



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

***LACTOBACİLLUS PLANTARUM VE
LACTOBACİLLUS PARACASEİ' NİN PFAPA
ATAK SIKLIĞI VE ŞİDDETİ ÜZERİNE ETKİSİ***

Dr. Elif Selcen YABANCI ERTEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Aralık 2024
İSTANBUL**



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

***LACTOBACİLLUS PLANTARUM VE
LACTOBACİLLUS PARACASEİ' NİN PFAPA
ATAK SIKLIĞI VE ŞİDDETİ ÜZERİNE ETKİSİ***

Dr. Elif Selcen YABANCI ERTEN

**TEZ DANIŞMANI
Uzm. Dr. Sema YILDIRIM**

**YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Fatih HAŞLAK**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Aralık 2024
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Elif Selcen YABANCI ERTEN'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “*Lactobacillus Plantarum* ve *Lactobacillus Paracasei*” nin PFAPA Atak Sıklığı ve Şiddeti Üzerine Etkisi” başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

İMZA

Tez Danışmanı

Uzm. Dr. Sema YILDIRIM
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Üyeler

Doç. Dr. Fatih HAŞLAK
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Prof. Dr. Hüsnü Fahri OVALI
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Tarih: __/12/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“*Lactobacillus Plantarum* ve *Lactobacillus Paracasei*’nin PFAPA Atak Sıklığı ve Şiddeti Üzerine Etkisi” isimli uzmanlık tezinde Dr. Elif Selcen YABANCI ERTEN,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Aralık, 2024

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Uzm. Dr. Sema YILDIRIM ve yardımcı tez danışmanım Doç. Dr. Fatih HAŞLAK katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Elif Selcen YABANCI ERTEN

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübeleri ile uzun asistanlık sürecinde yolumu aydınlatan İstanbul Medeniyet Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Fahri OVALI'ya,

Anne sütü konusundaki çok önemli çalışmaları ve adil yöneticiliği ile her zaman örnek aldığım Çocuk Kliniği İdari Sorumlusu Sn. Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na,

Uzun ve zahmetli tez sürecimde bana desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, verdikleri bilgiler ile sürekli kendimi geliştirmeme katkı sağlayan ve manevi olarak aile sıcaklığını hissettiren tez danışmanım Sn. Uzm. Dr. Sema YILDIRIM ve yardımcı tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Fatih HAŞLAK'a,

Ayrıca tez sürecimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen başta Sn. Doç. Dr. Kübra ÖZTÜRK, yan dal asistanı ablalarım Uzm. Dr. Lütfiye KORU ve Uzm. Dr. Feray KALAFAT, sekreterimiz Elvan Hanım olmak üzere tüm çocuk romatoloji kliniği çalışanlarına,

Çocuk hekimi olabilmenin inceliklerini ve güzellikleri öğreten üzerimde karşılıksız emeği olan tüm kıymetli hocalarıma,

Kitaplardan bulamayacağım bilgileri tecrübelerinden edindiğim, gece gündüz demeden birlikte çalıştığımız uzman abi ve ablalarım,

Her zaman eşkıdem olmaktan mutluluk ve onur duyduğum, asistanlık sürecinde her zaman yalnız olmadığımı hissettiren arkadaşlarım Uzm. Dr. Ramazan DURANKUŞ, Uzm. Dr. Emir Çağrı KİRAZ, Uzm. Dr. Banu BUDAK, Dr. Cihan ACAR ve Dr. Fulya ÇİMEN ERYİĞİT başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Yaptığımız her işte kolumuz kanadımız olan, işimizi güzelleştiren, kolaylaştıran hastanemizin çocuk kliniği tüm hemşire ve personellerine,

Ölene kadar ömrünün her anını çalışmakla geçiren, çalışmayı gayreti kendisinden öğrendiğim, beni her gördüğünde benden önce “bebeklerin, çocukların nasıl?” diyerek minik hastalarımı soran merhum dedem Ömer YABANCI'ya, soğukkanlılığı ve sabrını örnek aldığım “doktor olsaydım cerrah olurum” diyen babannem Mihriban YABANCI'ya,

Varlık sebeplerim ve bugünlere gelmemin esas mimarları olan, bana kalem tutmayı öğreten, okumayı sevdiren babam Mehmet YABANCI'ya, her türlü zorlukları kolaylaştıran

fedakar annem Şaziye YABANCI'ya, meslektaşım, kız kardeşim ve yol arkadaşım Uzm. Dr. Fatma Aybüke YABANCI ÖĞÜT'e ve hayatımızı daha sağlıklı hale getirmek için çabalayan sevgili eşi Dyt. Uğur ÖĞÜT'e , her ihtiyacım olduğunda her türlü teknolojik desteği veren ve eksik kaldığım noktaları tamamlayan ailemizin mucidi Furkan Ermanas YABANCI'ya ve sevgili eşi Filistin'in güzelliklerini ailemize taşıyan Asil TALAHMA YABANCI'ya, ailemizin en miniği ve kaç yaşına gelirse gelsin büyümeyecek olanı Alper Tuğrul YABANCI'ya ve üzerimde emeği olan adlarını sayamadığım tüm aileme,

İkinci annem , maddi manevi ve ilmi desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, hem anne hem bilim kadını olması ile daima örnek aldığım Prof. Dr. Mükerrerem Fatma İLKİŞİK'a,

Her zaman beni benden çok düşünen, hayatımın en zorlu günlerinde yükümü hafifleten, en güzel günlerini daha da güzelleştirip bayrama çeviren, canım eşim, hayat arkadaşım, en kıymetlim Volkan ERTEN'e,

Asistanlık sürecimin son ancak hem heyecanlı hem yorucu günlerine ortak olan, dünyaya gelişini dört gözle sağlıklı beklediğim canım oğlum Uraz Musa'ya,

Ve sadece varlıkları ile dünyayı güzelleştiren tüm çocuklara...

Sevgi, saygı ve minnetle teşekkür ederim.

Dr. Elif Selcen YABANCI ERTEN

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR.....	ix
TABLO LİSTESİ.....	xii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiv
ÖZET	xv
ABSTRACT	xvii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PFAPA	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyopatogenez.....	4
2.1.4. Klinik	6
2.1.5. Laboratuvar bulguları	8
2.1.6. Tanı	9
2.1.7. Ayırıcı Tanı.....	10
2.1.8. Tedavi	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. HASTA SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI.....	23
3.2. VAKALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	24
3.2.1. Klinik değerlendirme	24
3.2.2. Laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi	25
3.2.3. Tedavinin değerlendirilmesi	25
3.3. TANIMLAMALAR.....	25
3.3.1. Eurofever /PRINTO PFAPA tanı kriterleri	25
3.3.2. Otoinflamatuvar Hastalıklar Aktivite Ölçütü (AIDAI)	25
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	26
3.5. ETİK KURUL.....	27
4. BULGULAR.....	28

5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	76
KAYNAKLAR	79
EKLER	89
EK 1. OTOİNFLAMATUVAR HASTALIKLAR AKTİVİTE ÖLÇÜTÜ (AIDAI)	89
EK.2. ETİK KURUL ONAY BELGESİ	90
EK 3. BENZERLİK RAPORU	92



KISALTMALAR

AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
AGA	: Appropriate for Gestational Age (Gebelik Yaşı için Uygun)
AIDAI	: Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (Oto-İnflamatuvar Hastalıklar Aktivite Ölçütü)
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
ALT	: Alanine Aminotransferase (Alanin aminotransferaz)
ANA	: Antinuclear Antibody (Anti- Nükleer Antikor)
ASD	: Atrial Septal Defekt
ASO	: Anti-Streptolizin O
AST	: Aspartate Aminotransferase (Aspartat Aminotransferaz)
BAFF-R	: B-cell Activating Factor Receptor
C/S	: Sezaryen
CAPS	: Cryopyrin ile ilişkili Periyodik Sendromlar
CARRA	: Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (Çocukluk Çağı Artrit ve Romatoloji Araştırma Topluluğu)
CCL	: C-C Chemokine Ligand
CK	: Creatine Kinase (Kreatin Kinaz)
CRP	: C Reaktif Protein
CXCL10	: C-X-C Chemokine Ligand 10
dL	: desilitre
EBV	: Epstein-Barr Virus
EOS	: Eosinophils (Eozinofiller)
ESR	: Erythrocyte Sedimentation Rate (Eritrosit Sedimentasyon Hızı)
FAO	: The United Nations Food and Agriculture Organization (Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü)
FCAS	: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome
FGF	: Fibroblast Growth Factor
fL	: fentolitre
g	: gram
G-CSF	: Granulocyte Colony Stimulating Factor
GÖRH	: Gastroözefagial Reflü Hastalığı
HCT	: Hematocrit (Hematokrit)

HGB	: Hemoglobin
HIDS	: Hyperimmunoglobulinemia D with Periodic Fever Syndrome
HSM	: Hepatosplenomegali
HSP	: Henoch-Schönlein Purpurası
HSV	: Herpes Simplex Virus
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IL-1ra	: Interleukin-1 Receptor Antagonist
IL1RN	: İnterleukin-1 Receptor Antagonist (gene)
IQR	: Interquartile Range (İnterkuartil Aralığı)
JDM	: Juvenil dermatomiyozit
Kob	: Koloni Oluşturan Birim (CFU: Colony-Forming Unit)
KS	: Kortikosteroid
L	: litre
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LGA	: Large for Gestational Age (Gebelik Yaşı için Büyük)
Lp	: <i>Lactobacillus plantarum</i>
Lpa	: <i>Lactobacillus paracasei</i>
LTRA	: Lökotrien Reseptör Antagonisti
LYM	: Lymphocytes (Lenfositler)
MCV	: Mean Corpuscular Volume (Ortalama Korpüsküler Hacim)
mg	: Miligram
µL	: mikrolitre
MKD	: Mevalonat Kinaz Eksikliği
mm	: milimetre
MON	: Monocytes (Monositler)
MVP	: Mitral Valv Prolapsusu
MWS	: Muckle-Wells Syndrome
NEU	: Neutrophils (Nötrofiller)
NK	: Natural Killer
NOMID	: Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease
NSAİ	: Non-steroidal Anti-inflamatuar
NSVY	: Normal Spontan Vajinal Yol
OH	: Hidroksi
PD-1	: Programmed Cell Death Protein 1

PDGF-BB	: Platelet-Derived Growth Factor-BB
PEDS	: Pediatrik Emosyonel Distres Skoru
PFAPA	: Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis (Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit)
PLT	: Platelets (Trombositler)
PRINTO	: Pediatrik Romatoloji Uluslararası Çalışmalar Organizasyonu
RF	: Romatoid Faktör
SAA	: Serum Amiloid A
SGA	: Small for Gestational Age (Gebelik Yaşı için Küçük)
sJIA	: Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SSK12	: <i>Streptococcus salivarius K12</i>
TAC1	: Transmembrane Activator and Calcium Modulator and Cytoskeletal Linker Protein Interactor
Th	: T helper
TLR	: Toll-Like Receptor
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TRAPS	: TNF Receptor–Associated Periodic Syndrome (TNF İlişkili Periyodik Sendrom)
TREC	: T-cell Receptor Excision Circles
U	: Ünite
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VUS	: Variant of Uncertain Significance (Belirsiz Klinik Öneme Sahip Varyant)
WBC	: White Blood Cells (Beyaz Kan Hücreleri)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	PFAPA tanılı hastaların klinik özellikleri.	7
Tablo 2.2.	Marshall PFAPA tanı kriterleri	9
Tablo 2.3.	Modifiye marshall PFAPA tanı kriterleri	9
Tablo 2.4.	PFAPA'lı çocuklarda tanı ölçütleri	9
Tablo 2.5.	PFAPA yeni klasifikasyon kriterleri	10
Tablo 2.6.	Eurofever/ PRINTO PFAPA tanı kriterleri	10
Tablo 2.7.	Çocuklarda tekrarlayan ateş etyolojisi.....	11
Tablo 2.8.	Semptom ve bulgulara göre çocukta tekrarlayan ateş ayırıcı tanısı	12
Tablo 2.8.	Semptom ve bulgulara göre çocukta tekrarlayan ateş ayırıcı tanısı	13
Tablo 2.9.	PFAPA ve herediter tekrarlayan ateş sendromları için eurofever/ PRINTO klinik sınıflama kriterleri	14
Tablo 2.10.	Gaslini skorlama sistemi.	14
Tablo 4.1.	PFAPA tanılı hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=130).	29
Tablo 4.2.	PFAPA tanılı hastaların doğum özellikleri (n=130).....	30
Tablo 4.3.	PFAPA tanılı hastaların anne sütü alma süresi (n=130).....	30
Tablo 4.4.	PFAPA tanılı hastaların aile öyküsü.....	31
Tablo 4.5.	Tüm hastalarda profilaktik tedavi öncesi atakta klinik semptomlar ve bulgular.....	32
Tablo 4.6.	Tanı anı ataksız dönem laboratuvar değerleri.	33
Tablo 4.7.	Profilaktik tedavi öncesi atak anında laboratuvar değerleri.	34
Tablo 4.8.	Genetik sonuçlar (n=86).....	35
Tablo 4.9.	Profilaksi grubuna göre tedavi öncesi ve sonrası atak süresi (gün).....	36
Tablo 4.10.	Kolşisin grubunda ataktaki semptom ve bulguların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.11.	Probiyotik grubunda ataktaki semptom ve bulguların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması.	39
Tablo 4.12.	Profilaksi tipine göre tedavi öncesi ve sonrası atak anında gaita sayısı/gün... ..	39
Tablo 4.13.	Kolşisin grubunda T.Ö.S.A ve T.S.İ.A laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.14.	Kolşisin grubunda T.Ö.S.A ve T.S.S.A laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.15.	Kolşisin grubunda T.S.İ.A ve T.S.S.A laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.16.	Probiyotik grubunda T.Ö.S.A ve T.S.İ.A laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	43

Tablo 4.17. Probiyotik grubunda T.Ö.S.A ve T.S.S.A laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.18. Probiyotik grubunda T.S.İ.A ve T.S.S.A laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.19. Profilaksi grubuna göre tedaviden önce ve sonra ÜSYE tanısı ile antibiyotik kullanım süreleri (gün)	46
Tablo 4.20. Profilaksi grubuna göre tedaviden önce ve sonra atakta steroid tedavisi kullanımı.....	46
Tablo 4.21. Tüm hastalarda aylar arasında steroid sayısının karşılaştırılması.	47
Tablo 4.22. Kolşisin grubunda aylar arasında steroid sayısının karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.23. Probiyotik grubunda aylar arasında steroid sayısının karşılaştırılması.	49
Tablo 4.24. Tüm hastalarda aylara göre atak sayısı değişimi.....	50
Tablo 4.25. Kolşisin grubunda aylara göre atak sayısı değişimi.	51
Tablo 4.26. Probiyotik grubunda aylara göre atak sayısı değişimi.....	52
Tablo 4.27. Tüm hastalarda profilaktik tedaviden önce ve sonra aylara göre AIDAI skoru değişimi.	53
Tablo 4.28. Tüm hastalarda aylar arasında AIDAI skoru değişimi.	54
Tablo 4.29. Tüm hastalarda aylara göre AIDAI skoru değişimine etki eden faktörlerin ANOVA testi ile incelenmesi.....	55
Tablo 4.30. Kolşisin grubunda aylara göre AIDAI skoru değişimine etki eden faktörlerin ANOVA testi ile incelenmesi.....	58
Tablo 4.31. Kolşisin grubunda tedaviden önceki 1. ay ile tedaviden sonraki 1. ay AIDAI skor değişimine etki eden faktörlerin univaryant ve multivaryant lineer regresyon analizi.....	61
Tablo 4.32. Probiyotik grubunda tedaviden önceki 1. ay ile tedaviden sonraki 1. ay AIDAI skor değişimine etki eden faktörlerin univaryant ve multivaryant lineer regresyon analizi.....	63
Tablo 4.33. Tedavi sonrası ilk atak zamanının tedavi grupları arasında karşılaştırılması.....	65
Tablo 4.34. Tedavi sonrası ilk atak zamanı üzerine etki eden faktörlerin cox regresyon analizi.	65

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Gaslini skoru göre herediter tekrarlayan ateş sendromlarında ayırıcı tanı açısından genetik test değerlendirme şeması.	15
Şekil 2.2.	CARRA PFAPA konsensus tedavi planı.	22
Şekil 4.1.	Çalışmaya dahil edilen hasta grubu.	28
Şekil 4.2.	Kolşisin grubunda profilaktik tedaviden önce ve sonra görülen semptom ve bulgular.	37
Şekil 4.3.	Probiyotik grubunda profilaktik tedaviden önce ve sonra görülen semptom ve bulgular.	38
Şekil 4.4.	Kolşisin grubunda Akut Faz Reaktanlarının (AFR) tedavi öncesi ve sonrası atak anındaki değişimi.	43
Şekil 4.5.	Probiyotik grubunda Akut Faz Reaktanlarının (AFR) tedavi öncesi ve sonrası atak anındaki değişimi.	45
Şekil 4.6.	Aylara göre AIDAI skoru değişimi.	53
Şekil 4.7.	AIDAI skorunun aylara ve tedavi gruplarına göre değişimi.....	55
Şekil 4.8.	Profilaktik tedavi sonrası ilk atak zamanı (gün).	64
Şekil 4.9.	Tedavi sonrası ilk atak zamanının tedavi grupları arasında karşılaştırılması. ..	64

ÖZET

***LACTOBACİLLUS PLANTARUM* VE *LACTOBACİLLUS PARACASEİ*' NİN PFAPA ATAK SIKLIĞI VE ŞİDDETİ ÜZERİNE ETKİSİ**

PFAPA (Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit) sendromu kendi kendini sınırlayan çocukluk çağıının en sık görülen periodik ateş sendromudur. Çalışmamızda PFAPA tanılı hastalarda probiyotik kullanımının atakları önleme ve hastalığın şiddeti üzerindeki etkinliği ve alternatif tedavideki yerinin araştırılması amaçlanmıştır. Ocak 2019–Haziran 2024 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Romatoloji Polikliniği'nde PFAPA tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. En az 3 ay kolşisin profilaksisi alan hastalar birinci grup ve en az 3 ay probiyotik (*Lactobacillus Plantarum* ve *Lactobacillus Paracasei*) profilaksi tedavisi alanlar ise ikinci grup olmak üzere, tedaviden önceki son 3 ay ve tedaviden sonraki ilk 3 ay özellikleri karşılaştırıldı. Yüz otuz hastanın %68.5'i (n=89) erkek idi. Hastaların başvuru anındaki yaşı 55.5 ± 23.6 ay, ilk atak zamanı medyan (min-max) 30 (2-90) ay, tanı yaşı 53.8 ± 23.3 ay, ilk ataktan tanıya kadar geçen süre medyan (min-max) 18 (2-98) aydı. Atak süresi medyan (min-max) 4 (1-10) gün ve ataklar arasındaki süre 20 (7-90) gündü. Hastaların %32.3 (n=42)'ünde atak tetikleyici faktör olup, en sık enfeksiyon (%16.2, n=21) idi. Hastaların %65.4 (n=85)'ünün ailesinde periyodik ateş öyküsü ve %43.8 (n=57)'inin ailesinde tonsillektomi öyküsü vardı. Genetik analiz çalışılan 86 hastanın %50 (n=43)'sinde MEFV gen mutasyonu saptandı. Atakta ateş dışında en sık görülen 3 semptom boğaz ağrısı (%99.2, n=129), lenfadenit (%76.2, n=99), ve karın ağrısı (%60.8, n=79) idi. Kolşisin grubunda lenfadenit, karın ağrısı ve oral aftın görülme sıklığı tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p=0.003, p=0.035, p=0.001, sırasıyla). Probiyotik grubunda ise lenfadenitin görülme sıklığı tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p=0.031). ÜSYE tanısı ile antibiyotik kullanılan gün sayısı hem kolşisin hem de probiyotik grubunda tedaviden sonra tedaviden öncesine göre anlamlı derecede azaldı (p< 0.001, p< 0.001,

sırasıyla). Kolşisin ve probiyotik grubundaki hastalarda atak süresi profilaktik tedavi sonrasında öncesine göre anlamlı olarak daha kısa saptandı ($p<0.001$, $p<0.001$ sırasıyla). Her iki tedavi grubunda da tedaviden sonraki son 3 ay AIDAI skorları tedaviden önceki 3 aya göre istatistiksel anlamlı derecede az bulundu. AIDAI skorları arasındaki en önemli azalmanın ise tedaviden önceki 1. ay ve tedaviden sonraki 1.ay arasında olduğu tedaviden sonraki 1. aydan itibaren ise aylar arasında fark olmadığı saptandı. Profilaktik tedavinin etkinliğinin ilk 1 ayda ortaya çıktığı sonucuna varıldı. Kolşisin grubunda, tedavi öncesi atakta GIS semptomu, konstitüsyonel semptomu olanlarda ve tanı anındaki CRP değeri daha yüksek olanlarda tedavi sonrasında AIDAI skorunda azalma daha fazla ve tedavi yanıtı daha iyi, ekzon10 mutasyonu varlığında ise tedavi yanıtının daha az olduğu saptandı. Probiyotik grubunda ise tedavi yanıtına etki eden bir faktör saptanmadı. PFAPA sendromunda probiyotik profilaksisi AIDAI skorunu azaltarak kolşisin kadar etkili olabilir. Probiyotik kolşisinden daha maliyetli olmasına rağmen, kolşisin tedavisinde yan etki gözlenirken, probiyotik ile herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. PFAPA sendromunda profilaksi başlama kararı ve tipi tedaviye yanıt, tedavi uyumu, yan etki, maliyet gibi özellikler değerlendirilerek hasta özelinde hekim ve ebeveyn tarafından birlikte verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: AIDAI Skoru, Kolşisin, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* PFAPA Sendromu

ABSTRACT

THE EFFECT OF *LACTOBACILLUS PLANTARUM* AND *LACTOBACILLUS PARACASEI* ON PFAPA ATTACK FREQUENCY AND SEVERITY

PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis) syndrome is the most common self-limiting periodic fever syndrome of childhood. This study aimed to investigate the effectiveness of probiotics in preventing attacks and reducing the severity of the disease in patients diagnosed with PFAPA, as well as its role as an alternative treatment. The medical records of patients diagnosed with and treated for PFAPA at the Pediatric Rheumatology Outpatient Clinic of Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital between January 2019 and June 2024 were retrospectively reviewed. Patients who received colchicine prophylaxis for at least 3 months were classified as Group 1, and those who received probiotic prophylaxis (*Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus paracasei*) for at least 3 months were classified as Group 2. The characteristics of the last 3 months before treatment and the first 3 months after treatment were compared. Of the 130 patients, 68.5% (n=89) were male. The patients' mean age at presentation was 55.5 ± 23.6 months, with a median (min-max) age of first attack at 30 (2-90) months, mean age at diagnosis of 53.8 ± 23.3 months, and median (min-max) time from first attack to diagnosis of 18 (2-98) months. The median (min-max) attack duration was 4 (1-10) days, and the interval between attacks was 20 (7-90) days. Triggering factors for attacks were identified in 32.3% (n=42) of patients, the most common being infections (16.2%, n=21). A family history of periodic fever was present in 65.4% (n=85) of patients, and 43.8% (n=57) had a family history of tonsillectomy. Among 86 patients who underwent genetic analysis, 50% (n=43) had MEFV gene mutations. Apart from fever, the three most common symptoms during attacks were sore throat (99.2%, n=129), lymphadenitis (76.2%, n=99), and abdominal pain (60.8%, n=79). In the colchicine group, the frequency of lymphadenitis, abdominal pain, and oral aphthous ulcers significantly decreased after treatment compared to before treatment (p=0.003, p=0.035, and p=0.001, respectively). In the probiotic group, the frequency of

lymphadenitis also significantly decreased after treatment ($p=0.031$). The number of days antibiotics were used for upper respiratory tract infections significantly decreased after treatment compared to before treatment in both groups ($p<0.001$ for both). The attack duration was significantly shorter after prophylactic treatment in both the colchicine and probiotic groups ($p<0.001$ for both). In both treatment groups, the AIDAI scores during the last 3 months after treatment were significantly lower compared to the 3 months before treatment. The greatest decrease in AIDAI scores was observed between the first month before and the first month after treatment, with no significant differences in scores in the subsequent months. Prophylactic treatment effectiveness was found to manifest within the first month. In the colchicine group, greater reductions in AIDAI scores were observed in patients with gastrointestinal symptoms, constitutional symptoms, and higher CRP levels at diagnosis, while treatment response was lower in patients with exon 10 mutations. No factors influencing treatment response were identified in the probiotic group. Probiotic prophylaxis in PFAPA syndrome may be as effective as colchicine in reducing AIDAI scores. Although probiotics are more costly than colchicine, no side effects were reported with probiotic treatment, while side effects were observed with colchicine. The decision to initiate prophylaxis and its type should be made collaboratively by the physician and parents, considering factors such as treatment response, compliance, side effects, and cost.

Keywords: AIDAI Score, Colchicine, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, PFAPA Syndrome

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Periyodik ateş, Aftöz stomatit, Farenjit ve Adenit (PFAPA) sendromu çocukluk çağının en sık tekrarlayan ateş nedenidir. İlk olarak 1987 yılında Marshall tarafından “Periyodik Ateş, Farenjit ve Aftöz Stomatit Sendromu” olarak tanımlanmıştır. Sıklıkla 2-5 yaş arasında ve erkeklerde görülür. Otoinflamatuvar sendromlar içerisinde yer alıp, patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Klinikte ateş, dudak ve bukkal mukozada aftöz ülserler, farenjit, servikal adenopati, daha az sıklıkla ise baş ağrısı, kas ağrısı, diyare, artralji, öksürük, grip benzeri bulgular ve döküntü görülebilir. Tanı koydurucu laboratuvar testi ve henüz netlik kazanmış bir tedavi yöntemi yoktur. Aile ve doktorun tedavilerin yan etki potansiyellerini ve sosyal etkenleri düşünerek tedaviye birlikte karar vermeleri önerilir. Güncel tedavide parasetamol, non-steroidal anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar, glukokortikoidler, kolşisin, simetidin, interlökin-1 (IL-1) blokerleri, Vitamin D, tonsillektomi yer almaktadır (1).

PFAPA’da görülen semptomlar üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) semptomları ile benzerlik göstermektedir. ÜSYE’de probiyotik (*Lactobacillus plantarum* HEAL9 (*Lp* HEAL9) ve *Lactobacillus paracasei* 8700:2 (*Lpa* 8700:2) kullanımı konusunda çok sayıda çalışma mevcuttur. 2011 yılında Berggren ve ark.’nın yaptığı randomize plasebo kontrollü erişkinlerde yapılan çalışmada probiyotik kullananlarda plaseboya göre ÜSYE sıklığı ve semptom süresinin kısa olduğu saptanmıştır (2). Busch ve ark.’nın 2013 yılında yaptığı erişkin çalışmasında ÜSYE toplam süresinin ve semptom sayısının probiyotik kullananlarda plaseboya göre daha az olduğu bildirilmiştir (3). 2020 yılında Ahren ve ark.’nın çocuklarda yaptığı randomize plasebo kontrollü çalışmada ise probiyotik kullananlarda ÜSYE semptomlarının şiddetinin azaldığı saptanmıştır (4)ÜSYE semptomları konağın mikroorganizmaya karşı immün yanıtının bir sonucudur. Probiyotik kullanan sağlıklı kişilerdeki ÜSYE semptomlarının şiddetinin hafif olmasının probiyotik tarafından konak immün yanıtının ılımlı baskılanması neticesinde olabileceği düşünülmektedir. PFAPA sendromunda ise atakların nedeni disregüle immün sistemdir (siklik nötrofilik disfonksiyon). Laktobasil kombinasyonunun antiinflamatuvar etkisinin PFAPA’nın inflamatuvar ataklarını önlemede de faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Aşırı inflamatuvar yanıtın önlenmesi ile ilişkili bir başka hipotez ise probiyotik kullanımının tonsiller mikrobiyotayı değiştirerek ve PFAPA ataklarını önlediğidir. Tejesvi ve ark.'nın 2016 yılındaki çalışmalarında PFAPA ve kontrol grubunun mikrobiyotasının birbirinden önemli ölçüde farklı olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada, mikrosistin ve diğer toksinlerin potansiyel üreticisi olan siyanobakterilerin PFAPA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek; streptokokların ise PFAPA grubunda daha düşük sayıda olduğu saptanmıştır. PFAPA hastalarında inflamasyonu tetikleyen de sağlıklı kişilerde aşırı inflamatuvar yanıtı koruyan da mikrobiyota olduğu sonucuna varılmıştır (5)Tonsillektominin PFAPA tedavisinde küratif olması da tonsiller mikrobiyotanın hastalığın patogeneğinde etkili olduğunu desteklemektedir (6–11).

Literatürde ÜSYE ve probiyotik kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen PFAPA profilaksisinde probiyotik kullanımı ile ilişkili sadece 4 çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda en az 3 ay probiyotik kullanan hastalarda atak sıklığı ve şiddetinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı bildirilmiştir (12–15).

Bu güncel bilgiler ve araştırma sonuçları doğrultusunda çalışmamızda PFAPA tanılı hastalarda probiyotik kullanımının atakları önlemede ve hastalığın şiddeti üzerindeki etkinliği ve alternatif tedavideki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PFAPA

2.1.1. Tanım

PFAPA sendromu ilk kez 1987 yılında Marshall ve ark. tarafından 12 hasta çocuk üzerinde yapılan çalışmada “Periyodik Ateş, Farenjit ve Aftöz Stomatit Sendromu” olarak tanımlanmış, 1989 yılında ise “Periyodik Ateş, Farenjit, Aftöz Stomatit ve Adenit Sendromu” şeklinde revize edilmiştir. PFAPA sendromu 4-6 haftada bir tekrarlayan, ani başlangıçlı, 4-5 gün içerisinde kendiliğinden gerileyen ateş, halsizlik, titreme, aftöz stomatit, farenjit, baş ağrısı ve hassas servikal adenopati ile karakterize ve prednizon tedavisine yanıtli ataklar şeklinde tanımlanmıştır. Etkilenen çocuklarda büyüme ve gelişme normaldir (16,17). PFAPA sendromu tanı kriterleri 1999 yılında Kenneth Tyson Thomas tarafından modifiye edilmiş ve en son 2019 yılında ‘Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO)’ tarafından güncellenmiştir (18,19).

2.1.2. Epidemiyoloji

PFAPA insidansı ile ilgili çok az sayıda çalışma mevcuttur. 2004-2010 yıllarında Norveç’te yapılan prospektif bir çalışmada PFAPA sendromu insidansı 5 yaş altında 2,3/10000 olarak yayınlanmıştır. Görülme sıklığı erkeklerde (%70), kızlara (%30) oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Medyan başlangıç yaşı 11 ay, spontan medyan iyileşme yaşı 60,2 ay olarak hesaplanmıştır (20). 2006-2017 yılları arasında İsveç’te yapılan retrospektif çalışmada PFAPA sendromu yıllık insidansı 5 yaş altında 2,6/10000 ve 18 yaş altında yıllık insidans 0,86/10000 olarak hesaplanmıştır. Hastaların %54’ü erkek %46’sı ise kızdır. İlk semptom hastaların %90’ından fazlasında 5 yaşından önce, %3’ünden daha azında ise 10 yaşından önce başladığı bildirilmiştir (21). Literatürdeki birçok çalışmada da PFAPA sendromunun çoğunlukla 5 yaşından önce başladığı, adölesan dönemden önce sonlandığı, erkeklerde daha sık olduğu ve etnik kökenler arasında fark olmadığı tespit edilmiştir (18,22–24). 2010-2021 yılları arasında Türkiye’de yapılan bir çalışmada, PFAPA sendromuna sahip hastaların %54’ü erkek %46’sı kız ve semptom başlama medyan yaşı 18 ay, tanı medyan yaşı 36 ay olarak bulunmuştur. Ayrıca semptom başlama ve tanı yaşı açısından cinsiyetler

arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (25) Bununla birlikte, bazı çocukluk döneminde başlayan dirençli semptomların ise adölesan dönemde de devam ettiği gözlemlenmiştir (24) Ayrıca ilk semptomun 18 yaşından sonraya ortaya çıktığı erişkin vakalar da bildirilmiştir (26). Etnik kökene yönelik yapılan çok merkezli bir araştırmada PFAPA sendromu Akdeniz ırklarında Akdeniz’li olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (27). Ancak etnik köken araştırmasına yönelik çalışmaların sayısı yetersizdir ve çok daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.1.3. Etyopatogenezi

PFAPA sendromu etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, tonsil mikrobiyotası, enfeksiyon etkenleri, emosyonel, çevresel ve genetik faktörlerin hastalığa neden olduğunu öne süren çok sayıda çalışma mevcuttur (28–38). PFAPA nedeni ile tonsillektomi olan bir grup ile obstrüktif uyku apne sendromu veya tonsiller hipertrofi nedeni ile tonsillektomi olan kontrol grubunu karşılaştıran bir çalışmada her iki grup arasında bulunan mikroorganizma ve biofilm oluşumu açısından anlamlı derecede fark bulunmuştur. *Candida albicans*, pnömokoklar ve biofilm oluşumunun PFAPA hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Tonsillektomi sonrası PFAPA febril ataklarının sona ermesi nedeninin immün modülasyona ek olarak tetikleyici faktör olan mikroorganizmaların da ortadan kalkmış olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir (28).

Emosyonel stres durumunun PFAPA etyolojisindeki yerini araştıran bir çalışmada, hastaların “Pediatrik Emosyonel Distres Skoru” nun (PEDS) yüksek olduğu dönemde PFAPA atak sayısının daha çok olduğu saptanmıştır (29).

Çevresel faktörlerin PFAPA sendromuna etkisini inceleyen bir vaka-kontrol çalışmasında; annede sigara kullanımı, anne sütü hiç almama veya çok kısa süre alma, evde akvaryumla temas, bitkisel ilaç ve doğal ürün kullanımının PFAPA Sendromu tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Tüm bu ilişkiler çevresel faktörlerin solunum yolu mikrobiyotasını değiştirerek inflamatuvar süreci tetikleyebileceğini düşündürmektedir (30).

PFAPA sendromunun geni ve genetik geçiş şekli henüz tam olarak açıklanamamış olsa da çok sayıda çalışmada sık rastlanan mutasyonlar belirlenmiştir. Ayrıca aile öyküsünde periyodik ateş atakları olan PFAPA sendromu tanılı kardeşler de bildirilmiştir(31–33). PFAPA tanılı hastalarda yapılan genetik analizlerde; MEFV, CARD15/NOD2, TNFr1A, NLRP3, SPAG-7 genlerinde mutasyon ve PIK3AP1, SPON2 genlerinde ise farklı metilasyon saptanan çalışmalar mevcuttur (34–38). PFAPA sendromu etyopatogenezi

sıklıkla suçlanan immün sistem disregülasyonudur. PFAPA sendromu tanılı hastaların tonsillerinde kontrol grubuna göre CD27+ CD19+ CD38- özellikte bellek B hücresinin daha fazla olduğu saptanmıştır. PFAPA sendromu tanılı hastaların bellek B hücreleri daha yüksek oranda BAFF-R (B-cell Activating Factor Receptor) ve TACI (Transmembrane Activator and Calcium Modulator and Cytoskeletal Linker Protein Interactor) sağkalım belirteci üretir. T hücre, NK hücresi, monosit/makrofaj ve dendritik hücreler ise PFAPA sendromu tanılı grup ve kontrol grubu arasında benzer bulunmuştur. Proinflamatuvar sitokinlerden IL-1RN ve TNF'nin transkripsiyonu, PFAPA hastalarında kontrol grubuna göre önemli derecede artmış iken, IL-1A, IL-1B, IFN-B her iki grup arasında benzer bulunmuştur. Bu bilgi PFAPA sendromlu hastalarda epizodların arasında serolojik inflamasyon olmadan lokalize, subklinik inflamasyon olabileceğini düşündürmektedir. PFAPA sendromlu hastaların tonsillerinde kontrol grubuna göre daha fazla sayıda intrasellüler IL-1β olduğu gözlemlenmiştir. Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde, PFAPA hastalarının tonsil hücrelerinin ateşsiz dönemde dahi sürekli aktif olduğu ve seçilmiş TLR uyarılarına karşı aşırı duyarlı olduğu sonucuna varılmıştır (39).

PFAPA ve rekürren tonsillit gruplarında sitokin profillerini inceleyen bir çalışmada; ateşli periyotta IL-4 ve IL-6 her iki grupta da benzer şekilde artarken, IFN-γ (İnterferon Gamma)'nın ise yalnızca PFAPA ateşli ataklarında arttığı gözlenmemiştir (40). Başka bir çalışmada PFAPA ve pnömoni tanılı hastaların ateşli ve ateşsiz dönemlerine ait sitokinler karşılaştırılmıştır. PFAPA sendromu febril döneminde IL-1β, CXCL10 (CXC Chemokine Ligand 10), IL-6, G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor), CCL-2 (CC Chemokine Ligand-2) sitokin seviyeleri, non-febril dönemde CXCL10 düzeyleri pnömoni hastalarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Diğer taraftan CCL-5, IL-2, PDGF-BB (Platelet-Derived Growth Factor-BB) değerleri PFAPA non-febril dönemde IL-17, CCL5, IL-1ra (Interleukin-1 Receptor Antagonist), IL-2, IL-9, CCL11, FGF-2 (Fibroblast Growth Factor-2), CCL3 ve PDGF-BB değerleri PFAPA febril döneminde pnömoni non-febril döneme göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından üretilen CXCL10, CCL-4 ve IL-6 sitokinleri PFAPA ateşli dönemde ateşsiz döneme göre daha yüksek olarak bulunması PFAPA'da doğuştan gelen bir tetikleyiciyi doğrulamaktadır. Ayrıca CXCL10 seviyesinin ateşli ataklar arasında da yüksek seyretmesi PFAPA sendromunda bağışıklık sisteminin kalıcı bir aktivasyonunu düşündürmektedir (41).

Yapılan bir çalışmada CD64 ekspresyonunun PFAPA atak durumunda ise nötrofil ve monositlerden çok yüksek seviyede eksprese edildiği bulunmuştur. Eş zamanlı ataklarda IFN γ artışı ve buna bağlı T hücre aktivasyonu gerçekleşmektedir (42). GM-CSF aktivasyonu ve

periferik kanda aşırı IL-8 ekspresyonu PFAPA sendromu ile ilişkilendirilmiştir (43). PFAPA'nın proinflamatuvar genlerdeki varyantların monositlerde disregüle IL-1 β 'nin aşırı salınımına yol açarak ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır (44). PFAPA patogenezini aydınlatma amacı ile yapılan bir moleküler çalışmada 10 PFAPA ve 10 obstrüktif uyku apne sendromu tanılı hastaya tonsillektomi yapılmış ve asemptomatik fazdaki PFAPA hastalarına ait tonsillerde B-lenfosit sayıları düşükken, T lenfosit sayıları belirgin ölçüde yüksek saptanmıştır. Sitotoksik CD8(+) T-lenfosit yüzdeleri PFAPA tonsillerinde yaklaşık 2 kat daha yüksek ve düşük PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1) molekülü ekspresyonuna ve yüksek TREC (T-cell Receptor Excision Circles) sayılarına sahip CD4(+) CD8(+) T lenfositlerin naif evrelerinde ve geçiş B hücrelerinde artış saptanmıştı. CXCL10, CXCL9 ve CCL19 genlerinin ekspresyon seviyeleri PFAPA hasta tonsillerinde önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştu (45).

2.1.4. Klinik

PFAPA “Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit” semptomlarından oluşan, kendi kendini sınırlayan ve ataklar halinde seyreden çocukluk çağıının en sık görülen periodik ateş sendromudur. Ateşli ataklar ve bu atakların arasında asemptomatik intervaller mevcuttur. Ataklar 2-9 hafta aralığında ortalama 4.5 haftada bir tekrarlamaktadır. Ataklar arasındaki asemptomatik interval süresi yaşla birlikte uzamaktadır. Atak sıklığı ve süresi mevsimsel değişiklikten etkilenmemektedir. Hastaların tamamının ataklar dışında tamamen sağlıklı, büyüme ve gelişmesinin normal olduğu belirtilmiştir (17,46). PFAPA sendromlu çocukların büyüme gelişmeleri normaldir ve uzun süreli takiplerde de PFAPA atakları sekelsiz iyileşirler (22). PFAPA klinik semptomları aşağıda detaylı olarak açıklanmıştır.

- **Ateş:** PFAPA ile ilgili ilk yapılan çalışmada ateş her hastada olmak üzere ani başlangıçlı, 40-41°C'e kadar yükselen, ortalama 5 gün (3-6 gün) süren özellikte tanımlanmıştır (17). 1999 yılında 94 hasta sayısı ile yapılan çalışmada da ateş tüm PFAPA ataklarında olmak üzere, 38.9 °C - 41.1 °C aralığında ortalama 3.8 gün süren ve 24-48 saat içinde gerileyen özelliklerde tanımlanmıştır (18). Başka bir çalışmada ortalama atak süresi 2-8 gün aralığında, ortalama 4.3 $\pm$ 2.7 gün ateşli olarak tanımlanmıştır. Ataklar arasındaki süre ise 3-6 hafta, ortalama 5.1 $\pm$ 1.3 hafta veya yılda 11 atak olarak saptanmıştır (22). 105 hastanın 10 yıllık izlemi ile yapılan bir çalışmada periyodik ateş atakları hastaların %83'ünde 5 yaşından önce başladığı, episodlar arasındaki sürenin ortalama 29.8 gün, iki ateşli atak arasındaki en uzun sürenin 2 hastada 2 ay iken 1 hastada 1 yıl, ateş aralığının ise 39.2-42.1°C olduğu bildirilmiştir (23). Her atakta muhakkak olan ateşe başlıca

semptomlar olan aftöz stomatit, farenjit ve adenitten en az biri eşlik eder (46). Farklı çalışmalarda ateşe eşlik eden semptomlar ve yüzdeleri Tablo 2.1’de verilmiştir.

- **Aftöz stomatit:** Aftöz lezyonlar genellikle 1-4 adet ve 1 cm’den küçük boyuttadır (23). Ateşe %38-75 oranında aftöz stomatit eşlik eder (17,18,22,23,25,46).
- **Farenjit:** Tonsiller/ farengeal eritem veya tonsil üzerinde kript görünümü mevcuttur. Alınan boğaz kültürü örneklerinde üreme yoktur, normal solunum yolu florası tespit edilmiştir (23). Ateşe %65-100 oranında farenjit eşlik eder (17,18,22,23,25,46).
- **Adenit:** Adenopati servikal bölgede yer alır (23). Çoğunlukla bilateraldir (46). Ateşe %45.8-100 oranında adenit eşlik eder (17,18,22,23,25,46).
- **Diğer Semptomlar:** Hastalarda ateş ve ana semptomların dışında karın ağrısı, baş ağrısı, diyare, kusma, artralji, artrit, titreme, döküntü, öksürük, rinore, halsizlik, miyalji, konjonktivit, göğüs ağrısı ve hepatosplenomegali daha az sıklıkla görülen semptom ve bulgulardır (17,18,22,23,25,46). PFAPA’da cilt tutulumu genellikle gövdede eritem, palmoplantar bölgede ise makül veya purpura şeklindedir (47). Literatürde 12, 14 ve 15 yaşında PFAPA tanılı 3 hastada genital ülser bildirilmiştir. Bu 3 vakaya ek olarak 2021 yılında Cafolla ve ark. tarafından 1.5 yaşında PFAPA tanısı alan 12 yaşındaki kız hastada genital ülser bildirilmiştir. Hastada HLA-B51 pozitifliği olması nedeni ile Behçet hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (48–50). PFAPA’da oküler inflamasyonun sonucunda nadir olarak hastalarda periorbital ağrı, konjonktivit, orta üveit görülmüştür (51–53).

Feder ve ark. çalışmalarında hastaların %62’sinde prodromal dönem olduğunu, bu dönemin ateşten 20 (4-48) saat önce başladığı, hastalarda yorgunluk, baş ağrısı, karın ağrısı veya huzursuzluk gibi semptomların olduğunu göstermişlerdir (23).

Tablo 2.1. PFAPA tanılı hastaların klinik özellikleri (17,18,22,23,25,46).

	Marshall	Thomas	Padeh	Feder	Hofer	Yıldız
Çalışma yılı	1987	1999	1999	2009	2014	2021
Hasta sayısı	12	66	28	105	301	607
Aftöz stomatit (%)	75	67	68	38	57	50.7
Farenjit (%)	75	65	100	85	90	97.9
Adenit (%)	66	77	100	62	78	45.8
Karın ağrısı (%)	50	45	18	41	45	41
Baş ağrısı (%)	75	65	18	44	29	14.8
Diyare (%)	-	30	-	-	16	9.6
Kusma (%)	50	52	-	27	18	24.7

Tablo 2.1 (Devam). PFAPA tanılı hastaların klinik özellikleri (17,18,22,23,25,46).

	Marshall	Thomas	Padeh	Feder	Hofer	Yıldız
Artralji (%)	-	-	11	-	30	37.6
Artrit (%)	-	-	-	-	3	3.5
Titreme (%)	83	80	-	-	-	-
Döküntü (%)	8	15	-	-	13	13
Öksürük (%)	-	20	-	-	-	-
Rinore (%)	-	18	-	-	-	-
Halsizlik (%)	100	-	100	-	-	-
Miyalji (%)	8	-	-	-	20	10.5
Konjonktivit (%)					5	-
Göğüs ağrısı (%)						5.1
Hepatosplenomegali (%)	41	-	21	-	-	-

2.1.5. Laboratuvar bulguları

PFAPA sendromunun tanı koydurucu bir testi yoktur. Ancak tanı anında, atak anında ve ataklar arasında alınan laboratuvar testlerinin sonuçları çok sayıda çalışmanın neticesinde paylaşılmıştır. Atak anında tam kan sayımında lökositoz (polimorfonükleer lökosit hakimiyetinde) saptanmıştır (16,18,54). Ataklar esnasında atak dışındaki döneme göre nötrofili ve monositoz mevcutken, göreceli olarak lenfopeni ve eosinopeni görülmüştür (55,56). Akut faz reaktanlarından eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C- reaktif protein (CRP) düzeyleri atak anında yüksek, ataklar arasında normal aralıktadır (18,46,56,57). Prokalsitonin düzeyleri atak anında dahi normal aralıktadır (54,58,59). Serum amiloid A (SAA) değerleri ise febril ataklarda bazaline göre artış göstermektedir. SAA bazı afebril PFAPA tanılı hastalarda da yüksek olarak bulunması SAA'nın çok sensitif bir inflamatuvar marker olması ile ilişkilendirilmiştir (56).

İmmünglobulin değerleri hastaların çoğunda normal olarak saptanmıştır (IgG, IgA, IgM). Doksan dört hastayı içeren bir çalışmada 15 hastada IgD değeri bakılmış ve normal saptanmış, 16 hastanın 8'inde ise IgE değeri yüksek bulunmuştur (18). Bunun aksine başka bir çalışmada IgD değeri PFAPA tanılı hastalarda kontrol sağlıklı gruba ve juvenil romatoid artrit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu, ancak hiper IgD sendromundaki kadar da yükselmediği gözlenmiştir. IgG, IgA, IgM ise normal aralıkta saptanmıştı (22). PFAPA tanılı hastalarda ANA, RF, ASO değerleri normal olarak bulunmuştur (18). Literatürde PFAPA tanılı hastalarda kontrol grubuna göre D vitamini seviyeleri daha düşük bulunmuş ve D vitamini eksikliği ile PFAPA arasında güçlü bir korelasyon olduğu düşünülmüştür (60,61). Hastalığın ilk tanımlandığı dönemlerde yapılan bir çalışmada PFAPA tanılı hastalara yapılan görüntüleme yöntemlerinde (göğüs ve sinüs grafileri, gastrointestinal görüntülemeler, beyin ve abdomen bilgisayarlı tomografisi, galyum ile tarama ve kemik taramaları) herhangi bir patoloji saptanmamıştır (18).

2.1.6. Tanı

Tablo 2.2. Marshall PFAPA tanı kriterleri (17,62).

1) Başlangıç yaşı erken çocukluk döneminde, genellikle 5 yaşından önce
2) Yaklaşık 5 gün süren düzenli ani başlangıçlı tekrarlayan ateş atakları aşağıdaki semptomlar ile birlikte; a. Aftöz stomatit ve/veya farenjit (+/- servikal adenit) varken diğer ÜSYE semptomlarının olmaması ve b. Akut inflamatuvar marker pozitifliği, lökositoz, ESR artışı vb.
3) Tamamen asemptomatik interval periyodlarının olması (genellikle 10 haftadan daha kısa), genellikle iyi seyirli, normal büyüme parametreleri, sekelsiz iyileşmenin olması
4) Siklik nötropenin dışlanması (ateşli ataklardan önce, esnasında ve sonra normal nötrofil sayısı olması)
5) Diğer epizodik sendromların dışlanması (AAA, Ailesel Hibernian Ateşi, Hiper Ig D Sendromu, Behçet Hastalığı) (aile öyküsünün varlığı ve PFAPA için tipik klinik özellikler ve laboratuvar bulgularının yokluğu)
6) İmmün yetmezlik, otoimmün hastalık ve kronik enfeksiyon tanılarının klinik ve laboratuvar kanıtının olmaması

Marshall 1987 yılında ilk kez PFAPA hastalığını tanımlamış ve 1989 yılında ise tanı kriterlerini belirlemiştir (Tablo 2.2). Tanı kriterleri 1999 yılında ise Thomas tarafından modifiye edilmiştir (Tablo 2.3). Thomas'ın yaptığı modifikasyonda lökositoz ve artmış ESR gibi inflamatuvar marker varlığı maddesini çıkartılmıştır (17,18,62).

Tablo 2.3. Modifiye marshall PFAPA tanı kriterleri (18).

1) Periyodik tekrarlayan ateş atakları (< 5 yaş)
2) ÜSYE olmadan aşağıdaki semptomlardan en az 1'inin olması: a. Aftöz stomatit b. Servikal lenfadenit c. Farenjit
3) Siklik nötropenin dışlanması
4) Epizodların arasında tamamen asemptomatik dönemlerin olması
5) Normal büyüme ve gelişme

2009 yılında Kasapçopur ve Arısoy tarafından PFAPA tanı kriterleri tanımlanmış ve farklı olarak kortikosteroid (KS) uygulamasına hızlı ve olumlu yanıt alınması tanı kriterlerine eklenmiştir (Tablo 2.4) (63).

Tablo 2.4. PFAPA'lı çocuklarda tanı ölçütleri (63).

1) Sıklıkla 5 yaşın altındaki çocuklarda ayda bir yineleyen ateş atakları
2) Eksüdatif, kriptik tonsillit (normal boğaz kültürü sonucu ile)
3) Servikal lenfadenit
4) Aftöz stomatit
5) Atak aralarında tamamı ile sağlıklı çocuklar
6) Kortikosteroid uygulamasına hızlı ve olumlu yanıt
7) Normal büyüme ve gelişme

2018 yılında Federica Vanoni ve ark.'ları tarafından PFAPA sendromu tanısında yeni kriterler tanımlanmıştır (Tablo 2.5) (64).

Tablo 2.5. PFAPA yeni klasifikasyon kriterleri (64).

1) En az 6 ay boyunca periyodik ateş
a) 2-7 gün süren aksiller en az 38.5°C ateş
b) Maksimum 2 ay ara ile en az 5 düzenli aralıklarla tekrar eden ateş atağı
2) Farenjit, servikal adenit, oral afttan her atakta en az 1'i, atakların çoğunda en az 2'sinin varlığı
3) Diğer tekrarlayan ateş nedenleri dışlanması (öykü, klinik ve laboratuvar ile)
4) Enfeksiyon, immün yetmezlik ve siklik nötropeninin dışlanması
5) 6 yaşından önce başlangıç
6) Atakların arasında tamamen iyilik hali
7) Normal büyüme gelişme

PFAPA tanı kriterleri son olarak 2019 yılında Pediatrik Romatoloji Uluslararası Çalışmalar Organizasyonu (PRINTO) tarafından belirlenmiştir ve güncel kullanılan tanı kriterleridir (Tablo 2.6). Sekiz tanı kriterinden 7'sinin karşılanması durumunda PFAPA tanısı konulmaktadır (19).

Tablo 2.6. Eurofever/ PRINTO PFAPA tanı kriterleri (19).

Varlığı	Yokluğu
Faringotonsillit	Diyare
3-6 gün süren ataklar	Göğüs ağrısı
Servikal lenfadenit	Döküntü
Periyodik aralıklar	Artrit

Sensitivite: 0.97, Spesifisite:0.93, Kesinlik:0.99

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Çocukluk döneminde ateşin en sık nedeni enfeksiyonlar, özellikle de viral üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (65) PFAPA ateşe ek olarak farenjit ve servikal adenit bulgularının olması ve bu açıdan ÜSYE semptomlarına benzerliği nedeni ile ilk önce ÜSYE ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. PFAPA ve ÜSYE karşılaştırdığımızda;

- ÜSYE daha çok kış dönemlerinde olurken, PFAPA'da mevsimsel farklılık görülmez,
- ÜSYE'de diğer aile bireylerinde de eş zamanlı semptomlar görülürken, PFAPA'da böyle bir durum yoktur.
- ÜSYE semptomlarından burun akıntısı ve öksürük PFAPA ataklarında yoktur.
- ÜSYE'de periodik ataklar görülmezken, PFAPA' da periyodik ateşli ataklar olur.
- ÜSYE'de boğaz kültüründe patojenik ajan pozitifliği saptanabilirken, PFAPA atağında boğaz kültüründe üreme saptanmaz.
- ÜSYE'de tedavide antipiretik ve antibiyotiklere yanıt alınırken, PFAPA yanıtsızdır.
- Tedavide ÜSYE'de tek doz KS'e yanıt alınmazken, PFAPA atak anında tek doz KS'e hızlı yanıt verir.

- Prokalsitonin özellikle bakteriyel ÜSYE’de artarken, PFAPA ataklarında normal aralıktadır (18,23,56,66–70).

Çocuklarda tekrarlayan ateş ile seyreden enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz çok sayıda hastalık da PFAPA sendromu ile ayırıcı tanıya girer. Bu hastalıklar Tablo 2.7’de verilmiştir. Tablo 2.8’de ise bu hastalıklar semptom ve bulgulara göre ayrılmıştır(71).

Periyodik tekrarlayan ateş ile seyreden ve PFAPA ile ayırıcı tanı yapılması gereken ve PFAPA tanısında modifiye Marshall kriterlerinde dışlanması gerektiği belirtilen hastalıkların başında siklik nötropeni gelmektedir. Siklik nötropeni nötrofil elastaz (ELA-2 veya ELANE) genindeki mutasyon sonucunda oluşan otozomal dominant geçişli kalıtsal bir hastalıktır. 21 günde bir nötrofil sayıları $500/\text{mm}^3$ ’ün altına düşer ve bu dönemde periyodik olarak ateş, aftöz ülser ve bakteriyel enfeksiyon görülür. Siklik nötropeni PFAPA’dan nötrofil sayısındaki düşüklük, ayrıca aftöz ülserin genellikle daha büyük oluşu ve gingivitin de eşlik etmesi ile ayrılır. Ayrıca PFAPA’dan farklı olarak bakteriyemi, septik şoka kadar giden ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ve genel durumda bozulma da klinik bulgular arasında görülebilir. Siklik nötropeni tedavisinde G-CSF kullanılır (72).

Tablo 2.7. Çocuklarda tekrarlayan ateş etyolojisi (71).

	Viral Enfeksiyonlar	• Tekrarlayan bağımsız etkenlerle solunum yolu virüs enfeksiyonları • Parvovirüs B19 enfeksiyonu • Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu • Tekrarlayan herpes virüsü enfeksiyonu (HSV)
	Bakteriyel Enfeksiyonlar	• Tekrarlayan ateş (<i>Borrelia recurrentis</i> ve diğer borrelialar) • Bruselloz • Siper ateşi (<i>Bartonella quintana</i>) • Sifiliz (<i>Treponema pallidum</i>) • Fare ısırgığı ateşi (<i>Spirillum minus</i>) • Melioidoz (<i>Burkholderia pseudomallei</i>) • Whipple hastalığı • Kronik menengokoksemi • Enfektif endokardit • Subakut kolanjit • Apse, özellikle okkült dental apseler • Osteomyelit • Tüberküloz
Enfeksiyöz	Fungal Enfeksiyonlar	• Histoplazmoz • Koksidiyomikoz
	Paraziter Enfeksiyonlar	• Sıtma • Visseral leishmaniasis
Non-Enfeksiyöz	İmmünite ilişkili ve Granüloamatöz Hastalıklar	• Crohn hastalığı • Behçet hastalığı • Sistemik lupus eritematozus (SLE) • Juvenil dermatomiyozit (JDM) • Akut romatizmal ateş • Lökoklastik anjiit sendromları • Sarkoidoz • Granüloamatöz hepatit

Tablo 2.7 (Devam). Çocuklarda tekrarlayan ateş etyolojisi (71).

Periyodik Ateş Sendromları ve Otoinflamatuvar Hastalıklar	- Siklik nötropeni - Periyodik ateş, Aftöz stomatit, Farenjit, Adenopati (PFAPA) sendromu - Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) - Periyodik Ateş Sendromu ile Hiperimmünoglobulin D (HIDS) - Cryopyrin ile ilişkili Periyodik Sendromlar (CAPS) - Ailesel Soğuk Otoinflamatuvar Sendromu (FCAS) - Muckle-Wells Sendromu (MWS) - Yenidoğan Başlangıçlı Multisistem İnflamatuvar Hastalık (NOMID) - TNF Reseptör ilişkili Periyodik Sendrom (TRAPS) - Sistemik Juvenil İdiyopatik Artrit (sJIA)
Maligniteler	
Hipersensitivite Hastalıkları	- Aşırı Duyarlılık Pnömonisi - İlaç Ateşi - Weber-Christian Hastalığı (Pannikülitis)
Diğer Hastalıklar, Durumlar	- Sweet Sendromu - Fabry Hastalığı - Anhidrozlu Doğuştan Ağrıya Duyarsızlık - Anhidrotik Ektodermal Displazi - Orak Hücre Krizi - Castleman Hastalığı - Erdheim-Chester Hastalığı - Kikuchi-Fujimoto Hastalığı - Diabetes İnsipidus - Merkezi Sinir Sistemi Anormallikleri - Yapay Ateş (Münchausen Sendromu)

Tablo 2.8. Semptom ve bulgulara göre çocukta tekrarlayan ateş ayırıcı tanısı (71).

Semptom, Bulgu	Hastalık
Göreceli bradikardi	- Bruselloz, - İlaç ateşi
İleti kusuruna bağlı bradikardi	- Akut Romatizmal Ateş - Enfektif endokardit
Oral ülser	- Crohn hastalığı - Behçet hastalığı - Siklik nötropeni - PFAPA - HIDS - HSV - İlaç ateşi
Lenfadenopati	- Siklik nötropeni - PFAPA - sJIA - HIDS - EBV
Artrit/artralji	- sJIA - AAA - HIDS - TRAPS - MWS - FCAS - Behçet hastalığı, - Parvovirüs B19 - Tekrarlayan ateş - Siper ateşi - Kronik menengokoksesemi - Fare ısırığı ateşi - Bruselloz

Tablo 2.8 (Devam). Semptom ve bulgulara göre çocukta tekrarlayan ateş ayırıcı tanısı (71).

Semptom, Bulgu	Hastalık
Splenomegali	• sJIA • HIDS • AAA • TRAPS • EBV • Tekrarlayan ateş • Kronik menengokoksemi • Bruselloz • Sıtma • Visseral leishmaniasis
Üveit	• Crohn hastalığı • Behçet hastalığı
Kilo kaybı	• Crohn hastalığı • Malignite
Yorgunluk	• Endokardit • sJIA • Malignite
Karın ağrısı	• Crohn hastalığı • FMF • HIDS • TRAPS • Parvovirüs B19 • Tekrarlayan ateş
Serözit	• AAA • sJIA • Sistemik lupus eritematozus
Konjonktivit	• TRAPS (ağrılı konjonktivit) • FCAS • Siper ateşi
Genital ülserler	• Behçet hastalığı
Ateş sırasında geçici döküntü	• sJIA
Peteşi	• Kronik menengokoksemi
Eritema nodosum	• Crohn hastalığı • Behçet hastalığı, • Parvovirüs B19
Erysipelas benzeri eritem	• AAA
Sensorinöral işitme kaybı	• MWS • NOMID
Sabah ateşi	• Diabetes insipidus

PFAPA: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenopathy syndrome; AAA: Familial Mediterranean fever; HIDS: Hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome; FCAS: familial cold autoinflammatory syndrome; MWS: Muckle-Wells syndrome; NOMID: Neonatal onset multisystem inflammatory disease; TRAPS: TNF receptor-associated periodic syndrome; sJIA: systemic juvenile idiopathic arthritis; HSV: Herpes simplex virus. EBV: Epstein-Barr virus.

PFAPA ayırıcı tanısında benzer fenotip nedeni ile önemli olan bir diğer hastalık grubu da herediter tekrarlayan ateş sendromlarıdır. Bu grupta AAA, TRAPS, Mevalonat Kinaz Eksikliği (MKD), Kriyoprin ilişkili Periyodik Sendrom (CAPS) yer alır. PFAPA ile birlikte bu hastalık grubunun tanı kriterleri klinik ve genetik özellikler baz alınarak 2019 yılında Eurofever/ PRINTO tarafından güncellenmiştir Tablo 2.9. (19).

Özellikle endemik bölgelerde PFAPA ve herediter ateş sendromları her ne kadar klinikle ayırt edilmeye çalışılsa da fenotip benzerlik varlığı veya klinik ayırt edici özellikler ön planda olmadığında kesin tanı genetik testler ile konur. Genetik test istenecek hastaları belirlemek için Gaslini skorlaması kullanılmaktadır (Tablo 2.10) (73). Bu skorlamaya göre

erken hastalık başlangıç yaşı, oral aftın olmaması, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve diyare varlığı durumlarında genetik testin pozitif çıkma ihtimali artmaktadır (73,74).

Tablo 2.9. PFAPA ve herediter tekrarlayan ateş sendromları için eurofever/ PRINTO klinik sınıflama kriterleri (19).

Hastalık	PFAPA	CAPS	AAA	TRAPS	MKD
Kriterler	<i>Aşağıdaki sekiz kriterden en az yedisinin varlığı:</i> Varlık ► Faringotonsillit ► Atak süresi: 3-6 gün ► Servikal lenfadenit ► Periyodisite Yokluk ► Diyare ► Göğüs ağrısı ► Cilt döküntüsü ► Artrit	<i>Aşağıdaki beş kriterden en az ikisinin varlığı:</i> ► Ürtiker benzeri döküntü ► Soğuk/Stres ile tetiklenmesi ► Sensörinöral işitme kaybı ► Kronik aseptik menenjit ► İskelet anomalileri (epifiz genişlemesi/frontal çıkıntı)	<i>Aşağıdaki dokuz kriterden en az altısının varlığı:</i> Varlık ► Doğu Akdeniz kökeni ► Atak süresi: 1-3 gün ► Göğüs ağrısı ► Karın ağrısı ► Artrit Yokluk ► Aftöz stomatit ► Ürtiker benzeri döküntü ► Makülopapüler döküntü ► Ağrılı lenf düğümleri	<i>Puan ≥ 5 olması:</i> Varlık ► Ateş ≥ 7 gün (2 puan) ► Ateş 5-6 gün (1 puan) ► Göç eden döküntü (1 puan) ► Periorbital ödem (1 puan) ► Miyalji (1 puan) ► Pozitif aile öyküsü (1 puan) Yokluk ► Aftöz stomatit (1 puan) ► Faringotonsillit (1 puan)	<i>Aşağıdaki altı kriterden en az üçünün varlığı:</i> ► Başlangıç yaşı <1 yıl ► Gastrointestinal semptomlar ► Ağrılı lenf düğümleri ► Aftöz stomatit ► Tetikleyiciler ► Makülopapüler döküntü
Duyarlılık	0.97	0.80	0.91	0.87	0.91
Özgüllük	0.93	0.91	0.92	0.92	0.82
Doğruluk	0.99	0.85	0.97	0.96	0.92

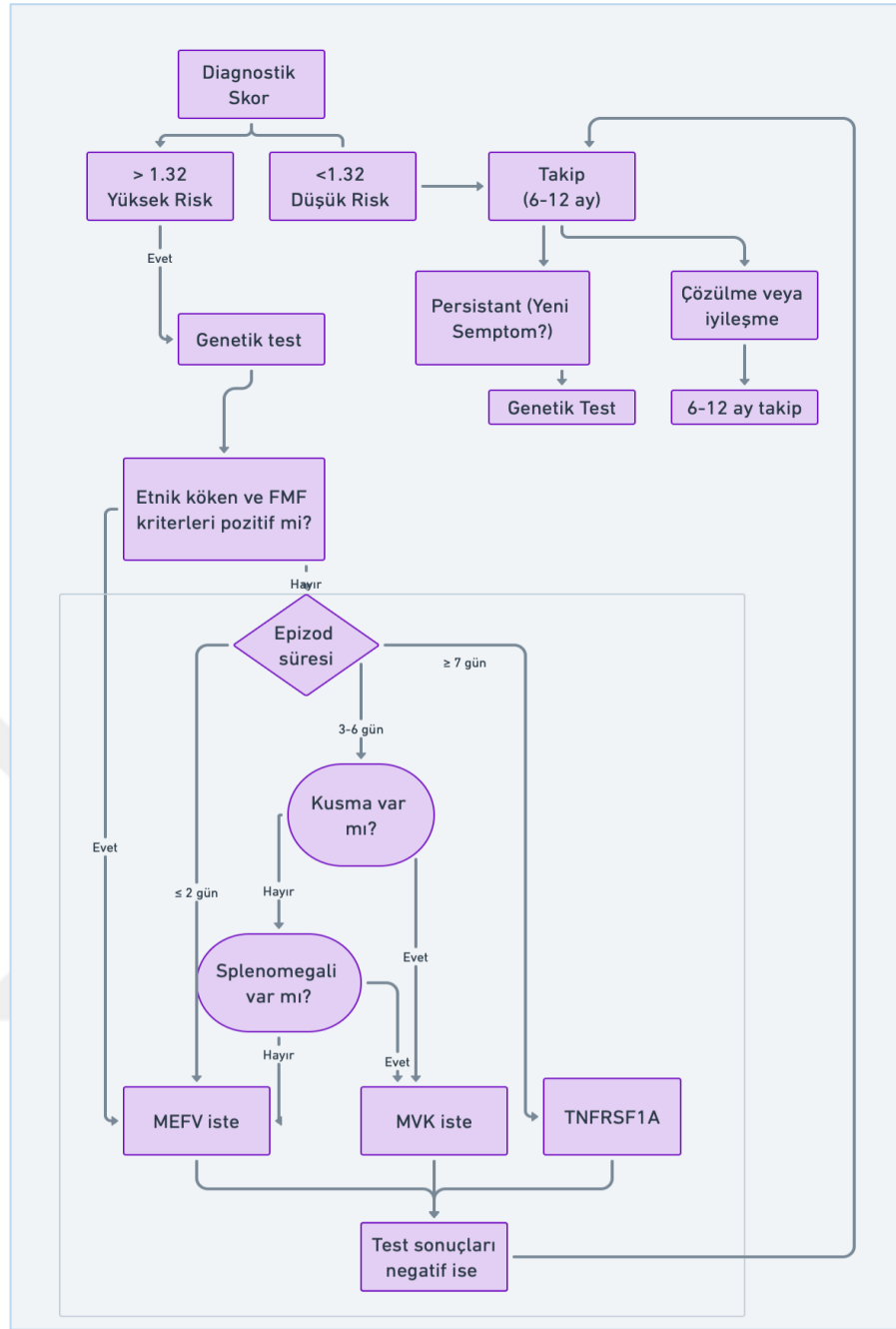
CAPS: Kriyopirin ile ilişkili periyodik sendromlar, **AAA:** Ailesel Akdeniz ateşi, **MKD:** Mevalonat kinaz eksikliği, **PFAPA:** Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit sendromu, **PRINTO:** Pediatrik romatoloji uluslararası deneme organizasyonu, **TRAPS:** Tümör nekroz faktör reseptörü ile ilişkili periyodik ateş sendrom

Tablo 2.10. Gaslini skorlama sistemi.

Değişken	Kodlama	Katsayı (β)
Başlangıç yaşı	Ay	0.067
Karın Ağrısı	Yok: 0 Bazen veya sık: 2 Her zaman: 3	1.494
Aftöz Stomatit	Yok: 0 Bazen veya sık: 1 Her zaman: 2	1.504
Göğüs Ağrısı	Yok: 0 Var: 1	1.958
İshal	Yok: 0 Bazen: 1 Sık: 2 Her zaman: 3	0.901
Aile Öyküsü	Negatif: 0 Pozitif: 1	1.503

Diagnostik Skor= - (0.067x yaş) + (1.494 x karın ağrısı) – (1.504 x Aftöz stomatit) + (1.958 x göğüs ağrısı) + (0.901 x diyare) + (1.503 X Aile öyküsü)

Gaslini Skoru sonucuna göre herediter tekrarlayan ateş sendromlarında ayırcı tanı açısından genetik test değerlendirme şeması Şekil 2.1’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir (73).



Şekil 2.1. Gaslini skoru göre hereditör tekrarlayan ateş sendromlarında ayırıcı tanı açısından genetik test değerlendirme şeması.

PFAPA ve hereditör ateş sendromları ayırıcı tanısını yaparken bu hastalıkların birlikte de bulunabileceğini ve henüz keşfedilmemiş, kanıtlanmamış genlerin de olabildiğini göz ardı etmemek gerekmektedir. Literatürde PFAPA ve AAA birlikteliği olan vakalar ve aynı zamanda PFAPA tanılı hastalarda MEFV gen mutasyonları bildirilmiştir (75,76). Ayrıca tamamen PFAPA fenotipinde bir hastada TRAPS'a neden olan TNFRSF1A geninde R92Q mutasyonu saptandığı bildirilmiştir (77).

2.1.8. Tedavi

PFAPA hastalığı periyodik ateşli ataklarla giden ancak yıllar içerisinde kendini sınırlayan ve sekelsiz iyileşen benign seyirli bir hastalıktır (20,22–24). Bu ateşli ataklar hastanın ve ebeveyninin hayat kalitesini bozmaktadır (78). Tedavideki birincil amaç PFAPA ataklarını önlemek veya atakların tam olarak önüne geçilemiyorsa atak sayısını azaltmaktır. Nihai amaç ise çocuğun yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, gelişiminin normal seyrinde devam ettirilmesi ve okul performansının da korunmasıdır. Tedaviye karar verirken hekim ve ebeveyn birlikte ilaç etki, yan etki ve maliyeti düşünerek birlikte hareket etmelidir (79). PFAPA için uygulanmakta olan tedavilerin kanıt düzeylerine bakıldığında; tonsillektomi (+/- adenoidektomi) için 1a (yüksek kanıt düzeyi), kolşisin için 1b (yüksek kanıt düzeyi), ataklarda uygulanan steroid tedavisi için 2b (orta kanıt düzeyi) ve anakinra için 4'tür (düşük kanıt düzeyi) (80,81). PFAPA klinik özellikleri açısından ÜSYE'e benzemesi nedeni ile tanı konana kadar çok sık antibiyotik tedavisi kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar antibiyotik tedavisinin PFAPA'da etkili olmadığını aksine gereksiz antibiyotik kullanımının yan etki ortaya çıkma ve antibiyotik direnç oranlarını artırdığını ortaya koymaktadır (22,82). Hekimler tarafından en çok tercih edilen tedaviler antipiretik, KS, simetidin ve tonsillektomi iken; en etkili tedaviler KS ve tonsillektomidir (83).

Semptomatik Tedavi: Ataklar esnasında en sık antipiretik olarak asetaminofen ve NSAİ ilaçlar kullanılmaktadır. NSAİ ilaçların atakta erişkin hastalarda pediatrik gruba göre daha etkili olduğu bulunmuştur (51). Bunun aksine NSAİ tedavisinin PFAPA ataklarında etkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (17,18). PFAPA tanılı 46 çocuk hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada atak anındaki ateşi düşürmek amacı ile atak boyunca 45 mg/kg/g dozunda asetaminofen verilmiş ancak 34 hastanın hiç etki görmedikleri bildirilmiştir. Bunun üzerine aynı dozda asetaminofen 30 mg/kg/g ibuprofen ile kombine şekilde verildiğinde hasta yakınları ateşli atak döneminin daha kısa sürdüğünü ve hastaların ataktaki genel durumlarının daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (20). Atak anında asetaminofen, NSAİ ve aspirin tedavilerinin etkinliğini karşılaştıran 10 yıllık prospektif bir çalışmada; asetaminofen tedavisi 59 hastanın %39'unda etkisiz, %35.6'sında hafif etkili, %20.3'ünde orta etkili, %5.1'inde çok etkili iken, NSAİ tedavisi 52 hastanın %15.4'ünde etkisiz, % 27'sinde hafif etkili, %36.5'inde orta etkili, %21.2'sinde çok etkili olarak saptanmıştır. Aspirin ise tüm hastalarda etkisiz olarak bildirilmiştir (24).

Atak Tedavisi, Kortikosteroid: Hastalığın tanımlandığı ilk yıllardan itibaren KS tedavisi ataklarda uygulanmış, hızlı etki ettiği ve iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir (18,22–24,26,46). Aynı zamanda ataklarda steroid uygulanan hastalarda atak sıklığının arttığı ve

atak aralarındaki sürelerin kısaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (23,83). 2012 yılında yapılan bir çalışmada atakta verilen steroid dozlarını karşılaştırma amacı ile bir grup hastaya atakta 2 mg/kg/gün prednizolon, diğer gruptaki hastalara ise 0.5 mg/kg/gün prednizolon verilmiş ve gruplar arasında ateşi düşürme hızı, 24 saat sonra tekrar steroid ihtiyacı, atak sıklığı, ataklar arasındaki süre açısından değerlendirilme yapılmıştır. Sonuç olarak her iki grup arasında bu değerlendirilen parametreler açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (84). Çocukluk Çağı Artrit ve Romatoloji Araştırma Topluluğu (CARRA) PFAPA Çalışma Grubu tarafından 2020 yılında yayınlanan güncel verilere göre; KS (prednizon veya prednizolon) başlangıç dozu 1 mg/kg (maksimum 60 mg), tedaviye yetersiz yanıt alınması ya da ataklar arasındaki sürenin 14 gün veya daha az olması durumunda 2 mg/kg (maksimum 60 mg) olarak uygulanması önerilmektedir. 2mg/kg/doz KS tedavisine rağmen ataklar arası < 21 gün ise bir tedavi yöntemine (profilaksi veya cerrahi) geçilmesi önerilmektedir (85). Tedavi protokolü ile ilgili ayrıntılı algoritma Şekil 2.2’de verilmiştir.

Profilaktik Tedavi: Atakları önleme amacı ile kullanılan ilaçlar kolşisin ve simetidindir.

- **Kolşisin:** Kolşisin, nonpankreatik fosfolipaz A2 adı verilen bir enzimin ekspresyonunu ve salınımını inhibe eden antienflamatuvar özelliklere sahip bir alkaloiddir. Bu enzim mikrotübül toplanması, hücre adhezyonu, ve inflamazom aktivasyonu üzerinde inhibitör etkiye sahiptir (86). Kolşisinin çocuklarda AAA tedavisinde endikasyonu bulunmaktadır(87). PFAPA’da da atak sıklığını, şiddetini azalttığını destekleyen ve tedavide etkili olduğunu ortaya koyan çok sayıda çalışma mevcuttur(88–91). İlk kez 1999 yılında PFAPA tanılı bir hastada tedavide kolşisin kullanıldığı ve etkisiz olduğu raporlanmıştır (18). 2010-2012 yılları arasında yapılan bir çalışmada hastalar randomize olarak iki gruba ayrılmış, bir gruba 6 ay boyunca tedavi verilmezken, diğer gruba ilk 3 ay tedavi verilmeyip ikinci 3 aylık periyotta ise 5 yaş ve altındaki çocuklara 0,5 mg/gün kolşisin, 5 ile 10 yaş arasındaki çocuklara 1 mg/gün ve 10 yaşın üzerindeki çocuklara 1,5 mg/gün kolşisin verilmiştir. İlk 3 aylık takipte iki grup arasında atak sıklığı açısından anlamlı fark saptanmazken, ikinci periyotta kolşisin tedavisi alan gruptaki atak sayısı diğer gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede az bulunmuştur (88). Başka bir çalışmada kolşisin tedavisi başlanan hastalarda tedavi öncesine göre tedaviden sonraki dönemde ataklar arasındaki sürede önemli derecede uzama olduğu görülmüştür (89). MEFV heterozigot gen mutasyonu taşıyan PFAPA hastalarının bu gen açısından mutasyon taşımayan

PFAPA hastalarına göre kolşisine daha iyi yanıt verdiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (92–94).

- **Simetidin:** Simetidin H2 histamin reseptör antagonisti ve immün modülatör bir ajandır. Simetidin kullanımı sonrasında IgG, IgA, kompleman (C3), B ve T lenfosit sayılarında artış olmaktadır(95). Simetidin H2 reseptör blokörü olması nedeni ile esas olarak gastroözofageal reflü hastalığı, peptik ülser hastalığı, Zollinger Ellison Sendromu’unda kullanılırken, immünomodülatör etkisi nedeni ile de subakut sklerozan panensefalit, herpes zoster ve kanser hastalarında da tedavide kullanılmıştır (96–98) 1988 yılında ilk kez simetidin PFAPA tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve fayda gördüğü düşünülen vakalar bildirilmiştir (99) 1999’da yapılan çalışmada simetidin remisyona katkısı olduğu düşünülmüştür. Sekiz hastaya 6 ay boyunca günde 2 kez 150 mg simetidin tedavisi verilmiş ve hiçbirinde PFAPA atağı tekrar görülmemiştir (18). 2009 yılında 105 hasta ile yapılan bir çalışmada da simetidin remisyon açısından faydalı olduğunu gösteren sonuçlar elde edilmiştir (23). Uzun süreli izleme dayalı bir çalışmada 25 hastaya simetidin başlanmış. 6 hastada (%24) ataklar tamamen sonlanmış. 6 hasta hafif-orta etkili olarak değerlendirilmiş, 13 hastada ise etkisiz bulunmuştur (24).

2019-2021 yılları arasında İran’da yapılan bir çalışmada kolşisin ve simetidin profilaksisi başlanan iki grup karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da atak sayılarındaki azalma istatistiksel anlamlı derecede azalmış ancak iki grup arasında anlamlı derecede fark saptanmamıştır. Ayrıca MEFV pozitif ve negatif olanlar arasında kolşisin yanıtı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (100).

Cerrahi Tedavi, Tonsillektomi: PFAPA’da medikal tedaviye yanıt vermeyen seçili vakalarda uygulanan ve PFAPA ataklarını azalttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda komplikasyon çok az olup, operasyon sonrası uzun süreli takipte çok az sayıda hastada relaps ve tonsillerde büyüme bildirilmiştir (6–11,22–24,101–108). Ancak az sayıda da olsa cerrahi işlem olması nedeni ile komplikasyonların olabileceği daima akılda tutulmalıdır. Çalışmaların az sayıda vaka ile yapılması ve genellenebilirliği konusundaki endişeler nedeni ile tonsillektominin Cochrane incelemesinde kanıt düzeyi orta olarak belirlenmiştir (109). Cochrane’e göre kanıt düzeyinin orta olması, daha çok sayıda ve daha çok hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulması nedeni ile CARRA’da PFAPA tanımlı hastaların konsensus tedavi önerileri arasında tonsillektomi yer almamıştır (85).

Literatürde cerrahi ve medikal tedaviyi karşılaştıran çalışmalar da mevcuttur. 1987-2010 yılları arasında 1 ile 105 arasında hastadan oluşan 14 çalışmayı kapsayan bir meta analizde tonsillektomi (+/- adenoidektomi) tedavisinin etkinliği simetidin veya antibiyotik tedavisi uygulanan vakalara göre daha etkili iken, steroid tedavisi alan vakalarla karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (110). 2008-2013 yılları arasını kapsayan başka bir retrospektif çalışmada PFAPA tanılı hastalarda tonsillektomi tedavisi ve steroid tedavisi alan hastalar karşılaştırılmış. Cerrahi tedavinin steroid tedavisine göre remisyon oranı daha yüksek ve atak süresi daha kısa olarak bulunmuştur(111).

Deneyisel Tedavi:

- **IL-1 Antagonisti:** PFAPA atakları esnasında IL-1 ile ilişkili genlerin ekspresyonları artarken, T hücre ilişkili transkriptler azalır. CD4+/HLA-DR+ T lenfositlerinin ise IL-1 reseptör antagonisti ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Beş PFAPA hastasına uygulanan IL-1 reseptör antagonisti tedavisi hızlı bir klinik iyileşme sağlamıştır. Bu durum PFAPA ataklarının çevresel faktörlerle tetiklenmiş IL-1 β aktivasyonu ile ilişkili olabileceğini ve bu tetiklemenin Th1 kemokinlerini indükleyerek aktif T hücrelerini periferik dokularda tutabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, PFAPA sendromunun tedavisinde hedefli anti-IL-1 terapilerinin klinik fayda sağlayabileceğine işaret etmektedir (55).

- ✓ **Anakinra ve Kanakinumab:** Stojanov ve ark.'larının yaptığı çalışmada IL-1 reseptör antagonist tedavisi olarak anakinra kullanılmıştır. Toplamda 5 hastaya ataklarının 2. gününde anakinra enjekte edilmiş ve enjeksiyondan sonra saatler içerisinde ateş ve inflamatuvar semptomların sonlandığı görülmüştür. Hastalardan 1'inde enjeksiyondan 1 gün sonra, 1'inde ise enjeksiyondan 2 gün sonra ateş tekrarlamıştır. Ateşin tekrarladığı bu 2 hastadan birincisine anakinra ilk dozdan 24 saat sonra tekrarlanmış, tedaviden 48 saat sonra lökosit sayısı ve CRP düşüşü tespit edilmiştir. Yan etki olarak sadece 1 hastada kusma bildirilmiştir (55) Çocuk ve erişkin hastaları karşılaştıran bir çalışmada sadece erişkin hastalar içerisinde 4 hasta 100 mg/gün 5-7 gün boyunca anakinra ve 2 hasta 150 mg/ay kanakinumab almıştır. Anakinra alan 4 hastadan 1 hastada ve kanakinumab alan 2 hastada tam klinik yanıt gözlenirken, diğer anakinra alan 3 hastada ise etkinlik zayıf bulundu (112). IL-1 antagonisti tedavisini içeren çalışmalar az sayıda hasta

ile ve kontrol grubu olmadan yapılmış olması nedeni ile tedavi seçeneği olarak net değerlendirilme yapılamamıştır (85).

- **Vitamin D:** PFAPA sendromu tanılı hastalarda kontrol grubuna göre D vitamini eksikliği tespit edilmiş ve bu durumun PFAPA'nın nedeni olabileceği düşünülmüştür (60,61) 25 hasta ile İtalya'da yapılan bir çalışmada, PFAPA hastalarının 25 hidroksi (OH) D vitamini seviyelerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ve 25-OH D vitamini seviyesi düşük olan PFAPA hastalarında ise atak sayılarının daha fazla olduğu saptanmıştır. D vitamini replasman tedavisi sonrasında ise PFAPA hastalarının ateşli atak sayısı ve süresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (113) Türkiye'de 71 hasta ile 2018-2023 yılları arasında yapılan bir retrospektif çalışmada, PFAPA tanılı hastaların %33.8'inde D vitamini yetersizliği, %66.2'sinde ise D vitamini eksikliği tespit edilmiştir. D vitamini replasmanı sonrasında hastaların atak sıklığı ve süresinde azalma olduğu bildirilmiştir. 25-OH D vitamini için cut-off değeri 29.7 nmol/L olarak hesaplanmıştır (114). Ancak umut verici olsa da az sayıda çalışma olması nedeni ile CARRA 2020'e göre D vitamini profilaktik tedavi olarak önerilmemektedir (85).
- **İmmünstimülan (Pidotimod):** Pidotimod (PDT, 3-L-pyroglutamyl-L-thiazolidine-4- carboxylic acid) sentetik bir dipeptit olup çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarında immünmodülatör etkisini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Çalışmaların neticesinde pidotimod kullanan çocuklarda solunum yolu enfeksiyonu sayısının, ateşli gün sayısı ve semptom şiddetinin azaldığı gösterilmiştir (115,116). PFAPA ataklarının immünolojik sistemden kaynaklandığına dair ve pidotimodun solunum yolu enfeksiyonlarındaki immünmodülatör etkisini gösteren literatürlerin yayınlanmasının ardından PFAPA ataklarını da önleyebileceğine dair hipotezler üretilmiştir. 2020 yılında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, hastalar iki gruba ayrılarak bir gruba 800 mg/gün pidotimod ve ihtiyaç durumunda 0.5-1 mg betametazon kombinasyonu diğer gruba ise sadece ihtiyaç durumunda 0.5-1 mg betametazon tedavisi uygulanmış ve 3 ay boyunca devam edilmiştir. Ateşli atak sıklığının, farenjit ve aftöz stomatit içeren atak sıklığının pidotimod ve betametazon kombinasyonu kullanan hastalarda sadece betametazon kullanan gruba göre istatistiksel açıdan

anlamalı derecede azaldığı tespit edilmiştir ve ciddi bir yan etki bildirilmemiştir (117).

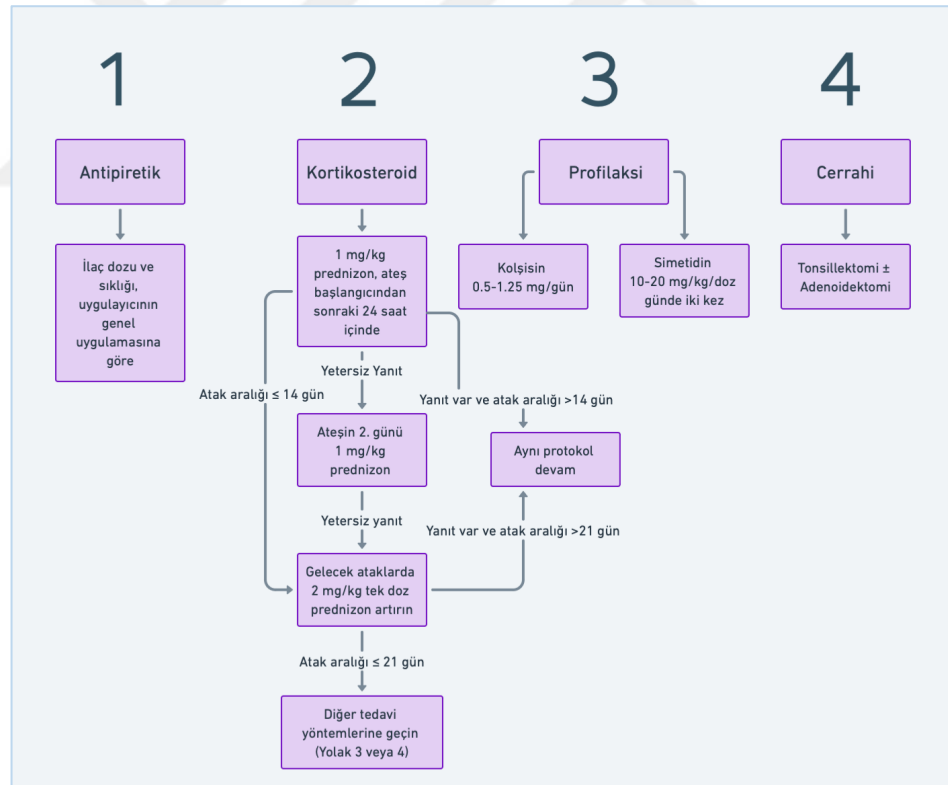
- **Antihistaminik ve Lökotrien Reseptör Antagonisti :** Ketotifen immünmodülatör etkileri olan birinci kuşak antihistaminiktir. Ketotifenin monositlerin Th-1 (T helper 1) ve Th-2 ile ilişkili kemokinler üzerinde baskılayıcı etkileri mevcuttur (118) Ketotifenin bu immünmodülatör etkileri dolayısıyla PFAPA ataklarındaki etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışmalar mevcuttur. 4 yaşında bir PFAPA hastası 8 ay boyunca 2 mg/gün ketotifen kullanan ve atak sayısı azalan, aynı zamanda da 3 ay boyunca süren ataksız bir dönemi olan bir vaka bildirimi mevcuttur (119). PFAPA tanılı 142 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada ise 6 ay-3 yaş arasındaki hastalara 0.05 mg/kg/doz günde 2 doz olarak ve 3 yaşından büyüklere 1 mg/doz günde 2 kez olarak ketotifen tedavisi 3-6 ay boyunca verilmiş, tedavi öncesi ve sonrası dönem karşılaştırıldığında ataksız dönemlerin tedaviden sonra anlamalı derecede uzadığı tespit edilmiştir. Dört hastada huzursuzluk, sinirlilik, ajitasyon ve kabızlık bildirilmiştir (120).

Montelukast bir lökotrien reseptör antogonisti (LTRA) olup PFAPA tanılı çok az sayıda hastada kullanılmış ancak bu hastalarda ateşli atak sayısını azalttığı, ciddi bir yan etkisinin de görülmediği bildirilmiştir (121,122).

- **Probiyotik:** Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ile Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’nün tanımına göre probiyotik “yeterli miktarlarda uygulandığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar” dır. En sık kullanılan probiyotikler laktobasil ve bifidobakteri suşları ve bir maya olan *Saccharomyces boulardii*’dir (123) Bağırsaktaki kommensal bakterilerin lokal inflamasyonu azalttığı ve probiyotiklerin barsak bariyer /bütünlüğünü koruduğu gösterilmiştir (124,125) Probiyotiklerin dentritik hücre aktivitesini artırarak Th-1 farklılaşmasını sağladığını gösteren çalışmalar vardır (126–128) Probiyotik tüketiminin ardından in vitro düzenleyici sitokin olan IL-10 artışı saptanmıştır (129) Probiyotiklerin immünmodülatör etkisinin gösterilmesi neticesinde probiyotikler günümüze kadar diyare, kabızlık, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, inflamatuvar barsak hastalıkları, allerjik hastalıklar (atopik dermatit, inek sütü protein allerjisi), kardiyovasküler hastalıklar, solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, bakteriyel vajinosis, fungal vajinit ve kanser hastalıkları gibi birçok hastalıkta kullanılmıştır (123). Sık kullanıldığı hastalıklardan biri olan

ÜSYE’de, hastalık sıklığı, semptom süresi ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (2–4). PFAPA’nın ÜSYE benzeri semptomları olması ve etyopatogenezinde immün sistem disregülasyonunun rol oynamasından yola çıkılarak probiyotiklerin PFAPA atak profilaksisindeki etkinliği gündeme gelmiş ve bu konuda toplamda 4 çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan üçünde probiyotik olarak *Streptococcus salivarius* K12 (SSK12) suşu kullanılırken bir çalışmada *Lactobacillus plantarum* HEAL9 (Lp HEAL9) ve *Lactobacillus paracasei* 8700:2 (Lpa 8700:2) kombine olarak kullanılmıştır. Bu çalışmalarda en az 3 ay probiyotik kullanan hastalarda atak sıklığı ve şiddetinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı bildirilmiştir (12–15).

Günümüze kadar yapılmış olan PFAPA tedavisine yönelik tüm çalışmalar değerlendirilerek CARRA PFAPA grubu tarafından 2020’de dört yolaklı bir PFAPA tedavi algoritması geliştirilmiştir (Şekil 2.2) (85).



Şekil 2.2. CARRA PFAPA konsensus tedavi planı.

* Yetersiz yanıt: Prednizon tedavisinden sonra 12-24 saat içinde ateşin tekrarlaması

* Diğer tedavi koluna geçmeden önce tedavi etkinliğini değerlendirmek için önerilen süre 3 ay veya 3 ateşli atak

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2019– Haziran 2024 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Romatoloji Polikliniği’nde PFAPA tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastaların dosyalarının incelenmesi ile oluşturulan retrospektif, gözlemsel, kesitsel bir çalışmadır.

3.1. HASTA SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 0-18 yaş arasında olmak
- Eurofever /PRINTO kriterlerine göre PFAPA tanısı almış olmak
- En az 3 ay kolşisin veya probiyotik (*Lactobacillus Plantarum* ve *Lactobacillus Paracasei*) tedavisi almış olmak

Araştırmadan dışlama kriterleri:

- 18 yaşından büyük hastalar
- Hiç tedavi almayan ve tedavi süresi 3 ayın altında olan hastalar
- Tedaviyi düzenli kullanamayan hastalar
- Verileri eksik olan hastalar
- Tonsillektomi yapılmış olan hastalar
- İmmun yetmezlik varlığı
- Ek kronik hastalık varlığı

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Romatoloji Polikliniği’nde Ocak 2019– Haziran 2024 tarihleri arasında PFAPA tanısı ile takip edilen ve «kolşisin» veya «probiyotik» (*Lactobacillus Plantarum* ve *Lactobacillus Paracasei*) başlanan hastaların dosyaları, hastanemiz veri sistemi kayıtları ve hastaların e-nabız verileri geriye dönük olarak incelendi. Eksik veriler hasta yakınları telefon ile aranarak tamamlandı. Elde edilen tüm veriler bilgisayar ortamına aktararak kaydedildi. En az 3 ay kolşisin

profilaksisi alan hastalar birinci grup ve en az 3 ay probiyotik profilaksi tedavisi almış olan hastalar ise ikinci grup olmak üzere hastalar iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik verileri, tedavi öncesi ve sonrası klinik ve PFAPA atak özellikleri, atakta kullanılan tedaviler, tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri, özgeçmiş ve soygeçmiş özelliklerine ait veriler kaydedildi. Her iki profilaksi grubunun profilaktik tedaviden 3 ay önceki ile 3 ay sonraki atak sayısı ve AIDAI skorları karşılaştırılarak tedavi yanıtı değerlendirildi.

3.2. VAKALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

3.2.1. Klinik değerlendirme

- **Hikaye ve atak özellikleri:** Hastaların başvuru anı yaşı, ilk atak zamanı, tanı zamanı, ilk ataktan tanıya kadar geçen süre, toplam hastalık süresi kaydedildi. PFAPA atak özellikleri; atak tetikleyici faktör varlığı, atak sayısı, atak süresi, ataklar arasındaki süre, atak sırasındaki klinik bulgular incelendi. Atak esnasındaki semptom ve bulgular hem ayrı ayrı hem de bazı analizlerde üst solunum yolu bulguları (boğaz ağrısı, lenfadenit, rinore, öksürük), gastrointestinal sistem bulguları (bulantı-kusma, karın ağrısı, diyare, kabızlık), konstitüsyonel bulgular (miyalji, halsizlik, artralji) olarak da gruplandırılarak incelendi. Ayrıca atakta gaita sayısı ailelere sorularak belirlendi. Atak özellikleri her iki profilaksi grubunda tedavi öncesi ve sonrası olarak karşılaştırıldı.
- **Özgeçmiş:** Hastalar eşlik eden kronik hastalıklar, doğum öyküsü (gestasyon haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım yatış durumu), anne sütü alma süresi, aşılanma durumu açısından sorgulandı.
- **Soygeçmiş:** Akraba evliliği varlığı ve derecesi, ailede periyodik ateş sendromu ve tonsillektomi varlığı kaydedildi.
- **İlaç:** Profilaktik tedavi (kolşisin veya probiyotik) öncesi ve sonrası olmak üzere ÜSYE tanısı ile antibiyotik kullanılan gün sayısı (ÜSYE tanısı ise laboratuvar desteği (boğaz kültürü/ hızlı strep testi) olmadan sadece klinik tanıdan ibarettir) , ataklarda steroid kullanılma durumu, toplam steroid tedavi sayısı ve ayrıca profilaktik tedavi yan etki varlığı kaydedildi. PFAPA atağı esnasında hastalara uygulanan steroid dozu 1-2 mg/kg/doz idi.

3.2.2. Laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi

Hastaların tanı anında, tedavi öncesi son atak anında, tedavi sonrası ilk atak anında, tedavi sonrası son atak anındaki laboratuvar verileri hastane veri sistemi ve e-nabız sistemi taranarak kaydedildi. Laboratuvar tetkiklerinden; CRP (C Reaktif Protein), sedimentasyon, hemogram, AST (Aspartat Aminotransferaz), ALT (Alanin Aminotransferaz) , üre, kreatinin, ürik asit, albümin, LDH (Laktat Dehidrogenaz), CK (Kreatin Kinaz) ve genetik analiz sonuçları kaydedildi.

3.2.3. Tedavinin değerlendirilmesi

Hastalar kolşisin ve probiyotik olmak üzere iki profilaktik tedavi grubundan oluşturuldu. Probiyotik kullanan her hastaya *Lactobacillus Plantarum* HEAL9 (5×10^8) ve *Lactobacillus Paracasei* 8700:2 (5×10^8) içeren 10^9 kob/tablet/gün olarak verilmiştir. Kolşisin dozu ise hastanın yaşı, vücut ağırlığı ve atak şiddetine göre hastaya göre farklılık gösterme olup; 0.5-1 mg/gün aralığında idi. Tedavi yanıtı kolşisin ve probiyotik profilaksi gruplarının profilaktik tedaviden önceki son 3 ay ile sonraki ilk 3 aya ait aylık atak sayısı ve AIDAI skorları karşılaştırılarak değerlendirildi. Tedaviye yanıtı etki eden faktörler araştırıldı.

3.3. TANIMLAMALAR

3.3.1. Eurofever /PRINTO PFAPA tanı kriterleri

Çalışmamızda hastalara PFAPA tanısı “Eurofever /PRINTO PFAPA Tanı Kriterleri” ile konuldu (Tablo 2.6) (19). Sekiz tanı kriterinden yedisinin karşılanması durumunda PFAPA tanısı konuldu.

3.3.2. Otoinflamatuvar Hastalıklar Aktivite Ölçütü (AIDAI)

Otoinflamatuvar Hastalıklar Aktivite Ölçütü (AIDAI) hereditör tekrarlayan ateş sendromları için kullanılan bir ölçüttür. Her satırın ayın bir gününü temsil ettiği ve her sütunda ise otoinflamatuvar hastalık ataklarına ait semptomların yer aldığı formlar kullanılarak değerlendirme yapıldı (Ek.1)(130).

Bu formlar her ay için ayrı bir form olacak şekilde günlük olarak hasta ebeveynleri tarafından dolduruldu. Her semptom için var ise 1 puan, yok ise 0 puan işaretlendi. Ay sonunda tüm puanlar toplandı. Kolşisin ve probiyotik profilaksisi alan grupların profilaktik

tedaviden 3 ay önceki ile 3 ay sonraki her aya ait toplam AIDAI skorları karşılaştırılarak tedavi yanıtı değerlendirildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SD), medyan (minimum- maksimum) değerleri ile sunuldu. Bağımsız iki grup analizlerinde, iki kategorik veri karşılaştırmasında; Pearson Ki-Kare Test, Fisher Exact Test, Yates' Ki-Kare Test kullanıldı. Bağımsız iki grup analizlerinde, biri kategorik biri sürekli değişken olması durumunda; normal dağılım gösteren verilerde Independent Samples T Test ve göstermeyen verilerde Mann Whitney U Testi kullanıldı.

Bağımsız iki grup analizlerinde, iki sürekli değişken karşılaştırmasında; normal dağılım gösteren verilerde Pearson Korelasyon Testi ve göstermeyen verilerde Spearman Korelasyon testi kullanıldı. Bağımlı kategorik değişkenlerin analizinde McNemar Testi, sürekli iki bağımlı değişken analizinde normal dağılım gösteren verilerde Paired Sample T Test ve göstermeyen verilerde Wilcoxon testi kullanıldı. İki'den fazla tekrarlayan ölçüm analizlerinde Friedman Testi kullanıldı.

Profilaktik tedaviden önceki son 3 ay ve sonraki ilk 3 ay olmak üzere 6 kez ölçülen AIDAI skoru normal dağılım göstermemesine rağmen aylar arasındaki AIDAI değişimine etki eden faktörleri inceleyebilmek için her aya ait AIDAI skorlarının logaritmaları alındı ve logaritmik AIDAI değerlerinin normal dağılım gösterdiği görüldü. Normal dağılım gösteren tekrarlayan ikiden fazla ölçümlerin analizinde Tek ve Çok Faktörlü ANOVA Testi yapıldı. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken üzerindeki etkisini incelemek için Basit ve Çoklu Lineer Regresyon Testi yapıldı. Survival analizde Kaplan-Meier (Tarone-Ware) Testi kullanıldı. Profilaktik tedavi sonrası ilk atak zamanının bağımsız değişkenler ile ilişkisini incelemek için Cox Regresyon Analizi yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

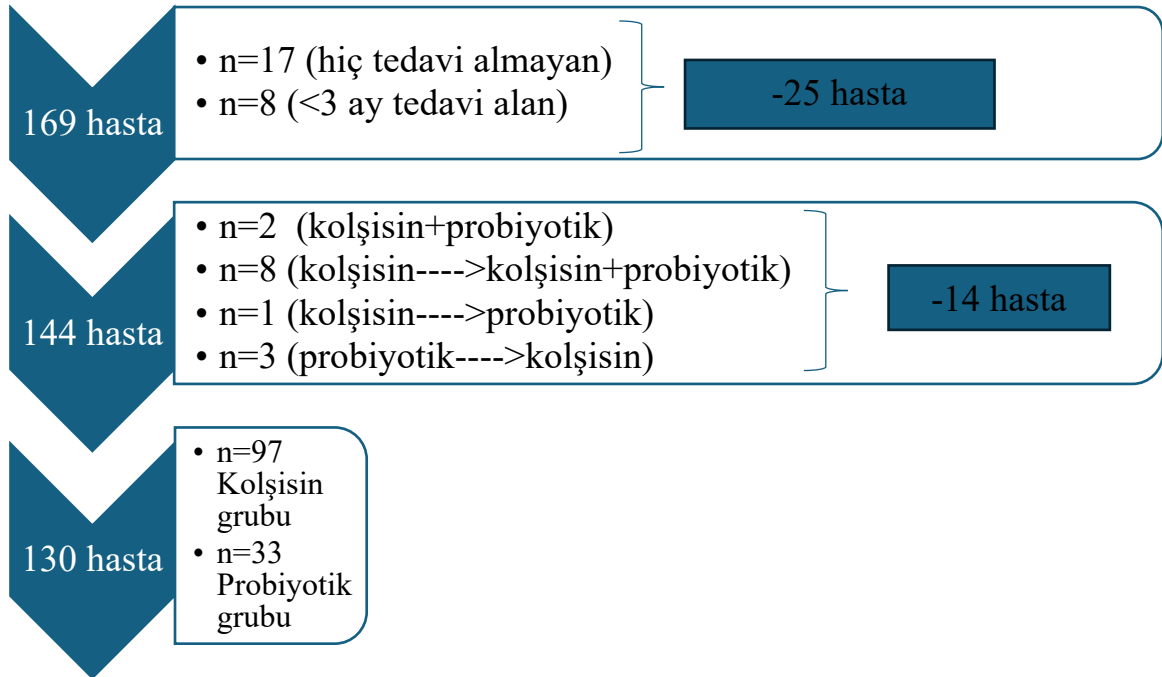
3.5. ETİK KURUL

Bu alışmaya, Helsinki Deklarasyonu uyarınca, İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 18.07.2024 tarihinde, 725 numaralı karar numarasıyla etik kurul onayı alınmıştır (Ek.2).



4. BULGULAR

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Romatoloji Polikliniği'nde Ocak 2019– Haziran 2024 tarihleri arasında PFAPA tanısı ile takip edilen toplam 169 hasta, hasta dosyaları ve hastane veri sistemi üzerinden tarandı. Hiç profilaksi başlanmayan 17 hasta, 3 aydan daha kısa süre profilaksi alan 8 hasta (5 hasta 1 ay ve 3 hasta 2 ay), kolşisin ve probiyotik profilaksisini birlikte alan birlikte alan 10 hasta (2 hastaya kolşisin ve probiyotik aynı anda başlanmış, 8 hastaya kolşisin başlanmış devamında probiyotik eklenmiş), kolşisin başlanıp ancak yan etki nedeni ile tedavinin ilk ayı içerisinde kolşisin kesilerek probiyotik başlanan 1 hasta, probiyotik başlanıp ancak atak sayısında azalma olmaması nedeni ile tedavinin ilk ayı içinde probiyotik kesilerek kolşisine geçilen 3 hasta olmak üzere toplam 39 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma grubu «kolşisin» veya «probiyotik» (*Lactobacillus Plantarum* ve *Lactobacillus Paracasei*) başlanıp en az 3 ay süreyle düzenli kullanan toplam 130 hasta ile oluşturuldu. 130 hastanın 97'si kolşisin ve 33'ü probiyotik grubunu oluşturdu (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Çalışmaya dahil edilen hasta grubu.

Çalışmaya dahil edilen 130 hastanın %68.5'i (n=89) erkek, %31.5'i (n=41) kızdı. Hastaların başvuru anındaki yaşı ortalama 55.5 ± 23.6 ay idi. Hastaların ilk atak zamanı medyan (min-max) 30 (2-90) ay, tanı zamanı 53.8 ± 23.3 ay idi. İlk ataktan tanıya kadar geçen süre medyan (min-max) 18 (2-98) aydı. Toplam hastalık süresi ise medyan (min-max) 40 (6-124) aydı. Atak süresi medyan (min-max) 4 (1-10) gün ve ataklar arasındaki süre 20 (7-90) gündü. Hastaların %32.3'ünde (n=42) atak tetikleyici faktör saptanmış olup, en sık tespit edilen faktör enfeksiyon (%16.2, n=21) idi. Hastaların demografik özellikleri ve atak özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. PFAPA tanılı hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=130).

Erkek cinsiyet	(n, %)	89 (68.5)
Kız cinsiyet	(n, %)	41 (31.5)
Başvuru anı yaş (ay)	(ort $\pm$ SD)	55.5 ± 23.6
İlk atak zamanı (ay)	medyan (min-max)	30 (2-90)
Tanı zamanı (ay)	(ort $\pm$ SD)	53.8 ± 23.3
İlk ataktan tanıya kadar geçen süre (ay)	medyan (min-max)	18 (2-98)
Toplam hastalık süresi (ay)	medyan (min-max)	40 (6-124)
Atak süresi (gün)	medyan (min-max)	4 (1-10)
Ataklar arası süre (gün)	medyan (min-max)	20 (7-90)
Atak Tetikleyici	(n, %)	42 (32.3)
Enfeksiyon	(n, %)	21 (16.2)
Stres	(n, %)	9 (6.9)
Besin	(n, %)	9 (6.9)
Süt	(n, %)	4 (3.1)
Paketli gıda	(n, %)	4 (3.1)
Kakao	(n, %)	3 (2.3)
Yoğurt	(n, %)	2 (1.5)
Soğuk Maruziyeti	(n, %)	3 (2.3)

Cinsiyetler arasında başvuru anı yaş, ilk atak zamanı, tanı zamanı, ilk ataktan tanıya kadar geçen süre, toplam hastalık süresi ve atak tetikleyici varlığı ve tipi açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hastalar doğum haftası ve şekline göre değerlendirildiğinde, %84.6'sı (n=110) term ve %63.8'i (n=83) sezaryen (C/S) doğumdu. Doğum ağırlığı açısından hastaların %86.9'u (n=113) "Appropriate for Gestational Age (Gebelik Yaşı için Uygun)" (AGA) idi. Hastaların %25.4'ünde (n=33) yenidoğan yoğun bakım yatış öyküsü mevcuttu. Hastaların doğum özellikleri Tablo 4.2'de verilmiştir.

Hastalar anne sütü ile beslenme açısından değerlendirildiğinde, anne sütü alma süresi medyan (min-max) 18 (0-54) aydı. Hastaların %3.1'i (n=4) hiç anne sütü almazken, 24 ay ve üzerinde anne sütü alan hasta sayısı ise %43.8 (n=57) idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.2. PFAPA tanılı hastaların doğum özellikleri (n=130).

Özellikler		n, %
Gestasyon haftasına göre değerlendirme	Preterm	20 (15.4)
	Term	110 (84.6)
Doğum şekli	NSVY	47 (36.2)
	C/S	83 (63.8)
Doğum ağırlığına göre	SGA	9 (6.9)
	AGA	113 (86.9)
	LGA	8 (6.2)
YDYBÜ yatışı	Var	33 (25.4)
	Yok	97 (74.6)

NSVY: Normal Spontan Vajinal Yol, C/S: Sezaryen, SGA: Small for Gestational Age (Gebelik Yaşı için Küçük), AGA: Appropriate for Gestational Age (Gebelik Yaşı için Uygun), LGA: Large for Gestational Age (Gebelik Yaşı için Büyük), YDYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

Tablo 4.3. PFAPA tanılı hastaların anne sütü alma süresi (n=130).

Anne sütü alma süresi (ay)	medyan (min-max)	18 (0-54)
Hiç anne sütü almayan hasta	(n,)	4 (3.1)
1-5 ay arası anne sütü alan hasta	(n,%)	22 (16.9)
6-11 ay arası anne sütü alan hasta	(n,%)	14 (10.8)
12-23 ay arası anne sütü alan hasta	(n,%)	35 (25.4)
24 ay ve üstünde anne sütü alan hasta	(n,%)	57 (43.8)

Hastaların %91.5'inde (n=119) aşıları ayına uygun olarak eksiksiz yapılmışken, %8.5'inde (n=11) ise eksik olarak saptandı.

Ebeveynler akraba evliliği açısından sorgulandığında tüm hastaların %13.1'inin (n=17) anne babası arasında akraba evliliği vardı. En sık 3. dereceden daha uzak olan akraba evliliği (%5.4, n=7), ikinci sıklıkta 1.derece (%4.6, n=6) ve üçüncü sıklıkta ise 2. derece akraba evliliği (%1.5, n=2) mevcuttu. Hastaların %65.4'ünün (n=85) ailesinde periyodik ateş öyküsü vardı ve en sık 1. Derece akrabalarda (%43.8, n=57) idi. Hastaların %43.8'inde (n=57) ailesinde tonsillektomi öyküsü vardı ve en sık olarak (%22.3, n=29) 1. derece akrabalarda idi (Tablo 4.4).

Tüm hastalarda profilaktik tedavi öncesi atakta semptomlar ve bulgular sorgulandı. Hastaların tümünde atak sırasında ateş (%100, n=130) mevcuttu. Tedavi öncesi tüm hastalarda ateş dışında en sık görülen 3 semptom boğaz ağrısı (%99.2, n=129), lenfadenit (%76.2, n=99) ve karın ağrısı (%60.8, n=79) idi. Hastaların tedavi öncesindeki klinik bulguları Tablo 4.5'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4.4. PFAPA tanılı hastaların aile öyküsü.

		n,%
Akraba evliliği	Yok	113 (86.9)
	Var	17 (13.1)
	3.dereceden daha uzak	7 (5.4)
	1.derece	6 (4.6)
	2.derece	2 (1.5)
	2.5. derece	1 (0.8)
	3.derece	1 (0.8)
	1.5. derece	0 (0)
Ailede Periyodik Ateş Öyküsü	Yok	45 (34.6)
	Var	85 (65.4)
	1.derece	57 (43.8)
	2.derece	33 (25.4)
	3.derece	18 (13.8)
	4.derece	1 (0.8)
Ailede Tonsillektomi Öyküsü	Yok	73 (56.2)
	Var	57 (43.8)
	1.derece	29 (22.3)
	2.derece	20 (15.4)
	3.derece	15 (11.5)
	4.derece	0 (0)

Tablo 4.5. Tüm hastalarda profilaktik tedavi öncesi atakta klinik semptomlar ve bulgular.

Semptomlar	n, %
Boğaz Ağrısı	129 (99.2)
Lenfadenit	99 (76.2)
Karın ağrısı	79 (60.8)
Halsizlik	73 (56.2)
Oral aft	71 (54.6)
Miyalji	65 (50)
Artralji	58 (44.6)
Bulantı-kusma	38 (29.2)
Baş ağrısı	33 (25.4)
Diyare	27 (20.8)
Kabızlık	8 (6.2)
Döküntü	7 (5.4)
Göğüs ağrısı	6 (4.6)
Konjonktivit	3 (2.3)
Öksürük	2 (1.5)
Rinore	1 (0.8)
Gaitada kan	1 (0.8)
Artrit	1 (0.8)
Perorbital ödem	1 (0.8)

Hastaların tanı anındaki ataksız dönem laboratuvar sonuçları Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6. Tanı anı ataksız dönem laboratuvar değerleri.

Laboratuvar Değeri (birimi)	Sonuç
CRP (mg/L) (medyan (min-max))	4 (0.03- 43)
Sedim (mm/saat) (medyan (min-max))	12 (2-78)
WBC ($10^3/\mu\text{L}$) (medyan (min-max))	9.1 (4.1-24.7)
NEU ($10^3/\mu\text{L}$) (medyan (min-max))	4 (1.3-21.1)
LYM ($10^3/\mu\text{L}$) (medyan (min-max))	3.7 (1.3-8.3)
MON ($10^3/\mu\text{L}$) (medyan (min-max))	0.59 (0.18- 8.7)
EOS ($10^3/\mu\text{L}$) (medyan (min-max))	0.16 (0-0.72)
HGB (g/dL) (ort $\pm$ SD)	11.9 $\pm$ 0.9
HCT (%) (medyan (min-max))	36 (30- 42.8)
MCV (fL) (medyan (min-max))	78.1 (53.4-87.9)
PLT ($10^3/\mu\text{L}$) (ort $\pm$ SD)	362.1 $\pm$ 94.2
AST (U/L) (medyan (min-max))	27 (12-54)
ALT (U/L) (medyan (min-max))	12.5 (4-49)
Üre (mg/dL) (ort $\pm$ SD)	22.1 $\pm$ 8.9
Kreatinin (mg/dL) (ort $\pm$ SD)	0.37 $\pm$ 0.1
Ürik asit (mg/dL) (ort $\pm$ SD)	3.5 $\pm$ 0.9
Albümin (g/L) (medyan (min-max))	4.5 (3.7-5.1)
LDH (U/L) (medyan (min-max))	252 (196-433)
CK (U/L) (medyan (min-max))	88.5 (38-191000)

ALT: Alanine Aminotransferase (Alanin aminotransferaz), **AST:** Aspartate Aminotransferase (Aspartat Aminotransferaz), **CK:** Creatine Kinase (Kreatin Kinaz), **CRP:** C Reaktif Protein, **dL:** desilitre, **fL:** fentolitre, **EOS:** Eosinophils (Eozinofiller), **g:** gram, **HCT:** Hematocrit (Hematokrit), **HGB:** Hemoglobin, **L:** litre, **LDH:** Laktat Dehidrogenaz, **LYM:** Lymphocytes (Lenfositler), **MCV:** Mean Corpuscular Volume (Ortalama Korpüsküler Hacim), **mg:** Miligram, **μL :** mikrolitre, **mm:** milimetre, **MON:** Monocytes (Monositler), **NEU:** Neutrophils (Nötrofiller), **PLT:** Platelets (Trombositler), **U:** Ünite, **WBC:** White Blood Cells (Beyaz Kan Hücreleri)

Hastaların profilaktik tedavi öncesi son atak anındaki laboratuvar sonuçları Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7. Profilaktik tedavi öncesi atak anında laboratuvar değerleri.

Laboratuvar Değeri (birimi)	Sonuç
CRP (mg/L) (medyan (min-max))	54.3 (7.9-239.4)
Sedim (mm/saat) (ort±SD)	31.4 ± 18.3
WBC (10 ³ / µL) (medyan (min-max))	13.3 (4.5-30.4)
NEU (10 ³ / µL) (ort±SD)	9.84 ± 4.97
LYM (10 ³ / µL) (medyan (min-max))	3 (0.9-9.8)
MON (10 ³ / µL) (medyan (min-max))	1.06 (0.28-6.79)
EOS (10 ³ / µL) (medyan (min-max))	0.04 (0-0.42)
HGB (g/dL) (medyan (min-max))	11.6 (9.3-14)
HCT (%) (ort±SD)	35 ± 2.2
MCV (fL) (medyan (min-max))	78.3 (57.5-86.6)
PLT (10 ³ / µL) (medyan (min-max))	302 (183-603)
AST (U/L) (ort±SD)	22.2 ± 6.7
ALT (U/L) (medyan (min-max))	12.5 (5-34)
Üre (mg/dL) (medyan (min-max))	21.7 (6-52)
Kreatinin (ort±SD)	0.4 ± 0.1
Ürik asit (mg/dL) (ort±SD)	3.5 ± 0.9
Albümin (g/L) (ort±SD)	4.4 ± 0.3
LDH (U/L) (medyan (min-max))	270 (196-569)
CK (U/L) (medyan (min-max))	74 (43-390)

ALT: Alanine Aminotransferase (Alanin aminotransferaz), **AST:** Aspartate Aminotransferase (Aspartat Aminotransferaz), **CK:** Creatine Kinase (Kreatin Kinaz), **CRP:** C Reaktif Protein, **dL:** desilitre, **fL:** fentolitre, **EOS:** Eosinophils (Eozinofiller), **g:** gram, **HCT:** Hematocrit (Hematokrit), **HGB:** Hemoglobin, **L:** litre, **LDH:** Laktat Dehidrogenaz, **LYM:** Lymphocytes (Lenfositler), **MCV:** Mean Corpuscular Volume (Ortalama Korpüsküler Hacim), **mg:** Miligram, **µL:** mikrolitre, **mm:** milimetre, **MON:** Monocytes (Monositler), **NEU:** Neutrophils (Nötrofiller), **PLT:** Platelets (Trombositler), **U:** Ünite, **WBC:** White Blood Cells (Beyaz Kan Hücreleri)

Genetik analiz 86 hastada çalışılmıştı. 86 hastanın %50’sinde (n=43) MEFV gen mutasyonu saptandı. MEFV geni mutasyonlarının tümü heterozigot idi. MEFV ekzon dağılımına baktığımızda en sık ekzon 10 (%26.7, n=23), ikinci sıklıkta ekzon 2 (%24.4,

n=21) mutasyonu tespit edildi. M694V varyant (%17.4, n=15), E148Q varyant (%14, n=12) ve R202Q varyant (%10.5, n=9) mutasyonları en sık saptanan mutasyonlardı. MEFV mutasyonu pozitif olan hastalarımızdan ikiz kardeş olan iki hastamızın genetik analizleri sonucunda E148Q varyantı, c.442G>C sekansında heterozigot “Variant of Uncertain Significance” “Belirsiz Klinik Öneme Sahip Varyant” (VUS) özellikte mutasyon saptandı. MEFV mutasyonu haricinde 86 hastanın %1.2’sinde (n=1) IL-6 heterozigot mutasyonu ve %1.2’sinde (n=1) PCL2 geni G474L varyant heterozigot mutasyonu tespit edildi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Genetik sonuçlar (n=86).

		n,%
MEFV mutasyonu	Yok	43 (50)
	Var	43 (50)
MEFV Ekzonu	10	23 (26.8)
	2	21 (24.4)
	5	1 (1.2)
	1	1 (1.2)
MEFV Varyantı*	M694V	15 (17.4)
	E148Q	12 (14)
	R202Q	9 (10.5)
	V726A	3 (3.5)
	A744S	2 (2.3)
	K695R	2 (2.3)
	M680I	1 (1.2)
	F479L	1 (1.2)
	P26S	1 (1.2)
MEFV Dışında Genetik Sonuç		
	IL-6	1(1.2)
PCL2	G474L	1(1.2)

1 hastada M694V- E148Q, 1 hastada M694V- R202Q, 1 hastada R202Q- M680I, 1 hastada E148Q- K695R.

Hastaların %74.6’sına (n=97) profilaksi olarak kolşisin başlanırken, %25.4’üne (n=33) ise probiyotik (*Lactobacillus Plantarum* ve *Lactobacillus Paracasei*) başlanmıştı. Probiyotik başlama yaşı ortalama 62.6 ± 18.6 ay iken, kolşisin başlama yaşı olan ortalama

54.4 ± 24.2 aydı. Kolşisin kullanan hastalar (n=97) yan etkiler açısından değerlendirildiğinde hastaların %15.5'inde (n=15) yan etki bildirilmişti. En sık tespit edilen yan etki diyare (%11.3, n=11) idi. Diğer yan etkiler sırasıyla karın ağrısı (%4.1, n=4), iştahsızlık (%3.1, n=3) ve bulantı-kusma (%1, n=1) idi. Hastaların birinde kusma ve diyare, birinde karın ağrısı ve diyare, birinde karın ağrısı, diyare ve iştahsızlık birlikte idi. Probiyotik kullanan 33 hastada ise herhangi bir yan etki saptanmadı.

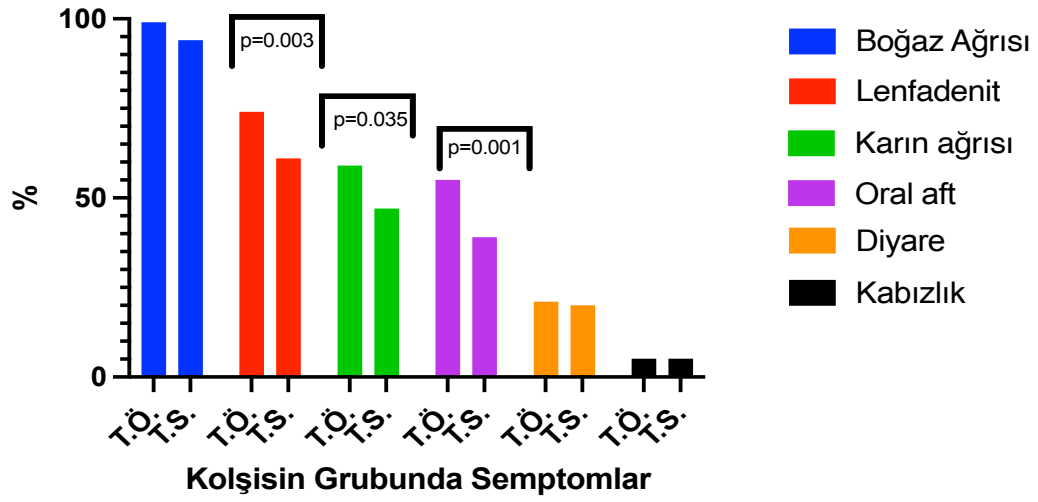
Profilaksi başlandıktan sonra 31 hastanın hiç atak geçirmediği saptandı. Atak geçirmeyen hastaların 18'i kolşisin grubu, 13'ü probiyotik grubundaydı. Tedavi öncesi ve sonrası ataklardaki verilerin karşılaştırılmasının yapıldığı analizlere atak geçirmeyen bu 31 hasta dahil edilmedi. Tedavi sonrası atakta bakılan değerlendirmelerde 130 hastadan atak geçirmeyen 31 hasta çıkarıldıktan sonra kalan 99 hasta değerlendirmeye alındı.

Kolşisin ve probiyotik grubundaki hastalarda tedavi öncesi ve sonrası atak süreleri değerlendirildi. Her iki grupta da atak süresi profilaktik tedavi sonrasında öncesine göre anlamlı olarak daha kısa saptandı (p<0.001, p<0.001 sırasıyla) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Profilaksi grubuna göre tedavi öncesi ve sonrası atak süresi (gün).

Profilaksi grubu	Atak süresi (gün)		p değeri
	Tedavi öncesi medyan (min-max)	Tedavi sonrası medyan (min-max)	
Kolşisin grubu	4 (2-10)	3 (0-10)	p < 0.001
Probiyotik grubu	5 (1-10)	1 (0-4)	p < 0.001

Hastalar semptomlar ve klinik bulgular açısından kolşisin ve probiyotik gruplarında tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere ayrı ayrı değerlendirildi (Tablo 4.10, Tablo 4.11). Her iki grupta da atak geçiren hastaların tamamında ateş vardı. Kolşisin grubunda tedavi öncesinde en sık görülen 3 semptom sırasıyla boğaz ağrısı (%99, n=96), lenfadenit (%74.2, n=72) ve karın ağrısı (%58.8, n=57) idi. Tedavi sonrasında ise en sık görülen 3 semptom sırasıyla boğaz ağrısı (%94.6, n=75), lenfadenit (%60.8, n=48) ve halsizlik (%49.4, n=39) idi. Klinik bulgulardan lenfadenit, karın ağrısı ve oral aftın görülme sıklığı tedavi sonrasında (%60.8, n=48; %46.8, n=37; %39.2, n=31, sırasıyla) tedavi öncesine göre (%74.2, n=72; %58.8, n=57; %54.6, n=53, sırasıyla) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p=0.003, p=0.035, p=0.001, sırasıyla). Diğer klinik bulgular açısından ise istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 4.10) (Şekil 4.2).



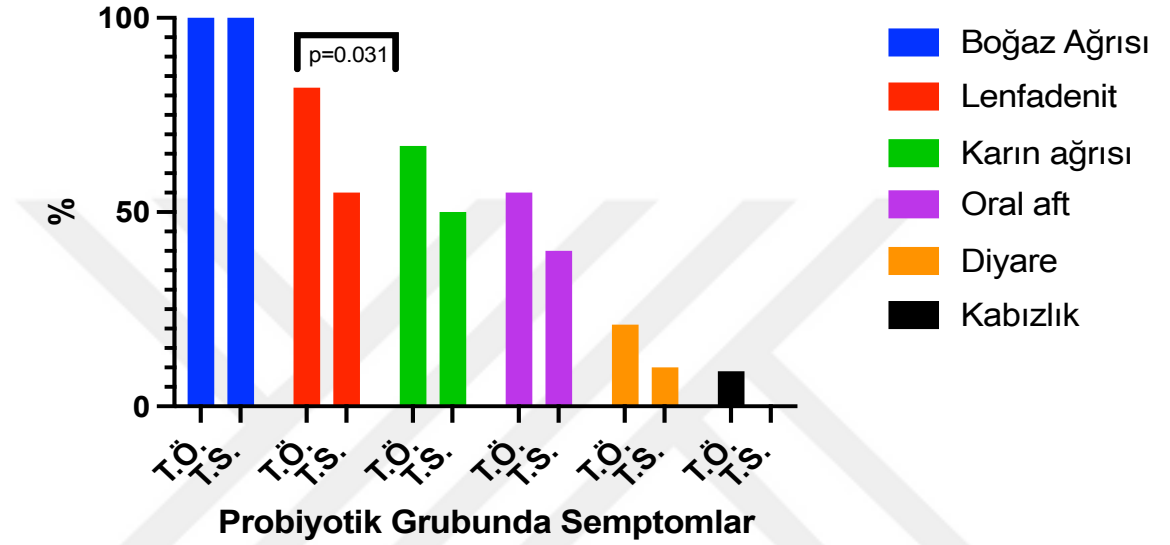
Şekil 4.2. Kolşisin grubunda profilaktik tedaviden önce ve sonra görülen semptom ve bulgular.

T.Ö: Tedaviden Önce, T.S: Tedaviden Sonra

Tablo 4.10. Kolşisin grubunda ataktaki semptom ve bulguların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması.

Kolşisin grubu	Tedaviden Önce n,%	Tedaviden Sonra n,%	p değeri
Semptom			
Boğaz Ağrısı	96 (99)	75 (94.6)	0.083
Lenfadenit	72 (74.2)	48 (60.8)	0.003
Karın ağrısı	57 (58.8)	37 (46.8)	0.035
Halsizlik	52 (53.6)	39 (49.4)	0.227
Oral aft	53 (54.6)	31 (39.2)	0.001
Miyalji	48 (49.5)	35 (44.3)	0.388
Artralji	45 (46.4)	36 (45.6)	0.791
Bulantı-kusma	26 (26.8)	20 (25.3)	1
Baş ağrısı	22 (22.7)	17 (21.5)	0.375
Diyare	20 (20.6)	16 (20.3)	1
Göğüs ağrısı	3 (3.1)	3 (3.8)	1
Kabızlık	5 (5.2)	4 (5.1)	1
Döküntü	5 (5.2)	5 (6.3)	1
Konjonktivit	2 (2.1)	0 (0)	0.5
Öksürük	1 (1)	1 (1.3)	1
Rinore	1 (1)	0 (0)	1
Gaitada kan	1 (1)	0 (0)	1
Genital aft	0 (0)	1 (1.3)	1

Probiyotik grubunda tedavi öncesinde en sık görülen 3 semptom sırasıyla boğaz ağrısı (%100, n=33), lenfadenit (%81.8, n=27) ve karın ağrısı (%66.7, n=22) idi. Tedavi sonrasında ise en sık görülen 3 semptom sırasıyla boğaz ağrısı (%100, n=20), halsizlik (%60, n=12) ve lenfadenit (%55, n=11) idi. Klinik bulgulardan lenfadenitin görülme sıklığı tedavi sonrasında (%55, n=11) tedavi öncesine göre (%81.8, n=27) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0.031$). Diğer klinik bulgular açısından ise istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 4.11) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Probiyotik grubunda profilaktik tedaviden önce ve sonra görülen semptom ve bulgular.

T.Ö: Tedaviden Önce, T.S: Tedaviden Sonra

Tablo 4.11. Probiyotik grubunda ataktaki semptom ve bulguların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması.

Probiyotik grubu Semptom	Tedaviden Önce n,%	Tedaviden Sonra n,%	p değeri
Boğaz Ağrısı	33 (100)	20 (100)	-
Lenfadenit	27 (81.8)	11 (55)	0.031
Karın ağrısı	22 (66.7)	10 (50)	0.125
Halsizlik	21 (63.6)	12 (60)	0.625
Oral aft	18 (54.5)	8 (40)	0.250
Miyalji	17 (51.5)	9 (45)	1
Artralji	13 (39.4)	8 (40)	1
Bulantı-kusma	12 (36.4)	3 (15)	0.125
Baş ağrısı	11 (33.3)	6 (30)	0.5
Diyare	7 (21.2)	2 (10)	0.5
Göğüs ağrısı	3 (9.1)	0 (0)	0.5
Kabızlık	3 (9.1)	0 (0)	0.5
Döküntü	2 (6.1)	0 (0)	1
Konjonktivit	1 (3)	0 (0)	1
Öksürük	1 (3)	0 (0)	1
Peroröbital ödem	1 (3)	0 (0)	1
Artrit	1 (3)	0 (0)	1

Profilaksi tipine göre tedavi öncesi ve sonrası atak anındaki günlük gaita sayısı değerlendirildiğinde her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası arasında gaita sayısı değişimi açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Profilaksi tipine göre tedavi öncesi ve sonrası atak anında gaita sayısı/ gün.

Profilaksi Tipi	Atakta gaita sayısı/ gün (medyan (min-max))		p değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Kolşisin grubu	2 (0.25-10)	2 (0.25-10)	0.291
Probiyotik grubu	1 (0.25-10)	1 (1-3)	0.144

Kolşisin ve probiyotik grubundaki hastaların tedavi öncesi son atak (T.Ö.S.A), tedavi sonrası ilk atak (T.S.İ.A) ve tedavi sonrası son atak (T.S.S.A) anlarındaki laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Kolşisin grubunda T.Ö.S.A ve T.S.İ.A laboratuvar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Kolşisin grubunda T.Ö.S.A ve T.S.İ.A laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

Laboratuvar Değeri (birimi)	T.Ö.S.A	T.S.İ.A	p değeri
CRP (mg/L)	46.4 (7.9-22.6) (medyan (min-max))	51 (2.1-238.3) (medyan (min-max))	0.604
Sedim (mm/saat)	34.8 ± 16 (ort±SD)	31 (2-98) (medyan (min-max))	0.180
WBC (10 ³ / µL)	13.2 (4.5-30.4) (medyan (min-max))	14.9 ± 5.63 (ort±SD)	0.980
NEU (10 ³ / µL)	9.39 ± 4.88 (ort±SD)	10.1 ± 5.18 (ort±SD)	0.599
LYM (10 ³ / µL)	3.1 (1-9.8) (medyan (min-max))	2.5 (1.23-8.7) (medyan (min-max))	0.995
MON (10 ³ / µL)	1 (0.28-6.79) (medyan (min-max))	1.24 ± 0.5 (ort±SD)	0.928
EOS (10 ³ / µL)	0.04 (0-0.42) (medyan (min-max))	0.03 (0-0.71) (medyan (min-max))	0.232
PLT (10 ³ / µL)	301 (183-526) (medyan (min-max))	298.2 ± 82.1 (ort±SD)	0.545
LDH (U/L)	270 (196-372) (medyan (min-max))	259 (173-389) (medyan (min-max))	0.068

T.Ö.S.A: Tedavi Öncesi Son Atak, T.S.İ.A: Tedavi Sonrası İlk Atak, **CRP**: C Reaktif Protein, **EOS**: Eosinophils (Eozinofiller), **HCT**: Hematocrit (Hematokrit), **HGB**: Hemoglobin, **L**: litre, **LDH**: Laktat Dehidrogenaz, **LYM**: Lymphocytes (Lenfositler), **mg**: Miligram, **µL**: mikrolitre, **mm**: milimetre, **MON**: Monocytes (Monositler), **NEU**: Neutrophils (Nötrofiller), **PLT**: Platelets (Trombositler), **U**: Ünite, **WBC**: White Blood Cells (Beyaz Kan Hücreleri)

Kolşisin grubunda T.Ö.S.A ve T.S.S.A laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. T.S.S.A lökosit sayısı 12.2 ± 5.4 (ort±SD) 10³/ µL T.Ö.S.A değerine 13.2 (4.5-30.4) (medyan (min-max)) 10³/ µL göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p=0.039). T.S.S.A lenfosit sayısı 2.3 (0.6-6.8) (medyan (min-max)) 10³/ µL T.Ö.S.A değerine 3.1 (1-9.8) (medyan (min-max)) 10³/ µL göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı

(p=0.001). T.S.S.A monosit sayısı 0.98 (0.35- 2.14) (medyan (min-max)) $10^3/\mu\text{L}$ T.Ö.S.A değerine 1 (0.28-6.79) (medyan (min-max)) $10^3/\mu\text{L}$ göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p=0.032). Diğer laboratuvar parametrelerinde T.Ö.S.A ve T.S.S.A arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Kolşisin grubunda T.Ö.S.A ve T.S.S.A laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

Laboratuvar Değeri (birimi)	T.Ö.S.A	T.S.S.A	p değeri
CRP (mg/L)	46.4 (7.9-22.6) (medyan (min-max))	59.1 (4.4-373.4) (medyan (min-max))	0.357
Sedim (mm/saat)	34.8 ± 16 (ort±SD)	32.2 ± 20.1 (ort±SD)	0.192
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	13.2 (4.5-30.4) (medyan (min-max))	12.2 ± 5.4 (ort±SD)	0.039
NEU ($10^3/\mu\text{L}$)	9.39 ± 4.88 (ort±SD)	6.98 (2.21-29) medyan (min-max))	0.158
LYM ($10^3/\mu\text{L}$)	3.1 (1-9.8) (medyan (min-max))	2.3 (0.6-6.8) (medyan (min-max))	0.001
MON ($10^3/\mu\text{L}$)	1 (0.28-6.79) (medyan (min-max))	0.98 (0.35- 2.14) (medyan (min-max))	0.032
EOS ($10^3/\mu\text{L}$)	0.04 (0-0.42) (medyan (min-max))	0.45 (0-0.28) (medyan (min-max))	0.950
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	301 (183-526) (medyan (min-max))	291 ± 76.8 (ort±SD)	0.061
LDH (U/L)	270 (196-372) (medyan (min-max))	262.6 ± 60.6 (ort±SD)	0.317

T.Ö.S.A: Tedavi Öncesi Son Atak, T.S.S.A: Tedavi Sonrası İlk Atak, **CRP**: C Reaktif Protein, **EOS**: Eosinophils (Eozinofiller), **HCT**: Hematocrit (Hematokrit), **HGB**: Hemoglobin, **L**: litre, **LDH**: Laktat Dehidrogenaz, **LYM**: Lymphocytes (Lenfositler), **mg**: Miligram, **μL** : mikrolitre, **mm**: milimetre, **MON**: Monocytes (Monositler), **NEU**: Neutrophils (Nötrofiller), **PLT**: Platelets (Trombositler), **U**: Ünite, **WBC**: White Blood Cells (Beyaz Kan Hücreleri)

Kolşisin grubunda T.S.İ.A ve T.S.S.A laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. T.S.S.A lökosit sayısı 14.9 ± 5.63 (ort±SD) $10^3/\mu\text{L}$ T.S.İ.A değerine 14.9 ± 5.63 (ort±SD) $10^3/\mu\text{L}$ göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p=0.001). T.S.S.A nötrofil sayısı 6.98 (2.21-29) (medyan (min-max)) $10^3/\mu\text{L}$ T.S.İ.A değerine 10.1 ± 5.18 (ort±SD) $10^3/\mu\text{L}$ göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p=0.043). T.S.S.A lenfosit sayısı

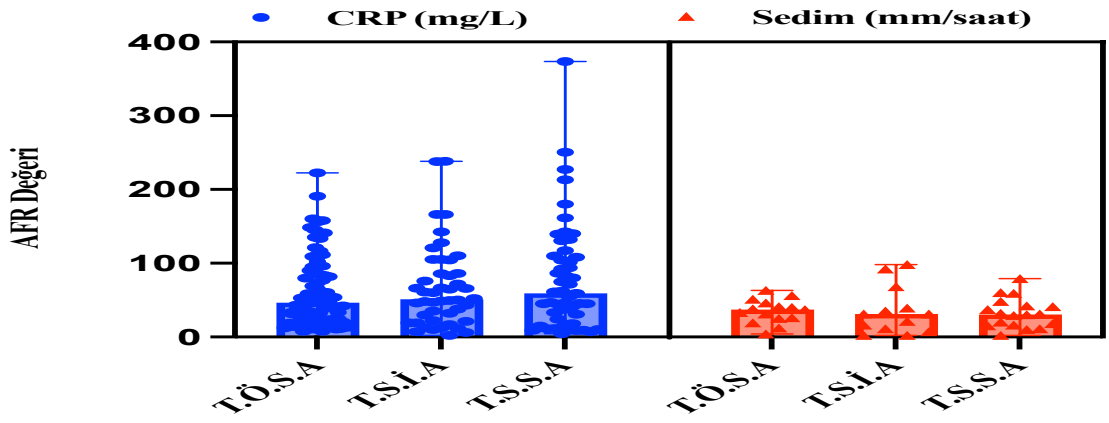
2.3 (0.6-6.8) (medyan (min-max)) $10^3/\mu\text{L}$ T.S.İ.A değerine 2.5 (1.23-8.7) (medyan (min-max)) $10^3/\mu\text{L}$ göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0.005$). T.S.S.A monosit sayısı 2.3 (0.6-6.8) (medyan (min-max)) $10^3/\mu\text{L}$ T.S.İ.A değerine 1.24 ± 0.5 (ort $\pm$ SD) $10^3/\mu\text{L}$ göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0.001$). Diğer laboratuvar parametrelerinde T.S.İ.A ve T.S.S.A arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Kolşisin grubunda T.S.İ.A ve T.S.S.A laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

Laboratuvar Değeri (birimi)	T.S.İ.A	T.S.S.A	p değeri
CRP (mg/L)	51 (2.1- 238.3) (medyan (min-max))	59.1 (4.4-373.4) (medyan (min-max))	0.724
Sedim (mm/saat)	31 (2-98) (medyan (min-max))	32.2 $\pm$ 20.1 (ort $\pm$ SD)	0.465
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	14.9 $\pm$ 5.63 (ort $\pm$ SD)	12.2 $\pm$ 5.4 (ort $\pm$ SD)	0.001
NEU ($10^3/\mu\text{L}$)	10.1 $\pm$ 5.18 (ort$\pm$SD)	6.98 (2.21-29) (medyan (min-max))	0.043
LYM ($10^3/\mu\text{L}$)	2.5 (1.23-8.7) (medyan (min-max))	2.3 (0.6-6.8) (medyan (min-max))	0.005
MON ($10^3/\mu\text{L}$)	1.24 $\pm$ 0.5 (ort $\pm$ SD)	0.98 (0.35- 2.14) (medyan (min-max))	0.001
EOS ($10^3/\mu\text{L}$)	0.03 (0-0.71) (medyan (min-max))	0.45 (0-0.28) (medyan (min-max))	0.777
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	298.2 $\pm$ 82.1 (ort $\pm$ SD)	291 $\pm$ 76.8 (ort $\pm$ SD)	0.521
LDH (U/L)	259 (173-389) (medyan (min-max))	262.6 $\pm$ 60.6 (ort $\pm$ SD)	0.225

T.S.İ.A: Tedavi Öncesi Son Atak, T.S.S.A: Tedavi Sonrası İlk Atak, **CRP**: C Reaktif Protein, **EOS**: Eosinophils (Eozinofiller), **HCT**: Hematocrit (Hematokrit), **HGB**: Hemoglobin, **L**: litre, **LDH**: Laktat Dehidrogenaz, **LYM**: Lymphocytes (Lenfositler), **mg**: Miligram, **μL** : mikrolitre, **mm**: milimetre, **MON**: Monocytes (Monositler), **NEU**: Neutrophils (Nötrofiller), **PLT**: Platelets (Trombositler), **U**: Ünite, **WBC**: White Blood Cells (Beyaz Kan Hücreleri)

Kolşisin grubunda akut faz reaktanları CRP ve sedim T.Ö.S.A, T.S.İ.A ve T.S.S.A anında karşılaştırıldı ve istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. CRP ve sedim değerlerinin karşılaştırma grafiği Şekil 4.4'te verilmiştir.



Şekil 4.4. Kolşisin grubunda Akut Faz Reaktanlarının (AFR) tedavi öncesi ve sonrası atak anındaki değişimi.

Probiyotik grubunda T.Ö.S.A ve T.S.İ.A laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Probiyotik grubunda T.Ö.S.A ve T.S.İ.A laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

Laboratuvar Değeri (birimi)	T.Ö.S.A	T.S.İ.A	p değeri
CRP (mg/L)	83.4 (15.1-239.4) (medyan (min-max))	54.7 (11.5- 212.6) (medyan (min-max))	0.263
Sedim (mm/saat)	27.1 ± 20.6 (ort±SD)	30.5 (22-39) (medyan (min-max))	0.593
WBC (10 ³ / µL)	13.7 (8-25.1) (medyan (min-max))	14.2 ± 3.85 (ort±SD)	0.575
NEU (10 ³ / µL)	11.1 ± 5.1 (ort±SD)	10.2 ± 3.69 (ort±SD)	0.471
LYM (10 ³ / µL)	2.4 (0.9-6.4) (medyan (min-max))	2.8 (1.8-3.5) (medyan (min-max))	0.575
MON (10 ³ / µL)	1.12 (0.29-1.96) (medyan (min-max))	1.12 ± 0.7 (ort±SD)	0.327
EOS (10 ³ / µL)	0.03 (0-0.21) (medyan (min-max))	0.08 (0-0.32) (medyan (min-max))	0.204
PLT (10 ³ / µL)	310 (190-603) (medyan (min-max))	337.6 ± 93.4 (ort±SD)	0.779
LDH (U/L)	270 (221-569) (medyan (min-max))	238 (222-261) (medyan (min-max))	0.180

T.Ö.S.A:Tedavi Öncesi Son Atak, T.S.İ.A: Tedavi Sonrası İlk Atak, **CRP**: C Reaktif Protein, **EOS**: Eosinophils (Eozinofiller), **HCT**: Hematocrit (Hematokrit), **HGB**: Hemoglobin, **L**: litre, **LDH**: Laktat Dehidrogenaz, **LYM**: Lymphocytes (Lenfositler), **mg**:Miligram, **µL**:mikrolitre, **mm**: milimetre, **MON**: Monocytes (Monositler), **NEU**: Neutrophils (Nötrofiller), **PLT**: Platelets (Trombositler), **U**: Ünite, **WBC**: White Blood Cells (Beyaz Kan Hücreleri)

Probiyotik grubunda T.Ö.S.A ve T.S.S.A laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Probiyotik grubunda T.Ö.S.A ve T.S.S.A laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

Laboratuvar Değeri (birimi)	TÖSA	TSSA	p değeri
CRP (mg/L)	83.4 (15.1-239.4) (medyan (min-max))	46.4 (11.5- 212.6) (medyan (min-max))	0.280
Sedim (mm/saat)	27.1 ± 20.6 (ort±SD)	30.5 ± 12 (ort±SD)	0.248
WBC (10 ³ / µL)	13.7 (8-25.1) (medyan (min-max))	16.2 ± 5.1 (ort±SD)	0.575
NEU (10 ³ / µL)	11.1 ± 5.1 (ort±SD)	12.49 (7.1-23.3) (medyan (min-max))	0.575
LYM (10 ³ / µL)	2.4 (0.9-6.4) (medyan (min-max))	2.26 (1.24-3.7) (medyan (min-max))	0.889
MON (10 ³ / µL)	1.12 (0.29-1.96) (medyan (min-max))	0.92 (0.51-2.96) (medyan (min-max))	0.575
EOS (10 ³ / µL)	0.03 (0-0.21) (medyan (min-max))	0.04 (0-0.27) (medyan (min-max))	0.916
PLT (10 ³ / µL)	310 (190-603) (medyan (min-max))	349.5 ± 87.9 (ort±SD)	0.263
LDH (U/L)	270 (221-569) (medyan (min-max))	238.5 ± 16.9 (ort±SD)	0.180

T.Ö.S.A:Tedavi Öncesi Son Atak, T.S.S.A: Tedavi Sonrası İlk Atak, **CRP:** C Reaktif Protein, **EOS:** Eosinophils (Eozinofiller), **HCT:** Hematocrit (Hematokrit), **HGB:** Hemoglobin, **L:** litre, **LDH:** Laktat Dehidrogenaz, **LYM:** Lymphocytes (Lenfositler), **mg:** Miligram, **µL:** mikrolitre, **mm:** milimetre, **MON:** Monocytes (Monositler), **NEU:** Neutrophils (Nötrofiller), **PLT:** Platelets (Trombositler), **U:** Ünite, **WBC:** White Blood Cells (Beyaz Kan Hücreleri)

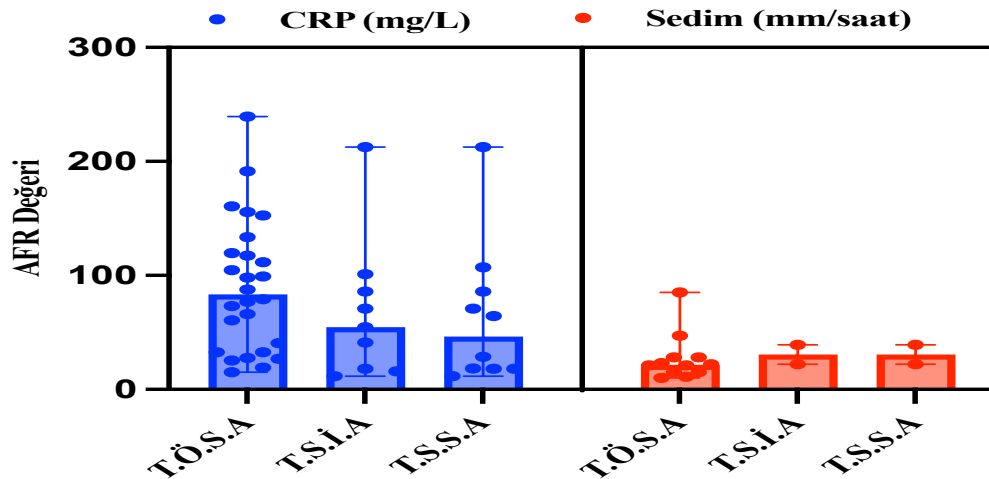
Probiyotik grubunda T.S.İ.A ve T.S.S.A laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.18).

Probiyotik grubunda akut faz reaktanları CRP ve sedim T.Ö.S.A, T.S.İ.A ve T.S.S.A anında karşılaştırıldı ve istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. CRP ve sedim değerlerinin karşılaştırma grafiği Şekil 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.18. Probiyotik grubunda T.S.İ.A ve T.S.S.A laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Değeri (birimi)	T.S.İ.A	T.S.S.A	p değeri
CRP (mg/L)	54.7 (11.5- 212.6) (medyan (min-max))	46.4 (11.5- 212.6) (medyan (min-max))	0.715
Sedim (mm/saat)	30.5 (22-39) (medyan (min-max))	30.5 ± 12 (ort±SD)	1
WBC (10 ³ / µL)	14.2 ± 3.85 (ort±SD)	16.2 ± 5.1 (ort±SD)	0.221
NEU (10 ³ / µL)	10.2 ± 3.69 (ort±SD)	12.49 (7.1-23.3) (medyan (min-max))	0.144
LYM (10 ³ / µL)	2.8 (1.8-3.5) (medyan (min-max))	2.26 (1.24-3.7) (medyan (min-max))	0.465
MON (10 ³ / µL)	1.12 ± 0.7 (ort±SD)	0.92 (0.51-2.96) (medyan (min-max))	0.715
EOS (10 ³ / µL)	0.08 (0-0.32) (medyan (min-max))	0.04 (0-0.27) (medyan (min-max))	0.066
PLT (10 ³ / µL)	337.6 ± 93.4 (ort±SD)	349.5 ± 87.9 (ort±SD)	0.103
LDH (U/L)	238 (222-261) (medyan (min-max))	238.5 ± 16.9 (ort±SD)	0.317

T.S.İ.A: Tedavi Öncesi Son Atak, T.S.S.A: Tedavi Sonrası İlk Atak, **CRP**: C Reaktif Protein, **EOS**: Eosinophils (Eozinofiller), **HCT**: Hematocrit (Hematokrit), **HGB**: Hemoglobin, **L**: litre, **LDH**: Laktat Dehidrogenaz, **LYM**: Lymphocytes (Lenfositler), **mg**: Miligram, **µL**: mikrolitre, **mm**: milimetre, **MON**: Monocytes (Monositler), **NEU**: Neutrophils (Nötrofiller), **PLT**: Platelets (Trombositler), **U**: Ünite, **WBC**: White Blood Cells (Beyaz Kan Hücreleri)



Şekil 4.5. Probiyotik grubunda Akut Faz Reaktanlarının (AFR) tedavi öncesi ve sonrası atak anındaki değişimi.

Üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) tanısı ile antibiyotik kullanılan gün sayısı medyan (min-max) değerleri , hem kolşisin hem de probiyotik grubunda tedaviden sonra (7 (0-38), 7 (0-40), sırasıyla) tedaviden önceki değerlerine göre (14 (0-48), 17 (0-60) , sırasıyla) anlamlı derecede azalmıştı ($p < 0.001$, $p < 0.001$, sırasıyla) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Profilaksi grubuna göre tedaviden önce ve sonra ÜSYE tanısı ile antibiyotik kullanım süreleri (gün)

Antibiyotik kullanılan gün sayısı Profilaksi grubu	Tedaviden önceki 3 ay (medyan (min-max))	Tedaviden sonraki 3 ay (medyan (min-max))	p değeri
Kolşisin grubu (n=97)	14 (0-48)	7 (0-38)	< 0.001
Probiyotik grubu (n=33)	17 (0-60)	7 (0-40)	< 0.001

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

Atakta steroid tedavisi alan hasta sayısının profilaktik tedavi öncesi son 3 ay ve tedavi sonrası ilk 3 ay değerlendirilmesinde sırasıyla; kolşisin grubunda %75.3'ten (n=73) %33'e (n=32), probiyotik grubunda ise %63.6'dan (n=21) %33.3'e (n=11) düştüğü görüldü. Bu sonuçlar her iki grup içinde istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$, $p = 0.035$, sırasıyla) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Profilaksi grubuna göre tedaviden önce ve sonra atakta steroid tedavisi kullanımı.

Steroid tedavisi alanlar Profilaksi grubu	Tedaviden önceki 3 ay (n, %)	Tedaviden sonraki 3 ay (n, %)	p değeri
Kolşisin grubu (n=97)	73 (75.3)	32 (33)	< 0.001
Probiyotik grubu (n=33)	21 (63.6)	11 (33.3)	0.035

Steroid uygulanma sayısının aylara göre değişimine bakıldığında; tüm hastalarda, ayrı ayrı kolşisin ve probiyotik grubunda da aylar arasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0.001$). Tüm hastalarda profilaktik tedaviden önceki 1.aya ait steroid sayısı medyan (min-max) değeri tedaviden önceki 3.aya göre (1 (0-3), 0 (0-2), sırasıyla) istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır ($p < 0.001$). Profilaktik tedaviden önceki 1.aya ait steroid sayısı medyan (min-max) değeri tedaviden önceki 2.aya göre (1 (0-3), 0 (0-2), sırasıyla) istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır ($p < 0.001$). Profilaktik tedaviden önce ve sonraki tüm ayların kendi aralarındaki karşılaştırmalarda, steroid sayısı tedaviden sonraki aylarda tedaviden önceki aylara göre istatistiksel anlamlı derecede

azalmıştır ($p<0.0033$). Tedaviye başladıktan 1.aydan sonraki ayların kendi arasındaki kıyaslamalarında ise steroid sayısının aylar arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.0033$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Tüm hastalarda aylar arasında steroid sayısının karşılaştırılması.

Aylar	Steroid sayısı değişimi (medyan (min-max))		p* değeri
-3.ay ile -2.ay	0 (0-2)	0 (0-2)	0.011
-3.ay ile -1.ay	0 (0-2)	1 (0-3)	<0.001
-3.ay ile +1.ay	0 (0-2)	0 (0-1)	0.003
-3.ay ile +2.ay	0 (0-2)	0 (0-3)	0.212
-3.ay ile +3.ay	0 (0-2)	0 (0-3)	0.135
-2.ay ile -1.ay	0 (0-2)	1 (0-3)	<0.001
-2.ay ile +1.ay	0 (0-2)	0 (0-1)	<0.001
-2.ay ile +2.ay	0 (0-2)	0 (0-3)	0.003
-2.ay ile +3.ay	0 (0-2)	0 (0-3)	0.003
-1.ay ile +1.ay	1 (0-3)	0 (0-1)	<0.001
-1.ay ile +2.ay	1 (0-3)	0 (0-3)	<0.001
-1.ay ile +3.ay	1 (0-3)	0 (0-3)	<0.001
+1.ay ile +2.ay	0 (0-1)	0 (0-3)	0.069
+1.ay ile +3.ay	0 (0-1)	0 (0-3)	0.191
+2.ay ile +3.ay	0 (0-3)	0 (0-3)	0.564

*p < 0.0033 anlamlı, -3.ay:tedaviden önceki 3. ay, -2.ay:tedaviden önceki 2.ay, -1.ay: tedaviden önceki 1. ay, +1.ay:tedaviden sonraki 1. ay, +2.ay:tedaviden sonraki 2.ay, +3.ay: tedaviden sonraki 3. Ay

Kolşisin grubunda profilaktik tedaviden önceki 1.aya ait steroid sayısı medyan (min-max) değeri tedaviden önceki 3.aya göre (1 (0-2), 0 (0-2), sırasıyla) istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır ($p<0.001$). Profilaktik tedaviden önceki 1.aya ait steroid sayısı medyan (min-max) değeri tedaviden önceki 2.aya göre (1 (0-2), 0 (0-2), sırasıyla) istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır ($p<0.001$). Profilaktik tedaviden önce ve sonraki tüm ayların kendi aralarındaki karşılaştırmalarda, tedaviden önceki 3.ay ile 2.ay ve tedaviden önceki 3.ay ile tedaviden sonraki 3.ay arasında steroid sayısı arasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmazken; bu iki karşılaştırma dışındaki tedaviden sonraki aylarda tedaviden önceki aylara göre steroid sayısı istatistiksel anlamlı derecede azalmıştır

($p<0.0033$). Tedaviye başlandıktan 1.aydan sonraki ayların kendi arasındaki kıyaslamalarında ise steroid sayısının aylar arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Kolşisin grubunda aylar arasında steroid sayısının karşılaştırılması.

Aylar	Steroid Sayısı Değişimi (medyan (min-max))		p* değeri
-3.ay ile -2.ay	0 (0-2)	0 (0-2)	0.034
-3.ay ile -1.ay	0 (0-2)	1 (0-2)	<0.001
-3.ay ile +1.ay	0 (0-2)	0 (0-1)	0.001
-3.ay ile +2.ay	0 (0-2)	0 (0-3)	0.071
-3.ay ile +3.ay	0 (0-2)	0 (0-2)	0.072
-2.ay ile -1.ay	0 (0-2)	1 (0-2)	<0.001
-2.ay ile +1.ay	0 (0-2)	0 (0-1)	<0.001
-2.ay ile +2.ay	0 (0-2)	0 (0-3)	0.001
-2.ay ile +3.ay	0 (0-2)	0 (0-2)	0.002
-1.ay ile +1.ay	1 (0-2)	0 (0-1)	<0.001
-1.ay ile +2.ay	1 (0-2)	0 (0-3)	<0.001
-1.ay ile +3.ay	1 (0-2)	0 (0-2)	<0.001
+1.ay ile +2.ay	0 (0-1)	0 (0-3)	0.218
+1.ay ile +3.ay	0 (0-1)	0 (0-2)	0.225
+2.ay ile +3.ay	0 (0-3)	0 (0-2)	0.808

* $p < 0.0033$ anlamlı, -3.ay:tedaviden önceki 3. ay, -2.ay:tedaviden önceki 2.ay, -1.ay: tedaviden önceki 1. ay, +1.ay:tedaviden sonraki 1. ay, +2.ay:tedaviden sonraki 2.ay, +3.ay: tedaviden sonraki 3. ay

Probiyotik grubunda profilaktik tedaviden önceki 1.aya ait steroid sayısı medyan (min-max) tedaviden önceki 3.aya göre (1 (0-3), 0 (0-2), sırasıyla) istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır ($p<0.001$). Profilaktik tedaviden önce ve sonraki tüm ayların kendi aralarındaki karşılaştırmalarda, steroid sayısı medyan (min-max) tedaviden sonraki 1.ayda; tedaviden önceki 1.aya göre (1 (0-3), 1 (0-3), sırasıyla) istatistiksel anlamlı derecede azalmıştır ($p=0.001$). Steroid sayısı medyan (min-max) tedaviden sonraki 3.ayda; tedaviden önceki 1.aya göre (0 (0-3), 1 (0-3), sırasıyla) istatistiksel anlamlı derecede azalmıştır ($p=0.003$). Tedaviye başlandıktan 1.aydan sonraki ayların kendi arasındaki kıyaslamalarında

ise steroid sayısının aylar arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Probiyotik grubunda aylar arasında steroid sayısının karşılaştırılması.

Aylar	Steroid Sayısı Değişimi (medyan (min-max))		p * değeri
-3.ay ile -2.ay	0 (0-2)	0 (0-2)	0.157
-3.ay ile -1.ay	0 (0-2)	1 (0-3)	<0.001
-3.ay ile +1.ay	0 (0-2)	1 (0-3)	0.739
-3.ay ile +2.ay	0 (0-2)	0 (0-3)	0.564
-3.ay ile +3.ay	0 (0-2)	0 (0-3)	0.942
-2.ay ile -1.ay	0 (0-2)	1 (0-3)	0.007
-2.ay ile +1.ay	0 (0-2)	1 (0-3)	0.218
-2.ay ile +2.ay	0 (0-2)	0 (0-3)	0.712
-2.ay ile +3.ay	0 (0-2)	0 (0-3)	0.464
-1.ay ile +1.ay	1 (0-3)	1 (0-3)	0.001
-1.ay ile +2.ay	1 (0-3)	0 (0-3)	0.015
-1.ay ile +3.ay	1 (0-3)	0 (0-3)	0.003
+1.ay ile +2.ay	1 (0-3)	0 (0-3)	0.157
+1.ay ile +3.ay	1 (0-3)	0 (0-3)	0.564
+2.ay ile +3.ay	0 (0-3)	0 (0-3)	0.527

*p < 0.0033 anlamlı, -3.ay:tedaviden önceki 3. ay, -2.ay:tedaviden önceki 2.ay, -1.ay: tedaviden önceki 1. ay, +1.ay:tedaviden sonraki 1. ay, +2.ay:tedaviden sonraki 2.ay, +3.ay: tedaviden sonraki 3. ay

Atak sayısının aylara göre değişimine bakıldığında; tüm hastalarda, ayrı ayrı kolşisin ve probiyotik grubunda da aylar arasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p<0.001). Tüm hastalar atak sayılarının aylara göre değişimi açısından değerlendirildiğinde; atak sayısı medyan (min-max) tedaviden önceki 1.ayda tedaviden önceki 3.aya göre (1.5 (0-5), 1 (0-4), sırasıyla) anlamlı derecede artmış olarak bulundu (p< 0.001). Atak sayısı medyan (min-max) tedaviden önceki 1.ayda tedaviden önceki 2.aya göre (1.5 (0-5), 1 (0-4), sırasıyla) anlamlı derecede artmış olarak bulundu (p< 0.001). Profilaktik tedaviden sonraki tüm aylarda tedaviden sonraki atak sayısı tedaviden önceki aylara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede azaldı (p< 0.001). Tedaviye başladıktan 1.aydan

sonraki ayların kendi arasındaki kıyaslamalarında ise atak sayısının aylar arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Tüm hastalarda aylara göre atak sayısı değişimi.

Aylar	Atak Sayısı Değişimi (medyan (min-max))		p* değeri
-3.ay ile -2.ay	1 (0-4)	1 (0-4)	0.780
-3.ay ile -1.ay	1 (0-4)	1.5 (0-5)	<0.001
-3.ay ile +1.ay	1 (0-4)	0 (0-4)	<0.001
-3.ay ile +2.ay	1 (0-4)	0 (0-3)	<0.001
-3.ay ile +3.ay	1 (0-4)	0 (0-2)	<0.001
-2.ay ile -1.ay	1 (0-4)	1.5 (0-5)	<0.001
-2.ay ile +1.ay	1 (0-4)	0 (0-4)	<0.001
-2.ay ile +2.ay	1 (0-4)	0 (0-3)	<0.001
-2.ay ile +3.ay	1 (0-4)	0 (0-2)	<0.001
-1.ay ile +1.ay	1.5 (0-5)	0 (0-4)	<0.001
-1.ay ile +2.ay	1.5 (0-5)	0 (0-3)	<0.001
-1.ay ile +3.ay	1.5 (0-5)	0 (0-2)	<0.001
+1.ay ile +2.ay	0 (0-4)	0 (0-3)	0.974
+1.ay ile +3.ay	0 (0-4)	0 (0-2)	0.356
+2.ay ile +3.ay	0 (0-3)	0 (0-2)	0.336

*p < 0.0033 anlamlı, -3.ay:tedaviden önceki 3. ay, -2.ay:tedaviden önceki 2.ay, -1.ay: tedaviden önceki 1. ay, +1.ay:tedaviden sonraki 1. ay, +2.ay:tedaviden sonraki 2.ay, +3.ay: tedaviden sonraki 3. Ay

Kolşisin grubunda atak sayısı medyan (min-max) tedaviden önceki 1.ayda tedaviden önceki 3.aya göre (1 (0-5), 1 (0-4), sırasıyla) anlamlı derecede artmış olarak bulundu (p= 0.001). Atak sayısı medyan (min-max) tedaviden önceki 1.ayda tedaviden önceki 2.aya göre (1 (0-5), 1 (0-4), sırasıyla) anlamlı derecede artmış olarak bulundu (p< 0.001). Profilaktik tedaviden sonraki tüm aylarda tedaviden sonraki atak sayısı tedaviden önceki aylara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede azaldı (p< 0.001). Tedaviye başlandıktan 1.aydan sonraki ayların kendi arasındaki kıyaslamalarında ise atak sayısının aylar arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Kolşisin grubunda aylara göre atak sayısı değişimi.

Aylar	Atak Sayısı Değişimi (medyan (min-max))		p *değeri
-3.ay ile -2.ay	1 (0-4)	1 (0-4)	0.632
-3.ay ile -1.ay	1 (0-4)	1 (0-5)	0.001
-3.ay ile +1.ay	1 (0-4)	0 (0-4)	<0.001
-3.ay ile +2.ay	1 (0-4)	0 (0-3)	<0.001
-3.ay ile +3.ay	1 (0-4)	0 (0-2)	<0.001
-2.ay ile -1.ay	1 (0-4)	1 (0-5)	<0.001
-2.ay ile +1.ay	1 (0-4)	0 (0-4)	<0.001
-2.ay ile +2.ay	1 (0-4)	0 (0-3)	<0.001
-2.ay ile +3.ay	1 (0-4)	0 (0-2)	<0.001
-1.ay ile +1.ay	1 (0-5)	0 (0-4)	<0.001
-1.ay ile +2.ay	1 (0-5)	0 (0-3)	<0.001
-1.ay ile +3.ay	1 (0-5)	0 (0-2)	<0.001
+1.ay ile +2.ay	0 (0-4)	0 (0-3)	0.839
+1.ay ile +3.ay	0 (0-4)	0 (0-2)	0.630
+2 ve +3	0 (0-3)	0 (0-2)	0.435

*p < 0.0033 anlamlı, -3.ay:tedaviden önceki 3. ay, -2.ay:tedaviden önceki 2.ay, -1.ay: tedaviden önceki 1. ay, +1.ay:tedaviden sonraki 1. ay, +2.ay:tedaviden sonraki 2.ay, +3.ay: tedaviden sonraki 3. ay

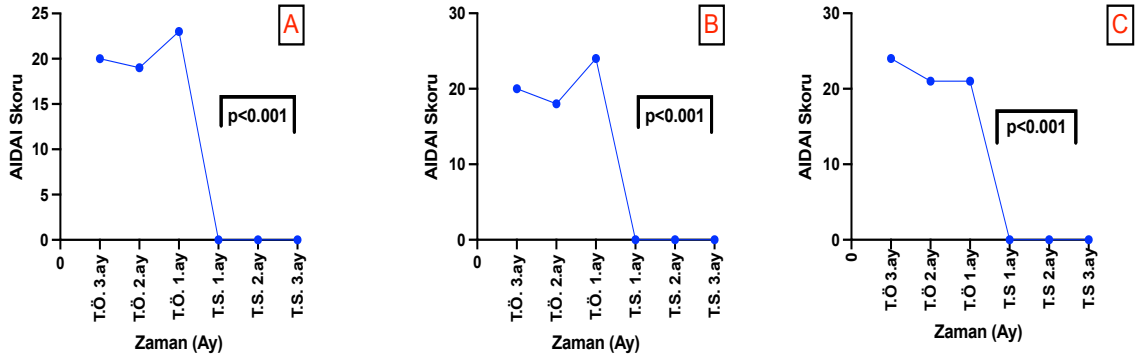
Atak sayısı probiyotik profilaksisinden sonraki tüm aylarda tedaviden önceki aylara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede azaldı ($p < 0.001$). Tedaviye başlandıktan 1.aydan sonraki ayların kendi arasındaki kıyaslamalarında ise atak sayısının aylar arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Probiyotik grubunda aylara göre atak sayısı değişimi.

Aylar	Atak Sayısı Değişimi (medyan (min-max))		p*değeri
-3.ay ile -2.ay	1 (0-3)	1 (0-3)	0.782
-3.ay ile -1.ay	1 (0-3)	2 (1-4)	0.035
-3.ay ile +1.ay	1 (0-3)	0 (0-2)	<0.001
-3.ay ile +2.ay	1 (0-3)	0 (0-2)	<0.001
-3.ay ile +3.ay	1 (0-3)	0 (0-2)	<0.001
-2.ay ile -1.ay	1 (0-3)	2 (1-4)	0.109
-2.ay ile +1.ay	1 (0-3)	0 (0-2)	<0.001
-2.ay ile +2.ay	1 (0-3)	0 (0-2)	<0.001
-2.ay ile +3.ay	1 (0-3)	0 (0-2)	<0.001
-1.ay ile +1.ay	2 (1-4)	0 (0-2)	<0.001
-1.ay ile +2.ay	2 (1-4)	0 (0-2)	<0.001
-1.ay ile +3.ay	2 (1-4)	0 (0-2)	<0.001
+1.ay ile +2.ay	0 (0-2)	0 (0-2)	0.527
+1.ay ile +3.ay	0 (0-2)	0 (0-2)	0.334
+2 ve +3	0 (0-2)	0 (0-2)	0.564

*p < 0.0033 anlamlı, -3.ay:tedaviden önceki 3. ay, -2.ay:tedaviden önceki 2.ay, -1.ay: tedaviden önceki 1. ay, +1.ay:tedaviden sonraki 1. ay, +2.ay:tedaviden sonraki 2.ay, +3.ay: tedaviden sonraki 3. ay

Tüm hastalarda tedaviden önceki 3. ay, 2.ay ve 1.ay AIDAI skorları medyan (min-max) (20 (0-160), 19 (0-140), 23 (0-128), sırasıyla) iken tedaviden sonraki ilk 3 ayda medyan (min-max) (0 (0-144), 0 (0-48), 0 (0-40), sırasıyla) saptandı. Kolşisin grubunda tedaviden önceki 3. ay, 2.ay ve 1.ay AIDAI skorları medyan (min-max) (18 (0-160), 18 (0-140), 24 (0-80), sırasıyla) iken tedaviden sonraki ilk 3 ayda medyan (min-max) (0 (0-144), 0 (0-40), 0 (0-40), sırasıyla) saptandı. Probiyotik grubunda ise tedaviden önceki 3. ay, 2.ay ve 1.ay AIDAI skorları medyan (min-max) (24 (0-112), 21 (0-108), 21 (6-128), sırasıyla) iken tedaviden sonraki ilk 3 ayda medyan (min-max) (0 (0-24), 0 (0-48), 0 (0-27), sırasıyla) saptandı. Tüm gruptaki AIDAI skorunun aylara göre değişim grafiği Şekil 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.6. Aylara göre AIDAI skoru değişimi.

A) Tüm Hastalarda Aylara Göre AIDAI Skoru Değişimi B) Kolşisin Grubunda Aylara Göre AIDAI Skoru Değişimi C) Probiyotik Grubunda Aylara Göre AIDAI Skoru Değişimi

Tüm hastalarda tedaviden önceki son 3 ay ve sonraki ilk 3 ay arasındaki AIDAI skoru değişiminin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p=0.001$) (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Tüm hastalarda profilaktik tedaviden önce ve sonra aylara göre AIDAI skoru değişimi.

Zaman	MS (Mean Square)	F	df1-df2	p değeri	Partial Eta squared (η^2_p)
Tedaviden önceki son 3 ay ve sonraki ilk 3 ay arasında AIDAI skoru değişimi	1.644	10.743	1.608- 33.764	0.001	0.338

Tüm hastalarda aylar arasındaki AIDAI değişiminin hangi aylar arasından kaynaklandığına bakıldığında bu farkın tedaviden önceki son 1. ay ile tedaviden sonraki ilk 1. ay arasındaki farktan kaynaklandığı ve istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu ($p=0.001$). Diğer aylar arasındaki AIDAI skor değişimleri ise istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

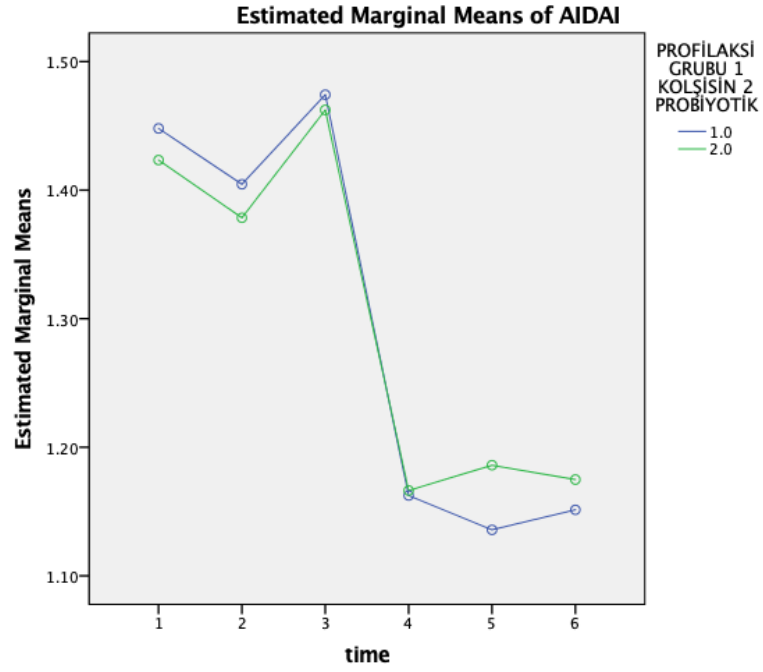
Tablo 4.28. Tüm hastalarda aylar arasında AIDAI skoru değişimi.

Zaman	MS (Mean Square)	F	df1-df2	p değeri	Partial Eta squared (η^2_p)
-1.ay ile -2.ay	0.042	4.132	1-21	0.055	0.164
-2.ay ile -1.ay	0.119	3.968	1-21	0.060	0.159
-1.ay ile +1.ay	2.080	15.356	1-21	0.001	0.422
+1.ay ile +2.ay	0.004	0.155	1-21	0.698	0.007
+2.ay ile +3.ay	0.002	0.034	1-21	0.856	0.002

-3.ay:tedaviden önceki 3. ay, -2.ay:tedaviden önceki 2.ay, -1.ay: tedaviden önceki 1. ay, +1.ay:tedaviden sonraki 1. ay, +2.ay:tedaviden sonraki 2.ay, +3.ay: tedaviden sonraki 3. Ay

Aylar arasındaki AIDAI değişiminin gruplar arasındaki farktan kaynaklanmadığı, her iki grupta da benzer olduğu saptandı (Tablo 4.29) (Şekil 4.7). İstatistiksel olarak anlamlı değişimin her iki tedavi grubunda da tedaviden önceki 1.ay ile tedaviden sonraki 1.ay arasındaki farktan kaynaklandığı, her iki tedavi grubunda da başlanan tedavinin etkisinin ilk 1 ay içerisinde görüldüğünü göstermektedir. Tanı anı ataksız dönemde bakılan CRP ve ESR ne kadar yüksek ise AIDAI skoru da o kadar çok düşmektedir (zaman x CRP $p=0.029$, zaman x ESR $p < 0.001$) (Tablo 4.29).

Kolşisin grubunda aylara göre AIDAI skoru değişimine etki eden faktörler incelendi. Profilaktik tedaviden önce atakta GIS ve konstitüsyonel semptomları olan hastalarda aylar arasında AIDAI skorunun daha çok düştüğü saptandı (zaman x T.Ö atakta GIS semptomları $p=0.046$, zaman x T.Ö atakta konstitüsyonel semptomlar $p=0.021$). Tanı anında (ataksız dönem) CRP değeri yüksek olan hastalarda AIDAI skoru aylar içinde daha çok düştüğü (zaman x tanı anı CRP $p=0.046$) saptandı (Tablo 4.30).



Şekil 4.7. AIDAI skorunun aylara ve tedavi gruplarına göre değişimi.

Tablo 4.29. Tüm hastalarda aylara göre AIDAI skoru değişimine etki eden faktörlerin ANOVA testi ile incelenmesi.

		F	df1-df2	p değeri	Partial Eta squared (η^2_p)
Tedavi grubu	zaman	7.565	1.608-32.167	0.04	0.274
	zaman x tedavi grubu	0.076	1.608-32.167	0.890	0.004
	gruplar arası	0.000	1-20	0.986	0.000
Cinsiyet	zaman	9.726	1.612-32.233	0.001	0.327
	zaman x cinsiyet	0.351	1.612-32.233	0.661	0.017
	gruplar arası	0.022	1-20	0.883	0.001
Başvuru anı yaş	zaman	3.092	1.604-32.079	0.069	0.134
	zaman x başvuru anı yaş	0.661	1.604-32.079	0.491	0.032
	Gruplar arası	0.730	1-20	0.403	0.035
Tanı gecikmesi	zaman	3.867	1.566-31.319	0.041	0.162
	zaman x başvuru anı yaş	0.311	1.566-31.319	0.682	0.015
	gruplar arası	0.337	1-20	0.568	0.017
T.Ö atak süresi	zaman	0.262	1.690-33.798	0.734	0.013
	zaman x T.Ö atak süresi	3.029	1.690-33.798	0.070	0.132
	gruplar arası	7.681	1-20	0.012	0.277
Ataktaki en yüksek ateş	zaman	0.372	1.598-31.957	0.645	0.018
	Zaman x ataktaki en yüksek ateş	0.414	1.598-31.957	0.619	0.020
	gruplar arası	0.002	1-20	0.965	0.000

Tablo 4.29 (Devam). Tüm hastalarda aylara göre AIDAI skoru değişimine etki eden faktörlerin ANOVA testi ile incelenmesi.

		F	df1-df2	p değeri	Partial Eta squared (η^2_p)
T.Ö. atakta GİS semptomları	zaman	9.931	1.568-31.356	0.001	0.332
	zaman x T.Ö atakta GİS semptomları	1.046	1.568-31.356	0.348	0.050
	gruplar arası	4.309	1-20	0.051	0.177
T.Ö atakta konstitüsyonel semptomlar	zaman	12.270	1.566-31.328	0.000	0.380
	zaman x T.Ö atakta konstitüsyonel semptomlar	2.796	1.566-21.328	0.088	0.123
	gruplar arası	8.054	1-20	0.010	0.287
T.Ö atakta gaita sayısı	zaman	2.742	1.565-31.294	0.091	0.121
	zaman x T.Ö atakta gaita sayısı	0.761	1.565-31.294	0.446	0.037
	gruplar arası	4.478	1-20	0.047	0.183
Tanı anı CRP (ataksız dönem)	zaman	1.368	1.543-20.056	0.272	0.095
	zaman x tanı anı CRP	4.694	1.543-20.056	0.029	0.265
	gruplar arası	0.888	1-13	0.363	0.064
Tanı anı ESR (ataksız dönem)	zaman	0.411	5-30	0.837	0.064
	zaman x tanı anı ESR	6.676	5-30	0.000	0.527
	gruplar arası	1.245	1-6	0.307	0.172
T.Ö.S.A CRP	zaman	4.928	1.624-25.977	0.021	0.235
	zaman x T.Ö.S.A CRP	1.410	1.624-25.977	0.259	0.081
	gruplar arası	0.000	1-16	0.987	0.000
T.Ö.S.A ESR	zaman	0.910	5-25	0.491	0.154
	zaman x T.Ö.S.A ESR	2.327	5-25	0.073	0.318
	gruplar arası	0.142	1-5	0.722	0.028
Gestasyon haftası	zaman	7.786	1.619-32.390	0.003	0.280
	zaman x gestasyon haftası	1.396	1.619-32.390	0.259	0.065
	gruplar arası	3.996	1-20	0.059	0.167
Doğum şekli	zaman	8.642	1.574-31.472	0.002	0.302
	zaman x doğum şekli	0.411	1.574-31.472	0.618	0.020
	gruplar arası	0.003	1-20	0.958	0.000
Doğum ağırlığı	zaman	2.390	1.524-30.479	0.120	0.107
	zaman x doğum ağırlığı	1.375	1.524-30.479	0.264	0.064
	gruplar arası	0.271	1-20	0.609	0.013
YDYBÜ yatışı	zaman	8.587	1.553-31.060	0.002	0.300
	zaman x YDYBÜ yatışı	0.495	1.553-31.060	0.568	0.024
	gruplar arası	0.625	1-20	0.438	0.030

Tablo 4.29 (Devam). Tüm hastalarda aylara göre AIDAI skoru değişimine etki eden faktörlerin ANOVA testi ile incelenmesi.

		F	df1-df2	p değeri	Partial Eta squared (η^2_p)
Anne sütü alma süresi (ay)	zaman	1.943	1.584-31.683	0.167	0.089
	zaman x anne sütü alma süresi (ay)	0.276	1.584-31.683	0.709	0.014
	gruplar arası	0.013	1-20	0.910	0.001
Aşı durumu	zaman	0.985	1.617-32.336	0.368	0.047
	zaman x aşı durumu	2.082	1.617-32.336	0.149	0.094
	gruplar arası	0.255	1-20	0.619	0.013
Ailede periyodik ateş öyküsü	zaman	12.316	1.595-31.893	0.000	0.381
	zaman x ailede periyodik ateş öyküsü	2.035	1.595-31.893	0.155	0.092
	gruplar arası	2.661	1-20	0.119	0.117
Ailede tonsillektomi öyküsü	zaman	10.258	1.575-31.497	0.001	0.339
	zaman x ailede tonsillektomi öyküsü	0.964	1.575-31.497	0.373	0.046
	gruplar arası	1.833	1-20	0.191	0.084
Akraba evliliği	zaman	3.782	1.536-24.577	0.047	0.191
	zaman x akraba evliliği	0.768	7.680-24.577	0.629	0.194
	gruplar arası	0.494	5-16	0.776	0.134
MEFV mutasyonu	zaman	9.379	1.584-17.422	0.003	0.460
	zaman x MEFV mutasyonu	0.250	1.584-17.422	0.731	0.022
	gruplar arası	0.027	1-11	0.872	0.002
Ekzon 2 mutasyonu	zaman	10.945	1.741-19.156	0.001	0.499
	zaman x ekzon 2 mutasyonu	2.270	1.741-19.156	0.135	0.171
	gruplar arası	0.834	1-11	0.381	0.071
Ekzon 10 mutasyonu	zaman	7.170	1.571-17.282	0.008	0.395
	zaman x ekzon 10 mutasyonu	0.925	1.571-17.282	0.393	0.078
	gruplar arası	0.806	1-11	0.388	0.068
M694V mutasyonu	zaman	2.239	1.759-19.349	0.138	0.169
	zaman x M694V mutasyonu	2.681	1.759-19.349	0.099	0.196
	gruplar arası	0.003	1-11	0.955	0.000

T.Ö: Tedavi Öncesi, T.Ö.S.A: Tedavi Öncesi Son Atak, GIS:Gastrointestinal Sistem, CRP: C-Reaktif Protein, ESR:Erirosit Sedimentasyon Hızı, TDYBÜ:Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

Tablo 4.30. Kolşisin grubunda aylara göre AIDAI skoru değişimine etki eden faktörlerin ANOVA testi ile incelenmesi.

		F	df1-df2	p değeri	Partial Eta squared (η^2_p)
Cinsiyet	zaman	7.235	1.630-22.818	0.06	0.341
	zaman x cinsiyet	0.393	1.630-22.818	0.638	0.027
	gruplar arası	0.000	1-14	1	0.000
Başvuru anı yaş (ay)	zaman	3.753	1.646-23.041	0.046	0.211
	zaman x başvuru anı yaş	1.230	1.646-23.041	0.304	0.081
	Gruplar arası	1.235	1-14	0.285	0.081
Tanı gecikmesi (ay)	zaman	5.489	1.209-4.835	0.065	0.578
	zaman x tanı gecikmesi	0.919	13.297-4.835	0.591	0.716
	gruplar arası	2.258	11-4	0.225	0.861
T.Ö atak süresi	zaman	0.150	1.631-22.839	0.819	0.011
	zaman x T.Ö atak süresi	1.239	1.631-22.839	0.302	0.081
	gruplar arası	3.357	1-14	0.088	0.193
Ataktaki en yüksek ateş	zaman	0.135	1.588-22.233	0.827	0.010
	Zaman x ataktaki en yüksek ateş	0.121	1.588-22.233	0.841	0.009
	gruplar arası	0.381	1-14	0.547	0.026
T.Ö. atakta GİS semptomları	zaman	11.765	1.702-23.826	0.000	0.457
	zaman x T.Ö atakta GİS semptomları	3.698	1.702-23.826	0.046	0.209
	gruplar arası	1.635	1-14	0.222	0.105
T.Ö atakta konstitüsyonel semptomlar	zaman	13.123	1.727-24.181	0.000	0.484
	zaman x T.Ö atakta konstitüsyonel semptomlar	4.835	1.727-24.181	0.021	0.257
	gruplar arası	16.516	1-14	0.001	0.526
T.Ö atakta gaita sayısı	zaman	2.768	1.543-21.609	0.096	0.165
	zaman x T.Ö atakta gaita sayısı	0.345	1.543-21.609	0.657	0.024
	gruplar arası	2.919	1-14	0.110	0.173
Tanı anı CRP (ataksız dönem)	zaman	0.814	1.506-13.551	0.431	0.083
	zaman x tanı anı CRP	4.240	1.506-13.551	0.046	0.320
	gruplar arası	0.457	1-9	0.516	0.048
Tanı anı ESR (ataksız dönem)	zaman	0.381	1.531-6.123	0.646	0.087
	zaman x tanı anı ESR	4.160	1.531-6.123	0.078	0.510
	gruplar arası	0.093	1-4	0.776	0.023
T.Ö.S.A CRP	zaman	3.288	1.532-18.382	0.071	0.215
	zaman x T.Ö.S.A CRP	0.725	1.532-18.382	0.462	0.057
	gruplar arası	0.431	1-12	0.524	0.035

Tablo 4.30 (Devam). Kolşisin grubunda aylara göre AIDAI skoru değişimine etki eden faktörlerin ANOVA testi ile incelenmesi.

		F	df1-df2	p değeri	Partial Eta squared (η^2_p)
T.Ö.S.A ESR	zaman	0.872	1.409-2.818	0.467	0.304
	zaman x T.Ö.S.A ESR	1.479	1.409-2.818	0.341	0.425
	gruplar arası	0.242	1-2	0.671	0.108
Gestasyon haftası	zaman	2.270	1.525-21.348	0.137	0.140
	zaman x gestasyon haftası	0.481	1.525-21.348	0.574	0.033
	gruplar arası	1.692	1-14	0.214	0.108
Doğum şekli	zaman	6.659	1.567-21.936	0.009	0.322
	zaman x doğum şekli	0.319	1.567-21.936	0.677	0.022
	gruplar arası	0.002	1-14	0.961	0.000
Doğum ağırlığı	zaman	2.116	1.518-21.253	0.154	0.131
	zaman x doğum ağırlığı	1.282	1.518-21.253	0.289	0.084
	gruplar arası	0.277	1-14	0.607	0.019
YDYBÜ yatışı	zaman	4.684	1.539-21.552	0.028	0.251
	zaman x YDYBÜ yatışı	0.634	1.539-21.552	0.500	0.043
	gruplar arası	0.027	1-14	0.873	0.002
Anne sütü alma süresi (ay)	zaman	0.285	1.639-22.941	0.711	0.020
	zaman x anne sütü alma süresi (ay)	1.784	1.639-22.941	0.194	0.113
	gruplar arası	0.973	1-14	0.341	0.065
Aşı durumu	zaman	0.412	1.625-22.749	0.626	0.029
	zaman x aşı durumu	1.166	1.625-22.749	0.320	0.077
	gruplar arası	0.517	1-14	0.484	0.036
Ailede periyodik ateş öyküsü	zaman	9.868	1.671-23.393	0.001	0.413
	zaman x ailede periyodik ateş öyküsü	2.959	1.671-23.393	0.079	0.174
	gruplar arası	0.673	1-14	0.426	0.046
Ailede tonsillektomi öyküsü	zaman	6.955	1.642-22.992	0.006	0.332
	zaman x ailede tonsillektomi öyküsü	2.063	1.642-22.992	0.156	0.128
	gruplar arası	0.865	1-14	0.368	0.058
Akraba evliliği	zaman	3.074	1.572-17.297	0.082	0.218
	zaman x akraba evliliği	0.726	6.290-17.297	0.641	0.209
	gruplar arası	0.397	4-11	0.807	0.126
MEFV mutasyonu	zaman	5.268	1.565-12.521	0.028	0.397
	zaman x MEFV mutasyonu	0.261	1.565-12.521	0.722	0.032
	gruplar arası	0.000	1-8	0.995	0.000

Tablo 4.30 (Devam). Kolşisin grubunda aylara göre AIDAI skoru değişimine etki eden faktörlerin ANOVA testi ile incelenmesi.

		F	df1-df2	p değeri	Partial Eta squared (η^2_p)
Ekzon 2 mutasyonu	zaman	3.877	1.599-12.790	0.056	0.326
	zaman x ekzon 2 mutasyonu	0.853	1.599-12.790	0.425	0.096
	gruplar arası	6.288	1-8	0.037	0.440
Ekzon 10 mutasyonu	zaman	4.984	1.546-12.365	0.033	0.384
	zaman x ekzon 10 mutasyonu	0.788	1.546-12.365	0.445	0.090
	gruplar arası	1.605	1-8	0.241	0.167
M694V mutasyonu	zaman	1.738	1.801-14.408	0.212	0.178
	zaman x M694V mutasyonu	2.239	1.801-14.408	0.145	0.219
	gruplar arası	0.018	1-8	0.897	0.002

T.Ö: Tedavi Öncesi, T.Ö.S.A: Tedavi Öncesi Son Atak, GIS:Gastrointestinal Sistem, CRP: C-Reaktif Protein, ESR:Erirosit Sedimentasyon Hızı, TDYBÜ:Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

Probiyotik grubunda ise hasta sayısı az olduğundan aylara göre AIDAI değişimine etki eden faktörlerin araştırılması amacı ile yapılan ANOVA testi bu grupta yapılamadı.

Kolşisin grubunda tedaviden önceki 1. ay ile tedaviden sonraki 1.ay AIDAI skor değişimine etki eden faktörlerin univaryant ve multivaryant regresyon analizi yapıldı. Univaryant analiz sonucunda; ataksız dönem tanı anı CRP ve ESR'nin bağımlı değişken olan tedaviden önceki ve sonraki 1.ay arasındaki AIDAI skor değişimi üzerinde pozitif bir etkisi olduğu görüldü. Tanı anı ataksız dönem CRP ve ESR'nin daha yüksek olduğu hastalarda AIDAI skorundaki azalmanın (iyileşmenin) daha fazla olduğunu yani tedaviye yanıtın daha iyi olduğunu gösterdi (tanı anı CRP p=0.047, tanı anı ESR p=0.018). Univaryant analizde anlamlı etkisi olan tanı anı CRP ve ESR'nin multivaryant analizde istatistiksel açıdan anlamsız olması bağımsız prediktör olmadıklarını gösterdi. Ekzon 10 mutasyonunun ise AIDAI skoru değişiminde hem univaryant hem multivaryant analizde anlamlı ve negatif etkisi bulundu (univaryant analizde p=0.035, multivaryant analizde p=0.042). Ekzon 10 mutasyonu taşıyan kişilerde tedavi sonrası AIDAI skorundaki azalmanın (iyileşmenin) daha az olduğunu göstermektedir. Ekzon 10 mutasyonunun bağımsız bir prediktör olduğu sonucuna varıldı (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. Kolşisin grubunda tedaviden önceki 1. ay ile tedaviden sonraki 1. ay AIDAI skor değişimine etki eden faktörlerin univaryant ve multivaryant lineer regresyon analizi.

	Univaryant Lineer Regresyon Analizi						Multivaryant Lineer Regresyon Analizi					
	Unstandardized B	Coefficients Std. Error	Standardized Coefficients Beta	8+	p	%95 C.I. for B	Unstandardized B	Coefficients Std. Error	Standardized Coefficients Beta	t	p	%95 C.I. for B
Tanı anı CRP (ataksız dönem)	0.015	0.007	0.359	2.070	0.047	0.000-0.031	0.009	0.010	0.226	0.882	0.407	-0.015-0.033
Tanı anı ESR (ataksız dönem)	0.012	0.004	0.602	2.719	0.018	0.002-0.022	0.008	0.005	0.435	1.694	0.134	-0.003-0.019
Ekzon 10 mutasyonu	-0.279	0.125	-0.401	-2.231	0.035	-0.537-(-0.022)	-0.491	0.198	-0.540	-2.478	0.042	-0.959-(-0.022)

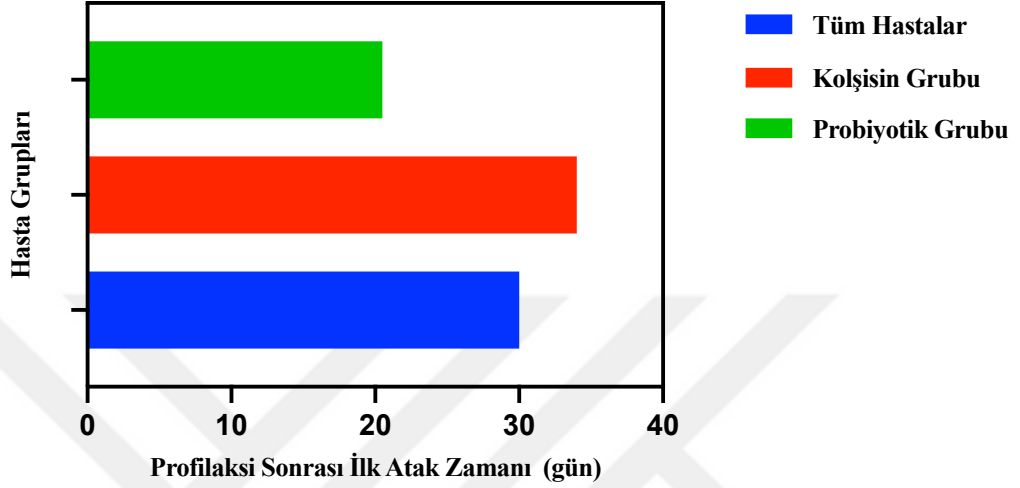
CRP: C-Reaktif Protein, ESR:Erirosit Sedimentasyon Hızı,

Probiyotik grubunda tedaviden önceki 1. ay ile tedaviden sonraki 1.ay AIDAI skor değişimine etki eden faktörlerin univaryant ve multivaryant lineer regresyon analizi yapıldı. Profilaktik tedaviden önceki ataktaki gaita sayısı bağımlı değişken üzerinde pozitif bir etkiye sahip olduğu görüldü. Atakta gaita sayısının daha fazla sayıda olduğu hastalarda probiyotik ile tedavi sonrasında AIDAI skorundaki azalmanın (iyileşmenin) daha fazla olduğu görüldü ($p=0.006$). MEFV mutasyonun varlığı da univaryant analizde pozitif etkili bulundu. MEFV mutasyonu olanlarda probiyotik ile tedavi sonrasında AIDAI skorundaki azalmanın (iyileşmenin) daha fazla olduğu görüldü (0.027). Multivaryant analizde ise ataktaki gaita sayısında ve MEFV mutasyonu açısından istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ve bu durum her iki değişkenin de bağımsız bir risk faktörü olmadığını gösterdi (Tablo 4.32).

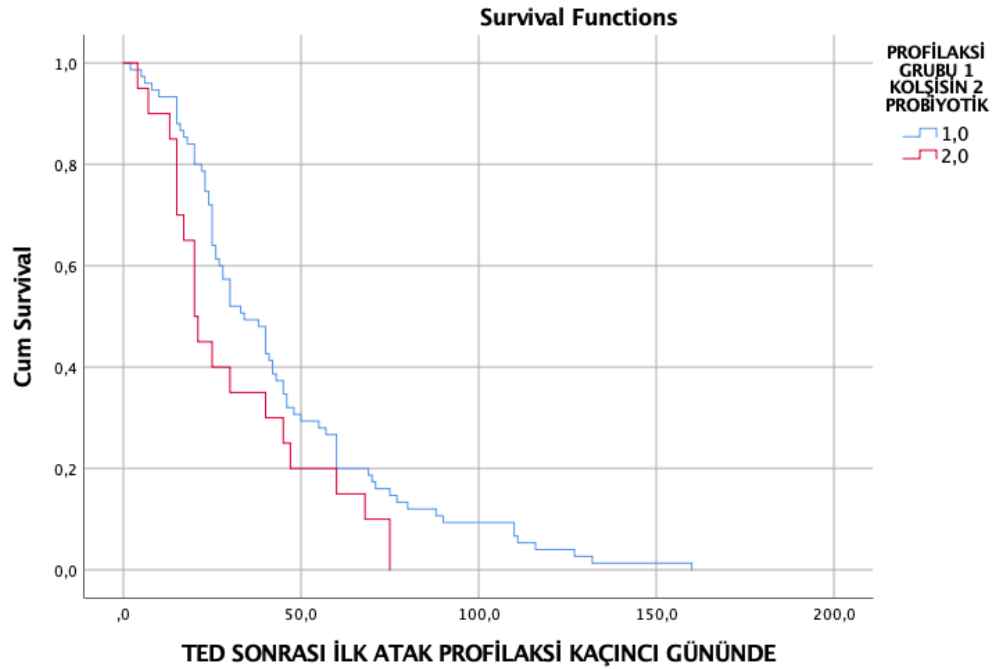
Tablo 4.32. Probiyotik grubunda tedaviden önceki 1. ay ile tedaviden sonraki 1. ay AIDAI skor değişimine etki eden faktörlerin univaryant ve multivaryant lineer regresyon analizi.

	Univaryant Lineer Regresyon Analizi						Multivaryant Lineer Regresyon Analizi					
	Unstandardized B	Coefficients Std. Error	Standardized Coefficients Beta	t	p	%95 C.I. for B	Unstandardized B	Coefficients Std. Error	Standardized Coefficients Beta	t	p	%95 C.I. for B
T.Ö atakta gaita sayısı	0.187	0.055	0.717	3.407	0.006	0.066-0.308	-0.110	0.078	-0.675	-1.415	0.252	-0.357-0.137
MEFV mutasyonu	0.459	0.134	0.863	3.416	0.027	0.086-0.831	0.774	0.253	1.457	3.055	0.055	-0.032-1.581

Profilaktik tedaviden sonra ilk atak zamanı olarak, tüm hastalarda medyan (min-max) 30 (2-160) gün, kolşisin grubunda medyan (min-max) 34 (2-160) gün, probiyotik grubunda ise medyan (min-max) 20.5 (4-75) gün olarak bulundu (Şekil 4.8). Tedavi sonrası ilk atak zamanı kolşisin grubunda probiyotik grubundan daha uzun ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.048$) (Şekil 4.9, Tablo 4.33).



Şekil 4.8. Profilaktik tedavi sonrası ilk atak zamanı (gün).



Şekil 49. Tedavi sonrası ilk atak zamanının tedavi grupları arasında karşılaştırılması.

Tablo 4.33. Tedavi sonrası ilk atak zamanının tedavi grupları arasında karşılaştırılması.

Tedavi Grubu	Tedavi sonrası ilk atak zamanı medyan (gün)	%95 C.I. Medyan	Tarone-Ware Testi p değeri
Kolşisin grubu	34	24.742-43.258	0,048
Probiyotik grubu	20.5	15.617-24.383	

Tedavi grubu PFAPA ilk atak zamanını etkileyen tek faktör olarak tespit edildi. Kolşisin grubunda probiyotik grubuna göre ilk atak 5.55 kat daha geç olarak ortaya çıkmaktadır (HR=5.550, p=0.037). Diğer incelenen faktörler, cinsiyet, yaş, atak sırasındaki GİS bulguları ve gaita sayısı, tanı anında CRP ve ESR, MEFV mutasyonu tedavi sonrası ilk atak zamanı üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildir (Tablo 4.34).

Tablo 4.34. Tedavi sonrası ilk atak zamanı üzerine etki eden faktörlerin cox regresyon analizi.

	Hazard Ratio (HR)	C.I %95	p değeri
Tedavi grubu	5.550	1.108-27.806	0.037
Cinsiyet	1.046	0.363-3.021	0.933
Başvuru anı yaş (ay)	1.001	0.981-1.021	0.943
T.Ö. atakta GİS bulgusu	1.639	0.698-3.849	0.257
T.Ö. atakta gaita sayısı	0.834	0.627-1.111	0.215
T.A. CRP (ataksız dönem)	1.016	0.966-1.068	0.542
T.A. ESR (ataksız dönem)	0.997	0.970-1.024	0.804
MEFV mutasyonu	1.371	0.505-725	0.536

5. TARTIŞMA

1987 yılında ilk kez Marshall tarafından tanımlanan 12 PFAPA hastasının 5'i kız, 7'si erkekti (16). Thomas ve ark.'nın çalışmasında PFAPA tanılı hastaların %55'i erkek, %45'i kızdı (18). 105 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %62'si erkek, %38'i kız olarak bildirilmiştir (23). 2004-2010 yılları arasında Norveç'te yapılan bir prospektif çalışmada yer alan 46 hastanın %69'u erkek, %31'i kızdı (20). Amarilyo ve ark. tarafından 2014-2019 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmadaki 303 hastanın %60.4'ü erkek, %39.6'sı kızdır (27). 2021 yılında 607 PFAPA tanılı hasta ile Türkiye'de yapılan bir çalışmada hastaların %54'ü erkek, %46'sı ise kızdı (91). Çalışmamızda da önceki çalışmalarla uyumlu olarak erkek oranı kızlardan daha fazla idi.

Marshall ve ark. tarafından ilk kez PFAPA sendromunun tanımlanmış olduğu çalışmada 12 hastanın çoğunda semptomların başlangıç yaşı 5 yaşından önce ve ortalama hastalık süresi ise 3.9 (1-15) yıl olarak belirtilmiştir (16). 1999 yılında Thomas ve ark. tarafından yapılan çalışmada PFAPA başlangıç yaşı ortalama 2.8 (2.4-3.3) yıldır (18). Padeh ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tüm hastaların (n=28) atak başlangıç yaşı 4.2 ± 2.7 yıl olarak bildirilmiştir. Gözlem süresi boyunca atakları tamamen sonlanan 9 hastanın ise atak başlangıç yaşının 2.9 ± 1.3 yaş olup atakların 8 ± 2.5 yıl sürdüğü ve 10.9 ± 2.5 yaşında sonlandığı belirtilmiştir (22). Feder ve ark. yaptığı çalışmada PFAPA ataklarının başlangıç yaşının ortalama 39.6 ay olduğu ve tüm hastaların %80'inde ise 5 yaşından önce ortaya çıktığı bildirilmiştir (23). Førsvoll ve ark. çalışmalarında başlangıç yaşı medyan 11 ay (%25-%75: 5-14.8), iyileşme yaşı ise medyan (min-max) 60.2 (24-120) ay olarak saptamıştır (20). Yıldız ve ark. çalışmasında medyan (min-max) başvuru yaşı 8.5 (1.8-21.1) yaş, PFAPA başlangıç yaşı 18 (1-60) ay ve tanı yaşı 36 (12-180) ay olarak saptanmıştır (91). Batu ve ark.'nın çalışmasında medyan (min-max) semptom başlangıç yaşını 24 (3-72) ay ve tanı yaşını 51.5 (11-120) ay olarak bildirilmiştir (12). Çok merkezli güncel bir çalışmada ise medyan (IQR) hastalık başlangıç yaşı 24 ay (22.5) olarak saptanmıştır(13). Çalışmamızda hastalık başlangıç ve tanı yaşı literatürdeki çalışmalara benzer şekilde 5 yaşından önce olarak bulundu.

Yapılan çalışmalarda PFAPA atak süresi 1-15 gün ve ataklar arasındaki süre ise 5-120 gün aralığında bildirilmiştir (16,18,23,91). Çalışmamızda da literature benzer şekilde atak süresi medyan (min-max) 4 (1-10) gün, ataklar arasındaki süre medyan (min-max) 20 (7-90) gündür.

PFAPA ataklarını tetikleyici faktörler ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda annede sigara kullanımı, anne sütü hiç almama veya çok kısa süre alma, evde akvaryumla temas, bitkisel ilaç, doğal ürün kullanımı ve emosyonel stres tetikleyici faktörler olarak bildirilmiştir (29,30). Çalışmamızda atak tetikleyici olarak en sık enfeksiyon olmak üzere stres, besin (süt, paketli gıda, kakao, yoğurt) ve soğuk maruziyeti tespit edilmiştir. PFAPA atak tetikleyicilerinin belirlenebilmesi için daha fazla hasta sayısı ve kontrol grubunu da içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

PFAPA tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre aşı (Kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve Hepatit A) yanıtlarını inceleyen çalışmalarda PFAPA tanılı hastalarda aşırıya karşı kontrol grubu kadar immün yanıt oluştuğu bildirilmiştir (131,132). Rolet-Cohen ark. 90 PFAPA, 52 AAA, 3 MKD, 1 CAPS, 14 TRAPS hastası ile yaptığı retrospektif bir aşı çalışmasında sadece %44 hastanın yaşına uygun olarak aşısı tamamlanmış olduğunu saptamış ve bu durumun da otoinflamatuvar hastalığa sahip olan çocuklarda aşılama kapsamının yetersiz olduğunu ortaya koymuştur (133). Çalışmamızda bu oran daha az olarak %8.5 hastanın aşısının eksik olduğu saptandı. Bu farkın ülkelere ait yerel aşılama program farklarından ve bizim çalışmamızın sadece PFAPA (biyolojik ajan kullanmayan) hastalarından oluşması ancak literatürdeki çalışmanın ise çok sayıda otoinflamatuvar hastalık (biyolojik ajan kullanma öyküsü de olan) hasta grubunu içermesinden kaynaklanmaktadır.

Literatürde PFAPA tanısı alan kardeş vakalar bildirilmiştir (31,32). Çalışmamızda da ikiz kardeşte PFAPA tanısı mevcuttu, genetik analizlerinde MEFV E148Q heterozigot “VUS” özellikte mutasyon tespit edildi. Manthiram ve ark. PFAPA tanılı hastaların %23’ünde aile üyelerinden en az birinde PFAPA sendromundakine benzer semptomlar olduğunu bildirmiştir (134). Türkiye’de Yıldız ve ark. çalışmasında hastaların aile öyküsünde %29.7’sinde PFAPA sendromu, %15.2’sinde AAA, %47’sinde tonsillektomi tespit edilmiştir (91). Türkiye’de yapılan başka bir çalışmada da Batu ve ark. PFAPA sendromu tanılı hastaların aile öyküsünde %55 oranında tekrarlayan ateş sendromu, %65’ oranında tonsillektomi mevcuttu (12). İtalya’da Spagnolo ve ark.’nın çalışmasında hastaların %62.4’ünün aile öyküsünde çocukluk döneminde tekrarlayan ateş varken, %52.9’unun 1.derece akrabasında tonsillektomi veya adenoidektomi tespit edilmiştir (15). Çalışmamızda PFAPA sendromu tanılı hastaların en sık 1.derece akrabalarında olmak üzere

periyodik ateş ve/veya tonsillektomi öyküsöoranı literatürle uyumlu idi. Çok sayıda çalışmada PFAPA tanılı hastaların özellikle 1.derece akrabalarda olmak üzere aile öyküsünde periyodik ateş ve/veya tonsillektomi öyküsünün bulunması henüz kanıtlanmamış olsa da PFAPA'nın genetik bir zeminde ortaya çıktığını düşündürmektedir.

PFAPA ataklarının tümünde ateş vardır. Ateş dışındaki diğer semptomların görülme sıklığını, Marshall ve ark. hastaların %100'ünde halsizlik, %83'ünde titreme, %75'inde aftöz stomatit, %75'inde farenjit, %75'inde baş ağrısı, %66'sında adenit, %50'sinde karın ağrısı, %50'sinde kusma, %41'inde HSM, %8'inde miyalji, %8'inde döküntü şeklinde bildirmiştir (16). Thomas ve ark. hastaların %80'inde titreme, %77'sinde adenit, %67'sinde aftöz stomatit, %65'inde farenjit, %65'inde baş ağrısı, %52'sinde kusma, %45'inde karın ağrısı, %30'unda diyare, %20'sinde öksürük, %18'inde rinore, %15'inde döküntü tespit etmiştir (18). Padeh ve ark. hastaların tamamında farenjit, adenit, halsizlik, %68'inde aftöz stomatit, %21'inde HSM, %18'inde karın ağrısı, %18'inde baş ağrısı, %11'inde artralji saptamıştır (22). Feder ve ark. hastaların %85'inde farenjit, %62'sinde adenit, %44'ünde baş ağrısı, %41'inde karın ağrısı, %38'inde aftöz stomatit, %27'sinde kusma bildirmiştir (23). Hofer ve ark. hastaların %90'ında farenjit, %78'inde adenit, %57'sinde aftöz stomatit, %45'inde karın ağrısı, %30'unda artralji, %29'unda baş ağrısı, %20'sinde miyalji, %18'inde kusma, %16'sında diyare, %13'ünde döküntü %5'inde konjonktivit, %3'ünde artrit tespit etmiştir (46). Yıldız ve ark. hastaların %97.9'unda farenjit, %50.7'sinde aftöz stomatit, %45.8'inde adenit, %41'inde karın ağrısı, %37.6'sında artralji, %24.7'sinde kusma, %14.8'inde baş ağrısı, %13'ünde döküntü, %10.5'inde miyalji, %9.6'sında diyare, %5.1'inde göğüs ağrısı, %3.5'inde artrit saptamıştır (91). Daha nadir olarak literatürde genital ülser bildirilen vakalar da mevcuttur (48–50). PFAPA'da oküler inflamasyonun sonucunda hastalarda periorbital ağrı, konjonktivit, orta üveit de bildirilmiştir (51–53). Literatürde çoğu çalışmada ateş dışında ilk iki sırada yer alan semptomlar farenjit ve adenit idi. Çalışmamızda da ilk iki sıradaki semptomlar çalışmaların çoğu ile uyumlu idi. Karın ağrısı ve aftöz stomatit görülme sıklığı ise çalışmalarda farklı oranlarda olmak üzere farenjit ve adenitten sonra sıklık sırası çalışmadan çalışmaya değişmektedir. Hastalarımızda literatüre benzer şekilde ateşin dışında en sık görülen semptomlar boğaz ağrısı lenfadenit iken, bizim çalışmamızda üçüncü sıklıkta görülen semptom karın ağrısı idi. Literatürden farklı ve nadir olarak atakta kabızlık, gaitada kan mevcuttu.

PFAPA tanılı hastaların ailelerinde de benzer semptomların bulunması genetik yatkınlığı düşündürmüştü ve PFAPA gen analizleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Literatürde PFAPA hastalarında %17-%66 oranında MEFV gen mutasyonu bildirilmiştir (34,57,135–138). Çeliksoy ve ark. PFAPA ve MEFV gen mutasyonları ilişkisini inceledikleri çalışmalarında hastaların 64 hastanın %66'sında MEFV gen mutasyonu tespit etmiştir. Ancak bu hastalardan sadece 2 hastada R202Q homozigot mutasyonu mevcut iken diğer hastalarda çeşitli varyantlarda heterozigot mutasyon bildirilmiştir (14 R202Q, 7 M694V/R202Q, 3 E148Q, 2 V726A, 2 M680I, 1 E148Q/D486D, 1 E148Q/R501R, 1 R202Q/L694V, 1 P369S/R408Q, 1 R202Q/M694V/M680I, 1 R202Q/M694V/E148Q, 1 R202Q/V726A, 1 T726I/T309R, 1 A744S, 1 M694V, 1 E148Q/P369S/R408Q ve 1 M680I/V726A) (135). Berkun ve ark. çalışmasında hastaların %55.4'ünde MEFV gen mutasyonu saptamıştır. MEFV mutasyonuna sahip hastaların %63.8'inde M694V varyantı, %13.8'inde E148Q varyantı, %9.2'sinde V726A varyantı, %3.1'inde daha nadir varyantlar tespit edilmiştir (57). Salehzadeh ve ark. PFAPA tanılı 21 hastanın 8'inde MEFV mutasyonu ve bu hastalarda MEFV varyantlarından 4 hastada M694V, 2 hastada V726A, 1 hastada E148Q ve 1 hastada K695R/V726A heterozigot mutasyonu saptamıştır (34). Yener ve ark. çalışmasında hastaların %29.3'ünde MEFV heterozigot varyant mutasyonu bildirmiştir. MEFV mutasyonu olanların içinde %41.3'ünde M694V, %34.7'sinde E148Q, %15.2'sinde V726A, %6.5'inde M680I, %2.3'ünde K695R saptanmıştır (136). Kilic ve ark. çalışmasında 149 PFAPA tanılı hastanın %17'sinde heterozigot MEFV mutasyonu olmak üzere 10 hastada M694V, 2 hastada V726A, 1 hastada E148Q, 5 hastada M680I, 1 hastada K695R mutasyonu saptamışlardır (137). Japonya'da Taniuchi ve ark. çalışmasında 20 PFAPA tanılı çocuktan 13'ünde MEFV geninin heterozigot varyantları tespit edilmiştir (5 hasta: E148Q/L110P, 2 hasta: E148Q, 1 hasta: E148Q/L110P/E148Q, 1 hasta: E148Q/P369S/R408Q/E84K, 1 hasta: E148Q/L110P/P369S/A408G, 1 hasta: R202Q, 1 hasta: P115R) (138). Yıldız ve ark. PFAPA sendromlu hastaların %40,1'inde genetik varyant tespit edilmiştir. M694V %29,3, E148Q %8,3, V726A %7,1, M680I %6,5 , P369S/R408Q %1,7 ve M694V/E148Q %1,7 en sık saptanan heterozigot mutasyon olarak belirtilmiştir (139). MEFV mutasyonu dışında daha nadir olarak CARD15/NOD2, TNFR1A, NLRP3, SPAG-7, PIK3AP1, SPON2 genlerinde mutasyon saptanan çalışmalar da mevcuttur (34–38). Çalışmamızda da en sık saptanan genetik mutasyon MEFV geninde idi ve hastaların yarısında bu gende mutasyon mevcuttu. MEFV mutasyonu haricinde daha nadir IL-6 heterozigot mutasyonu ve PCL2 geni G474L varyant heterozigot mutasyonu tespit edildi.

Welzel ve ark. kolşisin etkisi ve güvenliğini araştırmaya yönelik olarak yapmış oldukları çalışmasında kolşisin yan etkisi olarak karın ağrısı, diyare, karaciğer enzim artışı ve lökopeni bildirmişlerdir (140). Ortega ve ark.'nın çalışmasında kolşisin tedavisi alan PFAPA tanılı hastaların %23'ünde yan etki (karın ağrısı, ishal ve kusma) bildirilmiştir. Ancak yan etkisi nedeniyle kolşisin tedavisi kesilen hasta bildirilmemiştir (90). Tasher ve ark. yaptığı çalışmada kolşisin kullanan 9 PFAPA hastasından sadece birinde karın ağrısı yan etkisi olduğunu ancak ilaç doz azaltımı ile kontrol altına alındığını bildirmiştir (89). PFAPA tanılı hastalarda probiyotik profilaksisi kullanımı ile ilgili günümüze kadar sadece dört çalışma mevcut olup bu çalışmalarda probiyotik kullanımına dair herhangi bir yan etki bildirilmemiştir (12–15). Çalışmamızda ise literatür ile benzer şekilde probiyotik kullanan hasta grubunda yan etki gözlenmezken kolşisin kullanan hastalarda diyare, karın ağrısı iştahsızlık ve bulantı-kusma gibi yan etkiler tespit edildi. Bir hastada şiddetli ve tekrarlayan kanlı diyare bildirilmesi nedeni ile kolşisin tedavinin ilk 1 ayı içinde kesildiği tespit edildi. Başlanan profilaktik tedavinin yan etki profilinin bilinmesi, hasta ve yakınlarına ayrıntılı olarak anlatılması ilaca uyum ve dolayısıyla da atakları kontrol altına alabilmek adına oldukça önemlidir.

Welzel ve ark. çalışmasında PFAPA tanılı hastalarda atak süresini 4 grup olarak kategorize etmişler, 0:atak yok, 1:1-2 gün 2:3-4 gün 3:≥5 gün. Kolşisin tedavisi başlamadan önceki atak süresi kategorisi medyan (min-max) 3 (1-3), 3 aylık tedavinin sonunda medyan (min-max) 2 (0-3), 6 aylık tedavinin sonunda medyan (min-max) 0 (0-3) olarak tedavi ile atak süresinin kademeli olarak düştüğünü saptamışlardır (141). Ortega ve ark. çalışmasında 12 ay kolşisin tedavisinin ardından atak süresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir düşüş olduğunu saptamıştır ($p=0.003$) (90). Probiyotik çalışmalarında ise; Spagnolo ve ark probiyotik (SSK12) ile yaptığı çalışmada tedaviden önceki atak süresinin 4.1 ± 1.4 günden 6 aylık tedavi sonunda 3.3 ± 1.6 güne düştüğünü ve anlamlı bir fark olduğunu saptamışlar ($p=8.9^{-12}$) (15). Torre ve ark. ise çok merkezli probiyotik (SSK 12) çalışmasında tedaviden önceki atak süresinin (medyan (IQR) 4 (2) gün), 12 aylık tedaviden sonra (medyan (IQR) 2 (2) gün) istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını saptamıştır ($p<0.001$) (13). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde 3 aylık tedavi sonrası hem kolşisin hem probiyotik grubunda tedaviden sonra öncesine göre atak süresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma tespit edildi.

Probiyotik alışmalarından Spagnolo ve ark. yaptığı probiyotik (SSK12) tedavisinden 6 ay sonra ve benzer şekilde Torre ve ark. ise çok merkezli probiyotik (SSK12) 12 ay tedavi sonrasında öncesine göre, farenjit/tonsillit, oral aft, ve lenfadenit semptomlarında istatistiksel anlamlılık dercesinde azalma saptanmışlardır (13,15). Çalışmamızda kolşisin grubunda tedavi sonrası öncesine göre PFAPA atak semptomlarından lenfadenit, karın ağrısı ve oral aft; probiyotik grubunda ise lenfadenit istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştı. Özellikle probiyotik sonrası solunum yolu bulgularından lenfadenitin belirgin azalmış olması immunmodülatör etki aracılığı ile olabileceğini düşündürdü.

PFAPA'da kolşisin tedavisinin yan etki olarak diyare yaptığını bildiren yayınların dışında gaita sayısı ile ilgili direkt bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. PFAPA profilaksisinde probiyotik kullanımı ile ilgili çalışmalarda da gaita sayısı özelinde bir değerlendirme yapılmamıştır. Ancak genel olarak kolşisin tedavisinin dışkılama sıklığını artırdığı ve bu sebeple kabızlık tedavisinde kullanıldığına dair yayınlar mevcuttur (142,143). Bazı alışmalar *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerini içeren probiyotiklerin gaita sıklığını artırdığını göstermiştir(144,145). Enteral beslenen kritik yoğun bakım hastaları ile yapılan bir çalışmada ise probiyotiklerin sıvı gaita sıklığını azalttığı tespit edilmiştir (146). Rehberde ise probiyotiklerin barsak florası üzerinde düzenleyici etkisi ile hem kabızlık hem de diyare de kullanılabildiği bilgisi yer almaktadır (123). Çalışmamızda ise profilaksi tipine göre tedavi öncesi ve sonrası atak anındaki günlük gaita sayısı değerlendirildiğinde her iki grupta da gaita sayısı değişimi açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

Welzel ve ark. yaptığı çalışmada ataktan bağımsız olarak kolşisin tedavisinden önce ve sonra llen CRP ve SAA düzeyleri tedaviden sonra önceye göre belirgin azalmıştır (141). Welzel ve arkadaşlarının özellikle kolşisin etkinlik ve güvenliğini araştıran başka bir çok merkezli çalışmasında ise, kolşisin tedavinden sonra AST, ALT de hafif yükseklik ve hafif lökopeni saptanmıştır (140). PFAPA tanılı hastalarda kolşisin tedavisi öncesi ve sonrası atakta laboratuvar düzeylerinin karşılaştırıldığı çok az sayıda çalışma varken probiyotik tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değer karşılaştırılmasına ait çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda ise probiyotik grubunda tedavi öncesi ve sonrası arasında parametrelerde istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptanmazken, kolşisin grubunda ise lökosit, lenfosit ve monosit değerleri T.S.S.A'ta T..S.A'a göre ve lökosit, nötrofil, lenfosit ve monosit

değerleri ise T.S.S.A'ta T.S.İ.A'a göre istatistiksel anlamlı derecede düşük saptandı. Bu sonuçlar farklılığın kolşisinin antienflamatuvar etkinliğinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

PFAPA semptomlarının ÜSYE semptomlarına benzerliği nedeni ile tedavide antibiyotikler tanıya kadar çok sık kullanılmaktadır. Ancak PFAPA'da antibiyotik kullanımının tedavide etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (22,63). Rydenman ve ark. kohort çalışmasında PFAPA tanılı hastalara genel popülasyona göre çoğu yaş grubunda ve zaman diliminde daha çok antibiyotik reçete edildiğini, en anlamlı farkın 0-4 yaş grubunda olduğu ve 1000 kişi başına yıllık antibiyotik reçete sayısının PFAPA tanılı hastada 1218, genel popülasyonda ise 345 (IRR 3.5; 95% CI 2.8–4.4) olarak bildirmiştir. PFAPA tanılı hastalarda yıllık antibiyotik reçete sayısının tanıdan önce 2.1 iken tedaviden sonra 0.8 olarak %62 oranında azaldığı bildirilmiştir (82). Çalışmamızda ÜSYE tanısı ile antibiyotik kullanılan gün sayısı her iki profilaksi grubunda da tedaviden sonraki ilk 3 ayda tedaviden önceki son 3 aya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az idi. Bu sonuçlar klinik semptom benzerliği nedeni ile PFAPA tanısı öncesindeki ÜSYE tanılarının bir kısmının PFAPA atağı olabileceğini düşündürmüştür. PFAPA sendromunda erken ve doğru tanı koymak gereksiz ve maliyetli laboratuvar test kullanımını, gereksiz kullanılan antibiyotik miktarını ve buna bağlı olarak artan antibiyotik direncini azaltacak ve hasta ve ebeveynin anksiyetesini azaltarak hayat kalitesini artıracaktır.

Welzel ve ark. çalışmasında kolşisin tedavisinden önce ataklarında KS uygulanan hastalarda KS uygulanmayanlara göre atak sıklığının arttığı ve atak aralarındaki semptomsuz aralıkların kısaldığını saptamışlardır. Kolşisine yanıt alınan hastalarda tedavi sonrası öncesine göre steroid uygulama sayısında belirgin azalma tespit etmişlerdir (140). Çok merkezli PFAPA'da probiyotik (SSK12) kullanımı ile ilgili bir çalışmada probiyotik tedavisinden önce kullanılan steroid dozu medyan (IQR) 5 (8) mg/yıl iken tedaviden 12 ay sonra medyan (IQR) 2 (4) mg/yıl olarak saptanmış ve istatistiksel anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir ($p<0.001$) (13). Çalışmamızda ise her iki profilaktik tedavi grubunda da tedaviden sonraki ilk 3 ayda tedaviden önceki son 3 aya göre steroid uygulama sayısında anlamlı derecede azalma saptanmıştır. Kortikosteroidler ataklarda uygulanan ve iyi yanıt alınan ancak sık uygulandığında da ataklar arasındaki semptomsuz aralık süresini kısaltması dolayısı ile ancak doğru endikasyonlarda tercih edilmeli. Profilaktik tedavilerin uygulanması ve yanıt alınması ise steroid tedavisine olan ihtiyacı azaltmaktadır.

Butbul ve ark. profilaktik tedavinin atak sayısı üzerine etkisi ile ilgili yaptığı çalışmada kolşisin tedavisinden sonraki ilk 3 aydaki atak sayısını (1.6 ± 1.2) tedaviden önceki son 3 aydaki atak sayısına (4.9 ± 2.3) göre anlamlı olarak azalmış saptamışlardır (88). Welzel ve ark. çok merkezli çalışmasında tedaviden önce atak sayısı medyan (min-max) 3 (2-4)/hafta iken kolşisin tedavisinden sonra 0 (0-4) olarak azaldığını bildirmişlerdir (140). İspanya’da Ortega ve ark. yaptığı çalışmada ise 12 ay kolşisin tedavisinden sonra (medyan 3 (IQR=2-4)) tedavi öncesine göre (medyan 8 (IQR=7-14)) atak sayısında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptamışlardır ($p=0.005$) (90). Batu ve ark.’nın probiyotik (*Lactobacillus Plantarum* ve *Lactobacillus Paracasei*) ile yaptığı çalışmada 3 ay içindeki atak sayısının tedaviden önce medyan (min-max) 3 (2-12) olan atak sayısının tedaviden sonra 1 (0-6)’a gerilediği ve istatistiksel anlamlı olduğu bildirilmiştir ($p<0.001$). PFAPA’da probiyotik (SSK12) kullanımı ile ilgili çok merkezli başka bir çalışmada tedaviden önceki atak sayısı medyan (IQR) 13 (6)’dan tedavi başlangıcından 12 ay sonra medyan (IQR) 5.5 (8)’e gerilediği ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (13). Çalışmamızda da her iki profilaksi grubunda da atak sayısı tedaviden sonraki 3 ayda ve tedaviden önceki 3 aya göre, ayrıca ayların birbiri ile karşılaştırmalarında da tedaviden sonraki aylarda önekilere göre anlamlı derecede düşük olarak saptandı.

Çalışmamızda profilaktik tedavinin hastalık şiddetine etkisi tedaviden önceki 3 ay ve sonraki 3 ay olmak üzere aylara göre AIDAI skoru karşılaştırılarak yapılmıştır. AIDAI skoru diğer otoinflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivitesini ölçmek için çok sık kullanıldığı ve yayınlarda yer aldığı halde PFAPA’da AIDAI skoru ile hastalık şiddetini ve kolşisin tedavisine yanıtı değerlendiren tek yayın vardır. Bu çalışmada 2017-2022 yılları arasında 58 PFAPA tanılı hastanın tamamında kolşisin tedavisi sonrasında AIDAI skorunun azaldığı ve kolşisin tedavisinin etkili olduğu bulunmuştur (147). Literatürde probiyotik profilaksi yanıtını AIDAI skoru ile değerlendiren bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Çalışmamızda ise her iki tedavi grubunda da tedaviden önceki 3 ay ile tedaviden sonraki 3 ay süresince her aya ait AIDAI puanları aylar arasında karşılaştırıldı ve tedaviden sonraki AIDAI skorları tedaviden önceye göre istatistiksel anlamlı derecede az bulundu. En önemli farkın ise tedaviden önceki 1. ay AIDAI skoru ve tedaviden sonraki 1.ay AIDAI skoru arasındaki azalmadan olduğu tespit edildi. Tedaviden sonraki 1. aydan itibaren ise aylar arasında AIDAI açısından fark olmadığı saptandı. Bu neticede profilaktik tedavinin etkinliğinin ilk 1 ay sonunda ortaya çıktığı ve sonrasında bir değişimin olmadığı sonucuna varıldı.

Tedavi yanıtına etki eden faktörler ile ilgili olarak Özasan ve ark. 2024 yılında kolşisin tedavisine yanıtı ve yanıtı olmayan hastaları karşılaştırmış, farenjit ve artralji varlığı

kolşisin tedavisine yanıtı ile M694V varlığı ise kolşisin tedavisine yanıt ile ilişkilendirmişlerdir (148). Dusser ve ark. yaptığı çalışmada kolşisine yanıtı olmayan hastalarda daha fazla yorgunluk ve oral aft tespit etmişlerdir (92). Gunes ve ark. PFAPA tanılı 400 hasta ile yaptığı çalışmada ise kolşisin profilaksisinin atak sayısını azaltmada MEFV mutasyonu taşıyan hastalarda (n=54, 96%) MEFV mutasyonu taşımayanlara (n=122, 80%) göre daha etkili olduğunu saptamışlardır (p=0.003) (94). Yener ve ark.'nın çalışmasında ise, kolşisin tedavisinden sonra MEFV mutasyonu pozitif olanlarda da MEFV mutasyonu taşımayanlarda da atak sayısı tedavi öncesine göre belirgin azalmış ancak tedavi sonrasında MEFV mutasyonu pozitif olanlarda olmayanlara göre ataklar arasındaki süre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun (p=0.02) iken atak süresi (gün) ve kolşisine tam yanıt her iki grupta benzer saptanmıştır (136). Bagrul ve ark. çalışmasında MEFV heterozigot mutasyon varlığı ile kolşisin yanıtı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (147). Çalışmamızda tüm aylar arasındaki AIDAI skor azalmasına ayrıca en anlamlı azalmanın olduğu tedaviden önceki 1.ay ile tedaviden sonraki 1.ay arasındaki AIDAI skoruna etki eden faktörler incelenerek tedavi yanıtına etkileri değerlendirilmiştir. Kolşisin grubunda, tedavi öncesi atakta GIS semptomu, konstitüsyonel semptomu olanlarda ve tanı anındaki CRP değeri daha yüksek olanlarda tedavi sonrasında AIDAI skorunda azalma daha fazla ve tedavi yanıtı daha iyi olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Cinsiyet, başvuru yaşı (ay), tanı gecikmesi (ay), T.Ö. atak süresi, ataktaki en yüksek ateş, T.Ö. atakta gaita sayısı, tanı anı ataksız dönem ESR, T.Ö.S.A CRP, T.Ö.S.A ESR, doğum özellikleri (gestasyon haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, YDYBÜ yatışı), anne sütü alma süresi (ay), aşı durumu, aile öyküsü (periyodik ateş, tonsillektomi), akraba evliliği, MEFV mutasyonu, ekzon 2 mutasyonu, ekzon 10 mutasyonu, M694V mutasyonu ile AIDAI skor azalması arasında ilişki saptanmadı. Kolşisin grubunda tedavi öncesi 1.ay ile tedavi sonrası 1.ay arasındaki AIDAI skor düşmesine etki eden faktörlerden Ekzon 10 mutasyonu varlığında tedavi yanıtının daha az olduğu saptandı. Probiyotik grubunda ise tedavi yanıtına etki edebilecek faktörler incelendi istatistiksel anlamlılık saptanmadı. PFAPA kolşisin tedavi yanıtını değerlendiren literatür ile çalışmamız birlikte değerlendirildiğinde tedavi yanıtına etki eden atak semptomlarının birbirinden çok farklı olduğu ayrıca bazı yayınlarda MEFV mutasyonunun varlığında tedavi yanıtının daha iyi olduğu, bazı yayınlarda mutasyon olan ve olmayan gruplarda tedavi yanıtı arasında fark olmadığı saptanırken; çalışmamızda ise Ekzon 10 mutasyonu varlığında tedavi yanıtının daha az olduğu saptanmıştır. Bu farklılıkların çalışmalarda hasta sayısının azlığı, çalışmaların çoğunluğunun retrospektif oluşu ayrıca PFAPA tanı ve tedavisinde aynı algoritmaların kullanılmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. PFAPA sendromu konusunda daha net sonuçlar elde

edebilmek için daha fazla sayıda hasta ile, çok merkezli, kontrol grubu içeren, prospektif çalışmalar yapılmasına ve bu çalışmalarda PFAPA tanı ve tedavisinde güncel konsensus planlarının uygulanmasına ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Çalışmamız PFAPA tanısı ile takip edilen ve «kolşisin» veya «probiyotik» (*Lactobacillus Plantarum* ve *Lactobacillus Paracasei*) başlanan ve bu tedavileri en az 3 ay kullanan hastalar ile oluşturulan retrospektif, gözlemsel, kesitsel bir çalışmadır.
- Çalışmamızda kolşisin tedavi grubunda 97 ve probiyotik tedavi grubunda 33 hasta olmak üzere toplam 130 hasta yer aldı.
- Çalışmamızdaki PFAPA sendromu tanılı 130 hastanın %68.5'i erkek, %31.5'i kızdı. Literatür ile birlikte değerlendirildiğinde PFAPA sendromu erkeklerde kızlardan daha çok görülmektedir.
- Hastaların başvuru anındaki yaşı ortalama 55.5 ± 23.6 ay idi. Hastaların ilk atak zamanı medyan (min-max) 30 (2-90) ay, tanı zamanı 53.8 ± 23.3 ay idi. İlk ataktan tanıya kadar geçen süre medyan (min-max) 18 (2-98) aydır. Toplam hastalık süresi ise medyan (min-max) 40 (6-124) aydır.
- Atak süresi medyan (min-max) 4 (1-10) gün ve ataklar arasındaki süre 20 (7-90) gündür.
- En sık atak tetikleyiciler enfeksiyon, stres ve besin (süt, paketli gıda, kakao, yoğurt) olarak belirlenmiştir. Literatürde bu konuda çok az çalışma olup PFAPA atak tetikleyicilerinin belirlenebilmesi için çok sayıda, daha fazla hasta sayısı ve kontrol grubunu da içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Çalışmamızda tedavi öncesi tüm hastalarda ateş dışında en sık görülen 3 semptom boğaz ağrısı, lenfadenit ve karın ağrısı idi. Daha az sıklıkla halsizlik, oral aft, miyalji, artralji, bulantı-kusma, baş ağrısı, diyare, kabızlık, döküntü, göğüs ağrısı, konjonktivit, öksürük, rinore, gaitada kan, artrit ve perorbita ödemi görüldü.
- PFAPA sendromunun kesin bir genetik tanı testi olmamakla birlikte en sık tespit edilen genetik mutasyonlar MEFV genine aittir.

- PFAPA hastalarında aşı yanıtlarının normal olduğu ancak tam aşılama oranının yetersiz olduğu görüldü.
- Çalışmamızda probiyotik profilaksisi alanlarda yan etki görülmedi. Kolşisin kullananlarda en sık tespit edilen yan etki diyare iken diğer yan etkiler sırasıyla karın ağrısı, iştahsızlık ve bulantı-kusma idi.
- Çalışmamızda kolşisin ve probiyotik profilaktik tedavilerinin her ikisinin de PFAPA atak süresini kısalttığı gösterildi.
- Çalışmamızda kolşisin grubunda PFAPA atak semptomlarından lenfadenit, karın ağrısı ve oral aft; probiyotik grubunda ise lenfadenit tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştı.
- Her iki tedavi grubunda da tedavi öncesi ve sonrası atakta gaita sayısı üzerine anlamlı bir etkisi bulunmadı.
- Kolşisin grubunda lökosit, lenfosit ve monosit değerleri T.S.S.A'ta T.Ö.S.A'a göre ve lökosit, nötrofil, lenfosit ve monosit değerleri ise T.S.S.A'ta T.S.İ.A'a göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Bu sonuçların kolşisinin antienflamatuvar etkinliğini göstermektedir.
- Probiyotik grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası atak esnasında laboratuvar parametreleri açısından fark saptanmadı.
- PFAPA tanılı hastalarda tanı ve/veya tedaviden sonra kullanılan antibiyotik gün/reçete sayısı tedaviden/tanıdan sonra azalmış olarak saptandı. PFAPA tanısının erken ve doğru konulması gereksiz antibiyotik kullanımını ve bunun sonucunda ortaya çıkacak olan antibiyotik direncini azaltacaktır.
- Çalışmamızda her iki profilaksi grubunda da tedaviden sonraki ilk 3 aydaki steroid tedavisi alan hasta sayısı önceki son 3 aya göre anlamlı derecede azalmış olarak saptandı.
- Çalışmamızda her iki profilaksi grubunda da tedaviden sonraki ilk 3 aydaki atak sayısı tedaviden önceki son 3 aya göre anlamlı derecede azalmış olarak saptandı. Bu sonuç her iki tedavinin de PFAPA ataklarını önlemede etkili olduğunu göstermektedir.
- Çalışmamızda her iki tedavi grubunda da tedaviden önceki 3 ay ile tedaviden sonraki 3 ay boyunca her aya ait AIDAI puanları arasındaki fark anlamlı bulundu.
- AIDAI puanları arasındaki en önemli farkın tedaviden önceki 1. ay ile tedaviden sonraki 1.ay arasındaki farktan kaynaklandığı tespit edildi.

- Tedaviden sonraki 1. aydan itibaren aylar arasında ise AIDAI açısından fark olmadığı saptandı. Bu sonuç profilaktik olarak başlanan tedavinin ilk 1 ay sonunda etki ettiği ve etkinliğinin 1. aydan sonra değişmediği sonucuna varıldı.
- Kolşisin grubunda, tedavi öncesi atakta GIS semptomu, konstitüsyonel semptomu olanlarda ve tanı anı ataksız dönem CRP değeri daha yüksek olanlarda AIDAI skor azalması daha çok ve tedavi yanıtı daha iyi olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı idi.
- Kolşisin grubunda ekzon 10 mutasyonu varlığında tedavi yanıtının daha az olduğu saptandı.
- Probiyotik grubunda ise tedavi yanıtına etki eden risk faktörü saptanmadı.
- PFAPA sendromunda probiyotik profilaksisi kolşisin kadar AIDAI skorunu azaltarak tedavi edici özelliكتedir. Tedavi yanıtını değerlendirmek için ilk 1 ay yeterlidir.
- Maliyet açısından kolşisin probiyotikten daha az maliyetli olmasına rağmen probiyotikte yan etki bildirilmezken kolşisin tedavisinde yan etkiler bildirilmiştir. Bu açıdan PFAPA sendromunda profilaksi başlama kararı ve tipi tedaviye yanıt, tedavi uyumu, yan etki, maliyet gibi özellikler değerlendirilerek hasta özelinde hekim ve ebeveyn tarafından birlikte verilmelidir.
- PFAPA sendromu konusunda daha net sonuçlar elde edebilmek adına çok daha fazla sayıda hasta ile, çok merkezli, kontrol grubu içeren prospektif çalışmalar yapılmasına ve bu çalışmalarda PFAPA tanı ve tedavisindeki ortak güncel konsensus planlarının uygulanmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Poyrazoğlu MH, Sözeri B. Çocuk Romatoloji Kitabı. Kısaarslan A, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2018. 301–304 p.
2. Berggren A, Lazou Ahrén I, Larsson N, Önnings G. Randomised, double-blind and placebo-controlled study using new probiotic lactobacilli for strengthening the body immune defence against viral infections. *Eur J Nutr*. 2011 Apr;50(3):203–10.
3. Busch R, Gruenwald J, Dudek S. Randomized, Double Blind and Placebo Controlled Study Using a Combination of Two Probiotic Lactobacilli to Alleviate Symptoms and Frequency of Common Cold. *Food Nutr Sci*. 2013;04(11):13–20.
4. Ahrén IL, Hillman M, Nordström EA, Larsson N, Niskanen TM. Fewer Community-Acquired Colds with Daily Consumption of *Lactiplantibacillus plantarum* HEAL9 and *Lactiacaseibacillus paracasei* 8700:2. A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of Nutrition*. 2021 Jan 1;151(1):214–22.
5. Tejesvi M V., Uhari M, Tapiainen T, Pirttilä AM, Suokas M, Lantto U, et al. Tonsillar microbiota in children with PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016 Jun 1;35(6):963–70.
6. Wong KK, Finlay JC, Moxham JP. Role of Tonsillectomy in PFAPA Syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2008 Jan 1;134(1):16. Available from: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archoto.2007.15>
7. Pignataro L, Torretta S, Pietrogrande MC, Dellepiane RM, Pavesi P, Bossi A, et al. Outcome of Tonsillectomy in Selected Patients With PFAPA Syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2009 Jun 1;135(6):548. Available from: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archoto.2009.56>
8. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila PS, Luotonen J, et al. A Randomized, Controlled Trial of Tonsillectomy in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome. *Journal of Pediatrics*. 2007 Sep;151(3):289–92.
9. Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, Renko M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome: Relapse and Tonsillar Regrowth After Childhood Tonsillectomy. *Laryngoscope*. 2021 Jul 1;131(7):E2149–52.
10. 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. *Journal of Pediatrics*. 2016 Dec 1;179:172–177.e1.
11. Rydenman K, Sparud-Lundin C, Karlsson-Bengtsson A, Berg S, Fasth A, Wekell P. Tonsillectomy reduces the family impact of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome and improves health-related quality of life in affected children. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Dec 1;18(1).
12. Batu ED, Kaya Akca U, Basaran O, Bilginer Y, Özen S. Probiotic use in the prophylaxis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: a retrospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2022 Jul 1;42(7):1207–11.
13. La Torre F, Sota J, Insalaco A, Conti G, Del Giudice E, Lubrano R, et al. Preliminary data revealing efficacy of *Streptococcus salivarius* K12 (SSK12) in Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and cervical Adenitis (PFAPA) syndrome: A multicenter study from the AIDA Network PFAPA syndrome registry. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10.

14. Francesco DP, Andrea C, Maria Laura P. The Use of Streptococcus salivarius K12 in Attenuating PFAPA Syndrome, a Pilot Study. *Altern Integr Med*. 2016;05(04).
15. Spagnolo A, Mileto V, Civino A, Maggio MC, Risso P, Sestito S, et al. Use of Streptococcus Salivarius K12 in a cohort of PFAPA patients. *Front Pediatr*. 2024;12.
16. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* [Internet]. 1987 Jan;110(1):43–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347687802858>
17. Marshall GS, Edwards K. PFAPA Syndrome. *ThePediatricInfectiousDiseaseJournal*. 1989;8(9):658–9.
18. Thomas KennethTyson, Feder Henry M., Lawton Alexander R., Edwards Kathryn M. Periodic Fever Syndrome in Children. *J Pediatr*. 1999 Jul;135:15–21.
19. 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 1;78(8):1025–32.
20. Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; A population-based study. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2013 Feb;102(2):187–92.
21. Rydenman K, Fjeld H, Hätting J, Berg S, Fasth A, Wekell P. Epidemiology and clinical features of PFAPA: a retrospective cohort study of 336 patients in western Sweden. *Pediatric Rheumatology*. 2022 Dec 1;20(1).
22. 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;135:98–101.
23. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). Vol. 99, *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2010. p. 178–84.
24. Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM, Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Journal of Pediatrics*. 2011 Dec;159(6):958–64.
25. Yıldız M, Haslak F, Adrovic A, Ülkersoy İ, Gücüyener N, Şahin S, et al. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome: A Single-Center Experience. *Turkish Archives of Pediatrics* [Internet]. 2021 Dec 29;57(1):46–52. Available from: <https://turkarchpediatr.org/en/periodic-fever-aphthous-stomatitis-pharyngitis-and-adenitis-syndrome-a-single-center-experience-131329>
26. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J* [Internet]. 2008 May;10(5):358–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18605359>
27. Amarilyo G, Harel L, Abu Ahmad S, Abu Rumi M, Brik R, Hezkelo N, et al. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome – Is It Related to Ethnicity? An Israeli Multicenter Cohort Study. *Journal of Pediatrics*. 2020 Dec 1;227:268–73.
28. Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, Glumoff V, Hirvikoski P, Uhari M, et al. Microbes of the tonsils in PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis) syndrome - A possible trigger of febrile episodes. *APMIS*. 2015 Jun 1;123(6):523–9.
29. Levinsky Y, Butbul Aviel Y, Ahmad SA, Broide M, Gendler Y, Dagan N, et al. PFAPA flares observed during COVID outbreak: can emotional stress trigger PFAPA attacks? A multicenter cohort study. *Pediatric Rheumatology*. 2022 Dec 1;20(1).

30. Kettunen S, Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, Uhari M, Renko M. Risk factors for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: a case-control study. *Eur J Pediatr*. 2018 Aug 1;177(8):1201–6.
31. Valenzuela PM, Majerson D, Tapia JL, Talesnik E. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) in siblings. *Clin Rheumatol*. 2009;28(10):1235–7.
32. Antón-Martín P, Ortiz Movilla R, Guillén Martín S, Allende LM, Cuesta Rubio MT, López González MF, et al. PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background? *Eur J Pediatr*. 2011 Dec;170(12):1563–8.
33. Cochard M, Clet J, Le L, Pillet P, Onrubia X, Guéron T, et al. PFAPA syndrome is not a sporadic disease. *Rheumatology*. 2010 Jul 2;49(10):1984–7.
34. Salehzadeh F, Vahedi M, Hosseini-Asl S, Jahangiri S, Habibzadeh S, Hosseini-Khotbesara M. PFAPA and 12 Common MEFV Gene Mutations Our Clinical Experience. *Iran J Pediatr [Internet]*. 2014 Feb;24(1):64–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25793047>
35. Dagan E, Gershoni-Baruch R, Khatib I, Mori A, Brik R. MEFV, TNF1 α , CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol Int*. 2010 Mar;30(5):633–6.
36. Kendir-Demirkol Y, Jenny LA, Demir F, Sözeri B. Evaluation of common NLRP3 Q703K variant in pediatric patients with autoinflammatory disease: CAPS and PFAPA. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2023;65(4):650–60.
37. Bens S, Zichner T, Stütz AM, Caliebe A, Wagener R, Hoff K, et al. SPAG7 is a candidate gene for the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy (PFAPA) syndrome. *Genes Immun*. 2014;15(3):190–4.
38. Lovšin E, Kovač J, Tesovnik T, Toplak N, Perko D, Rozmarič T, et al. PIK3AP1 and SPON2 Genes Are Differentially Methylated in Patients With Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Front Immunol*. 2020 Jul 23;11.
39. Luu I, Sharma A, Guaderrama M, Peru M, Nation J, Page N, et al. Immune Dysregulation in the Tonsillar Microenvironment of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. *J Clin Immunol*. 2020 Jan 1;40(1):179–90.
40. Nakano S, Kondo E, Iwasaki H, Akizuki H, Matsuda K, Azuma T, et al. Differential cytokine profiles in pediatric patients with PFAPA syndrome and recurrent tonsillitis. *The Journal of Medical Investigation [Internet]*. 2021;68(1.2):38–41. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jmi/68/1.2/68_38/_article
41. Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Elevated levels of CXCL10 in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA) during and between febrile episodes; an indication of a persistent activation of the innate immune system. *Pediatric Rheumatology*. 2013 Oct 17;11(1).
42. Yamazaki T, Hokibara S, Shigemura T, Kobayashi N, Honda K, Umeda Y, et al. Markedly elevated CD64 expressions on neutrophils and monocytes are useful for diagnosis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome during flares. *Clin Rheumatol*. 2014;33(5):677–83.
43. Ling E, Israeli M, Klein T, Amir J, Harel L. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenopathy syndrome is associated with activation of GM-CSF and burst-like expression of IL-8 in peripheral blood. *Mod Rheumatol*. 2014 Nov 1;24(6):997–1000.
44. Kolly L, Busso N, Von Scheven-Gete A, Bagnoud N, Moix I, Holzinger D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1 β production. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013 Jun;131(6):1635–43.

45. Petra D, Petra K, Michaela K, Daniela K, Petr H, Ladislav K, et al. Polyclonal, newly derived T cells with low expression of inhibitory molecule PD-1 in tonsils define the phenotype of lymphocytes in children with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis (PFAPA) syndrome. *Mol Immunol*. 2015 May 1;65(1):139–47.
46. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, 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 (United Kingdom)*. 2014;53(6):1125–9.
47. Braun-Falco M, Ruzicka T. Skin manifestations in autoinflammatory syndromes. Vol. 9, *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. Wiley-VCH Verlag; 2011. p. 232–45.
48. Lin CM, Wang CC, Lai CC, Fan HC, Huang WH, Cheng SN. Genital ulcers as an unusual sign of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngotonsillitis, cervical adenopathy syndrome: A novel symptom? *Pediatr Dermatol*. 2011 May;28(3):290–4.
49. Scattoni R, Verrotti A, Rinaldi VE, Paglino A, Carelli A, D'Alonzo R. Genital ulcer as a new clinical clue to PFAPA syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2015 Apr 1;40(3):286–8.
50. Cafolla C, Iacono A, Guiducci C, Mambelli L, Marchetti F. A PFAPA that becomes behçet's disease. *Medico e Bambino*. 2021 Apr 1;40(4):226–9.
51. 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 1;36(2):463–8.
52. Kolokotronis A, Markopoulos A, Voutas S, Mataftsi A, Ikonomidis P, Antoniadis D, et al. Conjunctivitis as a Sign of PFAPA Syndrome. *Ophthalmology* [Internet]. 2007 Aug;114(8):1584–1584.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642007003570>
53. Choi RY, Shakoar A, Bohnsack J, Vitale AT. Intermediate Uveitis Associated With Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, And Cervical Adenitis Syndrome. *Retin Cases Brief Rep* [Internet]. 2019;13(4):367–70. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/ICB.0000000000000600>
54. Yoshihara T, Imamura T, Yokoi K, Shibata M, Kano G, Osone S, et al. Potential use of procalcitonin concentrations as a diagnostic marker of the PFAPA syndrome. *Eur J Pediatr*. 2007 Jun;166(6):621–2.
55. 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.
56. Brown KL, Wekell P, Osla V, Sundqvist M, Sävman K, Fasth A, et al. Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *BMC Pediatr*. 2010 Sep 6;10.
57. Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, Meir-Harel M, Lidar M, Livneh A, et al. The Familial Mediterranean Fever Gene as a Modifier of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenopathy Syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Apr;40(5):467–72.
58. Kanik A, Eliacik K, Kanik ET, Tekindal MA. Clinical Usefulness of Acute-Phase Markers in Distinguishing between PFAPA and Other Exudative Tonsillitis Causes: A Methodological Study. *J Trop Pediatr*. 2021 Feb 1;67(1).
59. Yazgan H, Keleş E, Yazgan Z, Gebeşçe A, Demirdöven M. C-reactive protein and procalcitonin during febrile attacks in PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012 Aug;76(8):1145–7.
60. Mahamid M, Agbaria K, Mahamid A, Nseir W. Vitamin D linked to PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013 Mar;77(3):362–4.
61. Nalbantoğlu A, Nalbantoğlu B. Vitamin D deficiency as a risk factor for PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019 Jun 1;121:55–7.
62. Marshall Garry S.+Edwards Kathryn M. marshall1989 letters. *Pediatr Infect Dis J*. 1989 Sep;8:658–9.
63. Kasapçopur Ö, Arısoy N. PFAPA Syndrome. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2009;44:80–3.

64. 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 Sep 21;16(1).
65. Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Jul;16(3):443–69.
66. 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. Vol. 105, *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 1140–51.
67. 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? *Pediatrics International*. 2017 Jun 1;59(6):655–60.
68. Long Sarah S. Syndrome of Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis (PFAPA) - What it isn't. What is it? *The Journal of Pediatrics* . 1999 Jul;135.
69. Cantarini L, Vitale A, Sicignano LL, Emmi G, Verrecchia E, Patisso I, et al. Diagnostic criteria for adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Front Immunol*. 2017 Aug 24;8(AUG).
70. Das S, Dunbar S, Tang YW. Laboratory Diagnosis of Respiratory Tract Infections in Children – the State of the Art. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 Oct 18;9(OCT). Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.02478/full>
71. Torreggiani S, Filocamo G, Esposito S. Recurrent fever in children. Vol. 17, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2016.
72. Dale DC, Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. Vol. 157, *Cancer Treatment and Research*. 2011. p. 97–108.
73. Gattorno M, Sormani MP, D’Osualdo A, Pelagatti MA, Caroli F, Federici S, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;58(6):1823–32.
74. 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).
75. Pehlivan E, Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kul Cınar O, Kasapcopur O. PFAPA Syndrome in a Population with Endemic Familial Mediterranean Fever. *Journal of Pediatrics*. 2018 Jan 1;192:253–5.
76. Butbul Aviel Y, Harel L, Abu Rumi M, Brik R, Hezekel N, Ohana O, et al. Familial Mediterranean Fever Is Commonly Diagnosed in Children in Israel with Periodic Fever Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome. *Journal of Pediatrics*. 2019 Jan 1;204:270–4.
77. Batu ED, Sönmez HE, Bilginer Y, Özen S. A patient heterozygous for R92Q mutation with periodic fever and aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome-like phenotype. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2018;60(6):726–8.
78. Grimwood C, Kone-Paut I, Piram M, Rossi-Semerano L, Hentgen V. Health-related quality of life in children with PFAPA syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Aug 9;13(1).
79. Hofer M. Why and How Should We Treat Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome? *Pediatric Drugs*. 2020 Jun 1;22(3):243–50.
80. Haar N Ter, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: Results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):678–85.
81. 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 1;45(4):471–4.

82. Rydenman K, Berg S, Karlsson-Bengtsson A, Fasth A, Wekell P. Antibiotic prescriptions to children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2024 Aug 1;113(8):1927–33.
83. 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. *Rheumatol Int*. 2017 Jun 1;37(6):883–9.
84. Yazgan H, Gültekin E, Yazicilar O, Sagun ÖF, Uzun L. Comparison of conventional and low dose steroid in the treatment of PFAPA syndrome: Preliminary study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012 Nov;76(11):1588–90.
85. 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. *Pediatric Rheumatology*. 2020 Apr 15;18(1).
86. Pruzanski W, Kennedy BP, van den Bosch H, Stefanski E, Vadas P. Microtubule depolymerization selectively down-regulates the synthesis of proinflammatory secretory nonpancreatic phospholipase A2. *Lab Invest*. 1997 Feb;76(2):171–8.
87. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr 1;75(4):644–51.
88. 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 1;45(4):471–4.
89. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2008 Aug;97(8):1090–2.
90. Quintana-Ortega C, Seoane-Reula E, Fernández L, Camacho M, Olbrich P, Neth O, et al. Colchicine treatment in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: A multicenter study in Spain. *Eur J Rheumatol* [Internet]. 2021 May 5;8(2):73–8. Available from: <https://eurjrheumatol.org/en/colchicine-treatment-in-children-with-periodic-fever-aphthous-stomatitis-pharyngitis-and-cervical-adenitis-pfapa-syndrome-a-multicenter-study-in-spain-133369>
91. Yıldız M, Haşlak F, Androviç A, Ülkersoy İ, Gücüyener N, Şahin S, et al. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome: Single Center Experience . *Turkish Journal of Pediatrics*. 2021;57:46–52.
92. 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 Jul 1;83(4):406–11.
93. Haytoglu Z, Gundeslioglu OO. Mediterranean fever gene variants and colchicine therapy in periodic fever, aphthous stomatitis pharyngitis, adenitis syndrome in a Mediterranean region. Vol. 15, *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 571–5.
94. 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? *Pediatrics International*. 2017 Jun 1;59(6):655–60.
95. Brockmeyer NH, Kreuzfelder E, Chalabi N, Scheiermann N, Keinecke HO, Goos M, et al. The immunomodulatory potency of cimetidine in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol* [Internet]. 1989 Sep 27;27(9):458–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2807619>
96. Miller A, Harel D, Laor A, Lahat N. Cimetidine as an immunomodulator in the treatment of herpes zoster. *J Neuroimmunol* [Internet]. 1989 Mar;22(1):69–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0165572889900118>

97. Anlar B, Gücüyener K, Imır T, Yalaz K, Renda Y. Cimetidine as an immunomodulator in subacute sclerosing panencephalitis: a double blind, placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J*. 1993 Jul;12(7):578–81.
98. Talpaz M, Medina JE, Patt YZ, Goepfert H, Guillaumondegui OM, Wong W, et al. The immune restorative effect of cimetidine administration in vivo on the local graft-versus-host reaction of cancer patients. *Clin Immunol Immunopathol* [Internet]. 1982 Aug;24(2):155–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0090122982902264>
99. Henry M, Feder J. Cimetidine Treatment for Periodic Fever Associated with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Cervical adenitis. *pediatric Infectious Disease Journal*. 1992;11:318–21.
100. Raeeskarami SR, Sadeghi P, Vahedi M, Asna Ashari K, Mousavi T M, Ziaee V. Colchicine versus cimetidine: the better choice for Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome prophylaxis, and the role of MEFV gene mutations. *Pediatric Rheumatology*. 2022 Dec 1;20(1).
101. Lantto U, Tapiainen T, Pokka T, Koivunen P, Helminen M, Piitulainen J, et al. Tonsillotomy for Periodic Fever Syndrome: A Randomized and Controlled Trial. *Laryngoscope*. 2024 Feb 1;134(2):968–72.
102. Batu ED, Batu HB. Recurrence of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome after tonsillectomy: case-based review. Vol. 39, *Rheumatology International*. Springer Verlag; 2019. p. 1099–105.
103. Aktas O, Aytuluk HG, Caliskan SK, Erdur O, Cirik AA. Long-term follow-up of tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019 Jan 1;85(1):78–82.
104. Licameli G, Jeffrey J, Luz J, Jones D, Kenna M. Effect of Adenotonsillectomy in PFAPA Syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2008 Feb 1;134(2):136. Available from: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archoto.2007.7>
105. Licameli G, Lawton M, Kenna M, Dedeoglu F. Long-term Surgical Outcomes of Adenotonsillectomy for PFAPA Syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2012 Oct 1;138(10):902. Available from: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/2013.jamaoto.313>
106. Dahn KA, Glode MP, Chan KH. Periodic Fever and Pharyngitis in Young Children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2000 Sep 1;126(9):1146. Available from: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archotol.126.9.1146>
107. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of Adenotonsillectomy in PFAPA Syndrome: A Randomized Study. *Journal of Pediatrics*. 2009 Aug;155(2):250–3.
108. Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, Renko M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome: Relapse and Tonsillar Regrowth After Childhood Tonsillectomy. *Laryngoscope*. 2021 Jul 1;131(7):E2149–52.
109. 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* [Internet]. 2014 Sep 11; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008669.pub2>
110. Peridis S, Pilgrim G, Koudounakis E, Athanasopoulos I, Houlakis M, Parpounas K. PFAPA syndrome in children: A meta-analysis on surgical versus medical treatment. Vol. 74, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2010. p. 1203–8.
111. 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 Oct 1;36(4):270–4.
112. Sicignano LL, Rigante D, Moccaldi B, Massaro MG, Delli Noci S, Patisso I, et al. Children and Adults with PFAPA Syndrome: Similarities and Divergences in a Real-Life Clinical Setting. *Adv Ther*. 2021 Feb 1;38(2):1078–93.

113. Stagi S, Bertini F, Rigante D, Falcini F. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(6):964–8.
114. Öner N, Çelikel E, Tekin ZE, Güngörer V, Tekgöz N, Sezer M, et al. The effect of vitamin D supplementation on attacks in PFAPA syndrome patients with low vitamin D levels. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)* [Internet]. 2024 Apr 23;193(2):823–30. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11845-023-03555-8>
115. Niu H, Wang R, Jia Y ting, Cai Y. Pidotimod, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 67, *International Immunopharmacology*. Elsevier B.V.; 2019. p. 35–45.
116. Valentini D, Di Camillo C, Mirante N, Marcellini V, Carsetti R, Villani A. Effects of Pidotimod on recurrent respiratory infections in children with down syndrome: A retrospective Italian study. *Ital J Pediatr*. 2020 Mar 13;46(1).
117. Manti S, Filasco F, Parisi GF, Finocchiaro GG, Papale M, Giugno A, et al. Proposal for a new therapeutic high dosage of Pidotimod in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome: A randomized controlled study. *Ital J Pediatr*. 2020 Jul 25;46(1).
118. Hung CH, Suen JL, Hua YM, Chiang W, Chang HC, Chen CN, et al. Suppressive effects of ketotifen on Th1- and Th2-related chemokines of monocytes. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2007 Aug;18(5):378–84.
119. Toplak N, Glavnik V, Kuhar M, Avcin T. Periodic fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenopathy treated with ketotifen – a case report. *Pediatric Rheumatology*. 2008 Sep;6(S1).
120. Kapustova L, Banovcin P, Bobcakova A, Jurkova Malicherova E, Kapustova D, Petrovicova O, et al. The use of ketotifen as long-term anti-inflammatory prophylaxis in children with PFAPA syndrome. *Front Immunol* [Internet]. 2023 Dec 7;14:1302875. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1302875/full>
121. Abolghasemi S, Atashi HA, Paydar-Tali E, Maedeh O, Zaferani-Arani H. The First Case of Adult-Onset Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome with Splenomegaly in Iran. *Caspian J Intern Med*. 2019 Oct;231–4.
122. Lierl MB. Efficacy of Montelukast for Treatment of Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis Syndrome (PFAPA). *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Feb;228.
123. WHO/FAO. Probiotics in food Health and nutritional properties and guidelines for evaluation FAO FOOD AND NUTRITION PAPER. 2006;
124. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, Pærregaard A, Michaelsen KF. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *Journal of Pediatrics*. 2004 Nov;145(5):612–6.
125. Kelly D, Campbell JI, King TP, Grant G, Jansson EA, Coutts AGP, et al. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR- γ and RelA. *Nat Immunol*. 2004 Jan;5(1):104–12.
126. Hart AL, Lammers K, Brigidi P, Vitali B, Rizzello F, Gionchetti P, et al. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut*. 2004 Nov;53(11):1602–9.
127. Bell SJ, Rigby R, English N, Mann SD, Knight SC, Kamm MA, et al. Migration and Maturation of Human Colonic Dendritic Cells. *The Journal of Immunology*. 2001 Apr 15;166(8):4958–67.
128. Veckman V, Miettinen M, Pirhonen J, Sirén J, Matikainen S, Julkunen I. *Streptococcus pyogenes* and *Lactobacillus rhamnosus* differentially induce maturation and production of Th1-type cytokines and chemokines in human monocyte-derived dendritic cells. *J Leukoc Biol*. 2004 May 1;75(5):764–71.

129. Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, Gionchetti P, Rizzello F, Caramelli E, et al. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003 Sep 22;38(2):165–72.
130. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J, et al. Validation of the Auto-Inflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec 1;73(12):2168–73.
131. Kraszewska-Głomba B, Matkowska-Kocjan A, Miśkiewicz K, Szymańska-Toczek Z, Wójcik M, Banyś D, et al. Mumps, measles and rubella vaccination in children with PFAPA syndrome. *Vaccine*. 2016 Nov 21;34(48):5903–6.
132. Maritsi DN, Syrmou A, Vartzelis G, Diamantopoulos S, Tsolia MN. Immunogenicity and side-effects of the inactivated hepatitis A vaccine in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis patients. *Pediatrics International*. 2019 Jan 1;61(1):104–6.
133. Rollet-Cohen V, Mirete J, Dingulu G, Hofer F, Hofer M, Woerner A, et al. Suboptimal vaccination coverage of recommended vaccines among French children with recurrent autoinflammatory fever syndromes: a study from the Juvenile Inflammatory Rheumatism cohort. *Clin Rheumatol*. 2021 Jul 1;40(7):2855–64.
134. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family history in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatrics*. 2016 Sep 1;138(3).
135. Celiksoy MH, Ogur G, Yaman E, Abur U, Fazla S, Sancak R, et al. Could familial Mediterranean fever gene mutations be related to PFAPA syndrome? *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016 Feb 1;27(1):78–82.
136. Otur Yener G, Aktaş İ, Altıntaş Meşe C, Çakan M. Does having MEFV gene sequence variants affect the clinical course and colchicine response in children with PFAPA syndrome? *Eur J Pediatr*. 2023 Jan 1;182(1):411–7.
137. Kilic SS, Hafizoglu D. FRI0558 Presentations and Clinical Outcomes of Patients Diagnosed with Pfapa. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun 10;73(Suppl 2):588.2-588.
138. Taniuchi S, Nishikomori R, Iharada A, Tuji S, Heike T, Kaneko K. MEFV Variants in Patients with PFAPA Syndrome in Japan. *Open Rheumatol J* [Internet]. 2013 Apr 19;7(1):22–5. Available from: <https://openrheumatologyjournal.com/VOLUME/7/PAGE/22/>
139. Yildiz M, Adrovic A, Ulkersoy I, Gucuyener N, Koker O, Sahin S, et al. The role of Mediterranean fever gene variants in patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *Eur J Pediatr*. 2021 Apr 1;180(4):1051–8.
140. Welzel T, Ellinghaus M, Wildermuth AL, Deschner N, Benseler SM, Kuemmerle-Deschner JB. Colchicine Effectiveness and Safety in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis. *Front Pediatr*. 2021 Nov 25;9.
141. Welzel T, Wildermuth AL, Deschner N, Benseler SM, Kuemmerle-Deschner JB. Colchicine – an effective treatment for children with a clinical diagnosis of autoinflammatory diseases without pathogenic gene variants. *Pediatric Rheumatology*. 2021 Dec 1;19(1).
142. Verne GN, Davis RH, Robinson ME, Gordon JM, Eaker EY, Sninsky CA. Treatment of chronic constipation with colchicine: Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *American Journal of Gastroenterology*. 2003 May 1;98(5):1112–6.
143. Taghavi SA, Shabani S, Mehramiri A, Eshraghian A, Kazemi SMH, Moeini M, et al. Colchicine is effective for short-term treatment of slow transit constipation: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Int J Colorectal Dis*. 2010 Mar;25(3):389–94.
144. Gan D, Chen J, Tang X, Xiao L, Martoni CJ, Leyer G, et al. Impact of a probiotic chewable tablet on stool habits and microbial profile in children with functional constipation: A randomized controlled clinical trial. *Front Microbiol*. 2022 Aug 22;13.

145. Miller LE, Ouwehand AC, Ibarra A. Effects of probiotic-containing products on stool frequency and intestinal transit in constipated adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 30, *Annals of Gastroenterology*. Hellenic Society of Gastroenterology; 2017. p. 629–39.
146. Frohmader TJ, Chaboyer WP, Robertson IK, Gowardman J. Decrease in frequency of liquid stool in enterally fed critically ill patients given the multispecies probiotic VSL#3: A pilot trial. *American Journal of Critical Care*. 2010 May;19(3).
147. Bagrul İ, Aydın EA, Tuncel S, Bağlan E, Özdel S, Bülbül M. Effect of Colchicine Treatment on Clinical Course in Children with PFAPA Syndrome. *Klin Padiatr*. 2024 Sep 22;236(05):296–300.
148. Özaslan Z, Şen A, Uçar SA, Çakan M, Sanisoğlu B, Kaya F, et al. Exploring factors for predicting colchicine responsiveness in children with PFAPA. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2024 Jul 31;183(10):4337–43. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00431-024-05703-3>



EKLER

EK 1. OTOİNFLAMATUVAR HASTALIKLAR AKTİVİTE ÖLÇÜTÜ (AIDAI)

Otoinflamatuvar hastalıklar aktivite ölçütü (AIDAI)														
Otoinflamatuvar hastalıklar ile ilgili günlük bulgular														
Gün	Puan	Ateş ≥38C	Genel semp- tomlar	Karın agrı	Bulaeni kusma	İshal	Baş agrı	Göğüs agrı	Ağrı nodülü- ler	Artralji yada miyalji	Eklemler şiddetli	Göz bulgu- ları	Ciltte değişiklik	Alınan ağrı kesici
1	0.yok 1.var													
2	0.yok 1.var													
3	0.yok 1.var													
4	0.yok 1.var													
5	0.yok 1.var													
6	0.yok 1.var													
7	0.yok 1.var													
8	0.yok 1.var													
9	0.yok 1.var													
10	0.yok 1.var													
11	0.yok 1.var													
12	0.yok 1.var													
13	0.yok 1.var													
14	0.yok 1.var													
15	0.yok 1.var													
16	0.yok 1.var													
17	0.yok 1.var													
18	0.yok 1.var													
19	0.yok 1.var													
20	0.yok 1.var													
21	0.yok 1.var													
22	0.yok 1.var													
23	0.yok 1.var													
24	0.yok 1.var													
25	0.yok 1.var													
26	0.yok 1.var													
27	0.yok 1.var													
28	0.yok 1.var													
29	0.yok 1.var													
30	0.yok 1.var													
31	0.yok 1.var													

0 puan: yok, 1 puan:var olarak puanlandırılır • Her bir satır ayın günlerini temsil eder • Günlük, tüm ataklar sırasında doldurulmalıdır • Her bir ay için farklı günlük kullanılmalıdır • Sadece kendi otoinflamatuvar hastalığınız ile ilgili bulguları not ediniz.

FMF, HIDS, TRAPS ve CAPS hastalıklarını değerlendirmek amacıyla kullanılan ölçektir.
 Toplam 13 maddeden oluşmaktadır.
 Hasta ya da ebeveyni son 1 ay içinde her gün sorgulanan hastanın durumuna göre ölçek parametrelerini cevaplaması gerekmektedir.
 0=yok, 1=var olarak kabul edilir.
 Skor hesaplanırken bir aylık periyotta tüm puanlar toplanarak gün sayısına bölünür.
 9 ve üstü skor değeri aktif hastalığı yansıtmaktadır.

EK.2. ETİK KURUL ONAY BELGESİ

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Lactobacillus Plantarum ve Lactobacillus Paracasei'nin PFAPA Atak Sıklığı ve Şiddeti Üzerine Etkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Elif Selcen Yabancı Erten			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	As. Dr.			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No: 725	Tarih: 18.07.2024		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilgili		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Erman GEDİKLİ	Sağlık Yönetimi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Pakize YİĞİT	Biyostatistik/ Sayısal Yöntemler	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır

* :Toplantıda Bulunma

EK 3. BENZERLİK RAPORU

LACTOBACİLLUS PLANTARUM VE LACTOBACİLLUS PARACASEİ' NİN PFAPA ATAK SIKLIĞI VE ŞİDDETİ ÜZERİNE ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

%**9**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**8**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**6**

YAYINLAR

%**6**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

Submitted to Hankuk University of Foreign Studies

Öğrenci Ödevi

%**2**

2

acp.copernicus.org

İnternet Kaynağı

%**1**

3

saccoprobatation.saccounty.gov

İnternet Kaynağı

%**1**

4

Submitted to SDM Universitas Gadjah Mada

Öğrenci Ödevi

%**1**

5

repository.uki.ac.id

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

healthdocbox.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

7

"Textbook of Autoinflammation", Springer Nature, 2019

Yayın

<%**1**

8

edoc.pub

İnternet Kaynağı

<%**1**

9

ca-sanjuancapistrano.civicplus.com