



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

PFAPA SENDROMU TANISI ALAN HASTALARIN KLİNİK VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Dr. Muhammed GÜNEŞ
UZMANLIK TEZİ

BURSA-2015



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

PFAPA SENDROMU TANISI ALAN HASTALARIN KLİNİK VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Dr. Muhammed GÜNEŞ
UZMANLIK TEZİ

Danışman:
Prof. Dr. Sara Şebnem KILIÇ GÜLTEKİN

BURSA-2015

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	18
Bulgular	19
Tartışma.....	30
Kaynaklar.....	37
Teşekkür.....	42
Özgeçmiş.....	43

ÖZET

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenitis (PFAPA) sendromu çocukluk çağında tekrarlayan ateş sendromlarının en sık görülenidir. Ortalama 3-6 gün süren ve 3 ila 8 haftada bir olan ateş ataklarıyla karakterizedir.

Ocak 2010 ve Aralık 2014 arasında PFAPA sendromu tanısı alan toplam olarak 400 hasta (256 erkek, 144 kız) değerlendirildi. Hastaların tanı esnasında median yaşı 4,22 yıldır. Hastalığın başlangıç median yaşı ise 24,5 ay olarak saptandı.

Tek doz intramüsküler 1 mg/kg metil prednizolondan sonra ateşlerinin düştüğü görüldü. Heterozigot MEFV gen mutasyonu 231 hastadan 55 hastada saptandı. Atak esnasında hastaların % 77.8' inde CRP yüksekliği % 84.6' sında ise yüksek SAA düzeyleri saptandı. Prokalsitonin değerleri hastaların % 97.32 ünde negatifti. Ortalama beyaz küre sayısı yüksek olup (12724,7 / mm³) nötrofil ağırlıklıydı. Ortalama monosit sayısı ise 1256.16/mm³ bulundu ve hastaların % 74.2' sinde yüksekti. Kolşisin tedavisi 356 hastaya verildi. Ataklar arasındaki ortalama sürenin profilaktik kolşisin tedavisi ile 19 günden 45 güne uzadığı görüldü. Dört hastaya tonsillektomi yapıldı.

PFAPA sendromu, çocukluk çağında oldukça sık görülmesine rağmen ayırıcı tanıda düşünülmediğinde, enfeksiyon tanısı konarak gereksiz yere antibiyotik kullanılmaktadır. Pediatristler, tekrarlayan ateş atakları ve farenjit bulguları olan bir hasta ile karşılaştıklarında, antibiyotik başlamadan önce PFAPA sendromunu düşünmelidirler. Kolşisin tedavisi ateşli atakların sıklığını azaltmada etkili bulunmuştur. Tonsillektomi sadece seçilmiş hastalara yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Periyodik ateş, PFAPA sendromu

ABSTRACT

The syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA syndrome) represents the most common type of recurrent fever in childhood. It is characterized by episodes of fever lasting for 3–6 days with a recurrence every 3–8 weeks.

A total of 400 patients (256 male, 144 female) diagnosed with PFAPA syndrome during the period between January 2010 and December 2014 were evaluated. Patients with PFAPA were included: the median age at the diagnosis was 4,22 years; median age at the onset of disease was 24,59 months.

Individual episodes of fever usually resolved with a single intramuscular 1 mg/kg dose of methyl prednisolon. Heterozygous MEFV gene mutations were detected in 57/231 of our patients. At the onset of febrile episodes, in 260/334 patients CRP levels were high (77.8%); 148/175 patients (84.6%) had high SAA levels. Prokalsitonin values were negative in 288/296 patients (97.3%). At the onset of febrile episodes, the mean WBC was high (12.724,70/mm³) with a preponderance of neutrophils. The mean monocyte count were 1256,16/mm³, it was high 74.2 % of patients. A total of 356 patients were treated with colchicine. The mean episodes interval was significantly prolonged from 19 days to 45 days in patients who were on prophylactic colchicine therapy. Four patients had tonsillectomy.

PFAPA syndrome, is not considered in the differential diagnosis , although common in childhood, patients are diagnosed infections and antibiotics are used unnecessarily. Pediatricians have to keep PFAPA Syndrome in their mind when they encounter with a patient with recurrent fever attacks and pharyngitis before starting antibiotics. The colchicine treatment was found effective in decreasing the frequency of fever episodes. Tonsillectomy should be reserved only for selected individuals.

Keywords: Periodic fever, PFAPA syndrome

GİRİŞ

Hereditör otoinflamatuar hastalıklar, herhangi bir patojen uyarısı olmaksızın ortaya çıkan, yineleyen yangısal ataklar ile karakterize bir grup hastalıklar toplamıdır. Bilinmeyen bir uyarı tarafından ve herhangi otoimmün işaret olmadan tetiklenen periyodik inflamasyon, bu bozuklukların sürmekte olan anahtar özelliği iken; ateş her zaman mevcut olmayabilmektedir. Hayat boyu devam eden tekrarlı inflamatuvar atakların dışında, bu sendromların, hastada başlangıç yaşı, atakların sürekliliği, eşlik eden semptomlar, prognoz ve etnik köken gibi ayırıcı özellikleri vardır. Bu hastalıklar, adaptif immün yanıt bozukluğuna ait herhangi bir kanıt olmadan doğal immün yanıtın primer disfonksiyonu ile oluşmaktadır. Doğal immün sistem anomalileri, lipopolisakkarit ve peptidoglikan gibi patojenler ile ilişkili moleküler düzenlenmelere (PAMPs) verilen anormal, sapsmış cevaplar ile kan ve dokularda göze çarpan ciddi nötrofili ve inflamatuvar sitokin veya onların reseptörlerinin (IL-1B, TNF-a) disregülasyonunu içermektedir.

Bu grup hastalıkların en önemli özellikleri şunlardır:

Enflamasyonun ailevi özelliğinin olması, resesif ya da dominant bir kalıtım modu ile geçişi göstermeleri, seröz zarların inflamasyonu ve ateşle birlikte ataklara çeşitli kas, eklem ve cilt bulgularının eşlik etmesidir.

Hereditör periyodik otoinflamatuar sendromlar;

Ailesel Akdeniz Ateşi

Tümör Nekroz Faktör Reseptörü ile İlişkili Periyodik Sendrom

Hiper immünglobülin D Sendromu

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal adenit sendromu (PFAPA sendromu)

Pyogenik Steril Artrit, pyoderma Gangrenosum, akne

Blau Sendromu

Ailevi Soğuk Otoinflamatuar Sendrom

Muckle-Wells Sendromu

Yenidoğan Başlangıçlı Multisistem İnflamatuar Hastalık

PFAPA Sendromu ilk olarak 1987 yılında Marshall ve arkadaşları tarafından periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati ile seyreden 12 çocuk hastada tanımlandı. Daha sonra bu tablo 1989 yılında PFAPA sendromu olarak adlandırıldı (1). Sendroma adını veren PFAPA "Periodic Fever", "Apthous Stomatitis", "Pharyngitis", "Adenitis" kelimelerinin baş harflerinden türetilmiştir.

Aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati eşliğinde ortalama 5 gün (3-6 gün) süren ve 3-6 haftada bir tekrarlayan yüksek ateş (38-41 °C) ataklarıyla karakterizedir (2,3,4). Diğer belirtiler arasında baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma, terleme, titreme, kas ve kemik ağrıları, kranial nörit ve nadiren artralji görülebilir (5).

PFAPA Sendromu iyi karakterli, uzun dönemli sekellere yol açmayan ayrıca kendini sınırlayabilen bir hastalıktır. Fakat klinik olarak gürültülü olması ve ailelerde ciddi anlamda paniğe neden olması nedeniyle bu araştırma hastalığa ait daha fazla klinik ve demografik bilgi elde etmek amacıyla yapılmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlarla , ünitemizde PFAPA tanısı ile izlenmekte olan olguların takiplerinde standardizasyon sağlanması için klavuzlar oluşturulması, gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi, maliyet artışının önlenmesi, çalışmamızın takip süresinin uzunluğu ve vaka sayısının çok olması nedeniyle PFAPA sendromu konusunda literatüre esas bir kaynak oluşturulacağı ön görülmüştür.

1. PERİYODİK ATEŞ, AFTÖZ STOMATİT, FARENJİT, SERVİKAL ADENİT SENDROMU (PFAPA SENDROMU)

1.A. PFAPA Etyolojisi ve Tanımı

PFAPA ilk kez 1987 yılında Marshall ve ark. tarafından tanımlandı (1).Etyolojide viral ve otoimmün mekanizmalar ileri sürülmekle beraber, kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın oluş mekanizmasında sitokin regülasyon bozukluklarından şüphelenilmektedir (6).

Ateş ataklarının düzenli görülmesi nedeniyle, çoğu zaman aile bir sonraki atağın ne zaman ortaya çıkacağını tahmin edebilir. Ateş ataklarına genelde titreme eşlik eder. PFAPA hastalığına ait en önemli bulgulardan birisi ateşin yüksek olmasına karşın çocuğun genel durumunun çoğunlukla bozulmamasıdır. Mevcut klinik bulgular PFAPA'nın diğer periyodik ateş olan genetik sendromlardan ayrılmasına yardımcı olur. Literatürde ateş dışında en sık görülen bulgunun servikal lenfadenopati (%88) olduğu, bunu farenjit (%72) ve aftöz stomatitin (%70) izlediği bildirilmiştir. Aftöz lezyonlar dudak ve diş etinde bulunur, küçüktür ve hızlıca kendini sınırlar. Büyümüş lenf nodu ateşin düşmesi ile normale gelir. Hastalığa özgü belirli laboratuvar parametreleri bulunmamaktadır. Akut faz reaktanları ve nötrofil sayısı atak sırasında artmıştır. Hastalık iyi huyludur, zamanla kendini sınırlama eğilimindedir (1).

1.B. Patogenez

Etiyolojide viral ve otoimmün mekanizmalar ileri sürülmekle beraber, kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir (4). Hastalığın oluşum mekanizmasında sitokin regülasyonun bozukluklarından şüphelenilmektedir. Ataklar sırasında Tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa), interferon gama (IFN-gama) ve interlekin 6 (IL-6) seviyelerinde artış olması inflamasyon durumunu yansıtmaktadır (5). Oral lezyonların patogenezine IL-2, IL-6 ve IL-10 farklı sitokinlerin katkısı olabilir (7). Gerçek bir otozomal ya da resesif genetik geçiş olup olmadığı bilinmemektedir. PFAPA sendromunda enfeksiyon ajanlarının

antijenlerine ya da epitoplarna karşı immunolojik cevapta baskılanma veya artış olabileceği öne sürölmüştür (8).

1.C. Klinik Özellikler

Karakteristik özelliği 39 C'yi aşan ve üç-altı gün süren, üç-sekiz haftada bir görölen yüksek ateş olmasındır. Diğer temel özellik ise ataklar arasında hastanın tamamen sağlıklı olmasındır (5,6). Tekrarlayan ateş atakları yıllarca sürebilir, ancak çocuk büyödükçe bu atakların arası açılmaktadır. Vakaların çoğu beş yaşın altında olup, erkeklerde daha sık olarak görölmektedir. Sendrom bazı çocuklarda kronik olmasına rağmen genellikle 4 ile 8 yıl içinde kendiliğinden iyileşir. Bugüne kadar PFAPA sendromuna bağlı olarak uzun dönem sekeli bildirilmemiştir. Bu hastalar yaşları ile uyumlu normal büyüme ve gelişme eğrilerine sahiptirler (9-10). PFAPA sendromunda, ateş her zaman görölmekle birlikte diğer üç bulgu olan farenjit, aftöz stomatit, servikal lenfadenopati aynı epizotta görölmeyebilir. Literatürde ateş dışında en sık görölen bulgunun servikal lenfadenopati (%88) olduğu, bunu farenjit (%72) ve aftöz stomatitin (%70) izlediği bildirilmiştir. Servikal bölge dışında vücudun başka yerlerinde lenfadenopati görölmesi bu sendromun bir özelliği değildir. Aftöz ülser ise en çok gözden kaçan bulgudur. Minör aft karakterinde olup genellikle hafif ağrılıdır ve iz bırakmadan iyileşir. Aftöz lezyon, non-keratinize mukozada inflamasyonlu kırmızı sınırı olan oval, beyaz veya sarı renkte oral ülser olarak görölür (10). Diğer belirtiler arasında baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma, terleme, titreme, kas ve kemik ağrıları, kranial nörit ve nadiren artralji görölebilir(5). Bazı hastalarda hepatosplenomegali de görölebilir.

Tablo-1: PFAPA sendromunda semptomların görülme sıklığı

Semptom	Thomsen ve ark.(%)	Padeh ve ark(%)
Ateş	100	100
Tonsillit	72	100
Kırıklık	-	100
Servikal adenopati	88	100
Aft	70	68
Başağrısı	60	18
Karın ağrısı	49	18
Artralji	79	11
Üşüme hissi	80	-
Öksürme	13	-
Bulantı	32	-
İshal	16	-
Ürtiker	9	-

1.C.a. Ateşin Tanımı

Ateş; vücut sıcaklığının, ölçüldüğü yere göre ortalamadan 1 derece daha yüksek olmasıdır (11). Vücut sıcaklığı gün içinde değişiklikler gösterir. Sıcak hava, hareket, sıkı giyinme, sıcak yiyecek ve içecekler ile vücut sıcaklığı artabilir. Normal ortalama vücut sıcaklığı 37 derece'dir. Menstrüel siklusun ikinci yarısında ve gebe kadınlarda progesteronun etkisi ile vücut ısı hafifçe artar. Sağlıklı insanlarda vücut ısı uykusu esnasında 2 derece düşebilir. Sıcaklık ölçümünün; oral 37.8 °C , aksiller 37.2 °C, rektal 38 °C derece'nin üzerinde olması ateş olarak tanımlanmaktadır (12). Doğru olan, aorta ısısının ölçülmesidir. Klinikte bu ısı özefagus yoluyla ölçülebilir. Normal koşullarda ise bu ısıya en yakın ölçüm dış kulak yolundan timpan zarından yapılan ölçümdür. Bunun yanında ağız, rektal ve koltuk altı ısı da ölçümde kullanılır. Fakat normal vücut ısı tek bir ölçümle değerlendirilemez.

1.D. Laboratuvar

Hastalığa özgü belirli laboratuvar parametreleri bulunmamaktadır. Atak sırasında hafif artmış lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızı mevcut iken, ataklar arasında bu tetkikler normale dönmektedir (4). PFAPA sendromu olan çocuklarda febril epizodlar sırasında CRP düzeylerinde belirgin artış olması inflamatuvar mekanizmaların sürece dahil olduğunu göstermektedir (5). Hastaların çoğu tonsillit ile prezente olurlar ama β hemolitik streptokok için yapılan boğaz kültürleri negatiftir (13). Serum Ig D ve IgE seviyelerinde hafif artış görülebilir.

1.E. Ayırıcı Tanı

İlk kez atak geçirilen bir hastanın PFAPA ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar aşağıda verilmiştir. Ateş etiyojisi dikkatle araştırılmalıdır. Sürekli ateş, otonomik disregülasyon ve tekrarlayan viral enfeksiyona bağlı ateş nedenleri dışlanmalıdır.

PFAPA Ayırıcı Tanısında Düşünülmesi Gereken Hastalıklar:

Febril ataklar:

FMF

Hiperimmunglobulin D sendromu

Febril nütropeni

Enfeksiyonlar (sıtma)

Lenfoma

Abdominal ataklar:

Appendisit

Divertikülit

Böbrek Taşı

Tekrarlayan Pyelonefrit

Pelvik İnflamatuvar Hastalık, endometrioz, mensturasyon ağrısı

Kolesistit

Ülseratif kolit

Behçet hastalığı

Porfiri

Abdominal Epilepsi

Eklemler Atakları:

Septik artrit

Juvenil idiyopatik artrit

Akut eklem romatizması

Behçet hastalığı

Reiter hastalığı

Spondiloartropatiler

Gut, pseüdogut

Göğüs Atakları

Pnömoni

Pulmoner emboli

Enfeksiyöz, idiyopatik, otoimmün perikardit/ Plörit

Skrotal Ataklar

Testis Torsiyonu

Epididimit/ Orşit

Behçet hastalığı

Periyodik ateşe yol açan diğer klinik durumlarla ayırıcı tanı yapılmalıdır. Periyodik ateş sendromları tekrarlayan ateş atakları ile serozal, sinoviyal yüzey ve deride lokalize inflamasyonun olduğu genetik hastalıklardır. İnflamatuvar cevabı düzenleyen proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu farklı otoinflamatuvar hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Çoğunluğu birinci dekatta bulgu vermektedir. Ancak bu hastalıklar oldukça nadir görüldükleri için tanı konulması genelde gecikmektedir. Klinik spektrumları oldukça çeşitlidir. Herediter periyodik ateş sendromları sistemik lupus eritematozis ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklardan farklıdır.

Periyodik ateşlerde raş, serozit (peritonit, plörit), lenfadenopati ve artrit gibi klinik bulgular ve akut faz reaktanlarında yükselme gibi tekrarlayan sistemik inflamasyon bulguları görülür. Ataklar arasındaki süre hastalığa göre değişkendir.

Ataklar arası dönemde hiçbir semptom yoktur, akut faz reaktanları negatiftir ve hastaların gelişimi normaldir. Bu gruba ait olan en sık görülen 3 hastalık: Ailesel Akdeniz ateşi (FMF), mevalonat kinaz eksikliği (MKD) ve tümör nekrozis faktör reseptör ilişkili periyodik sendromdur (TRAPS). Kriyoprin proteinini kodlayan genlerdeki çeşitli mutasyonlar sonucu ailesel soğukla ilişkili otoinflamatuvar sendrom (FCAS), Muckle-Wells sendromu (MWS), kronik infantil nörokutanöz ve artiküler sendrom (CINCA) gibi soğuk ilişkili otoinflamatuvar sendromlar görülür. Blau sendromunda granülomatöz inflamasyon olur, tipik olarak artrit, dermatit ve üveit görülür. Crohn hastalığı ve diğer granülomatoz hastalıklar ile benzer genlerde mutasyon olduğu gösterilmiştir. Piyojenik hastalıklarda deri, eklem ve kemiklerde steril piyojenik apseler oluşur. Cluster of Differentiation (CD2) bağlayıcı protein 1'de mutasyonun olduğu PAPA (pyojenik artrit, pyoderma gangrenozum, akne) sendromunda piyojenik steril artrit, piyoderma gangrenozum ve akne görülür. Majeed sendromunda ise LPIN 2 gen mutasyonu vardır, kronik rekürren multifokal osteomyelit, konjenital diseritropoetik anemi ve dermatit görülür.

1.E.a. FMF:

FMF (Familial mediterranean fever) ilk kez 1945 yılında tanımlanan otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. 1997 yılında bu hastalarda Mediterranean fever (MEFV) geninde mutasyon olduğu gösterildi (14,15). MEFV'nin kodladığı pyrin proteini proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve sekresyonundan sorumludur. FMF'de IL-1 β üretimi ve doğal immün sistem cevabı artmıştır. Yahudiler, Araplar, Türkler, Ermeniler ve Güney Afrikalılarda daha sık görülür. Türkiye'de FMF'in tahmini prevalansı 1/1000, taşıyıcılığı 1/5'dir (16,17). Türk toplumunda yapılan bir çalışmada MEFV mutasyonu sıklığı %25,7 bulunmuştur. Son yıllarda MEFV mutasyonu taşıyıcılığının vaskülit gibi inflamatuvar hastalıklarda arttığı bildirilmiştir. Türkiye'de 3000 FMF tanılı hastada inflamatuvar hastalıkların genel toplumdan daha sık görüldüğü gösterilmiştir (17). Türkiye'de son yıllarda yapılan çalışmalarda poliarteritis nodoza, Henoch-Schönlein purpurası, akut romatizmal ateş ve sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artritde MEFV mutasyon sıklığının arttığı gösterilmiştir (18,19). Ayrıca FMF'li hastaların %0,1'inde inflamatuvar barsak hastalığı saptanmıştır (16).

FMF Klinik Bulgular:

Birçok hastada çocukluk çağında ateş atakları başlar. Hastaların %25-60'ında hastalık 10 yaşından önce, %64-90'ında 20 yaşından önce başlar. Ateş atakları kısa sürelidir (1-3 gün) ve sıklıkla (vakaların %89-96'sında) aseptik peritonit kaynaklı karın ağrısı eşlik eder. %33-53 hastada plevra tutulumuna bağlı göğüs ağrısı olur. Eklem tutulumu siktir, asimetrik, oligo ya da monoartiküler şeklinde olup en sık ayak bileği, diz ve kalça eklemi etkilenir. Bacakların alt kısmında görülen erizipel benzeri eritem sık görülmesine de olması yüksek olasılıkla hastalığı düşündürür. Ateşli atak sırasında farklı birçok cilt bulgusu görülür, kas ağrısı olabilir. Splenomegali farklı toplumlarda değişik sıklıkta görülür. Çocuklarda nörolojik bulgular sık değildir. 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 (20). FMF'li hastalar poststreptokokal komplikasyonlara daha yatkındır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada FMF hastalarında streptokok farenjiti olmadığı halde ASO ve anti-DNAz B seviyeleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca boğaz enfeksiyonu olan FMF hastaları 4 hafta takip edildiğince antistreptokokal antikor cevabının kontrol grubundan daha fazla olduğu gösterilmiştir (21). Amiloid A (AA) tipi amiloidozis FMF'in uzun dönem çok ciddi komplikasyonlarından biridir. Kolşisinin olmadığı dönemlerde FMF hastalarında %60-80 oranında amiloidozis görülüyordu. Tedavi edilmeyen çocuklarda tanı aldıktan 6,4 yıl (1-19 yıl) sonra renal amiloidozis gelişir. Türkiye'deki sekonder amiloidozis sıklığı 1978-1990 yılları arasında %12,1 iken 2000 yılından sonra %2'ye dşmştir. Sekonder amiloidozisdeki azalmanın ana sebebi FMF tedavisindeki gelişmelerdir. Erişkinler için belirlenen tanı kriterleri çocuklar için tam olarak geçerli değildir. Çocukluk ağında FMF tanısı için erişkinlerde kullanılan Tel Hashomer kriterleri kullanılsa da bu kriterlerin çocuklardaki spesifitesi (%54,6) düşüktür (22). Bugüne kadar 70 MEFV mutasyonu rapor edilmiştir. Vakaların %70-80'inde V726A, M694V, M694I ve M608I ekzon 10'da ve E148Q ekzon 2'de saptanmış. Türkiye'de M694V, M680I ve V726A mutasyonları %51,4, %14,4 ve %8,6 sıklığında bulunmuştur (16). M694V mutasyonunun olması hastalığın kötü prognozlu olduğunu gösterir ve amiloidozis eşlik edebilir. FMF hastalarında amiloidoz gelişiminde genetik ve çevresel faktörler de rol almaktadır.

FMF Tedavi:

FMF tedavisinde kolşisin kullanılır. 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. Ateşli atakların %65'inde tamamen düzelme, %20-30 kadarında atak şiddeti ve sayısında azalma görülür. %5-10 hastada yanıt alınamaz. Günlük oral kolşisin tedavisi FMF ataklarının sıklığını, şiddetini azaltır ve amiloidoz gelişimini önler. Bu yüzden FMF prognozu açısından erken tanı önemlidir (23). Kolşisin tedavisine uyumu bozan en belirgin yan etkiler gastrointestinal sisteme ait bulantı ve ishaldir. Kolşisinin terapötik aralığı oldukça dardır. Etkin doz 0,015 mg/kg, toksik doz

(akut miyopati, kemik iliği hipoplazisi) $>0,1$ mg/kg, letal doz (akut çoklu organ yetmezliği) $0,8$ mg/kg'dır. Uzun süre kolşisin kullanımının fertilitite, gebelik, fetal gelişim ve doğum sonrası gelişim üzerine etkisi yoktur. Kolşisine dirençli vakalarda interlökin-1 (IL-1) inhibitörleri alternatif tedavi olabilir.

1.E.b. Mevalonat Kinaz Eksikliği İlişkili Periyodik Ateş

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 Hollandalı hastada gösterilmiştir. MVK eksikliği otozomal resesif geçer. MVK geninde en sık görülen mutasyon olan V377I varyantında rezidüel MVK aktivitesi vardır (24). MVK gen mutasyonu (kromozom 12q24) gösterilene kadar tanı kriteri olarak yüksek plazma IgD seviyeleri kullanılmıştır. Enzimin tam eksikliğinde ciddi mental retardasyon, ataksi, gelişme duraklaması, miyopati, katarakt, tekrarlayan ateş ve ishal atakları ile karakterize mevalonik asidüri görülür. MVK kolesterol, vitamin D, safra asidi, steroid hormonlar ve nonsterol isoprenoid gibi önemli moleküllerin sentezi için gerekli bir enzimdir (25).

Klinik bulgular:

MVK eksikliği aslında çocukluk çağı hastalığıdır. 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. Ateş atağı sırasında nötrofil ve akut faz reaktanlarında artma olur. Plazma IgD düzeyi artar (>100 IU/ml) ancak spesifitesi düşüktür. Eş zamanlı olarak IgA seviyesinin de arttığı rapor edilmiştir. Atak sırasında MVK aktivitesi azalır, mevalonik asidin idrarla atılımı artar. Tanı koymak için gereken laboratuvar testleri oldukça özel olduklarından tarama testi olarak kullanmak zordur. Ateşli çocuklardan MVK gen analizine klinik duruma bakarak karar verilir (26).

Tedavi

Ateş atakları steroidlere (prednison 1 mg/gün, tek doz) iyi cevap verir. Anti-TNF tedavisi bazı hastalarda ateş atağının sıklığını ve şiddetini azaltmaktadır. Türkiye’de hiper-IgD sendromu tanısı konan bir hastanın anti TNF tedavisine duyarlı olduğu gösterilmiştir (27). IL-1 reseptör antagonisti (anakinra) kullanımının etkili olduğu gösterilmiş, ancak yine de çok merkezli büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. Bir çalışmada MKD olan 6 erişkin hastada simvastatin tedavisinin kullanılabileceği gösterilmiştir (28).

1.E.c. Tümör Nekrozis Faktör Reseptör İlişkili Otoinflamatuvar Sendrom (TRAPS)

TRAPS ilk kez 1982 yılında tanımlandı, ailesel Hibernian (İrlandalı) ateşi olarak da bilinir. TNF super family reseptör 1A geninin (TNFRSF1A) kodladığı p55 TNF reseptöründe (TNFR1) mutasyon vardır. Hastalık kuzey Avrupa’da yaşayan insanlarda daha çok görülse de tüm etnik gruplarda ortaya çıkabilir. TNFRSF1A geninde 80 varyasyonun 64 tanesi TRAPS olan hastalarda gösterilmiştir (29).

Klinik bulgular

Hastalık genelde çocukluk çağında başlar ancak tanısı konulamaz. Ateş atakları 1-3 hafta kadar sürer. Ateş ataklarının arasındaki süre değişkendir ve atakların arasında tamamen sağlıklı dönem vardır. Periton ve plevranın akut enflamasyonuna bağlı karın ve göğüs ağrısı görülür. TRAPS ilişkili cilt lezyonları gövde ya da ekstremitelerde gezici maküler raş şeklindedir. Kol ve bacakta lezyonlar kas ağrısına neden olur. Artralji kalça, diz, bilek gibi büyük eklemlerde olur. Periorbital ödem ve konjonktivit gibi göz tutulumu siktir. Ataklar sırasında nötrofil ve eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein gibi akut faz reaktanları artar, değişik derecelerde hipokromik anemi görülür. TNFRSF1A genindeki mutasyon sonucu sistein amino asidi etkilendiğinde hastalığın şiddeti ağır, P46L ya da R92Q’da değişiklik olduğunda ise hafif klinik bulgular, daha az steroid ihtiyacı ve amiloidozis sıklığında azalma olmaktadır (30).

Tedavi

Ateş epizotları genelde steroid tedavisine duyarlıdır. Ateş atakları uzun sürdüğünde ve kronik olmaya meyilli olduğunda hastalara steroid başlanmalıdır. İmmünsupresif ilaçlar TRAPS'lı hastalarda inflamatuvar epizotların sıklığını ve şiddetini azaltmada ve amiloidozis gelişimini önlemede etkisizdir. Anti TNF (etanercept) tedavisi denenmiş ancak uzun dönem renal komplikasyon ve ataklardan korumadığı gösterilmiştir. Tedaviye kısa sürede yanıt alabilmek için rekombinant IL-1 reseptör antagonistinin alternatif tedavi olabileceği konusunda çalışmalar vardır (31).

1.E.d. Kriyoprinopatiler

FCAS, MWS ve CINCA kriyoprin proteinini kodlayan CIAS 1 (cold-induced auto inflammatory syndrome 1) genindeki farklı mutasyonların neden 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. MWS ilk kez 1962 yılında tekrarlayan ürtiker benzeri erüpsiyon, ateş, titreme, huzursuzluk, ekstremitte ağrısı, sensorinöral işitme kaybı ve amiloidozisi olan bir İngiliz ailesinde tanımlanmıştır. 1981 yılında birbiriyle alakasız 3 çocuktaki semptomları Prieur ve Griscelli CINCA olarak, Amerikalı yazarlar aynı durumu neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık (NOMİD) olarak tanımlamışlar. Bu çocuklarda doğumdan itibaren kalıcı cilt lezyonu, ateş, lenfadenopati, ciddi santral sinir sistemi tutulumu (mental retardasyon, sensorinöral işitme kaybı, kronik aseptik menenjit), kronik artropati, özel yüz görünümü ve dismorfik bulgular olduğu gösterilmiştir. FCAS ve MWS'den sorumlu gen 2001 yılında cold-induced autoinflammatory syndrome 1 geni olarak tanımlanmıştır. Ciddi CINCA'lı hastaların %60'ında aynı gende mutasyon saptanmıştır (32).

Klinik Bulgular

FCAS'da soğuk sonrası ürtikeryal raşlar ve 24 saatten kısa süren ateş atakları olur. Artralji, konjonktivit sıktır. Diğer semptomlar çok terleme, uyku hali, baş ağrısı, aşırı susama ve bulantıdır. 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. CINCA'da hayatın ilk haftasında ürtiker benzeri döküntü olur. Dismorfik yüz görünümü, kemik tutulumu, diz ve ekstremitelerin distal kısımlarında kemiksi çıkıntılar, kronik inflamatuvar poliartrit, kemik erozyonları dikkat çeker. Santral sinir sistemi bulguları kronik aseptik menenjit, kafa içi basınç artışı, serebral atrofi, ventriküllerde genişleme, sensorinöral işitme kaybı, kronik papilödem, optik sinir atrofi ve görme kaybı şeklindedir. Mental retardasyon, konvülziyon ve koagülopati olduğu da rapor edilmiştir. Akut faz reaktanları ve lökosit artmıştır ve kronik anemi vardır (33).

Tedavi

IL-1 β sekresyonu arttığı için anti IL-1 tedavisinin etkili olabileceği düşünülmüş. Rekombinant IL-1 reseptör antagonistinin Muckle-Wells Sendromlu hastalarda raş ve yapısal semptomların kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir. CINCA'lı hastalarda yapılan büyük kohort çalışmalarında da benzer sonuçlar bulunmuştur. CINCA'lı 7 hastaya 1 mg/kg subkutan anakinra verilmiştir⁵⁰. Tedaviye başladıktan 1 hafta sonra ürtikeryal raş, artrit, ateş gibi semptomlarda tam düzelme, akut faz reaktanlarında hızlı düşüş gözlenmiştir. Anakinra tedavisi alan CINCA'lı hastaların yaklaşık 2 yıllık takibinde inflamatuvar semptomların kontrol altında olduğu, işitme kaybının düzeldiği görülmüştür (34).

1.E.e. Blau Sendromu

Blau Sendromu ya da ailesel juvenil sistemik granüloatozis otozomal dominant geçer. Eklem, deri ve üveayı etkileyen nonkazeifiye granüloatoz inflamasyonla karakterize otoinflamatuvar hastalıktır (klasik triadı artrit, dermatit, üveit). Blau sendromundan sorumlu olan gen (NOD2/CARD15) NACHT domaini içeren proteini kodlar. Crohn hastalığı gibi diğer kronik granüloatoz hastalıklarda aynı genin LRR domaininde mutasyon gösterilmiştir. Hastalık genelde hayatın ilk yıllarında ortaya çıkmaktadır. Eklem tutulumu tipik olarak simetrik poliartiküler artrit, göz tutulumu orta ya da tam üveit şeklinindedir. Göz tutulumu olan hastaların yaklaşık yarısında katarakt, üçte birinde sekonder glokom gelişir. Hastaların %90 kadarında bronzlaşmış, pul pul olmuş cilt ve iktiyoz benzeri raş görülür. Hastalar oral steroid ve immünsupresif ilaçlar (metotreksat, siklosporin A) ile tedavi edilir (35).

1.E.f. PAPA Sendromu

PAPA sendromuna CD2BP1 mutasyonu neden olur. En sık görülen semptomları piyojenik gangrenozum, kistik akne ve piyojenik steril artritdir. Artrit erken çocukluk çağında başlar, 1-3 eklem tutulur, septik artrite benzeyen tekrarlayan inflamatuvar artrit atakları olur. Etkilenen eklemden biriken piyojenik ve nötrofilden zengin materyal sinoviya ve kıkırdak hasarı yapar. Enjeksiyon bölgelerinde steril apseler gelişir. PAPA sendromunun oral glukokortikoidlere duyarlı olduğu belirtilmiştir. Anti-TNF ve anti- IL-1 tedavisinin steroid dirençli hastalarda sürekli remisyon ve cilt lezyonlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (36).

1.E.g. Majeed Sendromu

1989 yılında Majeed ve ark. tarafından 3 tane Arap ocukta kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit, konjenital diseritropoetik anemi ve inflamatuvar dermatozis tanımlanmıştır. Konjenital diseritropoetik anemide mikrositoz ve tekrarlayan kan transfüzyonu ihtiyacı olur. Tekrarlayan ateş atakları ve büyüme geriliği de bildirilmiştir. Steroid bağımlı hastalarda

nonsteroid antienflamatuar ilaçlar kısmen etkilidir. Kolşisinin etkisi yoktur. Devam eden anemi varlığında splenektomi yapılabilir (37).

Tablo-2: Periyodik Ateşe yol açan klinik durumlar

	PFAPA (Periodic fever, aft, pharengitis, adenit)	Hiper immunglobulin D sendromu	(TRAPS) Tümör Faktör ilişkili Nekroz Reseptör Sendrom	FMF (Familial mediterranean fever)
Kalıtım	Bilinmiyor	Otozomal dominant	Otozomal resesif	Otozomal resesif
Gen	Bilinmiyor	MVK	TNFSF1A	MEF-V
Başlangıç yaşı	0-14 yaş	0,5-3 yaş	0-53 yaş	1-20 yaş
Atakların süresi	3-7 gün	3-5 gün	Günler-haftalar	12-72 saat
Ataklar arası süre	3-6 hafta	Haftalar ile aylar	Haftalar ile aylar	Haftalar ile aylar
Kusma	+	+	-	+
İshal	+	+	+	
Karın ağrısı	++	+	+	++
Peritonit	++		+	
Döküntü	+	++	++	Erizipel
Mukozal tutlum	Aftöz ülserler, farenjit	Aftöz ülserler		
Eklemler tutulumu	Artralji	Artralji, oligoartrit	artralji	Monoartrit
Baş ağrısı	+	+	++	
Myalji		nadir	++	Nadir
Lenfadenopati	++	++	+	
Amiloidoz			+	+
Tedavi	Steroid Tonsillektomi	etanersept	Steroid etanersept	Kolşisin

1.F. PFAPA Sendromunda Tedavi

Antibiyotik verilmesinin semptom süresi üzerine değiştirici bir etkisi yoktur. Kendiliğinden düzelme genellikle beş gün içinde görölmektedir (9-12). Bununla beraber glukokortikoidler semptomları kontrol etmede oldukça etkilidirler. Atağın herhangi bir zamanında verilecek tek doz prednizon veya prednizolon tedavisi ile (1-2mg/kg/gün), ya da yarı ömrü daha uzun olan betametazon 0.3 mg/kg /gün kullanımı ile semptomların dramatik olarak 2 ile 4 saatte kaybolması tanısal bir kriter olarak kullanılabilir (8). Bazı merkezlerde ise profilaktik olarak simetidin tedavisiyle atak arası süresinin uzatılmasında orta derecede başarı sağlanmıştır. İmmunomodulator özelliği de bulunan simetidin supresör T hücrelerini baskılayarak, nötrofil ve eozinofillerin kemotaksisini engelleyerek etki ettiği düşünölmektedir (13). Tonsillektomiyle çocukların bazılarında atakların önüne geçilmiş, ancak bütün vakalarda başarı sağlanamamıştır (9). Thomas ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki toplumda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde; steroid tedavisi %90, tonsilektomi %75, tonsilektomi ve adenoidektomi %86 oranında başarılı bulunmuştur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Verilerin Tanımlanması ve Analizi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İmmunoloji ve Romatoloji polikliniğinde Padeh ve arkadaşlarının belirlediği kriterlere göre Periyodik ateş, Aftöz stomatit, Farenjit, Lenfadenit (PFAPA) Sendromu tanısı alıp izlenmekte olan toplam 400 hasta çalışmaya alındı.

Hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak demografik veriler, MEFV gen mutasyon analizleri kayıt edildi. Her hasta için çalışma öncesinde hazırlanan bir form dolduruldu. Bu formda hastaların ad-soyad, cinsiyet, hastane protokol numarası, doğum tarihi, yaşı, hastalık belirtilerinin başlama yaşı, hastalık tanı yaşı, ailede hastalık öyküsü, atak esnasındaki klinik bulguları, atak aralığı, atakların süresi, profilaksi alıp almadığı, profilaksiye olan yanıtı, atakların mevsimle ilişkisi, atak esnasında steroid alıp almadığı, steroid almışsa steroide yanıt verme süresi, hastanın memleketi, kardeş sayısı, anne baba arasındaki akrabalık durumu, hastanın okula gidip gitmediği, hastaların atakta alınan eritrosit sedimentasyon hızları, C-reaktif protein, serum amiloid A, fibrinojen, hemoglobin, lökosit, trombosit düzeyleri, absolü monosit yüzdeleri, immunglobulin G, A, M düzeyleri kaydedildi. Kolşisin cevabı değerlendirmesi: tam cevap alınması atak sıklığında 2 SD azalma ve cevap alınamaması olarak yapıldı.

Veri Analizi

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, sıklık ve oran) yanı sıra normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma 01 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2014 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları İmmunoloji Polikliniği' ne başvuran %64'ü (n=256) erkek, %36'sı (n=144) kız çocuğu olmak üzere toplam 400 olgu ile yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 1 ile 8 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $4,22\pm 2,21$ yıl olarak saptanmıştır.

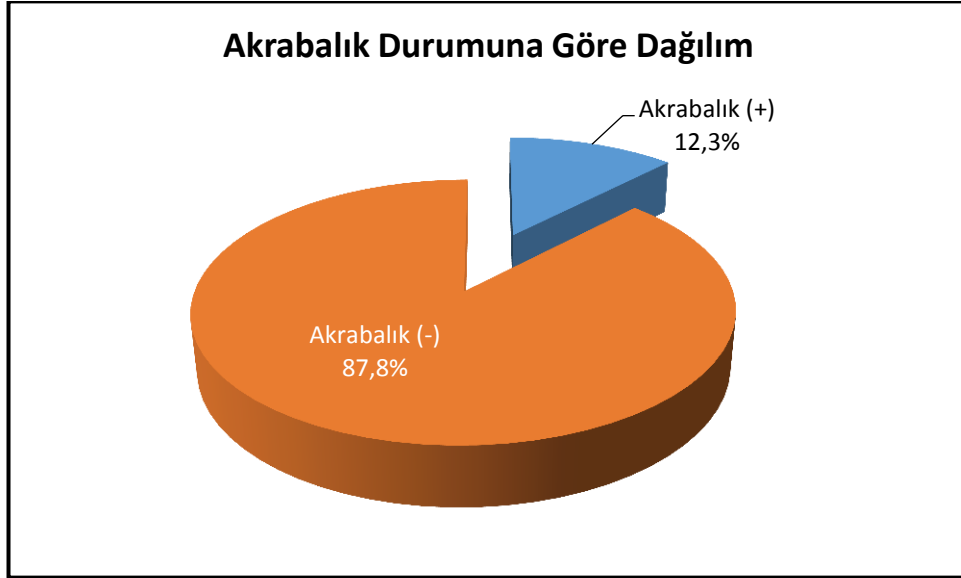
Tablo-3: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

		Min-Maks	Ort±SD
Yaş		1-8	4,22±2,21
Kardeş Sayısı		0-6	1,37±0,851
		n	%
Cinsiyet	Kadın	144	36
	Erkek	256	64
Akrabalık	Var	49	12,3
	Yok	351	87,8
Memleket	Marmara	237	59,3
	Ege	73	18,3
	İç Anadolu	49	12,3
	Karadeniz	5	1,3
	Akdeniz	11	2,8
	D.Anadolu	6	1,5
	G.Anadolu	5	1,3
	Balkan Göçmeni	14	3,5
Aile öyküsü	Var	125	31,3
	Yok	275	68,8
Okul*	Gitmiyor	254	63,5
	Gidiyor	146	36,5

* Kreş, anasınıfı ve ilkokul aynı kategoride sınıflandırılmıştır.

Çalışmaya katılanların kardeş sayıları 0 ile 6 arasında değişmekte olup ortalama kardeş sayısının $1,37\pm 0,851$ olduğu saptanmıştır. Çalışmaya

katılanların anne baba arasındaki akrabalık oranı %12,3 (n=49) saptanmıştır. Çalışmaya katılanların memleket dağılımları; Marmara Bölgesi'nden %59,3 (n=237), Ege Bölgesi'nden %18,3 (n=73), İç Anadolu Bölgesi'nden %12,3 (n=49), Karadeniz Bölgesi'nden %1,3 (n=5), Akdeniz Bölgesi'nden %2,8 (n=11), Doğu Anadolu Bölgesi'nde %1,5 (n=6), Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden %1,3 (n=5) ve Balkan Göçmeni %14 (n=35) oranında olduğu saptanmıştır. Ailesinde benzer yakınmalar olanlar ise %31,3 (n=125) oranında saptanmıştır. Çalışmaya katılanların %36,5 (n=146) oranında okula gittiği, %63,5 (n=63,5) oranında ise okula gitmediği saptanmıştır.



Şekil-1: PFAPA sendromlu hastalarda anne ve baba arasındaki akrabalık durumu

Tablo- 4: Cinsiyetin; yaş, atak başlangıç yaşı ve aile öyküsü ile değerlendirilmesi

	Cinsiyet		p
	Kadın (n=144)	Erkek (n=256)	
Yaş; Ort±SD (Medyan)	4,02±2,34 (3,5)	4,32±2,12 (4)	^b 0,114
Atak başlangıç yaşı (ay); Ort±SD (Medyan)	23,24±16,34 (18)	25,35±19,20 (18)	^b 0,608
Aile öyküsü; Var	47 (32,6)	78 (30,5)	^c 0,653
n(%) Yok	97 (67,4)	178 (69,5)	

^bMann Whitney U Test

^cPearson Ki-Kare Test

Cinsiyetlere göre olguların yaş ortalamaları ve atak başlangıç yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Cinsiyetlere göre aile öyküsü dağılımları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo- 5: PFAPA Sendromunda ataklar ve tedavi arasındaki ilişki

		Min-Maks	Ort±SD
İlk atak yaş (ay)		2-72	24,59±18,23
Atak süresi (gün)		1-7	3,30±1,04
Atak aralığı (gün)		5-60	19,06±9,46
Steroide yanıt süresi (saat)		0-10	3,58±2,260
		n	%
İlk atak yaşı	< 6 ay	29	7,2
	6-36 ay	287	71,8
	> 36 ay	84	21
Profilaksi alma	Evet	356	89
	Hayır	44	11
Kullanılan ilaçlar	Kolşisin	238	59,5
	Kolşisin ve B12	118	29,3
Profilaksi sonrası atak aralığı	Yanıtsız	53	15
	Yanıt veren	303	85
Atak esnasında steroid kullanımı	Evet	371	92,8
	Hayır	29	7,2
Atak döneminde kullanılan antibiyotikten fayda görme	Evet	15	3,8
	Hayır	385	96,3
Tonsillektomi	Var	4	1
	Yok	396	99

Çalışmaya katılanların ilk atak yaşı 2 ile 72 ay olarak değişmekte olup ortalama 24,57±18,26 ay olarak saptanmıştır. %7.2'sinin (n=29) ilk atak

yaşı 6 aydan küçük, %71.8'inin (n=287) 6-36 ay ve %21.0'inin (n=84) 36 aydan büyük olduğu görülmektedir. Çalışmaya katılanların atak aralığı 5 ile 60 gün arasında değişmekte olup ortalama $19,06 \pm 9,46$ gün olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılanların steroide yanıt verme zamanı 0 ile 10 saat arasında değişmekte olup ortalama $3,58 \pm 2,260$ saat olarak saptanmıştır. Profilaksi sonrası atak aralığı dağılımları incelendiğinde; yanıtız olanlar %15 (n=53) oranında, yanıt verenler %85 (n:303) oranında olduğu saptanmıştır. Çalışmaya katılanlardan düzenli profilaksi alanlar %89 (n=356) oranında olduğu saptanmıştır. Çalışmaya katılanların aldıkları ilaçların dağılımları incelendiğinde; %59,5'inin (n=238) kolşisin kullandığı, %29,3'ünün (n=118) ise kolşisin ile birlikte B12 kullandığı görülmektedir. Hastaların % 11'i (n=44) ise kolşisinin yan etkileri ve tedaviye uyumsuzluk gibi nedenlerle profilaksi almadı. Çalışmaya katılanların atak esnasında steroid alma oranı %92,8 (n=371) olduğu saptanmıştır. Hastalarımızdan tonsillektomi olanların oranı %1 (n=4) bulunmuştur.

Tablo- 6: Atak esnasında görülen semptomların yüzdesi

Semptomlar	n	%
Ateş	400	100
Tonsilit	394	98,5
Servikal Lenfadenopati	270	67,5
Karın Ağrısı	161	40,2
Oral Aft	157	39,3
Eklemler Ağrısı	151	37,7
Baş Ağrısı	148	37,0

Hastaların semptomları; atak esnasında, tonsillit, oral aft, servikal lenfadenopati, baş ağrısı, karın ağrısı ve eklem ağrısı şeklinde olup, hastaların tamamının her atakta ateşinin yüksek olduğu saptanmıştır. İkinci sıklıkta görülen semptom ise % 98,5 oranında tonsillittir. Servikal

lenfadenopatisi olanların oranı % 67,5 iken oral aftı olanların oranı %39,3 olarak saptanmıştır. Diğer bulguların dağılımları tablo 6' da verilmiştir

Tablo- 7: Atak esnasında laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

	Min-Maks.	Ort ±SD	Normal Değerler*
Wbc	3000-27500	12724,70±4574,49	4000-11000
Hemoglobin	8,7-14,5	11,71±0,91	11-14
Trombosit Sayısı	32000-648000	286735±8329	220000-470000
PNL(%)	20-88	58,74±13,81	
ANS	2000-18400	7475,07±3621,62	1000-5800
Monosit (%)	1,2-24,2	9,86±3,39	
AMS	230-2300	1256,16±440,16	300-900
ALS	350-7990	2579,60±1311,54	1100-5100
CRP	0,2-38	2,99±3,44	<0,5
Prokalsitonin	0,2-2	0,04±0,165	<0,5
Serum Amiloid A	0,3-1480	265,67±296,67	<6,8
Fibrinojen	64-822	408,54±132,41	<400
Sedimentasyon	2-85	22,68±15,57	<20

PNL: polimorfo nükleer lökosit, ANS: absolu nötrofil sayısı, AMS: absolu monosit sayısı, ALS: absolu lenfosit sayısı

*Nathan and Oskis Hematology of Infancy and Childhood 2015 edition: sağlıklı çocuklar için normal değerler

Hastaların atak esnasında alınan kan değerleri ve akut faz reaktanlarının ortalama sonuçları Tablo 7' de verilmiştir.

Çalışmaya katılanların % 69 unda (n:276) lökosit (WBC) sayısının 10000' in üzerinde olduğu, % 77,8 inde (n:260) CRP değerinin yüksek olduğu, % 97,3 ünde (n:288) PCT (prokalsitonin) değerinin normal olduğu, (n:288) % 74,2 sinde ise monosit sayısının yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların % 9' unda hipogamaglobulinemi vardı. Yaşları itibarı ile bu çocuklarda süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi olduğu düşünüldü.

Tablo- 8: Okul, Cinsiyet ve İlaç Kullanımının İki Atak Arası Geçen Süre Değişkeni ile Değerlendirilmesi

		İki Atak Arası Geçen Süre			
		Min- Maks	Ort±SD	Medyan	p
Cinsiyet	Kız	5-60	19,34±9,63	20,0	^a 0,606
	Erkek	5-60	18,91±9,39	20,0	
Okul	Gitmiyor	5-60	18,84±9,48	15,5	^a 0,451
	Gidiyor	5-60	19,45±9,44	20,0	
Kullanılan ilaçlar	Kolşisin (-)	5-60	18,64±8,30	17,5	^b 0,003**
	Kolşisin(+)	10-45	21,80±7,07	20,0	
	Kolşisin ve B12	5-60	23,87±12,04	22,3	

^aMann Whitney U Test

^bKruskal Wallis test

**p<0,01

Cinsiyet farkı ve okula gitme gibi faktörlerin atakların sıklığına etki etmediği gösterilmiştir. (p>0,05).

Kullanılan ilaçlara göre olguların iki atak arası geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.003; p<0,01). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; kolşisin kullanan olguların iki atak arasında geçen süreleri kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti (p=0.017; p<0.05).

Kolsişin ve vitamin B12 kullananlarda ataklar arası geçen süre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, sadece kolşisin kullananlara göre daha uzun bulunmuştur ($p=0.058$; $p>0.05$).

Tablo-9: FMF Mutasyonu Dağılımı

		n	%
FMF Mutasyonu (n=400)	Bilinmeyen	169	42,3
	Negatif	174	75,3
	Pozitif (heterozigot)	57	24,7
	M694V heterozigot	23	5,8
	R202Q heterozigot	10	2,5
	E148Q heterozigot	7	1,8
	V726a heterozigot	6	1,5
	K695R heterozigot	5	1,3
	M680I heterozigot	4	1,0
	R761R heterozigot	1	0,3
	A744S heterozigot	1	0,3

Çalışmaya katılan hastaların FMF mutasyon değişkenleri incelendiğinde; 231 hastanın %24,7' sinde (n:57) MEFV geninde heterozigot mutasyon bulunmuştur. En sık saptanan mutasyon % 5,8 (n:23) ile M694V heterozigot pozitifliğidir. İkinci sıklıkta ise % 2,5 (n:10) ile R202Q heterozigot pozitifliğidir. Diğer FMF mutasyon dağılımları dağılımları Tablo 9 'da verilmiştir.

Tablo- 10: Hastanın FMF Mutasyonun Semptomlar Değişkenleri ile Değerlendirilmesi

Atak esnasında Semptomlar	Her atakta var	FMF Mutasyonu		p
		Mutasyon (+)	Mutasyon (-)	
Ateş; n(%)	Her atakta var	57 (100)	174 (100)	
Tonsilit; n(%)		57 (100)	168 (96,6)	0,15
Oral Aft; n(%)		35 (61,4)	115 (66,1)	0,51
Servikal Lenfadenopati; n(%)		41 (71,9)	125 (71,8)	0,98
Baş Ağrısı; n(%)		14 (24,6)	66 (37,9)	0,06
Karın Ağrısı; n(%)		25 (43,9)	82 (47,1)	0,66
Eklem Ağrısı; n(%)		17 (29,8)	76 (43,7)	0,06

Atak esnasında ateş tüm olgularda görülmektedir. MEFV gen mutasyonu pozitif olan olgularla negatif olan olguların tonsilit, oral aft, servikal lenfadenopati, baş ağrısı, karın ağrısı ve eklem ağrısı dağılımları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Mutasyon saptananlarda ilk atak başlama yaşı $2,15 \pm 1,48$ iken mutasyon saptanmayanlarda ortalama $2,01 \pm 1,43$ 'dür.

Tablo- 11: FMF mutasyonu ve profilaksi sonrası atak aralığı dağılımı

FMF Mutasyonu (n=231)	Profilaksi Sonrası Atak Aralığı		P
	Yanıtsız <i>n</i>(%) <i>n</i>=33	Yanıt var <i>n</i>(%) <i>n</i>=198	
Negatif	31 (93,9)	143 (72,2)	0,003**
Pozitif	2 (6,1)	55 (27,8)	

FMF heterozigot mutasyonu olanlarda profilaktik tedaviye yanıt anlamlı bulunmuştur. ($p<0.01$). FMF mutasyonu negatif olan 174 hastanın % 82 si ($n:143$) kolşisin profilaksisine yanıt vermiştir.

Tablo- 12: FMF heterozigot pozitif hastalarda profilaksi sonrası atak aralığı dağılımı

MEFV gen mutasyonu	Profilaksi Sonrası Atak Aralığı	
	Yanıtsız n(%) (n=2)	Yanıt veren n(%) (n=55)
M694V heterozigot pozitif	0	23 (100)
V726A heterozigot pozitif	0	6 (100)
M680I heterozigot pozitif	0	4 (100)
E148Q heterozigot pozitif	1 (14,3)	6 (85,7)
K695R heterozigot pozitif	0	5 (100)
R761R heterozigot pozitif	0	1 (100)
R202Q heterozigot pozitif	1 (10)	9 (90)
A744S heterozigot pozitif	0	1 (100)

M694V heterozigot pozitif olan olgularda profilaksiye % 100 oranında yanıt alınmıştır. Diğer mutasyon pozitif olan hastaların profilaksi yanıtları Tablo 12' de verilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çocukluk döneminde en sık görülen periyodik ateş sendromları; FMF ve PFAPA sendromudur. Özellikle beş yaş altı çocuklarda siklik ateş nedenlerinden biri olan PFAPA sendromunun başlıca bulguları; periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopatidir. İlk olarak 1989'da Marshall ve ark. (1) tarafından tanımlanmıştır. PFAPA sendromu erkek çocuklarda kız çocuklarına göre daha sık görülmektedir (38). Bu konuda yapılan çalışmalarda erkek hasta oranı Feder ve ark. tarafından % 55, Forsvall ve ark.(39)' nın Norveç' te yaptığı çalışmada % 70 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda erkek hasta oranı % 64 olarak saptandı. Bu oran daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak değerlendirilmekte ve PFAPA sendromu'nun erkek çocuklarda daha sık görüldüğünü desteklemektedir.

Feder ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların % 80' inin 5 yaşın altında tanı aldığını bildirmişler ve ilk atak görülme yaşını 33 ay olarak saptamışlardır (38). Gattorno ve ark. atakların ortalama başlangıç yaşını 22 ay olarak bildirmişlerdir(40). Bizde çalışmamızda atakların ortaya çıkma yaşını ortalama 24,5 ay, ortalama atak süresini ise 3,3 gün olarak saptadık. Mehregan ve ark. (41) ortalama atak süresini 4 gün, Feder ve ark. ise 4,1 gün (38) bulmuşlardır. Mehregan ve ark. (41) iki atak arasındaki zamanı ortalama olarak 21 gün , Feder ve ark. (38) 29,8 gün bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise iki atak arasında geçen zaman ortalama 19 gündür.

Cochard ve ark. tekrarlayan ateş sendromlarında aile öyküsü olanların oranını % 45, PFAPA sendromunda ise bu oranın % 22 olduğunu belirtmişlerdir(42). Gioia ve ark. PFAPA sendromundaki genetik yatkınlık üzerine İsviçre' de yapmış oldukları çalışmada genetik geçişin otozomal dominant olabileceğini söylemişlerdir. Ayrıca 8. Kromozomun uzun kolundaki mutasyona bağlı olarak ortaya çıkabileceğini belirtmişlerdir.(43). Bizde

çalışmamızda aile öyküsü pozitif olanların oranını % 31.2 saptadık. Ancak otozomal dominant bir kalıtımı destekleyen bulgu yoktu.

Çalışmamızda ateşle birlikte görülen semptomları literatür örnekleri ile kıyasladığımızda benzer rakamlarla karşılaştık. Atak esnasındaki ateş yüksekliğine ek olarak tonsillit görülme oranını % 98.5 (n:394) olarak saptadık. Mehregan ve ark. bu oranı % 100, Gattorno ve ark. % 83, Feder ve ark. % 85, Tomas ve ark. ise % 66 olarak bulmuşlardır (38,40,41,45). Servikal adenit görülme oranını % 67.5 (n:270) olarak saptadık. Mehregan ve ark. bu oranı % 61.9, Gattorno ve ark. % 83.8, Feder ve ark. % 62, Thomas ve ark. ise % 77 olarak bulmuşlardır (2,4,5,10). Oral aft görülme oranını % 39.3 (n:157) olarak saptadık. Mehregan ve ark. bu oranı % 42.8, Gattorno ve ark. % 58.5, Feder ve ark. % 38, Thomas ve ark. ise % 67 olarak bulmuşlardır(38,40,45). Baş ağrısı görülme oranını % 37 (n:148) olarak saptadık. Gattorno ve ark. % 40.8, Feder ve ark. % 44, Thomas ve ark. ise % 65 olarak bulmuşlardır (38,40,45). Karın ağrısı görülme oranını % 40.2 (n:161) olarak saptadık. Gattorno ve ark. % 53.1, Feder ve ark. % 41, Thomas ve ark. ise % 45 olarak bulmuşlardır (38,40,45). Çalışmamızda ayrıca ateşe eşlik eden bulguların dağılımının MEFV gen mutasyonu heterozigot pozitif olan hastalarla olmayanlar arasında anlamlı bir fark göstermediğini saptadık. Taniuchi ve arkadaşları da 20 hastayla yaptıkları çalışmada FMF mutasyonunun semptomların görülme sıklığını değiştirmediğini bildirmişlerdir (46).

PFAPA Sendromu tanılı hastalarda ateşsiz dönemde kan değerleri normaldir. Atak esnasında kan kültürü, idrar kültürü, boğaz sürüntü kültüründe üreme olması beklenmez ve hastaların akciğer grafileri normaldir. Çalışmamızda akut faz yanıtını değerlendirmek üzere olguların WBC, CRP, prokalsitonin, serum amiloid A ve sedimantasyon değerlerine bakılmıştır. Yaptığımız çalışmada hastaların ortalama beyaz küre (WBC) sayısını 12724 hücre/milimetreküp olarak saptadık ve % 69' unda lökositoz olduğunu gördük. Feder ve ark. (38) ortalama WBC sayısını 14600 bulmuşlardır. Mehregan ve ark. (41) lökositoz olan hasta oranını % 71,2 bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda her iki çalışmayı destekler şekilde lökositoz saptanmıştır.

Çalışmamıza katılan hastaların CRP değerlerinin ortalaması 2,99 mg/dl olarak bulundu ve CRP yüksekliği ise % 77,8 vakada saptandı. Feder ve Forsvoll' da yaptıkları çalışmalarda atak esnasında CRP değeri yüksek olan hastaların oranını sırasıyla % 68 ve % 72 olarak bildirmişlerdir(38,39). Hastalarımızın atak esnası sedimentasyon ortalamasını 22,65 mm/sa olarak saptadık ve hastalarda % 46,4 oranında sedimentasyon değeri normalin üzerindeydi. Feder ve ark. yaptıkları çalışmada sedimentasyon ortalamasını 28 mm/sa bulmuşlardır. Mehregan ve ark. ise yaptıkları çalışmada hastaların normal sedimentasyon değerine sahip olduğunu belirtmişlerdir (38,41).

Hastalarımızın atak esnasında bakılan prokalsitonin değerlerinin ortalamasını 0,04 olarak bulduk ve % 97,3' ünde normal aralıkta olduğunu saptadık. Serum amiloid A değerlerinin ortalamasını 265,67 mg/dl olarak bulduk ve % 84,6' sında yüksekti. Tüm bu verilerin ışığında PFAPA sendromlu hastaların atak esnasında lökositozlarının olduğunu, crp ve serum amiloid A değerlerinin yükseldiğini fakat prokalsitonin değerinin normal olduğunu söyleyebiliriz.

Monositler fagositer sistemin önemli hücresel elemanlarıdır. Antijen hazırlanması, işlenip T hücrelere sunulmasında etkindirler. Hastaların mutlak monosit sayı ortalamasını 1256,1 olarak bulduk ve % 76,4 ünde monosit sayısını normal değerin (300-900) üzerinde saptadık. Böylece atak esnasındaki mutlak monosit sayısının PFAPA sendromunun tanı kriterleri arasında kullanılacak bir parametre olabileceği düşünüldü.

Yaptığımız çalışmada hastaların fibrinojen değerlerinin ortalamasını 408 olarak saptadık ve % 49,6' sının yüksek fibrinojene sahip olduklarını gördük.

Çalışmaya katılan hastaların serum immunglobulin düzeylerini incelediğimizde % 9' unda Ig G-A-M düzeylerinde düşüklük saptandı. Bu hastaların yaş grubu ve antikor yanıtlarının varlığı dikkate alındığında

hastalarda süt çocukluğu döneminin geçici hipogamaglobulinemisi olabileceği düşünüldü. Feder ve ark. 105 hastayla yaptıkları çalışmada hastaların ortalama Ig G değerini 961 mg/dl (623-1421), Ig M değerini 123 mg/dl (30-162), Ig A değerini de 105 mg/dl (50-280) bulmuşlardır ve PFAPA sendromlu hastalarda immunglobulin değerlerinin normal aralıkta beklendiğini bildirmişlerdir (38). Bizim yaptığımız çalışmada da PFAPA hastalarının büyük çoğunluğunda (% 91,9) immunglobulin değerinde düşüklük saptanmamıştır.

MEFV gen mutasyonu araştırılan 231 hastanın %24,7' sinde (n:57) heterozigot pozitiflik bulunmuştur. En sık saptanan mutasyon 23 hasta ile M694V heterozigot pozitifliğidir. İkinci sıklıkta ise 10 hasta ile R202Q heterozigot pozitifliğidir. Türk FMF Çalışma Grubu' nun Türk toplumunda yapmış olduğu çalışmada FMF mutasyonu görülme sıklığı % 25,7 ve en sık rastlanan mutasyon M694V' dir(16). MEFV gen mutasyon sıklıklarını ülkeler bazında araştıran bir çalışmada Türklerde M694V mutasyonu % 45 oranıyla en sık tespit edilirken, M680I mutasyonu % 13, V726A mutasyonu % 11, M694I mutasyonu % 7 ve E148Q mutasyonu % 2 sıklıkta saptanmıştır (48). Bu çalışmalar ışığında PFAPA sendromu tanılı hastalardaki FMF mutasyon sıklığının, sağlıklı Türk toplumundaki FMF mutasyon sıklığıyla benzer olduğunu söyleyebiliriz. Salehzadeh ve ark. İran' da 21 Azeri hastayla yapmış oldukları çalışmada PFAPA tanılı 8 hastada MEFV geninde heterozigot mutasyon saptamışlardır. Bu 8 hastanın 4 'ünde M694V mutasyonu bulmuşlardır (47). Tanuichi ve ark. ise 2013 yılında Japonya' da yapmış oldukları çalışmada 21 PFAPA hastasının 13' ünde (%61.9) MEFV gen mutasyonunu pozitif bulmuşlardır. En sık buldukları mutasyon ise 5 hastayla E148Q-L110P birlikteliğidir (46). Yaptığımız çalışmada mutasyon saptananlarda ilk atak başlama yaşı $2,15 \pm 1,48$ iken mutasyon saptanmayanlarda ortalama $2,01 \pm 1,43$ 'dür. Gruplara göre ilk atak başlama yaşı değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Tanuichi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada mutasyon saptanan hastaların ilk atak yaşı 2.8 olarak, mutasyon saptanmayan hastaların ilk atak yaşı 3.2 olarak bulunmuş ve bizim çalışmamızla benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.

Yaptığımız çalışmada FMF mutasyonu pozitif olan hastalarla negatif olan hastalar arasında; tonsillit, oral aft, servikal lenfadenopati, baş ağrısı, karın ağrısı ve eklem ağrısı sıklığı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tanuichi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da aynı şekilde FMF mutasyon pozitifliği ile semptomların görülme sıklığı açısından fark saptanmamıştır (46).

Kolşisinin lökositlerin kemotaksisini sağlayan mikrotübül oluşumuna engel olduğu ve böylece enflamatuvar mediatörlerin salınımını azalttığı bilinmektedir (49). Hastalarımızın %89' u (n=356) kolşisin profilaksisi almaktaydı. Aldıkları ilaçların dağılımları incelendiğinde; %59,5'inin (n=238) sadece kolşisin kullandığı, %29,3'ünün (n=118) ise kolşisin ile birlikte vitamin B12 kullandığı görülmektedir. Profilaksi sonrası atak aralığı dağılımları incelendiğinde; yanıtız olanlar %15 (n=53) oranında, yanıt verenler %85 (n:303) oranında olduğu saptanmıştır.

FMF mutasyonu olan hastalarla mutasyon saptanmayan hastaların kolşisin profilaksisine verdiği yanıtı baktığımızda; yanıtız olan 33 hastanın 31 tanesinin (% 93.9) FMF mutasyonunun negatif olduğunu gördük. FMF mutasyonu pozitif olan hastalardan ise sadece 2 tanesinin yanıtız olduğunu gördük. Çalışmamız sonucunda mutasyon sonuçları negatif olanların yanıtız, mutasyon sonucu pozitif olanların ise kolşisin profilaksisine tam yanıt ve kısmi yanıt verme oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptadık. Bu hastalarımızda; atakları esnasında eksudatif tonsillit görülmesi ve steroide dramatik yanıt verilmesi nedeniyle FMF atağından ziyade PFAPA atağı düşünülmüştür. Tasher ve ark.(50) İsrail' de 2008 yılında yaptıkları çalışmada PFAPA sendromunda kolşisin profilaksisini 9 hastaya denemişlerdir. Kolşisin verdikleri hastaları 6 ile 48 ay arasında takip etmişler ve ateşli atakların arasının 1,7 haftadan 8,4 haftaya uzadığını görmüşlerdir. Ayrıca MEVF gen mutasyonu pozitif olan hastalardaki atak sıklığının 1,8 haftadan 9,4 haftaya uzadığını ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir.

Ayırıcı tanıları yapıldıktan sonra tanı alan hastaların atak tedavisinde, klinik belirti ilk ortaya çıktığında yapılan tek doz 1-2 mg/kg oral prednisolon dramatik olarak ateşi düşürmektedir. Çoğu zaman ikinci bir doza ihtiyaç olmamaktadır. Hastalarımızın 371 (% 92.8)' i atak esnasında steroid kullanmışlardır. Steroide yanıt verme sürelerinin ortalama 3,5 saat olarak saptadık. Steroid kullanan hastaların % 91' inde steroid sonrası yakınmalar gerilemiştir. Thomas ve ark. yaptıkları çalışmada steroide yanıtı % 90 olarak bulmuşlardır (4). Feder ve arkadaşları ise 72 hastayla yaptıkları çalışmada steroid yanıtını % 97 olarak belirtmişlerdir. Bu hastaları 58 tanesi ilk doz steroidden, 12 tanesi ise ikinci doz steroidden sonra ateşlerinin düştüğünü belirtmişlerdir (9).

Sık atak geçiren ve profilaktik tedavi başarısız olan hastalarda tonsillektomi ve adenoidektomi önerilmektedir. Hastalarımızın 4 tanesi tonsillektomi operasyonu geçirmiştir ve tamamı fayda görmüştür. Thomas ve ark. yaptıkları çalışmada tonsillektomiye % 75, tonsillektomi ve adenoidektomiye % 86 cevap almışlardır (4). Garavello ve ark. 39 hastayla yaptıkları çalışmada 19 hastayı cerrahi grup, 20 hastayı ise medikal tedavi verdikleri kontrol grubu olarak ikiye ayırmışlar ve bu hastaları 18 ay takip etmişlerdir. Tonsillektomi uygulanan hastaların % 63' ünde tam düzelme saptamışlardır (51). Bu konuda 15 çalışmanın derlendiği bir metaanalizde 149 tane tonsillektomi olan PFAPA sendromlu hasta değerlendirilmiş ve % 83' ünde remisyon olduğu görülmüştür. Yazarlar spontan düzelmeyen görüldüğü bir sendrom olan PFAPA' da medikal tedavinin başarısız olduğu veya medikal tedaviyi tolere edemeyen olgularda tonsillektomi önerilebileceğini belirtmişlerdir (52).

SONUÇ

PFAPA sendromu, çocukluk çağında oldukça sık görülmesine rağmen ayırıcı tanıda düşünülmediğinde, enfeksiyon tanısı konarak gereksiz yere antibiyotik kullanılmaktadır. Pediatristler, tekrarlayan ateş atakları ve farenjit bulguları olan bir hasta ile karşılaştıklarında, antibiyotik başlamadan önce PFAPA sendromunu düşünmelidirler. Kolşisin tedavisi ateşli atakların sıklığını azaltmada etkili bulunmuştur. Tonsilektomi sadece seçilmiş hastalara yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110: 43- 6.
2. Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:443-69.
3. John CC, Gilsdorf JR. Recurent fever syndrome in children. *Ped Infect Dis J* 2002;21:1071
4. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135:15-21.
5. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999;135:98-101).
6. Zengin A, Kılıç Ş. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal adenit sendromu. *Güncel Pediatri* 2009;7: 147-50.
7. 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 Behcet's disease. *J Dermatol* 2003; 30: 602-7.
8. Scholl PR. Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2000;563-566.
9. Feder HM Jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 253-256.
10. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003; 33: 200-7.
11. Ceyhan M. Ateş Patogenezi . *Katkı Pediatri Dergisi* 2007; 29(4): 351-358.
12. Kara B. Çocuklukta Ateşle İlgili Bilgilerin Gözden Geçirilmesi. *STED* 2003; 12(1): 10-14.

13. Hernandez-Bou S, Giner M; Plaza AM, Sierra JI, Martin Mateos MA, PFAPA syndrome: with regard to a case. *Allergol Immunopathol* 2003; 31: 236-9.
14. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. The French FMF Consortium. *Nat Genet* 1997;17: 25–31.
15. 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;90: 797–807.
16. Turkish FMF study group. Familial Mediterranean fever (FMF) disease in Turkey. *Medicine* 2005;84: 1–11.
17. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9: 553–5.
18. Ayaz NA, Ozen S, Bilginer Y, et al. MEFV mutations in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2009;48: 23–5.
19. Yalcinkaya F, Ozcakar ZB, Kasapcopur O, et al. Prevalence of MEFV gene mutations in childhood polyarteris nodosa. *J Pediatr* 2007;151: 675–8.
20. Ehrenfeld EN, Eliakim M, Rachmilewitz M. Recurrent polyserositis (Familial Mediterranean fever; periodic disease). *Am J Med* 1961;31: 107–23.
21. Yalcinkaya F, Ince E, Ucar T, et al. Antistreptococcal Response is Exaggerated in Children with Familial Mediterranean Fever *Clin Rheumatol* 2002;21: 378–81.
22. Yalcinkaya F, Ozen S, Birsin Ozcakar Z, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood *Rheumatology* 2009;48: 395–8.
23. 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.

24. Van derMeer JW, Vossen JM, Radl J, Van Nieuwkoop JA, et al. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984;1: 1087–90.
25. Houten SM, Kuis W, Duran M, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999;22: 175–7.
26. Frenkel J, Houten SM, Waterham HR, et al. Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinaemia D. *Rheumatol (Oxf)* 2001;40: 579–84.
27. Demirkaya E, Caglar MK, Waterham H, et al. A patient with hyper-IgD syndrome responding to anti-TNF treatment. *Clin Rheumatol* 2007;26: 1757–9.
28. Simon A, Drewe E, van der Meer JW, et al. Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75: 476–83.
29. Touitou I, Lesage S, McDermott M, et al. Infevers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Human Mutat* 2004;24: 194–8.
30. Aganna E, Hammond L, Hawkins PN, et al. Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome phenotypes. *Arthritis Rheum* 2003;48: 2632–44.
31. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 2002;81: 349–68.
32. Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation. *J Pediatr* 1981;99: 79–83.
33. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108: 615–20.

34. Gattorno M, Tassi S, Carta S, et al. Pattern of interleukin-1 beta secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis Rheum* 2007;56: 3138–48.
35. Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *J Pediatr* 1985;107: 689–93.
36. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, et al. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997;72: 611–5.
37. Majeed HA, Al-Tarawna M, El-Shanti H, et al. The syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia. Report of a new family and a review. *Eur J Pediatr* 2001;160: 705–10.
38. Feder, H. M., & Salazar, J. C. (2010). A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 99(2), 178–184.
39. Forsvoll, J, Kristoffersen EK, Oymar K, Elevated levels of CXCL10 in the Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis syndrome (PFAPA) during and between febrile episodes; an indication of a persistent activation of the innate immune system. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013; 11(1):38.
40. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics* 2009; 124(4):e721-8.
41. Mehregan, F. F., Ziaee, V., Ahmadinejad, Z., et al. Periodic Fever , Aphthous Stomatitis , Pharyngitis and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome in Iranian Children, *24(5)*, 598–602
42. Cochard M, Clet J, Le L, et al. PFAPA syndrome is not a sporadic disease. *Rheumatology* 2010;59:1984
43. Gioia, S. A. Di, Bedoni, N., et al (2015). Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Scientific Reports*, 5(April), 2–3.

44. Wurster VM, Carlucci JC, Feder HM, Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr* 2011;159:958-64.
45. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children *J Pediatr* 1999;135:15-21.
46. Taniuchi, S., Nishikomori, R., Iharada, A., et al (2013). MEFV Variants in Patients with PFAPA Syndrome in Japan. *The Open Rheumatology Journal*, 7, 22–5.
47. Salehzadeh, F., Vahedi, M., Hosseini-Asl, S., et al (2014). PFAPA and 12 common MEFV gene mutations our clinical experience. *Iranian Journal of Pediatrics*, 24(1), 64–68.
48. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (AAA) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9:473-83.
49. Kastner DL. Intermittent and periodic arthritic syndromes. A textbook of rheumatology. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;1400-1437.
50. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr* 2008;97:1090-2.
51. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr* 2009;155:250-3.
52. Garavello W, Pignataro L, Gaini L, et al. Tonsillectomy in children with periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr* 2011;159:138-42.

TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimi hazırlamamda bana yardımcı olan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Sara Şebnem Kılıç Gültekin'e teŐekkürlerimi sunarım. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıŐtıęım süre boyunca eğitimimde emeği geçen, her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen baŐta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Betül Sevinir'e ve diğer tüm hocalarıma, tüm çalışma arkadaşlarımla, yandal uzmanlarımla, birlikte omuz omuza vererek çalıŐtıęımız tüm sağlık personelimize ve son olarakta beni bugünlere getiren, maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli aileme teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Iğdır'da doğdum. İlköğretimimi Iğdır Kurtuluş İlköğretim Okulu ve Bornova Halil Atilla İlköğretim Okulunda, orta ve lise öğretimimi Ankara Gazi Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2009 yılında mezun oldum. 2010 yılı Ağustos ayında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık öğrencisi olarak başladığım görevime halen devam etmekteyim.