



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR TEPECİK
SAğLIK UYGULAMA ve ARAşTIRMA MERKEZİ**

KULAK BURUN BOğAZ HASTALIKLARI ve BAş BOYUN CERRAHİSİ

**PFAPA TANILI HASTALARDA ADENOTONSİLLER
HİPERTROFİ VE GALEKTİN-3 DÜZEYİ İLE ATAĞ SIKLIğI
İLİşKİSİ**

Dr. Sanem Burc Dağlı

İZMİR/2023



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR TEPECİK
SAğLIK UYGULAMA ve ARAşTIRMA MERKEZİ**

KULAK BURUN BOğAZ HASTALIKLARI ve BAş BOYUN CERRAHİSİ

**PFAPA TANILI HASTALARDA ADENOTONSİLLER
HİPERTROFİ VE GALEKTİN-3 DÜZEYİ İLE ATAK SIKLIğI
İLİşKİSİ**

Dr.Sanem Burc Dağlı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat Gümüşsoy

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/2023

TEŞEKKÜR

*Uzmanlık süresince desteğini her zaman arkamda hissettiğim Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi KBB-BBC Kliniği Anabilim Dalı başkanı ve Eğitim Sorumlusu değerli hocam **Prof. Dr. İbrahim Çukurova'ya**,*

*Tezimin her aşamasında yanımda olan, bu süreci atlatmamda büyük katkıları ve desteği olan **Doç. Dr. Murat Gümüşsoy'a**,*

*Uzmanlık eğitimimin her aşamasında üzerimde büyük emekleri olan kliniğimizin başasistanları ve uzmanları: **Prof. Dr. İlker Burak Arslan'a**, **Doç. Dr. Refia Gül Caner Mercan'a**, **Op. Dr. Ömer Uğur'a**, **Op. Dr. Özlem Yağız Aghayarov'a**, **Op. Dr. Gülay Güçlü'ye** **Op. Dr. Suat Kaptaner'e**, **Doç. Dr. Ejder Ciğer'e**, **Doç. Dr. Süleyman Emre Karakurt'a**,*

*Tezimin pediyatrik değerlendirmelerini yapan **Prof. Dr. Muhammet Ali Kınık'a** ve mikrobiyolojik değerlendirmelerini yapan **Uzm. Dr. Murat Akşit'e***

Beraber çalıştığım tüm hemşire, odyometrist ve personel arkadaşlarıma

Birlikte çalışmaktan büyük gurur duyduğum, her yeri güzel yapan birbirinden değerli tüm asistan arkadaşlarıma

*Bütün zorluklarda yanımda olan, bana güç veren yol arkadaşım sevgili eşim **İsa Dağlı'ya***

Hayatım boyunca bana hep destek olan canım anneme ve babama ve kardeşlerime

Teşekkür ve saygılarımla.

Dr. Sanem Burc Dağlı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. PFAPA.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Patogenez.....	2
2.1.4. Klinik Bulgular.....	3
2.1.5. Tanı Kriterleri.....	3
2.1.6. Tedavi.....	4
2.2. ADENOİD HİPERTROFİSİ.....	6
2.3. PALATİN TONSİL HİPERTROFİSİ.....	7
2.4. ADENOİD HİPERTROFİSİ VE EFÜZYONLU OTİT İLİŞKİSİ.....	9
2.5. GALEKTİN-3.....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
3.1. ÇALIŞMA PLANI VE OLGULARIN SEÇİMİ.....	11
3.2. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME.....	12
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ.....	12
4. BULGULAR.....	14
5. TARTIŞMA.....	21
6. SONUÇLAR.....	26
7. KAYNAKLAR.....	27
8. EKLER.....	32

KISALTMALAR

CRP c-reaktif protein

FMF ailesel akdeniz ateşi

Gal-3 galektin-3

IFN interferon

IL interlökin

PFAPA periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit

PLT trombosit sayısı

TNF tümör nekroz faktör

ÜS YE üst solunum yolu enfeksiyonu

WBC white blood cell

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Adenoid hipertrofisi derecelendirmesi (Parikh sınıflaması).....7

Tablo 2: Brodsky tonsil sınıflaması.....8

Tablo 3: Gruplara Göre Karşılaştırmalar.....15



ŞEKİL LİSTESİ

Grafik 1: Hasta ve kontrol grubunun tonsil evresine göre dağılımı.....16

Grafik 2: Hasta ve kontrol grubunun adenoid evresine göre dağılımı.....16

Grafik 3: WBC parametresinin hasta ve kontrol grubundaki değerleri.....17

Grafik 4: Nötrofil parametresinin hasta ve kontrol grubundaki değerleri.....17

Grafik 5: Nötrofil/Lenfosit parametresinin hasta ve kontrol grubundaki değerleri.....18

Grafik 6: CRP parametresinin hasta ve kontrol grubundaki değerleri.....18

Grafik 7: Gal-3 parametresinin hasta ve kontrol grubundaki değerleri.....19

Grafik 8: Hemoglobin parametresinin hasta ve kontrol grubundaki değerleri.....19

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit (PFAPA) sendromu tanısını yeni alan veya bu tanıyla takip edilen çocuk hastalarda normal popülasyona kıyasla adentonsiller hipertofi sıklığı ile seröz otit birlikteliğini ortaya koymak, hücrel immun yanıtında önemli bir protein olan galektin-3 (Gal-3)'ün PFAPA tanısındaki yerini, Gal-3 düzeyinin PFAPA etyopatogenezindeki rolünü açıklamak, PFAPA hastalarında Gal-3 düzeyi ile atak sıklığı arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde Mayıs 2022- Ekim 2023 tarihleri arasında Marshall kriterlerine göre PFAPA tanısı almış veya bu tanıyla takipte olan 36 hasta ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi (KBB & BBC) çocuk polikliniğine epistaksis şikayetiyle başvuran 31 gönüllü kontrol grubu olarak dahil edildi. Alerji, otoimmun hastalık (PFAPA dışında), adenotonsillektomi öyküsü bulunan hastalar çalışmadan çıkarıldı. PFAPA tanılı hastalar Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinden KBB & BBC çocuk polikliniğine yönlendirildi. Hastaların yıllık atak sayıları, atak başlangıç zamanları, tanı zamanları kaydedildi. PFAPA hastalarının atak dönemlerinde, kontrol grubunun polikliniğe başvurusundaki otoskopik, fleksible endoskopik (nazofarengeal, orofarengeal) muayeneleri kaydedildi. Otoskopik muayene sonrası akustik timpanometri yapıldı. Hasta grubunda atak dönemlerinde rutin çalışılan, kontrol grubunda epistaksis etiyojisi için istenen kandan 1 adet biyokimya tüpü ayrıldı, santrifüj edildikten sonra biyokimyasal analiz için -80 derecede saklandı. Gal-3 seviyeleri için ELISA kiti kullanıldı.

Bulgular: Hasta grubunun tonsil ve adenoid evresi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,013$, $p<0,001$). Hasta

grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek oranda seröz otit saptandı ($p=0,001$). Hasta grubunun Gal-3 değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$).

Sonuç: PFAPA tanılı hastalarda normal popülasyona kıyasla adenotonsiller hipertrofi ve seröz otit sık saptanmıştır. Gal-3 düzeyi PFAPA hastalarında daha düşük izlenmiştir, bu bulgu Gal-3 düzeyinin PFAPA tanısında yardımcı bir parametre olabileceğini gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: adenotonsiller hipertrofi, PFAPA, galektin-3.





ABSTRACT

Aim: In our study, we aimed to reveal the frequency of adenotonsillar hypertrophy and the association of serous otitis in pediatric patients newly diagnosed with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome or followed up with this diagnosis, compared to the normal population, and to reveal the association of galectin-3 (Gal-3), an important protein in the cellular immune response, in the diagnosis of PFAPA, the role of Gal-3 level in the etiopathogenesis of PFAPA, and to reveal the relationship between Gal-3 level and attack frequency in PFAPA patients.

Materials and Methods: Our study included 36 patients who were diagnosed with PFAPA according to Marshall criteria or were being followed up with this diagnosis between May 2022 and 31 volunteers who applied to the Ear, Nose, Throat (ENT), Head and Neck Surgery pediatric clinic of the University of Health Sciences, Izmir Tepecik Training and Research Hospital, with complaints of epistaxis, were included as a control group. Patients with a history of allergy, autoimmune disease (other than PFAPA), and adenotonsillectomy were excluded from the study. Patients diagnosed with PFAPA were referred from the Pediatric Health and Diseases polyclinic to the ENT & BBC pediatric clinic. The annual number of attacks of the patients, attack onset times, and diagnosis times were recorded. Otoscopic and flexible endoscopic (nasopharyngeal, oropharyngeal) examinations of PFAPA patients during attack periods and when the control group applied to the outpatient clinic were recorded. After otoscopic examination, acoustic tympanometry was performed. One biochemistry tube was separated from the blood that was routinely studied during attack periods in the patient group and requested for the etiology of epistaxis in the control group, and was centrifuged and stored at -80 degrees for biochemical analysis. ELISA kit was used for Gal-3 levels.

Results: The tonsillar and adenoid stages of the patient group were found to be statistically significantly higher than the control group ($p=0.013$, $p<0.001$, respectively). A statistically higher rate of serous otitis was detected in the patient group than in the control group ($p = 0.001$). The Gal-3 value of the patient group was found to be statistically significantly lower than the control group ($p<0.001$).

Conclusions: Adenotonsillar hypertrophy and serous otitis was detected more frequently in patients diagnosed with PFAPA compared to the normal population. Gal-3 level was observed to be lower in PFAPA patients, this finding may indicate that Gal-3 level may be a helpful parameter in the diagnosis of PFAPA.

Key Words: Adenotonsillar hypertrophy, PFAPA, galectin-3.



1.GİRİŞ ve AMAÇ

PFAPA, periyodik ateş sendromları içerisinde en sık görülen hastalıktır. Uzun dönemde remisyon oranlarının yüksek olması büyüme ve gelişmenin normal olması ve medikal tedaviye yanıt vermesi nedeniyle klinik seyri iyi olarak kabul edilmektedir. Ancak hastaların bir kısmında medikal tedavi atak sıklığını arttırabilir, remisyon gecikebilir bu hastalarda tonsillektomi operasyonu oldukça başarılıdır. Literatürde farklı çalışmalar tonsillektominin bu hastalardaki klinik seyrinin düzeldiğine dair kanıtlar ortaya koymuş olsa da bildiğimiz kadarıyla adenotonsil hipertrofisi ve ek olarak eşlik eden efüzyonlu otit sıklığının araştırıldığı ingilizce bir çalışma bulunmamaktadır. Kendi klinik tecrübemizde PFAPA tanılı hastalarda atak dışı dönemlerde dahi uyku problemlerinin olduğunu gözlemledik. Uykuda solunum probleminin adenoid hipertrofisi nedeniyle olabileceği varsayımıyla çalışmamızı planladık.

Çalışmamızın birincil amacını PFAPA hastaları ile kontrol grubunu adenotonsiller hipertrofi ve efüzyonlu otit sıklığı açısından karşılaştırmak olarak belirledik.

Gal-3 inflamasyon, konak immün sistemi, kanser patogenezi gibi birçok hücrel yolakta rol alan düzenleyici bir proteindir. Gal-3'ün PFAPA etyopatogenezi ve tanısındaki rolünü ayrıca Gal-3 ile PFAPA atak sayısı arasındaki ilişkiyi ortaya koymak çalışmamızın ikincil amacıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. PFAPA

2.1.1. Tanım

PFAPA sendromu tekrarlayan veya periyodik ateş sendromudur. Periyodik ateş sendromları, provoke edilmemiş inflamasyon atakları ile karakterize otoinflamatuvar hastalıklardır ve otoantikorların veya otoreaktif T hücrelerinin önemli düzeylerde bulunmaması ile otoimmün bozukluklardan ayrılır. Bu sendromlar, doğuştan gelen bağışıklık sisteminde yer alan proteinlerdeki kusurlardan kaynaklanmaktadır. Bazı periyodik ateş sendromlarına tek genlerdeki patojenik varyantlar neden olur ve bu nedenle monogenik kalıtıma sahip olduğu kabul edilir. Ancak tekrarlayan ateş sendromu olan hastaların çoğunda tek bir gende tanımlanan patojenik varyantlar yoktur ve bunlar muhtemelen karmaşık genetik hastalıklardır. PFAPA bu hastalar arasında en sık görülen tanıdır(1).

2.1.2. Epidemiyoloji

Bir İskandinav çalışmasında insidansın 10.000 çocukta 2,3 olduğu tahmin edilmesine rağmen, gerçek prevalans ve etiyoloji bilinmemektedir. Tanı genellikle gecikir ve tedavi yaklaşımları değişir. Okul öncesi yıllarda 3-7 gün süren ve her 2 ila 8 haftada bir meydana gelen tekrarlayan yüksek ateş atakları olan hastalar mevcuttur. Ateşli ataklar sırasındaki ilişkili özellikler arasında farenjit, servikal lenfadenopati ve / veya aftöz stomatit bulunur. PFAPA genellikle birkaç yıl sonra düzelir. Bununla birlikte hem çocukların hem de ailelerin yaşam kalitesini etkiler(2).

2.1.3. Patogenez

Veriler PFAPA'nın çevresel faktörlere ek olarak birçok gendeki patojenik varyantların poligenik veya karmaşık kalıtımından kaynaklandığını göstermektedir (3). Bazı çalışmalar PFAPA vakalarının bir kısmının ailesel çoğunun da otozomal dominant kalıtım ile aktarıldığını göstermektedir(4). Sonuçta PFAPA patogenezinde antijen sunan hücre ve CD4+ T hücresi aktivasyonunun artar. Bu bulguyla tutarlı olarak alevlenmeler sırasında PFAPA hastalarında miyeloid hücre ve CD4+ T hücresi aktivasyonunda yer alan interferon (IFN) gama, tümör nekroz faktörü (TNF) alfa, IL(interlökin)-6, IL-18 dahil çeşitli inflamatuvar sitokinlerin seviyeleri yükselmiştir(5).

2.1.4. Klinik Bulgular

PFAPA alevlenmeleri genellikle 3-7 gün sürer (çoğunlukla 4-5 gün civarında) ve her 2-8 haftada bir tekrarlanır. Hastaların yaklaşık %60'ında ateşten önce prodromal bir belirti (genellikle yorgunluk) ortaya çıkar. Hastaların çoğu atakların saat gibi düzenliliği anlamına gelen periyodikliği bildirmektedir. Bu özellik hastalığın erken evrelerinde daha belirgindir ve çocuk büyüdükçe ataklar genellikle daha az şiddetlenir ve daha uzun aralıklarla tekrarlar. Kış aylarında daha sık görülen üst solunum yolu enfeksiyonlarından (ÜSYE) farklı olarak PFAPA atakları mevsimsel özellik göstermez. Ataklar arasında hastalar genellikle asemptomatiktir ve büyüme ve gelişme normal seyrindedir(6).

Tipik bir PFAPA alevlenmesindeki semptomlar arasında ateşle birlikte farenjit, oral aftöz lezyonlar ve servikal lenfadenit yer alır. Bunlar PFAPA'nın temel özellikleridir. Vücut ısısı sıklıkla 39-40,5 °C'ye kadar yükselir. Ateş genellikle antibiyotik ve antipiretiklere dirençlidir ve yüksek ateşe rağmen hastaların genel sağlık durumları iyidir(6).

En sık görülen ana belirti eritematöz veya eksüdatif farenjitir (hastaların >%90'ında bulunur), bunu servikal adenit (hastaların %75'inde) ve oral aft (hastaların %50'sinde) takip eder. PFAPA aftöz lezyonları tipik olarak 1 cm'den küçük, ağzın çiğneme dışı yüzeylerinde lokalize, iyi tanımlanmış eritematöz sınırları olan, ağrılı, sık, yuvarlak ülserlerdir. Servikal lenf düğümleri genellikle iki taraflı büyümüş, orta derecede hassas ve çapı 5 cm'den küçüktür(6).

2.1.5. Tanı Kriterleri (Marshall Kriterleri)

1. Üst solunum yolu enfeksiyonu olmaksızın erken yaşta (<5 yaş) ortaya çıkan ve düzenli olarak tekrarlayan ateşler

2. Aşağıdaki semptomlardan en az biri:

A. Aftöz stomatit

B. Servikal lenfadenit

C. Farenjit

3. Sıklık nötroopeninin dışlanması

4. Ataklar arasındaki asemptomatik aralık

5. Normal büyüme ve gelişme(7).

Tanı için önemli olduğunu düşünülen klinik kriterlerin başlıca özellikleri şunlardır:

1.Düzenli aralıklarla meydana gelen dörtten fazla belgelenmiş tipik ateş atağı olmalıdır. Ataklar arasındaki süre genelde aynıdır ve iki ila sekiz hafta arasındadır. Her atak tipik olarak iki ila yedi gün sürer. Her ataktaki semptomların neredeyse aynı olduğunu doğrulamak önemlidir. Epizod zamanlamasındaki önemli düzensizlik, PFAPA tanısından uzaklaşılmasını ve diğer teşhislerin dikkate alınmasını gerektirmelidir.

2. Alevlenmeler sırasında hastalarda farenjit, servikal lenfadenopati veya aftöz ülserler bulunur. Bu nedenle, alevlenmeler sırasında hastaları bu bulguların varlığı açısından dikkatlice incelemekte fayda vardır. Şiddetli karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit, döküntü veya belirgin kusma veya ishal gibi alevlenmeler sırasındaki atipik semptomlar, diğer tanılar için değerlendirmeyi başlatmalıdır.

3. Ataklar arasında normal büyüme parametreleri mevcuttur ve semptom veya anormal laboratuvar parametreleri yoktur.

4. Tek doz veya 12 ila 48 saat arayla iki doz olarak verilen 1 ila 2 mg / kg oral prednizon / prednizolon dozu ile tedaviden birkaç saat sonra semptomlar azalır. Bu yanıt, PFAPA ataklarını ailesel Akdeniz ateşi (FMF) veya diğer kalıtsal otoinflamatuvar periyodik ateş sendromlarından ayırt etmede yararlı olabilir ve PFAPA için tanısal bir kriter olarak kullanılabilir(8).

2.1.6. Tedavi

1.Atak tedavisi: Oral yoldan prednizon 1 ila 2 mg / kg gibi glukokortikoidler kullanılır. PFAPA ataklarında meydana gelen ateşi genellikle birkaç saat içinde hızla hafifletir. Aftöz stomatit ve servikal adenopati gibi diğer semptomların çözülmesi daha uzun sürebilir. Gecikmiş uygulama etkinliği azaltılabileceğinden, atak başladıktan sonra glukokortikoid dozu mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Hastaların yaklaşık yüzde 20 ila 25'i ateşin tekrar yükselmesi nedeniyle 12 ila 24 saat sonra ikinci bir doza ihtiyaç duyar(9). PFAPA hastalığında glukokortikoid tedavisinin en büyük dezavantajı, ataklar arasındaki aralığın kısalmasına neden olabilmesidir. Bu, hastaların yüzde 19 ila 50'sinde görülür(10). Profilaktik tedavi (simetidin veya kolşisin), glukokortikoidlerde atak sıklığında artış olan hastalarda bir seçenektir(2).

2.Önleyici veya profilaktik tedavi:

1.Simetidin: Ataklar arasındaki süreyi uzatabilir, atak şiddetini azaltabilir veya PFAPA ataklarının çözülmesine yol açabilir. Simetidin genellikle her 12 saatte bir bölünmüş dozlarda 20 ila 40 mg / kg / gün verilir (maksimum doz 1200 mg / gün).

Simetidin tekrarlayan ateş sıklığını azaltırsa veya tamamen ortadan kaldırırsa, 6 ila 12 aylık sürekli kullanımdan sonra ilacı bırakma girişimi uygundur(9).

2.Kolşisin: Mikrotübül oluşumu, hücre yapışması ve inflamatuvar aktivasyonu gibi birçok hücre fonksiyon üzerinde inhibitör etkileri olan bir alkaloid yapıda, FMF tedavisi için onaylanan ilk ilaçtır(11). Kolşisin PFAPA hastalarında rutin olarak kullanılmamaktadır, çünkü sürekli günlük uygulama ihtiyacı vardır. Bununla birlikte kolşisin profilaksisin PFAPA semptomları üzerinde iyi bir kontrol sağlayan farklı klinisyenler tarafından benimsenmiştir, ancak tam yanıt nadiren gözlemlenmiştir(12). PFAPA sendromu tanısı alan 18 çocuk üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışma, kolşisin tedavi grubunun (<5 yaş ise 0,5 mg/gün, 5-10 yaş arası 1 mg/gün ve > 10 yaş ise 1,5 mg/gün) kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha az ateşli atak geçirdiğini ortaya koymuştur(13). Güneş ve ark. 12 ay boyunca kolşisin profilaksisi alan 400 hastayı takip etmiş ve bunların %85'inde ataklar arası dönemlerin uzadığını göstermiştir. Ayrıca MEFV patojenik varyantları olan çocuklarda etkinliğin (%96) olmayanlara (%80) göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur(14). Ayrıca tonsillektomi sonrası düzelme göstermeyen, aftöz stomatitin baskın olduğu klinik ile seyreden atipik PFAPA sendromlu çocuklarda kolşisin kullanılmasını öneren çalışmalar mevcuttur(15).

3.Tonsillektomi: Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen veya atak sıklığı nedeniyle yaşamlarında önemli bozulma olan hastalarda etkili bir cerrahi tedavidir. Yönetim stratejisine karar verirken cerrahi riskleri ve hastalığın uzun vadede ılımlı seyri dikkate alınmalıdır. Vaka raporlarının ve vaka serilerinin çoğu, PFAPA'lı hastaların çoğunda remisyon sağlama veya semptom sıklığını ve şiddetini azaltmada, adenoidektomili veya adenoidektomisziz bademcik ameliyatının etkinliğini desteklemektedir(16).

Diğer tedavi seçeneklerine bakılacak olursa, son zamanlarda, PFAPA ateşli alevlenmelerinde Th1 kemokinlerin indüksiyonu ile IL-1 β düzensizliği ve inflamasyon ile ilişkili genlerin aşırı ekspresyonu ortaya konulmuş ve PFAPA sendromunda IL-1 inhibisyonunun faydalı olabileceği hipotezi öne sürülmüştür(4). Stojanov ve arkadaşları PFAPA tanılı 5 çocuğu anakinra ile tedavi etmiştir (1 mg/kg, ateşin ikinci gününde subkutan olarak uygulanarak). Çalışmada hem enjeksiyondan birkaç saat sonra klinik yanıt elde edilmiş hem de enjeksiyondan 48 saat sonra beyaz kan hücresi sayımı ve C-reaktif proteinde azalma izlenmiştir(5). Bazı kanıtlar tekrarlayan aftöz stomatit

tedavisinde ve PFAPA alevlenmelerinin profilaksisinde talidomidin kullanımını desteklemektedir(17,18). Ayrıca PFAPA tedavisinde D vitamininin immün düzenleyici bir faktör olarak rolünü destekleyen kanıtlar vardır ve bazı yazarlar PFAPA semptomları ile D vitamini eksikliği arasında anlamlı bir korelasyon bulmuşlardır(19).

2.2. ADENOİD HİPERTROFİSİ

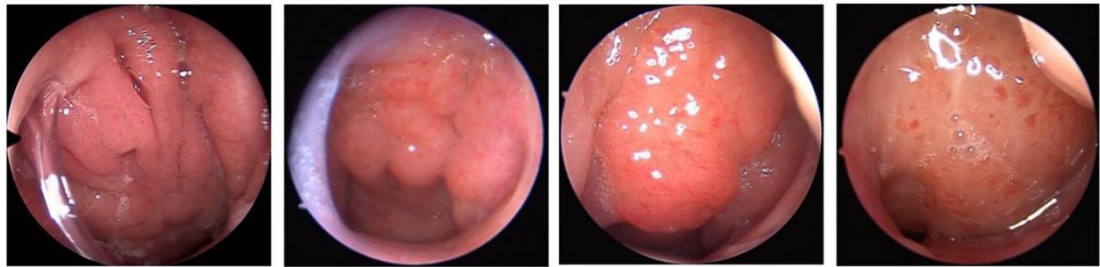
Adenoid, waldeyer halkasının bir parçasıdır. Nazofarenks santralinde bulunur ve nazofarenksin çatısını ve arka duvarını çevreleyen alana bağlanır. Posterior nazal açıklığın (koana) sınırının posterosuperiorunda ve östaki tüpünün nazofaringeal deliklerinin etrafındaki lenfoid kümelerin yanında yer alır. Adenoid hipertrofisinin burun tıkanıklığı, horlama, işitme bozukluğu, östaki disfonksiyonu, kronik sinüzit, kraniyofasiyal gelişim ile ilişkisi gösterilmiştir. Adenoid hipertrofisinin pediatrik popülasyonda tahmini prevalansı %34'tür(20). Tanı hasta uyumu halinde endoskopik muayene ile konulur(21). İnceleme sırasında koanal açıklıkların fiberoptik endoskopi görüntüleri üst koanal sınırdan burun tabanına kadar dört segmente ayrılır.

Evre 1'de, nazofaringeal boşluğun yalnızca üst segmentini ($\leq$ %25) kaplayan ve koanal açıklıkların neredeyse tamamen serbest olduğu adenoid dokusunu mevcuttur.

Evre 2'de, adenoid dokusu nazofaringeal kavitenin üst yarısında ($\leq$ %50) sınırlıdır ve koana yeterli açıklığa sahiptir, östaki tüp ağzı rahatça görülür.

Evre 3'te tıkanıklık, nazofarenksin yaklaşık %75'ini kaplar, östaki tüp ağzı kısmi kapalıdır ve koanal açıklıklar önemli ölçüde tıkalıdır.

Evre 4 vakalarda, adenoid dokusu östaki tüp ağzının görülmesine izin vermeden alt koanal sınıra ulaşır ($>$ %75)(22).



Grade 1

Grade 2

Grade 3

Grade 4

Resim 1: Adenoid boyut sınıflaması (23)

Bir diğer sınıflamada adenoid dokusu ilişkili olduğu anatomik yapılara göre sınıflandırılır(24).

Tablo 1: Adenoid hipertrofisi derecelendirmesi (Parikh sınıflandırması) (16).

Anatomik komşuluklara bağlı olarak adenoid hipertrofisinin derecelendirilmesi	
Derece	Adenoid dokusunun uzandığı anatomik yapı
<i>Derece 1</i>	Bağlantılı olduğu yapı yok
<i>Derece 2</i>	Östaki tüp ağzı
<i>Derece 3</i>	Östaki tüp ağzı ve vomer
<i>Derece 4</i>	Östaki tüp ağzı, vomer ve yumuşak damak

Hasta iş birliğinin sağlanamaması nedeniyle muayene yapılamıyorsa, özellikle tıbbi öykü ve tipik kulak zarı bulguları varsa tanı için klinik muayene yeterlidir. Malignite şüphesi veya juvenil nazofaringeal anjiyofibromu olan hastalar için daha ileri ve (gerekirse) kapsamlı görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. Adenoid hipertrofisinde konservatif tedavide intranazal steroidler kullanılabilir. Şiddetli semptomları olan (tekrarlayan enfeksiyon ve ateşe yatkınlık, inatçı kulak rahatsızlıkları) ve/veya konservatif tedavilerin başarısız olduğu hastalara adenoidektomi uygulanır. Kronik seröz/mukuslu otitis medialı hastalara sıklıkla miringotomi ve/veya tüplerin yerleştirilmesiyle birlikte adenoidektomi uygulanır(21).

2.3. PALATİN TONSİL HİPERTROFİSİ

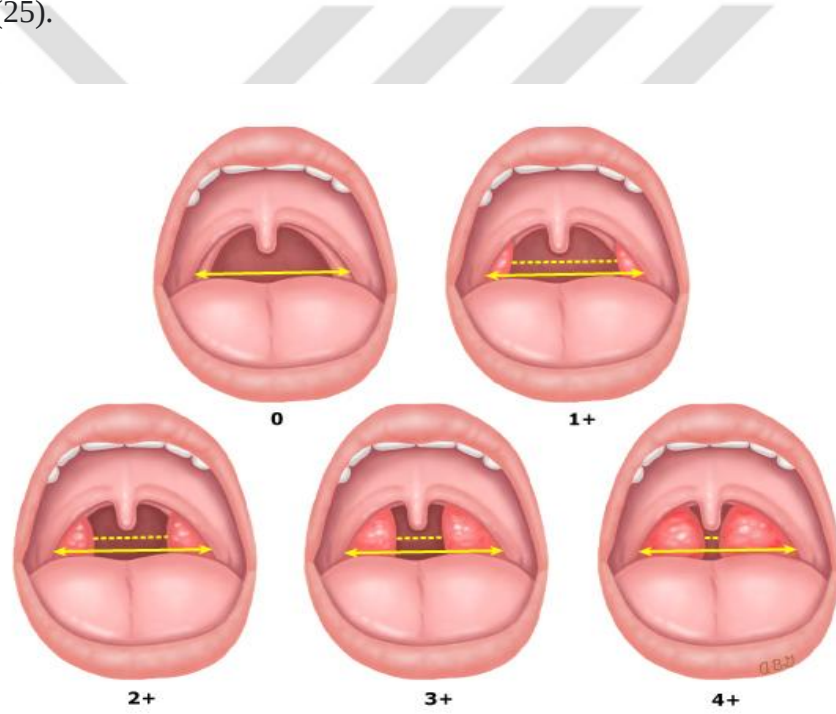
Palatin tonsiller (bademcikler) solunum epiteli ile kaplı, waldeyer halkasının üyesi olan lenfoid dokulardır. Tonsil kriptaları bakteri barındırabilir. Kriptlerin içinde katılaşmış tıkaçlar oluşabilir ve bunlara bademcik taşları adı verilir. Bunlar genellikle kötü bir kokuya sahiptir ve ağız kokusuna neden olabilir.

Bademcik boyutu 0 ile 4 arasında bir derecelendirme ölçeğine dayanmaktadır:

Tablo 2: Brodsky tonsil sınıflaması

Grade 0	Tonsil dokusunun bulunmaması(tonsillektomi)
Grade 1	Tonsillerin anterior plikanın arkasında gizli olması
Grade 2	Farengeal boşluğun %25-50 arasını kaplaması
Grade 3	Farengeal boşluğun %50-75 arasını kaplaması
Grade 4	Farengeal boşluğun %75'inden fazlasını kaplaması

Öpüşen bademcikler orofaringeal çapın yüzde 100'ünü doldurur ve birbirine temas eder(25).



Resim 2: Bademcik boyut sınıflaması (Brodsky) (26)

Tonsillektomi endikasyonları içerisinde obstrüktif uyku apnesi, tekrarlayan boğaz enfeksiyonları, PFAPA sendromu, peritonsiller abse öyküsünün varlığı, tonsilin primer malignitesi, kontrol edilemeyen tonsil kanamaları, dirençli ağız kokusu, kronik tonsillit, romatizmal kalp hastalığı varken kronik faringeal A beta hemolitik streptokok taşıyıcılığı sayılabilir(27).

2.4. ADENOİD HİPERTROFİSİ VE EFÜZYONLU OTİT İLİŞKİSİ

Efüzyonlu otitis media orta kulakta akut inflamasyon bulguları olmaksızın sıvı varlığı olarak tanımlanır. Okul öncesi çocukların yaklaşık %80'inde en az bir kere teşhis edilebilmektedir. Bu çocukların %30-40'ında tekrarlayan ataklar görülür, %5-10'unda hastalık kronikleşir(28). Genel olarak kendiliğinden düzelme eğiliminde olduğu için medikal tedavi önceliklidir; ancak çocuklarda işitme kaybı, dil gelişiminde gecikmeye neden olması, hastanın yarık damaklı olması gibi durumlarda cerrahi açıdan değerlendirme gerektirmektedir(29). Efüzyonlu otitis media patogenezinde başlıca etiyolojik faktörler olarak ÜSYE, adenoid hipertrofisi, kraniyofasiyal malformasyonlar, alerji ve immunolojik faktörler öne sürülmektedir(30). Adenoid hipertrofisi kitle etkisi ile nazofaringeal ventilasyonu bozar, östaki tüpünün tıkanması sonucunda orta kulakta sekresyon birikir bu sekresyon karşımıza orta kulakta efüzyon olarak gelir. Ancak günümüzde mekanik tıkanıklığın tek etyolojik faktör olmadığı, adenoid dokusundaki rezervuar bakterilerin biyofilm tabakası oluşturarak efüzyon gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir(31,32).

2.5. GALEKTİN-3

Galektinler, evrimsel olarak korunmuş 135 amino asit-karbonhidrat zincirine sahip bir β -galaktozid bağlayıcı lektin ailesidir. Şimdiye kadar memelilerde 15 galektin tanımlanmış olup galektinler amino asit-karbonhidrat zincirine bağlı olarak üç tipe ayrılmıştır: i) Tek bir amino asit-karbonhidrat zincirine sahip prototip galektinler; ii) iki amino asit-karbonhidrat zinciri art arda tekrarlanan galektinler; iii) uzun, esnek bir N terminal alanına bağlı tek bir amino asit-karbonhidrat zincirine sahip kimera tipi galektinler. Gal-3 kimera tipi tek galektindir(33).

Galektinler, konakçı/yabancı hücrelerin yüzeyindeki glikanları çapraz bağlama ve kümeleme yeteneği gösterir. Endositoza karşı hücre yüzeylerinde glikoprotein kalma süresini uzatabilir, aktivitelerini arttırabilir veya herhangi bir hücrede protein-protein etkileşimlerini önleyebilir. Galektinlerin aynı zamanda hücre yüzeyi reseptörlerinin etkileşimini de modüle edebildiği rapor edilmiştir. Bu nedenle galektinler, hücre dışı sinyallere hücresel yanıtı düzenleyebilir(34).

Gal-3 reseptörler, hücre dışı matris proteinleri ve patojenler üzerindeki N-glikanlara bağlanır, hücre içinde ve hücreler arasında önemli sinyal yollarına seçici olarak aracılık eder. Böylece çeşitli sitokinlerin salınımını arttırarak inflamasyon, konak

immun sistemi ve kanser patogenezinde önemli rol oynar(35). Çalışmamızda PFAPA'nın ataklar şeklindeki seyri nedeniyle Gal-3'ün inflamasyon ve konak immun sistemindeki rolü üzerinde durmayı amaçladık.

Gal-3 nötrofil aktivasyonu ve adezyonu, monosit/makrofajların kemoatraksiyonu, apoptotik nötrofillerin fagositozu ve mast hücrelerinin aktivasyonu dahil olmak üzere akut inflamatuvar yanıt sırasında birçok süreçte yer alır. Nötrofiller, antijen fagosit edebildikleri ve çeşitli sitotoksik ürünler üretebildikleri için konak savunmasında önemli hücrelerdir. Nötrofiller tarafından üretilen sitotoksik ürünler istilacı patojenleri öldürse de bu ürünler aynı zamanda konak dokusunun kendisinde hasara yol açabilir, bu nedenle kendi görevlerini tamamladıktan sonra yok edilmeleri gerekir. Gal-3 aktive makrofajlar üzerinde eksprese edilerek apoptotik nötrofilleri ve hücre kalıntıların makrofajlar tarafından fagositozlanmasını sağlar ve böylece inflamasyonun çözülmesine aracılık eder(36).

Gal-3 stabil bir biyo-belirteçtir ve yaş, vücut kitle indeksi veya cinsiyet ile ilişkili değildir. Ayrıca gal-3 sirkadiyen değişiklik göstermez ve egzersiz sonrasında marjinal olarak artar ve 1-3 saat sonra normal seviyelere döner. Bu nedenle gal-3, çeşitli hastalık türlerinin tanı ve prognozunda kullanılabilir ve dolayısıyla hastalığın tedavisinde terapötik bir hedef olarak da hizmet edebilir(37).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA PLANI VE OLGULARIN SEÇİMİ

Bu çalışmada PFAPA tanısı almış hastalarda adenotonsiller hipertrofi düzeyi ile eşlik eden seröz otit birlikteliğini belirlemek, bu hastaların atak sırasındaki serum gal-3 düzeyini normal popülasyon ile kıyaslamak ve bu düzeyin atak sıklığı ile ilişkisini belirlemek amaçlanmıştır. Çalışma prospektif kohort çalışması olarak planlandı. Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 15/03/2022 tarihli ve 2022/03-28 karar numarası ile onaylandı. Her denekten yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

3.1.1. Hasta Grubu Seçimi

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde Mayıs 2022- Ekim 2023 tarihleri arasında Marshall kriterlerine göre PFAPA tanısı almış veya bu tanı ile takip edilen hastalar dahil edildi. Bilinen alerji, otoimmün hastalık (PFAPA dışında), adenotonsillektomi öyküsü bulunan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde PFAPA nedeniyle takip edilen veya yeni tanı alan hastalar, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi çocuk polikliniğine yönlendirildi. Bu hastaların yıllık atak sayıları, atak başlangıç zamanları, tanı zamanları kaydedildi. Hastaların atak dönemlerinde otoskopik, fleksible endoskopik (nazofarengeal ve orofarengeal) muayeneleri kaydedildi. Otoskopik muayenenin ardından hastalara 226 Hz akustik timpanometri yapıldı. Atak dönemlerinde rutin çalışılan kandan 1 adet biyokimya tüpü ayrıldı ve santrifüj edildikten sonra biyokimyasal analiz için -80 derecede saklandı.

3.1.2. Kontrol Grubu Seçimi

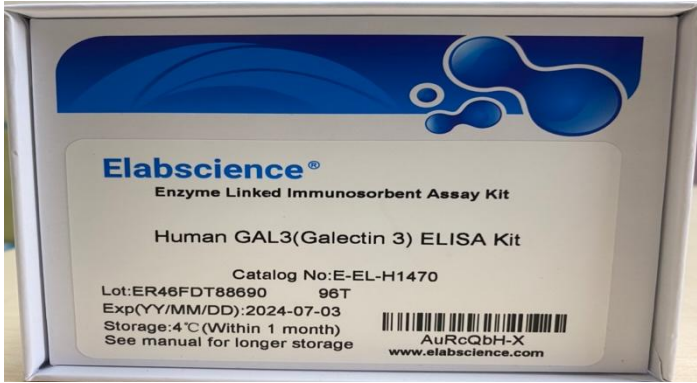
Çalışmamızda kontrol grubu için Ocak 2022-Ekim 2023 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi çocuk polikliniğine epistaksis şikayeti ile başvuran hastalar seçildi. Bu hastaların otoskopik, fleksible endoskopik (nazofarengeal ve orofarengeal) muayeneleri yapıldı ve verileri kaydedildi. Otoskopik muayenelerin ardından hastalara 226 Hz akustik timpanometri yapıldı. Bilinen alerji, otoimmün hastalık, adenotonsillektomi öyküsü olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Epistaksis etiyolojisine yönelik tetkik için rutin çalışılan kandan 1 adet biyokimya tüpü ayrıldı ve santrifüj edildikten sonra biyokimyasal analiz için -80 derecede saklandı.

3.2. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Çalışmamızda venöz kan örnekleri 8-12 saatlik açlıktan sonra toplandı. Santrifüj işleminden sonra (Resim 3) bu örnekler porsiyonlara ayrıldı ve analiz gününe kadar -80 °C'de saklandı. İnsan Galektin-3 (Gal-3) seviyeleri için ticari bir sandviç ELISA kiti (Elabscience Biotechnology Inc. Texas, ABD) kullanıldı (Resim 4). Çalışmalar kit prospektüsünde yer alan talimatlara göre yapıldı. Spektrofotometrik ölçüm 450 nm dalga boyunda Rayto (Microplate reader, RT-2100C, China) model ELISA okuyucuda gerçekleştirildi. Örneklerin Gal-3 konsantrasyonları, seyreltilmiş standart absorbanslar kullanılarak çizilen standart eğriden belirlendi. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi.



Resim 3: Santrifüj cihazı



Resim 4: Galektin-3 ELISA kiti

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 29 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama $\pm$ standart sapma, medyan minimum, maximum ve kartiller arası uzaklık değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait

verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Grupların varyans homojenliği Levene testi ile analiz edildi. Sayısal değişkenler için iki grup karşılaştırmaları verilerin normal dağılım göstermesi durumunda bağımsız örneklerde *t* testi, normal dağılım göstermemesi durumunda Mann-Whitney *U* testi ile yapıldı. Grupların cinsiyete göre karşılaştırılmasında Yates kıkare ve Fisher-Freeman-Halton testlerinden yararlanıldı. Galektin düzeyleri ile adenoid grade ve atak sayısı arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.



4.BULGULAR

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerinde Mayıs 2022-Ekim 2023 tarihleri arasında PFAPA tanısı alan veya PFAPA tanısı ile takipte olan 36 adet olgu hasta grubu olarak dahil edildi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi polikliniğine epistaksis şikayeti ile başvuran ve dışlama kriterlerine uyan 31 adet olgu kontrol grubu olarak kabul edildi. Tüm hastaların kulak burun boğaz polikliniği muayenesinde adenoid vejetasyon ve tonsiller hipertrofi yüzdesi, otoskopik muayenesi kaydedildi, muayene sonrası hastalara 226 Hz akustik timpanometri yapıldı. Hastalardan rutin alınan kan numunesinden ayrıca gal-3 düzeyi çalışıldı. Çalışmada 36 hasta, 31 kontrol grubunda olmak üzere toplam 67 gönüllü yer almıştır. Yaş ortalaması hasta grubunda $4,5 \pm 1,5$ ve kontrol grubunda $5,1 \pm 1,7$ yıldır. Yaş dağılımı gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildir. Erkek gönüllü sayısı hasta grubunda 22 (%61,1) ve kontrol grubunda 16'dır (%51,6). Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır.

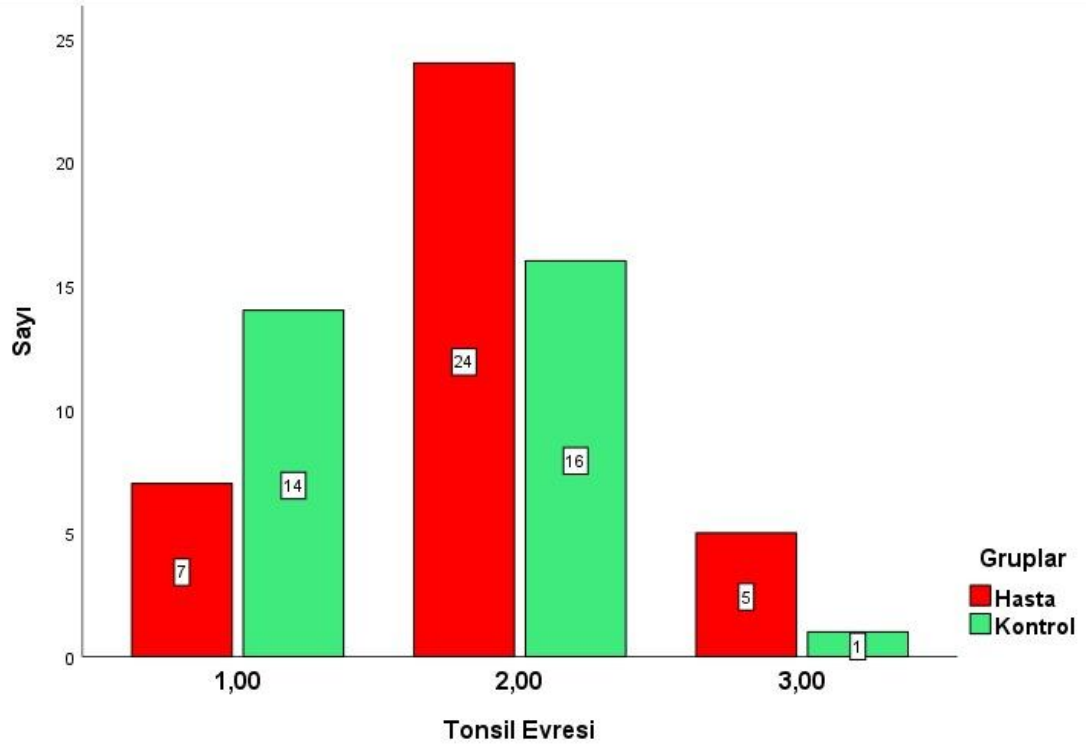
Tablo 3: Gruplara Göre Karşılaştırmalar

	Gruplar		Test İstatistikleri	
	Hasta n=36	Kontrol n=31	Test değeri	p değeri
Yaş	4,5±1,5	5,1±1,7	1,604	0,114 [†]
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	22 (61,1)	15 (48,4)	0,637	0,425 [‡]
Kadın	14 (38,9)	16 (51,6)		
Şikâyet başlangıcı, (yıl)	2 (0,5-5)			
Tanı alma süresi, (yıl)	1 (0,5-4)			
Tanı zamanı, (yıl)	3,2 (2-6)			
Atak sayısı (yılıda)	13 (1-48)			
Tonsil grade	2 (1-3)	1,5 (1-3)	2,481	0,013^{&}
Adenoid grade	3 (1-4)	2 (1-3)	4,225	<0,001^{&}
Timpano, n (%)				
a	21 (58,3) ^x	29 (93,5) ^y	11,708	0,001^Φ
b	8 (22,2) ^x	2 (6,5) ^x		
c	7 (19,3) ^x	0 (0,0) ^y		
Proc	0,19 (0,20)			
WBC	10,41±3,68	8,51±2,54	2,484	0,016[†]
Nötrofil	5,80 (6,10)	3,20 (2,10)	2,019	0,043^{&}
Lenfosit	2,90 (1,75)	3,40 (1,50)	1,478	0,139 ^{&}
PNL/L	1,55 (2,85)	1,00 (0,80)	2,468	0,014^{&}
Sedim	33,5 (10-108)			
CRP	50,40 (52,08)	0,80 (2,70)	5,506	<0,001^{&}
Galektin	2,92 (2,02)	5,71 (6,36)	3,898	<0,001^{&}
Hb	11,63±0,85	12,11±0,94	2,174	0,033[†]
Trombosit	341,0 (148,3)	318,0 (80,0)	0,509	0,611 ^{&}
PLT/L	120,2 (65,9)	100,0 (53,7)	1,635	0,102 ^{&}

n: Birim sayısı, %: Sütun yüzdesi, Sayısal veriler ortalama±standart sapma, medyan (min-max) ya da medyan (kartiller arası uzaklık) değer olarak verilmiştir. [†]: Bağımsız örneklerde t testi, [&]: Mann-Whitney U testi, [‡]: Yates kıkare, ^Φ: Fisher-Freeman-Halton test, x ve y üst simgeleri aynı satırda gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgelerin yer aldığı gruplar istatistiksel olarak farklı değildir.

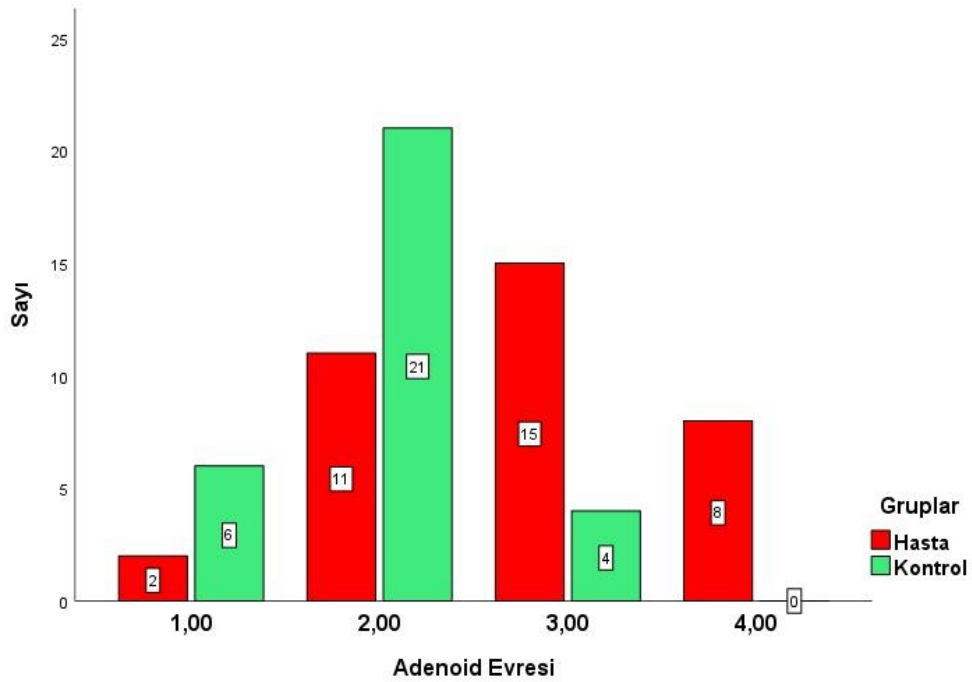
Hasta grubunda medyan şikâyet başlangıcı 2 yıl, medyan tanı alma süresi 1 yıl, medyan tanı zamanı 3,2 yıldır. Medyan yıllık atak sayısı 13'tür.

Tonsil muayenesi: Hasta grubunun tonsil evresi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0,013$) (Grafik 1).



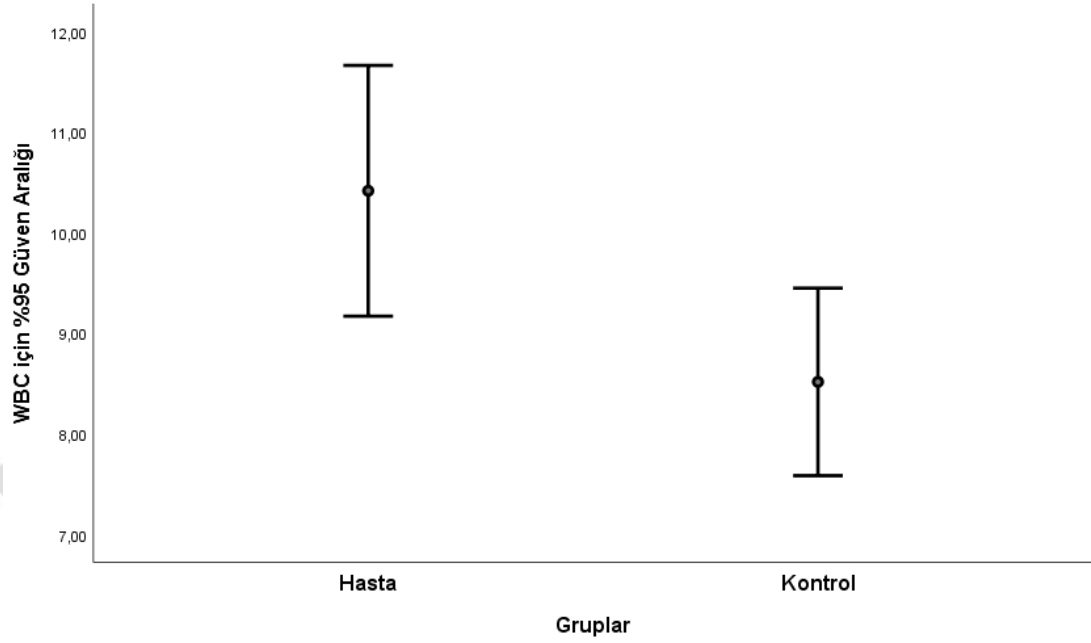
Grafik 1: Hasta ve kontrol grubunun tonsil evresine göre dağılımı

Adenoid muayenesi: Hasta grubunun adenoid evresi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0,001$) (Grafik 2).



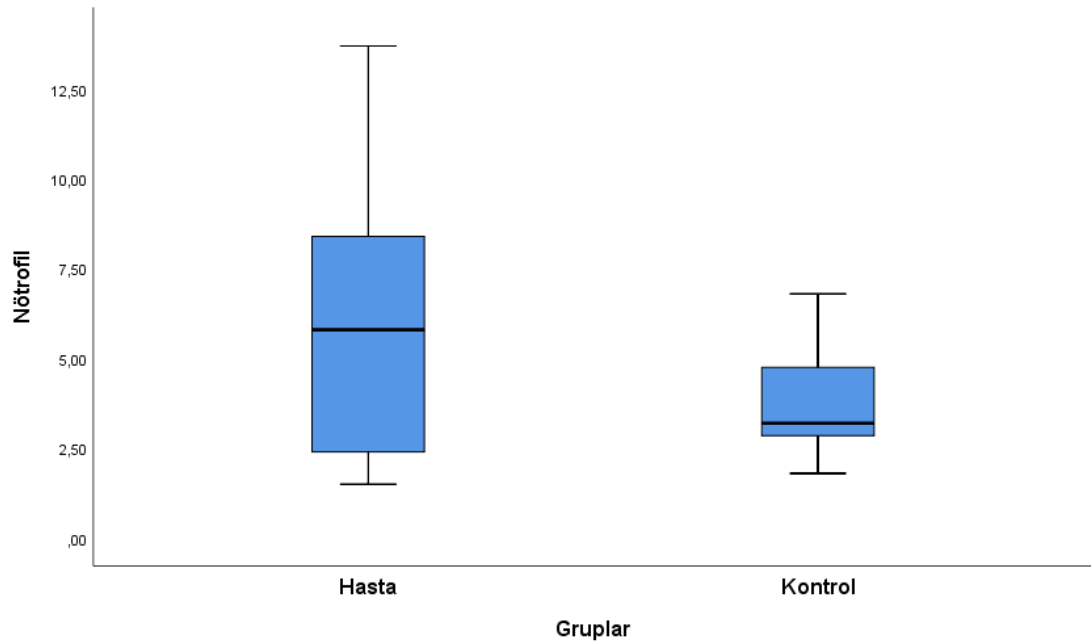
Grafik 2: Hasta ve kontrol grubunun adenoid evresine göre dağılımı

Hasta grubunun **White Blood Cell (WBC)** değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0,016$) (Grafik 3).



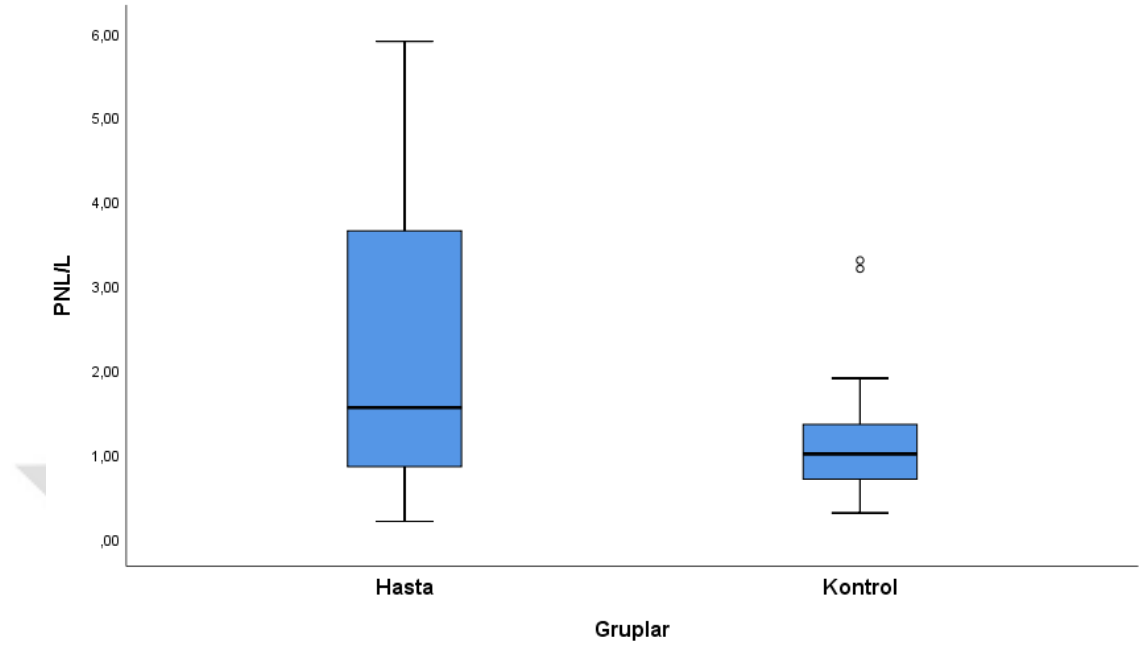
Grafik 3: WBC parametresinin hasta ve kontrol grubundaki değerleri

Hasta grubunun **nötrofil** değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0,043$) (Grafik 4).



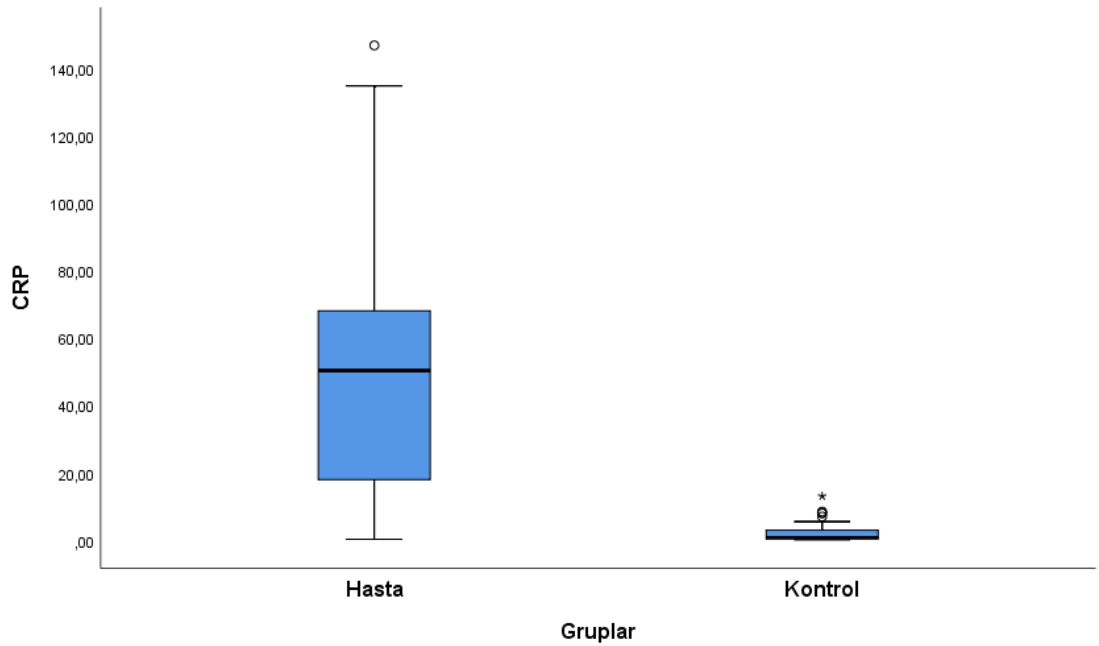
Grafik 4: Nötrofil parametresinin hasta ve kontrol grubundaki değerleri

Hasta grubunun **Nötrofil/Lenfosit** değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0,014$) (Grafik 5).



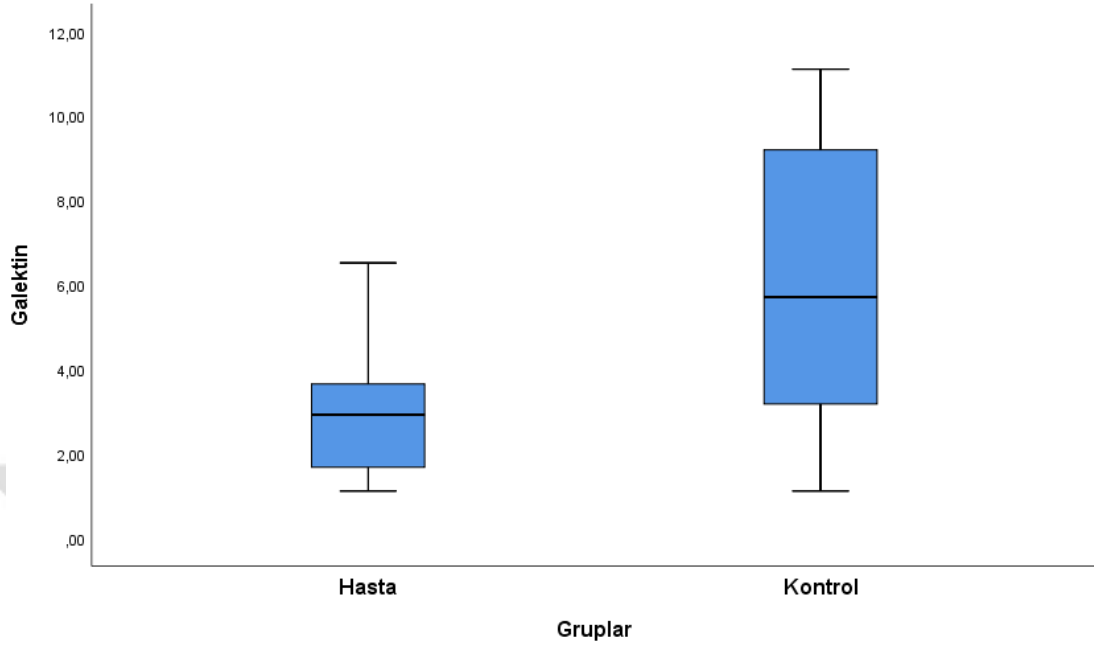
Grafik 5: Nötrofil/Lenfosit parametresinin hasta ve kontrol grubundaki değerleri

Hasta grubunun **C-Reaktif Protein (CRP)** değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0,001$) (Grafik 6).



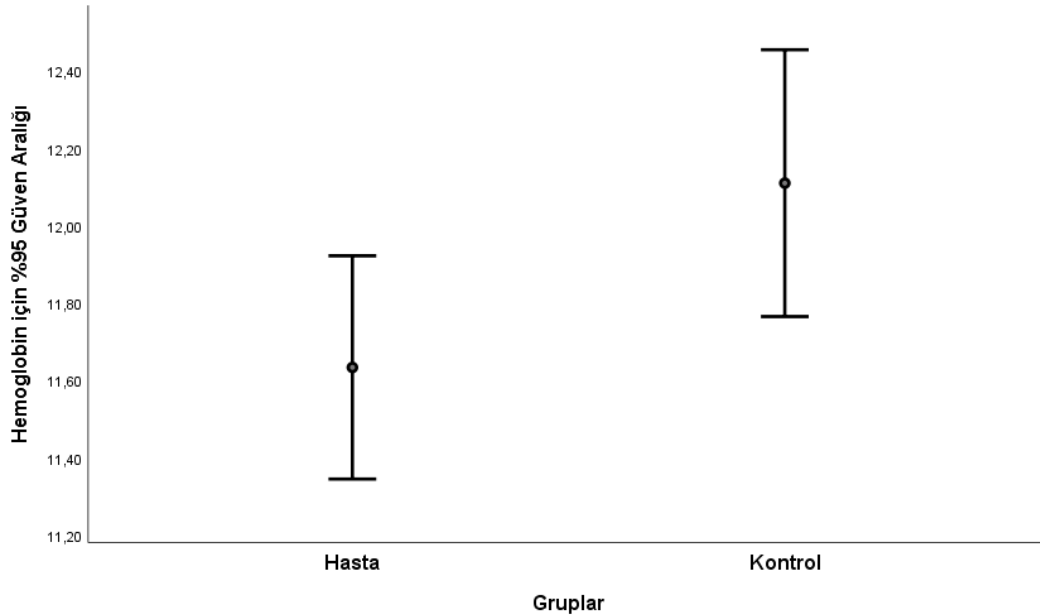
Grafik 6: CRP parametresinin hasta ve kontrol grubundaki değerleri

Hasta grubunun **Gal-3** değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p<0,001$) (Grafik 7).



Grafik 7: Gal-3 parametresinin hasta ve kontrol grubundaki değerleri

Hasta grubunun **hemoglobin** değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p=0,033$) (Grafik 8).



Grafik 8: Hemoglobin parametresinin hasta ve kontrol grubundaki değerleri

Çalışmamızda PFAPA tanılı 8 hastada (%22,2) B tipi, 7 hastada (%19,3) C tipi timpanometri elde ettik. Kontrol grubunda 2 hastada (%6,5) B tipi timpanometri mevcuttu. Tip B ve tip C timpanogramlar efüzyonlu otit lehine değerlendirildi ve toplamda PFAPA tanılı hastalarda %41,5 oranında efüzyonlu otit ile uyumlu timpanometriler elde ettik. İstatistiksel olarak iki grup karşılaştırıldığında efüzyonlu otit sıklığı PFAPA tanılı hastalarda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,001$).

Atak sayısı ile adenoid evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($\rho:-0,085$; $p=0,621$).

Atak sayısı ile Gal-3 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($\rho:0,039$; $p=0,821$).

Gal-3 düzeyi ile adenoid ve tonsil evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Grupların trombosit ve PLT/Lenfosit değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Hasta grubunda ortalama sedimantasyon düzeyi 33,5 mm/saat saptanmış olup bu değer normal aralıktadır.

5.TARTIŞMA

PFAPA sendromu ilk kez 1987'de Marshall tarafından tanımlanmıştır(7,38). Genetik yatkınlığı net olarak ortaya konulamayan, poligenik veya multifaktöriyel geçişli, çocukluk çağının en sık görülen otoinflamatuar hastalığıdır(39). Patogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır, geniş kanıtlar olası çok faktörlü bir arka planı desteklemektedir(40). PFAPA sendromu için potansiyel kalıtım mekanizmalarına ilişkin kapsamlı bir değerlendirme yakın zamanda yayımlanmıştır ve bu yayın, otozomal dominant kalıtım modelinin olduğu varsayılan ailesel bir kümelenmeyi ortaya çıkarmıştır(10). IL-1 β yolak genleri ve farklı periyodik ateş sendromlarında rol oynayan diğer birçok genin, hastalığın patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir(41,42). Bu kalıtsal alt yapı ile birlikte, sendromun fenotipik ifadesinde çevresel etkilerin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir(40).

Hastalığın adından da anlaşılacağı gibi ağız ülseri, farenjit, adenit, bademcik iltihabı, boğaz ağrısı gibi bir veya daha fazla başka semptomun eşlik ettiği son derece düzenli bir ateş döngüsü ile karakterizedir(43). Ateş genellikle 3-7 gün sürer ve 2-8 haftalık aralıklarla tekrarlanır, bu durum çoğu pediatrik vakada oldukça öngörülebilir hale gelir(7).

Başlangıçta Marshall sendromu olarak bilinen PFAPA, en sık 5 yaşın altındaki çocuklarda tanımlanır; ancak yetişkinler de hastalıkla başvurabilir. PFAPA'nın artık bir dışlama tanısı olduğu anlaşılmaktadır. Laboratuvar çalışmaları, CRP gibi akut faz reaktanlarındaki artışlar dışında tipik olarak dikkat çekici değildir. Tedavi öncelikle destekleyicidir ve en sık olarak inflamatuvar yanıtı baskılamak için sistemik steroidler kullanılır(43). Çoğu çocukta hastalık birkaç yıl içinde, çoğunlukla ergenlikten önce kendiliğinden düzelir, ancak vakaların %20'sinde ilk iyileşmeyi yetişkinlikte yeni ateşli alevlenmeler takip eder(41).

Düşük doz kortikosteroid, PFAPA sendromlu çocuklarda en sık kullanılan birinci basamak tedavidir Manthiram ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada birçok uzmanın prednizolon veya prednizonu 1 mg/kg (%64), 2 mg/kg (%29), 0,5 mg/kg (%6) dozunda reçete ettiği gösterilmiştir, ve bu reçetelerin %95'inin PFAPA semptomlarının kontrolünde etkin veya çok etkili olduğu ortaya konulmuştur(44). Federici ve arkadaşlarına göre, PFAPA alevlenmesi birkaç saat içinde kortikosteroidlere yanıt vermiyorsa PFAPA sendromu tanısından şüphe edilebilir (45).

PFAPA hastalığının tedavisinde adenoidektomili veya adenoidektomisiz tonsillektominin yarar sağladığı ilk olarak 1999 yılında yayınlanmıştır(46). Daha sonra tonsillektominin PFAPA semptomlarında tam rezolüsyon sağladığını gösteren pek çok çalışma yapılmıştır(9,47,48). Ancak bu konu ile ilgili bazı karşıt çalışmalar da mevcuttur. 2010 yılında Peridis ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir meta-analizde cerrahinin PFAPA sendromu için geçerli bir tedavi olduğunu, simetidin ve antibiyotiklerden önemli ölçüde daha etkili olduğunu, ancak kortikosteroidler ile karşılaştırıldığında cerrahi ile kortikosteroid tedavisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir(49). Erdoğan ve çalışma grubu 105 kişilik bir kohortta cerrahi tedavinin remisyon oranlarını arttırdığını, alevlenmelerin sayısında ve süresinde azalma sağladığını, hastaneye yatış ihtiyacını azalttığını göstermiş ve cerrahi tedavinin tıbbi tedaviye üstün olduğunu kanıtlamıştır(50).

Feder ve Salazar'ın yaptığı bir çalışmada PFAPA tanılı hastaların atak dönemlerindeki laboratuvar bulgularında nötrofil baskın lökositoz mevcuttu. Hiçbir hastada nötropeni görülmedi. Ateşin başlangıcında, PFAPA hastalarının sedimantasyon değerleri normal ve CRP'si yüksekti ayrıca belirgin derecede yüksek CRP'ler nadir değildi. Ateşin başlamasından birkaç gün sonra hastaların sedimantasyon değerleri artmış olarak izlendi(9).

Canna ve Jesus yaptıkları bir çalışmada PFAPA tanılı hastalardan atak sırasında alınan tam kan sayımında sıklıkla nötrofili izledi, CRP veya serum amiloid A gibi inflamatuvar belirteçler, alevlenmeler sırasında yükseldi ancak yükselen değerler diğer otoinflamatuvar bozuklukların aksine atak arasındaki dönemlerde normal seviyeye döndü(51).

Lazea ve ve Damian'ın yaptığı başka bir çalışmada benzer şekilde PFAPA hastalarında atak dönemlerinde nötrofil ağırlıklı lökositoz mevcuttu. Monosit sayısında artış izlendi ve atak sırasında hemoglobin ve trombosit değerlerinde düşüş görüldü. Sedimantasyon ve CRP değerleri atak döneminde daha yüksekti. Bu parametrelerde atak dönemi ile ataklar arası dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar kaydedildi. Ataklar sırasında prokalsitonin tüm çocuklarda normal değerlerdeydi(52). Çalışmamızda bu bulguları destekleyecek şekilde hasta grubunun WBC değeri ($p=0,016$) ve nötrofil değeri ($p=0,043$) kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Ayrıca hasta grubunun Nötrofil/Lenfosit değeri kontrol

grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,014$). Hasta grubunun CRP değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$). Hasta grubunun hemogloblin değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük izlendi ($p=0,033$) Hasta grubunda prokalsitonin değerleri normal sınırlardaydı (ortalama 0,19 mikrog/L).

Gal-3, tüm bağışıklık hücresi türleri (makrofajlar, monositler, dendritik hücreler, eozinofiller, mast hücreleri, doğal öldürücü hücreler ve aktive edilmiş T ve B hücreleri), epitel hücreleri, endotel hücreleri ve duysal nöronlar dahil olmak üzere insan dokularında yaygın olarak eksprese edilir. Gal-3 ağırlıklı olarak sitoplazmada bulunur ve çekirdeğe doğru hareket eder. Ayrıca hücre yüzeyine ve biyolojik sıvılara da salgılanır. Gal-3'ün farklı konumları onun çeşitli işlevlerine katkıda bulunur. Sitoplazmadaki Gal-3 hücrenin hayatta kalması için önemlidir. Çekirdekteki Gal-3 mRNA sentezini ve gen transkripsiyonunu düzenlerken, hücre dışı Gal-3, hücre-hücre etkileşimlerini modüle eder. Böylece Gal-3 hücre büyümesi, hücre farklılaşması, apoptozis, inflamasyonda, fibrojenizde ve konak savunmasında görev alır(37).

Batu ve Vezir'in yaptığı bir çalışmada PFAPA tanılı hastalarda serum Gal-3 düzeyi hem atak hem de ataksız dönemde FMF(ailesel akdeniz ateşi) hastalarına göre anlamlı derecede düşük saptandı. Böylece bu çalışma ile serum Gal-3 düzeyi PFAPA ve FMF hastalarının ayırıcı tanısında kullanılabilecek bir biyo-belirteç olarak ilk kez tanımlandı. Ayrıca PFAPA atağı grubundaki Gal-3 seviyeleri de streptokok farenjitisi olan hastalara göre anlamlı derecede düşük izlendi. PFAPA&streptokokal farenjit, PFAPA atağı ve FMF atağı geçiren hastalarda medyan CRP düzeyleri normal aralığın üzerinde iken, PFAPA atağında olan hastalarda medyan sedimantasyon düzeyleri normal aralığın üzerindeydi(53). Çalışmamızda benzer laboratuvar bulguları elde edildi, ancak farklı olarak hasta grubumuzda sedimantasyon düzeyi normal aralıktaydı (33,5 mm/saat). Çalışmamızda PFAPA tanılı hastalarda serum Gal-3 düzeyi sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0,001$). Kaynak gösterilen bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda kontrol grubu, otoimmün hastalığı olmayan gönüllülerden seçilmiş olup serum Gal-3 düzeyinin PFAPA tanısında kullanılabilecek destekleyici bir parametre olabileceği ortaya konulmuştur.

Wright ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan deneyinde yapay yol ile farelerde oluşturulan peritoneal inflamasyon sonrası Gal-3 ekspresyonunun önce hücre içinde

daha sonra apoptotik nötrofiller üzerinde arttığını göstermiştir. Bu bulgular Gal-3'ün hücre yüzeyine yerleşerek apoptozis için sinyal oluşturduğunu düşündürmektedir. Gal-3'ten yoksun nötrofillerde gözlenen gecikmiş apoptoz bu bulguları desteklemektedir(54).

Farnsworth ve Henderson'un yaptığı hayvan deneyinde Gal-3'ün konak savunmasındaki yerini aydınlatmak amacıyla iki fare grubunda (Gal-3'ü olan ve olmayan) streptokokal bir pnömoni yaratıldı. Bu çalışmada Gal-3'ü olmayan farelerde daha fazla bakteriyemi ve akciğer hasarı gelişti. Gal-3'ün, nötrofil fonksiyonunu arttırması aynı zamanda bakteriyostatik etki göstermesiyle pnömokokal pnömoninin şiddetini kısmen azalttığı bulundu. Gal-3'ü olmayan farelerde apoptotik nötrofillerin makrofajlar tarafından fagositozu daha yavaştı, apoptotik nötrofil birikimi nedeniyle akciğer parankim hasarı daha şiddetliydi(55).

Sundqvist ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PFAPA tanılı hastalarda atak sırasında nötrofil spontan apoptozisinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (56), ancak spontan apoptozisin azalmasının nedeni ortaya konulmamıştır.

Çalışmamızda PFAPA atak döneminde saptanan Gal-3 düzeyindeki düşüklüğün sonucu olarak makrofajların indüklediği nötrofil spontan apoptozisin azalmış ve konakçı immun yanıtı inflamasyonda yetersiz kalmış olabilir. Bu bulgular PFAPA etiyojisindeki otoimmunitenin Gal-3 eksikliği ile ilişkisi olabileceğini göstermektedir.

Literatürde diğer otoimmun hastalıklar ile adenotonsiller hastalık arasındaki ilişkiye bakıldığında Kim ve Lee'nin yaptığı bir çalışmada adenotonsiller hastalığın vitiligo ile ilişkisi araştırılmıştır. Adenotonsiller hastalığı olan grupta vitiligo insidansı artmış ve adenotonsillektomi yapılan grupta yapılmayan gruba oranla vitiligo insidansı azalmış olarak bulunmuştur(57). Bu çalışma, adenotonsiller hastalığın bazı otoimmun hastalıkları tetikleyebileceğini göstermesi açısından çalışmamızda yol gösterici olmuştur.

İngilizce literatürde PFAPA tedavisinde adenoidektomili veya adenoidektomisiz tonsillektominin yararı hakkında birçok çalışma vardır (53,54,55). Ancak bilindiği kadarıyla PFAPA tanılı hastalarda adenotonsiller hipertrofinin karşılaştırıldığı bir yayın bulunmamaktadır. Çalışmamız bu açıdan bilime katkı sağlamaktadır.

Mashat ve Tran yaptıkları çalışmada adeoid hipertrofisi ile efüzyonlu otit birlikteliğini ortaya koymuş, adenoid hipertrofisi semptomları ile başvuran çocukların yaklaşık %30'unda efüzyonlu otit saptandığını bildirmişlerdir(61). Buna benzer çalışmalar literatürde mevcuttur (62,63). Ancak İngilizce literatürde bildiğimiz kadarıyla genel olarak otoimmün hastalıklarda veya PFAPA tanılı hastalarda adenotonsiller hipertrofi ve efüzyonlu otit birlikteliğinin görülme sıklığı ile ilgili bir yayın yoktur. Çalışmamız bu açıdan da bilime katkı sağlamaktadır. Çalışmamızda PFAPA tanılı 8 hastada (%22,2) B tipi, 7 hastada (%19,3) C tipi timpanometri elde ettik. Kontrol grubunda 2 hastada (%6,5) B tipi timpanometri mevcuttu. Tip B ve tip C timpanogramlar efüzyonlu otit ile uyumlu değerlendirildi. PFAPA tanılı hastalarda efüzyonlu otit görülme sıklığı %41,5 saptandı. İki grup karşılaştırıldığında efüzyonlu otit sıklığı PFAPA tanılı hastalarda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,001$).

6.SONUÇLAR

Çalışmamızın tüm sonuçları kapsamında;

1) PFAPA tanılı hastalarda adenotonsiller hipertrofi normal popülasyona oranla daha sık izlenmiştir. PFAPA hastalığının tedavi seçenekleri içinde olan tonsillektomi operasyonuna adenoidektomi operasyonunun eklenmesi yararlı olabilir.

2) PFAPA tanılı hastalarda serum Gal-3 düzeyi normal popülasyona kıyasla daha düşük saptanmış olup konak hücresel yanıtının inflamasyona karşı yetersiz kaldığını ve inflamasyonun sınırlandırılmadığını göstermiştir. Bu bulgu aydınlatılmamış PFAPA etyopatogenezinde önemli nokta olabilir.

3) PFAPA tanılı hastalarda efüzyonlu otit normal popülasyondan daha sık bulunmuştur. Hasta takibine otoskopik muayene ve gerekirse odyometrik değerlendirmenin rutin olarak eklenmesi, hastanın tanı aldığı andan itibaren çocuk hastalıkları ve kulak burun boğaz hekimi tarafından beraber değerlendirilmesi, cerrahi operasyona gerekirse parasentez veya ventilasyon tüpü eklenmesi yararlı olabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Wang A, Manthiram K, Dedeoglu F, Licameli GR. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: A review. *World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg.* 2021 Jul;7(3):166–73.
2. Amarilyo G, Rothman D, Manthiram K, Edwards KM, Li SC, Marshall GS, et al. Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020 Apr 15;18:31.
3. Manthiram K, Preite S, Dedeoglu F, Demir S, Ozen S, Edwards KM, et al. Common genetic susceptibility loci link PFAPA syndrome, Behçet's disease, and recurrent aphthous stomatitis. *Proc Natl Acad Sci.* 2020 Jun 23;117(25):14405–11.
4. Gioia SAD, Bedoni N, von Scheven-Gête A, Vanoni F, Superti-Furga A, Hofer M, et al. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Sci Rep.* 2015 May 19;5:10200.
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 Apr 26;108(17):7148–53.
6. Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatol Int.* 2019 Jun;39(6):957–70.
7. Gaggiano C, Rigante D, Sota J, Grosso S, Cantarini L. Treatment options for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome in children and adults: a narrative review. *Clin Rheumatol.* 2019 Jan;38(1):11–7.
8. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019 Aug;78(8):1025–32.
9. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2010 Feb;99(2):178–84.
10. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Pediatrics.* 2016 Sep;138(3):e20154572.
11. Rigante D, La Torraca I, Avallone L, Pugliese AL, Gaspari S, Stabile A. The pharmacologic basis of treatment with colchicine in children with familial Mediterranean fever. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006;10(4):173–8.

12. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Aug;31(4):596–609.
13. Butbul Aviel Y, Tatour S, Gershoni Baruch R, Brik R. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4):471–4.
14. Gunes M, Cekic S, Kilic SS. Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants? *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2017 Jun;59(6):655–60.
15. Wekell P, Karlsson A, Berg S, Fasth A. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2016 Oct;105(10):1140–51.
16. Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, Renko M. Long-Term Outcome of Classic and Incomplete PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis) Syndrome after Tonsillectomy. *J Pediatr*. 2016 Dec;179:172-177.e1.
17. Cattalini M, Soliani M, Rigante D, Lopalco G, Iannone F, Galeazzi M, et al. Basic Characteristics of Adults with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenopathy Syndrome in Comparison with the Typical Pediatric Expression of Disease. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:570418.
18. Marque M, Guillot B, Bessis D. Thalidomide for treatment of PFAPA syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Mar;103(3):306–7; author reply 307.
19. Mahamid M, Agbaria K, Mahamid A, Nseir W. Vitamin D linked to PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013 Mar;77(3):362–4.
20. Niedzielski A, Chmielik LP, Mielnik-Niedzielska G, Kasprzyk A, Bogusławska J. Adenoid hypertrophy in children: a narrative review of pathogenesis and clinical relevance. *BMJ Paediatr Open*. 2023 Apr 12;7(1):e001710.
21. Ahmad Z, Krüger K, Lautermann J, Lippert B, Tenenbaum T, Tigges M, et al. Adenoid hypertrophy—diagnosis and treatment: the new S2k guideline. *HNO*. 2023 Aug 1;71(1):67–72.
22. Cassano M, De Corso E, Fiore V, Giancaspro R, Moffa A, Casale M, et al. Update of endoscopic classification system of adenoid hypertrophy based on clinical experience on 7621 children. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2022 Jun;42(3):257–64.
23. Bi M, Zheng S, Li X, Liu H, Feng X, Fan Y, et al. MIB-ANet: A novel multi-scale deep network for nasal endoscopy-based adenoid hypertrophy grading. *Front Med [Internet]*. 2023 [cited 2023 Nov 26];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2023.1142261>
24. Parikh SR, Coronel M, Lee JJ, Brown SM. Validation of a new grading system for endoscopic examination of adenoid hypertrophy. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2006 Nov;135(5):684–7.
25. Tonsillectomy in adults: Indications - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Oct 15]. Available

from: https://www.uptodate.com/contents/tonsillectomy-in-adults-indications?search=palatine%20tonsil&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

26. The pediatric physical examination: HEENT - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Oct 15]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/the-pediatric-physical-examination-heent?search=tonsil%20hypertrophy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
27. Tonsillectomy and/or adenoidectomy in children: Indications and contraindications - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Oct 15]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/tonsillectomy-and-or-adenoidectomy-in-children-indications-and-contraindications?search=tonsillectomy&source=search_result&selectedTitle=1~111&usage_type=default&display_rank=1#H9
28. Principi N, Marchisio P, Esposito S. Otitis media with effusion: benefits and harms of strategies in use for treatment and prevention. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(4):415–23.
29. Otitis media with effusion (serous otitis media) in children: Management - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Dec 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/otitis-media-with-effusion-serous-otitis-media-in-children-management?search=otitis%20effusion&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
30. Songu M, Islek A, Imre A, Aslan H, Aladag I, Pinar E, et al. Risk factors for otitis media with effusion in children with adenoid hypertrophy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2020 Apr;40(2):133–7.
31. Davcheva-Chakar M, Kaftandzhieva A, Zafirovska B. Adenoid Vegetations – Reservoir of Bacteria for Chronic Otitis Media with Effusion and Chronic Rhinosinusitis. *PRILOZI*. 2015 Dec 1;36(3):71–6.
32. Saafan ME, Ibrahim WS, Tomoum MO. Role of adenoid biofilm in chronic otitis media with effusion in children. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2013 Sep;270(9):2417–25.
33. P A, N P. Focus on molecules: galectin-3. *Exp Eye Res* [Internet]. 2011 Jan [cited 2023 Nov 21];92(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21111733/>
34. Saccon F, Gatto M, Ghirardello A, Iaccarino L, Punzi L, Doria A. Role of galectin-3 in autoimmune and non-autoimmune nephropathies. *Autoimmun Rev*. 2017 Jan 1;16(1):34–47.
35. Soares LC, Al-Dalahmah O, Hillis J, Young CC, Asbed I, Sakaguchi M, et al. Novel Galectin-3 Roles in Neurogenesis, Inflammation and Neurological Diseases. *Cells*. 2021 Nov 5;10(11):3047.
36. Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunol Rev*. 2009 Jul;230(1):160–71.
37. Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A, Zheng Y, et al. Galectin-3 as a novel biomarker

- for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int J Mol Med*. 2018 Feb;41(2):599–614.
38. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987 Jan;110(1):43–6.
 39. Soriano A, Soriano M, Espinosa G, Manna R, Emmi G, Cantarini L, et al. Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide. *Front Immunol*. 2020 Jun 3;11:865.
 40. Esposito S, Bianchini S, Fattizzo M, Baggi E, Marchisio P, Rigante D. The enigma of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Jun;33(6):650–2.
 41. Rigante D, Vitale A, Natale MF, Lopalco G, Andreozzi L, Frediani B, et al. A comprehensive comparison between pediatric and adult patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenopathy (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol*. 2017 Feb;36(2):463–8.
 42. Cheung MS, Theodoropoulou K, Lugin J, Martinon F, Busso N, Hofer M. Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome Is Associated with a CARD8 Variant Unable To Bind the NLRP3 Inflammasome. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2017 Mar 1;198(5):2063–9.
 43. Gardner NJ. PFAPA syndrome in children. *JAAPA*. 2023 Oct;36(10):1.
 44. Manthiram K, Li SC, Hausmann JS, Amariljo 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. *Rheumatol Int*. 2017 Jun;37(6):883–9.
 45. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Apr;28(2):263–76.
 46. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999 Jul;135(1):15–21.
 47. Licameli G, Lawton M, Kenna M, Dedeoglu F. Long-term surgical outcomes of adenotonsillectomy for PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Oct;138(10):902–6.
 48. Peridis S, Koudounakis E, Theodoridis A, Stefanaki K, Helmis G, Houlakis M. Surgical outcomes and histology findings after tonsillectomy in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Am J Otolaryngol*. 2010;31(6):472–5.
 49. Peridis S, Pilgrim G, Koudounakis E, Athanasopoulos I, Houlakis M, Parpounas K. PFAPA syndrome in children: A meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010 Nov;74(11):1203–8.
 50. Erdogan F, Kulak K, Öztürk O, İpek İÖ, Ceran Ö, Seven H. Surgery vs medical treatment in the management of PFAPA syndrome: a comparative trial. *Paediatr Int Child Health*. 2016

Nov;36(4):270–4.

51. Canna SW, Jesus AA de, Gouni S, Brooks SR, Marrero B, Liu Y, et al. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet.* 2014 Oct;46(10):1140.
52. Lazea C, Damian L, Vulturar R, Lazar C. PFAPA Syndrome: Clinical, Laboratory and Therapeutic Features in a Single-Centre Cohort. *Int J Gen Med.* 2022 Aug 29;15:6871–80.
53. Batu ED, Vezir E, Ögüş E, Özbaş Demirel Ö, Akpınar G, Demir S, et al. Galectin-3: a new biomarker for differentiating periodic fever, adenitis, pharyngitis, aphthous stomatitis (PFAPA) syndrome from familial Mediterranean fever? *Rheumatol Int.* 2022 Jan;42(1):71–80.
54. Wright RD, Souza PR, Flak MB, Thedchanamoorthy P, Norling LV, Cooper D. Galectin-3-null mice display defective neutrophil clearance during acute inflammation. *J Leukoc Biol.* 2017 Mar;101(3):717–26.
55. Farnworth SL, Henderson NC, Mackinnon AC, Atkinson KM, Wilkinson T, Dhaliwal K, et al. Galectin-3 reduces the severity of pneumococcal pneumonia by augmenting neutrophil function. *Am J Pathol.* 2008 Feb;172(2):395–405.
56. Sundqvist M, Wekell P, Osla V, Bylund J, Christenson K, Sävman K, et al. Increased intracellular oxygen radical production in neutrophils during febrile episodes of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2971–83.
57. Kim JS, Lee MG, Lee SK, Yeom SW, Kang MG, Lee JH, et al. Association of adenotonsillar disease and adenotonsillectomy with the development of vitiligo: A nationwide population-based cohort study. *Front Med.* 2022 Nov 3;9:1004218.
58. Ridder GJ, Onderka CE. [Benefits and importance of tonsillectomy in children and youth with PFAPA syndrome]. *Laryngorhinootologie.* 2011 Oct;90(10):609–16.
59. Licameli G, Jeffrey J, Luz J, Jones D, Kenna M. Effect of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Feb;134(2):136–40.
60. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr.* 2009 Aug;155(2):250–3.
61. Mashat GD, Tran HHV, Urgessa NA, Geethakumari P, Kampa P, Parchuri R, et al. The Correlation Between Otitis Media With Effusion and Adenoid Hypertrophy Among Pediatric Patients: A Systematic Review. *Cureus.* 14(11):e30985.
62. Galić MZ, Klančnik M. ADENOID SIZE IN CHILDREN WITH OTITIS MEDIA WITH EFFUSION. *Acta Clin Croat.* 2021 Sep;60(3):532–9.
63. Bhat V, Paraekulam Mani I, Aroor R, Saldanha M, Goutham MK, Pratap D. Association of asymptomatic otitis media with effusion in patients with adenoid hypertrophy. *J Otol.* 2019 Sep;14(3):106–10.

8. EKLER

Özgeçmiş

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Sanem Burc Dağlı

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB

Kliniği Konak – İZMİR

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği (Aralık 2018-...)

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (Eylül 2012- Temmuz 2018)

Selim Nevzat Şahin Anadolu Lisesi (Eylül 2007- Temmuz 2011)

III- Ünvanları

İğdır Devlet Hastanesi (Ekim 2018-Aralık 2018): Pratisyen Hekim

İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği (Aralık 2018-...): Asistan Hekim

IV- Mesleki Deneyimi

İğdır Devlet Hastanesi (Ekim 2018-Aralık 2018): Pratisyen Hekim

İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği (Aralık 2018-...): Asistan Hekim

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

İzmir Hekim Birliği

VI- Bilimsel Etkinlikleri

17.Türk Rinoloji Kongresi (17-20 Mayıs 2023)

43.Türk Ulusal KBB ve BBC Kongresi (16-20 Kasım 2022)

Minimal İnvaziv Yüz Plastik Cerrahi Girişimleri (26 Mart 2022)

Dokuz Eylül Üniversitesi Temporal Kemik Diseksiyonu Kursu (13 Haziran 2019)

Acıbadem Hastanesi 9.Vertigo Semineri (22 Mart 2019)

