Tablo 4.7.</b> Grup I ve Grup II'deki hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması ....	32
<b>Tablo 4.8.</b> Laboratuvar bulgularının yaş gruplarına göre düzeylerinin atak ve ataklar arası sağlıklı dönemde karşılaştırılması .....	33
<b>Tablo 4.9.</b> Hastaların immünglobulin düzeylerinin değerlendirilmesi .....	33
<b>Tablo 4.10.</b> Periferik kan lenfosit alt gruplarının Grup I ve Grup II'deki hastalar arasında karşılaştırılması .....	34
<b>Tablo 4.11.</b> Hastaların atakları sırasında verilen tedavilerin değerlendirilmesi .....	35

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Herediter tekrarlayan ateş sendromlarının patofizyolojisi .....	4
Şekil 4.1. PFAPA'nın sıklığının yaşlara ve cinsiyetlere göre değerlendirilmesi .....	25
Şekil 4.2. Hastaların vücut ağırlığı ve boy persentillerinin değerlendirilmesi.....	26

## **SİMGELER ve KISALTMALAR**

°C : Santigrad derece

ANS : Mutlak nötrofil sayısı

ALS : Mutlak lenfosit sayısı

CD : Yüzey farklılaşma antijeni

CRP : C-reaktif protein

dL : Desilitre

EOS : Eozinofil sayısı

ESR : Eritrosit sedimentasyon hızı

g : Gram

Hb : Hemoglobin

kg : Kilogram

L : Litre

mg : Miligram

mm : Milimetre

mm<sup>3</sup> : Milimetre küp

Plt : Trombosit

u : Ünite

WBC: Beyaz küre sayısı

## **EKLER**

### **Sayfa**

**Ek Form 1.** PFAPA Sendromu olan çocukların başvuru anı değerlendirme formu..... 52

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateş, çocukluk döneminde en sık hastaneye başvuru nedenlerinden birisidir. Çocukluk çağında izlenen hastalıklarda en önemli bulgulardan biri olan ateş, yüksek oranda viral enfeksiyonlardan kaynaklanmakla birlikte; enfeksiyon olmadan ateşin tekrarladığı durumlar, birçok kalıtsal veya kalıtsal olmayan sebeplerden kaynaklanabilir (Keleş ve ark 2007, Trübenbach ve ark 2010).

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 multipl hastalıklar sebebiyle oluşan ateş şeklinde tanımlanabilir (Long 2005). Başka bir çalışmada tekrarlayan ateş sendromu tarifinde sayıdan bahsedilerek, 6 ay içerisinde ataklar arası en az 7 gün süren 3 veya 4 atak şeklinde tanımlanmıştır (John ve Gilsdorf 2002). Başka bir çalışmaya göre yaşamın ilk 2-3 yılında çocuklarda bir yıl süresince, 10 defaya kadar ateşli hastalık izlenmesi normaldir. Bunun yanı sıra çocuk kreşe gidiyorsa bu sayının artabileceği belirtilmiştir (Long 2005). Çocukluk döneminde en sık görülen tekrarlayan ateş sendromları FMF (ailevi akdeniz ateşi), PFAPA ve siklik nötropenidir.

PFAPA Sendromu nedeni bilinmeyen, ani başlayan yüksek ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati atakları ile seyreden ve belli aralıklarla tekrarlayan bir hastalıktır. Genellikle beş yaşından küçüklerde ve erkeklerde daha sık görülen bu sendrom selim seyirlidir. Uzun dönemde sekel gelişmez. Klinik tablo oldukça iyi tanımlanmasına rağmen hastalığa spesifik laboratuvar bulgularının olmaması tanıyı güçleştirmektedir. Tedavide steroid ve bazı olgularda tonsillektomi uygulanmaktadır (Zengin ve Kılıç 2009).

Bu çalışmada PFAPA sendromu tanısı alan hastaların atak anında ve atakları arasında klinik ve laboratuvar bulguları ve verilen tedavilere yanıtları arasında karşılaştırma yapıldı. Ayrıca ateşin eşlik ettiği tekrarlayan tonsillofarenjit atakları geçiren hastalarda toplumda görülme oranı az olmamasına rağmen pek bilinmeyen PFAPA sendromunun akla getirilmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

Ateş, vücudun pirojenik uyarılara karşı verdiği, sitokinlerin ve prostaglandinlerin üretimiyle başlayan, normal bir adaptasyon cevabıdır (Biddle 2006). 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 çoğu kaynakta ateş olarak tanımlanmaktadır (Kara 2003).

### 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 değeri 37,1°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- $\alpha$ ), interferon-gama (IFN-  $\gamma$ ) gibi pirojenik sitokinler salınır. Bu sitokinlerin yardımıyla prostaglandin E2 (Pg E2) salınır ve onun da yardımıyla anterior hipotalamus uyarılarak termoregülatuar eşik değeri 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- $\alpha$  ve IFN-  $\gamma$ 'dır. Pirojenik sitokinler, başta mononükleer fagositler olmak üzere, değişik hücrelerden salgılanır ve sitokinler arasındaki kompleks reaksiyonlar sonucunda prostaglandin sentezi artar ve termoregülatuar eşik değeri yukarı çekilir.

Ateş, enfeksiyon veya inflamasyona karşı gelişen akut faz cevaplarından birisidir. Bu cevap sırasında mononükleer fagositlerden IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ '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 oynamaktadır. Enfeksiyon hastalıklarında IL-1 ve TNF- $\alpha$  aktivitesinden

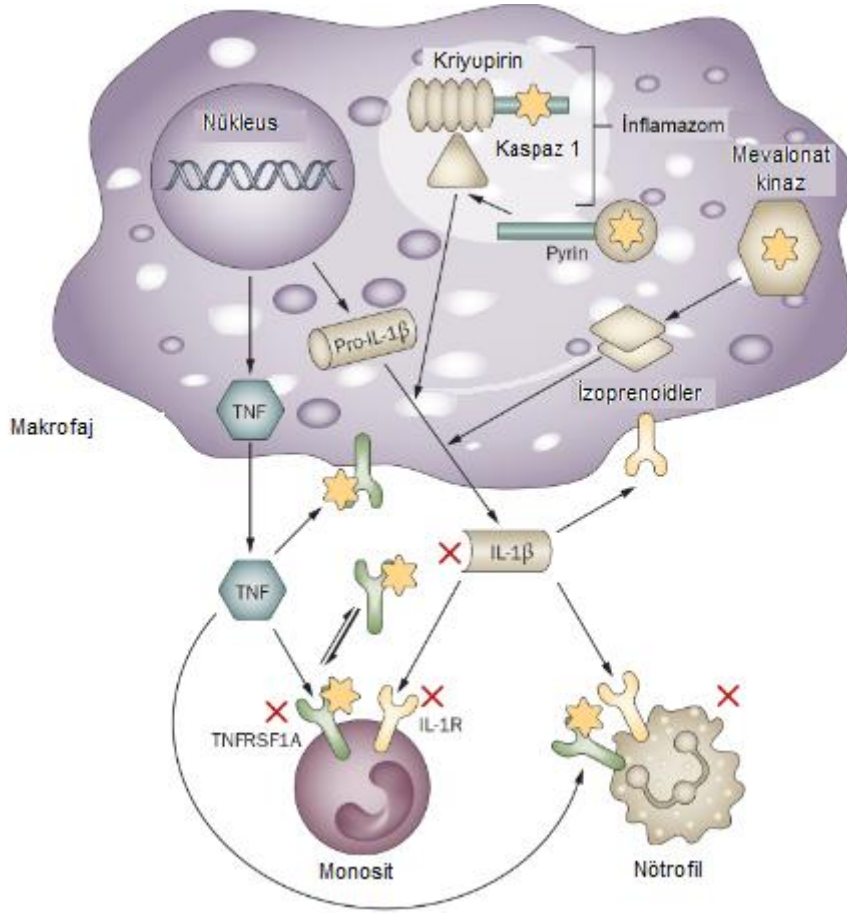
bağımsız olarak da ateş ortaya çıkabilir. Mikroorganizmaların anterior hipotalamusta ‘toll-like’ reseptörlerin (TLR) yer aldığı mekanizmalarla ateşe neden olabileceği düşünülmektedir. Ancak ateş cevabı için IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  veya TLR ligandları aracılıklı olsun veya olmasın, sikloksijenaz-2, prostoglandin E2 ve hipotalamik prostoglandin E2 reseptörlerinin aktivasyonu gerekmektedir.

Ateş sitokin cevabının bir bulgusudur. Sitokin cevabı ateş dışında dalgalılık, anoreksi, hormon sentezinde değişiklikler ve genç beyaz küre hücrelerinde artışa neden olur. Ateşin erken döneminde hepatik akut faz proteinleri, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, haptogloblin, 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 (Ceyhan 2007).

## **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 veya düzensiz aralıklarla, farklı organ sistemlerini içine alan, her zaman ateşin birliktelik gösterdiği multipl hastalıklar nedeniyle meydana gelen ateş olarak tanımlanabilir (Long 2005). 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 olurlar. Bu hastalıklarda ateş yanında solunum sistemi, gastrointestinal sistem, kas-iskelet sistemi ve deriye ait bulgular görülür (Kastner ve Janka 2005).

Çocuklarda tekrarlayan ateşin en sık sebepleri tonsillit, faranjit, otit, sinuzit 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 (Long 2005).



**Şekil 2.1.** Hereditör tekrarlayan ateş sendromlarının patofizyolojisi

Bozuklukların her biri sitokin yanıtlarını 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 $\beta$  salınımını düzenleyen kriyopirin (*NLRP3*) ve pirin (*MEFV*) kodlayan genlerdeki mutasyonlar sorumludur. HIDS'na izoprenoid metabolizmasını düzenleyen mevalonat kinaz (*MVK*) kodlayan genin mutasyonları neden olmaktadır. Tüm bu bozuklukların mekanizmaları IL-1 yoluyla keşismektedir. Mutasyonlar turuncu yıldızlarla gösterilmiştir; kırmızı çarpı işaretleri güncel tedavi hedeflerini göstermektedir. 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, TNF-reseptör ilişkili periyodik sendrom (Hoffman ve Simon 2009).

**Tablo 2.1.** Periyodik ateş sendromları

- 
- Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenopati (PFAPA)
  - Ailesel akdeniz ateşi (FMF)
  - Siklik nötropeni
  - Hiper immünglobulin D sendromu (HIDS)
  - Tümör nekroze edici faktör (TNF) reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)
  - Muckle-Wells sendromu (MWS)
  - Ailesel soğuk otoinflatuar sendrom (FCAS)
  - Kronik infantil nörolojik, kütanöz ve artiküler hastalık (CINCA)
  - Pyojenik artrit, pyoderma gangrenozum ve akne (PAPA)
  - Blau sendromları
  - Majeed sendromu
- 

### **2.3. PFAPA (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, lenfadenit)**

PFAPA sendromu periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenitin eşlik ettiği tekrarlayıcı yüksek ateş atakları ile karakterize, etiyolojisi bilinmeyen bir klinik antitedir. İlk olarak 1987 yılında Marshall ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra bu tablo 1989 yılında sendroma adını veren İngilizce “Periodic Fever”, “Aphthous Stomatitis”, “Pharyngitis”, “Adenitis” kelimelerinin baş harflerinden türetilen isimle anılmıştır (Marshall ve ark 1987).

Ortalama 5 gün (3-6 gün) süren ve 3-6 haftada bir tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları, aftöz stomatit ve yüksek ateş (38-41 °C) ataklarıyla kendini gösterir (Frenkel ve Kuis 2002, Thomas ve ark 1999). Ateş ataklarının genellikle düzenli görülmesi nedeniyle, çoğu zaman aile bir sonraki atağın ne zaman ortaya çıkacağını tahmin edebilir (Padeh ve ark 1999).

#### **2.3.1. Patofizyoloji**

Etyolojide viral ve otoimmün mekanizmalar ileri sürülmekle beraber, kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir (Marshall ve ark 1987, John ve Gilsdorf 2002, Scholl 2000). PFAPA Sendromunun nedeni bilinmemektedir. Periyodik ateşlerin bilinen monojenik nedenleri PFAPA'nın nedeni olarak düşünülmemiştir (Dagan ve ark 2010). Prednizona

çarpıcı yanıt ateşin sitokin üretimindeki disregülasyon nedeniyle oluştuğunu düşündürmektedir (Kasapçopur ve Arısoy 2009).

Özellikle IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-18 gibi enflamatuar sitokinlerin yüksekliği ataklar sırasında gözlenir. Febril ve afebril periotlarda IL-7 ve IL-17 baskılanırken IFN-  $\gamma$  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 (Stojanov ve ark 2011, Brown ve ark 2010). Proinflammatuar medyatörler (örneğin IL-1 beta, IL-6, TNF-alfa ve IL-12p70) da ateşli ataklar arasında yüksek olabilir (Stojanov 2006).

Hastalığın oluş mekanizmasında sitokin regülasyon bozukluklarından şüphelenilmektedir. Ataklar sırasında TNF- $\alpha$ , IFN-  $\gamma$  ve IL-6 seviyelerinde artış olması inflamasyon durumunu yansıtmaktadır (Marshall ve ark 1987, Padeh ve ark 1999). Oral lezyonların patogenezinde lokal olarak dokuda artmış bulunan IL-2, IL-6 ve IL-10 gibi sitokinlerin rolü olabilir (Arıdoğan ve ark 2003).

PFAPA sendromunda enfeksiyon ajanlarının antijenlerine ya da epitoplarına karşı immunolojik cevapta beklenmeyen aşırı bir yanıt olabileceği öne sürülmüştür (Scholl 2000). Yapılan çalışmalarda IFN- $\gamma$  ve IL-2 üretimi sağlıklı çocuklara oranla anlamlı yüksek bulunmuştur. Asemptomatik dönemde, serum IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF-  $\alpha$  ve IL-12p70 kontrollere göre önemli ölçüde artmıştır. Anti-inflamatuar IL-4, IL-10 gibi sitokinlerin serum düzeyi ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur. Febril ataklar arasında bile pro-inflamatuar sitokinlerde gözlenen bu artış, sürekli pro-inflamatuar sitokin salınımı ve azalmış bir anti-inflamatuar yanıt nedeniyle PFAPA sendromunda immün sistemde bir disregülasyon olduğunu düşündürmektedir (Tasher ve ark 2008).

Steroidlerin ateş ataklarını giderebilmesi nedeniyle hastalığın inflammatuar süreç sonucunda ortaya çıktığı düşüncesini destekler. Hastalığa yol açması olası genin saptanması amacı ile yapılan tüm genetik çalışmalar sonuçsuz kalmıştır. Yalnızca İsrail'de yapılan bir çalışmada PFAPA'lı hastalarda *MEFV* geninde heterozigot mutasyonların yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (Dagan ve ark 2010). Ancak başka bir çalışmadan PFAPA Sendromunun seyirinde FMF geni olan *MEFV* geninin taşıyıcılığının etkinliği zayıflatılmıştır (Berkun ve ark 2011). *MEFV* mutasyonu taşıyıcılığında mutasyonu olmayanlarla karşılaştırıldığında PFAPA atakları daha kısaydı, düzenli periotlarla görülme

olasılıkları daha azdı ve ateşli hastalarda oral aftlar vardı. Bu hastalarda atakları durdurmak için daha düşük bir glukokortikoid dozu yeterliydi. Laboratuvar bulgularında ve diğer klinik bulgularda hiçbir fark izlenmedi. Bu veriler doğrultusunda PFAPA'da *MEFV* geninin hastalığın şiddetini azaltmayla ilgili modifiye edici bir gen olduğu görülmüştür (Berkun ve ark 2011).

### 2.3.2. Klinik

PFAPA sendromunda, ateş her atakta bulunmakla birlikte diğer üç bulgu olan farenjit, aftöz stomatit ve servikal lenfadenopati aynı atakta görülmeyebilir. Yapılan çalışmalarda ateş dışında en sık görülen bulgunun servikal lenfadenopati (%88) olduğu, bunu farenjit (%72) ve aftöz stomatitin (%70) izlediği görülmüştür (Padeh ve ark 1999).

Ateş atakları aniden meydana gelir. Genellikle ateş düşürücü ve antibiyotik tedavilerine cevap vermez. Ateş çoğunlukla 39 °C'nin üzerindedir. PFAPA sendromuna ait en önemli bulgulardan birisi de ateşin yüksek olmasına rağmen çocuğun genel durumunun iyi olmasıdır. Bu bulgu hastalığın enfeksiyonlarla ayırıcı tanısının yapılmasında oldukça faydalıdır. Ateş ortalama 3-5 gün sürdükten sonra kendiliğinden düşer. Hastalığın tek geçici tedavi yöntemi olan kortikosteroid uygulamasını izleyen 3-4 saat içinde ateş hızla düşer ve yok olur. Bir sonraki atağa kadar ateş normal aralıklarda kalır (Padeh ve ark 1999).

Atak sırasında hastalarda boynun her iki tarafında zincir şeklinde yer alan ağrılı ve iri lenfadenopatiler görülür. Lenfadenopatiler çenenin hemen altından başlar ve ön servikal zincir boyunca yayılır. Servikal bölge dışında vücudun başka bir yerinde lenfadenopati görülmesi bu sendromun özelliklerinden biri değildir (Pinto ve ark 2006, Feder 2000).

Hastaların çoğunda tipik bir kriptomatit tablosu vardır. Tonsiller genellikle hipertroftiktir. Farenks üzerinde ise belirgin bir farenjit tablosu olmaktadır. Hastalardan alınan boğaz kültürü ve streptokok testleri negatiftir. Hastalardaki tonsillit tablosu kullanılan antibiyotik tedavilerine cevapsızdır, kullanılan kortikosteroid tedavisinin ardından kriptomatitler hızla kaybolur (Pinto ve ark 2006, Feder 2000).

Aftöz ülser ise en sık gözden kaçan bulgudur. Minör aft şeklinde olup genellikle hafif ağrılıdır ve iz bırakmadan iyileşir (John ve Gilsdorf 2002). Aftöz lezyon, non-

keratinize mukozada inflamasyonlu kırmızı sınırı olan, oval, beyaz ya da sarı renkte oral ülser olarak görülmektedir (Feder 2000).

Baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma, terleme, titreme, kranial nörit ve nadiren artralji diğer görülen belirtilerdir. PFAPA'lı çocuklarda artralji ya da miyalji benzeri kas-iskelet sistemine ait şikayetler görülürken artrit bulgusuna hiç rastlanmaz (Padeh ve ark 1999). Bazı hastalarda hepatosplenomegaliye de rastlanabilir. Diğer temel özellik ise ataklar arasında hastanın tamamen sağlıklı olmasıdır (Dagan ve ark 2010).

**Tablo 2.2.** PFAPA sendromunda görülen klinik bulgular (Thomas ve ark 1999, Padeh ve ark 1999)

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

Tekrarlayan ateş atakları uzun yıllar boyunca sürebilir, fakat çocuklar büyüdükçe bu atakların arası açılmaktadır (Padeh ve ark 1999, Sampaio ve ark 2009). Olguların çoğu beş yaşın altındadır ve erkeklerde daha sık görülmektedir (Long 1999). PFAPA Sendromu bazı çocuklarda kronik olmasına rağmen genellikle 4-8 yıl içinde kendiliğinden düzelir. Şimdiye kadar PFAPA Sendromuna bağlı uzun dönem sekel bildirilmemiştir ve bu hastaların büyüme eğrileri yaşları ile uyumludur (John ve Gilsdorf 2002, Scholl 2000).

### 2.3.3. Laboratuvar

PFAPA sendromuna spesifik bir tanı laboratuvar testi bulunmamaktadır. Atak sırasında genellikle orta seviyede lökositoz ( $13.6 \pm 4.5 \times 10^9$  cells/L) ve yüksek seviyede eritrosit sedimentasyon hızı ( $49 \pm 30$  mm/hr) ve C-reaktif protein ( $2.5 \pm 4.7$  mg/dL) mevcuttur ancak ataklar arasında bu testler normaldir. Bir seride çalışılan 12 hastanın tamamında T-hücre subgruplarının dağılımı normaldi (Thomas ve ark 1999).

İmmünglobülin (Ig) E seviyeleri rutin olarak bakılan bir ölçüm değildir ancak bir olgu serisinde 16 hastanın sekizinde yüksek bulunmuş (Thomas ve ark 1999). 18 İsrail’li hastanın on ikisinde Hiper-IgD Sendromu kadar yüksek seviyede olmasa da serum IgD konsantrasyonları yüksek bulunmuştur (Padeh ve ark 1999). IgD seviyeleri Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinin ilk raporlarında normal ancak sonraki kayıtlarda benzer fenotipi olan hastaların bazılarında yüksek IgD seviyeleri gözlemlendi (Thomas ve ark 1999, Kovacs ve ark 2010).

Prokalsitonin atak sırasında diğer akut faz reaktanlarının artışıyla korelele olarak artar, bu artış PFAPA’lı hastalara özgü olabilecek bir bulgu değildir (Yoshihara ve ark 2007). Sağlıklı çocuklarda bilinen antinükleer antibody (ANA) pozitifliği sıklığı ile uyumlu olarak 30’da bir ANA pozitifliği mevcuttur (Thomas ve ark 1999).

Bir seride görüntüleme çalışmaları, göğüs filmleri, sinüs filmleri, gastrointestinal seriler, kafa ve batin bilgisayarlı tomografisi, galyum taramaları ve kemik taramaları testlerinin hepsi negatif bulunmuştur (Thomas ve ark 1999, Feder ve Salazar 2010).

### 2.3.4. Tanı

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

Tanı kriterleri; PFAPA sendromunun tanısı için aşağıdakilerin hepsi bulunmalıdır (bütün yaşlarda) :

- 3 günden daha az olmayan ve 5 günden daha fazla sürmeyen, düzenli aralıklarla izlenen ateş atakları (her bir hasta için ataklar arası süre 3-6 haftadır ve bu belirleyici bir özelliktir ve her ataktaki semptomlar benzerdir),

- Farenjit, yüksek ateş, servikal lenfadenopati ve aftöz ülserler,
- Normal büyüme parametreleri ve ataklar arasında tamamen sağlıklı dönem,
- Tek doz prednizon tedavisi ile semptomlarda belirgin düzelme (Thomas ve ark 1999, Padeh 2005, Feder ve Salazar 2010).

**Tablo 2.3.** PFAPA'lı çocuklarda tanı ölçütleri (Kasapçopur ve Arısoy 2009)

- 
- 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 nötropeni siklik 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 (Gattorno ve ark 2008, Gattorno ve ark 2009).
- 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 intermittan alevlenmesini düşündürmelidir.
- Ailede tekrarlayan ateş öyküsü: Ailede periyodik ateş hikayesi herediter otoinflamatuvar sendromlardan birini akla getirmelidir. (Padeh ve ark 2014).

### 2.3.5. Ayırıcı tanı

Ateş çocukluk çağının önemli bir bulgusu olup en sık viral üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında izlenir (Frenkel ve Kuis 2002). Ateşin tekrarladığı ve ayırıcı tanıda enfeksiyonların dışlandığı durumlarda neoplastik ve romatolojik hastalıklar (Behçet Hastalığı, Juvenil Romatoid Artrit); konjenital veya kazanılmış immün yetmezlik hastalıkları (hipogamaglobülinemi, IgG alt grup eksikliği, hiper IgM sendromu, hiper IgE sendromu, siklik nötropeni ve AIDS), çeşitli endokrin ya da metabolik bozukluklarının da bu duruma sebep olabileceği hatırlanmalıdır (Zengin ve Kılıç 2009).

Çocukluk çağında gerçekten periyodik ateşle seyreden PFAPA sendromu haricinde tek bozukluk siklik hematopoezdir (diğer ismiyle siklik nötropeni). Siklik nötropenili hastaların çoğu 21 günlük bir sıklusa sahiptirler ve her hastada periotlar süreklidir. Hastalarda ciddi gingiva sorunları gelişebilir (Padeh ve ark 2014).

Periyodik olmayan tekrarlayan ateş sendromları hiper IgD sendromu, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), tümör nekrozis faktör reseptör-1 ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) ve Muckle Wells Sendromudur. Periyodik ateş sendromlarına neden olan yedi gen mutasyon analizinin tarama testi en az bir referans laboratuvarında mevcuttur (Padeh ve ark 2014).

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 her dört haftada bir tekrar eden periyodik bir hastalıktır.
- Tonsillit ya da lenfadenopati FMF'de asla görülmez.
- FMF atakları glukokortikoidlerle düzelmez (Knockaert ve ark 1993, Cabral ve Tucker 1999).

Enfeksiyon hastalıkları ya da maligniteler nadiren periyodik ateş bulgusu ile tanı alırlar (John ve Gilsdorf 2002, Powell ve ark 2007).

**Tablo 2.4.** Tekrarlayan ateş şikayeti olan çocuklarda ayırıcı tanı (Jhon ve Gilsdorf 2002, Powell ve ark 2007).

Enfeksiyöz nedenler	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ebstein-Barr virüs ve diğer viral enfeksiyonlar</li><li>- Brusellozis</li><li>- Tifo (<i>Salmonella typhi</i>)</li><li>- Tüberküloz</li><li>- Mantar enfeksiyonları</li><li>- Lyme hastalığı (<i>Leptospira burgdorferi</i>)</li><li>- Kala azar (<i>Leishmania donovani</i>)</li><li>- Dönek ateş (<i>Borrelia recurrentis</i>)</li><li>- Diğer</li></ul>
Enfeksiyon dışı nedenler	<ul style="list-style-type: none"><li>- Behçet hastalığı</li><li>- İnflamatuvar barsak hastalığı (Crohn hastalığı)</li><li>- Still hastalığı</li><li>- Weber-Christian hastalığı (pannikülit)</li><li>- Sweet Sendromu</li><li>- Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)</li></ul>
Periyodik ateş sendromları	<ul style="list-style-type: none"><li>- PFAPA</li><li>- Ailevi akdeniz ateşi (FMF)</li><li>- Hiper immünglobulin D sendromu (HIDS)</li><li>- Tümör nekroze edici faktör (TNF) reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)</li><li>- Muckle-Wells sendromu (MWS)</li><li>- Ailesel soğuk ürtiker (FCU)</li><li>- Kronik infantil nörolojik, kütanöz ve artiküler hastalık (CINCA)</li><li>- Pyojenik artrit, pyoderma gangrenozum ve akne (PAPA) ve Blau sendromları</li><li>- Majeed sendromu</li></ul>
Diğer nedenler	<ul style="list-style-type: none"><li>- İlaç ateşi</li><li>- Santral ateş</li><li>- Yapay ateş ( factitious fever)</li><li>- Neoplazmlar ( lenfoma, kolon karsinomu vb.)</li></ul>

### 2.3.6. Tedavi

PFAPA'lı hastalarda optimal tedavi belirsizdir. Doğal seyir göz önüne alındığında, her türlü tedavi isteğe bağlıdır. Semptomatik tedavinin riskleri yan etkileri yönüyle iyice düşünülmelidir. Klinik deneylerde asetaminofen gibi antipiretiklerin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların PFAPA'nın ateş dışında diğer semptomlarının kontrolünde etkili oldukları gösterilmiştir.

PFAPA'lı çocuklarda 3-4 günlük atak döneminde yüksek ateş ve diğer klinik bulgular kullanılan antibiyotik tedavisine yanıtıdır. Hastalardaki yüksek ateş seviyesi ateş düşürücü (parasetamol, ibuprofen, asetil salisilik asit) tedavilerden de etkilenmez. Kendiliğinden düzelmeye genellikle beş gün içinde görülmektedir (Thomas ve ark 1999, Padeh ve ark 1999).

Uzmanların önceki profilaktik montelukast ya da ateş anında tek doz ofloxacin deneyimleri olumsuz sonuçlanmıştır (Padeh ve Sheba 2010). Literatürde adenoidektomi olsun ya da olmasın glukokortikoid, simetidin, kolşisin, tonsillektomi ve anakinra tedavilerinin faydalı olduğu gösterilmiştir (Padeh ve ark 1999, Padeh 2005, Feder ve Salazar 2010, Stojanov ve ark 2011, Tasher ve ark 2006, Garavello ve ark 2009).

Tedavi edilip edilmeyeceği kararı çocuk doktoruyla bağlantılı bir şekilde ailesi tarafından verilmelidir. Bu karar verilirken dikkate alınması gereken sorular:

- Çocuk okulunda bir ayda 4-5 günü kaybetmeyi göze alabilir mi?
- Ebeveyn ya da bakıcı ateşli bir çocuğun bakım işinin üstesinden gelebilir mi?
- Ailenin ateşle ilgili stresi uygulanacak tedavinin potansiyel risklerini göz ardı ettirir mi?

Birçok ebeveyn glukokortikoid tedavisinin potansiyel yan etkileri nedeniyle endişe etmektedir. Ancak PFAPA'da kullanılan düşük doz glukokortikoid toksisitesi, ilacın kullanıldığı gün yaptığı duygudurum değişikliği ve huzursuzluk dışında, ne Amerika Birleşik Devletleri'nde ne de İsrail'de yapılan kohort çalışmalarında bildirilmemiştir (Padeh ve Sheba 2010).

### **2.3.6.1. Glukokortikoidler:**

Prednizon gibi glukokortikoidler 1-2 mg/kg dozda oral verildiklerinde genellikle saatler içinde ateş ve farenjiti dramatik bir şekilde düzeltirler. Ancak genellikle aftöz ülser ve adenitlere etkisizdir (Padeh ve ark 1999, Padeh 2005, Feder ve Salazar 2010). Bu yanıt FMF veya diğer kalıtsal otoinflamatuvar periyodik ateş sendromlarının ataklarının ayırımında faydalı olabilir ve PFAPA'nın tanı kriterlerinden biri olarak kabul edilmiştir (Padeh ve ark 1999). Prednizon tedavisi vakaların %25'inde ataklar arası süreyi kısalttığından tedavi olarak faydası sınırlıdır (Padeh ve ark 1999, Padeh 2005, Tasher ve ark 2006). İsrail kohort çalışmasında, glukokortikoid kullanımı sonrası vakaların yaklaşık %30'unda atak sıklığının arttığı gösterilmiştir (Padeh ve ark 1999).

Ateş yükselmeye başladığında oral yoldan prednizon 2 mg/kg (maksimum doz 60 mg) tek doz verilmesi önerilmektedir. Bunu bazen semptomların 48-72 saat içinde tekrar ortaya çıkması takip eder. Bu gibi durumlarda, daha sonraki ataklarda 1 ve 2. günlerde 1 mg/kg ve 3 ve 4. günlerde 0.5 mg/kg tek doz şeklinde tedavi verilebilir (Padeh ve ark 2014).

İnflamasyonun gelişiminde pek çok humoral faktör rol alır. Bunların başında prostaglandinler ve sitokinler gelir. Glukokortikoidlerin önemli etkileri özellikle lipokortin başta olmak üzere bazı proteinlerin sentez hızını artırarak ortaya çıkar. Lipokortin'in antiinflamatuvar etkisi, membrana bağlı fosfolipidlerin araşidonik asite dönüşümünü sağlayan fosfolipaz A2 enzimini inhibe etmek suretiyledir. Neticede glukokortikoidler, prostaglandinlerin, lökotrinlerin ve oksijen radikallerinin oluşumunu etkiler. Kortikosteroidler, lipokortin oluşumunu uyararak IL-1, IL-2, IL-2 reseptör, TNF-alfa gibi sitokinlerin oluşumunu da inhibe eder (Van Vollenhoven 1998).

Alternatif olarak İsrail grubu ateş yükselmeye başladığında uzun yarılanma ömrü olduğundan betametazon tek doz (0.3 mg/kg) kullanmayı önermişlerdir (Padeh ve ark 1999).

### **2.3.6.2. Simetidin:**

Simetidin'in yararlı etkileri bazı küçük vaka serileri ve vaka raporlarında bildirilmiştir. Örneğin;

- 28 hastanın olduğu bir Amerika Birleşik Devletleri serisinde simetidin kullanılmıştır. Ebevenlerin raporlarına göre %57 vakada hiçbir yararı yokken %28 hastada iyi yönde etkileri olmuştur (Thomas ve ark 1999).
- Başka bir Amerika Birleşik devletleri kohort çalışmasında, daha geniş bir seride 26 hastanın 7'sinde (% 27) simetidin tedavisinden sonra semptomlar gerilemiştir (Feder ve Salazar 2010).
- Raporlara göre üç vakada PFAPA'nın remisyona girmesi için 20-40 mg/kg/gün simetidin dozu etkili olmuştur. İlaç 6 ay sonra kesildiğinde remiyon devam etmiştir (Feder 1992).
- PFAPA tanısı olan 3 hasta simetidine cevap vermiştir. Ancak hastalardan ikisinde kronik sinüzit ve birinde düşük vücut ağırlığı olması tanıyı şüpheli hale getirmiştir (Pillet ve ark 2000).

Bazı merkezlerde profilaktik olarak simetidin tedavisiyle atak arası süresinin uzatılmasında orta derece başarı sağlanmıştır. İmmunomodölatör özelliği de bulunan simetidinün süpresör T hücrelerini baskıladığı, nötrofil ve eozinofillerin kemotaksisini bozarak etki ettiği düşünülmektedir (Feder 1992).

#### **2.3.6.3. Kolşisin:**

Küçük bir vaka serisinde,  $\leq 14$  günde bir PFAPA atakları geçiren 9 hastaya kolşisin profilaksisi (0.5-1 mg/kg/gün) verilmiştir (Tasher ve ark 2008). Bu hastaların hepsi glukokortikoidlerle tedavi edilmişlerdir. Hastalar ortalama 2 yıl boyunca takip edilmiştir (6 ila 48 ay arasında). Dokuz hastanın sekizinde kolşisin tedavisinin ataklar arasındaki süreyi artırdığı gözlenmiştir (ortalama 1.7-8.4 hafta artırmıştır) (Tasher ve ark 2008). Ancak kolşisinin etkisi kısa sürmüştür ve vakaların çoğunda başarı sağlanamamıştır. Bu yüzden kolşisin tedavisi rutin olarak tavsiye edilmemektedir (Padeh ve Sheba 2010).

#### **2.3.6.4. Tonsillektomi:**

Tonsillektomi ile hastaların bazılarında ataklar sona ermiştir, ancak bütün vakalarda başarı sağlanamamıştır (John ve Gilsdorf 2002, Hernandez-Bou ve ark 2003). Başarı sağlanan vakalarda da PFAPA Sendromunun spontan gerileme eğilimi olduğundan, semptomlardaki düzelme cerrahi işleme bağlanmayabilir. Thomas ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmadaki toplumda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde; steroid tedavisi %90, tonsillektomi %75, tonsillektomi ve adenoidektomi %86 oranında başarılı bulunmuştur (Thomas ve ark 1999).

Birçok vaka serisinde adenoidektomi olsun ya da olmasın tonsillektominin PFAPA'lı hastaların tamamında değil ancak çoğunda remisyonu artırdığı ya da semptomları azalttığı gösterilmiştir (Thomas ve ark 1999, Padeh ve ark 1999, Padeh ve ark 2008, Feder ve Salazar 2010, Forsvoll ve ark 2013, Tasher ve ark 2006, Galanakis ve ark 2002, Pignataro ve ark 2009, Garavello ve ark 2011, Licameli ve ark 2012).

## **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 (The French FMF Consortium 1997, The International FMF Consortium 1997).

Sorumlu *MEFV* geni 16p13.3'te lokalizedir. Bu gen, 'pyrin/marenostrin' adlı proteini sentezler. 50'nin üzerinde mutasyon tanımlanmıştır (Touitou 2001). 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 (Gedalia 2007). Türk toplumunda yapılan bir çalışmada *MEFV* mutasyonu sıklığı %25,7 bulunmuştur (Uslu ve ark 2010).

Birçok hastada çocukluk çağında ateş atakları başlar. Hastaların %25-60'ında hastalık 10 yaşından önce, %64-90'ında 20 yaşından önce başlar (Tunca ve ark 2005, Gedalia ve ark 1992). 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 (Bodar ve ark 2009).

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 (Ehrenfeld ve ark 1964, Shapiro ve Ehrenfeld 1962).

Uzun dönemde en önemli riski renal amiloidoz ile böbrek yetersizliğine yol açmasıdır. Kolşisin tedavide temel ilaçtır ve amiloidoz riskini ortadan kaldırır, böbrek yetersizliğini önler (Bodar ve ark 2009). 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 (p<0,001). Sekonder amiloidozisdeki azalmanın ana sebebi FMF tedavisindeki gelişmelerdir (Akse ve ark 2010).

FMF tedavisinde kolşisin kullanılmaktadır (Goldfinger 1972). 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 (Kallinich ve ark 2007). Günlük oral kolşisin tedavisi FMF ataklarının sıklığını, şiddetini azaltır ve amiloidoz gelişimini önler. Bu yüzden FMF prognozu açısından erken tanı önemlidir (Kastner ve Aksentijevich 2005).

#### **2.4.2. Siklik nötropeni**

Nadir görülen konjenital bir granülopoietik bozukluktur. İnsidansı ortalama milyonda 1 kişidir. Periferik nötrofil sayısında normal aralık ile nötropenik sınır arasında regüler ve periyodik dalgalanmalar ile karakterizedir. Dalgalanma dönemleri ortalama  $21 \pm 4$  gündür (Boxer 2003). Nötropenik dönemde periferik nötrofil sayısı 200 hücre/mm<sup>3</sup>’e kadar düşebilir. Bu durum 3-5 gün sürer ve sayı normale döner. Eğer nötropeni başlangıcında kemik iliği aspirasyonu yapılacak olursa erken myeloid prekürsörlerin olduğu, post mitotik nötrofillerin eksik olduğu görülür (Long 2005).

Nötropenik 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 (Boxer 2003). Tanı 2 hafta boyunca 2-3 kez tam kan sayımı yapılarak konulur. Hastaların yarısından fazlasında nötrofil elastaz geninde (ELA2) mutasyonlar saptanmıştır (Dingli ve ark 2009).

Tedavide rekombinan granülosit koloni stimulan faktör kullanılır (Boxer 2003).

#### **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 (Van derMeer ve ark 1984).

MVK eksikliği otozomal resesif geçer. MVK geninde en sık görülen mutasyon olan V377I varyantında rezidüel MVK aktivitesi vardır (Houten ve ark 1999).

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 (Frenkel ve ark 2001, D’Ossualdo ve ark 2005).

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 (John ve Gilsdorf 2002).

Ateş atakları steroidlere (metilprednizolon 1 mg/gün, tek doz) iyi cevap verir. Anti-TNF tedavisi bazı hastalarda ateş atağının sıklığını ve şiddetini azaltmaktadır (Takada ve ark 2003).

#### **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 (Williamson ve ark 1982). *TNF super family reseptör 1A geninin* (TNFRSF1A) kodladığı p55 TNF reseptöründe (TNFR1) mutasyon vardır (McDermott ve ark 1999).

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 (John ve Gilsdorf 2002, Frenkel ve Kuis 2002).

Akut faz reaktanlarında artış ve bu hastalığa spesifik olarak serum solubl tip IAvTNF reseptör seviyelerinde azalma ve TNF düzeylerinde artma görülmektedir. Tedavide prednizon ve etanersept kullanılmaktadır (Touitou ve Kone-Paut 2008).

#### **2.4.5. Kriyoprinopatiler**

MWS, CINCA ve FCAS kriyoprin proteinini kodlayan CIAS 1 (cold-induced auto inflammatory syndrome 1) genindeki birbirinden farklı mutasyonların sebep olduğu otozomal dominant hastalıklardır. 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 (Kile ve Rusk 1940).

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 (Muckle ve Well 1962, Lachmann ve ark 2007).

CINCA'da tüm bu semptom ve bulgulara ilaveten mental retardasyon, kronik aseptik menenjit ve kemik deformiteleri görülmektedir (Gattorno ve ark 2008).

Rekombinant IL-1 reseptör antagonistinin Muckle-Wells Sendromlu hastalarda raş ve yapısal semptomların kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir (Hawkins ve ark 2004).

#### **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 çocukluk döneminde başlar, eklem ve kemik harabiyeti yapar (Gattorno ve ark 2008).

**Tablo 2.5.** Tekrarlayan ateş sendromlarının klinik özellikleri (Vehapoğlu Türkmen ve ark 2012)

<b>Klinik</b>	<b>PFAPA</b>	<b>FMF</b>	<b>Siklik nötropeni</b>	<b>Hiper IgD sendromu</b>	<b>TRAPS</b>
<b>Genel kalıtım</b>	Bilinmiyor	OR/MEFV	OD/ELA-2	OR/MVK	OD/TNFRSF1A
<b>Kromozom</b>	Bilinmiyor	16p13.3	19p13.3	12p24	12p13
<b>Başlangıç yaşı</b>	0-14 yaş	1-20 yaş	0-5 yaş	0.5-3 yaş	0-53 yaş
<b>Atak süresi</b>	3-7 gün	12-72 saat	3-5 gün	3-7 gün	günler/haftalar
<b>Farenjit</b>	Var	Yok	Var	Bazen	Yok
<b>Aftöz stomatit</b>	Var	Var	Var	Var	Yok
<b>Lenfadenopati</b>	Var	Var	Var	Var	Yok
<b>Abdominal ağrı</b>	Bazen	Steril peritonit Konstipasyon	Diyare	Karın ağrısı Kusma-diare	Peritonit Diyare
<b>Plörezi</b>	Yok	Yaygın	Yok	Nadir	Yaygın
<b>Artrit / artralji</b>	Bazen	Yaygın	Nadir	Var	Yaygın
<b>Deri bulgusu</b>	Döküntü	Erizipeloid eritem	Bakteriel selülit	Makülopapüler döküntü	Gezici Döküntü
<b>Göz bulgusu</b>	Yok	Nadir	Yok	Nadir	Konjonktivit Periorbital ödem
<b>Nörolojik bulgu</b>	Baş ağrısı	Nadir aseptik menenjit	Yok	Baş ağrısı	Baş ağrısı
<b>Lenfatik sistem</b>	Servikal LAP	Splenomegali	Servikal LAP	Çocuklarda LAP	Splenomegali
<b>Sistemik amiloidoz</b>	Yok	Yüksek risk	Yok	Nadir	%10 risk
<b>Tedavi</b>	Kortikosteroid Tonsillektomi	Kolşisin	G-CSF	Etanersept	Kortikosteroid Etanersept

Blau sendromu granüloamatöz bir hastalıktır, erken başlangıçlıdır. Granüloamatöz artrit, üveit, döküntü ve parmaklarda fleksiyon kontraktürleri görülür (Gedalia 2007).

#### **2.4.7. Majeed Sendromu**

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

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji polikliniğine müracaat eden hastalar içinde sık ateşlenme yakınması olan (anne ve/veya baba tarafından belirtilen) ve PFAPA Sendromu olarak kaydedilen hastalar alındı. Hasta dosyaları retrospektif olarak demografik, klinik ve laboratuvar verileri açısından değerlendirildi. Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak toplandı ve hastalara ait bilgiler amacı dışında kullanılmadı.

Hastalarımız şu kriterlere uygun olarak belirlendi:

- En az üç kez, tekrarlayan ateş ve tonsillofarenjit atakları geçirme öyküsü olan, boğaz kültürlerinde bakteri tespit edilmeyen,
- Bütün ateş ataklarında tonsillofarenjit dışında ateş odağı bulunamayan,
- Normal büyüme ve gelişmesi olan,
- Ateş atakları arasında tamamen sağlıklı dönemleri olan,
- Ateş atakları sırasında verilen steroid tedavisi ile 4-8 saat içinde ateşleri gerileyen hastalar PFAPA olarak değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi (Kasapçopur ve Arısoy 2009).

Çalışmamızda dışlama kriterleri şu şekildeydi:

- Tekrarlayan ateşleri sırasında alınan boğaz kültürlerinde bakteri üremesi gözlenen vakalar,
- Kronik enfeksiyon, immün yetmezlik, malignite, otoimmün hastalıklar, diğer periyodik ateş sendromları ( siklik nötropeni, FMF, TRAPS ve MKD gibi).

#### 3.1. Vakaların Değerlendirilmesi

##### 3.1.1. Klinik Değerlendirme

Çalışmaya alınan tüm vakalar 25 soru içeren bir form ile değerlendirildi. Ocak 2013- Aralık 2014 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Allerji ve İmmünoloji polikliniğine başvuran ve çalışmamıza alınan vakaların

öyküleri, demografik ve antropometrik verileri, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları kaydedildi. Hastaların ateş ataklarının süresi, ilk atak geçirme yaşı, ataklar arası sağlıklı dönemin süresi, atakları sırasında aldığı tedavi, alınan tedavinin dozu ve ne kadar süre ile aldığı ve tedaviden fayda görüp görmediği kaydedildi. Hastalar 2 gruba ayrıldı. Tüm PFAPA klinik bulgularına sahip olan hastalara Grup I, en az bir PFAPA klinik bulgusuna sahip olmayan hastalara Grup II olarak adlandırıldı. Bu iki grup atak özellikleri, laboratuvar bulguları ve klinik bulguları yönüyle karşılaştırıldı.

1. Başvuru yakınmaları: Tüm vakaların dosyaları taranarak hastanemize ilk başvuru şikâyetleri kaydedildi. Şikâyetlerinin ne zaman başladığı, ne sıklıkta olduğu, bu şikâyetlerle ilgili olarak yapılan tetkik ve tedaviler detaylı bir şekilde sorgulandı.
2. Hikaye: Vakanın bilinen ek kronik hastalık öyküsü, allerji öyküsü, ateş atakları nedeniyle ya da başka bir nedenle hastanede yatışının olup olmaması, kreşe veya okula gidip gitmediği, ilk ateş atağı yaşı, ateş ataklarının sıklığı, ateşli dönemlerinin süresi, ateşin kaç dereceye kadar yükseldiği, ateş atakları arasındaki süre, atak sırasında antibiyotik ya da ateş düşürücü kullanımı ve bu ilaçlara yanıtı sorgulandı. Ateş atakları sırasında lenf bezlerinde şişlik olup olmadığı, karın ağrısı, cilt döküntüsü, eklem ağrısı ya da eklem şişliği olup olmadığı sorgulandı.
3. Doğum öyküsü: Normal vajinal yol ile veya sezaryen ile doğum yönüyle sorgulandı.
4. Aile öyküsü: Ailede ve yakın akrabalarda benzer tekrarlayan ateş atakları geçirme öyküsü ya da tonsillektomi öyküsü yönüyle sorgulandı.
5. Fizik muayene: Vakaların vücut ağırlığı ve boy ölçümleri yapıp ağırlık ve boy persentilleri hesaplandı. Normal aralıkta olup olmadığı belirlendi. Büyüme geriliği saptanan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Ataklar arası dönemde ayrıntılı sistem musyeneleri yapıldı. Ayrıca her atak sırasında fizik muayeneleri yapıldı. Özellikle ateşli dönemlerinde tonsillit, servikal lenfadenit, aftöz stomatit, artrit ve ürtikeryal cilt döküntüsü bulgularına bakıldı.
6. İlaç: Hastanın daha önce ateş atakları sırasında kullanmış olduğu ilaçlar sorgulandı. Ateş atakları sırasında kullandığı ilacın ismi, hangi dozda ve ne kadar süre kullandığı ve ilaçtan fayda görüp görmediği sorgulandı.

### **3.1.2. Laboratuvar Değerlendirme**

Vakaların 2 kez ateşli dönemlerinde ve ataklar arası sağlıklı dönemlerinde bakılan tam kan tetkiki, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, boğaz kültürü sonuçları kaydedildi. Vakaların bazılarında bakılan immün globülin A, G, M, E değerleri, CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+, CD56+, CD19+ hücre oranları ve FMF gen mutasyonu analizleri kaydedildi.

### **3.1.3. Tedavinin değerlendirilmesi**

Hastalara atakları sırasında metilprednizolon, trimetoprim-sülfametoksazol ve kolşisin tedavileri verildi. Verilen tedavilerin dozları, ne kadar süre verildikleri ve ateş ataklarının verilen ilaca cevap verip vermediği kaydedildi. Tonsillektomi yapılan hastaların tekrar atak geçirip geçirmediği kaydedildi.

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Verilerin değerlendirilmesinde “The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows versiyon 15.0” istatistik analiz programı kullanıldı. Kategorik verilerin sıklık oranları arasındaki farkın karşılaştırılmasında Ki-Kare veya Fisher’in kesin olasılık testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal veriler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verildi. Normal dağılıma uyan verilerin ortalamaları arasındaki farkın karşılaştırılmasında Student-t testi, normal dağılıma uymayan verilerin ortalamaları arasındaki farkın karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0,05’ten düşük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.3. Etik Kurul**

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığınca 13 Kasım 2015 tarih ve 2015/356 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

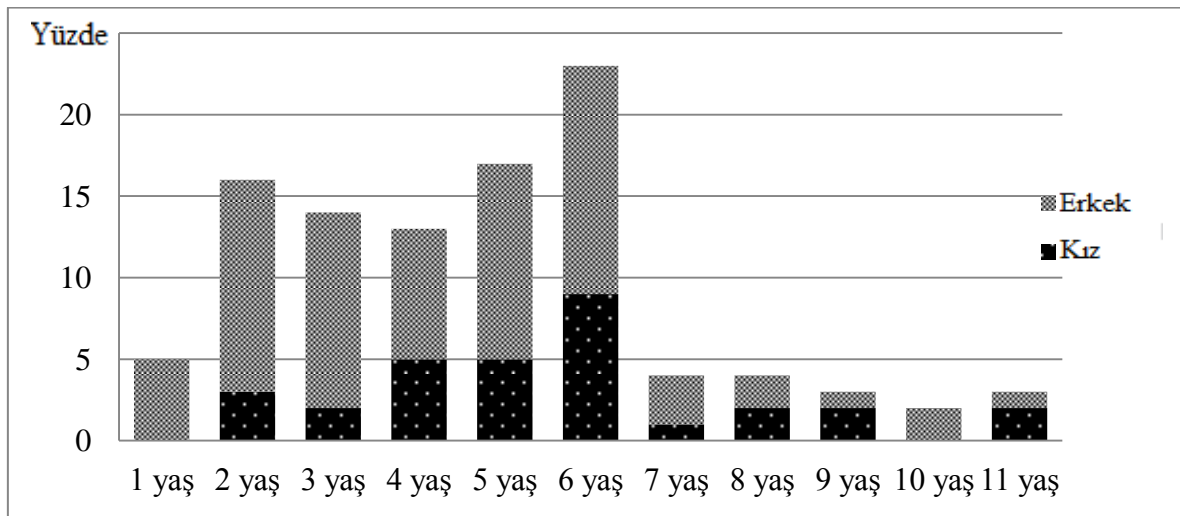
#### 4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Ocak 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında PFAPA tanı kriterlerine uyan 110 vakanın dosyası çalışmaya dahil edildi.

Bütün hastalar cinsiyet, yaş, büyüme özellikleri, özgeçmiş ve soygeçmiş, atak özellikleri, klinik bulgular, laboratuvar bulgular ve tedavi yöntemleri yönüyle değerlendirildi. Hastalar atakları sırasında ateş yüksekliği, tonsillofarenjit, servikal lenfadenit ve aftöz stomatit klinik bulgularından tümüne sahip olmaları yönüyle 2 gruba ayrıldı. Grup I; tüm PFAPA klinik bulgularına sahip olan hastalar, Grup II; en az bir PFAPA klinik bulgusu olmayan hastalardan oluşmaktaydı. Bu iki grup atak özellikleri, laboratuvar bulguları ve klinik bulguları yönüyle karşılaştırıldı.

##### 4.1. Cinsiyet, yaş ve büyüme özellikleri

Vakalar dışlama kriterleri açısından değerlendirildikten sonra 110 vakanın 36'sı (%32,7) kız, 74'ü (%67,3) erkek olarak belirlendi (kız/erkek oranı=0,48) (Şekil 4.1.).

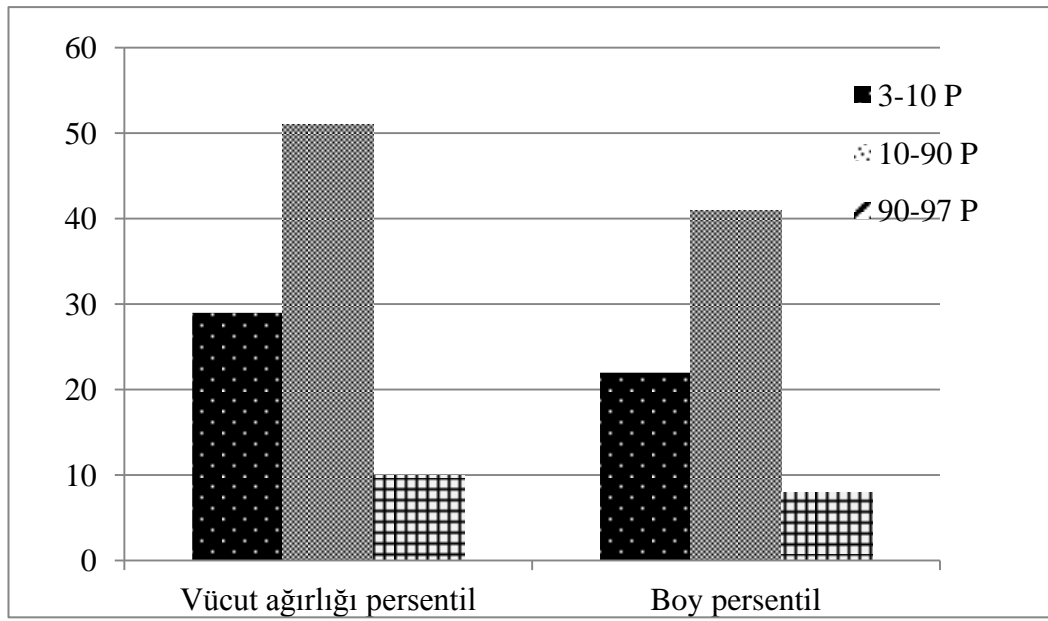


Şekil 4.1. PFAPA'nın sıklığının yaşlara ve cinsiyetlere göre değerlendirilmesi

Hastaların yaşları 1 yaş ile 15 yaş arasında değişmekteydi. Ortalama yaş  $4,7 \pm 2,5$  yaş; ortanca yaş ise 5 olarak bulundu. Kız hastaların ortalama yaşları  $4,6 \pm 2,5$  yaş; ortanca yaşları 4,3 (1-15) yaştı. Erkek hastaların ortalama yaşları  $4,9 \pm 2,4$  yaş; ortanca yaşları 5 (1-11) yaştı.

Grup I ve Grup II'deki hastalar cinsiyetlerine göre karşılaştırıldı. Grup I kız hastaların ortalama yaşları  $5,2 \pm 2,6$  yaş; ortanca yaş 5 (1,5-11) yaş olarak belirlendi. Bu gruptaki erkek hastaların ortalama yaşları  $4,7 \pm 2,7$  yaş; ortanca 4 (1-15) yaş olarak bulundu. Bu iki grup arasında yaş ortalaması yönünden anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,33$ ). Grup II kız hastaların ortalama yaşları  $4,1 \pm 1,7$  yaş; ortanca 4 (1-6) yaş olarak belirlendi. Grup II erkek hastaların ortalama yaşları  $4,4 \pm 1,7$  yaş; ortanca 5 (1,5-6) yaş olarak belirlendi. Bu iki grup arasında yaş ortalaması yönüyle istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,59$ ).

90 hastanın vücut ağırlığı ölçüldü. 29 (%26,4) hastanın vücut ağırlığı 3-10 persentil, 51 (%46,4) hastanın vücut ağırlığı 10-90 persentil arasında, 10 (%9,1) hastanın vücut ağırlığı 90-97 persentilde bulundu. Ortalama vücut ağırlığı  $16,9 \pm 5,8$  kg olarak bulundu. Hastalarımızın çoğunluğu (%46,4) normal (10-90 persentil) vücut ağırlığında bulundu (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2.** Hastaların vücut ağırlığı ve boy persentillerinin değerlendirilmesi

71 hastanın boyları ölçüldü. 22 (%20) hastanın boyu 3-10 persentil, 41 (%37,3) hastanın boyu 10-90 persentil arasında, 8 (%7,3) hastanın boyu 90-97 persentilde bulundu. Ortalama boy  $104,9 \pm 15,6$  cm bulundu. Hastalarımızın çoğunluğu (%37,3) normal sınırlarda (10-90 persentil) boy uzunluğuna sahipti (Şekil 4.2).

## 4.2. Özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri

Hastaların doğum öyküleri sorgulandığında 110 hastanın 60'ının (%54,5) sezaryen ve 50'sinin (%45,5) normal vajinal yol ile doğduğu belirlendi. Hastaların 18'inde (%16,4) bilinen ek hastalıklarının olduğu görüldü. Bir hastada febril konvulsiyon, 10'unda (%9,1) allerji öyküsü olduğu görüldü. Bunlardan 8'inde polen allerjisi, 1'inde çilek ve 1'inde kakao allerjisi olarak belirlendi. Hastaların 41'i (%37,3) okula/kreşe devam ediyordu.

Hastalarda ailelerinde sık boğaz enfeksiyonu geçirme, tonsillektomi/adenoidektomi olma, tekrarlayan periyodik ateş atakları geçirme öyküsü olanların varlığı sorgulandı. Hastaların 28'inde (%25,5) pozitif aile öyküsü olduğu görüldü.

## 4.3. Atak özellikleri

Tüm hastaların ortalama ilk atak yaşı  $2,7\pm 2,2$  idi. Grup I'deki hastaların ilk atak yaşı ortancası 2 yaş ve Grup II'deki hastaların ilk atak yaşı ortancası 2 yaş olarak bulundu. Bu iki grup arasında ilk atak geçirme yaşı yönünden anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,38$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Atakların sıklık ve süre açısından karşılaştırılması

	Tüm hastalar	Grup I	Grup II	P
<b>İlk atak yaşı (yıl)</b>	$2,72\pm 2,24^*$ 2(0-14)**	$2,25\pm 1,62$ 2,0(0-5)	$2,81\pm 2,43$ 2,0(0-14)	0,38
<b>Atak sıklığı (kez/ay)</b>	$1,63\pm 0,71$ 1(1-3)	$1,77\pm 0,62$ 2(1-3)	$1,55\pm 0,79$ 1,0(1-4)	<b>0,04</b>
<b>Ateş süresi (gün)</b>	$3,82\pm 1,23$ 3(1-7)	$3,54\pm 1,12$ 3(2-7)	$3,84\pm 1,22$ 3(1-7)	0,189
<b>Ataklar arası süre (gün)</b>	$18,52\pm 6,43$ 20(7-30)	$16,43\pm 6,16$ 15(7-30)	$19,01\pm 6,73$ 21(5-30)	<b>0,05</b>

\*Ortalama  $\pm$  Standart sapma, \*\*Ortanca (minimum-maksimum)

Hastaların bir ay içerisinde geçirdikleri atak sayıları sorgulandı. Bir ay içerisinde tüm hastaların ortalama atak sayısı ortancası 1 (1-3) idi. Aylık atak sayısı ortancaları açısından Grup I ile Grup II arasında istatistiksel anlamda farklılık olduğu belirlendi ( $p=0,04$ ). Atak

sirasındaki ortalama ateş süreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p=0,19$ ). Ortalama ataklar arası süre  $18,5\pm 6,4$  gün olarak belirlendi. Atak esnasındaki ateşli gün süresi Grup I'de, Grup II'ye göre daha kısaydı ( $p=0,05$ ) (Tablo 4.1).

Hastaların atak sürelerinin özellikleri cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında kız ve erkek hastalar arasında bir ay içinde geçirilen atak sıklığı, atakları sırasındaki ateş süreleri, ataklar arasındaki sağlıklı geçen süreleri yönüyle anlamlı istatistiksel farklılık izlenmedi ( $p=>0,05$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Hastaların atak sürelerinin cinsiyete göre özellikleri

	<b>Kız</b>	<b>Erkek</b>	<b>P</b>
<b>İlk atak yaşı (yıl)</b>	$2,83\pm 2,42^*$ 2(0-11) **	$2,61\pm 2,21$ 2(0-14)	$> 0,05$
<b>Atak sıklığı (kez/ay)</b>	$1,63\pm 0,72$ 1,5(1-3)	$1,62\pm 0,72$ 1(1-3)	$> 0,05$
<b>Ateş süresi (gün)</b>	$3,84\pm 1,23$ 3(3-7)	$3,72\pm 1,21$ 3(1-7)	$> 0,05$
<b>Ataklar arası süre(gün)</b>	$18,14\pm 6,94$ 20(7-30)	$18,61\pm 6,23$ 20(7-30)	$> 0,05$

\* Ortalama±Standart sapma, \*\* Ortanca (minimum-maksimum)

Grup I ve Grup II'deki hastalar cinsiyetlerine göre ataklarının özellikleri yönüyle karşılaştırıldı. Grup I'deki kız hastaların ilk atak geçirme yaşları  $1,7\pm 1,4$  yaş, bir ay boyunca geçirdikleri atak sayısı ortancası 2 (1-3), atakları sırasında geçirdikleri ateş süresi ortalama  $3,4\pm 0,7$  gün, ataklar arasında sağlıklı olarak geçen ortalama süre  $14,4\pm 6$  gün olarak bulundu. Grup I'deki erkek hastaların ilk atak geçirme yaşları  $2,6\pm 1,7$  yaş, bir ayda geçirilen atak sıklığı sayısı ortancası 2 (1-3) kez, atakları sırasında geçirdikleri ateş süresi ortalama  $3,6\pm 1,3$  gün, atakları arasında sağlıklı olarak geçirdiği süre ortalama  $17,5\pm 6,1$  gün olarak bulundu. (Tablo 4.3).

Grup II'deki kız hastaların ilk atak geçirme yaşları  $3,2\pm 2,6$  yaş, bir ay boyunca geçirdikleri atak sayısı ortancası 1(1-3) kez, atakları sırasında geçirdikleri ateş süresi ortalama  $4\pm 1,3$  gün, ataklar arasında sağlıklı olarak geçen ortalama süre  $19,5\pm 6,8$  gün olarak bulundu. Grup II'deki erkek hastaların ilk atak geçirme yaşları  $2,6\pm 2,3$  yaş, bir ayda geçirilen atak sıklığı sayısı ortancası 1(1-3) kez, atakları sırasında geçirdikleri ateş süresi

ortalama 3,8±1,2 gün, atakları arasında sağlıklı olarak geçirdiği süre ortalama 19,1±6,2 gün olarak belirlendi. Her iki grupta kız ve erkek cinsiyet karşılaştırıldığında ilk atak geçirme yaşları, atak sıklığı, ateşli geçirilen süre ve ataklar arası süre açısından anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Grup I ve Grup II'deki hastaların cinsiyetlerine göre atak özellikleri yönüyle değerlendirilmesi

	Grup I			Grup II		
	Kız	Erkek	P	Kız	Erkek	P
<b>İlk atak yaşı (yıl)</b>	1,72±1,4*	2,64±1,72	0,16	3,27±2,62	2,65±2,34	0,24
	1,3(0-4)**	2,8(0-5)		2,5(0-11)	2(0-14)	
<b>Atak sıklığı (kez/ay)</b>	2,05±0,73	1,72±0,63	0,15	1,46±0,64	1,54±0,72	0,65
	2(1-3)	2(1-3)		1(1-3)	1(1-3)	
<b>Ateş süresi (gün)</b>	3,46±0,72	3,67±1,34	0,64	4,03±1,32	3,85±1,23	0,53
	3(3-5)	3(2-7)		3(3-7)	3(1-7)	
<b>Ataklar arası süre(gün)</b>	14,40±6,05	17,51±6,12	0,20	19,55±6,80	19,13±6,24	0,76
	15(7-25)	15(8-30)		23(7-30)	20,5(7-30)	

\* Ortalama±Standart sapma \*\* Ortanca (minimum-maksimum)

PFAPA hastalarında tanı almadıkları dönemde yüksek ateşleri nedeniyle gereksiz antibiyotik ve ateş düşürücü kullanımı olmaktadır. Bunu göstermek amacıyla hastalarda ateş yüksekliği döneminde kullandıkları ilaçlar sorgulandı ve oranları değerlendirildi. Hastaların 28'i (%25,5) ateş atakları döneminde her seferinde sadece ateş düşürücü ilaç kullanmış ancak fayda görmemiş. Hastaların 2'si (%1,8) ateş atakları döneminde her seferinde sadece antibiyotik kullanmış ve fayda görmemiş. Hastaların 80'i (%72,7) ateş ataklarında antibiyotik ya da ateş düşürücü veya hem antibiyotik hem ateş düşürücü kullanmış ve fayda görmemişler.

#### 4.4. Klinik bulgular

Hastaların geçirdiği iki ateş atağı klinik bulgular yönüyle değerlendirmeye alındı. 1. Bütün ataklar değerlendirildiğinde en sık bulgu ateş yüksekliği (%100) olarak belirlendi. Sonra sırasıyla tonsillofarenjit (%97,8), servikal lenfadenit (%74,5), aftöz stomatit (%39,1) izlendi. Ek klinik bulgulardan en sık karın ağrısı (%18,2) tespit edildi (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Hastaların birinci ve ikinci ataklarında izlenen klinik bulguların sıklığı yönüyle karşılaştırılması

Klinik bulgular	1. Atak	2. Atak
	Sıklık n(%)	Sıklık n(%)
Ateş	110(100)	110(100)
Tonsillofarenjit	108 (98,2)	107(97,3)
Servikal lenfadenopati	84(76,2)	80(72,7)
Aftöz stomatit	43(39,1)	43(39,1)
Karın ağrısı	20(18,2)	20(18,2)
Artralji	10(9,1)	9(8,2)
Ürtiker	4(3,6)	3(2,7)

Hastaların atakları sırasındaki ateş yükseklikleri karşılaştırıldı. Bütün hastaların atakları sırasında aksiller bölgeden ölçülmüş ateşleri santigrad cinsinden kaydedildi. Tüm hastalarda en sık aksiller 39 °C civarında ateş yüksekliği izlendi (%70). Grup I ve Grup II'deki hastaların ateş yükseklikleri karşılaştırıldı. Grup I'deki hastalarda en sık 39 °C ateş izlendi (%80). Grup II'deki hastalarda da en sık 39 °C ateş izlendi (%66,3). Her iki grup karşılaştırıldığında ateş yüksekliği yönüyle istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,38) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Hastaların atak anındaki ateş yüksekliklerinin değerlendirilmesi

Ateş yüksekliği (aksiller ölçüm)	Grup I n(%)	Grup II n(%)	Tüm n(%)
38 °C	2(18,8)	15(6,7)	17(15,5)
39 °C	24(66,3)	53(80)	77(70)
40 °C	4(13,3)	12(15)	16(14,5)
Total	30(100)	80(100)	110(100)

#### 4.5. Laboratuvar bulguları

Hastaların atakları sırasında ve ataklar arası sağlıklı dönemlerindeki laboratuvar bulgularının ortalamaları karşılaştırıldığında tüm atak dönemlerindeki ortalama beyaz küre, nötrofil ve eozinofil sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve fibrinojen düzeyi ataklar arası sağlıklı dönemdeki düzeylerinden anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Ortalama lenfosit sayısı, hemoglobin düzeyi ve trombosit sayıları arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Atak ve ataklar arası dönemde ortalama laboratuvar bulguları

Parametre	Atak esnasında	Sağlıklı dönem	P
WBC ( $10^3/uL$ )	12,35±3,18	8,02±1,93	< <b>0,001</b>
ANS ( $10^3/uL$ )	7,86±2,98	3,74±1,66	< <b>0,001</b>
ALS ( $10^3/uL$ )	3,56±1,36	3,51±1,38	0,73
EOS ( $10^3/uL$ )	0,11±0,10	0,15±0,13	<b>0,01</b>
Hb (g/dL)	12,20±1,14	12,37±1,24	0,41
Plt ( $10^3/uL$ )	324±92	329±100	0,54
ESR (mm/sa)	23,5±15,2	7,61±9,69	< <b>0,001</b>
CRP (mg/dL)	52,4±43,4	5,92±8,83	< <b>0,001</b>
Fibrinojen (mg/dL)	446±52	310±84	< <b>0,001</b>

Grup I ve 2'deki hastaların ortalama laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Grup I'deki hastalarda ortalama beyaz küre sayısı, C-reaktif protein değeri ve fibrinojen değeri Grup II'deki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Grup II'deki hastalarda ortalama eozinofil sayısı Grup I'deki hastalara göre istatistiksel olarak

anlamli düzeyde yu'ksek bulundu. Ortalama n'otrofil sayisi, lenfosit sayisi, hemogloblin düzeyi, trombosit sayisi, sedimentasyon düzeyi ve immu'nglobulin düzeylerinde iki grup arasinda anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Grup I ve Grup II'deki hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>P</b>
<b>WBC</b> ( $10^3/uL$ )	12523±5987	12306,5±3663,8	<b>0,04</b>
<b>ANS</b> ( $10^3/uL$ )	8823±5691	7450±3420	0,12
<b>ALS</b> ( $10^3/uL$ )	3810±3766	3802±1819	0,44
<b>EOS</b> ( $10^3/uL$ )	83,3±87,4	115,1±135,7	<b>0,02</b>
<b>Hb</b> (g/dL)	12,05±1,27	12,09±1,29	0,19
<b>Plt</b> ( $10^3/uL$ )	315366±83358	335762±125357	0,48
<b>ESR</b> (mm/sa)	21,7±15,9	27,10±22,39	0,29
<b>CRP</b> (mg/dL)	70,02±59,47	48,1±51,6	<b>0,02</b>
<b>Fibrinojen</b> (mg/dL)	480,61±71,29	413,11±96,7	<b>0,006</b>
<b>IgA</b> (mg/dL)	151,0±142,8	123,04±141,09	0,57
<b>IgG</b> (mg/dL)	943,5±244,1	958±315	0,82
<b>IgM</b> (mg/dL)	131,09±107,74	104,9±43,8	0,07
<b>IgE</b> (IU/dL)	98,8±145,7	52,5±61,4	0,09

Hastaların atak dönemlerinde ve atakları arasındaki ateşsiz dönemlerinde bakılan laboratuvar değerleri yaş gruplarına göre derecelendirildi ve sıklıkları karşılaştırıldı. Atak döneminde beyaz küre sayısı, C-reaktif protein ve fibrinojen düzeylerinin yüksekliği anlamlı olarak daha sık izlendi. N'otrofil sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızı atak döneminde daha sıklıkla normal düzeyde bulundu ancak ataklar arası ateşsiz dönem ile karşılaştırıldığında yüksek düzeylerde görülme sıklığı atak döneminde anlamlı olarak artmış bulundu. Lenfosit sayısı, trombosit sayısı ve hemogloblin düzeyi atakta ve ataklar arası sağlıklı dönemde çoğunlukla normal düzeyde izlendi. Ataklar arası sağlıklı dönemde bakılan tüm laboratuvar değerleri nadir vakalar dışında çoğunlukla normal düzeylerde bulundu. (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Laboratuvar bulgularının yaş gruplarına göre düzeylerinin atak ve ataklar arası sağlıklı dönemde karşılaştırılması

Düzy	Atak döneminde			Sağlıklı dönemde		
	Düşük	Normal	Yüksek	Düşük	Normal	Yüksek
<b>WBC</b>	3(1,4)	98(45,1)	116(53,5)	1(0,9)	107(97,3)	2(1,8)
<b>ANS</b>	5(2,3)	114(53)	97(44,7)	4(3,6)	105(95,5)	1(0,9)
<b>ALS</b>	9(4,2)	206(95,3)	1(0,5)	6(5,5)	104(94,5)	0
<b>Hb</b>	28(13)	188(87)	0	8(7,3)	102(92,7)	0
<b>Plt</b>	5(2,3)	163(75,5)	48(22,2)	2(1,8)	84(76,4)	24(21,8)
<b>ESR</b>	0	92(55)	75(45)	0	70(89,7)	8(10,3)
<b>CRP</b>	0	27(14,5)	159(85,5)	0	58(75,3)	19(24,7)
<b>Fibrinojen</b>	0	30(36)	54(64)	0	18(90)	2(10)

Hastaların ateşsiz dönemlerinde immün yetmezliği dışlamak amacıyla immünglobulin (Ig) değerlerine ve periferik kan lenfosit alt gruplarına bakıldı. Ortalama Ig A,G,M,E değerleri hesaplandı. Periferik venöz kandan bakılan ortalama IgA 130±141 mg/L, IgG 954±297 mg/L, IgM 111±66 mg/L, IgE 64±92 IU/mL olarak bulundu.

**Tablo 4.9.** Hastaların immünglobulin düzeylerinin değerlendirilmesi

	Düşük Ig düzeyi olan	Normal Ig düzeyi olan
	hastalar n(%)	hastalar n(%)
<b>IgA</b> (n=91)	11(10)	80(90)
<b>IgG</b> (n=100)	10(9,1)	90(90,9)
<b>IgM</b> (n=90)	10(9,1)	80(90,9)

Ancak immünglobulinlerin normal aralıkları yaş gruplarına göre değiştiği için immünglobulinlerin yaş gruplarına göre düşük, yüksek ya da normal aralıklarına göre oranları değerlendirildi. IgA düzeyi bakılan 91 hastanın 11'inde (%10) IgA düşük düzeyde, IgG düzeyi bakılan 100 hastanın 10'unda (%9,1) IgG düşük düzeyde, IgM düzeyi bakılan 90 hastanın 10'unda (%9,1) IgM düşük düzeyde, IgE düzeyi bakılan 82 hastanın 16'sında (%14,5) IgE yüksek düzeyde tespit edildi (Tablo 4.9).

Tüm hastaların 21 tanesinde periferik kan lenfosit alt grupları incelendi. Ortalama lenfosit sayısı 3,509±1,378 ( $10^3/uL$ ) idi. Total T lenfosit sayısını gösteren CD3+ ortalama

yüzde değeri 61,71±9,98 olarak bulundu. CD4+ lenfosit (T helper) ortalama yüzdesi 32,1±5,7 bulundu. CD8+ lenfosit (T supressör /sitotoksik) ortalama yüzdesi 26,76±9,24, CD3-CD16+CD56+ hücre (natural killer hücre) ortalama yüzdesi 9,14±7,58 olarak bulundu. CD19+ lenfosit (B lenfosit) ortalama yüzde oranı 17,62±8,26 olarak tespit edildi.

Toplam 21 hastada bakılan CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+/56+, CD19+ toplam absolu hücre sayıları normal olarak belirledi. Sadece CD3-CD16+CD56+ hücre (doğal öldürücü hücre) sayısı %28,5 hastada  $200 \times 10^6/L$  hücreden daha düşüktü.

Periferik kan lenfosit alt grupları Grup I ve Grup II'deki hastalar arasında karşılaştırıldı. CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+/56+, CD19+ hücrelerin ortalama oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Periferik kan lenfosit alt gruplarının Grup I ve Grup II arasında karşılaştırılması

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>P</b>
<b>CD3+</b> (n=21)	64,5±5,9	60,6±11,2	0,43
<b>CD3+CD4+</b> (n=21)	33,17±6,21	31,67±5,72	0,60
<b>CD3+CD8+</b> (n=21)	28,67±6,25	26±10,28	0,56
<b>CD16+/56+</b> (n=21)	8,5±3,39	9,40±8,81	0,81
<b>CD19+</b> (n=21)	20±7,95	16,67±8,45	0,42

Hastaların her iki ataklarının başlangıcında tamamından boğaz kültürü alındı ve hiçbir boğaz kültüründe bakteri üretilmedi. Boğaz kültüründe A grubu  $\beta$  hemolitik streptokok üremesi gözlenen 12 vaka çalışmamızdan çıkarıldı.

Hastaların 33 tanesinde FMF gen mutasyon analizi yapıldı. 22 hastada (%20) FMF gen mutasyonu izlenmedi. 11 hastada (%10) heterozigot *MEFV* gen mutasyonu izlendi. Homozigot gen mutasyonu görülmedi.

#### **4.6. Tedavi yöntemleri**

Hastalarımızın atak sırasında aldıkları tedaviler karşılaştırıldı. Tedavi sonrasında atak sırasında ateşi düşürüp düşürmemesi ve takip eden sürede atak sıklığını azaltıp azaltmamasına göre faydaları değerlendirildi. Bu iki kriterden birini karşılamaması durumunda ilacın hastaya fayda sağladığı kabul edildi. Birinci atakları sırasında hastaların

97'si (%88,2) metilprednizolon kullandı. Bu hastaların 95'i (%97,9) metilprednizolondan fayda gördü. Hastalardan 10 tanesi (%9,1) 2-6 ay süresince trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) proflaksisi (1-2 mg/kg/gün, haftada 2 gün) kullandı. Hastalardan 2'si (%20) TMP-SMX tedavisinden fayda gördü. Hastalardan 3 tanesi (%2,7) tonsillektomi oldu ve bu hastaların her biri tonsillektomiden fayda gördü. İkinci ataklarında verilen tedaviler değerlendirildiğinde hastalardan 104'ü (%94,5) metilprednizolon kullandı ve bu hastalardan 101'i (%97,1) ilaçtan fayda gördü. Hastalardan 3 tanesi ikinci ataktan sonra 2-6 ay TMP-SMX proflaksisi (1-2mg/kg/gün, haftada 2 gün) kullandı ancak hiç birisi ilaçtan fayda görmedi. Hastalardan 4 tanesi (%3,6) tonsillektomi oldu. Bu hastalardan 3'ü (%75) tonsillektomiden fayda gördü (Tablo 4.11).

Atakları esnasında hastalara farklı dozlarda metilprednizolon tedavisi uygulandığı belirlendi. İlaç doz tercihinin takip eden klinisyene göre farklılık gösterdiği tespit edildi. Birinci atakları sırasında klasik doz 1 mg/kg/gün olarak metilprednizolon alan hasta sayısı 84 (%76,4) idi. Bu hastaların 83'ü (%98,8) verilen tedaviden fayda gördü. Hastaların 13'üne (%11,8) 0,5 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon verildi. Bu hastaların 12'si (%92,3) verilen tedaviden fayda gördü. Bu iki metilprednizolon dozu fayda sağlamaları yönüyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p=0,75$ ). İkinci atakları sırasında klasik doz 1mg/kg/gün olarak metilprednizolon alan hasta sayısı 92 (%83,6) idi. Bu hastaların 90'ı (%97,8) verilen tedaviden fayda gördü. Hastaların 12'sine (%10,9) 0,5 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon verildi. Bu hastaların tamamı (%100) verilen tedaviden fayda gördü. Bu iki grup arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmedi ( $p=0,67$ ).

**Tablo 4.11.** Hastaların atakları sırasında verilen tedavilerin değerlendirilmesi

	1. ATAK		2. ATAK	
	Sıklık n(%)	Fayda n(%)	Sıklık n(%)	Fayda n(%)
<b>Metilprednizolon</b>	97(88,2)	95(97,9)	104(94,5)	101(97,1)
<b>TMP-SMX</b>	10(9,1)	2(20)	2(1,8)	0(0)
<b>Tonsillektomi</b>	3(2,7)	3(100)	4(3,6)	3(75)

## 5. TARTIŞMA

PFAPA Sendromu ilk kez Marshall ve arkadaşları tarafından 1987 yılında tarif edilen çocuklarda nedeni bilinmeyen periyodik ateşin nisbeten yaygın bir nedenidir (Marshall ve ark 1987).

Özellikle beş yaşın altındaki çocuklarda oluşan yineleyen ateş yakınmalarının ayırıcı tanısında mutlaka anımsanması gereken bir hastalıktır. PFAPA Sendromunun bileşenlerini çocuklarda ani olarak ortaya çıkan nedeni açıklanamayan yineleyen ateş atakları, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati oluşturmaktadır (Kasapçopur ve Arısoy 2007).

Çocukluk döneminde en sık görülen periyodik ateş sendromları FMF, PFAPA ve siklik nötropenidir. Özellikle beş yaş altı çocuklarda siklik olarak tekrarlayan ateş nedenlerinden biri olan PFAPA Sendromu erkeklerde daha sık görülür (Marshall ve ark 1987, Femiano ve ark 2008, Vehapoğlu ve ark 2012). Çalışmamızda 110 vakanın 36'sı (%32,7) kız, 74'ü (%67,3) erkek olarak belirlendi (kız/erkek oranı: 0,48). Hastalarımızın da çoğunluğu erkekti.

PFAPA'lı olguların çoğu beş yaşın altındadır (Long 1999, Kasapçopur ve Arısoy 2007, Femiano ve ark 2008). PFAPA Sendromunda erişkin yaşlarda başlangıç ise son derece nadirdir. Erişkin bir hastada rapor edilen ilk PFAPA olgusu 2006 yılında Cavuoto ve Bonagura tarafından tanımlanmıştır (Cavuoto ve Bonagura 2006). Padeh ve ark. 2008 yılında yayınladıkları retrospektif bir çalışma sonucunda semptomların başlangıç yaşı 8 ile 37 arasında değişen 15 geç başlangıçlı PFAPA olgusu rapor etmişlerdir (Padeh ve ark 2008). Çalışmamızda hastalarımızın yaşları 1 yaş ile 15 yaş arasında değişmekteydi. Ortalama yaş  $4,7 \pm 2,5$  yaş; ortanca yaş ise 5 olarak bulundu. Cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde ortalama yaşlarda anlamlı istatistiksel farklılık belirlenmedi. Grup I ve Grup II'deki erkek ve kız cinsiyetin yaş ortalamaları karşılaştırıldığında da anlamlı fark izlenmedi. Hastaların 39 tanesi (%10,9) 5 yaşından büyüktü ve en büyük hastamız 15 yaşındaydı. Bu hastaların 9'unda (%8,1) ilk atağın başlama zamanı yine 5 yaşın üzerindeydi. Bu bulgu dahilinde 5 yaş üzeri çocuklarda PFAPA ataklarının göz ardı edilemeyecek oranda başlayabileceğini gördük. PFAPA Sendromu 5 yaş üzeri çocuklarda da periyodik ateş şikayeti varlığında ayırıcı tanıları içerisinde düşünülmelidir.

PFAPA'lı çocuklarda büyüme ve gelişme etkilenmez (Padeh ve ark 1999, Padeh ve Berkun 2007). Bu parametre PFAPA'nın tanı kriterlerinden biridir (Thomas ve ark 1999, Padeh 2005, Kasapçopur ve Arısoy 2007, Feder ve Salazar 2010). Çalışmamızda vücut ağırlığı ölçülen 90 hastanın tamamı 3-97 persentil arasındaydı. Hastalarımızın çoğunluğunun vücut ağırlığı (%46,4) 10-90 persentil arasında izlendi. Boy ölçümü yapılan 71 hastanın tamamı 3-97 persentil arasındaydı. Hastalarımızın çoğunluğunun boyu (%37,3) 10-90 persentil arasında izlendi.

PFAPA'lı çocuklar ile ilgili bir diğer önemli veri de ailesel geçişin olmamasıdır. Literatürde kardeş olgular bildirilse de genetik geçiş net olarak gösterilememiştir (Sampaio 2009). Femiano ve arkadaşlarının 2008 yaptığı çalışmada da periyodik ateş sendromlarından farklı olarak genetik bir temel bulunmadığı belirtilmiştir (Femiano ve ark 2008). Hastalarda ailelerinde sık boğaz enfeksiyonu geçirme, tonsillektomi/adenoidektomi olma, tekrarlayan periyodik ateş atakları geçirme öyküsü sorgulandı. Hastalarda %25,5 pozitif aile öyküsü olduğu görüldü. Çoğunluğunda benzer aile öyküsü olmamasına rağmen %25 anlamlı bir oran olduğundan pozitif aile öyküsü olması bize genetik geçişin olabileceğini düşündürdü. FMF'in sık görüldüğü bölgelerde ayırıcı tanısı için FMF mutasyon analizi istenebilir. Literatürde FMF genetik mutasyon analizi istenilen PFAPA olgularının hiçbirinde pozitif mutasyon saptanmamıştır (Femiano ve ark 2008). Yalnızca İsrail'de yapılan bir çalışmada PFAPA'lı hastalarda *MEFV* geninde heterozigot mutasyonların yüksek oranda (%27) görüldüğü bildirilmiştir (Dagan ve ark 2010). FMF gen mutasyonu bakılan hastalarımızın %10'unda heterozigot *MEFV* gen mutasyonu izlendi. Hiçbir hastada homozigot gen mutasyonu tespit edilmedi.

Toplumda atopi prevalansı çocuklarda yaklaşık %10-30 ve erişkinlerde %2-10'dur (Kim 2015). Hastaların %9,1'inde bilinen alerji öyküsü vardı. Hastaların atopi oranı normal popülasyon ile benzer bulundu.

Ateş atakları sırasında komplikasyon genellikle görülmez ancak febril konvulsiyon geçiren vaka da yayınlanmıştır (Özen ve Yücel 2006). Febril konvulsiyon çocuklarda en sık rastlanan nöbet tipi olup, tüm çocukların %2-5'inde görülmektedir (Baumann ve Duffner 2000, Rosanbloom ve ark 2013). Yalnızca 1 hastamızda febril konvulsiyon öyküsü mevcuttu. Hastalarımız arasında febril konvulsiyon sıklığı (%0,9) normal popülasyonda izlenen febril konvulsiyon sıklığından anlamlı düzeyde düşüktür. Bu tespitinin ebeveynlerin

ve sağlık çalışanlarının ateş atakları sırasında nöbet geçirme yönündeki endişelerini azaltmakta fayda sağlayacağı düşünüldü.

Hastalık bulguları çoğunlukla beş yaşın altında görülür. Bulgular düzensiz olarak ortalama bir aylık aralarla eğer müdahale edilmez ise 3-5 günlük sreler ile ortaya çıkar (Padeh ve Berkun 2007, Padeh ve ark 1999). Süt ocukluğu döneminde başlama yaşı altı aya kadar inebilir (Drent ve Meer 2001). Ateş 3-7 gün (ortalama 5 gün) sürmekte ve ani olarak düşmektedir (Vehapoğlu ve ark 2012). Bu sendromda diğer periyodik ateş sendromlarından farklı olarak yaş bydkce atak araları açılmakta ve 4-8 yıl içinde spontan iyileşme görülmektedir (Long 1999). Tüm hastaların ilk atak yaşı ortancası 2 (0-14) yaş olarak belirlendi. Grup I ve Grup II'deki hastalar ilk atak yaşı yönünden karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark izlenmedi. Hastalarımızın bir ay içindeki ortalama atak sıklığı 1 kez olarak bulundu. Grup I'deki hastaların Grup II'deki hastalardan anlamlı oranda daha sık atak geçirdikleri belirlendi. Hastalarımızın atak sırasındaki ortalama ateş süreleri  $3,8\pm 1,2$  gün olarak bulundu. Grup I ve Grup II'deki hastalar karşılaştırıldığında aralarında ateş süreleri yönünden anlamlı fark izlenmedi. Grup I ve Grup II'deki hastalar cinsiyetlerine göre atak özellikleri yönüyle değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark izlenmedi.

PFAPA'lı çocuklarda oluşan 3-4 günlük atak döneminde yüksek ateş ve diğer klinik bulgular kullanılan antibiyotik ve ateş düşürücü (parasetamol, ibuprofen, asetil salisilik asit) tedavilere yanıtızdır (Padeh ve ark 1999, Kasapçopur ve Arısoy 2007). Hastalarımızın tamamı ateşli dönemlerinde antibiyotik ve/veya ateş drc ilaç kullanmışlar ve hepsinde bu tedaviler ateşi düşürmekte yanıtız kalmış. PFAPA'da erken tanı gereksiz antibiyotik ve ateş düşürücü ilaç kullanımının önlenmesi yönüyle önemlidir.

PFAPA Sendromunda, ateş her atakta bulunmakla birlikte diğer üç bulgu olan farenjit, aftöz stomatit ve servikal lenfadenopati aynı atakta görülmeyebilir. Yapılan çalışmalarda ateş dışında en sık görülen bulgunun servikal lenfadenopati (%88) olduğu, bunu farenjit (%72) ve aftöz stomatitin (%70) izlediği görülmüştür (Padeh ve ark 1999). Thomas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ateşe ek olarak %70 vakada tonsillitle beraber aftöz stomatit, %72 vakada faranjit, %88 servikal lenfadenopati, %60 vakada baş ağrısı ve %49 vakada karın ağrısı tespit edilmiştir (Thomas ve ark 1999) (Tablo 2.2). Çalışmamızda 110 hastanın tamamında her iki atakta da %100 oranında ateş ykseklıği tespit edildi. Birinci ataklar değerlendirildiğinde tonsillit 108 hastada (%98,2), servikal lenfadenopati 84

hastada (%76,2), aftöz stomatit 43 hastada (%39,1), karın ağrısı 20 hastada (%18,2), artralji 10 hastada (%9,1), ürtiker 4 hastada (%3,6) izlendi. İkinci ataklar değerlendirildiğinde tonsillit 107 hastada (%97,3), servikal lenfadenopati 80 hastada (%72,7), aftöz stomatit 43 hastada (%39,1), karın ağrısı 20 hastada (%18,2), artralji 9 hastada (%8,2), ürtiker 3 hastada (%2,7) izlendi. Bütün ataklar değerlendirildiğinde en sık bulgu ateş yüksekliği (%100) bulundu ancak literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak ikinci en sık bulgu tonsillofarenjit (%97,8) olarak belirlendi, bunu servikal lenfadenopati (%74,5) ve aftöz stomatit (%39,1) izledi. PFAPA kriterlerinde yer alan bulgular dışında en sık görülen ek klinik bulgu karın ağrısıydı (%18,2).

PFAPA Sendromunda ateş çoğunlukla 39 °C'nin üzerindedir (Padeh ve Berkun 2007, Padeh ve ark 1999, Femiano ve ark 2008). PFAPA hastalığına ait en önemli bulgulardan birisi de ateşin yüksek olmasına karşın çocuğun genel durumunun çoğunlukla bozulmamasıdır (Padeh ve ark 1999). Bizim çalışmamızda da tüm hastalarda aksiller 38-40 °C arasında ve en sık 39 °C civarında ateş yüksekliği izlendi (%70). Grup I ve Grup II'deki hastalar karşılaştırıldığında da aynı sonuç alındı.

Hastalığa özgü belirli laboratuvar parametreleri bulunmamaktadır. Ancak atak esnasında lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP gibi akut faz reaktanlarında yükseklik eşlik edebilmektedir (Kurtaran ve ark 2004, Bilici ve ark 2010, Padeh ve ark 2008, Pinto ve ark 2006). Padeh ve arkadaşlarının 1999'da yaptığı çalışmada da hastalığa özgü belirli laboratuvar parametreleri bulunmamaktadır. Atak sırasında hafif artmış lökosit sayısı (tipik olarak  $<13000 \text{ mm}^3$ ) ve eritrosit sedimentasyon hızı (genellikle  $<60 \text{ mm/saat}$ ) mevcut iken, ataklar arasında bu tetkikler normale dönmektedir (Padeh ve ark 1999). PFAPA Sendromu olan çocuklarda febril epizotlar sırasında CRP düzeylerinde artış olması inflamatuvar mekanizmaların sürece dahil olduğunu göstermektedir (Hernandez-Bou ve ark 2003). Hastaların atakları sırasında ve ataklar arası sağlıklı dönemlerindeki laboratuvar bulgularının ortalamaları karşılaştırıldığında tüm atak dönemlerindeki ortalama beyaz küre, nötrofil ve eozinofil sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve fibrinojen düzeyi ataklar arası sağlıklı dönemdeki düzeylerinden anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Ortalama lenfosit sayısı, hemoglobin düzeyi ve trombosit sayıları arasında anlamlı fark izlenmedi. Grup I ve II'deki hastaların ortalama laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Grup I'deki hastalarda ortalama beyaz küre sayısı, C-reaktif protein değeri ve fibrinojen değeri Grup II'deki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ortalama

nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı, sedimentasyon düzeyi ve immünglobulin düzeylerinde iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Ataklar arası sağlıklı dönem ile karşılaştırıldığında atak döneminde beyaz küre sayısı, C-reaktif protein ve fibrinojen düzeyi yüksekliğinin daha sık olduğu belirlendi. Nötrofil sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızı atak döneminde sıklıkla normal düzeyde bulundu ancak ataklar arası ateşsiz dönem ile karşılaştırıldığında yüksek düzeylerde görülme sıklığı atak döneminde anlamlı olarak artmıştı. Lenfosit sayısı, trombosit sayısı ve hemoglobin düzeyi atakta ve ataklar arası sağlıklı dönemde çoğunlukla normal düzeyde izlendi. Ataklar arası sağlıklı dönemde bakılan tüm laboratuvar değerleri nadir vakalar dışında çoğunlukla normal düzeylerde bulundu.

İmmünglobülin düzeyi bakılan hastaların %10'unda IgA düzeyi, %9,1'inde IgG düzeyi, %9,1'inde IgM düzeyi yaşa göre düşük seviyede saptandı. %14,5'unda IgE düzeyi yaşa göre yüksek seviyede bulundu. Hastalarımızın çoğunluğunda immünglobülin düzeyleri normal saptandı. Grup I ve Grup II'deki hastalar Ig düzeyleri yönüyle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark izlenmedi.

Forsvoll ve arkadaşlarının 2013'te yaptığı bir çalışmada PFAPA Sendromu olan 16 çocuk hastanın tonsil dokusunda çalışılan CD8+ hücreleri düşük sayıda izlenmiştir (Forsvoll 2013). Toplam 21 hastada bakılan CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+/56+, CD19+ toplam absolu hücre sayıları normal olarak belirlendi. Sadece CD3-CD16+/CD56+ hücre (doğal öldürücü hücre) sayısı %28,5 hastada  $200 \times 10^6/L$  hücreden daha düşüktü. Ancak literatürde bu parametre ilgili çalışma olmadığı için karşılaştırma yapılamadı. Bu konu ile ilgili daha kapsamlı bir çalışma yapılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

Tedavide ayırıcı tanıları yapıldıktan sonra atağın herhangi bir zamanında verilecek tek doz prednizolon tedavisi (1-2 mg/kg/gün) ya da yarı ömrü daha uzun olan betametazon 0,3 mg/kg/gün kullanımı sonrası 2 ile 4 saatte dramatik olarak klinik düzelme olması tanısal bir kriter olarak kullanılabilir. Bu tedavi ile çoğu zaman ataklar arası süre de açılmaktadır. Steroid tedavisi ile atak sayısı artan vakalar da bildirilmiştir (Padeh ve ark 1999). Femiano ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da en etkin tedavi ateşli dönemde prednizolonun 1-2 mg/kg/gün dozunda, günde 1-2 doz uygulanmasıdır şeklinde belirtilmiştir (Femiano ve ark 2008). Ayrıca kolşisinin de atakların arasının açılmasında etkili olduğu bildirilmektedir (Leong ve ark 2006). Kortikosteroid kullanımı ile atak

bulgularının kolaylıkla kaybolmasına karşın atak sıklığı etkilenmez şeklinde belirtilmiştir (Kasapçopur ve Arısoy 2009). Çalışmamızda birinci atakları sırasında metilprednizolon kullanan 97 hastanın %97,9'u bu ilaçtan ataklarının sıklığını azaltması ve ateşlerini düşürmesi yönüyle fayda görmüştür. İkinci atakları sırasında metilprednizolon kullanan 104 hastanın %97,1'i tedaviden fayda görmüştür. Metilprednizolon alan hastalarda 0,5 ve 1 mg/kg/doz olmak üzere iki ayrı dozda verildiği belirlendi. 0,5 mg/kg/doz metilprednizolon kullanan hastalar ile 1 mg/kg/doz kullanan hastalar arasında tedaviden fayda görme oranları karşılaştırıldığında fark izlenmedi. Bu bulgu sonucunda ilacın yan etkileri de göz önünde bulundurulduğunda metilprednizolon tedavisinin daha düşük dozlarda kullanılabileceği düşünüldü. Çalışmamızda TMP-SMX profilaksisinin etkili olmadığı görüldü.

Prednizolon tedavisi ile kontrol altına alınamayan vakalarda tonsillektomi ve adenoidektomi önerilmektedir. Thomas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada steroide yanıt %90, tonsillektomiye %75, tonsillektomi ve adenoidektomi beraber yapılırsa cevap %86 olarak bulunmuştur (Thomas ve ark 1999). John ve Gilsdorf'un 2002'de ve Hernandez-Bou ve arkadaşlarının 2003'te yaptıkları çalışmalarda tonsillektomiyle de çocukların bazılarında atakların önüne geçilmiş, ancak bütün vakalarda başarı sağlanamamıştır (John ve Gilsdorf 2002, Hernandez-Bou ve ark 2003). Burton ve arkadaşlarının 2014'te yaptıkları iki çalışmada PFAPA hastalarının tonsillektomiden fayda gördükleri belirlenmiştir (Burton ve ark 2014). Hastalarımızın toplam 7 tanesi (%3,1) tonsillektomi olmuş ve bu hastaların 6 tanesi (%85,7) tonsillektomiden fayda görmüştür.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda PFAPA'lı hastaların çoğunluğunu erkek cinsiyet oluşturmaktaydı. 110 vakanın 36'sı (%32,7) kız, 74'ü (%67,3) erkek olarak belirlendi (kız/erkek oranı: 0,48).
2. PFAPA Sendromu çoğunlukla 5 yaşın altında görülür. Hastalarımızda ortalama yaş  $4,7 \pm 2,5$  yaş; ortanca yaş ise 5 olarak bulundu.
3. PFAPA Sendromunda erişkin yaşlarda başlangıç ise son derece nadirdir. Hastalarımızın 39 tanesi (%10,9) 5 yaşından büyüktü ve en büyük hastamız 15 yaşındaydı. Bu hastaların 9'unda (%8,1) ilk atağın başlama zamanı yine 5 yaşın üzerindedir. PFAPA Sendromu 5 yaş üzeri çocuklarda da periyodik ateş şikayeti varlığında ayırıcı tanıları içerisinde düşünülmelidir.
4. Hastalarımızın tamamının vücut ağırlığı ve boy ölçümleri 3-97 persentil arasında idi. PFAPA'lı çocuklarda büyüme ve gelişme etkilenmez.
5. Hastaların %25,5 gibi yüksek bir oranında pozitif aile öyküsü bulunması genetik geçişin olabileceğini düşündürdü.
6. FMF gen mutasyonu bakılan hastalarımızın %10'unda heterozigot *MEFV* gen mutasyonu izlendi. Hiçbir hastada homozigot gen mutasyonu tespit edilmedi.
7. Hastaların sadece birinde febril konvulsiyon öyküsü mevcuttu. Çalışmamızdaki febril konvulsiyon sıklığı (%0,9) genel popülasyona oranla (%2-5) anlamlı düzeyde düşüktür.
8. Tüm hastaların ortalama ilk atak yaşı  $2,7 \pm 2,2$  yaş; minimum yaş 3 ay, maksimum yaş 14 yaş olarak bulundu. Grup I ve Grup II'deki hastalar ilk atak yaşı yönünden karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark izlenmedi. Hastalarımızın bir ay içindeki ortalama atak sıklığı 1 kez olarak bulundu. Grup I'deki hastaların Grup II'deki hastalardan anlamlı oranda daha sık atak geçirdikleri belirlendi. Hastalarımızın atak sırasındaki ortalama ateş süreleri  $3,8 \pm 1,2$  gün olarak bulundu. Grup I ve Grup II'deki hastalar karşılaştırıldığında aralarında ateş süreleri yönünden anlamlı fark izlenmedi. Grup I ve Grup II'deki hastalar cinsiyetlerine göre atak özellikleri yönüyle değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark izlenmedi.
9. Hastalarımızın tamamı ateşli dönemlerinde antibiyotik ve/veya ateş düşürücü ilaç kullandıkları ve tedavi yanıtının olmadığı belirlendi. PFAPA'da erken tanı gereksiz antibiyotik ve ateş düşürücü ilaç kullanımının önlenmesi yönüyle önemlidir.

10. Bütün ataklar değerlendirildiğinde en sık bulgu ateş yüksekliği (%100) idi. Diğer bulgular sırasıyla tonsillofarenjit (%97,8), servikal lenfadenopati (%74,5) ve aftöz stomatit (%39,1) idi. PFAPA kriterlerinde yer alan bulgular dışında en sık görülen ek klinik bulgu karın ağrısıydı (% 18,2).
11. Hastaların atakları sırasında ve ataklar arası sağlıklı dönemlerdeki laboratuvar bulgularının ortalamaları karşılaştırıldığında tüm atak dönemlerindeki ortalama beyaz küre, nötrofil ve eozinofil sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve fibrinojen düzeyi ataklar arası sağlıklı dönemdeki düzeylerinden anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Ortalama lenfosit sayısı, hemoglobin düzeyi ve trombosit sayıları arasında anlamlı fark izlenmedi. Grup I'deki hastalarda ortalama beyaz küre sayısı, C-reaktif protein değeri ve fibrinojen değeri Grup II'deki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Grup II'deki hastalarda ortalama eozinofil sayısı Grup I'deki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.
12. Atak döneminde beyaz küre sayısı, C-reaktif protein ve fibrinojen düzeylerinin yüksekliği anlamlı olarak daha sık izlendi. Nötrofil sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızı atak döneminde daha sıklıkla normal düzeyde bulundu ancak ataklar arası ateşsiz dönem ile karşılaştırıldığında yüksek düzeylerde görülme sıklığı atak döneminde anlamlı olarak artmış bulundu. Lenfosit sayısı, trombosit sayısı ve hemoglobin düzeyi atakta ve ataklar arası sağlıklı dönemde çoğunlukla normal düzeyde izlendi. Ataklar arası sağlıklı dönemde bakılan tüm laboratuvar değerleri nadir vakalar dışında çoğunlukla normal düzeylerde bulundu.
13. İmmünglobülin düzeyi bakılan hastaların %10'unda IgA düzeyi, %9,1'inde IgG düzeyi, %9,1'inde IgM düzeyi yaş grubuna göre -2 standart sapmanın altındaydı. %14,5'unda IgE düzeyi yaşa göre yüksek seviyede bulundu. Grup I ve Grup II'deki hastalar Ig G,A,M,E düzeyleri yönüyle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark izlenmedi.
14. Toplam 21 hastada bakılan CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+/56+, CD19+ toplam absolu hücre sayıları normal olarak belirlendi. Sadece CD3-CD16+CD56+ hücre (doğal öldürücü hücre) sayısı %28,5 hastada  $200 \times 10^6/L$  hücreden daha düşüktü.

15. Hastaların her iki ataklarının başlangıcında tamamından boğaz kültürü alındı ve hiç bir boğaz kültüründe bakteri üremesi görülmedi.
16. Çalışmamızda birinci atakları sırasında metilprednizolon kullanan 97 hastanın %97,9'u bu ilaçtan ataklarının sıklığını azaltması ve ateşlerini düşürmesi yönüyle fayda görmüştür. İkinci atakları sırasında metilprednizolon kullanan 104 hastanın %97,1'i tedaviden fayda görmüştür.
17. Metilprednizolon alan hastalarda 0,5 ve 1 mg/kg/doz olmak üzere iki ayrı doz uygulandı. 0,5 mg/kg/doz metilprednizolon kullanan hastalar ile 1 mg/kg/doz kullanan hastalar arasında tedaviden fayda görme oranları karşılaştırıldığında fark izlenmedi. Bu bulgu sonucunda ilacın yan etkileri de göz önünde bulundurulduğunda metilprednizolon tedavisinin daha düşük dozlarda kullanılabileceği düşünüldü.
18. Hastalardan 10 tanesi (%9,1) 2-6 ay süresince trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) profilaksisi (1-2mg/kg/gün, haftada 2 gün) kullanmış ve bu hastaların %20'sinin atak sıklığı azalmıştır. Hastalardan 3 tanesi ikinci ataktan sonra 2-6 ay TMP-SMX profilaksisi (1-2mg/kg/gün, haftada 2 gün) kullanmış ancak hiç birisi ilaçtan fayda görmemiştir.
19. Hastalardan toplam 7 tanesi (%3,1) tonsillektomi olmuş ve bu hastaların 6 tanesi (%85,7) tonsillektomiden fayda görmüştür.

## 7. KAYNAKLAR

- Akse-Onal V, Sağ E, Ozen S, Bakkaloglu A, Cakar N, Besbas N, Gucer S. 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.
- Aridogan BC, Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Baz K, Kaya S. Serum Levels of IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 and IFN-gamma in Behçet's disease. *J Dermatol.* 2003 Aug;30(8):602-7.
- Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. American Academy of Pediatrics. *Pediatr Neurol.* 2000 Jul;23(1):11-7.
- Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, Meir-Harel M, Lidar M, Livneh A, Padeh S. The familial Mediterranean fever gene as a modifier of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2011 Apr;40(5):467-72.
- Biddle C. The neurobiology of the human febrile response. *AANA J.* 2006 Apr;74(2):145-50.
- Bilici M, Kara S, Turkay S, ve ark. Periyodik Ateş, Aftoz Stomatit, Farenjit, Lenfadenit (PFAPA): Tekrarlayan Ateşin Önemli Bir Nedeni. *Turkiye Klinikleri J Pediatr.* 2010;19(2):187-90.
- Bodar EJ, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A. Dysregulation of innate immunity: hereditary periodic fever syndromes. *Br J Haematol.* 2009 Feb;144(3):279-302.
- Boxer LA. Neutrophil abnormalities. *Pediatr Rev.* 2003 Feb;24(2):52-62.
- Brown KL, Wekell P, Osla V, Sundqvist M, Sävman K, Fasth A, Karlsson A, Berg S. Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *BMC Pediatr.* 2010 Sep 6;10:65.
- Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 11;9:CD008669.
- Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr.* 1999 Jan;134(1):53-7.
- Cavuoto, MA. Bonagura, VR. A case of adult-onset PFAPA. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2006; 117(2): 212.
- Ceyhan M. Ateş patogenezi. *Katkı Pediatri Dergisi.* 2007; 29(4): 351-359.
- 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.

- 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(5):633-6.
- Dingli D, Antal T, Traulsen A, Pacheco JM. Progenitor cell self-renewal and cyclic neutropenia. *Cell Prolif.* 2009 Jun;42(3):330-8.
- Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med.* 2001 Dec 13;345(24):1748-57.
- Ehrenfeld EN, Eliakim M, Rachmilewitz M. Recurrent polyserositis (Familial Mediterranean fever; periodic disease). *Am J Med* 1961;31: 107–23.
- 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.
- Feder HM Jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2000 Jun;12(3):253-6.
- Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr.* 2010 Feb;99(2):178-84.
- 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.
- 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.
- 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.
- Førsvoll J, Janssen EA, Møller I, Wathne N, Skaland I, et al. Reduced Number of CD8+ Cells in Tonsillar Germinal Centres in Children with the Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis Syndrome. *Scand J Immunol.* 2015 Jul;82(1):76-83.
- 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.
- 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.
- 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.
- Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr.* 2009 Aug;155(2):250-3.

- Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Federici S, Zulian F, Cortis E, Calcagno G, Tommasini A, Consolini R, Simonini G, Pelagatti MA, Baldi M, Ceccherini I, Plebani A, Frenkel J, Sormani MP, Martini A. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):e721-8.
- Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, Caorsi R, Brisca G, Malattia C, Martini A. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. *J Clin Immunol*. 2008 May;28 Suppl 1:S73-83.
- Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;58(6):1823-32
- Gedalia A, Adar A, Gorodischer R. Familial Mediterranean fever in children. *J Rheumatol Suppl*. 1992 Oct; 35:1-9. Review.
- 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.
- Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972 Dec 21;287(25):1302.
- 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
- Hernández-Bou S, Giner M, Plaza AM, Sierra JI, Martín Mateos MA. PFAPA syndrome: with regard to a case. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003 Jul-Aug;31(4):236-9.
- Hoffman HM, Simon A. Recurrent febrile syndromes: what a rheumatologist needs to know. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 May;5(5):249-56.
- 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.
- John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Nov;21(11):1071-7.
- 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.
- 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.
- Kasapçopur Ö, Arısoy N. PFAPA Sendromu. *Turk Arch Ped* 2009; 44: 80-3.

- Kastner DL, Aksentijevich 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.
- Kastner DL, Janka G. Hereditary Periodic Fever Syndromes: Childhood and Adolescent Hematology 2005; 45: 74-81.
- Keleş S, Özdemir C, Bahçeciler NN, Barlan IB. Periyodik Ateş Sendromları. *Güncel Pediatri* 2007; 5:57-61.
- Kim BK, Kim JY, Kang MK, Yang MS, Park HW, et al. Allergies are still on the rise? A 6-year nationwide population-based study in Korea. *Allergol Int.* 2015 Dec 11. pii: S1323-8930(15)00208-7.
- 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.
- Kovacs L, Hlavatá A, Baldovič M, Paulovicova E, Dallos T, et al. Elevated immunoglobulin D levels in children with PFAPA syndrome. *Neuro Endocrinol Lett.* 2010;31(6):743-6. Kurtaran H, Karadağ A, Catal F, Aktaş D. PFAPA syndrome: a rare cause of periodic fever. *Turk J Pediatr.* 2004 Oct-Dec;46(4):354-6.
- Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007 Jun 7;356(23):2361-71.
- Leong SC, Karkos PD, Apostolidou MT. Is there a role for the otolaryngologist in PFAPA syndrome? A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006 Nov;70(11):1841-5.
- 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.
- 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.
- Long SS. Syndrome of Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis (PFAPA)--what it isn't. What is it? *J Pediatr.* 1999 Jul;135(1):1-5.
- Majeed HA, Kalaawi M, Mohanty D, Teebi AS, Tunjekar MF, al-Gharbawy F, Majeed SA, al-Gazzar AH. 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.
- Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 1987 Jan;110(1):43-6.

- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999 Apr 2;97(1):133-44.
- Muckle TJ, Well SM. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med*. 1962 Apr;31: 235–48.
- Nguyen R, Robinson A, Nicholls K, Varigos G, Dolianitis C. An unusual urticarial eruption: Familial cold autoinflammatory syndrome. *Australas J Dermatol*. 2015 Jun 26; 60(3):e1.
- Özen M, Yücel G. PFAPA Sendromu: Bir Periyodik Ateş Tablosu. *Firat Medical Journal* 2006; 11: 75-7.
- Padeh S, Berkun Y. Auto-inflammatory fever syndromes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 Aug;33(3):585-623.
- Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr*. 1999 Jul;135(1):98-101.
- Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2005 Apr;52(2):577-609
- Padeh S, Sheba Medical Center, personal communication, 2010.
- 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-stomatitis-pharyngitis-and-adenitis-pfapa-syndrome?source=search\\_result&search=pfapa&selectedTitle=1~9](http://www.uptodate.com/contents/periodic-fever-with-aphthous-stomatitis-pharyngitis-and-adenitis-pfapa-syndrome?source=search_result&search=pfapa&selectedTitle=1~9)). Last updated: Nov 04, 2014, accessed date 14 October 2015.
- 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.
- Pignataro L, Torretta S, Pietrogrande MC, Dellepiane RM, Pavesi P et al. Outcome of tonsillectomy in selected patients with PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Jun;135(6):548-53.
- Pillet P, Ansoborlo S, Carrère A, Perel Y, Guillard JM. [(P)FAPA syndrome: value of cimetidine]. *Arch Pediatr*. 2000 Jan;7(1):54-7. Pinto A, Lindemeyer RG, Sollecito TP. The PFAPA syndrome in oral medicine: differential diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Jul;102(1):35-9.
- Powell K. Fever. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (editors). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed. WB Saunders, Philadelphia; 2007: 1084-1087.
- Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T, Kozer E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013 Nov;17(6):585-8.

- Sampaio IC, Rodrigo MJ, Monteiro Marques JG. Two siblings with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Mar;28(3):254-5.
- Scholl PR. Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr*. 2000 Dec;12(6):563-6.
- Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc*. 2003 Feb;134(2):200-7.
- Shapiro TR, Ehrenfeld EN. Recurrent polyserositis ('periodic disease,' 'Familial Mediterranean Fever') in children. *Pediatrics*. 1962 Sep; 30: 443-9.
- 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.
- Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, 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 Apr 26;108(17):7148-53.
- 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.
- Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child*. 2006 Dec;91(12):981-4. Epub 2006 Apr 4.
- 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.
- The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. The French FMF Consortium. *Nat Genet* 1997 Sep; 17(1): 25-31.
- 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.
- Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999 Jul;135(1):15-21.
- Touitou I, Koné-Paut I. Autoinflammatory diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Oct;22(5):811-29.
- Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*. 2001 Jul;9(7):473-83.
- Trübenbach J, Wildhardt G, Niebel J, Hawle H, Steinberger D. A monoallelic double mutation as a cause for TNF receptor-associated periodic fever syndrome. *Rheumatol Int*. 2010 Apr;30(6):805-9.

- 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.
- Uslu N, Yüce A, Demir H, Saltik-Temizel IN, Usta Y, et al. The association of inflammatory bowel disease and Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in Turkish children. *Dig Dis Sci*. 2010 Dec;55(12):3488-94.
- 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.
- Van Vollenhoven RF. Corticosteroids in rheumatic disease. Understanding their effects is key to their use. *Postgrad Med*. 1998 Feb;103(2):137-42.
- Vehapoglu Turkmen A, Uzuner S, Taşkın N. PFAPA sendromu ve herediter periyodik ateş sendromları. *J Pediatr Inf* 2012; 6: 24-9.
- Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BH, Toghil PJ. Familial Hibernian fever. *Q J Med*. 1982;51(204):469-80.
- Yoshihara T, Imamura T, Yokoi K, Shibata M, Kano G, et al. Potential use of procalcitonin concentrations as a diagnostic marker of the PFAPA syndrome. *Eur J Pediatr*. 2007 Jun;166(6):621-2.
- Zengin A, Kılıç S, Periodic Fever Accompanied by Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis Syndrome (PFAPA Syndrome). *Güncel Pediatri* 2009; 7: 147-50.

**Ek form 1. PFAPA Sendromu olan çocukların başvuru anı değerlendirme formu**

**PFAPA FORMU:**

<b>1. Çocuğun Adı:</b>	
<b>2. Dosya No:</b>	<b>Protokol No:</b>
<b>3. VA:</b>	<b>BOY:</b>
<b>4. Doğum Tarihi/ Yaşı</b>	
<b>5. Cinsiyeti: <input type="checkbox"/> Kız <input type="checkbox"/> Erkek</b>	
<b>6. Yaşadığı yer :</b>	
<b>7. Telefon:</b>	
<b>8. Bakmakla sorumlu olan kişi:</b>	
<b>9. Doğum öyküsü:</b>	
<b>10. Daha önceden bilinen hastalık öyküsü:</b>	
<b>11. Sık enfeksiyon geçirme öyküsü:</b>	
<b>12. Beslenme öyküsü:</b>	
<b>13. Allerji öyküsü:</b>	
<b>14. Hastanede yatış öyküsü:</b>	
<b>15. Aile öyküsü:</b>	
<b>16. Okula gidiyor mu?</b>	
<b>17. İlk atak tarihi:</b>	
<b>18. Ateş sıklığı:</b>	
<b>19. Ateşli dönem süresi:</b>	
<b>20. Ateşli dönemleri arasındaki süre:</b>	
<b>21. İlaç kullanım öyküsü:</b>	

<b>Atak anındaki klinik bulgu ve şikayetler:</b>	<b>Evet</b>	<b>Hayır</b>
Ateş (Derecesi: Süresi: )		
Tonsillit / Farenjit		
Servikal lenfadenopati		
Aftöz stomatit		
Baş ağrısı		
Karın ağrısı		
Artralji		
Öksürme		
Bulantı		
Halsizlik		
İshal		
Ürtiker		
Diğer:		

**ATAK ANINDA LABORATUAR BULGULARI:**

Tarih	WBC	ANS	ALS	EOS	Hb	Hct	PLT	MPV	Sedim	CRP	Fibr	Boğ. Kült.

	Düzy:		Düzy:
Ig A		CD3++	
Ig G		CD3+CD4+	
Ig M		CD3+CD8+	
Ig E		CD16+/56+	
Ig D		CD19+	

FMF Gen Mutasyonu:

**Atak Anında Alınan İlacın:**

<b><u>Tarih</u></b>							
İsmi							
Dozu (mg/kg/gün)							
Süresi							
Ateşi düşürdü mü?							

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

**Toplantı Sayısı:21**

**Toplantı Tarihi: 13.11.2015**

**Karar Sayısı:2015/356:**Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Şükrü Nail GÜNER' in "PFAPA SENDROMU OLAN HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUARLARININ RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ" başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili 11.11.2015 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Arş. Gör. Dr. Zehra KÜÇÜKOĞLU' nun retrospektif uzmanlık tez çalışmasının Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Şükrü Nail GÜNER' in sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.  
Sorumlu Araştırmacı: Yrd. Doç. Dr. Şükrü Nail GÜNER  
Yardımcı Araştırmacı: Arş. Gör. Dr. Zehra KÜÇÜKOĞLU

**ASLI GİBİDİR**

**13.11.2015**

**Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU**  
**İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı**

