



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

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GÖRÜLEN AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ  
DIŞI DİĞER AZ BİLİNER PERİYODİK ATEŞ  
SENDROMLARININ DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR  
ÖZELLİKLERİ, TEDAVİ VE PROGNOZLARININ  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emine İzgi SEZER AYAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN - 2022





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

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GÖRÜLEN AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ  
DIŞI DİĞER AZ BİLİLEN PERİYODİK ATEŞ  
SENDROMLARININ DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR  
ÖZELLİKLERİ, TEDAVİ VE PROGNOZLARININ  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emine İzgi SEZER AYAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Özlem AYDOĞ

SAMSUN – 2022

## TEŞEKKÜR

Tezimin ve asistanlık sürecimin her aşamasında bana destek olan, yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışabilme fırsatı bulduğum için kendimi her an çok şanslı saydığım, akademik başarıları, duruşu, çalışkanlığı, zerafeti ve şefkatiyle her zaman kendime örnek aldığım çok kıymetli hocam Prof. Dr. Özlem Aydoğ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanabilme şansını bulduğum başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ayhan Dağdemir olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Tezimde yer alan hastaların genetik sonuçlarını değerlendirmemde bana yardımcı olan ve genetik çalışma yöntemleri üzerine beni bilgilendiren Dr. Öğretim Üyesi Ömer Salih Akar ve Dr. Öğretim Üyesi Ayşegül Yılmaz'a,

Tez sürecim boyunca bitmek tükenmek bilmeyen sorularımı tüm tatlılığı ve sabrıyla dinleyen ve çözmeye çalışan Burcu Bozkaya Yücel başta olmak üzere; bizlere yeri geldiğinde hoca, yeri geldiğinde arkadaş olan; bilgi ve destekleriyle gece gündüz demeden yanımızda olan, yan dal asistanı abla ve abilerime,

Asistanlık hayatım boyunca omuz omuza çalıştığım, birlikte ağladığım, güldüğüm başta Tural Mammadaliyev, Ayşe Güneri, Alev Cansu Certel, Hande Demir Koca ve Mehmet Kazan olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Canla başla çalışan hemşire ve personellerimize,

Doğumumdan bugüne beni sonsuz sevgi ve şefkatleriyle sarıp sarmalayan, uzakta da olsalar her zaman aslında yanıbaşımdayken olan, üzerimdeki emeklerini asla ödeyemeyeceğim canım anneme ve babama; canım arkadaşım, sırdaşım, kıymetlim güzel kardeşime,

Hayatıma girdiği ilk günden beri ne varsa tutup güzelleştiren, yoluma ışık olan, iyi ve kötü geçen tüm günlerimin en büyük destekçisi, canım eşim, biricik arkadaşım Burak Ayan'a,

En içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Emine İzgi Sezer AYAN

## BEYAN

“Çocukluk Çağında Görülen Ailevi Akdeniz Ateşi Dışı Diğer Az Bilinen Periyodik Ateş Sendromlarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri, Tedavi ve Prognozlarının Retrospektif Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Emine İzgi SEZER AYAN

## ÖZET

**Amaç:** Periyodik ateş sendromları (PAS) ülkemizde sık görülmesine rağmen, halen farkındalık tam olmayıp tanı ve tedavi açısından zorlanılmaktadır. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) ülkemizde kısmen daha iyi bilindiğinden, bu çalışmada daha az bilinen diğer PAS için farkındalığın artırılması, bu sayede erken tanı ve tedavi imkanları ile atakların azaltılması ve komplikasyonların önlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 01.01.2016-01.01.2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Romatoloji Kliniği'ne başvuran ve AAA dışı diğer PAS tanıları ile izlenen 69 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, aile öyküleri, klinik semptom ve bulguları, eşlik eden komorbiditeler, labarotuvuar bulguları, genetik analiz sonuçları, tanı ve tedavileri, tedavi yan etkileri ve prognozları retrospektif olarak kaydedildi. Elde edilen verilerin analizi betimsel istatistik yöntemleri kullanılarak SPSS 22 programı ile yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 69 hastanın kız/erkek oranı 0,59, semptom başlama yaşı ortalama 2,6 yıl, tanı yaşı ortalama 5,9 yıldır. Hastalardan 52'si (%75,4) Periyodik ateş, farenjit, aftöz stomatit, servikal adenit sendromu(PFAPA), 5'i (%7,2) Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom(CAPS), 1'i(%1,4) Tümör nekroz faktör reseptörü ilişkili periyodik ateş sendromu(TRAPS), 4'ü (%5,8) Hiper Ig D sendromu(HIDS) tanısı alırken, 7'si (%10,2) klasifiye edilemedi. Ateşe en sık eşlik eden bulgu farenjit/tonsillit (%44,9), hastalarda görülen en sık komorbid hastalık AAA (%26) olup 16 hastada (%23,2) heterozigot MEFV mutasyonu saptandı. Hastaların %26,1'inde birinci, %28,9'unda 2. derece akrabalarında benzer hastalık öyküsü mevcuttu. Tedavi olarak hastaların %50,7'si kolşisin, %10,1'i sistemik steroid, %65,2'si atak sırasında tek doz 1-2 mg/kg dozunda steroid kullanırken, %21,7'sinde IL-1 blokajı gerekli oldu. Tonsillektomi 5 hastada (%7,24) uygulandı. Hastaların %52,2'sinde tam, %31'inde kısmi remisyona sağlanırken, %2,9'unda tedaviye cevapsızlık gözlemlendi. Tedaviye cevapsız hastalar klasifiye edilemeyen gruptandı. İzlemede hiçbir hastada amiloidoz, işitme ve görme kaybı gelişmedi. Tedavi yan etkisi olarak 3 hastada (%4,34) IL-1 blokajı sonrası izoniyazid profilaksisi gerektiren ppd pozitifliği, 1 hastada (%1,44) IL-1 blokajı sonrası nötropeni ve 1 hastada (%1,44) kolşisine bağlı ciddi diare gelişti.

**Tartışma ve Sonuç:** Çocuklarda sık görülen bir semptom olan ateş sıklıkla enfeksiyonlara sekonder gelişir. Ancak ateş tekrarlıyorsa, periyodisite gösteriyorsa,

enfeksiyonların dışlandığı durumlarda PAS tanıda her zaman akla gelmelidir. AAA, CAPS, TRAPS, HIDS/MVKD ve PFAPA sendromu periyodik ateş sebebi olarak en sık görülen otoinflamatuvar hastalıklardır. Bunlardan AAA en iyi bilinen ve en sık rastlanan PAS olup bu konuda çok fazla çalışma mevcuttur. Ancak diğer nadir otoinflamatuvar hastalıkları inceleyen, yeterli sayıda olgu içeren çalışmalar ülkemizde olduğu gibi dünya genelinde de kısıtlıdır. Bu çalışma ile nadir görülen PAS'a farkındalığın artacağını, erken tanı ve tedavi ile atakların azaltılmasının ve komplikasyonların önlenmesinin mümkün olabileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Tekrarlayan ateş, periyodik ateş sendromları, otoinflamatuvar hastalıklar, PFAPA, CAPS, TRAPS, HIDS



## ABSTRACT

**Aim:** Although periodic fever syndromes are common in our country, awareness is still not complete and it is difficult in terms of diagnosis and treatment. Since Familial Mediterranean Fever is a relatively well-known cause of periodic fever in our country, this study aimed to raise awareness for other lesser-known Periodic Fever Syndromes, thus reducing attacks and preventing complications, with early diagnosis and treatment opportunities, and better functioning of the genetic counseling system.

**Material and Method:** Our study included 69 patients who applied to Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital Pediatric Rheumatology Clinic, between 01.01.2016 and 01.01.2022 and were followed up with periodic fever syndrome diagnoses other than Familial Mediterranean Fever. Demographic characteristics of the patients, symptoms at first admission to the clinic, age of symptom onset and diagnosis, family histories, accompanying comorbidities, genetic analysis results, diagnoses, treatments started, tonsillectomy history, post-treatment side effects and prognosis, and whether amyloidosis developed or not were recorded. The analysis of the obtained data was done with the SPSS 22 program using descriptive statistical methods.

**Results:** The female/male ratio of the 69 patients included in the study was 0.59, the mean age of symptom onset was 2.6 years, and the mean age of diagnosis was 5.9 years. 52 of the patients (75.4%) Periodic fever, pharyngitis, aphthous stomatitis, cervical adenitis syndrome (PFAPA), 5 (7.2%) Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS), 1 (1.4%) Tumor necrosis factor receptor associated periodic fever syndrome (TRAPS), 4 (5.8%) Hyper Ig D syndrome (HIDS) were diagnosed, 7 (10.2%) could not be classified. The most common finding accompanying fever was pharyngitis/tonsillitis (44.9%), the most common comorbid disease in patients was FMF (26%), and heterozygous MEFV mutations were detected in 16 patients (23.2%). There was a history of similar disease in first degree relatives in 26.1% and second degree relatives in 28.9% of the patients. As treatment, 50.7% of the patients used colchicine, 10.1% systemic steroids, 65.2% used a single dose of 1-2 mg/kg steroid during an attack, while 21.7% had IL-1 blockade. it became necessary. Tonsillectomy was performed in 5 patients (7.24%). Complete remission was achieved in 52.2% of the patients, partial remission was achieved in 31%, and non-response to treatment was

observed in 2.9% of the patients. Patients who did not respond to treatment were in the unclassified group. Amyloidosis, hearing and vision loss did not develop in any of the patients during the follow-up. As treatment side effects, ppd positivity requiring isoniazid prophylaxis after IL-1 blockade in 3 patients (4.34%), neutropenia after IL-1 blockade in 1 patient (1.44%), and severe diarrhea due to colchicine in 1 patient (1.44%) developed.

**Discussion and Conclusion:** Fever, which is a common symptom in children, often develops secondary to infections. However, if the fever recurs and shows periodicity, PAS should always be considered in the diagnosis when infections are excluded. FMF, CAPS, TRAPS, HIDS/MVKD and PFAPA syndrome are the most common autoinflammatory diseases that cause periodic fever. Of these, AAA is the best known and the most common PAS, and there are many studies on this subject. However, studies examining other rare autoinflammatory diseases with sufficient number of cases are limited worldwide as well as in our country. We think that with this study, awareness of PAS, which is rare, will increase, and it will be possible to reduce attacks and prevent complications with early diagnosis and treatment.

**Keywords:** Relapsing fever, periodic fever syndromes, autoinflammatory diseases, PFAPA, CAPS, TRAPS, HIDS

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
BEYAN .....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	viii
TABLolar DİZİNİ .....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Ateş Patofizyolojisi .....	3
2.2 Tekrarlayan Ateş- Periyodik Ateş.....	4
2.3. Periyodik Ateş Sendromları .....	5
2.3.1. Ailevi Akdeniz ateşi.....	8
2.3.2 Tümör nekrozis faktör reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom.....	11
2.3.3. Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom.....	13
2.3.4. Mevalonat kinaz eksikliği / Hiperimmunglobulin D sendromu .....	15
2.3.5. Periyodik ateş, farenjit, aftöz stomatit, servikal adenit sendromu .....	16
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>19</b>
3.1. Çalışma Şekli .....	19
3.2. İstatistiksel Analiz.....	19
3.3. Etik Kurul.....	19
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>20</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>25</b>
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>	<b>40</b>
<b>7. KAYNAKÇA.....</b>	<b>42</b>
<b>8. EKLER .....</b>	<b>58</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AAA</b>	Ailevi Akdeniz ateşi
<b>APLAID</b>	PLCG2 ilişkili antikor eksikliği, immün disregülasyon ve otoinflamasyon
<b>ARA</b>	Akut romatizmal ateş
<b>AS</b>	Ankilozan spondilit
<b>ASC</b>	Apoptoz ilişkili benek benzeri protein
<b>cAMP</b>	Siklik adenozin monofosfat
<b>CAPS</b>	Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom
<b>CANDLE</b>	Kronik atipik nötrofilik dermatoz, lipodistrofi, yüksek ateş
<b>CINCA</b>	Kronik infantil nörolojik kutanöz artiküler sendrom
<b>CNFT</b>	Siliyer nörotropik faktör
<b>CRMO</b>	Kronik rekürren multifokal osteomyelit
<b>CRP</b>	C reaktif protein
<b>DADA-2</b>	ADA-2 eksikliği
<b>DAMPs</b>	Hasarla ilişkili moleküler yapı
<b>DIRA</b>	İnterlökin-1 reseptör antagonist eksikliği
<b>DITRA</b>	İnterlökin-36 reseptör antagonisti eksikliği
<b>EAH</b>	Eğitim Araştırma Hastanesi
<b>EBV</b>	Epstein Barr virüs
<b>FCAS</b>	Familyal soğuk ilişkili periyodik sendrom
<b>GİS</b>	Gastrointestinal sistem
<b>HIDS</b>	Hiper Ig D sendromu
<b>HOIL-1</b>	Hem oksitlenmiş IRP2 ubiquitin ligaz-1
<b>HSP</b>	Henoch Schönlein purpurası
<b>ICD</b>	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
<b>IDSA</b>	Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	İnterferon gama
<b>Ig</b>	İmmünglobulin
<b>IL</b>	İnterlökin

<b>İBH</b>	İnflamatuvar barsak hastalıkları
<b>JDM</b>	Juvenil dermatomiyozit
<b>JMP</b>	Eklem kontraktürleri, müsküler atrofi, mikrositik anemi, pannikülit, lökodistrofi
<b>LAP</b>	Lenfadenopati
<b>Maks</b>	Maksimum
<b>Min</b>	Minimum
<b>MS</b>	Multipl skleroz
<b>MSS</b>	Merkezi sinir sistemi
<b>MVKD</b>	Mevalonat kinaz eksikliği
<b>MWS</b>	Muckle Wells sendromu
<b>NAIAD</b>	NLRP1 ilişkili otoinflamasyon, artrit, diskeratoz
<b>NF-KB</b>	Nükleer faktör kappa B
<b>NK</b>	Naturel killer
<b>NLR</b>	NOD benzeri reseptör
<b>NLRC4</b>	NOD benzeri reseptör ailesi CARD domain içeren protein 4
<b>NLRP12</b>	NOD benzeri reseptör ailesi pyrin domain içeren protein 12
<b>NLRP3</b>	NOD benzeri reseptör pyrin domain-içeren protein 3
<b>NOMID</b>	Neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık
<b>NSAID</b>	Non steroid anti-inflamatuvar ilaç
<b>OD</b>	Otozomal dominant
<b>OİH</b>	Otoinflamatuvar hastalıklar
<b>OR</b>	Otozomal resesif
<b>PAAND</b>	Pyrin ilişkili otoinflamasyon ve nötrofilik dermatoz
<b>PAMPs</b>	Hastalık etkenlerine eşlik eden moleküler yapılar
<b>PAPA</b>	Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum ve akne sendromu
<b>PAS</b>	Periyodik ateş sendromları
<b>PFAPA</b>	Periyodik ateş, farenjit, aftöz stomatit, servikal adenit
<b>PFIT</b>	Otoinflamatuvar periyodik ateş, immün yetmezlik ve trombositopeni
<b>PGE2</b>	Prostaglandin E2

<b>PID</b>	Primer immün yetmezlik
<b>PLAID</b>	PLCG2 ilişkili antikor eksikliği ve immün disregülasyon
<b>PRAAS</b>	Proteozom ilişkili otoinflamatuvar hastalık
<b>PRINTO</b>	Pediatric Rheumatology International Trials Organization
<b>PSTPIP1</b>	Prolin-serin-threonin fosfataz etkili protein 1
<b>RA</b>	Romatoid artrit
<b>RSV</b>	Respiratuvar sinsityal virüs
<b>SAA</b>	Serum amiloid A
<b>SAPHO</b>	Sinovit, akne, püstülozis, hiperostozis, osteitis
<b>SAVI</b>	İnfant başlangıçlı STING ilişkili vaskülopati
<b>SDBY</b>	Son dönem böbrek yetmezliği
<b>sJIA</b>	Sistemik juvenil idiyomatik artrit
<b>SLE</b>	Sistemik lupus eritematozus
<b>TH1</b>	T Helper1
<b>TLR</b>	Toll benzeri reseptör
<b>TNF</b>	Tümör nekroz faktör
<b>TRAPS</b>	Tümör nekroz faktör reseptörü ilişkili periyodik sendrom
<b>VUS</b>	Önemi belirsiz varyant

## TABLolar DİZİNİ

**Tablo 1.** Tekrarlayan ateş etyolojisi

**Tablo 2.** Otoinflamatuvar hastalıkların patogenezeğine göre sınıflandırılması

**Tablo 3.** Poligenik multifaktöriyel otoinflamatuvar hastalıklar

**Tablo 4.** AAA Eurofever/PRINTO tanı kriterleri

**Tablo 5.** CAPS tanı kriterleri

**Tablo 6.** HIDS/MVK ataklarında gözlenen klinik bulgular

**Tablo 7.** Marshall kriterleri

**Tablo 8.** Hastaların semptom başlama ve tanı yaşları

**Tablo 9.** Hastaların tanısal dağılımı

**Tablo 10.** Hastaların başvuru semptomları

**Tablo 11.** Hastaların pozitif aile öyküsü

**Tablo 12.** Hastaların ebeveynleri arasındaki akrabalık

**Tablo 13.** AAA dışı PAS hastalarının MEFV mutasyon sonuçları

**Tablo 14.** AAA dışı PAS hastalarının Otoinflamatuvar hastalık panel sonuçları

**Tablo 15.** Hastalara uygulanan tedaviler

**Tablo 16.** IL-1 blokajı yapılan hastaların tanı ve prognozlarının değerlendirilmesi

**Tablo 17.** PFAPA hastalarında cinsiyet dağılımı oranlarının literatür ile kıyaslanması

**Tablo 18.** PFAPA hastalarında semptom başlama ve tanı yaşlarının literatürle kıyaslanması

**Tablo 19.** PFAPA hastalarında başvuru semptomlarının literatür ile kıyaslanması

**Tablo 20.** PFAPA hastalarımızın MEFV gen mutasyonlarının literatür ile kıyaslanması

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** İnflamazom

**Şekil 2.** Infevers Veri Tabanındaki Patojenik NLRP3 Gen Varyantları ve İlişkilendirildikleri Fenotipler



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateş vücut ısısının belirli bir uyarana yanıt olarak, merkezi sinir sistemi (MSS)'nin kontrolü altında, olağan değerlerinin üzerine çıkmasıdır. Çocuklarda acil servise en sık başvuru sebeplerindendir. Özellikle tekrarladığı ve dirençli seyrettiği durumlarda ebeveynlerde endişe yaratabilmektedir.

Ateş, vücudun savunma mekanizmalarından biri olup bu durum ilk kez Hipokrat tarafından tanımlanmıştır (1). Günümüzde Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Uluslararası Hastalık Sınıflaması (ICD)'na göre ateş, vücut ısısının 38,3°C ve üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır (2).

Çocuklar arasında sık görülen bir yakınma olan ateş, genellikle enfeksiyonlara sekonder gelişir. Ancak sık tekrarlıyorsa, periyodik seyrediyorsa ve enfeksiyonlar dışlandığında periyodik ateş sendromlarını (PAS) da kapsayan otoinflamatuvar hastalıklar (OİH) tanıda her zaman düşünülmelidir (3).

Periyodik ateş; altı aylık süre içerisinde açıklanamayan sebeplerle, minimum 7 gün süren, üç veya daha fazla ateşli epizodun olması durumudur (3). Bu koşullara oküler, orofaringeal, gastrointestinal, dermatolojik, nörolojik ya da kas/iskelet sistemi semptomları da eşlik edebilir. Ateş atakları arasındaki aralık bazı sendromlarda düzensizken, bazılarında katı bir periyodisite gösterir. Ataklar genellikle antibiyotik, anti-inflamatuvar ya da immüsupresif tedavi olmaksızın kendiliğinden düzelir (4).

Ailevi akdeniz ateşi (AAA); kriyopirin ilişkili periyodik sendrom (CAPS); tümör nekroz faktör reseptörü ilişkili periyodik ateş sendromu (TRAPS); hiperimmünglobulin D sendromu/Mevalonat kinaz eksikliği (HIDS/MVKD) ve periyodik ateş, farenjit, aftöz stomatit, servikal adenit (PFAPA) sendromu PAS sebebi olarak en sık görülen OİH'lardır (5).

Periyodik ateş sendromları ülkemizde sık görülmesine rağmen, halen farkındalık tam olmayıp tanı ve tedavi açısından zorlanılmaktadır. Çalışmamızda 2016-2021 yılları arasında, hastanemiz Çocuk Romatoloji Kliniğinde AAA dışı PAS tanısı alan 69 çocuk hastanın demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavileri ve prognozları retrospektif olarak incelenmiştir. AAA ülkemizde kısmen daha iyi bilinen bir PAS olduğundan, bu çalışmada daha az bilinen diğer PAS için farkındalığın artırılması amaçlanmıştır. Bu sayede erken tanı ve tedavi ile atakların azaltılması ve

komplkasyonların 6nlenmesi m6mk6n olacak; genetik danışmanlık sistemi daha iyi işleyebilecektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

Ateş, vücut ısısının belirli bir uyarana yanıt olarak MSS'nin kontrolü altında olağan değerlerinin üzerine çıkmasıdır. Bu değerler fizyolojik şartlara göre değişiklikler gösterir. Örneğin sabah erken saatlerde ve geç ikindide pik yapar (6); folliküler fazda luteal fazdan yaklaşık 0,4°C daha yüksektir (7). Bebeklerin ve küçük çocukların vücut ısısı büyük çocuklardan daha yüksektir (8). Bebeklerde gece uykuda 36°C' ye kadar düşebilir, ancak gün içinde daha hareketli ve aktif saatlerde, örneğin beslenmeden sonra, 37,8°C' ye kadar yükselebilir. Ölçümün yapıldığı vücut bölgesine göre de değişiklikler olabildiğinden, vücut ısısı için tek bir üst sınır tanımlamak güçtür (9). Henüz evrensel kabul görmüş net değerler olmamakla birlikte, IDSA ve ICD ateşi vücut ısısının 38,3°C ve üzerinde olması şeklinde tanımlamaktadır (2).

### 2.1. Ateş Patofizyolojisi

Ateş endojen ve ekzojen pirojenler aracılığıyla, çok sayıda fizyolojik, endokrinolojik ve immünolojik sistem aktivasyonu sonucunda, vücut sıcaklığında yükselmedir ve preoptik anterior hipotalamusta düzenlenir.

Metabolik ve fiziksel aktivitelerle ısı oluşur. Isı oluşumunun başlıca nedenleri; hücrelerin bazal metabolizmaları, kas aktiviteleri ve tiroid hormonudur. Radyasyon, evaporasyon, konveksiyon ve kondüksiyon ile ısı kaybı olur. Isı oluşumu ve ısı kaybı arasında kompleks kontrol mekanizmaları mevcuttur. Bu noktada hipotalamus termostat görevi görür.

Bakteri, virüs, parazit, mantar gibi enfeksiyöz etkenler, aşı, yabancı cisim, ilaçlar ve toksinler ekzojen pirojenlerken; antijen-antikor kompleksleri, çeşitli lenfosit kaynaklı moleküller, kompleman sistemi, androjenik steroid metabolitleri ve inflamatuvar safra asitleri ise endojen pirojenlere örneklerdir.

Pirojenler, monosit-makrofaj sistemi tarafından fagosite edilir ve pirojenik sitokinlerin salınımına yol açarlar. Bunlar interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), siliyer nörotropik faktör (CNTF) ve interferon gama (IFN- $\gamma$ )'dır. Pirojenik sitokinler kan-beyin bariyerini geçemezler; fakat hipotalamustaki organum vaskulozumda kan-beyin bariyeri olmadığından, bu bölgeden geçerek nörohumoral reseptörleri uyarırlar. Artan prostaglandin E2 (PGE2), monoamin ve cAMP sentezi hipotalamustaki ateş ayar eşiğini yükseğe çekerler. Ateşe yol açan etkenler ortadan

kalkınca, pirojen sitokin salınımı kesilir; ısı ayar eşiği yine eski konumuna geçer ve normal vücut ısısı sağlanır (10).

## 2.2 Tekrarlayan Ateş- Periyodik Ateş

Periyodik ateş; 6 aylık süre içerisinde, açıklanamayan sebeplerle, minimum 7 gün süren, üç veya daha fazla ateşli epizodun olmasıdır (3). Ateş atakları arasındaki aralık bazı sendromlarda düzensizken, bazılarında katı bir periyodisite gösterir (4).

Tekrarlayan ateş etiyojisi Tablo 1'de özetlendiği gibi enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenleri içerir. Enfeksiyöz nedenlerde viral, bakteriyel, fungal ve paraziter hastalıklar yer almaktadır; enfeksiyöz olmayan nedenler ise immün aracılı ve granümatöz hastalıklar, PAS, OİH, neoplazmlar, hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Ateşin periyodisitesi, ilişkili semptom ve bulgular pediatriği doğru tanıya yönlendirir (11,12).

**Tablo 1.** Tekrarlayan ateş etiyojisi

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

### 2.3. Periyodik Ateş Sendromları

Otoinflamatuvar hastalıkların bir grubunu oluşturan PAS sebebi net açıklanamayan, tekrarlayan ateş ve şiddetli inflamasyon ataklarıyla karakterize olan, herediter bir hastalık grubudur. En sık cilt, eklem, barsak ve göz tutulumu ile seyrederler (13). İnflamasyondaki artış, OİH' da ağırlıklı olarak doğal bağışıklık sistemi tarafından, genetik yatkınlığı olan kişilerde gerçekleşir (14,15). Bu grubun otoimmün hastalıklardan farklı tarafları olmasına rağmen her iki grup hastalık da vücut hücrelerine karşı anormal immün cevap ve artmış inflamatuvar cevap ile karakterizedir; monogenik veya poligenik olabilirler (16). OİH'da baskın olarak doğal immün yanıt inflamasyona yol açarken, otoimmün hastalıklarda adaptif bağışıklık ön plandadır; fakat iki grup hastalık birbirinden kesin sınırlarla ayrılamaz.

Başlangıçta OİH kavramı AAA ve TRAPS için kullanılmaktayken, zaman içerisinde HIDS /MVK ve değişken şiddette 3 farklı spektrumu olan CAPS bu başlık altına dahil edildi (19). Daha sonra Majeed sendromu, Blau sendromu, IL-1 reseptör antagonisti eksikliği (DIRA), IL-36 reseptör antagonisti eksikliği (DITRA), piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum ve akne sendromu (PAPA) gibi Mendelian kalıtılan hastalıklar eklendi. Ek olarak genetik etiyojisi belirsiz olan PFAPA, Crohn hastalığı, Behçet sendromu, sJIA ve Schnitzler's sendromu gibi sonradan kazanılan inflamatuvar hastalıklar da multifaktöriyel poligenik OİH adı altında toplandı (14).

Daha yaygın görülen monogenik OİH'nın büyük bir kısmı inflamazom ilişkilidir. İnflamazom ilişkili sendromlarda; doğal bağışıklık sisteminin reseptörleri, patojenik mikroorganizmaları ve steril stresörleri tespit ederek proinflamatuvar sitokinleri aktive ederler (20). İnflamazom, inflamatuvar olayın başlamasında kritik bir role sahip olan; sensör molekülü, adaptör protein ASC ve kaspaz 1'i içeren sitoplazmik protein kompleksidir (21). NOD-like reseptörler (NLR) özellikle NLRP3 ve toll-like reseptörler (TLR) tarafından endojen hasar moleküllerinin (DAMPs) ve eksojen tehlike moleküllerinin (PAMPs) tanınmasından sonra inflamazomlar kaspaz 1'i aktive ederler. Aktive kaspaz 1, proteoliz yoluyla proinflamatuvar sitokinlerden aktif IL-1B ve IL-18 salınımına yol açarlar (22). Ayrıca nükleer faktör kappa B (NF-KB) sinyalinin, inflamazom aktivitesinin başlamasını ve ilerlemesini hızlandırdığı düşünülmektedir (14,20,22). "Piroptozis" denilen inflamatuvar hücrelerin ölümü, atağın spontan düzelmesine neden olur (23).

Otoinflamatuvar hastalıkların patogenezi Tablo 2’de, poligenik multifaktöriyel OİH Tablo 3’te gösterilmiştir (24,25). İnflamasyon bağımlı monogenik OİH’in en iyi bilinenleri AAA, CAPS, HIDS/MVK, TRAPS ve PAPA iken; NLRC4(nod like reseptör ailesi CARD domain-içeren protein 4), NAIAD (NLRP1 ilişkili otoinflamasyon, artrit ve diskeratoz), NLRP12 (nod like reseptör ailesi pyrin domain içeren protein 12), PAAND (pyrin ilişkili otoinflamasyon ve nötrofilik dermatoz), APLAID (PLCG2 ilişkili antikor eksikliği, immün disregülasyon ve otoinflamasyon), PFIT(otoinflamatuvar periyodik ateş, immün yetmezlik ve trombositopeni) yeni bulunan inflamazomopatilerdir. Otoinflamatuvar hastalıkların patogenezi Tablo 2’de, poligenik multifaktöriyel OİH Tablo 3’te gösterilmiştir (24,25).

**Tablo 2.** Otoinflamatuvar hastalıkların patogenezi Tablo 2’de, poligenik multifaktöriyel OİH Tablo 3’te gösterilmiştir (24,25).

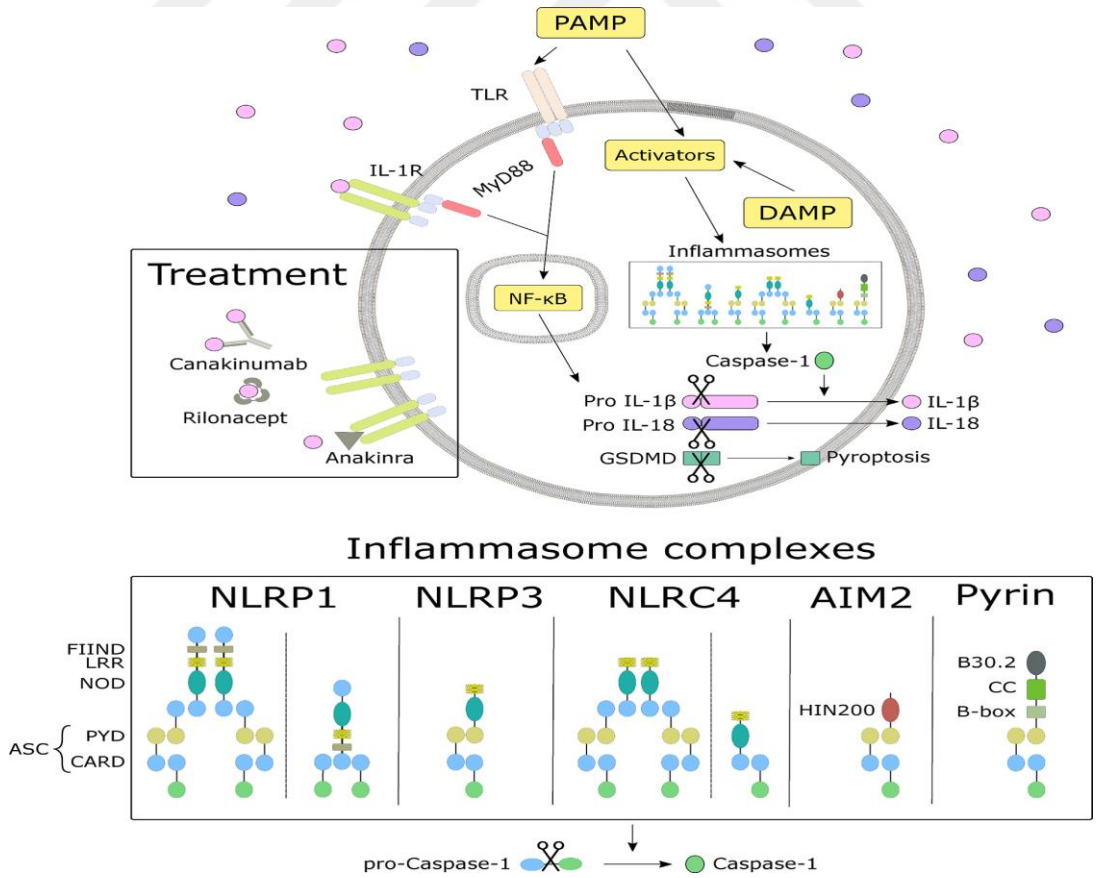
<p><b>IL-1 REGÜLASYON DEFEKTLERİ</b></p> <p><b>Periyodik ateş sendromları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ailevi Akdeniz Ateşi</li> <li>• Hiper Ig D sendromu</li> <li>• CAPS</li> </ul> <p><b>Püstüler cilt döküntüleri ile birlikte olanlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• İnflamatuvar kemik hastalıkları <ul style="list-style-type: none"> <li>• Majeed sendromu</li> </ul> </li> <li>• Piyojenik artritler <ul style="list-style-type: none"> <li>• PAPA sendromu</li> <li>• DIRA sendromu</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>NF-KB AKTİVASYONU</b></p> <p><b>Granümatöz cilt lezyonları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blau sendromu</li> </ul> <p><b>Ürtikeryal cilt lezyonları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FCAS-2</li> </ul>
<p><b>PROTEİN KATLANMA DEFEKTLERİ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TRAPS</li> </ul>
<p><b>IL-36 REGÜLASYON DEFEKTLERİ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DITRA</li> </ul>
<p><b>BİLİNMEYENLER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFAPA</li> </ul>
<p><b>İNTERFERONOPATİLER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• JMP sendromu</li> <li>• CANDLE sendromu</li> <li>• Nakajo-Nishimura sendromu</li> <li>• Aicardi-Goutieres sendromu</li> <li>• SAVI</li> <li>• PRAAS</li> <li>• Singleton- Merten sendromu</li> </ul>
<p><b>İMMÜNMODÜLASYON - İMMÜN SİSTEM DEFEKTİ İLİŞKİLİ OLANLAR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DADA-2</li> <li>• PLAID</li> <li>• APLAID</li> <li>• HOIL-1 defekti</li> </ul>

*CAPS: kriyoprin ilişkili periyodik sendrom, PAPA: piyojenik artrit, pyoderma gangrenozum, akne, DIRA:IL-1 reseptör antagonisti eksikliği, FCAS-2:famlyal soğuk otoinflamatuvar sendrom, TRAPS: tümör nekroz faktör reseptörü ilişkili periyodik sendrom, DITRA: IL-36 reseptör antagonisti eksikliği, PFAPA:periyodik ateş,aftöz stomatit, farenjit, adenit, JMP: eklem kontraktüleri, müküler atrofi, mikrositik anemi, pannikülit, lökodistrofi, CANDLE: kronik atipik nötrofilik dermatoz, lipodistrodi, yüksek ateş, SAVI: infant başlangıçlı STING ilişkili vaskülopati, PRAAS: proteozom ilişkili otoinflamatuvar hastalık, DADA-2: ADA-2 eksikliği, PLAID: PLCG2 ilişkili antikor eksikliği ve immün disregülyasyon, APLAID: otoinflamasyon ve PLAID*

**Tablo 3.** Poligenik multifaktöriyel otoinflamatuvar hastalıklar

Behçet hastalığı
İdiopatik tekrarlayan akut perikardit
Schnitzler sendromu
Sweet hastalığı
CRMO
SAPHO sendromu

*CRMO: kronik rekürren multifokal osteomyelit, SAPHO: sinovit, akne, püstülozis, hiperostozis, osteitis*



**Şekil 1.** İnflamazom

### 2.3.1. Ailevi Akdeniz ateşi

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile karakterize, otoinflamatuar, otozomal resesif (OR) geçişli bir hastalıktır. En sık görülen monogenik otoinflamatuar hastalıktır. Orta Doğu kökenli olup Sefarad Yahudileri, Ermeniler, Türkler ve Araplar arasında en yüksek prevalansı gösterir. Zaman içerisinde göçler ile Akdeniz bölgesine ve yenedünya ülkelerine de yayılmıştır (26).

Ailevi Akdeniz ateşi ilk kez 1908 yılında, Janeway ve Mosenthal tarafından 16 yaşında Musevi bir kız çocuğunda tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve lökositoz ile seyreden bir hastalık olarak tanımlanmıştır (27). Siegal, 1945 yılında tabloyu ‘benign paroksizmal peritonit’ şeklinde adlandırmıştır (28). Türkiye’den Abreyava Marmaralı 1946 yılında ‘garip bir karın sendromu’ ismiyle bir vaka bildirmiştir (29). Klinik tablonun sekonder amiloidoza sebep olduğu ve OR geçişli olduğu 1950’lerde saptanmıştır (30). Goldfinger 1972’de tedavide kolşisin kullanımının etkili olduğunu bildirmiştir (31). Hastalığa sebep olan genin, 16. kromozomda lokalize olduğu 1992 yılında saptanmıştır (32). 1997 yılında, iki farklı grup MEFV geninin ‘Pyrin’ ya da ‘Marenostin’ adı verilen bir proteini kodladığını tanımlamıştır (33,34). Günümüzde 340’tan fazla MEFV varyantı rapor edilmiştir.

Türkiye’de AAA sıklığı 1/400 ile 1/1000 arasındadır (35). Hastaların %90’ı 20 yaşından, %60’ı 10 yaşından önce semptom verir, başlangıç yaş ortalaması dördttür. Erkek/kız oranı 1,1-2,6 kat arasındadır (36). En sık saptanan mutasyonlar M694V, M680I, V726A, M694I ve E148Q’dur (37). En yüksek amiloidoz riski, M694V homozigot mutasyon saptanan hastalardadır (38). Hastaların %10-20’sinde MEFV mutasyonu saptanamamaktadır (39).

Ailevi Akdeniz ateşinin iki farklı fenotipi vardır. Tip 1’de ateş, sinovit, peritonit, plörit ve nadiren perikardit gibi serözit bulgularıyla tekrarlayan kısa inflamasyon atakları olur. En ciddi komplikasyonu böbrek yetmezliğine yol açabilen amiloidoz gelişimidir. Amiloidoz özellikle iyi tedavi edilmeyen hastalarda nefrotik sendroma yol açan persistan, ağır proteinüri ve son dönem böbrek yetmezliğine yol açan ilerleyici nefropati ile kendini gösterir. Tip 2 AAA’da ise hastaların başvurudaki ilk klinik bulgusu amiloidozdur (40).

Ailevi Akdeniz ateşi patogenezinin defektif pyrin molekülü sorumlu olup 3 önemli yolak ile yakından bağlantılıdır: Apoptozis, hücre iskelet sinyalizasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin salınımı. Bu yollar, pyrinin ASC (PYCARD ya da Tms1) ve PSTPIP (CD2BP1) olarak adlandırılan iki sitozolik adaptör proteini ile doğrudan etkileşimi sonucunda aktive olurlar (41). Pyrin esas olarak nötrofil, eozinofil, monosit, makrofaj ve sinovyal sıvıdaki fibroblastlarda ekspres edilir (24). Pyrinin normal işlevi, IL-1 $\beta$  ve NF- $\kappa$ B aktivasyonunu ve inflamatuvar hücrelerin apoptoz sürecini modüle ederek, immün cevabı inaktive etmek ve inflamasyonu kontrol altına tutmaktır (40,42). Bu nedenle defektif pyrin molekülü; IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-6, IL-22 ve TNF $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımına yol açar (43,44). Hastalığın inaktif döneminde saptanan artmış IL-12 ve IL-18 düzeyleri ve bunların Th1 aktivasyonuna yol açması, ataksız dönemde dahi subklinik inflamasyonun devam ettiği anlamına gelir (45). Subklinik inflamasyon; hastalarda anemi, splenomegali, azalmış kemik mineral dansitesi ve kalp hastalığı gibi komplikasyonların gelişme riskini artırır (46). Doğal antikoagülan yanıtın hiperaktivasyonu ve pıhtılaşma faktörlerinin hızlı tüketimi hiperkoagülopati ile sonuçlanabilir (47). Ailevi Akdeniz ateşinde total B ve T hücre sayısında belirgin değişkenlik olmasa da supresör ve helper T hücre sayısında azalma, NK hücre sayısında ise belirgin artma gözlenir (48). Son zamanlarda T Helper-17 hücrelerinin de AAA patogenezinde önemli olduğu bildirilmektedir.

Ailevi Akdeniz ateşi diğer inflamatuvar hastalıklarla yakın ilişkili olup özellikle multipl skleroz (MS) yatkınlığının arttığı gösterilmiştir (49,50). MEFV mutasyonları, MS hastalarında sağlıklı kontrol gruplarına göre yaklaşık 3,5 kat daha sık saptanır. AAA hastalarında M694V homozigotluğu, MS geliştirme yatkınlığını artırabilir. AAA'da mutasyona uğramış MEFV geninin, Behçet hastalığına duyarlanmayı da artırdığı düşünülmektedir.

Ailevi Akdeniz ateşinde ataklar genelde 72 saat içerisinde düzeler. Yetişkin hastalarda prodromal dönem bildirilmekle beraber çocuklarda ataklar ani başlar ve ani sonlanır. Ancak bu durumun sebebi çocukların semptomlarını ifade edememeleri de olabilir (51). Çeşitli hastalık epizodu tipleri olmasına rağmen en yaygın fenotip; ateşin, karın ağrısı ve eklem bulgularıyla bir arada bulunmasıdır. Özellikle ateş en sık bildirilen semptomdur (52). Karın ağrısı çok şiddetli olduğundan hastalara apandisit tanısı konulabilmekte ve AAA tanısından önce hastalar apandektomiye gidebilmektedir. Karın ağrısının sebebi aseptik serözit olup aynı şekilde perikardit ve plevrit ile gelişen

göğüs ağrısından da sorumludur (53). Hastalığın bir diğer sık bulgusu eklem tutulumu olup bazen hastalığın tek prezentasyonu olabilir. Tipik eklem tutulumu; noneroziv, gezici olmayan, mono veya oligoartrit şeklindedir. Genellikle alt ekstremitte tutulumu gözlenir ve sıklıkla 1 hafta içerisinde kendiliğinden düzelir. Kronik artrit hastaların %2-5'inde bildirilmektedir (54). AAA hastalarında seronegatif sakroileit de bildirilmektedir (52,55). En sık görülen cilt bulgusu, tipik olarak ayak sırtında ve malleollerin üzerinde gözlenen erizipeldir (54). Orşit, aseptik menenjit, miyalji diğer önemli semptomlardır (54). Miyalji AAA'nın başlangıç semptomlarından biri olabileceği gibi uzamış febril miyaljinin bir işareti de olabilir. Uzamış febril miyalji; simetrik şiddetli kas ağrısı ve hassasiyeti, artmış akut faz reaktanları ve normal kas enzimleri ile karakterize, nadir görülen vaskülitik bir durum olup steroide iyi cevap verir (56). Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında vaskülitlerin (IgA vaskülit/Henoch Schoenlein purpurası, poliarteritis nodosa, Behçet hastalığı vb.), kollajen doku hastalıklarının (ankilozan spondilit, JİA, psöriazis vb.) ve inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) sıklıklarının normal popülasyona göre daha fazla olduğu bildirilmektedir (57,58).

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı klinik bulgularla konulur ve mutasyon analizi tüm hastalarda gerekli değildir. Genotipi bilmek hastalığın seyrini ve prognozunu öngörme olanağı sağlar. En eski bilinen OİH olduğu için çeşitli tanı kriterleri önerilmiştir. En yaygın bilinen ve kullanılanı Tel Hashomer ve Yalçınkaya-Özen kriterleridir (59,60). Yalçınkaya-Özen kriterlerine göre; ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, oligoartrit ve pozitif aile öyküsü şeklindeki 5 kriterden 2'sinin varlığı tanı için yeterlidir. Ancak bu klinik semptomlar 6 aylık süre içinde en az 3 kez gözlenmeli ve 6-72 saat sürmelidir (59). Son zamanlarda Eurofever/PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization) yeni tanı kriterleri sunulmuş olup eski kriterler ile arasındaki temel fark genotipin de tanı kriterlerine dahil edilmesidir (Tablo 4) (61). Eurofever/PRINTO kriterlerinin spesifitesi %96 iken; Tel Hashomer ve Yalçınkaya-Özen kriterlerinin spesifitesi %73 olarak bildirilmiştir (62).

**Tablo 4.** AAA Eurofever/PRINTO tanı kriterleri

TANI KRİTERLERİ	KLİNİK TANI KRİTERLERİ
<ul style="list-style-type: none"><li>• Patojenik MEFV varyantı* mevcudiyetinde aşağıdaki 4 kriterden en az birinin pozitif olması</li><li>• Patojenik olmayan MEFV varyantı** mevcudiyetinde aşağıdaki 4 kriterden en az ikisinin pozitif olması<ul style="list-style-type: none"><li>• 1-3 gün süren epizotlar</li><li>• Artrit</li><li>• Göğüs ağrısı</li><li>• Karın ağrısı</li></ul></li></ul>	<p>Aşağıdaki 9 kriterden en az 6'sının olması</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Doğu Akdeniz etnisitesi</li><li>• 1-3 gün süren epizot</li><li>• Göğüs ağrısı</li><li>• Karın ağrısı</li><li>• Artrit</li><li>• Aftöz stomatit olmaması</li><li>• Ürtiker olmaması</li><li>• Makülopapüler raş olmaması</li><li>• Ağrılı lenfadenopati olmaması</li></ul>

\* Patojenik MEFV mutasyonu ile otozomal resesif hastalıklarda homozigotluk veya birleşik heterozigotluk)

\*\* Bir patojenik MEFV mutasyonu ve bir VUS (önemi belirsiz varyant) ile birleşik heterozigotluk veya her 2 alelde VUS veya bir patojenik MEFV mutasyonu ile heterozigotluk

Tedavide amaç, atakların düzeltilmesi ve amiloidozun önlenmesi olup kolşisin tedavinin temelini oluşturmaktadır. Kolşisinin çocuklarda maksimum günlük dozu 2 mg olup, bu dozla kontrol edilemeyen hastalarda ilaç uyumu yeniden değerlendirilmelidir. Uyumda sorun yoksa kontrol edilemeyen vakalarda biyolojik ajanlar gündeme gelir. Literatürde kolşisin direnci için pek çok farklı tanımlama olmasına rağmen en sık kullanılanı, ilaç uyumuna rağmen 6 aylık sürede 3 atak ya da yılda 6 ataktan fazla olmasıdır. Kolşisin preparatını değiştirmenin bazen kolşisin direncini kırabildiği; karın ağrısı, ishal, bulantı gibi intolerans etkilerinden kurtulmaya yardımcı olduğu gözlenmiştir. Çocuklarda bu konuda yapılmış çok fazla çalışma olmamasına rağmen biyolojik ajan öncesi preparat değişimi denenebilir. Biyolojik ajan olarak anakinra, kanakinumab gibi IL-1'i bloke eden ajanlar önerilir.

### 2.3.2 Tümör nekrozis faktör reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom

Tümör nekrozis faktör reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) periyodik ateş, kas-iskelet sistemi semptomları, cilt değişiklikleri ve göz bulguları ile karakterize bir OİH'dır. Otozomal dominant (OD) kalıtım gösteren OİH içinde en sık görülen hastalık olarak kabul edilir (53,66,67). Hastalığa 12. kromozomda bulunan TNF reseptör süper aile üyesi 1A (TNFRSF1A) genindeki mutasyonlar neden olur (68-70). Mutasyonların çoğu ekzon 2, 3 ve 4'te bulunur ve 167 civarında varyant tanımlanmıştır. TNFRSF1A mutasyonları 2 gruba ayrılır: yapısal ve yapısal olmayan mutasyonlar. Yapısal mutasyonlarda, özellikle sistein bağlarının etkilendiği grupta,

daha şiddetli seyreden hastalık ve amiloidoz riski vardır (66-71). TRAPS hastalarında en sık tespit edilen mutasyonlar hidrojen bağları ile ilgili olan T50M ve T50K'dır. R92Q ve P46L gibi yapısal olmayan mutasyonlar ise sıklıkla sağlıklı bireylerde izlenir ve önemi halen tartışmalıdır (66,72,73). EUROTRAPS 2014'de 158 TRAPS vakası bildirilmiş olup 53'ü çocuk hastadır. Nadir görülen bir hastalık olup prevalansının milyonda bir olduğu düşünülmektedir (74). İrlanda ve İskoçya' da ise daha sık görülmektedir.

Tümör nekrozis faktör reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom tipik olarak 3-4 haftaya kadar uzayan ataklarla karakterizedir. Ancak bu süre genotipe bağlı olarak daha uzayabilir ya da 1 haftadan daha kısa sürebilir. Ortalama başlangıç yaşı, muhtemel tanı gecikmesiyle birlikte, 4 yaş civarındır. Hastaların %20'sinde ilk semptom yetişkinlik döneminde görülebilir (74). Hastaların  $\frac{1}{4}$ ' ünde emosyonel stres, menstrüel siklus, egzersiz, infeksiyon ve aşular tanımlanabilir tetikleyicilerdir. Tümör nekrozis faktör reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom ile takipli yetişkin hastaların %18'inden fazlasında amiloid A birikimi görülür (75).

Tümör nekrozis faktör reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom multiorgan tutulumuyla, değişik klinik bulgularla seyreder. En tipik bulgu; ortalama 1-3 hafta süren, 6 haftada bir tekrarlayan ateş ataklarıdır (76). Ataklar tipik olarak kas krampları ve miyalji ile başlar; ardından ateş, döküntü, artralji/artrit ve göz bulguları gelişir. Migratuvar miyalji tanı için önemli bir semptomdur ve çoğu hastada saptanır (67). Göz bulguları oküler ağrı, konjunktivit, optik nörit ve üveit şeklinde olabilir. Periorbital ödem, TRAPS için patognomik bir bulgu olup periorbital sellülit benzeri şekilde görülür ve periyodik ateş ile seyrettiği durumlarda TRAPS akla gelmelidir (66,67). Poliserözit bazen hastalığın tek semptomu olabilir ve tekrarlayan perikardit atakları görülebilir (77-79). Şiddetli karın ağrısı olabilir (77,78). Noneroziv, mono-oligoartrit, sakroileit, baş ağrısı, skrotal ağrı, üretral striktür ve davranış değişiklikleri de görülebilir (67,80,81).

Tedavinin amacı; atakları kontrol altına almak, hastaların yaşam kalitesini artırmak, amiloidoz gelişimini önlemektir (65). TRAPS hastalarının tedavilerine yönelik kanıtlar, retrospektif kohortlar ya da küçük gruplarla yapılan prospektif çalışmalarla sağlanmaktadır. Retrospektif bir kohort çalışmasında, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID)'ın hastaların yaklaşık %75'inde semptomatik rahatlama sağladığı,

ancak akut inflamatuvar atakları sonlandırmada nadiren etkili olduğu gözlenmiştir (82).

Tedavide akut ağrının ve inflamasyonun baskılanmasında glukokortikoidler belirgin fayda sağlarken, atak sıklığını azaltmadıkları düşünülmektedir. Ataklarda 7-10 gün süreyle 0,5-1 mg/kg/gün prednizon tedavisi önerilmektedir; fakat tedavi başlangıcında görülen dramatik yanıt zamanla azalır (83,84). Patogeneizde rol oynayan TNF- $\alpha$ 'yı hedefleyen etanersept kullanımı gündemdedir; atak sayısını ve şiddetini azalttığını, amiloidozu önlediğini ve proteinüriyi azalttığını bildiren yayınlar mevcuttur (85). Son dönemlerde IL-1R antagonisti anakinranın da TRAPS'ta etkili kullanımı ile ilgili pozitif geri dönüşlerin bildirildiği olgular mevcuttur (86).

### **2.3.3. Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom**

Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom (CAPS) ürtikeryal döküntü, kas/iskelet ve nörolojik semptomların gözlendiği OD kalıtım gösteren OİH'dır (87). Hastalık 1. kromozomun uzun kolunda lokalize olan ve kriyopirin proteinini kodlayan "NLRP3" genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (88). Bu mutasyon IL-1 üretiminde artışa yol açar ve hastalıktaki sürecin temel sebebini oluşturur (89). CAPS adı altında farklı şiddette 3 klinik tablo mevcuttur: Ailevi soğuk otoinflamatuvar sendrom 1 (FCAS1), Muckle Wells sendromu (MWS) ve kronik infantil nörolojik kutanöz artiküler sendrom (CINCA) ya da diğer ismiyle neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık (NOMID) (90). Bildirilen CAPS prevalansı 1-3/1.000.000'tür. Kuzey Amerika'da en sık FCAS1 görülürken, Avrupa'da MWS görülmektedir. CINCA / NOMID vakaları daha nadir görülmektedir (87,91).

Hastalığın patogenezinde, kriyoproteini kodlayan ve 1q44 kromozomunda lokalize olan NLRP3 genindeki mutasyonlar rol oynar. Kriyoproteinler, tehlike sinyallerini tanıyarak doğal bağışıklığı uyarır. Sitoplazmada diğer proteinlerle etkileşerek kaspaz-1'i aktive eder; pro-IL-1  $\beta$  aktif forma dönüşür (92). Bu sayede salınan sitokinler ve inflamatuvar ajanlarla enfeksiyon, yaralanma gibi tehlike sinyallerine karşı artmış inflamasyona yol açar (87).

Hastalığın 3 alt tipinde ortak ve farklı bulgular vardır. Ateş, gribal semptomlar, döküntü, oküler ve MSS bulguları her üç alt tipte de görülebilir (87,93). Ataklar tipik olarak yorgunluk ve grip benzeri semptomlarla başlar. Epizotlar FCAS-1'de 1 günden

kısa sürerken; MWS, CINCA/NOMİD’de ise  $\geq 3$  gün sürebilir. CINCA/NOMİD’de aralıklı alevlenmeler yanı sıra persistan inflamatuvar yanıt da bildirilmiştir (87). Cilt bulguları genellikle ilk bulgu olup ürtiker en sık saptanan bulgu olmasına rağmen, eritamatoz raş, ödematoz papül ve plak benzeri cilt bulguları da gözlenebilir. Ancak histopatolojide mast hücrelerinin görülmemesi döküntülerin gerçek ürtiker olmadığını gösterir (94). Miyalji, artralji hastalığın her formunda gözlenebilirken; artrit MWS ve CINCA/NOMİD’de gözlenir. CINCA/NOMİD’de artrit eroziv olabilir; patella, artiküler kıkırdak ve uzun kemiklerin epifizlerinde kontrolsüz büyüme ile kemik deformiteleri de gözlenebilir (93,95).

MWS ve CINCA/NOMİD’de işitme kaybı olabilir. İşitme kaybı erken tedavi ile önlenemez, ancak geliştikten sonra erken dönemde tedavi edilirse gerileyebilir (53,93). Oküler semptomların sıklığı da FCAS-1’den CINCA/NOMİD’e doğru artar. CINCA/NOMİD ve nadiren MWS’de üveit, papil ödem, optik atrofi, görme kaybı rapor edilmiştir (87,93,96,97).

Merkezi sinir sistemi tutulumu morbiditede çok önemlidir. MSS tutulumunun en hafif formu baş ağrısı olup hastalığın tüm tiplerinde görülebilir. Kronik aseptik leptomeningeal inflamasyon CINCA/NOMİD’de adhezyonlara neden olarak; hidrocefali, kafa içi basınç artışı, serebral atrofi, mental retardasyon, nöbet, stroke ve vasküler oklüzyonlara sebep olabilir (93,98).

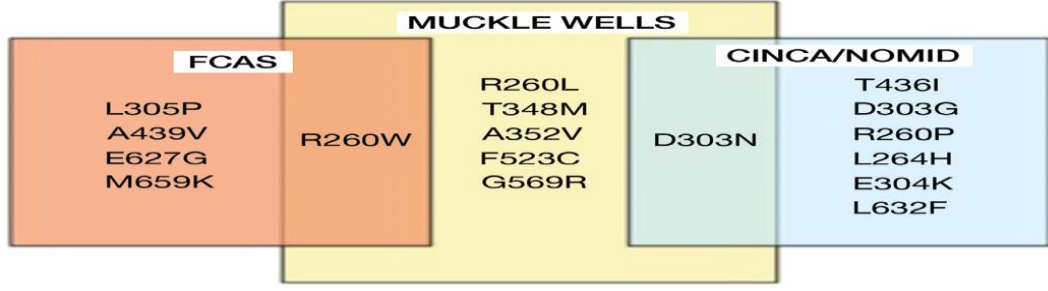
CAPS tanı kriterleri geliştirilmiş olup duyarlılık %81, özgüllük %94’tür (Tablo 5) (99). Tanıda cilt biyopsisi ve genetik analiz de önemlidir (100).

**Tablo 5.** CAPS tanı kriterleri

İnflamatuvar belirteçlerde artma (CRP, SAA) (zorunlu kriter)
1. Ürtiker benzeri cilt döküntüsü
2. Soğuk-stresle tetiklenen epizotlar
3. Sensörinöral işitme kaybı
4. Kronik aseptik menenjit
5. İskelet anomalileri (epifizlerde kontrolsüz büyüme, frontal bossing vb.)
6. Kas/iskelet semptomları (miyalji, artralji, artrit)
TANI: 6 semptomdan $\geq 2$ olmalı

CRP: C reaktif protein, SAA: Serum amiloid A

Şekil 2’de Infevers veri tabanında patojenik olarak sınıflandırılmış mutasyonlar ve ilişkilendirildikleri CAPS fenotipleri şematize edilmiştir (101).



**Şekil 2.** Infevers Veri Tabanındaki Patojenik NLRP3 Gen Varyantları ve İlişkilendirildikleri Fenotipler

Tedavinin birincil amacı tüm OİH'da olduğu gibi hastalık aktivitesini kontrol altına almak, hastalık ve tedavi ilişkili hasarları önlemek ve hastaların yaşam kalitesini arttırmaktır (47). Hastalığın patogeneğinde en önemli rolü artmış IL-1 oynadığı için en uygun tedavi yaklaşımı IL-1 artışının baskılanmasıdır (47,80,82). Günümüzde IL-1'i bloke eden 3 ajan mevcuttur: anakinra, kanakinumab ve rilonacept (82,91,94). Anti IL-1 tedavisi dışında, diğer hastalık modifiye edici ilaçların ya da biyolojik ajanların etkin olabileceği ile ilişkili kanıt yoktur. Bazı hastalarda yüksek doz oral kortikosteroid ve talidomid tedavisi ile kısmi semptom kontrolü sağlanmış, ancak yan etkilerinden dolayı tedavi tolere edilememiştir (102).

#### **2.3.4. Mevalonat kinaz eksikliği / Hiperimmunglobulin D sendromu**

Mevalonat kinaz eksikliği (MVK)/Hiperimmunglobulin D sendromu (HIDS); MVK genindeki mutasyonların neden olduğu, OR geçişli nadir bir hastalıktır (103). Tanımlanmış 100'ün üzerinde mutasyon olup yaklaşık 1/3'ünün hastalığı tetiklediği düşünülmektedir; en sık mutasyon V377I'dır (104,105). MVK gen mutasyonu, mevalonat kinaz aktivitesinde azalmaya yol açarak proinflatuvar izoprenoidlerin aşırı üretimine, kolesterol sentezinde azalmaya, plazma ve idrarda mevalonik asit birikimine ve ateş epizotlarına yol açar (106).

Hollanda başta olmak üzere Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık görülürken, ülkemizde nadir görülmektedir (105). İlk atak sıklıkla erken çocukluk döneminde gerçekleşir. Atakların %78'i 12 aydan, %94'ü 4 yaşından önce görülür ve atakların sayısı yaş ilerledikçe azalır. Amiloidoz görülme sıklığı %2,9 olarak bildirilmiştir (104).

Hastalığın şiddeti enzimatik aktivite ile korelasyon gösterir; MVK enzim aktivitesi %1'in altında ise şiddetli mevalonik asidüri fenotipine yol açar (107,108). Enzim aktivitesi %1-15 arasında ise daha hafif bir form olan, aşı ya da enfeksiyonlarla alevlenen ateş, nonspesifik cilt lezyonları, servikal lenfadenit, artrit, artralji ve gastrointestinal semptomlarla karakterize saf OİH'a yol açar (109). Epizotlar tipik olarak 3-7 gün sürer ve her 4-6 haftada bir tekrarlar (110). HIDS/MVK ataklarında gözlenebilecek bulgular Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6.** HIDS/MVK ataklarında gözlenen klinik bulgular

Bilateral servikal hassas LAP
GİS semptomları (kusma, ishal, karın ağrısı vb.)
Baş ağrısı
Hepatosplenomegali
Kas-iskelet sistemi semptomları (artrit, artralji, kas ağrısı vb.)
Döküntü (papül, ürtiker, nodül, purpura vb.)
Oral/genital ülserler
Serözit bulguları (karın ağrısı, göğüs ağrısı, efüzyon vb.)

Hastalığın tanısız bir özelliği artmış IgD düzeyi (>100 U/ml) olmasına rağmen, MVK mutasyonu pozitif HIDS tanılı bazı hastalarda normal saptanır. Hastaların %28'inde yüksek IgD düzeyi saptanamadığından, tanı için spesifik bir belirteç değildir (111). Vakaların büyük çoğunluğunda IgA düzeyleri de yüksek bulunur (112). Hastalığın kesin tanısı sadece MVK gen mutasyonu gösterilerek konulabilmektedir (113).

Tedavide kortikosteroidlerin ataklar sırasında semptomları azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (104). Steroidler ile uygun baskılanma sağlanamıyorsa; anakinra, kanakinumab gibi anti-IL-1 veya etanercept gibi anti-TNF ajanlar tedavide düşünülmelidir. MVK enzimi, kolesterol biyosentezinde rol oynadığından tedavidesimvastatinin de yeri vardır (114-116).

### **2.3.5. Periyodik ateş, farenjit, aftöz stomatit, servikal adenit sendromu**

Periyodik ateş, farenjit, aftöz stomatit, servikal adenit (PFAPA) sendromu çocukluk çağında en sık görülen PAS olup etiyojisi hala net değildir (73,117). OİH'nın çoğu PAS olarak sınıflansa da periyodik ateş paterninden ziyade paroksizmal ateş epizodları

şeklinde görülürler. Burada tek istisna PFAPA sendromu olup ataklar mükemmel bir periyodisite gösterir; o kadar ki aileler genellikle gelecek atağın zamanını önceden tahmin edebilirler (118).

PFAPA sendromu ilk kez 1987'de Marshall ve arkadaşları tarafından 12 çocuk üzerinde tanımlanmış ve 1989'da PFAPA sendromu ismini almıştır (119). Etiyolojide viral enfeksiyonlar, otoimmün mekanizmalar ve sitokin disregülasyonu ön planda düşünülmeyle birlikte kanıtlanmış bir sebep yoktur (120,121). Ataklarda TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ve IL-6 seviyelerinde artış olması hiperinflamasyon durumunu yansıtmaktadır (121). Oral lezyonların patogenezinde ise IL-2, IL-6 ve IL-10 gibi farklı sitokinlerin katkısı olabilir (122).

Sendromun genetik özellikleri de halen tartışmalıdır. Monogenik değildir; otoinflamatuvar genlerdeki DNA değişiklikleriyle ilişkisi gösterilememiştir. Sporadik olduğu düşünülse de belirgin pozitif aile öyküsünün olması, sendromun genetik bir temeli olduğu tezini desteklemektedir (123,124). Sendrom ile diğer OİH arasındaki ilişki diğer bir ilginç nokta olup patojenik varyantlara sahip OİH'da PFAPA sendromunun atipik prezentasyonları görülme eğilimindedir (125,126). İsrail'de yapılan bir çalışmada, PFAPA ile takipli hastalarda MEFV geninde yüksek oranda heterozigot mutasyonlar saptanmıştır (127). Bir çalışmada (128), PFAPA sendromlu hastalarda MEFV mutasyon taşıyıcılığının hastalık şiddetini azalttığı savunulmuştur. Bu çalışmada MEFV mutasyonu olan PFAPA'lı hastalarda; mutasyon saptanmayanlara göre ataklar arası intervallerin daha uzun olduğu, atakların daha kısa sürdüğü, düzenli periyotlarda görülme ihtimalinin daha düşük olduğu, oral aftöz lezyonların daha sık olduğu ve atakları durdurmak için daha düşük doz steroidin yeterli olduğu saptanırken diğer laboratuvar ve klinik bulgularda anlamlı farklılık saptanmamış. Pehlivan ve arkadaşlarının çalışmasında (129) ise tersine PFAPA sendromlu hastalardan MEFV mutasyonları olanlarda klinik seyrin daha ciddi olduğu sonucuna varılmış.

Klinikte periyodik ateşe eşlik eden enfeksiyon kaynaklı olmayan farenjit, aftöz stomatit ve servikal adenit gözlenir (130). Ateş genellikle ani başlar; çoğunlukla 39 derece ve üzerindedir; ortalama 3-5 gün sürer ve kendiliğinden düşer. Yüksek ateşe rağmen çocuğun genel durumu iyidir. Ateş antipiretiklere ve antibiyotiklere cevap vermez; tek semptomatik tedavi yöntemi kortikosteroid uygulaması olup ateş 3-4 saat

içerisinde hızla düşer ve bir sonraki atağa kadar normal aralıkta seyreder (121). Ateşle birlikte gözlenen en sık bulgu, hastaların %90'dan fazlasında gözlenen farenjitir. Hastaların %75'den fazlasında servikal adenit, %50'den fazlasında oral aft görülür. Aftöz lezyonlar tipik olarak ağzın çiğnemeye katılmayan yüzlerinde iyi sınırlı, eritemli zemin üzerinde, bir cm. den küçük, ağrılı, yüzeysel ve yuvarlak ülserlerdir. Servikal lenf adenit çoğunlukla bilateraldir; dokunmakla hassastır ve 5 cm. den küçüktür (131). Hafif karın ağrısı, artralji, bulantı eşlik edebilir. Artrit, ciddi karın ağrısı, burun akıntısı, öksürük gibi üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları gözlenmez (120). Halen tanıda en yaygın kullanılan diagnostik kriterler Marshall kriterleri olup Tablo 7'de gösterilmiştir (120). Bu kriterlere göre tanı, küçük yaşlarda (<5 yaş) düzenli tekrarlayan ateş ataklarına dayanır. Siklik nötropenin olmaması, ataklar arasında asemptomatik dönem olması ve normal büyüme tanıda önemlidir.

**Tablo 7.** Marshall kriterleri

Başlangıç yaşı	<5 yaş
Tekrarlayan ateş	Düzenli periyodik ateş atakları
Semptomlar	3 semptomdan en az biri pozitif olmalı 1. Aftöz stomatit 2. Servikal LAP 3. Farenjit
Ataklar arası dönem	Tamamen asemptomatik Büyüme, gelişme normal
Dışlanması gerekenler	Siklik nötropeni Üst solunum yolu enfeksiyonu

Tedavide kolşisin, simetidin, D vitamini, anti-IL-1 tedavi ve tonsillektomi önerilen seçeneklerdir (132). Steroidlerin epizotların sonlandırılmasındaki yüksek etkinliğine rağmen, ataklar arasındaki süreyi kısaltması ve yan etkileri göz önüne alındığında tüm ataklarda rutin kullanılmamalıdır (132). Steroidlerin şüpheli hastalarda PFAPA sendromu teşhisi için uygulanması mantıklıdır. Kolşisinin özellikle MEFV mutasyonu olan hastalarda atak sıklığını azaltmada daha etkili olduğu saptandığından, özellikle FMF için endemik bölgelerde, tonsillektomi öncesinde başlanması düşünülmelidir (125,129,133). Tonsillektominin tedavi etkinliği literatürde %92 olarak bildirilmiştir (125).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Şekli**

Araştırma 01.01.2016-01.01.2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Romatoloji Polikliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya; Periyodik Ateş Sendromu tanısı alan, tanı anında 18 yaşından küçük olan 69 hasta alındı. Semptomları ve kliniği Ailevi Akdeniz Ateşi ile açıklanabilen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hasta verilerine OMÜ Hastanesi hasta takip programı “Nucleus Hasta Yönetim Bilgi Sistemi” üzerinden ulaşıldı. Veri tabanı taranarak hastaların demografik verileri, aile öyküleri, komorbid hastalıkları, klinik ve laboratuvar bulguları, aldıkları tedaviler, tedavi yan etkileri ve prognozları kaydedildi. Otoinflamatuvar hastalıklarla ilişkili MEFV, NLRP3, TNFRSF1A, MVK genlerinin kodlayıcı bölgelerinde Yeni Nesil Dizi analizi metoduyla saptanan mutasyonlardan literatürde periyodik ateş sendromlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiş olanlar anlamlı kabul edildi.

#### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Bu çalışmada elde edilen verilerin analizi betimsel istatistik yöntemleri kullanılarak SPSS 22 programı ile yapıldı. Niceliksel parametreler ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan, en küçük ve en büyük değerler kullanılarak özetlenmekte olup, niteliksel parametreler ise frekans ve yüzde olarak ifade edildi.

#### **3.3. Etik Kurul**

Bu tez çalışmasına OMÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının 18.04.2022 tarihli ve OMU KAEK 2022/130 karar numarası ile Etik Kurul onayı gerçekleştirildi (Ek-1).

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya katılan AAA dışı PAS tanısı alan 69 hastanın 29'u kız (%42,02), 40'ı erkek (%57,97) olup kız/erkek oranı 0,59 olarak saptandı. Hastaların semptom başlama yaşı ortalama  $2,47 \pm 1,83$  yıl (min-maks: 1 ay-9 yıl), medyan 2 yıldır. Tanı yaşı ortalama  $4,27 \pm 2,77$  yıl (min-maks: 1-15 yıl), medyan 3,5 yıldır (Tablo 8).

**Tablo 8.** Hastaların semptom başlama ve tanı yaşları

	Min-Maks	Ortalama $\pm$ ss	Medyan
Semptom başlama yaşı	1 ay - 9 yıl	$2,47 \pm 1,83$ yıl	2 yıl
Tanı yaşı	1 yıl - 15 yıl	$4,27 \pm 2,77$ yıl	3,5 yıl

AAA dışı PAS tanılı 69 hastanın 52'si (%75,4) PFAPA, 5'i (%7,2) CAPS, 4'ü (%5,8) HIDS/MVK, 1'i (%1,4) TRAPS olup 7 hasta (%10,2) ise klasifiye edilemedi (Tablo 9).

**Tablo 9.** Hastaların tanısal dağılımı

TANI	Hasta Sayısı	%
PFAPA	52	75,4
CAPS	5	7,2
FCAS	2	2,9
MWS	3	4,3
NOMİD	0	0
TRAPS	1	1,4
HIDS/MVK	4	5,8
Klasifiye edilemeyen	7	10,2

Hastaların başvuru semptomları incelendiğinde; tekrarlayan ateş atakları tüm hastalarda mevcutken, 31'inde (%44,9) farenjit/tonsillit, 21'inde (%30,4) karın ağrısı, 19'unda (%27,5) artralji/artrit mevcut olup tüm başvuru semptomları Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Hastaların başvuru semptomları

Semptomlar	Sayı	%
Ateş	69	100
Farenjit/Tonsillit	31	44,9
Karın ağrısı	21	30,4
Artralji/Artrit	19	27,5
Servikal lenfadenopati	14	20,3
Oral aft	11	15,9
Döküntü	5	7,2
Diare	3	4,3
Soğuk ilişkili ürtiker	2	2,9

Hastalarımızın 1 ve 2. derece akrabalarında romatizmal hastalık, otoinflamatuvar hastalık, tonsillektomi, kronik böbrek hastalığı ve diyaliz öyküsü sorgulandığında; 18 hastanın (%26,1) 1. derece akrabalarında [6 hastada AAA, 4 hastada romatoid artrit (RA), 2 hastada AS, 2 hastada HIDS/MVK, 4 hastada tonsillektomi] ; 20 hastanın (%28,9) 2. derece akrabalarında [10 hastada AAA, 3 hastada RA, 2 hastada son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), 1 hastada Behçet hastalığı, 1 hastada Çölyak hastalığı, 3 hastada tonsillektomi] pozitif aile öyküsü saptandı (Tablo 11).

**Tablo 11.** Hastaların pozitif aile öyküsü

	Sayı (%)	Hastalık	Hasta Sayısı (%)
<b>1. derece akrabalarda pozitif aile öyküsü</b>	18 (%26,1)	AAA	6 (%8,7)
		RA	4 (%5,8)
		AS	2 (%2,9)
		HIDS	2 (%2,9)
		Tonsillektomi	4 (%5,8)
<b>2. derece akrabalarda pozitif aile öyküsü</b>	20 (%28,9)	AAA	10 (%14,5)
		RA	3 (%4,3)
		SDBY	2 (%2,9)
		Behçet hastalığı	1 (%1,4)
		Çölyak hastalığı	1 (%1,4)
		Tonsillektomi	3 (%4,3)

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi, RA: Romatoid Artrit, AS: Ankilozan Spondilit, HIDS: Hiper Ig D sendromu, SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Hastaların ebeveynleri arasındaki akrabalık sorgulandığında; 69 hastanın 4'ünde (%5,8) 1. dereceden, 4'ünde (%5,8) 2. dereceden akrabalık mevcutken, 61 hastada (%88,4) akrabalık mevcut değildi (Tablo 12).

**Tablo 12.** Hastaların ebeveynleri arasındaki akrabalık

<b>Anne-baba arasında akrabalık</b>	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>%</b>
1. derece akrabalık	4	5,8
2. derece akrabalık	4	5,8
Akrabalık yok	61	88,4

Tekrarlayan ateş atakları ile gelen hastaların tümünden MEFV mutasyon analizi istendi ve PFAPA tanılı hastaların 16'sında (%23,2) heterozigot MEFV mutasyonları ile birliktelik saptandı (Tablo 13).

**Tablo 13.** AAA dışı PAS hastalarının MEFV mutasyon sonuçları

<b>MEFV mutasyonu</b>	<b>Hasta sayısı (%)</b>
<b>MEFV mutasyonu saptananlar</b>	<b>16 (%23,2)</b>
M694V/-	11 (%15,9)
M680I/-	3 (%4,4)
V726A/-	2 (%2,9)
<b>MEFV mutasyonu saptanmayanlar</b>	<b>53 (%76,8)</b>

Anlamlı MEFV mutasyonu saptanmayan ya da AAA'da beklenmeyen semptom ve bulguları olan hastalardan otoinflamatuvar hastalık paneli de çalışıldı (Tablo 14).

**Tablo 14.** AAA dışı PAS hastalarının Otoinflamatuvar hastalık panel sonuçları

	<b>Mutasyon</b>	<b>Hasta sayısı (%)</b>
<b>NLRP3</b>	Q703K heterozigot	2 (%2,9)
	Q705K heterozigot	3 (%4,3)
<b>TNFRSF1A</b>	R92Q heterozigot	1 (%1,4)
<b>MVK</b>	V377I homozigot	1 (%1,4)
	V377I heterozigot	1 (%1,4)
	G373D homozigot	1 (%1,4)
	S52N heterozigot*	1 (%1,4)
<b>Patojenik mutasyon saptanmayan</b>		<b>59 (%85,5)</b>

\* Literatürde S52N heterozigot mutasyonunda klinik bulgu görülmediği görüşü kabul görse de Çeliksoy ve arkadaşları bir çalışmada bunun tersini savunmuşlardır(134).

Hastaların aldığı tedaviler incelendiğinde; 69 hastanın 35'inin (%50,7) kolşisin, 7'sinin (%10,1) atak sırasında kısa süreli düşük doz oral steroid, 45'inin (%65,2) atak başlangıcında tek doz steroid (1-2 mg/kg), 15'inin (%21,7) IL-1 blokleri kullandığı ve 5 hastada (%7,24) tonsillektomi yapıldığı saptandı (Tablo 15).

**Tablo 15.** Hastalara uygulanan tedaviler

Tedavi	Total 69 hasta	PFAPA 52 hasta	CAPS 5 hasta	HIDS 4 hasta	TRAPS 1 hasta	Tanı Ø 7 hasta
<b>Kolşisin</b>	<b>35</b> <b>(%50,7)</b>	28 (%40,8)	-	-	-	7 (%10,1)
<b>Atak sırasında kısa süreli düşük doz oral steroid</b>	<b>7</b> <b>(%10,1)</b>	-	1 (%1,4)	-	1 (%1,4)	5 (%7,2)
<b>Atak başlangıcında tek doz steroid</b>	<b>45</b> <b>(%65,2)</b>	44 (%63,8)	-	-	-	1 (%1,4)
<b>IL-1 blokajı</b>	<b>15</b> <b>(%21,7)</b>	-	4 (%5,8)	4 (%5,8)	1 (%1,4)	6 (%8,7)
<b>Tonsillektomi</b>	<b>5</b> <b>(%7,2)</b>	5 (%7,2)	-	-	-	-

PFAPA tanılı 52 hastanın 44'ü atak başlangıçlarında tek doz steroid tedavisi (1-2 mg/kg) verilerek takip edildi. Steroid tedavisi ile atak sıklığı artan ya da MEFV mutasyon taşıyıcılığı olan 28 hastaya kolşisin tedavisi (0.5-1 mg/gün) başlandı. Sadece 5 hastaya tonsillektomi yapıldı ve bu hastalarda tam remisyon elde edildi.

IL-1 blokajı alan 15 hastanın 12'sinde (%80) tam remisyon, 2'sinde (%13,3) kısmi remisyon sağlanırken, sadece 1 hastada (%6,7) tedaviye yanıtızsızlık mevcuttu. Tedaviye yanıtızsız hasta, klasifiye edilemeyen grupta olup primer immün yetmezlik (PID) açısından tetkik edilmesine, PID panel gen analizi de çalışılmasına rağmen başka bir etyoloji saptanamadı. IL-1 blokajı alan 15 hastanın tanımlarını ve tedaviye cevapları Tablo 16'da gösterilmiştir.

**Tablo 16.** IL-1 blokajı alan hastaların tanı ve prognozlarının değerlendirilmesi

Tanı	Sayı	Prognoz		
		Tam remisyon	Kısmi remisyon	Cevapsızlık
CAPS	4	3(%75)	1(%25)	-
HIDS	4	4(%100)	-	-
TRAPS	1	1(%100)	-	-
Klasifiye edilemeyen	6	4(%66,6)	1(%16,6)	1(%16,6)

İzlemde hiçbir hastamızda işitme kaybı, görme kaybı ve amiloidozis komplikasyonları gelişmedi.

Hastalarımızda ilaç yan etkileri incelendiğinde; 66'sında (%95,7) herhangi bir yan etki gözlenmezken; kolşisin kullanan 1 hastamızda (%1,45) ciddi diare, IL-1 blokajı kullanan 3 hastamızda (%4,35) izoniazid kullanımı gerektiren ppd pozitifliği ve 1 hastada (%1,45) nütropeni gelişti.

## 5. TARTIŞMA

Otoinflamatuvar hastalıkların bir grubunu oluşturan PAS, sebebi net açıklanamayan, tekrarlayan ateş ve şiddetli inflamasyon ataklarıyla karakterize olan, herediter geçişli bir grup hastalıktır (13). Özellikle tekrarlayan ateş atakları, enfeksiyonlarla açıklanamıyorsa tanıda mutlaka düşünülmalıdır (3).

Periyodik ateş sendromları ülkemizde sık görülmesine rağmen, halen farkındalık tam olmayıp tanı ve tedavi açısından zorlanılmaktadır. AAA ülkemizde kısmen daha iyi bilinen bir PAS olduğundan, bu çalışmada daha az bilinen ve daha nadir görülen diğer PAS sebepleri incelendi. Bu sayede erken tanı ve tedavi ile atakların azaltılması, komplikasyonların önlenmesi ve ailelere genetik danışmanlık hizmeti verilebilmesi amaçlandı. Çalışmamızda 01.01.2016-01.01.2022 tarihleri arasında, hastanemiz Çocuk Romatoloji Kliniğinde AAA dışı PAS tanısı alan 69 çocuk hasta retrospektif olarak incelendi ve elde edilen veriler literatür verileriyle karşılaştırıldı. Kıyaslamalar yapılırken genel bir değerlendirmeden ziyade hastalık odaklı karşılaştırmalar yapıldı.

Çalışmamıza alınan PAS hastalarının 52'sini PFAPA hastaları oluşturuyordu. Bunların 21'i kız (%40,4), 31'i erkek (%59,7) olup kız/erkek oranı 0,68 idi. Kız/erkek oranı; İstanbul Medeniyet Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada (135) 0,57, İstanbul Medipol Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada (136) 0,85, İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada (137) 1,31, Bursa Uludağ Üniversitesi'nde yapılan bir uzmanlık tez çalışmasında (138) 0,56, Sivas Cumhuriyet Üniversitesinde yapılan bir uzmanlık tez çalışmasında (139) ise 0,75 olarak saptanmış. Almanya Tübingen Üniversitesi'nde 2021 yılında yapılan bir çalışmada ise kız/erkek oranı 1,07 bulunmuş (140). Literatürde PFAPA hastalarında erkek cinsiyetin göreceli olarak hafif yüksek olduğu bildirilmektedir (141). Bizim kliniğimizde yaptığımız çalışma da literatürle paraleldir. Buna karşılık İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi ve Tübingen Üniversitesi'nde yapılan çalışmalarda kız cinsiyetin baskın olduğu gözlenmiş (Tablo 17).

**Tablo 17.** PFAPA hastalarında cinsiyet dağılımı oranlarının literatür ile kıyaslanması

Cinsiyet	Samsun 19 Mayıs Ü. 2022 n= 52	İstanbul Cerrahpaşa Ü. 2018 n= 359	İstanbul Medipol Ü. 2018 n= 39	Bursa Uludağ Ü. 2015 n= 400	İstanbul Medeniyet Ü. 2020 n= 82	Sivas Cumhuriyet Ü. 2019 n= 14	Almanya Tübingen Ü. 2021 n= 27
Kız n (%)	21 (%40,4)	204 (%51)	18 (%46,1)	144 (%36)	30 (%36,6)	6 (%42,9)	14 (%51,6)
Erkek n (%)	31 (%59,7)	155 (%38,8)	21 (%53,8)	256 (%64)	52 (%63,4)	8 (%57,1)	13 (%48,1)
K/E	0,68	1,31	0,85	0,56	0,57	0,75	1,07

Çalışmamızda PFAPA hastalarının semptom başlama yaşları 6 ay ile 9 yıl (medyan 2 yıl, ortalama  $2,35 \pm 1,58$  yıl), tanı yaşları 1 ile 15 yıl (medyan 3,45 yıl, ortalama  $3,88 \pm 2,39$  yıl) arasında değişmekteyken; Tübingen Üniversitesi'nde yapılan çalışmada (140) semptom başlama yaşı 1-6 yıl (medyan 4 yıl), tanı yaşı 1-9 yıl (medyan 3 yıl); Cerrahpaşa Üniversitesi'nde yapılan çalışmada (137) semptom başlama yaşı 2-96 ay (medyan 18 ay), tanı yaşı 10-123 ay (medyan 41 ay) olarak saptanmış. Uludağ Üniversitesi'nde yapılan çalışmada (138) ilk atak yaşı 2-72 ay olarak saptanmış ve olguların %7,2'si 6 aydan önce, %71,8'i 6-36 aylıkken ve %21'i 36 aydan büyükken tanı almış (138). Bizim çalışmamızda ilk atak yaşı; 6 ay ve altı olan 2 hasta (%3,8), 6-36 ay arasında olan 40 hasta (%76,9) ve 36 aydan büyük olan 10 hasta (%19,2) mevcuttu. Medeniyet Üniversitesi'nde yapılan çalışmada (135); hastaların ortalama semptom başlama yaşı  $26,65 \pm 26,01$  ay (medyan 18 ay, min-maks: 1-120 ay) iken; ortalama tanı yaşı  $58,28 \pm 33,50$  ay (medyan 53 ay, min-maks: 12-172 ay) saptanmış. Cumhuriyet Üniversitesinde yapılan çalışmada (139) ise tanı yaşı 18-62 ay olarak bildirilmiş.

**Tablo 18.** PFAPA hastalarında semptom başlama ve tanı yaşlarının literatürle kıyaslanması

	Samsun 19 Mayıs Ü. 2022 n= 52	İstanbul Cerrahpaşa Ü. 2018 n= 359	Almanya Tübingen Ü. 2021 n= 27
Tanı yaşı	1-15 yıl	10 ay-123 ay	1 yıl-9 yıl
Semptom başlama yaşı	6 ay-9 yıl	2 ay-96 ay	1 yıl-6 yıl

PFAPA tanısı alan 52 hastamızın tamamında ateş gözlenirken; diğer çalışmalarda da paralel şekilde tüm hastalarda ateş mevcuttu (135-140). Hastalarımızın 30'unda (%57,7) farenjit/tonsillit mevcut olup bu oran diğer çalışmalara oranla belirgin düşük saptandı. Cerrahpaşa Üniversitesi çalışmasında tonsillit görülme oranı %100 (137), Uludağ Üniversitesi'nde %98,5 (138), Cumhuriyet Üniversitesi'nde %78,6 (139), Medipol Üniversitesi'nde %94,2 (136), Medeniyet Üniversitesi'nde %100 (135), Tübingen Üniversitesi'nde %96 imiş (140). Çalışmamızda hastalarımızın %23'ünde karın ağrısı olup bu oran Cerrahpaşa (%28,6), Medipol (%22,8) ve Medeniyet (%25,6) çalışmaları ile benzer bulundu (135-137). Aksine Uludağ çalışmasında karın ağrısı %40,2 gibi yüksek bir oranda saptanırken, Almanya çalışmasında karın ağrısı gözlenen hasta mevcut değilmiş (138,140). Çalışmamızda hastalarımızın %19,2'sinde artralji mevcutken; Cerrahpaşa, Bursa ve Medeniyet Üniversitesi çalışmalarında bu oranlar sırası ile %25,9; %37,7; %1,3 olarak bildirilirken; Medipol, Sivas ve Almanya çalışmalarında ise artralji gözlenmemiş (135-140). Oral aft ve servikal lenfadenopati oranları da yine çalışmalar arasında değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda oral aft 8 hastada (%15,4) gözlenirken, bu oran Cerrahpaşa çalışmasında %88, Uludağ çalışmasında %39,3, Medipol çalışmasında %20, Medeniyet Üniversitesi çalışmasında %34,15, Tübingen çalışmasında %44 saptanmış. Çalışmamızda servikal lenfadenopati 12 hastada (%23) mevcutken, bu oran Cerrahpaşa çalışmasında %60, Uludağ çalışmasında %67,5, Medipol çalışmasında %60, Tübingen çalışmasında %100 saptanmış. PFAPA tanılı hastalarımızın başvuru semptomları ve literatür verileri Tablo 19'da gösterilmiştir. Baş ağrısı, ishal, kusma ve döküntü bizim çalışmamızda

gözlenmezken Cerrahpaşa, Medipol ve Medeniyet Üniversitesi çalışmalarında bu semptomlarla başvurular mevcutmuş.

**Tablo 19.** PFAPA hastalarında başvuru semptomlarının literatür ile kıyaslanması

Semptom	Samsun 19 Mayıs Ü. 2022 n= 52	İstanbul Cerrahpaşa Ü. 2018 n= 359	İstanbul Medipol Ü. 2018 n= 39	Bursa Uludağ Ü. 2015 n= 400	İstanbul Medeniyet Ü. 2020 n= 82	Sivas Cumhuriyet Ü. 2019 n= 14	Almanya Tubingen Ü. 2021 n= 27
Ateş	52 (%100)	359 (%100)	39 (%100)	400 (%100)	82 (%100)	14 (%100)	27 (%100)
Farenjit/ Tonsilit	30 (%57,7)	359 (%100)	37 (%94,2)	394 (98,5)	82 (%100)	11 (%78,6)	26 (%96)
Karın ağrısı	12 (%23)	102 (%28,6)	8 (%22,8)	161 (%40,2)	21 (%25,6)	-	-
Artralji	10 (%19,2)	93 (%25,9)	-	151 (%37,7)	15 (%18,3)	-	-
Aftöz stomatit	8 (%15,4)	317 (%88)	7 (%20)	157 (%39,3)	28 (%34,2)	5 (%35,7)	12 (%44)
Servikal Lenfaden it	12 (%23)	215 (%60)	21 (%60)	270 (%67,5)	56 (%68,3)	9 (%64,3)	-

Hastalarımızda mevcut olan komorbid hastalıklar incelendiğinde; 14 (%26,9) hastamızda AAA birlikteliği saptandı. Sami Ulus EAH'da 300 hastayla yapılan bir tez çalışmasında 8 (%2,6) hastada HSP, 6 (%0,7) hastada febril konvülsiyon mevcutmuş (142).

Amerika'da Vanderbilt Üniversitesi Tıp Merkezi'nde yapılan çalışmada (143), PFAPA tanılı 80 hastanın 18'inin (%22,5) ailesinde PFAPA ile uyumlu semptomları olan en az bir aile bireyi varmış (143). Cerrahpaşa çalışmasında pozitif aile öyküsü, AAA ile birlikteliği olan 63 PFAPA hastasında saptanmazken, AAA birlikteliği olmayan 296 PFAPA hastasının 16'sında (%4,3) saptanmış (137). Uludağ çalışmasında, 125 (%31,25) PFAPA hastasında pozitif aile öyküsü saptanırken, 275 hastada (%68,75) saptanmamış (138). Sivas çalışmasında, 14 PFAPA hastasının 12'sinin (%85,7) ailesinde PFAPA, 4'ünün (%28,6) ailesinde FMF mevcutmuş (139). Medeniyet Üniversitesi çalışmasında, hastalardaki ailesel kümelenmeye dikkat çekilmiş, ancak sayı, yüzde ya da istatistik verilmemiş (135). Çalışmamızda ise 52 PFAPA hastamızın 7'sinde PFAPA ile uyumlu semptomları ve/veya tonsillektomi hikayesi olan aile bireyleri mevcuttu (%13,5)

PFAPA tanılı 52 hastamızın 46'sında (%88,5) ebeveynler arasında akrabalık mevcut değilken, 3'ünde (%5,8) birinci, 3'ünde (%5,8) 2. dereceden akrabalık mevcuttu. Sami Ulus çalışmasında ise PFAPA tanılı 54 hastanın 48'inde (%88,9) akrabalık mevcut değilken, 3'ünde (%5,6) birinci, 3'ünde (%5,6) 2. dereceden akrabalık saptanmış (142). Uludağ çalışmasında ise 400 PFAPA hastasının 49'unda (%12,25) ebeveyn akrabalığı mevcutmuş (138).

Türkiye'de MEFV mutasyon görülme sıklığı %25,7 olup en sık saptanan mutasyonlar sırasıyla M694V, M680I, V726A, M694I ve E148Q'dur (144). PFAPA tanısı almış hastalarda da bu mutasyonların benzer dağılım gösterebileceği öngörülebilir. Çalışmamızda PFAPA tanısı alan 52 hastanın 16'sında (%30,8) MEFV mutasyonu saptanmış olup, bunlar 11 hastada M694V, 3 hastada M680I ve 2 hastada V726A heterozigot mutasyonlarıydı. Cerrahpaşa çalışmasında 93 PFAPA hastasından 30'unda MEFV geninde mutasyon saptanmazken, 36'sında M694V, 9'unda V726A ve 5'inde M680I heterozigot mutasyon saptanmış (137). İsrail Meyer Çocuk Hastanesi'nde, Dagan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (145); 57 PFAPA hastasında MEFV gen analizi çalışılmış ve 16'sında (%28,1) mutasyon saptanmış. Mutasyon saptanan 16 hastanın 9'unda (%56,25) M694V, 5'inde (%31,25) V726A ve 2'sinde (%12,5) E148Q mutasyonu saptanmış. Uludağ çalışmasında ise 400 PFAPA hastasının 57'sinde (%24,7) patojenik MEFV mutasyonu saptanırken, 169'unda (%42,3) anlamı bilinmeyen mutasyonlar saptanmış; 174'ünde (%75,3) ise mutasyon saptanmamış. Görülen en sık mutasyon 23 hastada (%5,8) M694V heterozigot mutasyonu imiş (138).

**Tablo 20.** PFAPA hastalarımızın MEFV gen mutasyonlarının literatür ile kıyaslanması

	<b>Çalışmamız</b> 52 hasta (n; %)	<b>Cerrahpaşa Ü.</b> 93 hasta (n; %)	<b>Uludağ Ü.</b> 400 hasta (n; %)	<b>İsrail</b> 57 hasta (n; %)
<b>Anlamlı mutasyon saptananlar</b>	M694V/- (11; %21,2) M680I/- (2; %3,9) V726A/- (1; %1,9)	M694V/- (36; %38,7) M680I/- (5; %5,4) V726A/- (9; %9,7) Ve diğerleri	M694V/- (23; %5,8) M680I/- (4; %1) V726A/- (6; %1,5) Ve diğerleri	M694V/- (9; %15,8) A726V/- (5; %8,8) E148Q/- (2; %3,5)
<b>Anlamlı mutasyon saptanmayanlar</b>	37 (%71,15)	30 (%32,3)	174 (%43,5)	41 (%71,9)

PFAPA hastalarının otoinflamatuvar hastalık panelinin çalışıldığı çalışmalarda; TNFRS1A, NLRP3, CARD ve NOD2 gibi mutasyonlara rastlandığı bildirilmiştir. Dagan ve arkadaşlarının çalışmasında (145); PFAPA tanılı 57 hastadan 1'inde (%1,75) TNFRS1A R92Q pozitifliği, 3 hastada (%5,3) CARD15/NOD2 mutasyonu saptanırken; Ljubljana'da yapılan bir çalışmada (146) ise 81 PFAPA hastasının 13'ünde (%16) NLRP3 geninde mutasyon saptanmış. Bizim PFAPA hastalarımızın otoinflamatuvar panel analizinde patojenik mutasyon saptanmadı. Sivas çalışmasında da 14 PFAPA hastasında NLRP3 geni çalışılmış, ancak patojenik mutasyon saptanamamış (139).

Tedavi olarak 52 PFAPA hastamızın 44'üne (%84,6) atak başlangıcında tek doz 1-2 mg/kg prednizolon uygulandı ve hepsinde saatler içinde ateş cevabı alındı. Literatürde steroid dozu ile ilgili net çalışmalar olmasa da bir çalışmada olası huzursuzluk ve ruh hali değişikliklerine sebep olabilmesi nedeniyle 2 mg/kg'ı geçilmemesi önerilmiş (147). Uludağ çalışmasında, ateş atağında tek doz 1-2 mg/kg oral prednizolon uygulanmış ve 371 hastanın %91'inde şikayetler gerilemiş (138). Medeniyet Üniversitesi çalışmasında, hastaların hepsinde steroidden fayda sağlandığı, ancak 9 hastada tedavinin 2. gününde ateşin tekrarladığı ve ikinci doz steroid yapıldığı, sonrasında ateşin tekrarlamadığı saptanmış (135). Amerika'da yapılan bir çalışmada, hastaların çoğunun tek doz steroide cevap verdiği, ancak %20-25'inde ateşin kısa sürede tekrar ettiği ve ikinci doz steroidin gerektiği saptanmış ve ateşin tekrar yükselmesinin nedeninin steroidin verilmesindeki gecikme olduğu düşünülmüş (148).

Çalışmamızda steroid tedavisi ile atak sıklığı artan ve/veya MEFV mutasyon taşıyıcılığı olan 28 (%53,9) PFAPA hastasına kolşisin tedavisi (0.5-1 mg/gün) de başlandı. Tübingen çalışmasında (140), MEFV mutasyonu negatif PFAPA hastalarında kolşisinin hastalık aktivitesini azalttığı, atak süresini kısaltıp aralıklarını açtığı savunulurken; Cerrahpaşa çalışmasında (137), PFAPA ve AAA birlikteliği olan hastalarda proflaktik kolşisine cevabın daha iyi olduğu rapor edilmiş. İspanya'da yapılan bir çalışmada da (149), kolşisinin atak sayısını ve şiddetini azalttığı, hatta ortalama vücut ısısını 40 dereceden 38,5 dereceye düşürdüğü ve ateşli geçen gün sayısını ortalama 3 gün azalttığı savunulmuş (149). Güneş ve arkadaşlarının çalışmasında (133), 1 yıl boyunca kolşisin tedavisi alan PFAPA'lı çocukların %85'inde alevlenmelerin azaldığı saptanmış (133).

Yaş ilerledikçe spontan düzelme ihtimali göz önünde bulundurulduğunda, her hastada tercih edilmese de medikal tedavi ile başarının sağlanamadığı, sık ve uzun süreli atakları olan hastalarda tonsillektomi önerilebilir (150). Çalışmamızda 52 PFAPA hastamızdan 5'ine (%9,6) tonsillektomi yapıldı ve hepsinde tam remisyona elde edildi. Tonsillektomi yapılan 5 hastanın 2'sinde MEFV heterozigot mutasyonu da olmasına rağmen tam remisyona sağlandı ve izlemde kolşisin tedavisi de kesildi. Cerrahpaşa çalışmasında (137), 359 PFAPA hastasının 158'ine (%44) tonsillektomi uygulanmış; bunların 127'sinde (%80,3) tam remisyona, 25'inde (%15,8) kısmi remisyona sağlanırken, 6'sında (%3) cevap alınmamış. Kısmi yanıt veren ya da yanıtız olan hastalar değerlendirildiğinde, 11'inin heterozigot ekzon 10 MEFV mutasyonu taşıyıcısı olduğu saptanmış ve tonsillektomiye cevapta AAA özelliklerinin eşlik edip etmemesinin anlamlı fark oluşturduğu savunulmuş. Uludağ çalışmasında (138), sık atak geçiren ve profilaktik tedavinin başarısız olduğu 4 PFAPA hastasında; Medeniyet çalışmasında (135), 82 PFAPA hastasının 2'sine (%2,43) tonsillektomi uygulanmış ve hepsinde tam remisyona sağlanmış. PFAPA'da adenotonsillektominin uzun dönem sonuçlarını en iyi yansıtan çalışmalardan biri Amerika Boston Çocuk Hastanesinde Licameli ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmadır (151). Bu çalışmada adenotonsillektomi uygulanan 102 hasta ortalama 43 ay (6-77 ay) izlenmiş. Hastaların 99'ünde (%97) tam remisyona sağlanırken, 1 hastada ateş ataklarının sıklığı ve süresi değişmeden devam etmiş; 1 hastada ateş atakları seyrekleşmiş ve sonradan HIDS tanısı almış; diğer 1 hastada ise operasyondan sonra ateş atakları 6 ay devam etmiş ve sonra tamamen düzelmiş. Hiçbir hastada cerrahi komplikasyon yaşanmamış.

Çalışmamızda yer alan 69 hastanın 5'i (%7,25) CAPS tanısı aldı. CAPS ürtikeryal döküntü, kas/iskelet, göz ve nörolojik tutulumun sık gözleendiği bir OİH olup 1-3 milyonda bir görülme sıklığı vardır. CAPS farklı şiddette 3 klinik tablo içermekte olup bunlar hafiften ağıra doğru FCAS1, MWS ve CINCA/NOMID adını alırlar (87,90,152,153). Kliniğimizde takip edilen 5 hastanın 2'si (%2,9) FCAS1, 3'ü (%4,35) MWS şeklinde kategorize edilirken, CINCA/NOMID tanısı alan hastamız olmadı.

Çalışmamızda 5 hastanın 3'ü kız 2'si erkek olup kız/erkek oranı 1,5 olarak saptandı. Tilson ve arkadaşlarının 13 ülkeden 43 merkezi kapsayan web tabanlı çalışmasında (154); CAPS tanılı 202 hastanın 105'i kız (%52), 97'si erkek (%48) olup kız/erkek oranı 1,08; Lachmann ve arkadaşlarının 5 ülkeden 11 merkezi kapsayan çalışmasında (155), 35 CAPS'li hastanın 25'i (%71,4) kız, 10'u (%28,6) erkek olup kız/erkek oranı

1,4; Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi'nden bildirilen (156) 3 CAPS'li hastanın 2'si kız, 1'i erkek olup kız/erkek oranı 2 ve Levy ve arkadaşlarının Avrupa'daki web tabanlı çalışmasında (157) ise 136 CAPS'li hastanın 69'u kız, 67'si erkek olup kız/erkek oranı 1 saptanmış.

Hastalarımızın semptom başlama yaşları 0-7 yıl (medyan 9 ay), tanı alma yaşları 1,5-11 yıl (medyan 6 yıl) idi. Levy ve arkadaşlarının çalışmasında semptom başlama medyan yaşı 9 ay, tanıya kadar geçen medyan süre 15 yıl saptanmış (157). İsrail'de Giat ve arkadaşlarının çalışmasında, semptom başlama yaşı medyan 0,8 yıl iken tanı yaşı medyan 15 yıl bulunmuş (153). Kanuni çalışmasında ise hastaların semptom başlama yaşları 0-8 yıl iken tanı alma yaşları 1,5-9 yılmış (156).

CAPS tanısı alan 5 hastamızın başvuru semptomları incelendiğinde; tamamında ateş mevcutken, 4'ünde (%80) artralji/miyalji, 3'ünde (%60) karın ağrısı, 2'sinde (%40) soğuk ürtikeri ve döküntü, 1'er hastada ishal, tonsillit, oral aft ve servikal lenfadenopati mevcuttu. Kanuni EAH çalışmasında (156); tüm hastalarda ateş ve döküntü, 2'ser hastada (%66,6) artralji/miyalji ve konjonktivit, ayrıca 1 CINCA tanılı hastalarında prematür doğum hikayesi, gelişimsel gerilik ve artropati mevcutmuş. Levy ve arkadaşlarının çalışmasında; en sık gözlenen semptomlar ateş, döküntü, artralji/miyalji olup hastaların %40'ında nörolojik, %71'inde oftalmolojik tutulum ve %42'sinde sensörinöral işitme kaybı mevcutmuş (157). Sobolewska ve arkadaşlarının (158), hastalık semptomları ile NLRP3-A439V mutasyonunun ilişkisini araştırdığı çalışmalarında; 15 mutasyon pozitif olan hastada artralji/miyalji (%100), döküntü (%100), artrit (%60), konjonktivit (%87) daha sık saptanırken; 14 mutasyon negatif hastada yorgunluk (%86), artralji (%71), miyalji (%50), oküler semptomlar (%64) daha sık saptanmış. Karın ağrısı, işitme kaybı ve renal semptomlar %21-40 arasında değişkenlik göstermiş. Amiloidoz bizim hastalarımızın hiçbirinde saptanmazken; Levy ve arkadaşlarının (157) çalışmasında 136 hastanın 5'inde saptanmış. Amiloidozun nispeten geç bir komplikasyon olduğu ve medyan başlangıç yaşının 31 yıl olduğu bildirilmiş.

Levy ve arkadaşlarının (157) çalışmasında; CAPS hastalarının %55,8'inde aile öyküsü saptanırken, %39,7'sinde yokmuş; %3,6'sının ise aile verileri bilinmiyormuş. Aile öyküsü pozitif hastalarda, negatiflere göre, hastalık şiddetinin (özellikle kas-iskelet ve nörolojik semptomların) daha iyi seyirli olduğu tespit edilmiş. Sobolewska ve

arkadaşlarının (158) çalışmasında ise 37 CAPS'li hastadan A439V mutasyonu saptanan 15 hastanın tamamında aile öyküsü pozitifken, mutasyon negatif 22 hastanın 14'ünde (%64) aile öyküsü pozitifmiş. Bizim çalışmamızdaki 5 hastamızın hiçbirinde CAPS ile uyumlu aile öyküsüne rastlanmadı.

Hastalarımızın genotipleri incelendiğinde; 5 hastamızın 3'ünde (%60) Q705K heterozigot mutasyon saptanırken, 2'sinde (%40) Q703K heterozigot mutasyon saptandı. Literatürde (159) bu iki adlandırma birbirinin yerine kullanılmakta olup, yani aslında hastalarımızın hepsi Q703K heterozigot mutasyonuna sahiptir. Kanuni çalışmasında; CAPS'li 3 hastadan 2'sinde (%66,6) V198M heterozigot mutasyon saptanırken, 1'inde (%33,3) Q703K heterozigot mutasyon saptanmış. Levy ve arkadaşlarının (157) çalışmasında ise hastaların %26'sında R260W, %15'inde T348M, %10'unda V198M, %10'unda A349V, %7'sinde Q703K, %7'sinde E311K, %4'ünde D303N mutasyonları saptanırken, %2'sinde mutasyon saptanamamış. Bu mutasyonlardan T348M erken başlangıç, kronik seyir ve işitme kaybıyla; R260W, A349V, V198M hafif fenotiple; E311K yüksek oranda işitme kaybıyla ve Q703K nadiren IL-1 blokajı gerektiren hafif fenotiple ilişkilendirilmiş. Lachmann ve arkadaşlarının (155) çalışmasında; 36 CAPS'li hastanın %51'inde R260W, %20'sinde T348M, %9'unda D303N, %6'sında E311K mutasyonu saptanırken %14'ü diğer mutasyonlar şeklinde sınıflandırılmış. Theodoropoulou ve arkadaşları (159) periyodik ateş semptomu gösteren Q703K mutasyonu pozitif 42 hastayı incelediklerinde bu hastaların 21'i (%50) PFAPA, 6'sı (%14,3) CAPS tanısı alırken 15'i (%35,7) ise sınıflandırılmamış. CAPS tanısı alan 6 hastanın 3'ü FCAS1, 3'ü MWS tanısı almış. Diğer çalışmalarda çok farklı mutasyonlar saptanırken, bizde sadece Q703K mutasyonunun saptanması; diğer çalışmalar pek çok ülkeyi ve merkezi kapsarken, bizim çalışmamızın sadece yerel hastaları içermesine bağlı olabilir.

CAPS tedavisinde hastalığın spektrum ve şiddetine göre farklı tedavi seçimleri ve dozları gerekebilir (65,160). Hastalık patogenezinde IL-1 merkezi rolü oynadığından, tedavide IL-1'i bloke eden ajanlar önerilmektedir (65). Biz kliniğimizde 5 CAPS'li hastamızın 4'ünün (3 hasta MWS ve 1 hasta FCAS1 tanılı) tedavisinde kanakinumab kullandık. Üç hastamızda tam remisyon, 1 hastamızda kısmi remisyon gözlemledik. Kısmi remisyon gösteren hastamız MWS tanılı idi. Kanakinumab kullanılmayan tek hastamız FCAS1 tanılı olup IL-1 blokajına ihtiyaç duyacak şiddette semptom ve atakları yoktu. Bu hastamızda atak sırasında steroid tedavisi ile semptomatik rahatlama

sağlandı. Literatür incelendiğinde; Lachmann ve arkadaşlarının (155) çalışmasında, 35 CAPS'li hastaya kanakinumab verilmiş ve 34'ünde (%97) tedaviye tam yanıt alınmış. Sonrasında çalışmaya 31 hasta ile devam edilmiş; 15 hastada kanakinumab tedavisine devam edilirken, 16'sına plasebo uygulanmış. Kanakinumab devam edilen hastalar remisyonda kalmaya devam ederken, plasebo verilen 16 hastanın 13'ünde (%81) hastalığın alevlendiği görülmüş. Kanuni çalışmasında (156) ise CAPS'li 3 hastaya IL-1 blokajı uygulanmış; 2 FCAS1 hastası tedaviye dramatik cevap verirken, 1 CINCA hastasında anakinra ve kanakinumaba iyi yanıt alınmamış. Sadece çok yüksek doz (12 mg/kg) kanakinumab ile semptomlar ve artmış AFR kısmi kontrol altına alınabilmiş. Kanakinumabın etkinliğiyle ilgili bu pozitif verilere karşıt görüş olarak; Kuemmerle-Deschner ve arkadaşları (161) kanakinumab etkinliğinin gerçek hayatta bu kadar yüksek olmadığını, standart doz ile %53, doz artımından sonra ise %72 tam remisyona sağlanabildiğini savunmuşlar. Tedavi yanıtı ciddi vakalarda %14'e kadar düşerken, hafif CAPS fenotiplerinde %79'a yükselmiş ve doz artım ihtiyacı çocuklarda erişkinlere göre daha belirgin olmuş (161). Kuemmerle-Deschner'in (162) bir diğer çalışmasında ise CAPS'li 63 hastada kanakinumabın işitme kaybı üzerindeki etkileri araştırılmış; 13 hastada (%20,6) iyileşme kaydedilirken, 29 hastada (%46) işitme kaybının ilerlemesinin durduğu tespit edilmiş. Artropati, oküler ve nörolojik hasar ve amiloidozda etkisinin olup olmadığı halen kesin değildir.

Kanakinumab yan etkilerinin değerlendirilmesinde; Walker ve arkadaşlarının (163) kanakinumab kullanan hastaları 6 yıl boyunca takip ettikleri prospektif çalışmaları önemlidir. Bu çalışmada, FCAS1'li hastalarda MWS ve NOMİD'li hastalara göre ilaç yan etkilerine daha az rastlanmıştır. Nazofarenjit, pnömoni, gastroenterit, üriner sistem enfeksiyonu ve influenza en sık bildirilen yan etkiler iken herpes zoster, varisella gibi fırsatçı enfeksiyonlar da saptanmıştır. Ayrıca nadir de olsa malignite, hipersensitivite reaksiyonları, vertigo, pankreatit, baş ağrısı ve kolelitiazis de gözlenmiştir. Doz 2 mg/kg altında olan olguların %72,1'inde yan etki görülürken, 2 mg/kg üzerinde olan olguların %80,1'inde yan etki saptanmıştır. Lachmann ve arkadaşlarının (155) çalışmasında, enfeksiyon oranlarında şüpheli bir artış ve 1 hastada şüpheli vertigo gözlenirken; ölüm ya da hayatı tehdit eden durumlar meydana gelmemiş. Kanakinumaba karşı herhangi bir immün reaksiyon gözlenmemiş. Bizim çalışmamızda ise CAPS için kanakinumab kullanan hastalarımızın birinde nötropeni, birinde izoniazid kullanımı gerektiren ppd pozitifliği gelişmiştir.

Çalışmamızda TRAPS tanısı alan 1 erkek hastamız oldu. Lachmann ve arkadaşlarının (74) pediatrik ve erişkin TRAPS'lı hastaları inceleyen web tabanlı çalışmasında; 158 hastanın 78'i erkek (%49,4), 80'i (%50,6) kız olup erişkin yaşta kız, pediatrik grupta ise erkek cinsiyet baskın olarak saptanmış. İspanya'dan Ruiz-Ortiz ve arkadaşlarının (165) çalışmasında; 18 TRAPS hastasının 9'u (%50) kız, 9'u (%50) erkekmiş. Bu çalışmada da erişkin popülasyonda kız, pediatrik popülasyonda erkek cinsiyet daha baskın saptanmış.

Lachmann ve arkadaşlarının (74) çalışmasında; ortalama semptom başlama yaşı total grupta 4,3 yıl, pediatrik popülasyonda 1,5 yıl ve erişkin grupta 8 yıl iken; ortalama tanı yaşı total grupta 25,9 yıl, pediatrik popülasyonda 6,2 yıl ve erişkin grupta 37,9 yıl olarak saptanmış. Ruiz-Ortiz ve arkadaşlarının (165) çalışmasında ise semptom başlama ve tanı yaşları daha yüksek bulunmuş. Ortalama semptom başlama yaşı total grupta 14,3 yıl, pediatrik grupta 7,6 yıl ve erişkin grupta 25 yıl iken ortalama tanı alma yaşı ise totalde 19 yıl, pediatrik popülasyonda 12 yıl ve erişkinlerde 31 yıl olarak saptanmış. Bizim hastamızın ise semptom başlama yaşı 1,8 yıl, tanı alma yaşı da 2,3 yıldır.

Hastamızın tekrarlayan ateş ve döküntü şikayeti olup, patognomonik özellik sayılan periorbital ödem mevcut değildi. Lachmann ve arkadaşlarının (74) çalışmasında; en sık semptomlar ateş (%88), artralji (%85), karın ağrısı (%74) ve döküntü (%63) olarak bildirilmiş olup periorbital ödem olguların %20'sinde gözlenmiş. Ruiz-Ortiz ve arkadaşlarının (165) çalışmasında ise tüm hastalarda tekrarlayan ateş epizodları gözlenirken, diğer yaygın semptomlar artralji/artrit (%61), miyalji (%39), asteni ve yorgunluk (%44), karın ağrısı (%39), baş ağrısı (%33), odinofaji (%33), döküntü (%28) ve göğüs ağrısı (%22) imiş ve hiçbir hastada amiloidoz gelişmemiş. Pediatrik ve erişkin grubun klinik bulguları kıyaslandığında; erişkinlerde atak süreleri daha uzun, göğüs ağrısı ve baş ağrısı daha sıkken; çocuklarda karın ağrısı, kusma, servikal lenfadenit ve farenjit daha sıkılmış.

Otozomal dominant bir hastalık olmasına rağmen, Lachmann ve arkadaşlarının çalışmasında (74) hastaların üçte ikisinden daha azında; Ruiz-Ortiz ve arkadaşlarının (165) çalışmasında ise hastaların %28'inde pozitif aile öyküsü bildirilmiş. Bizim hastamızın ailesinde de TRAPS öyküsü yoktu.

Günümüzde TRAPS ilişkili 50 civarında mutasyon saptanmış olup %37'sini sistein varyantlarını içeren T50M mutasyonu, %37'sini R92Q ya da P46L mutasyonlarını içeren grup, %26'sını ise diğer varyantlar oluşturmaktadır. Bizim hastamızda TNFRSF1A R92Q heterozigot mutasyon saptanırken; Lachmann ve arkadaşlarının (74) çalışmasında T50M mutasyonu en sık (%10) gözlenen varyant olmuş; R92Q ve P46L düşük penetran varyant olarak kabul edilmiş. Ravet ve arkadaşları (71) ise özellikle P46L ve R92Q mutasyonlarını inceledikleri çalışmalarında, R92Q fenotipini heterojen bir grup olarak nitelendirmişler. Hastalık başlangıç yaşının yüksek olduğunu, atakların kısa süreli ve hafif seyirli olduğunu, immünespresif ve steroid ihtiyaçlarının az olduğunu, ancak bazı hastalarda tek klinik semptom olarak tekrarlayan perikardit ya da aseptik menenjit gibi klinik tabloların görüldüğünü ve tipik bir fenotipin olmadığını belirtmişler. Amiloidozun sıklıkla sistein kalıntıları ile ilişkili olduğu öngörülmesine rağmen, 2 hastalarında amiloidoz da saptanmış. Ayrıca Behçet hastalığı, sJIA, inflamatuvar pannikülit gibi bazı inflamatuvar bozukluklarda da R92Q mutasyonu saptanmış ve inflamasyona yatkınlık oluşturabileceği savunulmuş.

Tedavi olarak hastamıza önce sistemik steroid ve kolşisin başlandı. Semptomlarda rahatlama olmasına rağmen ataklar kontrol altına alınamadığından anti IL-1 tedavisi başlandı. Tam remisyon sağlanan hastada tedavi ilişkili yan etki görülmedi. Ravet ve arkadaşları (71), 84 hastanın 34'üne sürekli, 5'ine ataklarda NSAİİ, aspirin, morfin ve kloral hidrat tedavisi uygulamışlar. Kolşisin başlanan 25 hastanın sadece 4'ünde yanıt alınmış. Steroid hastaların çoğunda semptomların şiddetini azaltmış. Azatioprin, siklosporin, siklofosfamid ve anti TNF ajanlar denenmiş, ancak faydalı bulunmamış. Ruiz-Ortiz ve arkadaşlarının çalışmasında (165), yapısal mutasyonları olan TRAPS hastalarında kronisite, nüks ve amiloidoz gelişme riskinin yüksek olması nedeniyle IL-1 blokajı ve anti-TNF ajanların tedavide sıklıkla gerektiği belirtilmiş. R92Q mutasyonu olan hastalarda ise semptomların NSAİİ ve steroid ile hatta %25 hastada kendiliğinden gerilediği savunulmakla beraber, bu grupta da yaklaşık %20 hastada biyolojik ajan gerekli olmuş.

Çalışmamıza katılan 69 hastanın 4'ü (%5,8) HIDS/MVK tanısı aldı. Hastalarımızın 2'si erkek, 2'si kız olup kız/erkek oranı 1 bulundu. Çakan ve arkadaşlarının (156) çalışmasında, 3 hasta HIDS tanısı almış olup 3'ü de erkekmiş. İtalya'dan Stabile ve arkadaşlarının (166) çalışmasında, 10 HIDS hastasının 4'ü kız, 6'sı erkek olup erkek

cinsiyet baskın bulunurken; Ter Haar ve arkadaşlarının (167) 114 vakalık HIDS serisinde, 61'i (%53,5) kız, 53'ü erkek (%46,5) olup kız cinsiyet baskın bulunmuş.

Hastalarımızda semptom başlama yaşları 1,5-8 yıl (medyan 4,5 yıl) iken, tanı yaşları 6-12 yıl (medyan 9 yıl) idi. Özen ve arkadaşlarının (168) çalışmasında, 38 HIDS hastasının semptom başlama yaşları 0-8 yıl (medyan 0,5 yıl), tanı yaşları 0,8-46 yıl (medyan 8,9 yıl) imiş. Ter Haar ve arkadaşlarının (167) çalışmasında, semptom başlama yaşı 9 hafta-19 ay (medyan 6 ay), tanı yaşları 3,5-14,7 yıl (medyan 6,5 yıl) bulunmuş. Kanuni EAH çalışmasında (156) ise semptom başlangıç yaşı 1-2 yıl (medyan 1 yıl), tanı alma yaşları ise 2-9 yıl (medyan 5,5 yıl) bulunmuş.

Hastalarımızın hepsinin başvurusunda tekrarlayan ateş şikayeti mevcut olup 3'ünde karın ağrısı, 2'sinde eklem ağrısı, 2'sinde ishal, 1'er hastada lenfadenopati ve döküntü eşlik ediyordu. Ter Haar ve arkadaşlarının (167) 114 HIDS hastasını içeren geniş çalışmalarında, hastaların 99'unda (%88) tekrarlayan, 6'sında (%5) sürekli ve 9'unda (%8) sürekli ve tekrarlayan ateş paternleri görülmüş. Ayrıca hastaların %79'unda halsizlik, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar, %90'ında lenfadenopati, %87'sinde aftöz stomatit, döküntü gibi mukokutanöz semptomlar, %79'unda artralji/artrit, miyalji gibi kas-iskelet sistemi semptomları, %98'inde karın ağrısı, ishal gibi gastrointestinal semptomlar, %15'inde konjonktivit, üveit, katarakt gibi oküler semptomlar, %41'inde baş ağrısı, duygu durum bozuklukları gibi nörolojik semptomlar eşlik etmiş. Bir hastada makrofaj aktivasyon sendromu (%3,5), 5 hastada (%4,4) amiloidoz gelişmiş. Stabile ve arkadaşlarının (166) çalışmasında, 10 hastanın tamamında ateş ve lenfadenopati, 9'unda karın ağrısı, 8'inde artralji, 6'sında aftöz ülser, 5'inde cilt semptomları mevcutmuş. Kanuni EAH çalışmasında (156), 3 hastanın hepsinde ateş ve karın ağrısı, 2'şer hastada ishal ve lenfadenopati, 1'er hastada splenomegali, döküntü, aftöz stomatit ve kusma eşlik etmekteymiş. Özen ve arkadaşlarının (168) çalışmasında ise 38 HIDS hastasının 33'ünde (%87) ateş, 18'inde (%47) yorgunluk, ağrılı lenfadenopati, 5'inde (%13) döküntü, serözit, 1'inde (%3) artrit/artralji mevcutmuş.

HIDS tanılı 4 hastamızın 2'si kardeş olup birinde V377I homozigot, diğerinde V377I heterozigot mutasyon saptandı. Diğer iki hastamızın birinde S52N heterozigot, diğerinde G373D homozigot mutasyon saptandı. Hastalarımızın aile öyküsünde pozitiflik mevcut değildi. Literatürde HIDS hastalarında en sık görülen mutasyonların

V377I, I268T, H20P/N ve P167L olduğu ve bunların tüm mutasyonların %71,5'ini oluşturduğu bildirilmektedir (104). Ter Haar ve arkadaşlarının (167) çalışmasında, genotipler ile aile öyküsünün korelasyonu incelenmiş ve V377I homozigot mutasyonu olan hastaların %45'inde, V377I/I268T birleşik heterozigot mutasyonu olan hastaların %38'inde, V377I/diğer mutasyon birleşik heterozigot mutasyonu olan hastaların %29'unda, V377I dışı mutasyonu olan hastaların %53'ünde aile öyküsünde pozitiflik saptanmış. Kanuni EAH çalışmasında (156), HIDS tanılı 3 hastanın 2'sinde V377I homozigot, 1'inde V377I heterozigot mutasyon saptanmış. Ter Haar ve arkadaşlarının (167) çalışmasında, V377I homozigot mutasyon hastaların %12,3'ünde, V377I/I268T birleşik heterozigot mutasyon %21,9'unda, V377I ile birleşik heterozigot mutasyon %50'sinde, V377I dışı birleşik heterozigot mutasyonlar %15,8'inde gözlenmiş. Stabile ve arkadaşlarının (166) çalışmasında, HIDS tanılı 10 hastanın 5'inde S52N polimorfizmi, 1 hastada V377I homozigot mutasyon, 1 hastada V377I ile birleşik heterozigot mutasyon saptanmış olup, diğer 3 hastada ise anlamlı mutasyon saptanamamış. Özen ve arkadaşlarının (168) çalışmasında, HIDS tanılı hastaların %82'sinde V377I mutasyonu olduğu ve bunların %81'inin V377I ile birleşik heterozigot mutasyon olduğu saptanmış. Fransa'dan Boursier ve arkadaşlarının (169) 346 HIDS hastasında genotip-fenotip korelasyonunu göstermek için yaptıkları çalışmada, V377I mutasyonunun (homozigot ya da birleşik heterozigot) hafif formlarda daha sık olduğu, ancak bazen şiddetli formlarda da görülebildiği gösterilmiş. Amiloidoz V377I/I268T birleşik heterozigot mutasyonu olan hastalarda daha sık saptanmış. L264P homozigot, A334T homozigot ve H20P/A334T birleşik heterozigot mutasyonu olan hastalarda ciddi nörolojik ve oküler tutulum riskinin arttığı; özellikle L264P homozigot hastaların hepsinde katarakt gözlendiği bildirilmiş. Literatürde S52N heterozigot mutasyonunda klinik bulgu görülmediği görüşü kabul görse de Çeliksoy ve arkadaşları (134) S52N heterozigot mutasyonu olan bir hastaya klinik ve laboratuvar bulguları ile HIDS tanısı koyduklarını, hatta şiddetli seyir nedeniyle IL-1 blokajına ihtiyaç duyulduğunu, hastalığın şiddeti ile mutasyon arasında kesin bir korelasyon olmadığını raporlamışlardır. Bizim de klinik ve laboratuvar bulguları ile HIDS tanısı koyduğumuz bir hastamızda S52N heterozigot mutasyon saptandı; kolşisin ve sistemik steroid tedavisi ile atakları kontrol altına alınamayan hastamız IL-1 blokajı ile tam remisyona girdi. HIDS'ta mutasyonlar ile klinik arasında her zaman korelasyon olmadığını savunan Messer ve arkadaşları da (170), V377I

homozigot mutasyon saptanan 2 kız kardeşten biri asemptomatikken, diğzerinin ciddi semptomlarının olduğunu bildirmişlerdir.

HIDS tanılı 4 hastamıza önce kolşisin ve sistemik steroid tedavisi verildi. Semptomatik rahatlama sağlanmasına rağmen atakların sık ve ciddi şekilde devam etmesi nedeniyle IL-1 blokajı başlandı ve tam remisyona elde edildi. Özen ve arkadaşlarının (168) çalışmasında, HIDS tanılı hastaların %71'i anti-IL-1 (anakinra), %26'sı anti-TNF- $\alpha$  (etanersept) ve %3'ü anti-IL-6 (tocilizumab) ile tedavi edilmiş ve etkinlik açısından aralarında fark saptanmamış. Bu tedavilerin etkisiz kaldığı durumlarda kanakinumab tedavide kullanılmış. Kanuni EAH çalışmasında (156), 3 HIDS hastasına önce 7 ay anakinra kullanılmış; sonra tedaviye kanakinumab ile devam edilmiş ve hastalar 10 ayda tam remisyona girmişler. Ter Haar ve arkadaşlarının (167) çalışmasında, NSAİİ verilen 66 hastanın 48'inde (%72,7) fayda sağlanmış. Kortikosteroid ve NSAİİ kombinasyonu kullanılan 5 hastanın 4'ünde tam, 1'inde kısmi yanıt alınmış. Kortikosteroid başlanan 49 hastanın 19'unda tam, 21'inde kısmi iyileşme sağlanmış. Kolşisin başlanan 21 hastanın 13'ünde tedaviye yanıt alınamamış, yalnızca 1 hastada tam remisyona sağlanmış. Atak sırasında anakinra verilen 8 hastanın 3'ünde tam, 5'inde kısmi yanıt alınmış. İdame anakinra tedavisi alan 19 hastanın 3'ünde tam, 13'ünde kısmi remisyona sağlanmış. Yanıt alınamayan 3 hastada anakinra dozu artırınca yanıt alınmış. Kanakinumab ile tedavi edilen 5 hastanın 4'ünde tam remisyona sağlanmış. Kanakinumaba tam cevap veren 2 hasta anakinraya kısmi yanıtı olan hastalardı. Etanersept uygulanan 27 hastanın 16'sında yanıt alınırken, 11'inde alınamamış. De Benedetti ve arkadaşlarının (171) çalışmasında, kanakinumab alan hastalar tedavinin 16. haftasında plasebo grubuna göre anlamlı daha fazla yanıt (sırası ile %35; %6) vermişler. Tedavinin 16. haftasından sonra tedavi intervali 8 haftada bir uzatılarak sürdürülmüş ve hastaların %23'ünde yanıt alınmış.

Literatürde en sık bildirilen kanakinumab yan etkisi enfeksiyonlardır (171). Bizim 4 HIDS hastamızın 2'sinde kanakinumab kullanımına sekonder izoniyazid proflaksisi gerektiren ppd pozitifliği gelişti, ancak izlemde ek problemleri olmadı.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çocukluk çağında ateşin en sık sebebi enfeksiyonlar olmasına rağmen, sık tekrarladığında ve enfeksiyonlar dışlandığında ön tanımlar arasında Periyodik Ateş Sendromları her zaman yer almalıdır.

Ailevi Akdeniz Ateşi en iyi bilinen ve en sık görülen PAS olmasına karşın kriyopirin ilişkili periyodik sendrom (CAPS), tümör nekroz faktör reseptörü ilişkili periyodik ateş sendromu (TRAPS), hiperimmünglobulin D sendromu/mevalonat kinaz eksikliği (HIDS/MVK) ve periyodik ateş, farenjit, aftöz stomatit, servikal adenit (PFAPA) sendromunun sıklığı da giderek artmaktadır.

Ailevi Akdeniz ateşi hakkında yapılmış pek çok çalışma olmasına rağmen, diğer nadir görülen otoinflamatuar hastalıkları inceleyen, yeterli sayıda hasta içeren çalışmalar ülkemizde olduğu gibi dünya genelinde de oldukça kısıtlıdır.

Bu çalışma ile daha nadir görülen periyodik ateş sendromlarına karşı farkındalığın artması, erken tanı ve tedavi ile atakların sayı ve şiddetinin azaltılarak hasta ve ailesinin yaşam kalitesinin artırılması ve komplikasyonların önlenmesi amaçlanmıştır.

### **Çalışmamızın sonuçları:**

1. 69 hastanın 29'u kız (%42,02), 40'ı erkek (%57,97) olup kız/erkek oranı 0,59 olarak saptandı.
2. Hastaların semptom başlama yaşı ortalama 2,61 yıl (min-maks: 1 ay-9 yıl), tanı yaşı ortalama 5,89 yıl (min-maks: 1-15 yıl) idi.
3. Hastaların %75,4'ü PFAPA, %7,2'si CAPS, %5,8'i HIDS/MVK, %1,4'ü TRAPS tanısı alırken, %10,2'si klasifiye edilemedi.
4. Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde; tekrarlayan ateş ataklarına hastaların %44,9'unda farenjit/tonsillit, %30,4'ünde karın ağrısı ve %27,5'inde artralji/artritin eşlik ettiği saptandı.
5. Hastaların %26,1'inde birinci derece, %28,9'unda ikinci derece akrabalarında aile öyküsü mevcuttu.
6. Ebeveynler arasında %5,8'inin birinci derece, %5,8'inde ikinci derece akrabalık mevcuttu.
7. Hastaların %23,2'sinde MEFV heterozigot mutasyon saptandı.

8. Hastaların %7,24'ünde NLRP3, %1,4'ünde TNFRSF1A ve %5,8'inde MVK gen mutasyonu saptandı.
9. Kolşisin, kısa süreli düşük doz steroid, atak sırasında tek doz (1-2 mg/kg) steroid tedavide kullanıldı. Bu tedavilerle istenilen düzelme saptanamayan hastalarda IL-1 blokajı kullanıldı. Tonsillektomi yapılan 5 PFAPA'lı hastada tam remisyon elde edildi.
10. IL-1 blokajı yapılan hastaların %80'inde tam, %13,3'ünde kısmi remisyon sağlanırken; klasifiye edilemeyen 1 hastada (%6,7) tedaviye yanıtızsızlık mevcuttu.
11. İzlemede hiçbir hastamızda amiloidoz, işitme ve görme kaybı gelişmedi.
12. İlaç yan etkisi olarak 3 hastamızda (%4,34) izoniazid kullanımını gerektiren ppd pozitifliği, 1 hastada ciddi diare ve 1 hastada (%1,45) nötropeni gelişti.

Periyodik Ateş Sendromları nadir tanı almalarına karşın sıklığı giderek artmaktadır. Gerçek vaka sayılarının çok daha fazla olduğu düşünülmektedir. Genetik çalışmalara büyük ölçüde ihtiyaç duyulan, gelişime açık bir hastalık grubu olan periyodik ateş hastalıklarında daha geniş vaka sayısı içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKÇA

1. El-Radhi A, Carroll J. Fever and hyperthermia. Fever in paediatric practice: Blackwell Scientific Publications. Cambridge. 1994;15-49.
2. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients. American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America Crit Care Med. 2008; 36:1330–49.
3. Gordon S. Soon, Ronald M. Laxer. Approach to recurrent fever in childhood. Can Fam Phycisian. 2017 Oct; 63(10):756–62.
4. Barron KS, Kastner DL. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsely CB, Wedderburn LR, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. 7th ed. Philadelphia. Elsevier. 2016:609-26.
5. Helen J. Lachmann. Periodic fever syndromes. Clinical Rheumatology. 2017; 31(4):596-609.
6. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. JAMA. 1992; 68(12):1578-80. PubMed PMID: 1302471. Epub 1992/09/23. eng.
7. Baker FC, Driver HS. Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle. Sleep Medicine. 2007 Sep; 8(6):613-22. PubMed PMID: 17383933. Epub 2007/03/27. eng.
8. Iliff A, Lee VA. Pulse rate, respiratory rate, and body temperature of children between two months and eighteen years of age. Child Development. 1952; 3(4):237-45. PubMed PMID: 13042891. Epub 1952/12/01. eng.
9. Anderson ES, Petersen SA, Wailoo MP. Factors influencing the body temperature of 3-4 month old infants at home during the day. Archives of disease in childhood. 1990; 65(12):1308-10. PubMed PMID: 2270937. Pubmed Central PMCID: PMC1793092. Epub 1990/12/01. eng.
10. Saper CB, Breder CD. The neurologic basis of fever. N Engl J Med. 1994; 330(26):1880-6.
11. Long, S.S. Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: Approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. Pediatr. Clin N Am. 2005; 52, 811–35.

12. Torreggiani, S., Filocamo, G. & Esposito, S. Recurrent Fever in Children. *Int J Mol Sci.* 2016; 17:448.
13. Doria A, Dayer JM, Punzi L. Autoinflammatory diseases: how to put the fire inside the body out? *Autoimmun Rev.* 2012; 12(1):1-4.
14. Ciccarelli F, De Martinis M, Ginaldi L. An update on autoinflammatory diseases. *Curr Med Chem.* 2014; 21(3):261-9.
15. Shabgah AG, Fattahi E, Shahneh FZ. Interleukin-17 in human inflammatory diseases. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014; 31(4):256-61.
16. Hamid KM, Nejati A, Shoja Z, Mollaei-Kandelousd Y, Doosti R, Mirshafiey A, et al. Quantitative Evaluation of BAFF, HMGB1, TLR 4 AND TLR 7 Expression in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2016; 15(1):75-81.
17. Doria A, Zen M, Bettio S, Gatto M, Bassi N, Nalotto L, et al. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun Rev.* 2012; 12(1):22-30.
18. Azizi G, Navabi SS, Al-Shukaili A, Seyedzadeh MH, Yazdani R, Mirshafiey A. The Role of Inflammatory Mediators in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2015; 15(3):e305-16.
19. Touitou I, Koné-Paut I. Autoinflammatory diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22(5):811-29.
20. Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13(6):397-411.
21. Hajivalili M, Pourgholi F, Majidi J, Aghebati-Maleki L, Movassaghpour AA, Samadi Kafil H, et al. G2013 modulates TLR4 signaling pathway in IRAK-1 and TARP-6 dependent and miR-146a independent manner. *Cell Mol Biol.* 2016; 62(4):1-5.
22. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging.* 2012; 4(3):166-75.
23. Miao EA, Rajan JV, Aderem A. Caspase-1-induced pyroptotic cell death. *Immunol Rev.* 2011; 243(1):206-14.
24. Schedel J, Bach B, Kummerle-Deschner JB, Kotter I. Autoinflammatory syndromes/fever syndromes. *Hautarzt.* 2011; 62(5):389-401.
25. Hara T. Fever of unknown cause and autoinflammatory disease. *Nihon Rinsho.* 2011; 69(9):1679-89.

26. E. Ben-Chetrit, I. Touitou, Familial mediterranean fever in the World. *Arthritis Rheum.* 2009; 61:1447–53.
27. Janeway TC, Mosenthal HO. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Physicians.* 1908; 23:504–18.
28. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med.* 1945; 23:1–21.
29. Marmarali A. Garip bir karın sendromu. *Turk Tip Cemiyet Mecz.* 1946; 12:436–43.
30. Tunca M. Ailevi Akdeniz Ateşinin Tarihçesi: Dünyada ve Türkiye’de ailevi Akdeniz Ateşi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006; 2(8):4-8.
31. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1972; 287(25):1302.
32. Pras E, Aksetijevich I, Gruberg L. Mapping of a gene causing Familial Mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med.* 1992; 326:1509-13.
33. F.M.F.C. French, A candidate gene for familial mediterranean fever. *Nat Genet.* 1997; 17:25–31.
34. 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.
35. Çobankara V, Fidan G, Türk T, Zencir M, Çolakoğlu M, Özen S. The prevalence of familial Mediterranean fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22(4 suppl 34):527–30.
36. Ergüven M, Üçel R, Cebeci N, Pelit M. Ailevî Akdeniz ateşinin demografik, klinik ve genetik özellikleri ile tedaviye yanıtı: 120 vakalık tek merkez deneyimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2006; 49:283-90.
37. Sarı O, Tanoğlu A, Aydoğan Ü. Birinci Basamakta Ailevi Akdeniz Ateşine Genel Yaklaşım. *Konuralp Tıp Dergisi.* 2013; 5(2):75-80.
38. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell.* 1997; 90:797-807.
39. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, Kassel Y, Grossman C, Livneh A. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10:34.

40. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever-a review. *Genet Med.* 2011; 13(6):487-98.
41. Schaner PE, Gumucio DL. Familial Mediterranean fever in the post-genomic era: how an ancient disease is providing new insights into inflammatory pathways. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005; 4(1):67-76.
42. Önen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2006; 26(6):489-96.
43. Direskeneli H, Özdoğan H, Korkmaz C, Akoğlu T, Yazıcı H. Serum soluble intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 levels in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1999; 26(9):1983-6.
44. Ibrahim JN, Jounblat R, Delwail A, Abou-Ghoch J, Salem N, Chouery E, et al. Ex vivo PBMC cytokine profile in familial Mediterranean fever patients: Involvement of IL-1beta, IL-1alpha and Th17-associated cytokines and decrease of Th1 and Th2 cytokines. *Cytokine.* 2014; 69(2):248-54.
45. Simsek I, Pay S, Pekel A, Dinc A, Musabak U, Erdem H, et al. Serum proinflammatory cytokines directing T helper 1 polarization in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2007; 27(9):807-11.
46. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7(2):105-12.
47. Aksu G, Ozturk C, Kavakli K, Genel F, Kutukculer N. Hypercoagulability: interaction between inflammation and coagulation in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2007; 26(3):366-70.
48. Melamed A, Cabili S, Zakuth V, Spirer Z. The immune regulation in familial Mediterranean fever (FMF). *J Clin Lab Immunol.* 1988; 26(3):125-8.
49. Yahalom G, Kivity S, Lidar M, Vaknin-Dembinsky A, Karussis D, Flechter S, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) and multiple sclerosis: an association study in one of the world's largest FMF cohorts. *Eur J Neurol.* 2011; 18(9):1146-50.
50. Alpayci M, Bozan N, Erdem S, Gunes M, Erden M. The possible underlying pathophysiological mechanisms for development of multiple sclerosis in familial Mediterranean fever. *Med Hypotheses.* 2012; 78(6):717-20.
51. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol.* 2014; 10:135-47.

52. Barut K, Sahin S, Adrovic A, Sinoplu AB, Yucel G, Pamuk G, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol Int.* 2018; 38:67-74.
53. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017; 31:596-609.
54. Özdoğan H, Uğurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med.* 2019; 48:61-76.
55. Özer E, Seker D, Taner E, Adrovic A, Sahin S, Barut K, et al. The frequency of juvenile spondyloarthropathies in childhood familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36(6 Suppl 115):141-5.
56. Kaplan E, Mukamel M, Barash J, Brik R, Padeh S, Berkun Y, et al. Protracted febrile myalgia in children and young adults with familial Mediterranean fever: analysis of 15 patients and suggested criteria for working diagnosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25(4 Suppl 45):114-7.
57. Barut K, Guler M, Sezen M, Kasapçopur Ö. Increased frequency of psoriasis in the families of the children with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34(6 Suppl 102):137.
58. Yıldız M, Adroviç A, Taşdemir E, Baba-Zada K, Aydın M, Köker O, et al. Evaluation of co-existing diseases in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2020; 40:57-64.
59. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48:395-8.
60. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:1879-85.
61. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78:1025-32.
62. Sag E, Demirel D, Demir S, Atalay E, Akca U, Bilginer Y, et al. Performance of the new 'Eurofever/PRINTO classification criteria' in FMF patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2020; 50:172-5.
63. Emmungil H, İlgen U, Turan S, Yaman S, Küçükşahin O. Different pharmaceutical preparations of colchicine for Familial Mediterranean Fever: are they the same? *Rheumatol Int.* 2020; 40:129-35.

64. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*. 2018; 378:1908-19.
65. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74:1636-44.
66. Cantarini L, Lucherini OM, Muscari I, Frediani B, Galeazzi M, Brizi MG, et al. Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): state of the art and future perspectives. *Autoimmun Rev*. 2012; 12:38-43.
67. Rigante D, Lopalco G, Vitale A, Lucherini OM, De Clemente C, Caso F, et al. Key facts and hot spots on tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Clin Rheumatol*. 2014; 33:1197-207.
68. Aksentijevich I, Galon J, Soares M, Mansfield E, Hull K, Oh HH, et al. The tumornecrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Hum Gen*. 2001; 69:301-14.
69. Mulley J, Saar K, Hewitt G, Rüschemdorf F, Phillips H, Colley A, et al. Gene localization for an autosomal dominant familial periodic fever to 12p13. *Am J Hum Gene*. 1998; 62:884-9.
70. McDermott MF, Ogunkolade BW, McDermott EM, Jones LC, Wan Y, Quane KA, et al. Linkage of familial Hibernian fever to chromosome 12p13. *American J Hum Genet*. 1998; 62:1446-51.
71. Ravet N, Rouaghe S, Dodé C, Bienvenu J, Stirnemann J, Lévy P, et al. Clinical significance of P46L and R92Q substitutions in the tumour necrosis factor superfamily 1A gene. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:1158-62.
72. Aksentijevich I, Kastner DL. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7:469-78.
73. Sağ E, Bilginer Y, Özen S. Autoinflammatory Diseases with Periodic Fevers. *Curr Rheumatol Rep*. 2017; 19:41.
74. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), the EUROTRAPS and the Eurofever Project. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from

- the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis.* 2014 Dec; 73(12):2160-7
75. T. Lane, J.M. Loeffler, D.M. Rowczenio, J.A. Gilbertson, A. Bybee, T.L. Russell, et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes, *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (4):1116–21.
  76. Stojanov S, McDermott MF. The tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: current concepts. *Expert Rev Mol Med.* 2005; 7:1-18.
  77. Cantarini L, Lucherini OM, Cimaz R, Brizi MG, Galeazzi M. Serosal involvement in adult-onset autoinflammatory disorders. *Respiration.* 2010; 80:260-2.
  78. Cantarini L, Lucherini OM, Cimaz R, Galeazzi M. Recurrent pericarditis caused by a rare mutation in the TNFRSF1A gene and with excellent response to anakinra treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28:802.
  79. Dodé C, André M, Bienvenu T, Hausfater P, Pêcheux C, Bienvenu J, et al. The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:2181-8.
  80. Cantarini L, Lucherini OM, Cimaz R, Baldari CT, Laghi Pasini F, Galeazzi M. Sacroileitis and pericarditis: atypical presentation of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome and response to etanercept therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28:290-1.
  81. Trost S, Rosé CD. Myocarditis and sacroiliitis: 2 previously unrecognized manifestations of tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome. *J Rheumatol.* 2005; 32:175-7.
  82. Ter Haar NM, Lachmann H, Özen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (5):678–85.
  83. 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.
  84. McDermott EM, Smillie DM, Powell RJ, et al. Clinical spectrum of familial Hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clin Proc.* 1997; 72:806–17.

85. Drewe E, Huggins ML, Morgan AG ve ark. Treatment of renal amyloidosis with etanercept in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43:1405–8.
86. Simon A, Bodar EJ, van der Hilst JC ve ark. Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in TRAPS. *Am J Med*. 2004; 117:208-10.
87. Booshehri LM, Hoffman HM. CAPS and NLRP3. *J Clin Immunol*. 2019; 39:277-86.
88. Aksentijevich I, Putnam CD, Remmers EF, Mueller JL, Le J, Kolodner RD, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheumatism*. 2007; 56:1273-85.
89. Manji GA, Wang L, Geddes BJ, Brown M, Merriam S, Al-Garawi A, et al. PYPAF1, a PYRIN-containing Apaf1-like protein that assembles with ASC and regulates activation of NF-kappa B. *J Biol Chem*. 2002; 277:11570-75.
90. R. Levy, L. Gerard, J. Kuemmerle-Deschner, H.J. Lachmann, I. Kone-Paut, L. Cantarini, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(11):2043–9.
91. Hoffman HM, Gregory SG, Mueller JL, Treserras M, Broide DH, Wanderer AA, et al. Fine structure mapping of CIAS1: identification of an ancestral haplotype and a common FCAS mutation, L353P. *Hum Genet*. 2003; 112(2):209–16.
92. Lachmann HJ, Quartier P, So A, Hawkins PN. The emerging role of interleukin-1 $\beta$  in autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum*. 2011; 63:314–24.
93. Kuemmerle-Deschner JB. CAPS--pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Semin Immunopathol*. 2015; 37:377-85.
94. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005; 74-81.
95. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet*. 2001; 29:301-5.
96. Dollfus H, Häfner R, Hofmann HM, Russo RA, Denda L, Gonzales LD, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular/neonatal onset

- multisystem inflammatory disease syndrome: ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118:1386-92.
97. Alejandre N, Ruiz-Palacios A, García-Aparicio AM, Blanco-Kelly F, Bermúdez S, Fernández-Sanz G, et al. Description of a new family with cryopyrin-associated periodic syndrome: risk of visual loss in patients bearing the R260W mutation. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53: 1095-9.
  98. Kılıç H, Şahin S, Duman C, Adrovic A, Barut K, Turanlı ET, et al. Spectrum of the neurologic manifestations in childhood-onset cryopyrin-associated periodic syndrome. *Eur J Paediat Neurol*. 2019; 23:466-72.
  99. Kuemmerle-Deschner, J. B, Özen S., Tyrrell P. N., Kone-Paut, I., Goldbach-Mansky, R., Lachmann H, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017 Jun; 76(6):942–7.
  100. Yu J. R, Leslie K. S. Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: An Update on Diagnosis and Treatment Response. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011; 11(1):12–20.
  101. Milhavet F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I, et al. The infevers autoinflammatory mutation on line registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat*. 2008; 29:803-8.
  102. Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, et al. Phenotype, Genotype, and Sustained Response to Anakinra in 22 Patients With Autoinflammatory Disease Associated With CIAS-1/NALP3 Mutations. *Arch Dermatol*. 2006; 142(12):1591–7.
  103. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, de Jong JG, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet*. 1999; 22(2):178-81.
  104. Van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JP, van der Meer JW, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine*. 2008; 87(6):301–10.
  105. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar. *Türk Pediatri Arş*. 2006; 41:9-17.

106. Prietsch V, Mayatepek E, Krastel H, Haas D, Zundel D, Waterham HR, et al. Mevalonate kinase deficiency: enlarging the clinical and biochemical spectrum. *Pediatrics*. 2003; 111(2):258-61.
107. Simon A, van der Meer JW. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 292:86-98.
108. Dueckers G, Sander O, Niehues T. Autoinflammatory diseases (AID). *Klin Pädiatr*. 2014; 226:133-42.
109. Rigante D, Frediani B, Cantarini L. A comprehensive overview of the hereditary periodic fever syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018; 54:446-53.
110. Tripathi SV, Leslie KS. Autoinflammatory Diseases in Dermatology: CAPS, TRAPS, HIDS, FMF, Blau, CANDLE. *Dermatol Clin*. 2013; 31:387-404.
111. Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, Rolland M-O, Delpech M, Grateau G, et al. Diagnostic value of serum immunoglobulinaemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46:1597-600.
112. Van der Burgh R, Ter Haar NM, Boes ML, Frenkel J. Mevalonate kinase deficiency, a metabolic autoinflammatory disease. *Clin Immunol*. 2013; 147(3):197-206.
113. Infevers: an online database for autoinflammatory mutations. [Accessed 08/28/2012]; Copyright. Available at <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/database> on the Internet.
114. Rigante D, Ansuini V, Bertoni B, Pugliese AL, Avallone L, Federico G, et al. Treatment with anakinra in the hyperimmunoglobulinemia D/periodic fever syndrome. *Rheumatol Int*. 2006; 27:97-100.
115. Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V, Dean JA, Kelley RI, Kastner DL. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum*. 2003; 48:2645-51.
116. Simon A, Drewe E, van der Meer JW, Powell RJ, Kelley RI, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2004; 75(5):476-83. Epub 2004/04/30.

117. Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences. *Rheumatol Int.* 2019; 39:29-36.
118. Di Gioia SA, Bedoni N, von Scheven-Gete A, Vanoni F, Superti-Furga A, Hofer M, et al. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Sci Rep.* 2015; 5:10200.
119. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 1987; 110:43-6.
120. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr.* 1999; 135:15-21.
121. 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.
122. Arıdoğan BC, Yıldırım 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.
123. Hofer M, Mahlaoui N, Prieur A. M. A child with a systemic febrile illness, differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 627-40.
124. Akelma A. Z. ve ark. Is PFAPA syndrome really a sporadic disorder or is it genetic? *Med Hypotheses.* 2013; 81:279-281.
125. Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatol Int.* 2019; 39:957-70.
126. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Federici S, Zulian F, et al. Differentiating PFAPA Syndrome From Monogenic Periodic Fevers. *Pediatrics.* 2009; 124:721-8.
127. Dagan E, Gershoni-Baruch R, Khatib I, Mori A, Brik R. MEFV, TNF1rA, CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol Int.* 2010; 30(5):633-6.
128. 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; 40(5):467-72.

129. Pehlivan E, Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kul Cınar O, Kasapcopur O. PFAPA Syndrome in a Population with Endemic Familial Mediterranean Fever. *J Pediatr*. 2018; 192:253-5.
130. Wekell, P., Karlsson, A., Berg, S., & Fasth, A. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Acta Paediatrica*. 2016; 105(10):1140–51.
131. Long SS. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA)—what it isn't. What is it? *J Pediatr*. 1999; 135(1):1–5.
132. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14:38.
133. Gunes M, Cekic S, Kilic SS. Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants? *Pediatr Int*. 2017; 59:655-60.
134. Çeliksoy, M., Afig, B., Comba, A., Çaltepe, G. & Yıldırım, A. Heterozigot S52N Mevolinat Kinaz Mutasyonu ile İlişkili Şiddetli Hiper IgD Sendromu. *Asthma Allergy Immunology*. 2017; 15:111-6.
135. Öcal Demir, S. Çocuklarda Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit (PFAPA) Sendromu: 82 Hastanın Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*. 2020; (25):224-9.
136. Karabayır, Nalan, and Serdar Al and Tijen Alkan Bozkaya and Ali Demirhan and Meliha Aksoy Okan. PFAPA Sendromunda Prokalsitonin Düzeyleri. *Journal of Child*. 2017; 17(3):122-6. <https://doi.org/10.5222/j.child.2017.122>
137. Esra Pehlivan, Amra Adrovic, Sezgin Sahin, Kenan Barut, Ovgu Kul Cınar, Ozgur Kasapcopur, PFAPA Syndrome in a Population with Endemic Familial Mediterranean Fever. *The Journal of Pediatrics*. 2018; (192):253-5.
138. Güneş, Muhammed. 2015. PFAPA sendromu tanısı alan hastaların klinik ve demografik özellikleri. Bursa Uludag University (Turkey), <https://www.proquest.com/dissertations-theses/pfapa-sendromu-tanisi-alan-hastalarin-klinik-ve/docview/2606871518/se-2?accountid=16701> (accessed March 12, 2022).
139. Ünsal, Gülşah. “Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenit (PFAPA) Sendromu Tanılı Hastalarda NLRP3 Gen Mutasyonu.” Doctoral Thesis, March 04, 2020. <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/222060>.

140. Welzel T, Ellinghaus M, Wildermuth AL, Deschner N, Benseler SM, Kuemmerle-Deschner JB. Colchicine Effectiveness and Safety in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis. *Front Pediatr.* 2021; 25(9):759664.
141. Forsvoll J, Kristoffersen EK, Oymar K, Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr.* 2013; 102(2):187–92.
142. Demirtaş, Bahar. Tekrarlayan ateş nedeni ile takipli hastalarda demografik ve klinik özelliklerin değerlendirilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi, TC. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, 2019.*
143. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Pediatrics.* 2016; 138(3):e20154572.
144. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (AAA) mutations. *Eur J Hum Genet.* 2001; 9:473-83.
145. Dagan, E., Gershoni-Baruch, R., Khatib, I., Mori, A. & Brik, R. MEFV, TNF1 $\alpha$ , CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatology International.* 2010; 30:633-6.
146. Perko D, Debeljak M, Toplak N, Avcin T. Clinical features and genetic background of the periodic Fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. *Mediators Inflamm.* 2015; 293417.
147. Manthiram K. Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA syndrome). Erişim: [www.uptodate.com/contents/periodic-fever-withaphthous-stomatitis-pharyngitis-and-adenitis-pfapasyn-drome](http://www.uptodate.com/contents/periodic-fever-withaphthous-stomatitis-pharyngitis-and-adenitis-pfapasyn-drome)
148. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (periodic fever syndrome). *Acta Paediatr.* 2010; 99:178–84.
149. Quintana-Ortega C, Seoane-Reula E, Fernández L, Camacho M, Olbrich P, Neth O, Murias S, Udaondo C, Remesal A, Calvo C, Alcobendas R. Colchicine treatment in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: A multicenter study in Spain. *Eur J Rheumatol.* 2020; 18;8(2):73–8.

150. 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.
151. Licameli G, Lawton M, Kenna M, Dedeoglu F. Longterm surgical outcomes of adenotonsillectomy for PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 138:902–6.
152. Cuisset L, Jeru I, Dumont B, Fabre A, Cochet E, Le Bozec J, Delpech M, Amselem S, Touitou I, French CAPS study group: Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:495-9.
153. Giat E, Lidar M. Cryopyrin-associated periodic syndrome. *Isr Med Assoc J.* 2014; 16(10):659-61. PMID: 25438464.
154. Tilson, H, Primatesta, P, Kim, D, Rauer, B, Hawkins, PN, Hoffman, HM, Kuemmerle-Deschner, J, van der Poll, T & Walker, UA. Methodological challenges in monitoring new treatments for rare diseases: lessons from the cryopyrin-associated periodic syndrome registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2013; 8(1):139.
155. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, Gitton X, Widmer A, Patel N, Hawkins PN. Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med.* 2009; 4;360(23):2416-25.
156. Çakan M, Karadağ ŞG, Ayaz NA. Canakinumab in colchicine resistant familial Mediterranean fever and other pediatric rheumatic diseases. *Turk J Pediatr.* 2020; 62(2):167-74.
157. Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis.* 2014 (online).
158. Sobolewska B, Angermair E, Deuter C, Doycheva D, Kuemmerle-Deschner J, Zierhut M. NLRP3 A439V Mutation in a Large Family with Cryopyrin-associated Periodic Syndrome: Description of Ophthalmologic Symptoms in Correlation with Other Organ Symptoms. *J Rheumatol.* 2016 Jun;43(6):1101-6.
159. Theodoropoulou K, Wittkowski H, Busso N, Von Scheven-Gête A, Moix I, Vanoni F, Hengten V, Horneff G, Haas JP, Fischer N, Palm-Beden K, Berendes

- R, Heubner G, Jansson A, Lainka E, Leimgruber A, Morris M, Foell D, Hofer M. Increased Prevalence of NLRP3 Q703K Variant Among Patients With Autoinflammatory Diseases: An International Multicentric Study. *Front Immunol.* 2020 May; 14;11:877.
160. Hansmann, S.; Lainka, E.; Horneff, G.; Holzinger, D.; Rieber, N.; Jansson, A.F.; Rösen-Wolff, A.; Erbis, G.; Prelog, M.; Brunner, J.; et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: A German PRO-KIND initiative. *Pediatr. Rheumatol.* 2020; 18:1–11.
161. Kuemmerle-Deschner JB, Hofer F, Endres T, et al. Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 689-96.
162. Kuemmerle-Deschner, J., Hachulla, E., Cartwright, R., Hawkins, P., Tran, T., Bader-Meunier, B. et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 2095–102.
163. Walker UA, Tilson HH, Hawkins PN, Poll TV, Noviello S, Levy J, Vritzali E, Hoffman HM, Kuemmerle-Deschner JB; CACZ885D2401 Study Investigators. Long-term safety and effectiveness of canakinumab therapy in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: results from the  $\beta$ -Confident Registry. *RMD Open.* 2021 May; 7(2):e001663.
164. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, Frenkel J, Anton J, Kone-Paut I, Cattalini M, Bader-Meunier B, Insalaco A, Hentgen V, Merino R, Modesto C, Toplak N, Berendes R, Özen S, Cimaz R, Jansson A, Brogan PA, Hawkins PN, Ruperto N, Martini A, Woo P, Gattorno M; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), the EUROTRAPS and the Eurofever Project. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis.* 2014 Dec; 73(12):2160-7.
165. Ruiz-Ortiz E, Iglesias E, Soriano A, Buján-Rivas S, Español-Rego M, Castellanos-Moreira R, Tomé A, Yagüe J, Antón J, Hernández-Rodríguez J. Disease Phenotype and Outcome Depending on the Age at Disease Onset in

- Patients Carrying the R92Q Low-Penetrance Variant in TNFRSF1A Gene. *Front Immunol.* 2017 Mar; 27(8):299.
166. Stabile A, Compagnone A, Napodano S, Raffaele CG, Patti M, Rigante D. Mevalonate kinase genotype in children with recurrent fevers and high serum IgD level. *Rheumatol Int.* 2013 Dec; 33(12):3039-42.
  167. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, Simon A, Brogan PA, Doglio M, Cattalini M, Anton J, Modesto C, Quartier P, Hoppenreijts E, Martino S, Insalaco A, Cantarini L, Lepore L, Alessio M, Calvo Penades I, Boros C, Consolini R, Rigante D, Russo R, Pachlopnik Schmid J, Lane T, Martini A, Ruperto N, Frenkel J, Gattorno M; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and Eurofever Project. The Phenotype and Genotype of Mevalonate Kinase Deficiency: A Series of 114 Cases From the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Nov; 68(11):2795-805.
  168. Özen S, Kuemmerle-Deschner JB, Cimaz R, Livneh A, Quartier P, Kone-Paut I, Zeft A, Spalding S, Gul A, Hentgen V, Savic S, Foeldvari I, Frenkel J, Cantarini L, Patel D, Weiss J, Marinsek N, Degun R, Lomax KG, Lachmann HJ. International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Apr; 69(4):578-86.
  169. Boursier G, Rittore C, Milhavet F, Cuisset L, Touitou I. Mevalonate Kinase-Associated Diseases: Hunting for Phenotype-Genotype Correlation. *J Clin Med.* 2021 Apr 7; 10(8):1552.
  170. Messer L, Alsaleh G, Georgel P, Carapito R, Waterham HR, Dali-Youcef N, Bahram S, Sibia J. Homozygosity for the V377I mutation in mevalonate kinase causes distinct clinical phenotypes in two sibs with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome (HIDS). *RMD Open.* 2016 Mar 7; 2(1):e000196.
  171. De Benedetti, Fabrizio, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *New England Journal of Medicine.* 2018; 1908-19.

## 8. EKLER

### Ek 1. Etik Kurulum



T.C.  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/189-212

18.04.2022

**Sayın Prof. Dr. Özlem AYDOĞ**

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Çocukluk Çağında Görülen Ailevi Akdeniz Ateşi Dışı Diğer Az Bilinen Periyodik Ateş Sendromlarının Demografik, Klinik, Laboratuvar Özellikleri, Tedavi Ve Prognozlarının Retrospektif Değerlendirilmesi başlıklı OMÜ KAEK 2022/130 Karar nolu Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 23.03.2022 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

## Ek 2. Orijinallik Raporu Turnitin

### ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GÖRÜLEN AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ DIŞI DİĞER AZ BİLİNER PERİYODİK ATEŞ SENDROMLARININ DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ, TEDAVİ VE PROGNOZLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

#### ORJİNALLİK RAPORU

% <b>6</b>	% <b>5</b>	% <b>2</b>	% <b>2</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>2</b>	<b>dergipark.org.tr</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>3</b>	<b>acikbilim.yok.gov.tr</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>4</b>	<b>tez.sdu.edu.tr</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>5</b>	<b>cocukromatoloji.serenaslive.com</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>6</b>	<b>KASAPÇOPUR, Özgür and ARISOY, Nil. "Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoenflamatuvar hastalıklar", Tubitak, 2006.</b> Yayın	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<b>Nursel Dilek, Ümit Ukşal. "Dermatological Manifestations of Autoinflammatory Diseases</b>	<% <b>1</b>