



**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İZMİR TIP FAKÜLTESİ**  
**TEPECİK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**PERİYODİK ATEŞ, AFTÖZ STOMATİT, FARENJİT,**  
**SERVİKAL ADENİT (PFAPA) SENDROMU TANILI**  
**HASTALARDA BÜYÜME VE GELİŞMENİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Fadime Çağla KAŞIKÇI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR/2024**



**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İZMİR TIP FAKÜLTESİ**  
**TEPECİK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**PERİYODİK ATEŞ, AFTÖZ STOMATİT, FARENJİT,**  
**SERVİKAL ADENİT (PFAPA) SENDROMU TANILI**  
**HASTALARDA BÜYÜME VE GELİŞMENİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Fadime Çağla KAŞIKÇI**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali KANIK**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İZMİR/2024**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PFAPA SENDROMU.....	3
2.1.1. Patofizyoloji.....	3
2.1.2. Klinik özellikleri.....	4
2.1.3. Tanı.....	6
2.1.4. Ayırıcı tanı.....	7
2.1.5. Tedavi.....	8
2.2. BÜYÜME VE GELİŞME.....	11
2.3. BÜYÜME DÖNEMLERİ.....	11
2.4. BÜYÜMEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	14
2.4.1 Genetik Faktörler.....	15
2.4.2 Metabolizma.....	15
2.4.3 Nöroendokrin Sistem.....	16
2.4.4 Çevresel Faktörler.....	16
2.5. BÜYÜMENİN İZLENMESİ.....	18
2.5.1. Antropometrik Ölçümler.....	19
2.5.2. Büyüme Eğrileri.....	22
2.6 MALNUTRİSYONUN SINIFLAMASI.....	24
2.7 GELİŞMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	26

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1 HEDEF GRUP .....	28
3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri: .....	28
3.1.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri: .....	28
3.2 MODİFİYE MARSHALL TANI KRİTERLERİ .....	28
3.3 ÇALIŞMA VERİLERİ.....	29
3.4 ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ .....	30
3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA .....	43
7. KAYNAKLAR .....	53
EKLER.....	63
EK 1. Etik Kurul İzni .....	63
EK 2. Olgu Rapor Formu (Sağlıklı Kontrol Grubu) .....	65
EK 3: Olgu Rapor Formu (PFAPA Hasta Grubu) .....	66

## TEŞEKKÜR

Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı olmak için çıktığım bu zorlu yolda, mesleki tecrübelerini benimle paylaşan ve bu günlere gelmemi sağlayan sayın hocalarıma,

Dört yıllık asistanlık hayatım boyunca, ilk günden beri bilime ve eğitime verdiği önem ile örnek aldığım, bana öğrettikleri ile yolumu aydınlatan tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. M. Ali Kanık'a,

Tez hazırlama sürecimde her türlü destekte bulunan, güler yüzü, samimiyeti ve işine olan aşkı ile örnek aldığım çok sevgili Çocuk Gelişimi Uzmanı Mine İnal Akkaya ve ekibine,

Bu sürecin en zor günlerinde, en uykusuz nöbetlerinde sırt sırta çalıştığım, birlikte öğrendiğim, her işimi kolaylaştıran ve unutulmayacak anılar biriktirdiğim canım eşkıdemlerime,

Desteklerini her zaman hissettiğim, birlikte keyifle çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,

Beni bu günlere getiren, bana her zaman güvenen, emekleri ve özverileri kelimelerle anlatılmayacak kadar büyük olan; beni ben yapan canım annem Öğr. Gülperi Bağçalı'ya, canım babam Öğr. Hayati Bağçalı'ya ve biricik kardeşim Dt. Ayşe Yağmur Bağçalı'ya,

Varlıklarıyla bana güç veren, sevgileri ve destekleri ile bu yorucu zamanlarımdan akıp gitmesini sağlayan canım ailem,

Dr. Hüseyin Kaşıkçı ve Ziraat Y. Müh. Tülin Kaşıkçı'ya,

Her zaman olduğu gibi bu yolda da beraber yürüdüğüm, en büyük destekçim; tüm stresimi alan, benim her koşulda daha iyi bir insan olmamı ve daha başarılı olmamı sağlayan; sadece varlığı ile bile bana güç veren, başarıları ile örnek aldığım canım eşim Dr. Efe Emre Kaşıkçı'ya,

Teşekkürlerimi sunarım...

**Dr. Fadime Çağla Kaşıkçı**

**İzmir, 2024**

## KISALTMALAR

<b>BGA</b>	: Boya Göre Ağırlık
<b>CDC</b>	: Centers for Disease Control and Prevention
<b>DGTT</b>	: Denver Gelişim Tarama Testi
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>FMF</b>	: Familial Mediterranean Fever
<b>ICP</b>	: infancy-childhood-puberty
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon Gama
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>İBH</b>	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
<b>JİA</b>	: Juvenil İdiyopatik Artrit
<b>MGRS</b>	: Multicenter Growth Reference Study
<b>MIG</b>	: Monokin İndükleyici Gama İnterferon
<b>NCHS</b>	: National Center for Health Statistics
<b>PFAPA</b>	: Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis
<b>SDS</b>	: Standart Sapma
<b>TRAPS</b>	: TNF Receptor Associated Periodic Syndrome
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktör alfa
<b>UNICEF</b>	: United Nations Children's Fund
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>vd</b>	: ve diğerleri

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Tekrarlayan Ateşte Ayırıcı Tanı.....	8
<b>Tablo 2a.</b>	Gomez Sınıflaması .....	25
<b>Tablo 2b.</b>	Waterlow Sınıflaması.....	26
<b>Tablo 3.</b>	PFAPA ve kontrol grubunun tanıtıcı özellikleri .....	31
<b>Tablo 4a.</b>	PFAPA hastalarının klinik özellikleri .....	32
<b>Tablo 4b.</b>	PFAPA hastalarının klinik özellikleri .....	33
<b>Tablo 5.</b>	Büyüme ve gelişmeyi etkileyen faktörler.....	34
<b>Tablo 6.</b>	PFAPA hastaların büyüme parametreleri.....	34
<b>Tablo 7.</b>	PFAPA ve kontrol grubunun ağırlık SDS ve ağırlık persentil değerlerinin karşılaştırması.....	35
<b>Tablo 8.</b>	PFAPA ve kontrol grubunun boy SDS ve boy persentil değerlerinin karşılaştırması.....	36
<b>Tablo 9.</b>	PFAPA ve kontrol grubunun VKİ SDS ve VKİ persentil değerlerinin karşılaştırması.....	37
<b>Tablo 10.</b>	Çocukların BGA SDS ve BGA persentil değerlerinin karşılaştırması....	38
<b>Tablo 11.</b>	Çocukların Waterlow sınıflaması, Gomez sınıflaması ve kol çerçevesi değerlerinin karşılaştırması .....	39
<b>Tablo 12.</b>	Olguların sürekli büyüme parametrelerinin iki grup arası karşılaştırması .....	40
<b>Tablo 13.</b>	Çocukların Denver gelişim testi karşılaştırması.....	41
<b>Tablo 14.</b>	PFAPA olguların Denver gelişim testi ve aldıkları steroid sayısının karşılaştırması.....	41
<b>Tablo 15.</b>	PFAPA olgularının fazla kilolu/obez olan ve olmayanların aldıkları steroid sayısının karşılaştırması .....	42

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Süt Çocukluğu, Çocukluk ve Ergenlik Dönemlerinde Boy Büyüme Eğrisi Modeli .....	12
<b>Şekil 2.</b>	Duyarlı Bebek Terazisi.....	21
<b>Şekil 3.</b>	Harpden Stadiometresi .....	21
<b>Şekil 4.</b>	Olçay Neyzi Standartları .....	24

## ÖZET

**Amaç:** Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit (PFAPA) sendromu, çocukluk çağında periyodik ateşin en yaygın nedenidir. PFAPA sendromu tanısı için ilk tanımlandığı tanı kriterlerinden biri olan normal büyüme ve gelişme, süregelen yıllar içinde aynı şekilde belirtilmiştir. Fakat literatüre bakıldığında bununla ilgili bir olgu kontrol çalışması yapılmamıştır. Bu araştırmada PFAPA sendromu tanısı konmuş olan hastalarda büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2018- Mayıs 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Romatoloji Polikliniklerinde PFAPA tanısı ile izleme alınan 2-6 yaş arası olguların değerlendirilmesi planlanmıştır. Modifiye Marshall kriterlerine göre tanı almış olan PFAPA olgularının büyüme ve gelişmeleri boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, boya göre ağırlık, üst orta kol çevresi ölçümü ve çocuk gelişim uzmanı tarafından Denver II Gelişim Tarama Testi (DGTT II) yapılarak değerlendirilmiş ve sağlıklı olan grupla karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya 69 PFAPA hastası ve 69 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 138 çocuk dâhil edildi. Her iki grupta olguların 43'ü (%63,3) erkek, 26'sı (%37,7) kız cinsiyetteydi. Çalışmaya alınma sırasında PFAPA olgularında yaş ortalaması  $52.81 \pm 13,86$  ay olarak saptandı. PFAPA olgularında 1 olguda düşük kilo, 2 olguda boy kısalığı, 4 olguda malnütrisyon saptanmakla beraber ortalama VA, boy, VKI SDS değerleri kontrol grubu ile benzer saptandı (sırasıyla  $0,04 \pm 1,08$  karşı  $0,05 \pm 0,96$ ,  $0,1 \pm 0,89$  karşı  $0,0 \pm 0,96$  ve  $-0,06 \pm 1,2$  karşı  $-0,14 \pm 0,98$ ,  $p > 0,05$  her biri). Fazla tartılı/obez olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PFAPA olgularında 13 (%18) olgu, kontrol grubunda 4 (%5) olgu saptandı ( $p = 0,020$ ). Fazla tartılı/obez olgularda atakları sonlandırmak için alınan toplam steroid alma sayısı ( $10,0 \pm 4,28$ ) fazla tartılı/obez olmayanların toplam steroid alma sayısından ( $7,56 \pm 6,38$ ) fazla olarak

olarak saptandı ( $p=0,046$ ). DGTT II testlerinde anormallik her iki grupta aynı oranda (%13 karşı %13) saptandığından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

**Sonuç:** Bu çalışma ile PFAPA olgularında büyüme ve gelişme parametlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre bir farklılık olmadığı görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Büyüme, Gelişme, PFAPA

## ABSTRACT

**Objective:** Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis (PFAPA) syndrome is the most common cause of periodic fever in childhood. The diagnosis of PFAPA syndrome, as first described, includes one of the diagnostic criteria of normal growth and development, which has been stated in the same way over the years. However, upon reviewing the literature, no case-control study has been conducted on this aspect. This study aims to evaluate growth and development in patients diagnosed with PFAPA syndrome.

**Materials and Methods:** The evaluation of cases aged 2-6 years, who were followed up with a diagnosis of PFAPA at the Health Sciences University Izmir Tepecik Training and Research Hospital Pediatric Health and Diseases and Pediatric Rheumatology Clinics between January 2018 and May 2021, has been planned. The growth and development of PFAPA cases diagnosed according to the modified Marshall criteria have been assessed through measurements of height, body weight, body mass index, weight for height, upper mid-arm circumference, and the Denver II Developmental Screening Test (DDST II) conducted by a child development specialist, and compared with a healthy control group.

**Findings:** The study included a total of 138 children, comprising 69 PFAPA patients and 69 healthy controls. In both groups, 43 cases (63.3%) were male and 26 (37.7%) were female. At the time of inclusion in the study, the average age of the PFAPA cases was determined to be  $52.81 \pm 13.86$  months. In PFAPA cases, low weight was found in 1 case, short stature in 2 cases, and malnutrition in 4 cases; however, the average weight-for-age, height, and BMI SDS values were found to be similar to those of the control group (respectively,  $0.04 \pm 1.08$  vs  $0.05 \pm 0.96$ ,  $0.1 \pm 0.89$  vs  $0.0 \pm 0.96$ , and  $-0.06 \pm 1.2$  vs  $-0.14 \pm 0.98$ ,  $p > 0.05$  for each). When comparing overweight/obese cases with the control group, 13 cases (18%) in the PFAPA group and 4 cases (5%) in the control group were identified ( $p = 0.020$ ). The total number of steroid doses taken to

terminate attacks in overweight/obese cases ( $10.0\pm 4.28$ ) was found to be higher than in those not overweight/obese ( $7.56\pm 6.38$ ) ( $p=0.046$ ). No statistically significant difference was detected in the incidence of abnormalities in the Denver II Developmental Screening Tests (DDST II), as abnormalities were found at the same rate (13% versus 13%) in both groups.

**Conclusion:** This study has shown that there are no differences in growth and development parameters between PFAPA cases and a healthy control group.

**Keywords:** Growth, Development, PFAPA

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis) sendromu, çocukluk çağında sıkça rastlanan periyodik ateş sendromlarından biridir ve periyodik ateş, adenit (lenf nodu iltihabı), farenjit (boğaz iltihabı) ve aftöz stomatit (ağız içi ülserasyonlar) ile karakterizedir. Bu sendrom, genellikle belirli aralıklarla ortaya çıkan ateş atakları ve eşlik eden semptomlarla tanımlanır ve çocukluk döneminde en yaygın görülen periyodik ateş sendromlarından biridir. PFAPA dışında, çocuklarda periyodik ateşe neden olan diğer majör sendromlar arasında sistemik juvenil idiyopatik artrit (JIA), ailesel soğuk otoinflamatuvar sendromlar, kriyoprinopatiler, tümör nekroze edici faktör reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), siklik nötropeni, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ve mevalonat kinaz eksikliği sayılabilir. Her biri farklı genetik ve patofizyolojik özelliklere sahip olan bu sendromlar, çeşitli klinik tablolar sergileyebilir ve bu nedenle, tekrarlayan ateş vakalarının doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve ayırıcı tanının yapılması önemlidir (1).

Çocuklarda periyodik ateşin en yaygın otoinflamatuvar etiyolojilerinden biri PFAPA sendromu olarak tanımlanmaktadır. Bu patoloji, genellikle iki ila sekiz haftalık periyotlarla tekrarlayan ve üç ila yedi gün süren ateş epizodları ile karakterize edilir. PFAPA sendromunun insidansı, çoğunlukla beş yaş civarında pik yapmakta ve adolesan döneme kadar devam edebilmektedir. Etiyolojik olarak, immünolojik bozukluklar, enfeksiyonlar veya bu iki durumun bir kombinasyonu ile ilişkilendirilmektedir. PFAPA sendromu, klinik olarak genellikle kendiliğinden sınırlı bir seyir gösterebilir, bu durum aileler ve çocuklar için önemli zorluklara yol açabilmektedir. Ateş epizodları, aile yaşantısının düzeni, çocuğun eğitim başarısı ve günlük aktiviteler üzerinde olumsuz etkilere neden olabilmektedir. Mevcut literatürde yer alan bazı çalışmalar, PFAPA sendromuna sahip çocukların, genel popülasyona kıyasla artmış psiko-sosyal yorgunluk ve işlevsellik bozuklukları yaşadıklarını ortaya koymaktadır (2).

PFAPA sendromu tanısı için ilk tanımlanan tanı kriterlerinden biri olan normal büyüme ve gelişme, süregelen yıllar içinde aynı şekilde belirtilmiştir. Fakat literatüre

bakıldığında bununla ilgili bir olgu kontrol çalışması yapılmamıştır. Bu araştırmada Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Romatoloji Polikliniklerinde PFAPA tanısı ile izleme alınan 2-6 yaş arası olguların değerlendirilmesi planlanmıştır. Modifiye Marshall kriterlerine göre tanı almış olan PFAPA tanılı olguların büyüme göstergeleri açısından vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), boya göre ağırlık (BGA), st orta kol çevresi ölümü ve gelişiminin değerlendirilmesi açısından Denver Gelişimsel Tarama Testi (DGTT) II yapılarak değerlendirilmesi ve aynı yaş ve cinsiyette sağlıklı olan grupla karşılaştırılması planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Ateş, vücudun bağışıklık sisteminin harekete geçmiş olduğunun göstergesi olan bir tür bağışıklık cevabı olarak tanımlanmaktadır. Bu süreç, özellikle lökositlerin proliferasyonunu kapsayan bir immün yanıtın göstergesidir. Pediatrik popülasyonda, özellikle okul öncesi ve ilkokul çağındaki çocuklar, geniş bir enfeksiyon spektrumuna maruz kalmaktadırlar. Bu dönemde, çocuklar yıllık ortalama dokuz kez üst solunum yolu enfeksiyonlarına yakalanabilirler ve bu enfeksiyonların büyük çoğunluğu viral etiyojolojiye dayanmaktadır. Pediatrik klinik pratikte, özellikle periyodik ateş vakalarının incelenmesi önem arz etmektedir. Çocuklarda tekrarlayan ateş epizodlarının varlığı, döngüsel bir patern izleyebilir ve bu durum, periyodik ateş sendromlarının varlığını işaret edebilir. Bu tür sendromlar, aralıklı olarak tekrar eden ateş ve diğer klinik semptomlarla karakterize olup, genellikle spesifik patofizyolojik mekanizmalarla ilişkilendirilir. Bu sebeple, periyodik ateş sendromlarının doğru tanı ve yönetimi, çocuk sağlığı alanında kritik bir öneme sahip olup, bu durumlar detaylı klinik değerlendirme ve yönetim stratejilerini gerektirir (1).

### 2.1. PFAPA SENDROMU

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit yani PFAPA sendromu, tarihte ilk kez 1987 yılında Marshall ve arkadaşları tarafından “Marshall Sendromu” olarak tanımlanmıştır. 1989 yılında sendromu oluşturan hastalıkların İngilizce karşılıklarının baş harfleri bir araya getirilmesiyle sendrom, “PFAPA Sendromu” olarak adlandırılmıştır (3).

#### 2.1.1. Patofizyoloji

Etiyolojisi şu anda tam olarak anlaşılammış olup, PFAPA sendromunun kökeninde viral enfeksiyonlar ve otoimmün mekanizmaların etkili olduğu öne sürülmektedir (3). Kortikosteroidlere çarpıcı yanıt, ateşin sitokin disregülasyonu sonucu oluştuğunu düşündürmektedir (4). Ataklar esnasında genellikle interferon

gama (IFN- $\gamma$ ), tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin (IL) 6 ve IL-18 gibi enflamatuar sitokinlerin yükseldiği gözlemlenmektedir. Bu duruma bağlı olarak PFAPA'nın enflamatuar bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

Febril ve afebril periyotlarda IL-7 ve IL-17 baskılanırken IFN-  $\gamma$  indükleyici protein 10 (IP10), monokin indükleyici gama interferon (MIG ya da CXCL9) ve granülosit kolonisini stimüle edici faktör (G-CSF) ateşin başlamasından sonra artmaktadır. Proinflammatuar mediyatörlerin ateş atakları arasında yükselmesi de bir ihtimaldir ve bu durum sürekli bir inflammatuar durumun varlığını işaret edebilir (5). Oral lezyonların patogeneğinde lokal olarak dokuda artmış bulunan IL-2, IL-6 ve IL-10 gibi sitokinlerin rolünün olabileceği düşünülmektedir (6). Ateş ataklarının steroidlere anlamlı yanıt oluşturması PFAPA sendromunun enflamatuar süreçlere bağlı olduğu görüşünü desteklemektedir.

Enfeksiyon ajanlarının antijenlerine veya epitoplara karşı aşırı, beklenmedik yanıt oluşturması, PFAPA etiolojisinde suçlanan bir diğer mekanizmadır (7). Konuyla ilgili yürütülen çalışmalarda IFN- $\gamma$  ve IL-2 üretiminin, sağlıklı çocuklara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Asemptomatik dönemde ise serum IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF-  $\alpha$  ve IL-12p70 kontrollere göre önemli düzeyde arttığı gözlemlenmiştir. Anti-inflamatuar IL-4, IL-10 gibi sitokinlerin serum seviyesi kontrol grubuyla kıyaslandığında düşük bulunmuştur. Febril ataklar esnasında dahi pro-inflamatuar sitokinlerde söz konusu olan bu artış, sürekli pro-inflamatuar sitokin salınımı ve azalmış bir anti-inflamatuar yanıt sebebiyle PFAPA sendromunda immün sistem disregülasyonu olduğu tezini güçlendirmektedir (8).

### **2.1.2. Klinik özellikleri**

Sendromun her atağında muhakkak ateş görülmektedir. Aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati gibi diğer bulgular ise her zaman aynı atakta görülmeyebilir. PFAPA hastalarının klinik özelliklerinin tanımlandığı tek merkezli bir kohort çalışmasında 125 PFAPA hastası değerlendirilmiş ve çoğu vakada, boğaz bulguları "eksüdatif tonsillofarenjit en sık klinik bulgu olarak tanımlanmıştır. Bunu servikal lenfadenopati izlemiş ve servikal lenfadenopati, üst ön servikal lenf nodlarının çapında

≥1 cm ve/veya önceki muayeneye göre belirgin büyüme olarak tanımlanmıştır. Daha az oranda hastada farenjit gözlenmediği ve bunlarda servikal lenfadenopati, ağızda aft ya da her ikisinin kombinasyonu olduğu belirtilmiştir. Genellikle ruh hali değişikliği, yorgunluk veya iştahsızlık gibi belirli olmayan semptomlar da mevcuttur. Ateşsiz aralıklarda, tüm hastaların fiziksel bulguları normaldir ve kronik tonsillofarenjit bulguları olmaksızın tonsillerin görünümü fizyolojiktir. Tüm çocuklarda takip süresince normal doğrusal büyüme ve gelişme gözlemlenmiştir (9).

Ateş atakları ani bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Genellikle antibiyotikler ile antipiretiklere yanıt vermez ve ateş sıklıkla 39°C'nin üzerinde seyretmektedir. PFAPA'ya ait bulgulardan birisi de yüksek ateşe karşın çocuğun genel durumunun iyi olmasıdır. Bahsi geçen bulgu, enfeksiyonlarla ayırıcı tanıda yararlı olabilir. Ateş genellikle 3-5 gün devam etmekte ve ardından kendiliğinden düşmektedir. PFAPA sendromunun bilinen bir tedavi yöntemi kortikosteroid uygulanmasıdır. Kortikosteroid uygulandıktan yaklaşık 3-4 saat sonra hastanın ateşi hızla düşerek yok olmaktadır. Böylelikle bir sonraki атаğa kadar ateş normal düzeyde seyretmektedir (10).

Atak esnasında bilateral servikal zincirde iri ve hassas lenf nodları görülmektedir. Lenfadenopatinin servikal bölge haricinde vücudun başka bir bölgesinde görülmesi PFAPA sendromunun neden olacağı bir durum değildir (11). PFAPA sendromu tanımlı hastaların birçoğunda belirgin bir farenjit tablosu ile tipik bir kriptomik tonsillit görülmektedir. Bu hastaların boğaz kültürü ve streptokok testleri negatiftir. PFAPA sendromuna bağlı kriptomik tonsillit antibiyotik tedavisine yanıt vermez ancak kortikosteroid tedavisinin ardından kriptomikler hızlı bir şekilde kaybolur (11). Aftöz ülser, genellikle gözden kaçan bir bulgudur. Minör aft olarak gerçekleşmekte ve çoğu zaman hafif ağrılı seyrederek hastada iz bırakmadan kendiliğinden iyileşmektedir (12).

Baş ağrısı, karın ağrısı, terleme, kusma, titreme, kranial nörit ve artralji gibi diğer belirtiler de PFAPA sendromuna eşlik edebilmektedir. Tüm bunlarla birlikte PFAPA sendromlu hastalarda miyalji ya da artralji benzeri kas iskelet sistemine ilişkin şikayetler görülürken artrit bulgusuna rastlanmamaktadır (10). Hastaların bazılarında hepatosplenomegali görülebilmektedir. Hasta ataklar arasında tamamen sağlıklıdır

(13). Periyodik ateş atakları uzun yıllar görülebilmektedir ancak çocuk büyüdükçe ataklar seyrelmektedir (10).

### 2.1.3. Tanı

Tanısının klinik olarak konulması PFAPA sendromunun önemli bir özelliğidir. Tanı koyabilmek için çocukta aşağıda verilen klinik bulguların tümünün olması gerekmektedir (14-16).

- Ateşin 3 günden daha az ya da 5 günden daha fazla sürmemesi ve periyodik bir şekilde düzenli aralıklarla ataklar halinde görülmesi
- Yüksek ateş, farenjit, aftöz ülserler ve servikal lenfadenopati
- Ataklar arasında tamamen sağlıklı dönem
- Normal büyüme parametreleri
- Tek doz kortikosteroid tedavisiyle belirtilerde dikkat çeken düzelme

Çocukta, aşağıda verilen klinik özelliklerin görülmesi halinde PFAPA tanısından uzaklaşılması gerekmektedir (17, 18).

- Atak esnasında ortaya çıkan veya devam eden nötropeni siklik nötropeniyi düşündürmektedir. Siklik nötropeni PFAPA'ya en çok benzeyen hastalıkların başında gelmektedir.
- PFAPA atakları, toplum tarafından kolaylıkla bilinen, kalıplaşmış semptomları kapsamaktadır. Çocukta meydana gelen atakların büyük bir kısmını burun akıntısı, öksürük, ağır ishal, ciddi karın ağrısı, döküntü, artrit veya nöromusküler belirtiler oluşturuyorsa başka tanıların düşünülmesi gerekmektedir.
- Ataklar arasında devamlı yüksek olan akut faz belirteçleri gerçek bir periyodik bozukluk yerine kronik bir hastalığın intermittan alevlenmesini akla getirmelidir.
- Ailede periyodik ateş hikayesi herediter otonefrit sendromlarından birini düşündürmelidir.

#### 2.1.4. Ayırıcı tanı

Ateş, pediatrik popülasyonda yaygın olarak karşılaşılan bir klinik tablo olup, çoğunlukla viral etiyojili üst solunum yolu enfeksiyonlarından kaynaklanmaktadır.

Ateşin tekrar etmesi ve ayırıcı tanıda enfeksiyonların dışlanması halinde romatolojik ve neoplastik hastalıklar, farklı metabolik veya endokrin bozuklukların bu duruma yol açabileceği unutulmamalıdır (19). Çocukluk döneminde PFAPA sendromu dışında gerçekten periyodik ateş ile seyretmekte olan tek bozukluk siklik nötropeni olarak bilinmektedir. Siklik nötropenili hasta bireylerin çoğunluğunda ataklar yirmi bir günlük ve devamlı periyodlar şeklinde görülmektedir. Hasta bireylerde ciddi gingiva problemleri gelişebilmektedir (15).

Periyodik olmayan tekrar eden ateş sendromları şu şekilde sıralanabilmektedir:

- Kriyopirinopatiler
- TRAPS
- FMF
- Hiper İmmunglobulin D sendromu

FMF ve PFAPA sendromu arasında ayırıcı tanı yapılırken, belirli klinik özellikler önem arz etmektedir. PFAPA sendromlu bireylerde MEFV mutasyon analizi normal sonuç verse dahi, FMF tanısı sıklıkla ilk akla gelen ihtimaldir. FMF atakları genellikle glukokortikoidlerle düzelmezken, PFAPA sendromunda bu ilaçlar semptomları azaltır. Ayrıca, FMF'de atak esnasında lenfadenopati veya tonsillit gözlenmez, oysa bu semptomlar PFAPA sendromunda yaygındır. Dahası, FMF atakları düzensiz bir patern izlerken, PFAPA'da belirtiler daha düzenli aralıklarla ortaya çıkar. Bu özellikler, her iki hastalığın klinik tablosunun ayırt edilmesinde önemli rol oynar (20).

Maligniteler veya enfeksiyon hastalıkları nadir olarak periyodik ateş bulgusuyla başvurumaktadırlar (Tablo 1).

**Tablo 1.** Tekrarlayan Ateşte Ayırıcı Tanı (21)

Periyodik ateş sendromları	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Majeed sendromu</li><li>➤ Pyojenik artrit, pyoderma gangrenozum ve akne</li><li>➤ Kronik infantil nörolojik, kütanöz ve artiküler hastalık</li><li>➤ Ailesel soğuk ürtiker</li><li>➤ Muckle-Wells sendromu</li><li>➤ TRAPS</li><li>➤ Hiper immünglobulin D sendromu</li><li>➤ FMF</li><li>➤ PFAPA</li></ul>
Romatolojik hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Sistemik Lupus Eritematozus</li><li>➤ Sweet Sendromu</li><li>➤ Weber-Christian hastalığı</li><li>➤ Still hastalığı</li><li>➤ İnflamatuvar barsak hastalığı</li><li>➤ Behçet hastalığı</li></ul>
Enfeksiyöz nedenler	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Dönek ateş</li><li>➤ Kala azar</li><li>➤ Lyme hastalığı</li><li>➤ Tüberküloz</li><li>➤ Brusellozis</li><li>➤ Ebstein-Barr virüs ve diğer viral enfeksiyonlar</li></ul>
Diğer nedenler	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Neoplazmlar (kolon karsinomu, lenfoma gibi)</li><li>➤ Yapay ateş</li><li>➤ Santral ateş</li><li>➤ İlaç ateşi</li></ul>

### 2.1.5. Tedavi

Tedavide pek çok yaklaşım bulunmakla beraber, PFAPA sendromunun henüz herkesin kabul ettiği ortak bir tedavi şeması bulunmamaktadır. Temel amaç, akut atakları kontrole almak ve atak sıklığını olabildiğince en az düzeye indirmektir. Hastalığın ilk tanımlanmış olduğu dönemlerde antibiyotiklerin oldukça az yararlı kullanıldığı gözlemlenmiştir (22). PFAPA hastalığında ateşi düşürme konusunda kısmi etkisi bulunan antipiretikler, atak sırasında kullanılabilir. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, asetaminofenden daha etkili olarak kabul edilmektedir (23).

Tedavi sırasında doktorların yönelimlerini ele alan bir araştırmada Manthiram vd. kortikosteroid, tonsillektomi, simetidin ve antipiretiklerin en sık kullanılan seçenekler arasında yer aldığını, bunların arasından kortikosteroid ve tonsillektominin en etkili olduğunu ifade etmişlerdir (24). Tedavi sırasında güncel kanıt seviyeleri

kortikosteroidler için 2b (bireysel kohort araştırmaları), kolşisin için 1b (en az bir randomize kontrollü araştırma) ve adenotonsillektomi içinse 1a (randomize kontrollü araştırmaların sistemik değerlendirilmesi) olarak ifade edilmiştir.

#### **2.1.5.1 Kortikosteroid**

Ataklarda uygulanmakta olan 1-2 mg/kg/doz prednizolon tedavisinin, hasta bireylerin %85 ile %95'inde atağı sonlandırmış olduğu, 0.5 mg/kg/doz gibi daha az dozların da etkili olabildiği gösterilmiştir (14). Ateş kortikosteroid uygulamasından sonra saatler içinde düşmekte, az sayıda hastada sekiz ile on iki saat sonrasında ikinci doz uygulanması gerekmektedir. Aftöz ülser gibi diğer belirtilerin yok olması daha uzun sürebilmektedir. Fakat kortikosteroid kullanılması gelecekte yaşanacak olan atağın önüne geçmemekte ve atak sıklığında artışa yol açabilmektedir (14). Steroid tedavisine hızlı yanıt alınması nedeni ile tekrar eden enfeksiyonlarla ayırıcı tanı yapılması ve PFAPA tanısının doğrulanmasında fazlasıyla önemlidir.

#### **2.1.5.2 Cerrahi**

Tonsillektomi, PFAPA tedavi sürecinde uygulanmakta olan cerrahi bir tercihtir. Son alan yazın incelemesinde, Forsvoll ve Oymar yirmi sekiz vaka serisi ele alınarak PFAPA tanılı olarak tonsillektomiyle tedavi edilmiş olan beş yüz elli beş çocuğu ele almış ve beş yüz dokuz hastada atakların sonlanmış olduğunu göstermişlerdir (25). Randomize kontrollü bir araştırmadaysa Garavello vd. PFAPA tanılı hastaları adenotonsillektomi yapılmış olan ve ataklar sırasında steroid alan 2 grup şeklinde randomize etmiş ve cerrahi grup içerisinde tam rezolüsyon oranını daha çok tespit etmişlerdir (26). Bahsedilen araştırma, tonsillektominin etkinlik düzeyini en iyi şekilde göstermekte olan çalışmalar arasında yer almaktadır. Son Cochrane incelemeleri sonucunda adenotonsillektominin tonsillektomiye üstünlüğü gösterilmemiştir (27). Bunun haricinde eşlik etmekte olan MEFV mutasyonu varlığının, tonsillektomi tedavi sürecine cevap oranını değiştirebilecek olduğu varsayılmaktadır. Pehlivan vd. heterozigot MEFV mutasyonu barındıran PFAPA hastası olan kişilerin tonsillektomiye tam yanıtın MEFV mutasyonu barındırmayan gruba göre daha az olduğunu ifade etmişlerdir (28). Yakın zamanda yayımlanan bir

meta-analiz de kortikosteroidler ve tonsillektominin etkinliğinin benzer olduğunu göstermiştir, ancak uzun vadede sadece tonsillektominin kalıcı etkisi olduğu belirlenmiştir (29). PFAPA hastalığının kendini sınırlamakta olan bir hastalık olmasından kaynaklı cerrahi birincil tedavi şeklinde sunmak güç olmaktadır. Bu sebeple cerrahi tedavi kararına varılırken risk ve yararlar gözetilerek aileyle ortak bir karara varılması gerekmektedir.

### **2.1.5.3 Kolşisin**

Kolşisin, “*Ailesel Akdeniz Ateşi*” hastalığının temel tedavisi olarak kabul edilmektedir. Tblin kolşisin kompleksi yaratarak hücre iskeletinin temel yapısı olarak kabul edilen mikrotübüllerin polimerizasyonunu engellemekte ve bahsedilen yol ile pirin inflamazomu oluşmasını etkilemektedir. Bunun haricinde FMF hastası olan kişilerde mononükleer hücreler arasında yer alan “*IL-1B*” salınımını da azaltmaktadır. Kolşisinin PFAPA’da yer alan etki mekanizmasıysa daha açıklığa kavuşmayı başaramamıştır. FMF’dekine benzer mekanizmaların etki sahibi olduğu varsayılmaktadır. Aviel vd. tarafınca gerçekleştirilmiş olan randomize kontrollü bir araştırmada kolşisinin PFAPA atak sıklığını azaltma konusunda etki sahibi olabileceğini ifade etmiştir (30). Dusser vd. ise kolşisine yanıtlı PFAPA’lı hastalarda aftöz stomatit ve kronik yorgunluğa daha az rastlanırken MEFV mutasyonun daha sık olduğunu belirtmişlerdir (31). Benzer olarak ülkemizde gerçekleştirilmiş olan çalışma ve araştırmalarda da MEFV taşıyıcılarında kolşisin cevabı daha iyi tespit edilmiştir (28).

### **2.1.5.4 Simetidin**

Simetidin immün modülatör niteliği olan bir histamin, H<sub>2</sub>-reseptör antagonisti olarak kabul edilmektedir. PFAPA’lı hastaların sadece %27 ile %44’nde atak sıklığını azaltma konusuna etki sahibi olmuştur. Simetidin kullanılmasına yönelik geniş PFAPA kohort araştırmaları mevcut değildir. Bu sebeple PFAPA tedavi sürecinde simetidin etkinlik düzeyine destek veren kanıtlar sınırlıdır (28).

## 2.2. BÜYÜME VE GELİŞME

Büyüme, hücre büyüklüğü ve sayısının artış göstermesi sonucunda vücut kütlesi ve hacminin artması olarak ifade edilmektedir. Gelişme ise doku ve hücrelerin bileşim ve yapısında meydana gelen değişimler sonucunda biyolojik işlev kazanılmasını temsil etmektedir. Fizyolojik açıdan büyüme; apoptozu, hipertrofi (hücre boyutunda artış) ve hücre hiperplazisini (hücre sayısında artış) kapsayan dinamik bir süreç olarak bilinmektedir (32). Çocuk yaştaki bireylerin en önemli özellikleri, devamlı olarak bir büyüme ve gelişme sürecinde olmalarıdır. Bahsedilen süreç döllenmeyle başlamakta ve ergenlik çağının sonuna kadar devam etmektedir. Büyüme, devamlı olmakla beraber, sürekli aynı hızda devam etmemektedir. Büyüme sürecinin en hızlı olduğu dönemler şu şekilde sıralanabilmektedir (33):

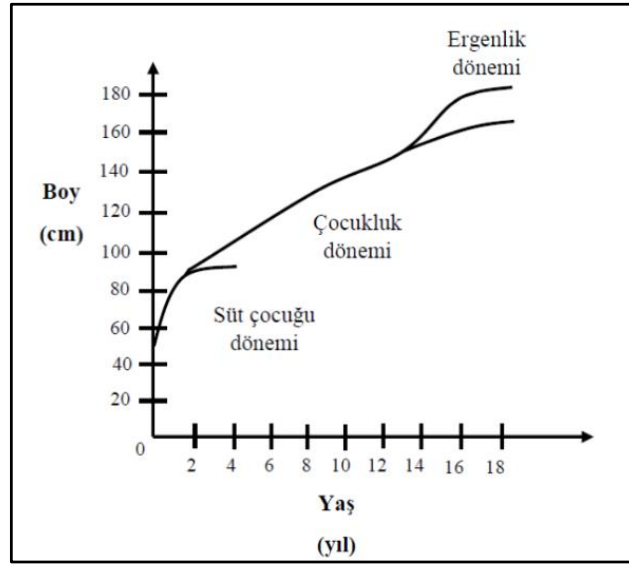
- İntrauterin dönem
- Süt çocukluğu dönemi
- Adölesan dönem

Büyüme, bebeklerin ve çocukların iyilik ve sağlık halinin en değerli göstergesi olarak kabul edilmektedir. Büyümeden sapma durumu, patolojik bir durumun habercisi olabilmektedir. Bu sebeple bir çocuğun sağlığına bakıldığı zaman, büyüme ve gelişmesinin değerlendirilmesi temel kural olarak karşımıza çıkmaktadır (34). Normal büyümenin gerçekleşebilmesi adına duygusal açıdan dengenin sağlanmış olduğu güvenli bir aile ortamı, etkili bir şekilde çalışan hormon sistemi, yeterli beslenme koşulları, uygun ortam, sağlıklı hücre yapısının olması gereklidir (34). Pediatristlerin, çocukların gelişimlerini takip edebilmeleri, gelişim sürecinde meydana gelen anormallik veya gecikmeleri tanıyabilmeleri, gereken hizmetleri sunabilmeleri ve anne ile babaya danışmanlık yapabilmeleri için normal gelişme ve büyümeyi bilmeleri gerekmektedir (32).

## 2.3. BÜYÜME DÖNEMLERİ

Çocuklarda fizyolojik ve anatomik özellik ve nitelikler yaşa göre değişkenlik gösterdiği için çocukluk çağları farklı farklı dönemlerde ele alınmaktadır. Karlberg çocuk yaştaki bireylerde büyümeyi; “süt çocukluğu dönemi”, “çocukluk dönemi” ve

“*ergenlik dönemi*” şeklinde üç grupta ele almaktadır. ICP (infancy-childhood-puberty) büyüme modeli şeklinde isimlendirilen model, mevcut dönemler içerisinde matematiksel bir şekilde büyüme eğrilerinin farklı olmasına dayanmaktadır (35). İnsan gelişim süreci, doğum sonrası ilk üç yıl içinde başlayarak, belirli evrelerden geçer. İlk olarak, süt çocukluğu dönemi görülür; bu dönemde büyüme hızı başlangıçta hızlıdır ancak kısa sürede yavaşlamaya başlar. Süt çocukluğu dönemini takiben, çocukluk çağına girilir. Bu dönemde büyüme hızı daha da yavaşlar ve belirli bir sabit hızda devam eder. Çocukluk çağının sona ermesiyle birlikte, ergenlik çağı başlar. Bu dönemde, büyüme hızı tekrar artış gösterir, ancak bu artış süt çocukluğu dönemine göre daha kontrollü ve yavaş bir hızda gerçekleşir. Süt çocukluğu ve ergenlik dönemleri, genel olarak hızlı büyüme evreleri olarak kabul edilirken, çocukluk çağı daha yavaş ve sabit bir büyüme hızı ile karakterize edilir (35).



**Şekil 1.** Süt Çocukluğu, Çocukluk ve Ergenlik Dönemlerinde Boy Büyüme Eğrisi Modeli (35)

Doğumdan önceki dönem, büyümenin en hızlı yaşandığı dönem olarak bilinmektedir. Bahsedilen dönem içerisinde fetüsün büyümesi, çevresel, plasental, fetal ve maternal unsurlardan etkilenmektedir. Gelişimine devam eden fetüs, annenin yeterli beslenmemesi, psikolojik travma, ilaç kullanımı, sigara ve alkol gibi çevresel

ve sosyal değişikliklerden etkilenmekte ve potansiyel bir şekilde kişinin hayatı boyunca büyüme ve gelişme davranışını etkilemektedir (32).

- **Süt Çocukluğu Dönemi;** Süt çocukluğu çağı doğumun ardından başlamakta olan ilk 2 senelik büyüme çağını içermekte olup lineer büyümenin en çok yaşandığı dönem olarak kabul edilmektedir. Bahsedilen dönemde çocukların normal gelişme ve büyümelerinde en önemli faktör ise beslenme olarak ifade edilmektedir (34). Hayatın birinci senesinde ağırlık ve büyüme artışı fetal hayattaki kadar olmamakla birlikte hızlıdır. Doğumun ardından ilk hafta, çocuk ağırlığının yüzde onuna dek olan bölümünü fizyolojik bir şekilde kaybettikten sonra, ilk altı ayda günlük olarak yirmi ile otuz gramlık ağırlık artışı ve on altı santimetrelik boy uzaması olmaktadır. Büyüme, altıncı aydan itibaren yavaşlamakta ve çocuk ikinci altı ay içerisinde günde on beş ile yirmi gramlık ağırlık artışı ve yaklaşık olarak sekiz santimetre boy uzaması göstermektedir. Böylelikle çocuk, bir yaşına geldiği zaman toplam ağırlığı doğum ağırlığının yaklaşık olarak üç katı kadar olmaktadır. On iki ile yirmi dört ay arasında çocukların büyüme hızında meydana gelen düşüş devam etmektedir. Bahsedilen aylar içerisinde çocuk haftalık olarak ortalama elli gram almakta ve boy uzaması senelik on ile on iki santimetre kadardır. İki yaşından itibaren büyüme hızı çocukluk dönemindeki durağan hızına düşmektedir (36).
- **Çocukluk Dönemi;** Bu dönem, iki yaşından pubertenin başlamakta olduğu sekiz ile dokuz yaşlarına dek olan dönem olarak bilinmektedir. Büyüme hızı, diğerlerine göre daha düşük olmasına karşın süre açısından en uzun olan dönem şeklinde kabul edilmektedir. Çocukluk dönemi içerisinde büyümeye etki eden çevresel unsurların yanı sıra büyümenin temel belirleyicileri büyüme hormonu ve tiroid hormonudur. Bahsedilen dönem içerisinde büyüme hızında sene içerisinde değişken hızlanmalar ve mevsimsel farklar görülmektedir. Çocukluk çağında senelik olarak ağırlık artışı iki ile iki buçuk kilogramdır. İki ile dört yaş arası senede yedi santimetre boy uzaması gösteren çocuklar, dört yaşından puberteye dek senede beş ile altı santimetre kadar boy uzaması göstermektedirler (36).
- **Ergenlik Dönemi;** Ergenlik çağı, on ile on bir yaşlarında başlamaktadır. Büyümenin ivme kazandığı ergenlik döneminde, büyümeyi tiroid ve büyüme hormonlarıyla beraber seks steroidleri sağlamaktadır. Ergenlik çağına kadar erkek

ve kız çocukları nihai boylarının yüzde seksenine ulaşmaktadırlar. Ergenlik boyunca erkekler yirmi beş ile yirmi sekiz, kızlarsa on altı ile yirmi santimetre uzamaktadır. Kız çocuklarında yaklaşık olarak on altı yaş, erkek çocuklarında yaklaşık olarak on sekiz yaş civarı hız kazanan kemik olgunlaşması ve büyüme kıkırdaklarının kapanmasıyla büyüme sonlanmaktadır. Ergenlik süresi boyunca kızlar ortalama olarak on altı kilogram, erkeklerse yirmi kilogram ağırlık kazanmaktadırlar. Ergenlik çağının erkek bireylerde iki sene geç başlaması ve büyüme hızı doruk noktasındaki farklar sebebiyle 2 cinste erişkin boyları arasında ortalama on üç santimetrelilik bir farklılık oluşmaktadır. Türk kız çocuklarında ergenliğe giriş yaşının ortalama olarak on olduğu, menarşın ortalama on iki yaşta gerçekleşmekte olduğu ve ergenlik sürecinin  $4,9\pm 1,2$  sene olduğu ifade edilmektedir. Türk erkek çocuklarında ise ergenliğe giriş yaşının ortalama 11,6 olduğu, ergenlik sürecininse ortalama olarak  $4,9\pm 0,6$  sene olduğu ifade edilmektedir. 2 cinste de nihai boya etki eden en önemli unsur ergenlik çağının başlangıcındaki boy uzunluğudur (34).

## 2.4. BÜYÜMEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Çocuklarda büyümelerine etki eden etmenler şu şekilde sıralanabilmektedir;

- Genetik faktörler
- Metabolizma
- Nöroendokrin sistem
- Çevresel faktörler

Çevresel etmenler arasında yer alan beslenme, gelişmekte olan ve az gelişmiş olan ülkelerde büyümeye etki eden en önemli faktör şeklinde kabul edilmektedir (37).

### **2.4.1 Genetik Faktörler**

Genetik etmenler hem doğumdan önceki dönem içerisinde hem de doğumdan sonraki dönem içerisinde büyümeye etki etmektedir. Çocukların döllenme sırasında edindikleri genetik yapılar ve taşıdıkları genlerin birbirleriyle karşılıklı olarak etkileşimi büyüme ve gelişme potansiyellerini belirlemektedir. Genetik etmenlerin erişkin boyunu etkilediği bilinmektedir. Ayrıca çocukların boyuyla anne ve baba boy ortalamalarının iyi bir korelasyon göstermekte olduğu ifade edilmektedir. Öte taraftan, düşük doğum ağırlığına sahip annelerin ponderal indeksinin düşük olması, zayıf bebeklere sahip olduklarını göstermektedir (38).

Genlere bağlı olan özellik ve nitelikler sadece normal bireyler arasında olan farkları değil, farklı hastalıkların meydana gelmesini de etkilemektedir. Hipotalamo hipofiz eksenine etki eden genlerde meydana gelen mutasyonlar, büyüme hormonu üretimi ya da etkisini negatif olarak etkileyebilmektedir. Bunlar; insülin benzeri büyüme faktörü reseptör geni, insülin benzeri büyüme faktörü 1 geni büyüme hormonu reseptör geni, büyüme hormonu geni ve hipofiz transkripsiyon etmenlerinin üretilmesinde rol üstlenen genleri içermektedir. Hipofiz transkripsiyon etmenlerinde anormallikler, çoklu hipofiz hormonu eksiklikleri ve ciddi boy kısalığıyla bağlantılıdır (39).

### **2.4.2 Metabolizma**

Bir organizmanın büyümesi, onun metabolik olarak dengeli bir durumda olmasını zorunlu kılar. Bu yüzden, düzgün çalışan enzimler, enzim aktiviteleri için gereken yeterli enerji miktarı ve hormonal tetikleyicilere ihtiyaç duyulur. Bu faktörler, sağlıklı büyüme süreci için kritik öneme sahiptir ve birbirleriyle etkileşim içerisindeyler (40).

### 2.4.3 Nöroendokrin Sistem

Büyümenin normal bir şekilde ilerlemesi için tiroid hormonu ve büyüme hormonunun yeterli seviyede salgılanmasıyla beraber normal hormonal dengenin ve hormonal bütünlüğün sağlanması gerekmektedir. Çocukluk çağında büyümeyi sağlayan temel hormon büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörleridir. Ayrıca insülin, leptin, glukokortikoid, seks steroidleri, adrenal androjenler ve tiroid hormonu büyümeyi sağlamaktadır. Ergenlik çağında büyümenin hız kazanmasında temel faktör cins steroidleri ve büyüme hormonudur (41).

Prenatal dönem içerisinde somatik büyümeyle tiroid hormonu ve büyüme hormonu arasında belirli bir bağlantı bulunmamaktadır. Bu duruma karşılık olarak insülin benzeri büyüme faktörlerinin fetal büyümeye büyük etkileri bulunmaktadır. Bahsedilen unsurlardan insülin benzeri büyüme faktörleri 2, insülin benzeri büyüme faktörleri 1'e nazaran fetal büyümeye daha fazla etki etmektedir. İnsülin de fetal büyümeyi etkileyen hormonlar arasında yer almaktadır (42). Postnatal dönem içerisinde büyüme hormonu özellikle hücrelerin çoğalması adına fazlasıyla önemlidir. Büyüme hormonunun büyümeye etkisi insülin benzeri büyüme faktörleri 1 ve onun temel bağlayıcı proteini olarak kabul edilen insülin benzeri büyüme hormonu bağlayıcı protein aracılığıyla oluşmaktadır (42).

### 2.4.4 Çevresel Faktörler

Büyümeye etki eden çevresel etmenler şu şekilde sıralanabilmektedir:

- Fiziksel aktivite
- Psikolojik faktörler
- İntrauterin etmenler
- Beslenme

Beslenme, büyümeye etki eden en önemli etmen olarak kabul edilmektedir. Normal büyüme, sadece sağlıklı ve yeterli bir beslenmeyle gerçekleşebilmektedir. Normal büyüme adına sağlıklı beslenmede yeterli eser elementler, vitamin ve

proteinlerin alınmasının yanında besinlerin emilim ve sindiriminin de yeterli olması gerekmektedir (40).

Beslenme, büyümenin tüm aşamalarında önemli bir rol oynar. Fetal dönemde büyüme, genetik faktörler, annenin beslenmesi ve metabolizması, plasantanın sağladığı hormonlar ve oksijen etkisinde gerçekleşir, bu yüzden doğum ağırlığı genellikle annenin gebelik öncesi ağırlığıyla daha yakından ilişkilidir. Okul öncesi dönemde, hızlı gelişim nedeniyle çocukların besin ihtiyacı artar ve bu dönemde kazanılan beslenme alışkanlıkları ömür boyu sürer (40).

Erken çocukluk döneminde kazanılan yetersiz beslenme, büyüme konusunda geriye dönüşü olmayan aksama ve sıkıntılara, işlevsel ve ruhsal bozukluklara yol açmaktadır. Besin eksikliği kronik ve erken olduğu ölçüde, boy kısalığı kalıcı bir şekilde sürmekte ve çocuk beklenen genetik yapısına erişmeyi başaramamaktadır. Beslenme bozukluğu, uzun dönem içerisinde bilişsel gelişim konusunda gerilik, okuma yaşında gerilik, dil gelişimi, davranış bozuklukları ve öğrenme güçlüğü gibi kalıcı farklılıklara neden olmaktadır. Öte taraftan, fazla protein alımı veya hızlı kilo alımıysa ileri yaşlarda karşılaşılan obezite riskini artırmaktadır (43).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ilk 6 ay yalnızca anne sütüyle beslenmeyi, 6. aydan itibaren güvenli tamamlayıcı ve yaşına uygun beslenmeye geçiş yapmayı ve en az 2 yaşına dek emzirmenin sürdürülmesini öneri olarak sunmaktadır. Tamamlayıcı beslenme ve emzirme, küçük çocuk ve bebeklerin beslenmelerinde oldukça önem arz etmektedir ve uzun ve kısa vadede kronik hastalık ve obezite riskini hafifletmektedir. Doğru beslenmeye yönelik uygulamalar bunun haricinde çocuk ve anne arasında ilişki kurmayı, dolayısı ile psikososyal bağlanma ve gelişimi desteklemektedir. DSÖ ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF) tarafınca 2002’de onaylanmış olan “*Bebek ve Küçük Çocuk Beslenmesi için Küresel Strateji*”, küçük çocuk ve bebeklerin beslenmesini koruma, özendirme ve destekleme gayretlerini iyileştirmeyi amaç olarak belirlemektedir (37).

Doğum sonrası yeterli anne sütü alamayan ve gastrointestinal hastalıklar geçiren çocuklarda büyüme sürecinde yavaşlama veya duraklama görülebilir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde bebek ve çocuk ölümlerinin en yaygın nedenlerinden biri yetersiz beslenmedir. Çocukların beslenme alışkanlıkları ve

davranışları, özellikle aileler ve anneler tarafından büyük ölçüde etkilenmektedir. Ebeveynlerin davranışları, çocukların sosyal, duygusal ve motor gelişiminde olduğu kadar beslenme alışkanlıkları ve becerilerinde de önemli bir rol oynar. Bu nedenle, çocukların yakın çevresi olan ebeveynlerin ve bakıcıların, çocukların bakımı ve beslenmesi sırasında güvenli, tutarlı ve dikkatli olmaları büyük önem taşır (44).

Büyümeye etki eden çevresel etkenlerden diğer biri ise intrauterin faktörlerdir. İntrauterin enfeksiyonlar, radyasyon, ilaçlar, annenin sigara kullanımı, annenin malnütrisyonu, plasental yetmezlik, çoğul gebelik, hipoksi, eklampsi ve preeklampsi fetüsün büyümesine negatif yönde etki ederek postnatal dönem içerisinde de süren büyüme problemlerine neden olabilmektedir (38). Akut stres, başlangıçta büyüme hormonu salgılanmasını uyarsa da, psikososyal yoksunluk gibi kronik stres durumları büyüme hormonu salgılanmasını baskılayarak çocuklarda büyüme duraklamalarına sebep olabilir (39).

Büyüme üzerinde rakım ve mevsim gibi çevresel etkenler etkili olup, boy uzama hızı kış aylarında en düşük seviyede iken ilkbaharda artış gösterir; yüksek rakımlarda yaşayan çocuklar genellikle daha kısa boyludur (39). Edinsel veya konjenital hastalıkların kronik gidişatı veya bıraktıkları kalıcı hasarlar, pediatrik büyüme ve gelişim süreçlerini ciddi şekilde bozmaktadır. Bu bozuklukların başlıca nedenleri arasında tedavi yan etkileri, sekonder endokrin disfonksiyonlar, artan enerji ihtiyacı, metabolik düzensizlikler, sık enfeksiyonlar nedeniyle oluşan immün yetmezlik, malabsorbsiyon, malnütrisyon, asidoz, doku oksijenasyonundaki bozulmalar ve hipoksi bulunmaktadır (45).

## **2.5. BÜYÜMENİN İZLENMESİ**

Pediatrik büyüme izlemi, çocukların antropometrik ölçümlerinin düzenli aralıklarla yapılması ve bu ölçümlerin standart büyüme çizelgelerine işlenmesi sürecini ifade eder. Bu izlem, doğumdan itibaren tüm çocuklar için zorunlu bir sağlık takibi unsuru olarak kabul edilmektedir. Büyüme izlemi, erken dönemde sakatlık ve hastalıkların önlenmesi, çocuk ölümlerinin azaltılması ve çocukların sağlıklı yetişkinler olarak gelişimlerinin desteklenmesi açısından hayati öneme sahiptir (46).

Büyümenin izlenmesiyle çocukların sağlıklı ve yaşlarına uygun olarak büyümeleri sağlanmakta ve çocukların sağlıklarını ve büyümelerini tehdit etmekte olan risk ve hastalıklar erken dönem içerisinde saptanmaktadır. Büyümenin izlenmesinde belirlenen temel gaye, malnütrisyonu tespit etmek olmayıp büyümede meydana gelen bir duraklamayı erken dönem içerisinde fark edip malnütrisyonun gelişimini engellemektir (46). Değerlendirmeler sonucunda çocuklukta pek çok hastalığın birinci belirtisi olarak nitelendirilen büyüme ivmesinde azalma ve büyüme ve gelişmede meydana gelen duraksama erken dönem içerisinde tespit edilerek gereken önlem ve tedbirlerin alınması sağlanmaktadır (46).

DSÖ tarafınca sıfır ile bir yaş arasında olan bebeklerin, her ay ikinci senede iki ayda bir, üç ile beş yılları arasında üç ile dört ayda bir büyüme hızlarının değerlendirilmesi ve bahsedilen bebeklerin ağırlıklarının ölçülerek kaydedilmesi öneri olarak sunulmaktadır. Büyüme izlenimi gerçekleştirecek olan birey, çocukların izleminden sorumlu sağlık sorumlusu ve annedir (46).

### **2.5.1. Antropometrik Ölçümler**

Antropometrik ölçümlerle büyümenin değerlendirilmesi uzun ve kısa vadede kullanılmakta olan, invaziv olmayan, hızlı, ucuz ve kolay yöntemler arasında yer almaktadır. En sık kullanılmakta olan antropometrik ölçümler şu şekilde sıralanabilmektedir:

- Vücut ağırlığı
- Boy
- Baş çevresi
- Vücut bölümleri ve oranları
- Artma hızı

Ayrıca kalça çevresi, bel çevresi, boyun çevresi, orta kol çevresi ve deri kıvrım kalınlığı da ölçülebilmektedir. Ölçümlerin olabildiği kadar doğru ve hassas olması için, mümkün ise aynı ölçüm cihazlarıyla aynı bireyler tarafınca gerçekleştirilmesi, ölçüm gerçekleştirilirken titiz ve dikkatli davranılması gerekmektedir (47).

### 2.5.1.1 Vücut Ağırlığı

Vücut ağırlığı ölçümü için iki yaşından küçük olan çocuklar, on gram ağırlığa duyarlı olan bebek terazilerinden yararlanılarak, daha büyük çocuklarsa yüz gram ağırlığına duyarlı terazilerden yararlanılarak ölçülmelidir. Ölçüm esnasında bebek bezsiz ve kıyafetsiz olmalıdır. İki yaşından büyük olan çocukların kalın giysi ve kıyafetlerini çıkararak ve mümkün ise çıplak olması gerekmektedir. Doğumdan itibaren üç ile dört gün içerisinde doğum ağırlığının yüzde beş ile altısı kadar fizyolojik tartı kaybı olmaktadır. Tartı kaybı yüzde ondan çoksa patolojik kabul edilmektedir. Bebek, ortalama on gün içerisinde doğum ağırlığına tekrardan ulaşmaktadır. Bebekler birinci altı ay içerisinde günlük olarak ortalama yirmi ile otuz gram, ikinci altı ay içerisinde günlük olarak on beş ile yirmi gram, on iki ile yirmi dört ay içerisinde haftada elli gram, yirmi dört aydan itibaren senede iki ile iki buçuk kilogram almaktadırlar. Bebekler, doğum ağırlıklarının iki katına genel olarak beşinci ayda, üç katına bir yaşında ve dört katına iki yaşında ulaşmaktadırlar (48).



Şekil 2. Duyarlı Bebek Terazisi

### 2.5.1.2 Boy

Boy uzunluğu iki yaşına kadar sırt üstü yatar bir pozisyonda baş ve ayak tahtasından yararlanılarak ölçülmektedir. 2 yaşın üzerinde olan çocuklarda ayakta dik pozisyonda durduğu en dik durumda ölçülmesi gerekmektedir. Ölçüm sırasında ayakların çıplak olması, skapula, kalça ve topuk bölgesinin ölçüm tahtasına temasta bulunması gerekmektedir. Ayakta boy ölçümü yapılması için tercih edilen en

uygun araç “*Harpenden stadiometre*” türü ölçüm araçlarıdır. Ayakta gerçekleştirilen ölçümler yatar pozisyonda yapılmakta olan ölçümlerden ortalama olarak bir santimetre daha düşük olmaktadır. Doğumda bebeklerin ortalama boy uzunlukları elli santimetredir. Bebek ilk üç ay içerisinde sekiz santimetre, ikinci üç ay içerisinde sekiz santimetre, üçüncü üç ay içerisinde dört santimetre ve dördüncü üç ay içerisinde dört santimetre uzayarak bir yaşında ortalama olarak yetmiş beş santimetreye ulaşmaktadır. Boy uzaması, bir ile iki yaş arası on ile on iki santimetre; iki ile dört yaş arası yedi santimetre/yıl; dört yaştan ergenlik çağına kadarsa beş ile altı santimetre/yıl civarındadır. Bebekler dört yaşında doğum boyunun iki katında, on iki yaşında ise üç katına erişmektedirler. Çocuk yaştaki bireylerin erişebilecekleri erişkin boyları baba ve annenin boyları ölçülüp yaklaşık olarak hesaplanabilmektedir (36). Boyun yaşa ve cinsiyete göre üç persentilin veya iki standart sapmanın (SDS) altında olması boy kısalığı olarak tanımlanır (49).



**Şekil 3.** Harpenden Stadiometresi

### 2.5.1.3 Üst Orta Kol Çevresi

Üst kol çevresi somatik kas kütlesi hakkında bilgi veren bir antropometrik ölçümdür (50). Sol kol dirsekten fleksiyona getirilip olekranon ve akromiyon arasında bulunan mesafe ölçülerek orta noktası işaretlenmektedir. Sonrasında kol yeniden ekstansiyona getirilip orta noktadan esnemeyen bir mezurayla kol çevresi ölçülmektedir. Sıklıkla bir ile beş yaş arasında kullanılmaktadır. DSÖ'ye göre <12,5 santimetre olması yetersiz beslenmeyi, <11 santimetre olmasıysa ağır malnütrisyonu göstermektedir (51).

### 2.5.2. Büyüme Eğrileri

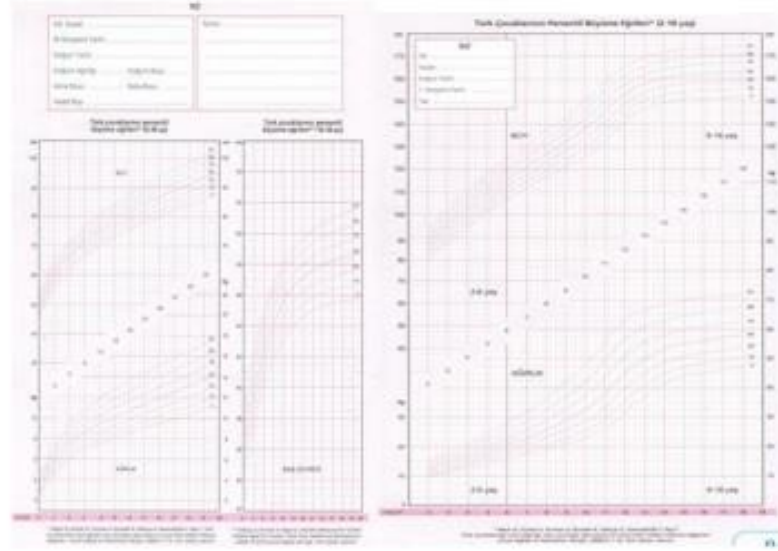
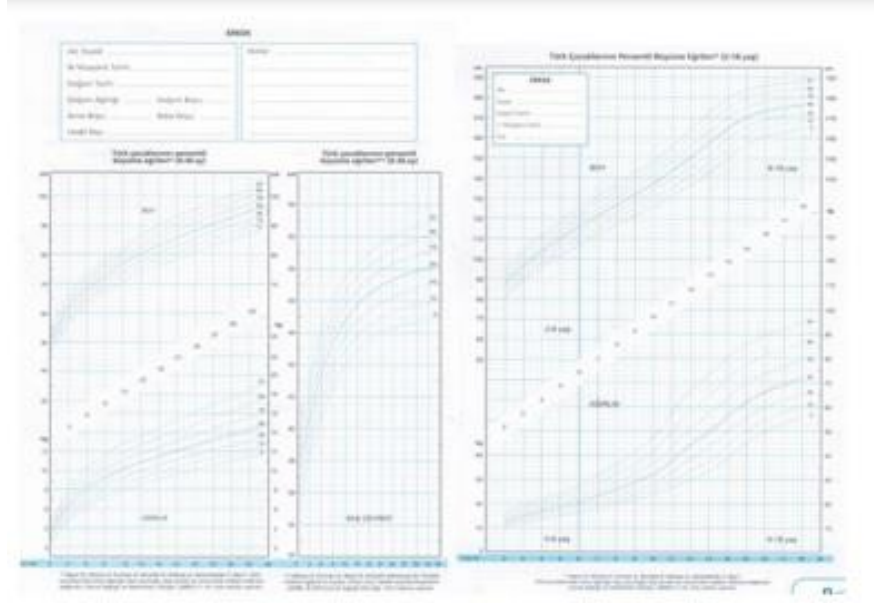
Persentil eğrileri aynı cinsten ve yaşta bir çok çocuktan sağlanan ölçümlere ya da doğumdan sonra adölesan dönemin sonuna dek izlenmekte olan normal çocuklardan sağlanan ölçüm değerlerine dayanmaktadır. Büyümenin değerlendirilebilmesi adına gerçekleştirilen antropometrik ölçümler ile sağlanan değerler, cinsiyet ve yaşa göre referans büyüme eğrileriyle kıyaslanarak persentil değerleri belirlenmektedir. Gerçekleştirilmiş olan ölçümlerden sağlanan değerlerin büyüme grafikleri üzerinde doğru olarak kaydedilmesi gerekmektedir. Sağlıklı çocukların büyüme eğrilerinde kendilerine uygun persentile yerleşmeleri ve aynı persentilde devam etmesi beklenmektedir. İzlem üzerinde meydana gelebilecek olan persentil kaybının sebebinin mutlaka araştırılması gerekmektedir (46).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafınca 2006'da sıfır ile beş yaşında olan çocuklar için büyüme koşulları, 2007'deyse beş ile on dokuz yaş grubunda yer alan çocuklar ve adölesanlar için büyüme referans değerleri yayınlanmıştır. Referans büyüme eğrileri şeklinde sıklıkla DSÖ, Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) veya Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (NCHS) eğrilerinden yararlanılmaktadır. NCHS bilgilerinin sadece beyaz ırktan kişiler kullanılarak oluşturulması sebebiyle bütün dünya genelinde CDC ve DSÖ referans tabloları sıklıkla tercih edilmektedir (52). Çoğunlukla beş yaşının altında DSÖ referans büyüme eğrilerinin tercih edilmesi kabul görülmektedir. Daha büyük olan çocuklarda tüm ülkeler kendi eğrilerinden yararlanabileceği gibi CDC eğrilerinin de tercih edilmesi

öneri olarak sunulmaktadır. Ülkemizde CDC, DSÖ veya ulusal olarak oluşturulmuş olan Olcay Neyzi eğrileri tercih edilmektedir (53).

Daha öncesinde DSÖ tarafınca “uluslararası büyüme standartları” şeklinde önerilmiş olan değerler, Amerikalı çocukların ölçümlerinden türetilen değerler şeklinde hazırlanmıştır. Bütün dünya genelinde tercih edilebilecek olan yeni büyüme eğrileri için DSÖ 2000’lerin başında Çok Merkezli Büyüme Referans Çalışması (MGRS) adlı bir araştırma gerçekleştirilmiştir. Altı ülkede (Hindistan, Umman, Gana, Norveç, Brezilya ve Amerika Birleşik Devletleri ) gerçekleştirilmiş olan bu araştırma, ideal şartlarda yaşamını sürdüren 8500 çocuğun büyümesi izlenmiştir. Ayrıca büyüme izlenimleri sonucunda büyüme standartları hazırlanmıştır. MGRS büyüme eğrileri optimal şartlarda büyümüş olan çocuk yaştaki bireylerin büyüme değerlerini gösterdiği için birçok ülke tarafınca uluslararası büyüme standardı şeklinde kabul görülmüştür (54).

Ülkemizde ise Neyzi vd. tarafınca, Türk çocuklarına büyüme standartlarını revize etmek amacı ile sıfır ile on sekiz yaş arasında olan Türk çocuklarının baş çevresi, boy, vücut ağırlığı ve VKİ persentil eğrileri hazırlanmıştır. Gelişimini sürdüren devletlerde çocukların çoğunluğunun optimal çevre şartlarında yaşamadıkları göz önünde bulundurarak referans oluşturabilecek olan antropometrik değerlerin, en iyi çevre şartlarında doğmuş ve büyümüş olan gruplardan ulaşılan bilgilere dayandırılması gerektiğine vurgu yapmış olan Neyzi vd., Türk çocuklarında ulusal büyüme standartlarını sağlamak amacı ile 1992 ile 2006 seneleri arasında sıfır ile on sekiz yaş arasında olan 3606 sağlıklı çocuğun boy ve ağırlıkları değerlendirilmiştir. Neyzi vd. tarafınca hazırlanmış olan ve Türk çocukları için referans yaratan söz konusu eğrilerin araştırma grubunun önerilenden daha az olması haricinde DSÖ ölçütleriyle uyum sağladığı görülmüştür (53).



**Şekil 4.** Olcay Neyzi Standartları (53)

## 2.6 MALNUTRİSYONUN SINIFLAMASI

Malnütrisyon, nutrisyonel yetersizlikten kaynaklanan ve bu durumun düzeltilmesiyle önlenebilecek ya da tedavi edilebilecek, normal vücut yapısındaki değişiklikler olarak tanımlanabilir (55). Malnütrisyonun tipinin ve derecesinin belirlenmesinde antropometrik ölçümlerden faydalanılır. Bu ölçümler; vücut ağırlığı ve boy (yaşa göre boy , yaşıya göre ağırlık, BGA) baş çevresi ve üst kol çevresidir (56). Yaşa göre boy (YGB) (Çocuğun boyu/aynı yaştaki sağlıklı bir çocuğun boyu x 100)

lineer büyümenin göstergesidir ve yetersiz beslenmenin uzun dönemdeki etkilerini göstermektedir. Yaşa göre ağırlık (YGA) (Çocuğun ağırlığı/aynı yaştaki sağlıklı bir çocuğun ağırlığı x 100) kronolojik yaşla ilgili vücut kitlesini yansıtır. Hem akut hem de kronik yetersiz beslenmeyi değerlendirmektedir. BGA (Çocuğun ağırlığı/aynı boydaki sağlıklı bir çocuğun ağırlığı) düşük olması çocuğun kavruk-zayıf olduğu anlamına gelir. Akut malnütrisyonun göstergesidir (50). Bu ölçümlerle birlikte malnütrisyonun süre ve şiddetini belirlemek için bazı sınıflamalar geliştirilmiştir. Gomez tarafından yapılan sınıflamada, malnütrisyon, yaşa göre ağırlığa göre; hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmıştır (57).

**Tablo 2a.** Gomez Sınıflaması

<b>Yaşa Göre Ağırlık (%)</b>	<b>Yorum</b>
%90 ve üzeri	Beslenme durumu normal
%75 - %89 arası	I. derece veya hafif malnütrisyon
%60 - %74 arası	II. derece veya orta malnütrisyon
%60'tan az	III. derece veya ağır malnütrisyon

Ancak günümüzde boyu da içine alan ve kronik malnütrisyonu da gösterdiğinden Waterlow Sınıflaması daha çok kullanılmaktadır. Waterlow sınıflamasında malnütrisyon; YGB ve BGA oranları kullanılarak wasted, stunted, wasted+stunted olarak 3 gruba ayrılmıştır. Wasting, yaşa göre boy oranı normal iken kilo kaybını ve akut beslenme yetersizliğini; stunting, boya göre ağırlık oranı normale yakın iken boy kaybını ve kronik beslenme yetersizliğini; Wasting+stunting ise her ikisinde de kayıp olmasını, yani kronik zeminde akut beslenme yetersizliğini göstermektedir. Stunting terimi bodurluk olarak da tercüme edilmektedir (58, 59).

**Tablo 2b.** Waterlow Sınıflaması

<b>Malnütrisyon</b>	<b>Yaşa Göre Ağırlık (Wasting) (%)</b>	<b>Yaşa Göre Boy (Stunting) (%)</b>	<b>Boya Göre Ağırlık (%)</b>
Normal	>90	>95	>90
I. derece veya hafif malnütrisyon	75-90	85-95	81-90
II. derece veya orta malnütrisyon	60-74	85-89	70-80
III. derece veya ağır malnütrisyon	<60	<85	<80

## 2.7 GELİŞMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Denver Gelişimsel Tarama Testi (DGTT) II, daha öncesinde Türk toplumuna uyarlanmış olan ve standardize edilmiş olan DGTT'nin ayrıntılı uygulama biçimi olarak ifade edilmektedir. DGTT, çocuk yaştaki bireylerde meydana gelebilecek olan gelişimsel açıdan sorun ve problemleri tespit etme konusunda, sağlık personeline katkıda bulunması amacı ile ilk defa 1967'de Dodds ve Frankenburg tarafınca yayımlanmıştır. DGTT, yaygın bir şekilde kullanılması neticesinde elde edilmiş olan deneyimler, 1990'da Dodds ve Frankenburg tarafınca tekrardan gözden geçirilmiştir. Bu durum sonucunda Denver II oluşturulmuş ve 2009'da Anlar vd. tarafınca gözden geçirilerek geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (60). DGTT II, sıfır ile altı yaş arasında olan çocukların gelişimsel değerlendirilmesi sırasında tercih edilen bir tarama testi olarak tanımlanmaktadır. Bilhassa süt çocuklarının gelişimlerinin seyredilmesinde ve gelişimsel sapmaların erken teşhisinde önem arz eden bir yeri bulunmaktadır. Test, sıfır ile altı yaş bebek ve çocukların gelişimleri ve yeteneklerini annelerden ve anne haricinde çocukların gelişimlerini yakından seyreden, çocukları iyi bir şekilde tanıyan bakıcı veya babalardan alınan bilgiler ışığında değerlendirilmektedir. DGTT II testi, çocukların dil gelişimi, kişisel-sosyal, kaba motor ve ince motor olacak şekilde 4 bölümde toplanmış olan 116 maddeden meydana gelmektedir. Test formunun üzerinde ve altında bulunan yaş ölçekleri, sıfır ile altı yaş

arasında ay ve yıl şeklinde gösterilmektedir. Test esnasında çocuk ve anne beraber değerlendirilmektedir. Testin sonucunda çocuğun hangi gelişim alanlarında desteklenmesi gerektiği gözler önüne sunulmakta ve testi uygulamakta olan uzman tarafınca önerilerde bulunulabilmektedir. DGTT başlamadan evvel anneye, çocuğun doğum tarihi sorulmakta ve yaş çizgisi çizilmektedir. Tüm bölümlerde yaş çizgisinin sol tarafında kalan maddelerden üç tane ve yaş çizgisinin üzerinden geçmekte olduğu maddelerin tümü uygulanmaktadır. DGTT II esnasında elde edilen olgular yaşlarına göre yapmaları istenilen komutları gerçekleştirmeleri durumunda “geçer” gerçekleştiremedikleri durumunda ise “kalır” yorumuyla değerlendirilmektedir (60).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2018- Mayıs 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Romatoloji polikliniklerinde PFAPA tanısı ile izleme alınan iki altı yaş arası olgular değerlendirildi. Modifiye Marshall kriterlerine göre tanı almış olan PFAPA tanılı olguların büyüme ve gelişmelerinin boy, vücut ağırlığı, VKİ, BGA, üst orta kol çevresi ölçümü ve DGTT II yapılarak değerlendirildi ve sağlıklı grupla karşılaştırıldı.

#### 3.1 HEDEF GRUP

Çalışmaya dahil edilecek veya çalışma dışı bırakılacak hastalar aşağıdaki kriterler ölçütünde belirlendi.

##### 3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- Tepecik EAH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği ve Çocuk Romatoloji polikliniğinde başvurarak modifiye Marshall kriterlerine göre PFAPA tanısı alan ve kontrol grubu olarak sağlam çocuk polikliniğine başvuran iki ile altı yaş arası olan hastalar

##### 3.1.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- Kronik hastalığa sahip olanlar
- Öncesinde büyüme ve gelişme geriliği saptanıp takip altında olanlar

#### 3.2 MODİFİYE MARSHALL TANI KRİTERLERİ

- Çoğu merkez ilk olarak tanımlanan Modifiye Marshall kriterleri kullanılmaktadır.
- Buna göre;
  1. Erken yaşta (<5yaş) başlayan düzenli ateş atakları

2. Üst solunum yolu enfeksiyonu olmaksızın ataklarda oral aft, servikal lenfadenit ve farenjit bulgularından biri
3. Hastalarda siklik nötropenin dışlanması
4. Ataklar arası dönemde tamamen semptomların yokluğu
5. Normal büyüme ve gelişme, tanımlanmıştır.

### 3.3 ÇALIşMA VERİLERİ

11 / 01 / 2023 tarihinde S.B.Ü. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar numarası: 2022/12-17). Araştırma protokolü iyi tanımlanmış klinik uygulama ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak planlandı.

Bu çalışmada, hastalara ait çeşitli demografik ve klinik bilgiler bir olgu rapor formu aracılığıyla toplandı. Toplanan veriler arasında hastaların adı-soyadı, mevcut yaşı, cinsiyetine yer verildi. Ailede yaşayan kişi sayısı, anne ve babanın öğrenim durumu ve gelir durumu da sorgulanarak demografik veriler ayrıntılandı.

Olguları tanımlarken kullandığımız veriler, PFAPA olgularının klinik sunumun detaylı bir resmini çizmek için bir araya getirildi. Bu parametreler arasında atak sıklığı, ataklar arası maksimum süre, her bir atak süresi ve toplam atak sayısı yer almaktadır. Ayrıca, ailede sık görülen tonsillit ve tonsillektomi geçmişi de dikkate alınmaktadır. Hastaların semptom ve bulguları arasında faringotonsillit, aftöz stomatit, servikal lenfadenopati, karın ağrısı, kas-eklem ağrısı, boğaz ağrısı ve nezle bulunup bulunmadığı da kaydedildi.

Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi için doğum öyküsü, doğum zamanı (term veya preterm), doğum kilosu ve ilk iki yaşta beslenme şekli (anne sütü veya formüla beslenme) gibi bilgiler de toplandı. Hastaların ailelerinde boy kısalığı öyküsü kaydedildi. Araştırmamızın bu aşamasında, pediatrik hastaların büyüme ve gelişim parametrelerini detaylıca inceledik. Bu parametreler arasında vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve bu iki ölçümün SDS ve persentil değerleri yer almaktadır. VKİ, üst orta kol çevresi ölçümü de yapılarak beslenme durumu ve olası beslenme yetersizlikleri değerlendirildi. Hastaların YGA, YGB ve BGA hesaplandı. Gomez sınıflamasına göre güncel tartının yaşa göre olması gereken tartıya oranı hesaplandı. YGA %90-110

arasında olanlar normal, %75-89 arasında olanlar hafif, %60-74 arasında olanlar orta ve %60'ın altında olanlar ağır malnütrisyon olarak kabul edildi. Waterlow sınıflamasına göre BGA %90'ın altında, YGB %95'in üzerinde olan olgular akut malnütrisyonlu, BGA %90'ın üzerinde, YGB %95'in altında olanlar kronik malnütrisyonlu, BGA %90'ın ve YGB %95'in altında olan olgular kronik zeminde akut malnütrisyonlu olarak değerlendirildi. Ayrıca, DGTT II kullanılarak çocukların motor, sosyal ve bilişsel gelişim düzeyleri ölçüldü. Bu kapsamlı değerlendirme ile her bir hastanın büyüme ve gelişim profilini belirlemeyi hedefledik.

### **3.4 ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ**

Kontrol grubu ile PFAPA'lı hastalar arasındaki büyüme düzeyi arasındaki farkı 0,50 etki büyüklüğü, %5 tip 1 hata ve %90 istatistiksel güçte belirleyebilmek için çalışmadaki örneklem büyüklüğü her iki grupta en az 64 olmak üzere toplam 128 gönüllü olarak belirlenmiştir.

### **3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışma sonucunda elde edilen veriler değerlendirilirken IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 26.0 paket programı kullanıldı. Hipotez testleri incelenirken  $\alpha=0.05$  ve buna bağlı olarak güven aralığı %95 olarak belirlenip, anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde değerlendirildi. Parametrelerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. İki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda normal dağılım şartlarını sağlıyorsa Student-t testi, normal dağılım şartlarını sağlamıyorsa Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher's exact's testi kullanıldı.

Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman'nın korelasyon katsayısı ile belirlendi. Korelasyon katsayısı değerlendirmesi  $r \geq 0,91$  ise değişkenler arasında yüksek korelasyon var;  $0.90 \leq r \leq 0.71$  ise değişkenler arasındaki korelasyon iyi;  $0.70 \leq r \leq 0.51$  ise değişkenler arasındaki korelasyon orta düzeyde;  $0.50 \leq r \leq 0.31$  ise değişkenler arasındaki korelasyon düşük,  $r \leq 0.3$  ise değişkenler arasındaki korelasyon yok olarak yorumlanmaktadır.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran 69 PFAPA hastası ve 69 kontrol grubu olmak üzere toplam 138 çocuk dâhil edildi. Araştırmaya katılan hastalara ait tanımlayıcı analiz Tablo 3'te görülmektedir.

Çocukların tanıtıcı özellikleri iki grup (PFAPA hastaları ve kontrol grubu) arasında karşılaştırılmıştır. 69 PFAPA hastasının 43'ü (%63,3) erkek, 26'sı (%37,7) kız cinsiyetteydi. Gruplar, yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. Çocukların ailelerinin gelir durumuna bakıldığında, PFAPA hastaları grubunda gelir gidere eşit diyen aileler istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla idi ( $p=0,002$ ). Gruplar, anne ve baba eğitim durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. Her iki grup arasında ailedeki kişi sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p=0,032$ ).

**Tablo 3.** PFAPA ve kontrol grubunun tanıtıcı özellikleri (n=138)

		PFAPA		Kontrol		P
		n/ Ort. $\pm$ s.s	%/ Medyan	n/ Ort. $\pm$ s.s	%/ Medyan	
<b>Cinsiyet</b>	Kız	26	37,7	26	37,7	1*
	Erkek	43	62,3	43	62,3	
<b>Gelir durumu</b>	Gelir gidere eşit	65	94,2	52	75,4	<b>0.002*</b>
	Gelir giderden az	2	2,9	16	23,2	
	Gelir giderden fazla	2	2,9	1	1,4	
<b>Anne Eğitim durumu</b>	Okur yazar değil	1	1,4	1	1,4	0.191*
	İlkokul	7	10,1	13	18,8	
	Ortaokul	15	21,7	10	14,5	
	Lise	22	31,9	30	43,5	
	Üniversite	24	34,8	15	21,7	
<b>Baba Eğitim durumu</b>	Okur yazar değil	0	0	1	1,4	0.664*
	İlkokul	7	10,1	11	15,9	
	Ortaokul	14	20,3	13	18,8	
	Lise	31	44,9	26	37,7	
	Üniversite	17	24,6	18	26,1	
Mevcut yaş (ay)		52,81 $\pm$ 13,86	55	50,28 $\pm$ 13,70	52	0.141**
Ailedeki kişi sayısı		3,8 $\pm$ 0,95	4	4,14 $\pm$ 0,96	4	<b>0.032**</b>

\*Ki-Kare testi \*\*Bağımsız örnekleme t testi

Hasta grubun tanımlayıcı ve klinik özellikleri ayrıntılandırıldı. PFAPA semptomlarının ortalama başlangıç yaşı  $25,29 \pm 13,76$  ay, ortalama tanı yaşı  $38,46 \pm 13,78$  ay ve ortalama periyodisite süresi  $27,2 \pm 8,02$  gün olarak saptandı. Tablo 4a'da PFAPA hastalarının klinik özellikleri verilmiştir.

**Tablo 4a.** PFAPA hastalarının klinik özellikleri (n=69)

	Minimum	Maksimum	Medyan	Ort. $\pm$ s.s
Başlangıç yaşı (ay)	2	54	24	$25,29 \pm 13,76$
Tanı yaşı (ay)	14	67	36	$38,46 \pm 13,78$
Periyodisite (gün)	14	60	30	$27,2 \pm 8,02$
Atak sıklığı (yıl)	6	24	12	$13,42 \pm 3,49$
Atak süresi (gün)	2	10	4	$4,39 \pm 1,63$
Toplam atak sayısı	5	65	20	$23,2 \pm 13,43$
Ataklar arası mak. (gün)	20	90	30	$36,87 \pm 15,84$
En yüksek ateş	39	41	40	$40,01 \pm 0,68$
Aldığı steroid sayısı	2	32	8	$7,98 \pm 6,11$

Klinik verilere bakıldığında PFAPA hastalarının yarısından fazlasında ailede sık tonsillit öyküsü vardı. PFAPA hastalarının tamamında üç ana kardinal bulgudan biri olan faringotonsillit saptandı. İkinci sırada servikal lenfadenopati ve daha az oranda aftöz stomatit olduğu tespit edildi. Karın ağrısı, kas eklem ağrısı, boğaz ağrısı ve nezle yaygınlığı daha az olmakla birlikte en çok karın ağrısı eşlik ettiği saptandı.

Tablo 4b'de PFAPA hastalarının klinik özellikleri olan faringotonsillit, servikal lenfadenopati, aftöz stomatit, karın ağrısı, kas eklem ağrısı, boğaz ağrısı, nezle semptomlarına yönelik özellikleri ve aile öyküleri detaylı olarak verilmiştir.

**Tablo 4b.** PFAPA hastalarının klinik özellikleri (n=69)

		<b>Hasta</b>	
		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Ailede sık tonsillit</b>	Var	40	58
	Yok	29	42
<b>Ailede tonsillektomi</b>	Var	28	40,6
	Yok	41	59,4
<b>Faringotonsilit</b>	Var	69	100
	Yok	0	0
<b>Servikal lenfadenopati</b>	Var	58	84,1
	Yok	11	15,9
<b>Aftöz stomatit</b>	Var	43	62,3
	Yok	25	36,2
<b>Karın ağrısı</b>	Var	36	52,2
	Yok	33	47,8
<b>Kas eklem ağrısı</b>	Var	20	29
	Yok	49	71
<b>Boğaz ağrısı</b>	Var	28	40,6
	Yok	41	59,4
<b>Nezle</b>	Var	12	17,4
	Yok	57	82,6

Hasta ve kontrol grubunun büyüme ve gelişmelerinin değerlendirilmesi için bunu etkileyen faktörler doğum öyküsü, doğum zamanı, doğum kilosu, anne sütü alma, anne sütü alma süresi ve ailede boy kısalığı bilgileri iki grup arasındaki karşılaştırıldı. Her iki grup arasında bu özellikler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Veriler tablo 5’te ayrıntılı olarak sunulmuştur.

**Tablo 5.** Büyüme ve gelişmeyi etkileyen faktörler (n=138)

		PFAPA		Kontrol		P
		n/Ort. ± s.s %/Medyan		n/Ort. ± s.s %/Medyan		
<b>Doğum öyküsü</b>	Cs	51	73,9	47	68,1	0.45*
	Nsvy	18	26,1	22	31,9	
<b>Doğum zamanı</b>	Term	64	92,8	60	87,0	0.259*
	Preterm	5	7,2	9	13	
<b>Anne sütü alma durumu</b>	Almış	66	95,7	66	95,7	1*
	Almamış	3	4,3	3	4,3	
<b>Ailede boy kısalığı</b>	Var	0	0	1	1,4	0.316 $\alpha$
	Yok	69	00	68	8,6	
Doğum kilosu (gr)		3156,74±494,45	3200	3293,62±445,48	3250	0.260**
Anne sütü süresi (ay)		13,72±8,78	12	14,12±7,57	15	0.630**

\*Ki-Kare testi  $\alpha$  Fisher-exact test \*\*Mann Whitney U testi

Hasta grubun büyüme parametreleri kendi içerisinde değerlendirildi. Vücut ağırlığı, ağırlık SDS değeri, ağırlık persentil değeri, boy, boy SDS değeri, boy persentil değeri, VKİ, VKİ SDS değeri, VKİ persentil değeri, BGA yüzdesi, BGA SDS değeri, BGA persentil değeri, YGA yüzdesi, YGB yüzdesi, üst orta kol çevresi ve vücut ağırlığı değişkenlerinin ortalama, standart sapma, medyan ve minimum ve maksimum değerleri Tablo 6'da sunulmuştur.

**Tablo 6.** PFAPA hastaların büyüme parametreleri

	Ort. ± s.s	Medyan	Minimum	Maksimum
Vücut ağırlığı (kg)	17,74±3,98	16,9	11	29,9
Ağırlık SDS	0,04±1,08	0,01	-1,89	2,95
Ağırlık persentil	50,22±30,22	53,59	2,2	99,1
Boy (cm)	105,91±9,26	107	87	121
Boy SDS	0,1±0,89	0,17	-2,02	2,58
Boy persentil	53,9±26,96	57,93	2,20	99
VKİ	15,67±1,83	15,4	12,30	20,70
VKİ SDS	-0,06±1,2	-0,05	-2,78	2,47
VKİ persentil	48,22±31,13	46,4	0,27	99,3
BGA (%)	101,26±12,02	100	79,80	133
BGA SDS	0,03±1,25	0,04	-2,47	2,94
BGA persentil	50,44±31,3	51,6	0,68	99,80
YGA (%)	101,43±15,56	100	74	149
YGB (%)	100,41±4,49	100	91	117
Üst orta kol ç.(cm)	19,14±10,11	17,8	14	100

Hasta ve kontrol grubunun büyüme parametreleri karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlara göre hiçbir parametrede iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. PFAPA hastaların kategorik değişkenlerde büyüme parametreleri kontrol grubuna benzer olarak bulundu.

Tablo 7’de çocukların ağırlık SDS ve ağırlık persentil değerlerinin karşılaştırması detaylı olarak verilmiştir. PFAPA olgularında 1 (%1,4) olguda ağırlık 3p altında saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar ağırlık SDS değeri ve ağırlık persentil değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi.

**Tablo 7.** PFAPA ve kontrol grubunun ağırlık SDS ve ağırlık persentil değerlerinin karşılaştırması (n=138)

		PFAPA (n=69)		Kontrol (n=69)		P
		N	%	N	%	
<b>Ağırlık SDS</b>	0İLA1SDS	24	34,8	27	39,1	0.587*
	1İLA2SDS	8	11,6	6	8,7	
	2İLA3SDS	4	5,8	2	2,9	
	-1İLA0SDS	23	33,3	25	36,2	
	-2İLA-1SDS	10	14,5	7	10,1	
	-3İLA-2SDS	0	0	2	2,9	
<b>Ağırlık Persentil</b>	<3P	1	1,4	2	2,9	0.534*
	3-10P	5	7,2	2	2,9	
	10-25P	15	21,7	10	14,5	
	25-50P	12	17,4	20	29,0	
	50-75P	17	24,6	21	30,4	
	75-90P	11	15,9	9	13,0	
	90-97P	4	5,8	3	4,3	
	>97P	4	5,8	2	2,9	

\*Ki-Kare testi

Tablo 8’de grupların boy SDS ve boy persentil değerlerinin karşılaştırması detaylı olarak verilmiştir. PFAPA olgularında 2 (%2,9) olguda boy kısalığı saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasında boy SDS değeri ve boy persentil değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

**Tablo 8.** PFAPA ve kontrol grubunun boy SDS ve boy persentil değerlerinin karşılaştırması (n=138)

		PFAPA (n=69)		Kontrol (n=69)		P
		N	%	N	%	
<b>Boy SDS</b>	0İLA1SDS	30	43,5	30	43,5	0.955*
	1İLA2SDS	8	11,6	8	11,6	
	2İLA3SDS	1	1,4	0	0	
	-1İLA0SDS	24	34,8	24	34,8	
	-2İLA-1SDS	5	7,2	6	8,7	
	-3İLA-2SDS	1	1,4	1	1,4	
<b>Boy Persentil</b>	<3P	2	2,9	1	1,4	0.884*
	3-10P	1	1,4	3	4,3	
	10-25P	12	17,4	10	14,5	
	25-50P	15	21,7	18	26,1	
	50-75P	19	27,5	16	23,2	
	75-90P	16	23,2	14	20,3	
	90-97P	3	4,3	5	7,2	
	>97P	1	1,4	2	2,9	

\*Ki-Kare testi

Tablo 9’da grupların VKİ SDS ve VKİ persentil değerlerinin karşılaştırması detaylı olarak verilmiştir. PFAPA olgularında 4 (%5,8) olguda VKİ’ye göre malnutrisyon saptandı ancak hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. VKİ ‘ne göre 85p üzerindeki fazla tartılı/obez olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PFAPA olgularında 13 (%18) olgu kontrol grubunda 4 (%5) olgu saptanmıştır. Bu oranlara göre her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0,020).

**Tablo 9.** PFAPA ve kontrol grubunun VKİ SDS ve VKİ persentil değerlerinin karşılaştırması (n=138)

		PFAPA (n=69)		Kontrol (n=69)		P
		N	%	N	%	
<b>VKİ SDS</b>	0İLA1SDS	21	30,4	27	39,1	0.480*
	1İLA2SDS	9	13,0	3	4,3	
	2İLA3SDS	4	5,8	2	2,9	
	-1İLA0SDS	24	34,8	26	37,7	
	-2İLA-1SDS	7	10,1	7	10,2	
	-3İLA-2SDS	4	5,8	4	5,8	
<b>VKİ Persentil</b>	<5P	5	7,2	4	5,8	0.542*
	5-15P	9	13	7	10,1	
	15-25P	7	10,1	8	11,8	
	25-50P	16	23,1	17	24,6	
	50-75P	14	20,3	22	31,9	
	75-85P	5	8,7	6	8,7	
	85-95P	9	11,6	2	2,9	
	>95P	4	5,8	3	4,3	

\*Ki-Kare testi

Tablo 10’da grupların BGA SDS ve BGA persentil değerlerinin karşılaştırması detaylı olarak verilmiştir. Gruplar, BGA SDS değeri ve BGA değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. PFAPA olgularında 6 (%8,7) olguda BGA 3P altında, toplam 10 (%14,5) olgunun BGA SDS değeri -2 SDS’nin altında saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasında BGA SDS değeri ve persentil değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

**Tablo 10.** Çocukların BGA SDS ve BGA persentil değerlerinin karşılaştırması (n=138)

		PFAPA (n=69)		Kontrol (n=69)		P
		N	%	N	%	
<b>BGA SDS</b>	0İLA1SDS	23	33,3	25	36,2	0.369*
	1İLA2SDS	10	14,5	5	7,2	
	2İLA3SDS	5	7,2	3	4,3	
	-1İLA0SDS	21	30,4	25	36,2	
	-2İLA-1SDS	6	8,7	10	14,5	
	-3İLA-2SDS	4	5,8	1	1,4	
<b>BGA Persentil</b>	<3P	6	8,7	1	1,4	0.254*
	3-10P	3	4,3	4	5,8	
	10-25P	11	15,9	10	14,5	
	25-50P	13	18,8	21	30,4	
	50-75P	17	24,6	16	23,2	
	75-90P	7	10,1	11	15,9	
	90-97P	4	5,8	3	4,3	
	>97P	8	11,6	3	4,3	

\*Ki-Kare testi

Tablo 11’de grupların Waterlow sınıflaması, Gomez sınıflaması ve üst orta kol çevresi değerlerinin karşılaştırması detaylı olarak verilmiştir. PFAPA olgularında Waterlow ve Gomez sınıflamalarına göre ağır malnütrisyon saptanmadı. Daha az oranda olmak üzere saptanan hafif ve orta malnütrisyonlu olgular arasında kontrol grubu ile anlamlı bir fark yoktu. Üst orta kol çevresi ölçümünde PFAPA olgularında 3 (%4,3) olgunun -2 SDS’nin altında saptandı. Kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi.

**Tablo 11.** Çocukların Waterlow sınıflaması, Gomez sınıflaması ve kol çerçevesi değerlerinin karşılaştırması (n=138)

		PFAPA (n=69)		Kontrol (n=69)		P
		N	%	N	%	
<b>Waterlow BGA</b>	Normal	47	68,2	57	82,6	0.220*
	Hafif	8	11,6	6	8,7	
	Orta	1	1,4	0	0,0	
	Fazla kilolu	7	10,1	3	4,3	
	Obezite	6	8,7	3	4,3	
<b>Gomez YGA</b>	Normal	37	53,6	40	58,0	0.842*
	Hafif	13	18,8	11	15,9	
	Orta	0	0,0	1	1,4	
	İyi beslenmiş	13	18,8	12	17,4	
	Kilolu	6	8,7	5	7,2	
<b>Waterlow YGB</b>	Normal	62	89,9	61	88,4	0.604*
	Hafif	7	10,1	7	10,1	
	Orta	0	0,0	1	1,4	
<b>Üst orta kol çevresi SDS</b>	0İLA1SDS	34	49,3	33	47,8	0.328*
	1İLA2SDS	8	11,6	16	23,2	
	2İLA3SDS	1	1,4	0	0,0	
	-1İLA0SDS	23	33,3	17	24,6	
	-2İLA-1SDS	2	2,9	3	4,3	
	-3İLA-2SDS	1	1,4	0	0,0	

\*Ki-Kare testi

Tablo 12’de grupların kendi içlerinde büyüme parametreleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre ağırlık, boy, vücut ağırlığı, VKİ ve BGA parametrelerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. PFAPA hastalarının kategorik değişkenlerde büyüme parametreleri kontrol grubuna benzer olarak bulundu.

**Tablo 12.** Olguların sürekli büyüme parametrelerinin iki grup arası karşılaştırması

	PFAPA (n=69)		Kontrol (n=69)		P
	Ort. ± s.s	Medyan	Ort. ± s.s	Medyan	
Vücut ağırlığı (kg)	17,74±398	16,9	17,22±3,8	16,8	0.438*
Ağırlık SDS	0,04±1,08	0,01	0,05±0,96	0,01	0.411*
Ağırlık persentil	50,22±30,22	53,59	4,85±26,77	50,4	0.997*
Boy (cm)	105,91±9,26	107	104,95±9,12	106	0.577*
Boy SDS	0,1±0,89	0,17	0,0±0,96	0,17	0.414**
Boy persentil	53,9±26,96	57,93	54,39±27,64	56,7	0.458**
VKİ	15,67±1,83	15,4	15,48±1,44	15,3	0.249**
VKİ SDS	-0,06±1,2	-0,05	-0,14±0,98	-0,1	0.353**
VKİ persentil	48,22±31,13	46,4	45,26±27,09	44,4	0.277**
BGA (%)	101,26±12,02	100	100,25±9,08	99	0.289**
BGA SDS	0,03±1,25	0,04	0±0,98	-0,05	0.442*
BGA persentil	50,44±31,3	51,6	60,42±98,43	48	0.212*
YGA (%)	101,43±15,56	100	101,56±14,37	100	0.480**
YGB (%)	100,41±4,49	100	100,33±3,71	100	0.452*
Üst orta kol çevresi (cm)	19,14±10,11	17,8	1788±1,55	17,8	0.155*

\*Mann Whitney U testi \*\*Bağımsız örnekleme testi

Tablo 13'te PFAPA hastalarının ve kontrol grubunun Denver gelişim testinin tablosu ve analizi verilmiştir. Her iki grup arasında Denver gelişim testi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

**Tablo 13.** Çocukların Denver gelişim testi karşılaştırması

		PFAPA		Kontrol		P
		N	%	N	%	
<b>Denver gelişim testi</b>	Normal	51	73,9	57	82,6	0,189*
	Şüpheli	9	13,0	3	4,3	
	Anormal	9	13,0	9	13,0	

\*Ki-Kare testi

Tablo 14'te olguların nöromotor gelişim parametreleri aldıkları steroid sayısına göre değerlendirildi. Denver gelişim testi anormal saptanan hastaların ortalama steroid alma sayısı  $8,78 \pm 5,35$ , Denver gelişim testi normal ve şüpheli olan hastaların aldığı ortalama steroid sayısı  $7,86 \pm 6,25$  olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 14.** PFAPA olguların Denver gelişim testi ve aldıkları steroid sayısının karşılaştırması

	Gelişim normal / şüpheli (n=60)		Gelişim anormal (n=9)		P
	Mean $\pm$ SD	Median (min- max)	Mean $\pm$ SD	Median (min- max)	
Alınan Toplam Steroid Sayısı	$7,86 \pm 6,25$	7,5 (2-32)	$8,78 \pm 5,35$	10 (2-17)	0,411*

\* Mann Whitney U testi

Tablo 15’te PFAPA olgularının VKİ parametreleri ve steroid kullanma oranları değerlendirildi. VKİ değerine göre fazla kilolu ve obez olanların ortalama steroid kullanma sayıları VKİ değeri fazla kilolu ve obez olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,046). VKİ değeri ile kullanılan steroid sayısı arasında zayıf pozitif bir ilişki saptandı (r=0,34).

**Tablo 15.** PFAPA olgularının fazla kilolu/obez olan ve olmayanların aldıkları steroid sayısının karşılaştırması

	VKİ<85 (n=56)		VKİ≥85 (n=13)		P
	Mean ± SD	Median (min- max)	Mean± SD	Median (min- max)	
Alınan Toplam Steroid Sayısı	7,56 ± 6,38	6 (2-32)	10,0±4,28	10.5 (2-18)	<b>0.046*</b>

\* Mann Whitney U testi

## 5. TARTIŞMA

Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit ile karakterize PFAPA sendromu, çocukluk çağında görülen nadir bir hastalıktır. Mevcut literatüre göre, PFAPA sendromunun pediatrik popülasyonda büyüme ve gelişime üzerindeki etkileri minimaldir ve bu etkilerin uzun vadeli büyüme veya gelişime süreçlerini önemli derecede etkilediğine dair yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır. Hastalığın atakları sırasında görülen semptomlar, geçici olarak çocuğun iştahını ve genel sağlık durumunu etkileyebilir, ancak bu durumlar genellikle episodik olup, ataklar arası dönemlerde çocukların normale döndüğünün gözlemlenmesi bu olgularda büyümenin etkilenmeyeceği öngörüsünü oluşturur. PFAPA sendromu tanısı için ilk tanımlanan tanı kriterlerinden biri olan normal büyüme ve gelişme, süregelen yıllar içinde aynı şekilde belirtilmiştir (10, 61). Fakat literatüre bakıldığında bununla ilgili bir olgu kontrol çalışması yapılmamıştır. Bu çalışmada PFAPA tanısı ile izlenmekte olan 69 hasta kendi içinde değerlendirildiğinde düşük oranda büyüme gelişme geriliği saptanmıştır. Ancak, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, büyüme ve gelişme parametrelerinde anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür.

Çalışmamıza katılan PFAPA hastalarının yaklaşık olarak üçte ikisi erkek cinsiyette idi. Literatürde yapılan çalışmaların çoğunda benzer şekilde erkek cinsiyet daha yüksek saptanmıştır (3, 62-64). Gattorno ve arkadaşlarının 2019 yılında Eurofever uluslararası veri tabanında yayımladığı çalışmada, PFAPA sendromu olan 60 hastanın demografik verilerini analiz etmişlerdir. Bu çalışmada, hastaların %53'ünün kız, %47'sinin ise erkek olduğu bulgusu elde edilmiştir (65). Çalışmamızda kontrol grubunun cinsiyeti büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesinde daha anlamlı sonuçlar elde etmek adına PFAPA grubu ile aynı cinsiyet oranda seçilmiş olup iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama yaş  $52,8 \pm 13,8$  ay; ortanca yaş ise 55 ay olarak bulundu. İki grup arasında ortalama yaşlarda anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızın araştırma enstrümanları 2 ile 6 yaş arasındaki olguları kapsamaktadır. Bu sebeple, bulgularımızdaki yaş ortalaması, PFAPA hastalığının görüldüğü yaş ortalamasını değerlendirmek için uygun değildir.

Grupların büyüme ve gelişmelerinin değerlendirilmesi amacıyla sorgulanan demografik özelliklerde, çocukların ailelerinin gelir durumuna bakıldığında, PFAPA hastaları grubunun gelir düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Bu durumun temel nedeni merkezimizin PFAPA hastaları için bir referans merkezi olması ve dışarıdan sevk edilen hastaların ailelerinin, bölgemizdeki düşük sosyoekonomik düzeye sahip ailelere kıyasla daha yüksek bir sosyoekonomik seviyede olması olabilir.

Gruplar, anne ve baba eğitim durumu bakımından anlamlı bir farklılık göstermedi. Her iki grup arasında ailedeki kişi sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Bu fark, yani kontrol grubundaki ailedeki fert sayısının daha fazla olması, yine düşük sosyoekonomik gruplardaki ailelerin daha fazla çocuk sahibi olması ile açıklanabilir (66).

Semptomların başlangıç yaşı PFAPA olgularının büyük çoğunluğunda, beş yaşın altı olarak gözlemlenmektedir (63, 67). Çalışmamızda PFAPA hastalarının tanımlayıcı ve klinik özellikleri ayrıntılandırıldığı zaman PFAPA semptomlarının ortalama başlangıç yaşı  $25,29 \pm 13,76$  ay, ortalama tanı yaşı  $38,46 \pm 13,78$  ay olarak saptanmıştır. Literatürde de benzer şekilde Gattorno ve ark. (18) 393 hasta üzerinde yürüttüğü detaylı araştırmada, PFAPA sendromunun ilk belirtilerinin görülme yaşı olarak ortalama 22 ay olarak tespit edilmiştir. PFAPA sendromunun başlangıç yaşı, süt çocukluğu döneminde altı aya kadar düşebilir (68). Çalışmamızda başlangıç yaşı minimum 2 ay maksimum 54 ay olarak tespit edilmiş. Yakın dönemde gerçekleştirilen araştırmalar, PFAPA sendromunun beş yaşından büyük çocuklarda da meydana gelebileceğine dair bulgular sunmaktadır (69). Bu da sendromun yaş sınırlamasının daha geniş olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda hastaların gelişiminin değerlendirilmesinde Denver-II gelişim testi kullanılması nedeniyle yaş grubu 2-6 yaş olarak belirlenmiş olup, bu durum PFAPA hastalarının tanımlayıcı klinik özelliklerinden başlangıç ve tanı yaşı parametrelerinin sorgulanmasında kısıtlılık yaratmıştır.

Ataklar PFAPA sendromunda periyodik ve düzenli bir şekilde görülmektedir (3). Atakların 2-8 haftada bir ortalama 3-6 gün sürdüğü bilinmektedir. Ataklar arası süreyi, Güngörer ve ark. (70) ise 4 hafta, Mehregan ve ark. (71) 21 gün olarak

bildirmişlerdir. Mehregan ve ark. (71) ortalama atak süresini 4 gün, Feder ve ark. (14) ise 4,1 gün bulmuşlardır. Gattorno ve ark. (65) çalışmalarında yılda 12 epizodik atak, Thomas ve ark. (16) çalışmalarında yılda 11 epizodik atak görüldüğü bulunmuştur. Çalışmamızda ataklar arası süre ortalama  $27,2 \pm 8,02$  gün, atak süresi ortalama  $4,39 \pm 1,63$  gün ve atak sıklığı yılda ortalama  $13,42 \pm 3,49$  atak olarak literatürle uyumlu saptanmıştır. Çalışmamızda periyodisite minimum 14 gün, maksimum 60 gün olarak saptanmış olup genel kabul görmüş olan 2 ila 8 haftalık tekrarlama periyodu ile uyumlu saptanmıştır (3).

Sendromun klinik özellikleri incelendiğinde her atakta ateş ve ateşe eşlik eden servikal lenfadenopati, aftöz stomatit ve tonsillofarenjit bulgularının bir veya birkaçı ile tanı konulmaktadır. PFAPA sendromunda ateş çoğunlukla  $39^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerindedir (61). Çalışmamızda da her hastada olan ateşin en yüksek değeri sorgulandığında ortalama  $40.01 \pm 0.68$  derece olarak saptandı. Bu yüksek ateş seviyesi, aynı zamanda PFAPA sendromunun tanısında önemli bir kriterdir ve çocuklarda ateşin başka nedenlerinden ayırt edilmesine yardımcı olur. Ancak, yüksek ateşin diğer enfeksiyonlar veya inflamatuvar durumlarla karıştırılma ihtimali de vardır, bu yüzden doğru tanı için kapsamlı bir klinik değerlendirme gereklidir. PFAPA sendromunda ateş periyotları genellikle öngörülebilir ve düzenlidir, bu da tanı ve yönetimde önemli bir faktördür.

Yapılan birçok çalışmada üç kardinal bulgu olan farenjit, aftöz stomatit ve servikal lenfadenopatiden ateşe en çok eşlik eden bulgu farenjit olarak saptanmış olup Adrovic ve ark. (62) bu oranı %82,9, Vanoni ve ark. (72) %88,7, Mehregan ve ark. (71) %100 olarak saptamıştır. Servikal lenfadenopatinin daha fazla görüldüğü çalışmalarda literatürde mevcuttur. Padeh ve ark. (10) yaptığı bir çalışmada ateş dışında en sık görülen bulgunun servikal lenfadenopati (%88) olduğu, bunu farenjit (%72) ve aftöz stomatitin (%70) izlediği görülmüştür. Bizim çalışmamızda da hastalarda Mehregan ve ark. (71) çalışmasında olduğu gibi farenjit %100 oranında saptanmış olup, %84,1'inde servikal lenfadenopati, %62,3'ünde aftöz stomatit olduğu tespit edilmiştir. Aftöz stomatit en az saptanan kardinal bulgu olmuştur ki bu tablo literatürde de siktir (9, 14, 71). PFAPA sendromunun atakları sırasında, karın ağrısı, kas-eklem ağrısı, boğaz ağrısı ve nezle gibi semptomlar da gözlenebilir, ancak bu semptomlar genellikle daha az yaygındır. Ateşe eşlik eden karın ağrısı ve kas-eklem

ağrılarının varlığı, PFAPA sendromunun FMF ile ayırt edilmesini zorunlu kılar. Benzer şekilde, boğaz ağrısı ve nezle belirtileri, PFAPA sendromunu üst solunum yolu enfeksiyonlarından ayırt etmede kritik öneme sahiptir.

Bu ek semptomların varlığı, PFAPA sendromunun tanısını karmaşıktırabilir, çünkü bu belirtiler diğer daha yaygın pediatrik hastalıklarla örtüşebilir. Bu nedenle PFAPA sendromunun tanısı, bu diğer hastalıkların dışlanması ve tipik atak paternlerinin (düzenli ateş periyotları ve belirli semptomların tekrarlanması) yanı sıra klinik bulguların kapsamlı değerlendirilmesi üzerine kuruludur. Ayırıcı tanı süreci, doğru tedavi yaklaşımının belirlenmesinde kritik önem taşır ve bu, çocukların doğru yönetimi ve gereksiz tedavilerden kaçınılması için önemlidir. Çalışmamızda karın ağrısı, kas eklem ağrısı, boğaz ağrısı ve nezle semptomlarını sorguladığımızda yaygınlığı sırasıyla %52,2, %29, %40,6 ve %17,4 şeklinde saptadık. Thomas ve ark. (16) yaptığı çalışmada %49 vakada karın ağrısı tespit edilmiştir. Vanoni ve ark. (72) yapmış oldukları çalışmada karın ağrısı %48,7, miyalji %26,2 olarak tespit edilmiştir.

Periyodik ateş sendromu olan PFAPA, aile içinde yaygınlık gösteren otoinflamatuvar bir sendrom olarak bilinir. Şimdiye kadar yapılan pek çok çalışmada, PFAPA'nın etiolojisinde rol oynayan spesifik genetik varyasyonlar saptanamamıştır. Ancak, birçok hastada, ebeveynler ve birinci derece yakınlarında tekrarlayan ateş, tonsillit ve/veya tonsillektomi geçmişi gözlemlenmiştir. Çalışmamızda PFAPA hastalarının %58'inin ailesinde sık tonsillit, %40,6'sinin ailesinde tonsillektomi olduğu belirlenmiştir. Literatürde Cochard ve ark. (73) PFAPA sendromunda aile öyküsü oranını % 22 olarak belirtmiş, Amarilyo ve ark. (64) bu oranı %22,4 olarak belirttiği görüldü. Takeuchi ve ark. (74) yaptığı bir çalışmada 159 PFAPA hastasında aile öyküsü oranı % 60,2 olarak saptanmıştır.

Literatürde pek çok çalışmada tanı kriteri kabul edilen PFAPA hastalarında normal büyüme ve gelişme vurgulanmıştır (4, 10, 14, 15). Çalışmamızda PFAPA hastalarının klinik özellikleri tanımlandıktan sonra büyüme ve gelişmeleri ayrıntılı bir şekilde değerlendirildi. Çalışmamızda incelenen PFAPA olgularında 1 olguda düşük kilo, 2 olguda boy kısalığı 4 olguda malnütrisyon saptansa da büyüme parametrelerinin hiçbiri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı

değildi. Bunun sebebi PFAPA sendromunun çocukların büyümesini bozacak derecede ciddi bir patofizyolojik mekanizma içermemesi ile ilişkili olabilir. PFAPA sendromunda patofizyoloji nedeni bilinmeyen bir şekilde otoinflamatuvar prosesin tetiğinin çekilmesi ile periyodik olarak gelişen ateş, farenjit, aftöz stomatit ve servikal lenfadenit kliniğinin gelişmesidir (75).

Kronik hastalıkların çocukluk çağında büyüme geriliği ile birliktelik gösterdiği iyi bilinmektedir (76). Hastalık süresinin uzaması ve hastalığın giderek kronikleşmesi hiç kuşkusuz hem büyümeyi hem gelişmeyi olumsuz yönde etkileyecektir. Kronik otoinflamatuvar hastalıklar bu hastalıklarda görülen ağır sistemik bulgular ve kronik inflamasyon nedeni ile hastalarda büyüme ve gelişme geriliğine neden olabilmektedir. Çocuklarda kronik hastalığın yol açtığı büyüme geriliğinin altında yatan çok çeşitli mekanizmaların ele alındığında hastalığın neden olduğu hasar ile büyüme başarısızlığı arasındaki bağlantıyı anlamak için, yeterli besin maddesi eksikliği, aşırı ihtiyaç ve tüketim, ve büyüme için gerekli vücut bileşenlerinin etkisiz yönetimi gibi olası sebepler üzerinde durulmuştur (76). Cimaz ve ark., kronik inflamatuvar hastalıkları olan çocuklarda IGF-I seviyeleri üzerine yaptıkları çok merkezli bir çalışmada serum IGF-1 düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuş ve bu durum kronik inflamasyonla ilişkilendirilmiştir (77).

Bir periyodik ateş sendromu olan ve ülkemizde sık görülen FMF, ateş ve poliserozit ile karakterize tekrarlayan ataklarla seyreden otozomal resesif bir bozukluktur (78). Hastalar ataklar arasında semptomsuz olmakla birlikte, bazıları semptomsuz subklinik inflamasyon yaşayabilir (79). FMF pek çok sistemi tutmakla birlikte kolşisin, FMF tedavisinde etkili bir ilaçtır ve bu ilaç atakların sıklığını ve yoğunluğunu azaltmanın yanı sıra amiloidoz gelişimini de engeller (80). Literatürde FMF hastalarında büyüme ve gelişmenin değerlendirildiği çalışmalar az olmakla birlikte yapılan çalışmalarda kolşisin tedavisi görmekte olan FMF'li çocukların büyüme ve IGF-1 seviyelerinin sağlıklı akranlarından farklı olmadığını bulunmuştur (81). Kolşisin tedavisinin FMF'li çocuklarda hem boy hem de kilo parametrelerinde olumlu bir etkisi olduğunu bulunmuştur (82). Kronik inflamatuvar hastalıklara sahip çocuklardan, özellikle JİA ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) durumlarında da hastalık aktivitesi ve steroid tedavisi sonrasında anormal büyüme modelleri ve kemik

gelişiminde değişiklikler gösterilmiştir. Bu durumlar, özellikle IL-1 $\beta$ , TNF ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin etkisiyle ilişkilendirilir (83, 84).

Birçok çalışmada görüldüğü üzere kronik hastalıklarda hastalık aktivitesi, inflamasyonun süresi ve şiddeti arttıkça büyüme daha çok etkilenmekte. Ancak bu çalışmada araştırdığımız PFAPA sendromunda hastalık kendi kendini sınırlandırmakta, uzun süren sistemik problemler yaşanmamakta ve ataklar arası inflamasyon devam etmemektedir. Çalışmamızda araştırılmamış olsa bile PFAPA'yı diğer periyodikten ateşlerden nispeten daha olumlu hale getiren başka bir avantaj ise hastalığın belli bir yaştan sonra kendiliğinden sonlanmasıdır (85).

Yetersiz beslenme, besin alımının normal vücut fonksiyonlarının ihtiyaçlarını karşılamaması durumunda ortaya çıkar ve bunun sonucunda çocuklarda büyüme ve gelişmede değişikliklere yol açar. Kronik hastalıklar çocukları yetersiz beslenme riskiyle karşı karşıya bırakır. Çocukların hızlı büyüme ve gelişme dönemleri nedeniyle yetersiz beslenmenin erken tanısı, önlenmesi ve yönetimi çok önemlidir. Kronik hastalığı olan çocuklarda malnütrisyonun nedenleri çok faktörlü olup, altta yatan hastalık ve hastalıkla ilişkili olmayan faktörlerle ilişkilidir (86). PFAPA olgularında 4 olguda görülen malnütrisyonun sağlıklı kontrol grubunda da aynı oranda görülmesi malnütrisyonun hastalıktan ziyade başka faktörlerle ilişkili olduğu düşüncesini akla getirmektedir.

Üst orta kol çevresi bireylerin, özellikle çocukların beslenme durumunu, kas kütlelerini ve yağ depolarını değerlendirmek için sağlık ve beslenme değerlendirmelerinde yaygın olarak kullanılan bir ölçümdür. Bu ölçüm, üst kolun omuz ile dirsek arasındaki orta noktasında alınır. Basit, invazif olmayan bir yöntem olan üst orta kol çevresi, bireyin vücut kompozisyonu ve beslenme durumu hakkında değerli bilgiler sağlar. Özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklar gibi risk altındaki popülasyonlarda malnütrisyon veya yetersiz beslenmeyi taramak için son derece faydalıdır ve aynı zamanda büyüme ve sağlığın zaman içinde izlenmesi için kullanılabilir (51). Stephens ve ark. (87) yaptığı bir çalışmada 5004 çocuğun üst orta kol çevresi ölçümü incelendiğinde üst orta kol çevresi ölçümü z skorlarının vücut kitle indeksi z skorları ile önemli ölçüde korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda

hasta grup ve kontrol grup üst orta kol çevresi SDS değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Kronik hastalıklar nörolojik sistemi tutsun ya da tutmasın gelişim geriliğine neden olabilir. Bu geriliğe neden olan sebepler çoklu hastane yatışları, sosyal hayatın kısıtlanması, gastrointestinal tutulumuna bağlı protein ve eser element eksiklikleri ve nörolojik tutulum olabilir (86). Ancak PFAPA sendromu olgularında bu durum söz konusu değildir.

Olgularda atak sonlandırmak amaçlı verilen steroid kullanım sayılarına bakıldığında, büyüme ve gelişme geriliği ile bir ilişki kurulmamıştır. Aksine aşırı kilolu veya obez olguların daha fazla sayıda steroid aldıkları görülmüştür. PFAPA'da rastlanılmamakla birlikte steroid kullanımı ve büyüme geriliği ile ilişkiyi inceleyen pek çok romatolojik hastalık çalışmaları mevcuttur. Steroidler longitidünel büyümeyi büyüme plağı üzerindeki reseptörlerine doğrudan etki ederek bozabildiği gibi, büyüme hormonu/IGF-1 aksına etki ederek de büyüme geriliğine neden olabilir. Ayrıca yüksek doz steroid kullanımı ile pitüiter-adrenal aksın baskılandığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bir çalışmada çocukluğunda JİA nedeni ile steroid tedavisi almış hastaların lineer büyümeleri ve yetişkin boyları kıyaslanmış hastalığın ilk yıllarında kullanılan steroid süresi ile boy kısalığı ilişkili bulunmuştur. Hastaların %70'i steroid tedavisi sonrasında catch-up büyüme yaparken %30'u yapamamıştır ve yetişkin boyları kısa kalmıştır (88). Wang ve ark. tarafından yapılan bir yıldan daha kısa süreli sürekli steroid kullanımının yetişkin boyunu etkilemediği, bir yıldan uzun süreli kullanımının ise geri dönüşümsüz boy kısalığına neden olabileceğini gösterilmiştir (89). Diğer bir çalışmada ise yüksek doz steroid kullananların, düşük doz steroid kullananlara ve hiç kullanmayanlara göre boylarının daha kısa, VKİ değerlerinin daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (90). Çalışmamızda olgulara bazı ataklar sırasında 1 mg/kg metilprednisolon verilmiş ve olgularımızda doz sayısı ile ilişkili olarak boy kısalığı ve kilo kaybı görülmemiştir.

Çocuklarda romatizmal hastalıklarda kullanılan steroid tedavisinin iyi bilinen bir yan etkisi de kilo artışıdır. PFAPA hastalarında bu ilişkiyi araştıran çalışmalara rastlanılmasa da bu ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. Shiff ve ark. (91) tarafından yapılan bir çalışmada JİA hastalarının VKİ değerlerinin steroid kullanımı

ile ilişkisi incelenmiş; VKİ değeri ve kilo Z skorunun orta ve yüksek doz steroid kullanan grupta daha yüksek olduğunu göstermiştir. Glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımı insülin direncine, hipertansiyona ve obeziteye neden olabilir (92). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olarak obez ve aşırı kilolu hastaların daha fazla sayıda steroid aldığını gördük. Aralıklı olarak steroid alınması ile böyle bir sonucun çıkmasının rastlantısal olup olmadığını gösterilmesi için başka çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Özellikle doğum sonrası steroid kullanımının geçici olarak çocuklarda nöronal olgunlaşmada gecikme yaptığı bilinmektedir (93). Bu etki nöronal olgunlaşmada rol oynayan mikrotübülle ilişkili proteinlerin konsantrasyonlarını azaltması ile ilgili bulunmuştur. Mikrotübül ile ilişkili proteinlerin ekspresyonundaki bu azalma, tespit edilebilir histolojik beyin hasarı olmaksızın, frontal korteks ve kaudat putamenlerdeki bölgesel serebral kan akışında önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Buna ek olarak, beyin gelişiminin kritik dönemlerinde steroid tedavisi miyelinasyon ve beyin hücresi bölünmesini bozabilir ve bu da daha uzun vadeli davranışsal etkilerle sonuçlanabilir (94). Olgularımızın 9'unda (%13) DGTT II anormallik saptanmış fakat bunun kullanılan steroid dozu ile bir ilişkisi saptanmamıştır.

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirirken, önemli bir kısıtlama olarak araştırmamızın sadece tek bir merkezde gerçekleştirilmiş olması ve katılımcı sayısının sınırlı olması göz önünde bulundurulmalıdır. Buna rağmen, mevcut literatürde, PFAPA sendromuna sahip bireyler ile sağlıklı kontrol grubunu kapsayan ve belirli bir yaş aralığındaki çocukların büyüme ve gelişme durumlarını karşılaştıran tek çalışma olduğumuzu belirtmek önemlidir. Bu nedenle, çalışmamız bu alanda önemli bir başlangıç noktası teşkil etmektedir. Katılımcı sayısının artırıldığı ve farklı merkezlerden veri toplanan çok merkezli çalışmaların yapılması, sonuçlarımızın daha geniş bir popülasyonda doğrulanmasına ve bu konudaki bilgilerimizin genişletilmesine katkıda bulunacaktır.

## 6. SONUÇ

Ocak 2018- Mayıs 2021 tarihleri arasında SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran 69 PFAPA hastası ve 69 kontrol grubu olmak üzere toplam 138 çocuk dâhil edilen çalışmamızda;

1. 69 PFAPA hastasının 43'ü (%63,3) erkek, 26'sı (%37,7) kız cinsiyetteydi. Gruplar, yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. Çocukların ailelerinin gelir durumuna bakıldığında, PFAPA hastaları grubunda gelir gidere eşit diyen aileler istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla idi. Her iki grup arasında ailedeki kişi sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı.
2. Hasta grubun tanımlayıcı ve klinik özellikleri ayrıntılandırıldı. PFAPA semptomlarının ortalama başlangıç yaşı  $25,29 \pm 13,76$  ay, ortalama tanı yaşı  $38,46 \pm 13,78$  ay, ataklar arası süre ortalama  $27,2 \pm 8,02$  gün, atak süresi ortalama  $4,39 \pm 1,63$  gün ve atak sıklığı yılda ortalama  $13,42 \pm 3,49$  atak olarak literatürle uyumlu saptandı.
3. Çalışmamızda sendromun 3 kardinal bulgusu sorgulandığında farenjit %100 oranında saptanmış olup, %84,1'inde servikal lenfadenopati, %62,3'ünde aftöz stomatit olduğu tespit edildi. Yapılan birçok çalışmada 3 kardinal bulgu olan farenjit, aftöz stomatit ve servikal lenfadenopatiden ateşe en çok eşlik eden bulgu farenjit olarak saptanmıştır.
4. Çalışmamızda PFAPA sendromunun tanısında karışıklıklara yol açabilen eşlik eden ek semptomlar değerlendirildi. Karın ağrısı, kas eklem ağrısı, boğaz ağrısı ve nezle semptomlarının yaygınlığı sırasıyla %52,2, %29, %40,6 ve %17,4 şeklinde saptandı.
5. Çalışmamızda PFAPA hastalarının %58'inin ailesinde sık tonsillit, %40,6'sinin ailesinde tonsillektomi olduğu belirlendi.
6. Hastalarının klinik özellikleri tanımlandıktan sonra büyüme ve gelişmeleri ayrıntılı bir şekilde değerlendirildi. Çalışmamızda incelenen PFAPA olgularında 1 olguda düşük kilo, 2 olguda boy kısalığı 4 olguda malnütrisyon saptandı. Büyüme

parametrelerinin hiçbirisi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildi.

7. Olgularda atak sonlandırmak amaçlı verilen steroid kullanım sayılarına bakıldığında, büyüme ve gelişme geriliği ile bir ilişki kurulmadı. Aksine aşırı kilolu veya obez olguların daha fazla sayıda steroid aldıkları görüldü. Aralıklı olarak steroid alınması ile böyle bir sonucun çıkmasının rastlantısal olup olmadığının gösterilmesi için başka çalışmalara da ihtiyaç vardır.
8. Hasta ve kontrol grubun gelişmeleri DGTT II ile değerlendirildi ve iki grup arasında fark saptanmadı.
9. Özellikle doğum sonrası steroid kullanımının geçici olarak çocuklarda nöronal olgunlaşmada gecikme yaptığı bilinmektedir. Atak döneminde steroid tedavisi uygulanan PFAPA hastalarının aldıkları steroid sayısı ve nöromotor gelişimleri karşılaştırıldı. Olgularımızın 9'unda (%13) DGTT II 'de anormallik saptandı fakat bunun kullanılan steroid dozu ile bir ilişkisi saptanmadı.
10. Bu çalışmada PFAPA tanısı ile izlenmekte olan 69 hasta kendi içinde değerlendirildiğinde düşük oranda büyüme gelişme geriliği saptansa da sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında büyüme ve gelişme parametrelerinde anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ünüvar E. Çocuklarda Periyodik Ateş Sendromları. ANKEM Derg. 2010;164-7.
2. İnal-Emiroğlu FN, Akay AP. Kronik hastalıklar, hastaneye yatış ve çocuk. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2008;22(2):99-105.
3. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. J Pediatr. 1987;110(1):43-6.
4. KASAPÇOPUR Ö, ARISOY N. PFAPA sendromu Çağrılı Editör. Türk Pediatri Arşivi. 2009;44(3):80-3.
5. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(17):7148-53.
6. Aridogan BC, Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Baz K, Kaya S. Serum levels of IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 and IFN-gamma in Behçet's disease. The Journal of dermatology. 2003;30(8):602-7.
7. Scholl PR. Periodic fever syndromes. Current Opinion in Pediatrics. 2000;12(6):563-6.
8. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. Acta Paediatrica. 2008;97(8):1090-2.
9. Król P, Böhm M, Sula V, Dytrych P, Katra R, Nemcová D, et al. PFAPA syndrome: clinical characteristics and treatment outcomes in a large single-centre cohort. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(6):980-7.
10. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. J Pediatr. 1999;135(1):98-101.

11. Pinto A, Lindemeyer RG, Sollecito TP. The PFAPA syndrome in oral medicine: differential diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(1):35-9.
12. John CC, Gilsdorf JR. Recurrent fever in children. *The Pediatric infectious disease journal.* 2002;21(11):1071-7.
13. Dagan E, Gershoni-Baruch R, Khatib I, Mori A, Brik R. MEFV, TNF1rA, CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatology international.* 2010;30:633-6.
14. Feder H, Salazar J. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta paediatrica.* 2010;99(2):178-84.
15. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatric Clinics.* 2005;52(2):577-609.
16. Thomas KT, Feder Jr HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *The Journal of pediatrics.* 1999;135(1):15-21.
17. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, Caorsi R, Brisca G, Malattia C, et al. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. *Journal of Clinical Immunology.* 2008;28:73-83.
18. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Federici S, Zulian F, et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics.* 2009;124(4):e721-e8.
19. Zengin A, Kilic SS. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome)/Periyodik ates, aftoz Stomatit, farenjit, servikal adenit sendromu (PFAPA sendromu). *The Journal of Current Pediatrics.* 2009:147-51.
20. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *The Journal of pediatrics.* 1999;134(1):53-7.
21. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM. *Nelson textbook of pediatrics e-book: Elsevier Health Sciences; 2007.*

22. Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatology international*. 2019;39(6):957-70.
23. Wurster VM, Carlucci JG, Feder Jr HM, Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *The Journal of pediatrics*. 2011;159(6):958-64.
24. Manthiram K, Li SC, Hausmann JS, Amarilyo G, Barron K, Kim H, et al. Physicians' perspectives on the diagnosis and management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Rheumatology International*. 2017;37:883-9.
25. Førsvoll J, Øymar K. The role of tonsillectomy in the Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis syndrome; a literature review. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*. 2018;18(1):1-7.
26. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(2):250-3.
27. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane database of systematic reviews*. 2019(12).
28. Pehlivan E, Adrovic A, Sahin S, Barut K, Cinar OK, Kasapcopur O. PFAPA syndrome in a population with endemic familial Mediterranean fever. *The Journal of pediatrics*. 2018;192:253-5.
29. Peridis S, Pilgrim G, Koudounnakis E, Athanasopoulos I, Houlakis M, Parpounas K. PFAPA syndrome in children: a meta-analysis on surgical versus medical treatment. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2010;74(11):1203-8.
30. Aviel YB, Tatour S, Baruch RG, Brik R, editors. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2016: Elsevier.

31. Dusser P, Hentgen V, Neven B, Koné-Paut I. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome? *Joint Bone Spine*. 2016;83(4):406-11.
32. M. KR, J. SG. *Nelson Essentials of Pediatrics*. 21th International Edition. 182020. p. 117-21.
33. Richmond EJ, Rogol AD. *Disorders of Growth and Development. Challenging Cases in Endocrinology*: Springer; 2002. p. 375-90.
34. Günöz H, Saka N, Darendeliler F, Bundak R. Büyüme, gelişme ve endokrin. In: T. C, RE. Ö, SU. B, F. O, editors. *çocuk sağlığı ve hastalıkları 2003*. p. 86.
35. Karlberg J. The infancy–childhood growth spurt. *Acta Paediatrica*. 1990;79:111-8.
36. Cinaz P, Darendeliler, F., Akıncı, A., Özkan, B., DüNDAR, B., & Abacı, A., . *çocuk endokrinolojisi. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları*. 2013:16.
37. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, De Onis M, Ezzati M, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *The lancet*. 2008;371(9608):243-60.
38. Bloomfield F, Spiroski A-M, Harding J, editors. *Fetal growth factors and fetal nutrition. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2013: Elsevier.
39. Wei C, Gregory JW. *Physiology of normal growth. Paediatrics and child health*. 2009;19(5):236-40.
40. Felig P, & Frohman, L. A. *Endocrinology and metabolism (4th edition)*. . McGraw-Hill Professional.; 2001. p. 1278.
41. Bundak R, Günöz, H., & Akçurin, S. Normal büyüme, büyüme bozuklukları, kronik hastalıklarda endokrin sorunlar. . *Pediatric Endokrinoloji*2023. p. 39-86, 639-53.
42. Gluckman PD. Clinical review 68: The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: the role of insulin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(4):1047-50.

43. Imperatore G. Childhood obesity: is it time for action? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2006;16(4):235-8.
44. YILMAZBAŞ P, Gökçay G. Çocukluk çağı obezitesi ve önlenmesi. *Çocuk Dergisi*. 2018;18(3):103-12.
45. Hasanoğlu E, Düşünsel, R., Bideci, A., & Boduroğlu, K. *Temel Pediatri: Milli Pediatri Derneği*; 2020. p. 2131.
46. İNCE OT, KONDOLOT M, YALÇIN SS. Büyümenin izlenmesi ve büyüme duraklaması. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2011;5(3):181-92.
47. Zemel BS, Riley EM, Stallings VA. Evaluation of methodology for nutritional assessment in children: anthropometry, body composition, and energy expenditure. *Annual review of nutrition*. 1997;17(1):211-35.
48. SS Y. Büyümenin izlenmesi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2003;25:43-63.
49. Gönç EN, Özön ZA, Alikışıfoğlu A, Kandemir N. Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısal yaklaşım. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2015;58:80-5.
50. Briend A, Zimicki S. Validation of arm circumference as an indicator of risk of death in one to four year old children. *Nutrition research*. 1986;6(3):249-61.
51. Myatt M, Khara T, Collins S. A review of methods to detect cases of severely malnourished children in the community for their admission into community-based therapeutic care programs. *Food and nutrition bulletin*. 2006;27(3\_suppl3):S7-S23.
52. Silveira CRdM, Beghetto MG, Carvalho PRA, Mello EDd. Comparison of NCHS, CDC and WHO growth charts in the nutritional assessment of hospitalized children up to five years old. *Nutrición hospitalaria Madri Vol 26, n 3 (2011)*, p 465-471. 2011.
53. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2015;7(4):280.

54. Grummer-Strawn L, Krebs NF, Reinold CM. Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0-59 months in the United States. 2009.
55. Pettigrew R, Charlesworth P, Farmilo R, Hill G. Assessment of nutritional depletion and immune competence: a comparison of clinical examination and objective measurements. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 1984;8(1):21-4.
56. McLaren D, Read WC. Weight/length classification of nutritional status. *The lancet*. 1975;306(7927):219-21.
57. Gómez F, Galvan RR, Frenk S, Muñoz JC, Chávez R, Vazquez J. Mortality in second and third degree malnutrition. 1956. *Bulletin of the World Health Organization*. 2000;78(10):1275.
58. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *British medical journal*. 1972;3(5826):566.
59. Waterlow J. Note on the assessment and classification of protein-energy malnutrition in children. *The Lancet*. 1973;302(7820):87-9.
60. Pıçakçıefe M, Vatandaş OM, Aytaç H, Kıcalı RÜ, Ata Ş. 0-6 Yaş Çocukların Denver Gelişimsel Tarama Testi 2 Sonuçları ve Etki Eden Faktörler. 2023.
61. Padeh S, Berkun Y. Auto-inflammatory fever syndromes. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2007;33(3):585-623.
62. Adrovic A, Yıldız M, Kanber M, Ulkersoy I, Gucuyener N, Koker O, et al. Performance of recently proposed periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome criteria in a region endemic for familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 2020;40(1):91-6.
63. Long SS. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA)—what it isn't. What is it? *The Journal of pediatrics*. 1999;135(1):1-5.
64. Amariyo G, Harel L, Ahmad SA, Rumi MA, Brik R, Hezekel N, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome—is it related to

- ethnicity? An Israeli multicenter cohort study. *The Journal of Pediatrics*. 2020;227:268-73.
65. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(8):1025-32.
  66. UNICEF. UNICEF Türkiye Yıllık Rapor - 2021: UNICEF; 2021 [Available from: <https://www.unicef.org/turkiye/raporlar/unicef-t%C3%BCrkiye-y%C4%B1ll%C4%B1k-rapor-2021>].
  67. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Cirillo N. Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review. *Journal of oral pathology & medicine*. 2008;37(6):319-23.
  68. Drenth JP, Van Der Meer JW. Hereditary periodic fever. *New England journal of medicine*. 2001;345(24):1748-57.
  69. Hofer M, Pillet P, Cochard M-M, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology*. 2014;53(6):1125-9.
  70. Güngörer V, Yorulmaz A, Arslan Ş. The clinical effect of gene mutations in familial Mediterranean fever disease. *Pediatrics International*. 2022;64(1):e15052.
  71. Mehregan FF, Ziaee V, Ahmadinejad Z, Tahghighi F, Sabouni F, Moradinejad M-H. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome in Iranian children first report of Iranian periodic fever and autoinflammatory registry (IPFAIR). *Iranian Journal of Pediatrics*. 2014;24(5):598.
  72. Vanoni F, Caorsi R, Aeby S, Cochard M, Antón J, Berg S, et al. Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. *Pediatric Rheumatology*. 2018;16:1-4.
  73. Cochard M, Clet J, Le L, Pillet P, Onrubia X, Gueron T, et al. PFAPA syndrome is not a sporadic disease. *Rheumatology*. 2010;49(10):1984-7.

74. Takeuchi Y, Shigemura T, Kobayashi N, Nagumo H, Furumoto M, Ogasawara K, et al. Clinical features and new diagnostic criteria for the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(8):1489-97.
75. Stojanov S, Hoffmann F, Kéry A, Renner ED, Hartl D, Lohse P, et al. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *European cytokine network.* 2006;17(2):90-7.
76. Underwood L. Growth retardation in chronic diseases: possible mechanisms. *Acta Paediatrica.* 1999;88:93-6.
77. Cimaz R, Rusconi R, Cesana B, Buoncompagni A, Corona F, Gattinara M, et al. A multicenter study on insulin-like growth factor-I serum levels in children with chronic inflammatory diseases. *Clinical and experimental rheumatology.* 1997;15(6):691-6.
78. Saatçi Ü, Ozen S, Özdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *European journal of pediatrics.* 1997;156:619-23.
79. Korkmaz C, Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Annals of the rheumatic diseases.* 2002;61(1):79-81.
80. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.* 1991;34(8):973-7.
81. Savgan-Gürol E, Kasapçopur O, Hatemi S, Ercan O, Caliskan S, Sever L, et al. Growth and IGF-1 levels of children with familial Mediterranean fever on colchicine treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(5 Suppl 24):S72-5.
82. Zung A, Barash G, Zadik Z, Barash J. Familial Mediterranean fever and growth: effect of disease severity and colchicine treatment. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2006;19(2):155-60.

83. Kutukculer N, Caglayan S, Aydogdu F. Study of pro-inflammatory (TNF-alpha, IL-1alpha, IL-6) and T-cell-derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters. *Clin Rheumatol*. 1998;17(4):288-92.
84. Reimund JM, Wittersheim C, Dumont S, Muller CD, Kenney JS, Baumann R, et al. Increased production of tumour necrosis factor-alpha interleukin-1 beta, and interleukin-6 by morphologically normal intestinal biopsies from patients with Crohn's disease. *Gut*. 1996;39(5):684-9.
85. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):38.
86. Larson-Nath C, Goday P. Malnutrition in Children With Chronic Disease. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(3):349-58.
87. Stephens K, Escobar A, Jennison EN, Vaughn L, Sullivan R, Abdel-Rahman S. Evaluating Mid-Upper Arm Circumference Z-Score as a Determinant of Nutrition Status. *Nutr Clin Pract*. 2018;33(1):124-32.
88. Simon D, Lucidarme N, Prieur A-M, Ruiz J-C, Czernichow P. Linear growth in children suffering from juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy: natural history and effects of growth hormone treatment on linear growth. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*. 2001;14:1483-6.
89. Wang S-J, Yang Y-H, Lin Y-T, Yang C-M, Chiang B-L. Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment. *Clinical rheumatology*. 2002;21:363-8.
90. Guzman J, Kerr T, Ward LM, Ma J, Oen K, Rosenberg AM, et al. Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):68.
91. Shiff NJ, Brant R, Guzman J, Cabral DA, Huber AM, Miettunen PM, et al. Glucocorticoid-related changes in body mass index among children and adolescents with rheumatic diseases. *Arthritis care & research*. 2013;65(1):113-21.

92. Zanette CdA, Machado SH, Brenol JCT, Xavier RM. Metabolic syndrome and juvenile idiopathic arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2010;50:190-7.
93. Baud O. Postnatal steroid treatment and brain development. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2004;89(2):F96.
94. Schwab M, Antonow-Schlorke I, Kühn B, Müller T, Schubert H, Walter B, et al. Effect of antenatal betamethasone treatment on microtubule-associated proteins MAP1B and MAP2 in fetal sheep. *The Journal of Physiology*. 2001;530(3):497-506.

**EK 2. Olgu Rapor Formu (Sağlıklı Kontrol Grubu)**

**SAĞLIKLI KONTROL GRUBU OLGU RAPOR FORMU**

- AD-SOYAD:
- MEVCUT YAŞI:
- CİNSİYETİ:
- AİLEDE YAŞAYAN KİŞİ SAYISI:
- ANNE/BABA ÖĞRENİM DURUMU:  
ANNE:  
OKUMA YAZMA YOK İLKOKUL ORTAOKUL LİSE ÜNİVERSİTE
- BABA:  
OKUMA YAZMA YOK İLKOKUL ORTAOKUL LİSE ÜNİVERSİTE

**BÜYÜME GELİŞMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ:**

- DOĞUM ÖYKÜSÜ:
- DOĞUM ZAMANI: TERM? PRETERM?
- DOĞUM KİLOSU:
- İLK 2 YASTA BESLENME: ANNE SÜTÜ? FORMÜLA?
- EK KRONİK HASTALIK:
- GEÇİRİLEN ÖNEMLİ HASTALIK /UZUN SÜRELİ HASTANE YATIŞI:
  
- AİLEDE BOY KISALIĞI:  
VA: (... P) / (...SDS)
  - BOY: (... P) / (...SDS)
  - VKİ: (... P) / (...SDS)
  - BOYA GÖRE AĞIRLIK:
  - YAŞA GÖRE AĞIRLIK:
  - YAŞA GÖRE BOY:
  - ÜST ORTA KOL ÇEVRESİ ÖLÇÜMÜ: (... P) / (...SDS)
  - DENVER GELİŞİM TESTİ:

**EK 3: Olgu Rapor Formu (PFAPA Hasta Grubu)**

**PFAPA GRUBU OLGU RAPOR FORMU**

- AD-SOYAD:
- MEVCUT YAŞI:
- CİNSİYETİ:
- ŞİKAYETLERİN BAŞLANGIÇ YAŞI (ay):
- TANI YAŞI (ay):
- AİLEDE YAŞAYAN KİŞİ SAYISI:
- ANNE/BABA ÖĞRENİM DURUMU:  
ANNE:  
OKUMA YAZMA YOK İLKOKUL ORTAOKUL LİSE ÜNİVERSİTE  
BABA:  
OKUMA YAZMA YOK İLKOKUL ORTAOKUL LİSE ÜNİVERSİTE
- PERİYODİSİTE (gün):
- ATAK SIKLIĞI/yıl: - KAÇ KERE ATAK?
- ATAK SÜRESİ: - ATEŞ EN FAZLA KAÇ DERECE?
- ATAKLAR ARASI MAKSİMUM SÜRE:
- AİLE ÖYKÜSÜ: Tonsillit? Tonsillektomi öyküsü?
- FARİNGOTONSİLLİT
- SERVİKAL LAP:
- AFTÖZ STOMATİT:
- KARIN AĞRISI:
- EKLEM- KAS AĞRISI:
- BOĞAZ AĞRISI:
- NEZLE:

**BÜYÜME GELİŞMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ:**

- ❖ DOĞUM ÖYKÜSÜ:
- ❖ DOĞUM ZAMANI: TERM ? PRETERM?
- ❖ DOĞUM KİLOSU:
- ❖ İLK 2 YASTA BESLENME: ANNE SÜTÜ? FORMÜLA?
- ❖ EK KRONİK HASTALIK:
- ❖ GEÇİRİLEN ÖNEMLİ HASTALIK /UZUN SÜRELİ HASTANE YATIŞI:

❖ AİLEDE BOY KISALIĞI:

- VA: (... P) / (...SDS)
- BOY: (... P) / (...SDS)
- VKİ: (... P) / (...SDS)
- BOYA GÖRE AĞIRLIK:
- YAŞA GÖRE AĞIRLIK:
- YAŞA GÖRE BOY:
- ÜST ORTA KOL ÇEVRESİ ÖLÇÜMÜ: (... P) / (...SDS)
- DENVER GELİŞİM TESTİ: