



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ DIŞI HEREDİTER
OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLARDA
GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kumru BAĞ ATALAY

Antalya, 2024



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ DIŞI HEREDİTER
OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLARDA
GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kumru BAĞ ATALAY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa KOYUN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, emeği olan tüm öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde bana destek olan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa KOYUN' a,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistanlığın zor günlerini katlanılabilir kılan dostlarım Ezgi AKGÜL, Hasan Can KILIÇ, Meltem KAYA HAZIR ve Ceren ÖZTOPRAK'a,

Bugün bulunduğum noktaya gelmemde en büyük motivasyon kaynağım olan canım kardeşlerim Gamze ve Beyda, annem ve babama,

Sevgisini ve desteğini hep ensemde hissettiğim, en büyük şansım, yol arkadaşım ve eşim Dr. Uğur ATALAY'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sistemik Otoinflatuar Hastalık.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Patogenez	4
2.2. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit (PFAPA) Sendromu.....	6
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	6
2.2.2. Genetik	6
2.2.3. Patogenez	7
2.2.4. Klinik Özellikler	7
2.2.5. Laboratuvar.....	8
2.2.6. Tanı.....	8
2.2.7. Tedavi.....	9
2.3. Tümör Nekroz Faktör Reseptör 1 İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS) ..	10
2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	10
2.3.2. Genetik	10
2.3.3. Patogenez	11
2.3.4. Klinik Özellikler	12
2.3.5. Laboratuvar.....	13
2.3.6. Tanı.....	13
2.3.7. Tedavi.....	14
2.4. Mevalonat Kinaz Eksikliği ile İlişkili Periyodik Sendrom (MVK) / Hiperimmünglobulinemi D sendromu (HIDS).....	15
2.4.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	15
2.4.2. Genetik	16
2.4.3. Patogenez	16
2.4.4. Klinik Özellikler	17

2.4.5.	Laboratuvar.....	17
2.4.6.	Tanı.....	18
2.4.7.	Tedavi.....	19
2.5.	Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendrom (CAPS).....	19
2.5.1.	Tanım ve Epidemiyoloji.....	19
2.5.2.	Genetik.....	20
2.5.3.	Patogenez.....	20
2.5.4.	Klinik Özellikler.....	20
2.5.5.	Laboratuvar.....	22
2.5.6.	Tanı.....	22
2.5.7.	Tedavi.....	24
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1.	Araştırmanın Tasarımı.....	26
3.2.	Araştırmanın Türü ve Etik Kurul.....	26
3.3.	Verilerin Analizi.....	27
4.	BULGULAR.....	28
4.1.	Demografik bulgular.....	28
4.2.	Şikayet başlangıç yaşı ve ilk başvuru yaşı.....	28
4.3.	Aile Öyküsü.....	29
4.4.	Atak Sıklığı ve Atakların Süresi.....	30
4.5.	Semptomlar.....	31
4.6.	Fizik Muayene Bulguları.....	33
4.7.	Klinisyen görüşü ile Eurofever/PRINTO tanı kriterleri karşılaştırması ...	34
4.8.	Genetik Sonuçlar.....	36
5.	TARTIŞMA.....	46
6.	SONUÇLAR.....	61
7.	ÖZET.....	63
8.	ABSTRACT.....	65
9.	KAYNAKÇA.....	67
10.	EKLER.....	75
	Ek-1: Vaka Veri Formu.....	75
	Ek-2 Etik Kurul Onayı.....	78

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CAPS	Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendrom
CINCA	Kronik İnfanıl Nörolojik Kütanöz Artiküler Sendrom
CRMO	Kronik Rekürren Multifokal Osteomyelit
CRP	C Reaktif Protein
DAMP	Hasar İlişkili Moleküler Patern
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FCAS	Ailevi Soğuk Otoinflatuvar Sendromu
FMF	Ailevi Akdeniz Ateşi
HIDS	Hiperimmunglobulin D Sendrom
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
IFN	İnterferon
JIA	Juvenil İdiyopatik Artrit
MKE	Mevalonat Kinaz Eksikliği
MWS	Muckle-Wells Sendromu
NLRP3-AID	NLRP3 İlişkili Otoinflatuar Hastalıklar
NK	Doğal Öldürücü
NOMID	Neonatal Başlangıçlı Multisistemik İnflatuar Hastalık
NSAİİ	Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar
OD	Otozomal Dominant
OHD	Otoinflatuar Hastalık Düşünölmeyenler
OİH	Otoinflatuar Hastalık
OR	Otozomal Resesif
PAMP	Patojen İlişkili Moleküler Patern
PAPA	Pyoderma Gangrenozum Ve Akne Sendromu
PFAPA	Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit
PRINTO	Pediyatrik Romatoloji Uluslararası Araştırmalar Organizasyonu

SAA	Serum Amiloid A
SAPHO	Sinovit, Akne, Püstülozis, Hiperostosis Ve Osteitis
SHARE	Avrupa’da Pediatrik Romatoloji İçin Tek Merkez Ve Erişim Noktası
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SOİH	Sınıflandırılmamış Otoinflatuar Hastalık
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TRAPS	Tümör Nekroz Faktör Alfa Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom
VUS	Klinik Önemi Belirsiz



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Eurofever/PRINTO PFAPA klinik sınıflandırma ölçütleri	8
Tablo 2. Eurofever/PRINTO TRAPS klinik ve genetik sınıflandırma ölçütleri	14
Tablo 3. Eurofever/PRINTO TRAPS klinik sınıflandırma ölçütleri	14
Tablo 4. Eurofever/PRINTO HIDS klinik ve genetik sınıflandırma ölçütleri	18
Tablo 5. Eurofever/PRINTO HIDS klinik sınıflandırma ölçütleri.....	19
Tablo 6. Kriyopirin ilişkili periyodik sendromlarda klinik bulgular.....	22
Tablo 7. Eurofever/PRINTO CAPS klinik ve genetik sınıflandırma ölçütleri	23
Tablo 8. Eurofever/PRINTO CAPS klinik sınıflandırma ölçütleri	24
Tablo 9. Klinisyen görüşüne göre tanılar ve cinsiyet dağılımı	28
Tablo 10. Tüm hastalarda şikayet başlangıç yaşı ve ilk başvuru yaşı.....	29
Tablo 11. Tanılara göre şikayet başlangıç yaşı	29
Tablo 12. Tanılara göre aile öyküsü.....	30
Tablo 13. Tanılara göre atak sıklığı	30
Tablo 14. Tanılara göre atak süresi	31
Tablo 15. Tanılara göre semptomlar	31
Tablo 16. Tanılara göre fizik muayene bulguları.....	33
Tablo 17. Klinisyen görüşü ve Eurofever kriterlerine göre tanıların karşılaştırması.....	34
Tablo 18. 2X2 Eurofever kriterleri ve klinisyen görüşüne göre konulan tanıların uyumu	35
Tablo 19. Hastalarda gen değişimlerinin dağılımları	36
Tablo 20. Klinisyen görüşü ve genetik sonuçlara göre tanıların karşılaştırması	37
Tablo 21. 2X2 Genetik sonuçlara ve klinisyen görüşüne göre konulan tanıların uyumu .	38
Tablo 22. CAPS tanısı alan hastalar.....	38
Tablo 23. HIDS tanısı alan hastalar	39
Tablo 24. TRAPS tanısı alan hastalar	39
Tablo 25. PFAPA tanısı alan hastalar	40
Tablo 26. Sınıflandırılmamış otoinflamatuvar hastalık tanısı alan hastalar	41
Tablo 27. Otoinflamatuvar hastalık düşünülmeyen olgular	43
Tablo 28. DİĞER tanı grubundaki hastalarda mutasyonlar	43
Tablo 29. NLRP3 c.2113C>A heterozigot VUS mutasyonuna eşlik eden mutasyonlar...	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otoinflamatuvar hastalıklar, enfeksiyöz bir etken bulunmaksızın sistemik inflamatuvar yanıtların aşırı ve kontrolsüz bir şekilde ortaya çıktığı hastalıklardır. Bu yanıtta otoimmün hastalıklardan farklı olarak otoantikörler bulunmaz (1). Otoinflamatuvar hastalıkların birçoğu genetik mutasyon sonucu immün sistem hücrelerinin veya moleküllerinin düzensiz ve anormal yanıtıyla ilişkilidir(2). Hastalarda immün sistemdeki aşırı aktivasyonla beraber bazen periyotlar halinde ortaya çıkabilen tekrarlayan ateş atakları, eklem ağrısı, deri döküntüleri, lenfadenopati, miyalji ve artralji görülebilir(3). Atak dönemlerinde klinik bulgulara ek olarak hastalarda C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum amiloid A (SAA) düzeyleri yüksek bulunur. Nadir görülmesi ve farklı sistemlerin tutulumuyla karakterize olmaları nedeniyle hayatın ilk dekatı içerisinde klinik bulgu vermelerine rağmen klinisyenler tarafından geç tanı alabilirler. Tekrarlayan ataklarla beraber tanı konulamayan hastalarda eklem deformiteleri ve amiloidoz gelişme riski bulunmaktadır. En sık görülen formu Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) olup; Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit (PFAPA), Kriyopirin ilişkili Periyodik Sendrom (CAPS), Hiperimmünglobulin D Sendromu (HIDS), Tümör Nekroz Faktör Alfa Reseptör ilişkili Periyodik Sendrom (TRAPS) diğer az bilinen otoinflamatuvar hastalık gruplarıdır (2). Ortak patofizyolojileri bulunup benzer klinik bulgular gösterse de bu hastalıkları birbirinden ayıran hastalığa özgü bulgular mevcuttur. Bu bulgular zemininde tanı koymada kullanılmak üzere farklı klinik skorlamalar geliştirilmiştir. Skorlama sistemleri ile erken tanı ve tedavi konusunda şansımız artsa da bazı hastalarda klinik bulguların örtüşmesi nedeniyle tanı koymada bu skorlamalar yetersiz kalır. Bu durumda hastalığın tanısında genetik inceleme önem arz etmektedir. Mevcut hastalığı doğrulama ve tanıya yol gösterme açısından hastalarda genetik inceleme önemlidir.

Çalışmamızda; OİH şüphesi ile bölümümüze başvuran ve bu nedenle genetik analiz gönderilmiş olan hastaların demografik özelliklerinin, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi; ayrıca, hastaların klinik bulguları ile hem 2019 Eurofever / PRINTO (Pediatrik Romatoloji Uluslararası Araştırmalar

Organizasyonu) klinik sınıflandırma kriterleri hem de genetik testler ile korelasyonunun değeriendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Otoinflamatuvar Hastalık

2.1.1. Tanım

"Otoinflamatuvar" terimi monogenik periyodik ateş sendromlarında lokalize inflamasyonun tanımında, ilk olarak 1999'da kullanılmıştır (4). Otoinflamatuvar hastalıklar sistemik inflamasyon epizotlarıyla seyreden, enfeksiyöz ajanın bulunmadığı, otoantikor üretiminin ve otoreaktif T hücrelerin olmaması ile otoimmün hastalıklardan ayrılan, çoğunlukla bebeklik ve çocukluk çağında başlayan ve temel olarak doğal immün sistemin regülasyonundaki yetersizlik sonucu ortaya çıkan hastalıklar grubudur (5). Belli bir sebebe bağlı olmaksızın tetiklenen inflamatuvar atakları ve genelde ateş ile karakterize bir grup nadir – ülkemizde FMF ve PFAPA dışında- hastalıklardır. FMF'in, prevalans ve insidansın en yüksek olduğu yerlerden biri olan ülkemizde yaklaşık 1:1000 oranında görüldüğü ve %20 gibi yüksek oranlarda da taşıyıcılık olduğu bildirilmiştir (6). TRAPS ve HIDS'in prevalansı ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamakta olup Fransa'da yapılmış bir çalışmada CAPS prevalansı 1/360.000 olarak değerlendirilmiştir (7). Otoinflamatuvar hastalıklar, ateş, döküntü, eklem ağrısı ve hastalığa özgün organ tutulumları ile karakterize steril sistemik inflamasyon bulguları ile seyir gösteren, erken yaş başlangıçlı ve genetik olarak tanımlanmış immün disregülasyon durumlarıdır. Klinik inflamasyonun özelliği altta yatan genetik bozukluğa göre değişiklik göstermekle beraber inflamasyon atağı sırasında laboratuvar incelemelerinde akut faz yanıtını gösteren CRP, ESH ve SAA düzeylerinde artış gözlenir (1).

İnflamatuvar ataklar genelde belirli sürelerde tekrarladığından “periyodik ateş sendromları” olarak da adlandırılır (8). Son yıllarda tanımlanan otoinflamatuvar hastalıkların sayısının artması ve daha iyi anlaşılır hale gelmesi ile her ne kadar bazı kaynaklarda periyodik ateş sendromları olarak adlandırılrsa da bu tanım tüm otoinflamatuvar hastalıkları kapsamaz, çünkü bazı sendromlar periyodik değildir ve ateşin mutlaka eşlik etmesi beklenmez (9).

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), Hiperimmünglobulin D sendromu (HIDS), Tümör nekrozis faktör alfa ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), kriyoprin ilişkili periodik sendrom (CAPS) ve diğer nadir görülen Majeed sendromu, Pyojenik Artrit, Pyoderma Gangrenozum ve Akne Sendromu (PAPA), Blau Sendromu, NALP12- İlişkili Periyodik Ateş Sendromu monogenik kalıtım gösterirken; PFAPA sendromu, Behçet Hastalığı, Crohn Hastalığı, Still hastalığı, Shnitzler Sendromu, Sweet Sendromu, Kronik Rekürren Multifokal Osteomyelit (CRMO) Sendromu ve Sinovit, Akne, Püstülozis, Hiperostosis ve Osteitis (SAPHO) sendromu poligenik otoinflamatuar hastalıklardır (10). Genetikte son yıllarda artan tüm genom ve ekzon dizilemesinin kullanımı otoinflamatuar hastalıkların birçoğuyla ilgili genetik altyapının tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Genetik altyapısı tanımlansa da tanıda klinik şüphe önemlidir. Otoinflamatuar sendromlar için klinik ve genetik bulguların dahil edildiği farklı sınıflandırma ve tanı kriterleri bulunmaktadır (11, 12). Yine de bu ölçütleri tam olarak karşılamayan, ya da birden fazla hastalık için tanı ölçütlerini dolduran ve klinik bulgularını sergileyen, sınıflandırılmamış sistemik otoinflamatuar hastalık ismi ile tanımlanan hastalar da bulunmaktadır (13).

Tanıda koymada öncelikle erken çocukluk döneminde inflamasyon ataklarını tanımak ve hastalıktan şüphelenmek anahtar role sahiptir. Bu hastalıklar nadir görülmesine rağmen erken dönemde tedavi başlanmaması halinde organlarda ve dokularda geri dönüşümü olmayan komplikasyon riski yüksektir. Doğru tanı ile çocukluk çağında başlanan uygun tedavi hastalıkların kontrol altına alınarak selim seyretmesi, mortaliteye sebep olabilecek komplikasyonların önlenip, hastanın ve ailesinin yaşam kalitesini arttırmak mümkündür (2).

2.1.2. Patogenezi

Organizmayı endojen veya eksojen patojenlere karşı korumayı sağlayan fizyolojik süreç inflamasyon olarak tanımlanır. İnflamasyon organizmada yetersiz yanıt gösterdiğinde persistan enfeksiyon, aşırı yanıt gösterdiğinde ise kronik ya da sistemik inflammatuar hastalıklar meydana gelmektedir (14). Doğal immun sistemde fagositik aktivite özelliğine sahip olan nötrofil, makrofaj ve doğal öldürücü (natural killer -NK) hücreler rol oynamaktadır (15).

Enfeksiyon sebebi mikroorganizmalara ve konak proteinlerinden oluşan molekülere karşı inflamasyonun başlatılması ve kaspaz-1 aktivasyonunun düzenlenmesinde görevli olan doğal bağışıklık sistemi elemanı olan, otoinflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli yere sahip, proinflamatuvar sitokinlerin (interlökin (IL)-1 β vb.) üretimi ve salgılanmasında rol oynayan sitoplazmik multiprotein kompleksine inflamazom denir. Bu kompleksin bileşenlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşan sitoplazmik multiprotein kompleksi organizmada kaspaz aktivasyonuna ve sonucunda IL-1 β , IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin oluşmasına ve aktivasyonuna neden olur. Böylece anormal artmış inflamatuvar yanıt meydana gelir ve bu büyük oranda doğal bağışıklık hücre ve moleküllerine bağlı olarak gelişir (16). Otoinflamatuvar hastalıkların, aşırı aktif kaspaz nedeniyle artan IL-1 üretimi ile ilişkili hastalıklarla sınırlı olduğunu düşünürken inflamazomun tanımı, kaspaz aktivasyonu anlayışında bir dönüm noktası olmuştur (17).

Otoinflamatuvar hastalıklar, inflamazomların aşırı ve uygunsuz aktivasyonundan kaynaklandıklarından bu şekilde adlandırılır. İnflamazomlar içerdikleri sensör proteine göre isimlendirilmekte olup genelde NOD-benzeri reseptör ailesinden bir sensör protein içerirler ve NLRP1, NLRP3, NLRC4 bunlara örnektir. AIM2 ve pirin inflamazomu da NOD-benzeri reseptör içermeyen inflamazomlardır (18). Azalan sıklık sırasına göre, etkilenen inflamazomlar pirin, NLRP3, NLRC4 ve NLRP1'dir. FMF pirini kodlayan MEFV genindeki mutasyonlarla ilişkilendirilirken, kriyopirinopatiler; NLRP3 proteinini kodlayan NLRP3 genindeki germinal veya somatik mutasyonlarla ilişkilidir. İnflamazomopatilerde, son yolun aktivasyonu, esas olarak kaspaz 1'in etkisiyle proinflamatuvar sitokinler olan pro-IL-1 β ve pro-IL-18'in proteolitik ayrılma ile aktif IL-1 β ve IL-18 haline gelerek aşırı üretimi ile sonuçlanır (19). TRAPS'ta, endoplazmik retikulumda aşırı reaktif oksijen türevleri üretimi vardır ve bu da sonuçta proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açar (20).

IL-1 aktivasyonu hipotalamusu etkileyerek ateşe, T ve B hücrelerini etkileyerek lenfokin ve antikor oluşumunda artışa, kemik iliğini etkileyerek nötrofil aktivasyonuna, fibroblastları etkileyerek kollajen proliferasyonuna, kas dokusunu etkileyerek aminoasit oluşumuna, karaciğeri etkileyerek akut faz proteinlerinin

artışına yol açar (16). Bu sebeple de otoinflatuar hastalıkların tedavisinde IL-1 blokajı yapan ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır (21).

2.2. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit (PFAPA) Sendromu

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit sendromu (PFAPA) çocukluk çağında görülen, en sık tekrarlayan ateş **nedenidir**. İlk olarak 1987 yılında Marshall ve arkadaşları tarafından takip edilen 12 çocuk hastada Marshall sendromu olarak tarif edilmiş olup, 1989 yılında PFAPA sendromu olarak tanımlanmıştır (22). PFAPA, genellikle 2-5 yaş arasında başlayan ve erkek cinsiyette daha sık görülen bir sendromdur. Değişken periyotlar ile tekrarlayan (3-8 hafta), 3-7 gün süren, ateş, aftöz stomatit, farenjit, eksudatif tonsillit, lenadenopati, **karın ağrısı** gibi yakınmalar ile seyreder. PFAPA sendromunda ataklar mükemmel bir periyodisite gösterir; hatta aileler genellikle gelecek atağın zamanını önceden tahmin edebilirler. Hastalığın prevalansı net bilinmemektedir.

2.2.2. Genetik

Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit sendromu (PFAPA), sporadik bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, bilinen genetik nedeni olan diğer otoinflatuar sendromlarla örtüşen semptomlara sahip olmasından genetik kökene sahip olabileceği düşünülmektedir (23). Henüz altta yatan bilinen bir genetik geçiş bulunmamakta olup, etiyolojisinde otoimmün hadiseler, enfeksiyöz durumlar ve sitokin regülasyonunda bozukluklar gibi multifaktöryel nedenler ön plana çıksa da kanıtlanmış bir sebep yoktur (24, 25). Yapılmış bazı çalışmalarda birinci derece akrabalarda tekrarlayan farenjit ve aftöz stomatit prevalansında artış görülmüştür (26). Türkiye’de yapılmış bir çalışmada (27) PFAPA sendromu tanısı alan hastalardan MEFV mutasyonları olanlarda kliniğin olmayanlara göre daha ağır seyrettiği sonucuna varılırken; İsrail’de yapılmış başka bir çalışmada (28) MEFV mutasyonu olan hastalarda atak süresinin olmayanlara göre daha kısa olduğu saptanmıştır.

2.2.3. Patogenez

Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen PFAPA, otoinflamatuvar sendromlar içinde değerlendirilmektedir. Otoinflamatuvar sendromlarla bağlantılı olan genlerin ortak sonlanımı IL-1 β aktivasyonudur. Etiyolojide enfeksiyöz, immünolojik ve genetik nedenler ön plana çıkmakla beraber kesin sebebi tam bilinmemektedir. Hastaların steroid tedavisine verdiği dramatik yanıt nedeniyle sitokin üretimindeki disregülasyonun ateşe sebep olduğu düşünülmektedir.

Ateş atağının erken döneminde proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , IL-18, tümör nekroz faktör (TNF) α , interferon (IFN) γ 'nın, geç döneminde ise IL-6'nın hızla yükseldiği; T hücre ilişkili IL-7, IL-17 ve antiinflamatuvar sitokinlerden IL-10 ve IL-4 seviyesinin ise atak süresince azaldığı yapılan çalışmalarda görülmüştür (29). Ek olarak atak dönemlerinde kompleman, IL-1 ilişkili ve IFN ilişkili genlerin artmış ekspresyonu saptanmıştır (30). Klinik bulgulara tonsillektomi sonrası yüksek oranda düzelme olması, PFAPA'da tonsil dokusunun hastalığın merkezinde yer aldığını göstermekte olup yapılan bir çalışmada hastaların tonsillektomi materyellerinde IL1RN ve TNF gen ekspresyonlarında, IL1B pozitif B hücrelerde artış olduğu gösterilmiştir (31).

2.2.4. Klinik Özellikler

Hastalar genelde beş yaşın altında olup, erkeklerin daha sık etkilendiği görülmektedir. Sendrom genellikle 4 ile 8 yıl içinde kendiliğinden uzun dönem sekel bırakmadan iyileşir. Tekrarlayan ataklar yıllarca sürebilmekte olup, hastanın yaşı büyüdükçe atakların sıklığı azalmaktadır. Çocuklar asemptomatik dönemde sağlıklıdır, büyüme ve gelişmeleri tamamen normaldir.

Ateş aralıklarının ortalama süresi yapılan bir çalışmada (32) 29,8 gün (3-8 hafta) olarak gösterilmiş olup PFAPA'da diğer otoinflamatuvar hastalıkların aksine bir periyodisite mevcuttur. Ortalama yılda 11.5 atak görülür (25, 28). Ateş aniden ve titreme ile başlar. Vücut ısı 39-41°C arasında 3-6 gün devam eder ve kendiliğinden düşer. Ateşin antipiretiklere ve antibiyoterapiye yanıtı düşüktür.

Hastaların ateş ataklarına %40-70 oranında aftöz ülser eşlik eder, genelde dudak ve bukkal mukozada görülür, skar bırakmadan iyileşir (25, 33). Ateşe farenjit, eksudatif tonsillit ve servikal adenopati de eşlik etmektedir. Servikal adenopati palpasyonla hassas olup %86'sında bilateralidir (32). Hastalarda ayrıca baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, diyare, artralji, öksürük, grip benzeri bulgular ve döküntü tabloya eşlik edebilir.

2.2.5. Laboratuvar

Hastalığa özgü tanı koydurucu laboratuvar parametreleri bulunmamaktadır. Sıklıkla viral enfeksiyon tanısı alan hastaların %9,8'inde boğaz kültüründe Grup A streptokok üremesi tespit edilebilse de PFAPA atakları antibiyoterapiye cevap vermez (25). Atak döneminde CRP ve ESH yüksekliği, nötrofili, lenfopeni ve monositoz görülebilir, ancak ataklar arasında tüm bu inflamatuvar parametreler normale döner. SAA düzeyinin de yine atak esnasında yükseldiği fakat diğer otoinflamatuvar sendromların aksine ataklar arası dönemde normal sınırlara geldiği görülmüştür (30, 34). Prokalsitonin diğer akut faz reaktanları gibi yükselmez (35).

2.2.6. Tanı

Hastalığın tanısı klinik olarak konmaktadır. Diğer monogenik otoinflamatuvar hastalıklar da periyodik ataklarla ortaya çıkıp PFAPA sendromunu taklit edebilir. 2019 yılında Eurofever / PRINTO grubunun klinik sınıflandırma kriterleri PFAPA ve diğer otoinflamatuvar hastalıkları değerlendirmek için kullanılabilir (11).

Tablo 1. Eurofever/PRINTO PFAPA klinik sınıflandırma ölçütleri

Varlığı	Yokluğu
1. Atak süresi, 3-6 gün	1. Diyare
2. Faringotonsillit	2. Göğüs ağrısı
3. Servikal lenfadenopati	3. Cilt döküntüsü
4. Periyodisite	4. Artrit
PFAPA olarak sınıflandırabilmek için sekiz kriterin en az yedisinin bulunması gerekmektedir	

PFAPA sendromunun tanısı için; Thomas ve arkadaşları tarafından 1999 yılında düzenlenmiş modifiye Marshall kriterleri (25), bu kriterlerinin spesifitesini artırmak amacıyla Federica ve arkadaşları tarafından düzenlenen yeni kriterler (36) ve Kasapçopur ve Arısoy' un geliştirerek içerisine prednizolona yanıt ekledikleri tanı ölçütleri (37) olmak üzere farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bu hastalarda doğru tanı, ebeveyn anksiyetesini azaltma, gereksiz laboratuvar tetkiklerinin ve antibiyotik tedavisinin önüne geçmek ve potansiyel zararlı tedavileri önleme açısından önemlidir.

2.2.7. Tedavi

Henüz netlik kazanmış kesin bir tedavi yöntemi yoktur. Kendini sınırlayan bir hastalık olduğundan tedavinin riskleri yan etkileri yönüyle değerlendirilerek aileyle ortak bir karar doğrultusunda planlanmalıdır.

Non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) ateşin düşürülmesinde parasetamole göre daha etkili olmasına rağmen diğer semptomlara faydası olmamaktadır (38). Semptomatik tedavide asıl kullanılan ajan glukokortikoidlerdir. 1-2 mg/kg prednisolon tedavisinin ateş başlangıcında verilmesi ateş ve farenjit bulgularını kontrol altına alırken, aftöz stomatit ve adenit üzerine etkisi olmamaktadır (39). Hastalığın prednisolona verdiği bu hızlı cevap bazı merkezlerde tanısız olarak kullanılmaktadır (40). Glukokortikoidlerin atak sonlandırmadaki yüksek etkinliğine rağmen, ataklar arası süreyi kısaltması ve yan etkileri göz önüne alındığında tüm ataklarda rutin kullanılmamalıdır (41).

Kolşisin, hastalığın patogenezindeki ortaklıklar ve MEFV mutasyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda atak sıklığını ve süresini azalttığı görülmüştür nedeniyle tedavi yöntemi olarak kullanılabilir (42, 43). FMF için endemik olan bölgelerde tonsillektomi öncesinde kolşisin başlanması düşünülebilir.

Simetidin, kemotaksisi ve T hücre aktivasyonunu inhibe ederek atakları kontrol altına almada önerilen bir ilaç olsa da son yıllarda çok az kullanılmaktadır. Çalışmalarda hastaların %30'unda atak sıklığını azalttığı görülmüştür (25).

D vitamininin inflamasyon düzenleyici etkisinin ışığında yapılan çalışmalarda, PFAPA hastalarının kontrol grubuna göre D vitamini seviyeleri düşük

bulunmuştur. Hastalara D vitamini verilmesi sonrasında atak sıklığının ve süresinin azaldığı görülmüştür (44, 45).

Tedaviye yanıt alınamayan, sık atakları olan hastalarda tonsillektomi diğer bir tedavi seçeneğidir. Literatürde birçok çalışmada tonsillektomiye ek adenoidektomi yapılması farketmeksizin, cerrahinin hastaların çoğunda remisyon sağlayarak semptomları azalttığı bildirilmiştir (25, 32, 46-49). Ancak kendi kendini sınırlayan bir hastalık için cerrahi tedaviyi ilk seçenek olarak planlamadan önce tekrar tekrar düşünölmelidir.

2.3. Tümör Nekroz Faktör Reseptör 1 İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)

2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Tümör Nekroz Faktör Alfa Reseptör İlişkili Periyodik Sendrom (TRAPS), otozomal dominant (OD) kalıtım gösteren, nadir bir multisistemik otoinflamatuvar hastalıktır. Tekrarlayan ateş, myalji, raş, karın ağrısı ile karakterize olan bu hastalığın prevalansı tam olarak bilinmemekle beraber yaklaşık olarak $1-2/10^6$ olduğu tahmin edilmekte ve OD geçiş gösteren en yaygın otoinflamatuvar hastalık olarak kabul görmektedir (50). İlk olarak 1982’de, OD kalıtım düşöndüren özellikleri olan geniş bir ailede tanımlanmış ve “ailevi İrlandalı ateşi (familial Hiberian fever)” olarak adlandırılmışsa da patogenezinin daha iyi anlaşılması ve TNFRSP1A geni ile hastalık ilişkisinin gösterilmesiyle 1999 yılında “Tümör Nekroz Faktör- α (TNF) Reseptörü ile İlişkili Periyodik Sendrom” olarak yeniden isimlendirilmiştir (4). Hastalar arasında klinik belirgin farklılık göstermektedir. Ataklar diğer otoinflamatuvar hastalıklardan daha uzun (1-3 hafta) sürmektedir. Hatta hastaların bazılarında atakların bir aydan uzun sürdüğü ve sürekli seyir göstererek aralıklı alevlenmelerle giden hastaların da olduğu bildirilmektedir (2).

2.3.2. Genetik

Hastalık, 12. kromozomun kısa kolunda (12p13) bulunan “TNF Reseptör Super Family 1A (TNFRSF1A)” genindeki mutasyonlar sonucu oluşmakta olup bu gen 55-kD TNF- α reseptörünü kodlamaktadır. TNFRSF1A geninde bulunan CRD2 ve CRD3 bölgesi TNF- α moleküllerinin bağlandığı bölgedeki reseptör aktive olup dolaşıma salındığında serbest TNF moleküllerini bağladığı gösterilmiştir. Bu

bağlanmanın akut inflamasyonda önemli bir kontrol mekanizması olduğu düşünülmektedir (51, 52).

Hastalığa sebep olan 10 ekzonlu olan TNFRSF1A genindeki mutasyonların çoğu ekzon 2, 3 ve 4'te bulunur ve büyük çoğunluğu tek nükleotid missense mutasyonlarıdır (50, 51). Bu mutasyonlar yapısal mutasyonlar ve yapısal olmayan mutasyonlar olarak ikiye ayrılabilir. Yapısal mutasyonlardan, sistein rezidülerinin etkilendiği mutasyonlarda amiloidoz riskinde artış ve daha ağır seyirli hastalık görülmüştür (50, 53).

Bildirilen pek çok yapısal olmayan mutasyonda genelde daha hafif bir klinik seyir görülür. Yapısal mutasyonlardan TNFRSF1A c.362G>A ve c.224C>T'nin sağlıklı bireylerde de sık görüldüğü bildirilmiş olup bunları taşıyan bazı bireylerin yapısal mutasyonlara göre daha hafif klinik seyirle TRAPS ile uyumlu bir klinik tablo sergileyebilirler (54-57).

2.3.3. Patogenez

Tümör Nekroz Faktör- α , apoptoz, hücre proliferasyonu, immün modülasyon, inflamasyon, T hücre aktivasyonu ve B hücre homeostazı gibi önemli yollarda görevi olan bir tip II transmembran proteindir (51, 58). TNFRSF1A ve TNFRSF1B olmak üzere iki reseptöre sahiptir. TNF- α temelde monosit ve makrofajlardan sekrete edilse de lenfositlerden, doğal öldürücü hücrelerden, endotelden de salınabilmektedir (58).

TNFRSF1A genindeki mutasyonların otoinflamasyona nasıl sebep olduğu henüz tam olarak bilinmese de bazı çalışmalarda TNF ile indüklenen apoptoz mekanizmalarında defekte yol açtığı gösterilmiştir (59). Ayrıca yapısal mutasyonlar TNF reseptöründe anormal oligomerizasyon ortaya çıkarıp endoplazmik retikulumda birikime neden olarak hücreleri lipopolisakkaritler vb. doğal uyarılara duyarlı hale getirir. Bu durum da reaktif oksijen radikalleri üretimini arttırarak proinflamatuvar bir süreci başlatmaktadır (60, 61).

2.3.4. Klinik Özellikler

Tümör Nekroz Faktör Alfa Reseptör ilişkili Periyodik Sendrom, multiorgan tutulumuyla beraber geniş bir klinik heterojeniteye sahiptir. Nadir görülmesi ve diğer otoinflatuar hastalıklarla örtüşen klinik bulgularının olması nedeniyle tanılandırılması zor olabilmektedir. Tanıda gecikmenin en fazla yaşandığı otoinflatuar hastalıktır (56). Başlangıç yaşı ortalama 3 olmakla birlikte düşük penetranslı mutasyonları olanların %33'ünde erişkin yaşta ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (62).

Ateş atakları tam bir periyodisite göstermemekle beraber 4-6 hafta aralarla görülmekte 1-3 hafta arasında sürmektedir. Enfeksiyon, emosyonel stres, minör travma, hormonal değişiklikler, menstrüasyon, aşılama atakları tetikleyebilmekte ve ataklar diğer otoinflatuar hastalıklara göre daha uzun sürmektedir. Bazı vakalarda alevlenmelerle seyreden sürekli inflamatuvar hastalık bildirilmiştir (2). Ataklar genellikle kas krampları veya miyalji ile başlayıp ardından ateş, döküntü, karın ve eklem ağrısı görülmektedir. Deri lezyonları hastaların %84'ünde ve genelde gezici, sentripedal eritem şeklinde görülmektedir. Döküntü genelde myaljinin olduğu kas bölgelerinde ortaya çıkar ve dokunmakla ağrılı, hassas ve sıcaktır (63). Ayrıca döküntü ödematöz, ürtikeryal plaklar ve erizipel benzeri lezyonlar şeklinde de olabilir.

Migratuvar miyalji tanı için önemli bir semptomdur ve çoğu hastada saptanır (50). Hastalarda görülen diğer bir bulgu artralji olup artrit daha sık görülmektedir. Artrit diz, ayak bileği, omuz, kalça gibi büyük eklemlerin tutulduğu, asimetrik, non-eroziv, mono-oligoartrit şeklinde görülmektedir (64).

Konjonktivit, üveit ve orbital ağrı hastalıkta görülen göz bulgularıdır. Periorbital ödem, TRAPS'in patognomonik bulgusudur (65). Poliserozit, bu hastalarda seröz zarlarda steril inflamasyonla seyrederek ve tutulan bölgeye göre semptom verir. Karın ağrısı, tekrarlayan perikardit, skrotal ağrı bu bulgulardan olup hastalığın bazen tek bulgusu serozit atakları olabilmektedir (50, 66). Baş ağrısı, aseptik menenjit, optik nörit ve davranış değişiklikleri de ataklara eşlik edebilir (67).

Tedavisiz kalmış hastalarda uzun dönemde en ciddi komplikasyon reaktif amiloidozdur. Amiloidoz, akut miyokardit ve restriktif kardiyomiyopatiye neden olarak aritmiye bağlı ani kardiyak ölümlere neden olabilir (68). Sistein rezidülerini etkileyen yapısal mutasyonlara sahip hastalarda amiloidoz riskinde artış görülmüştür (69).

2.3.5. Laboratuvar

Diğer otoinflamatuvar hastalıklarla benzer olarak atakta lökositoz, akut faz reaktanları (ESH, CRP, SAA, ferritin) yükselmektedir. Ataklar arası dönemde de akut faz reaktanlarında hafif yükseklik görülebilmektedir. Böbrek fonksiyonları ve proteinürinin yakın takibi amiloidoz açısından uyarıcıdır.

2.3.6. Tanı

2015 yılında PRINTO'nun, otoinflamatuvar hastalıkların sınıflandırılması için yaptığı ölçütlerde TRAPS için klinik bulguların varlığına veya yokluğuna farklı puanlar verilmiştir. Bu çalışmada ölçütlerin duyarlılığı %59, özgüllüğü %84 olarak bildirilmiştir (3).

Aynı ekip 2019 yılında, otoinflamatuvar hastalıkların sınıflandırılması için yeni Eurofever/PRINTO sınıflandırma ölçütleri önermiştir. Yeni sınıflandırmada önceki ölçütlerden farklı olarak, değerlendirmeye hastaların genetik sonuçları dahil edilmiştir. Yine bu çalışmada, genetik analizin yapılamadığı bölgelerde kullanılması için sadece klinik ölçütlerden oluşan ikinci bir sınıflandırma ölçütü daha önerilmiştir (11).

Yeni Eurofever/PRINTO TRAPS klinik ve genetik sınıflandırma ölçütleri ve TRAPS klinik sınıflandırma ölçütleri aşağıda Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmiştir (11).

Tablo 2. Eurofever/PRINTO TRAPS klinik ve genetik sınıflandırma ölçütleri

Patojenik veya muhtemelen patojenik TNFRSF1A varyantlarının varlığı (heterozigot veya homozigot) ve aşağıdaki ölçütlerden en az bir tanesinin mevcudiyeti:	
1.	Atakların 7 gün veya daha uzun sürmesi
2.	Miyalji
3.	Gezici döküntü
4.	Göz çevresinde ödem
5.	Aile öyküsü
Anlamlılığı belirsiz (variant of uncertain significance; VUS) TNFRSF1A varyantlarının varlığı ve aşağıdaki ölçütlerden en az iki tanesinin mevcudiyeti:	
1.	Atakların 7 gün veya daha uzun sürmesi
2.	Miyalji
3.	Gezici döküntü
4.	Göz çevresinde ödem
5.	Aile öyküsü

Tablo 3. Eurofever/PRINTO TRAPS klinik sınıflandırma ölçütleri

Varlığı	Yokluğu
yedi gün ve daha fazla süren ateş (2 puan)	aftöz stomatit (1 puan)
beş veya altı gün süren ateş (1 puan)	faringotonsillit (1 puan)
gezici raş (1 puan)	
periorbital ödem (1 puan)	
miyalji (1 puan)	
pozitif aile öyküsü (1 puan)	
Hastanın TRAPS olarak sınıflandırılması için 5 ve üstü puan gereklidir.	

Yeni Eurofever/PRINTO TRAPS klinik ve genetik sınıflandırma ölçütlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü %95 ve %99, klinik sınıflandırma ölçütlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü %87 ve %92 olarak saptanmıştır (11).

2.3.7. Tedavi

Tedavinin amacı; diğer otoinflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi atakları kontrol altına almak, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve amiloidoz gelişimini

önlemektir. 2015 yılında SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe, Avrupa'da Pediatrik Romatoloji için Tek Merkez ve Erişim Noktası) tarafından yayımlanan tedavi önerileri de bu amaçlar doğrultusundadır (57).

Bir çalışmada NSAİİ'lerin yaklaşık %75 oranda semptomatik rahatlama sağladığı ancak akut inflamatuvar atakları sonlandırmada nadiren etkili olduğu gözlenmiştir (38). Tedavide ağrı ve inflamasyonun baskılanmasında kortikosteroidler 0.5-1 mg/kg dozunda kullanıldığında genelde başarılıdır fakat ciddi yan etkileri nedeniyle uzun süre kullanımları önerilmemektedir (2, 57). Ayrıca steroidlerin amiloidozu engellemediği görülmüştür (50). Kolşisinin TRAPS tanılı hastalarda tedavi etkinliği düşük olmakla beraber bazı düşük penetranslı mutasyonu taşıyan hastalarda kullanılabileceği söylenmektedir (38).

Hastalığın patogenezi ele alındığında anti-TNF ajanların kullanımının atakları önlediği ve steroid doz azaltılmasını sağladığı görülmüştür (50, 51). Bu bağlamda kullanılan etanersept, insan kökenli çözünabilir TNF reseptör füzyon proteini olup tedavi sürecinde zamanla etkinliği azalmaktadır. Diğer anti-TNF ajanlar olan infliksimab ve adalimumabın tedavide etkin olmadıkları gösterilmiştir (38).

Etanercept tedavisine yetersiz yanıtı olan bireylere IL-1 blokerleri olan anakinra ve kanakinumab tedavileri önerilmektedir. Anakinra bu hastaların neredeyse tamamında hızlı bir remisyon sağlamakta olup kanakinumab da atakları sonlandırma ve sıklığını azaltmada etkin görülmüştür (70).

2.4. Mevalonat Kinaz Eksikliği ile İlişkili Periyodik Sendrom (MVK) / Hiperimmünglobulinemi D sendromu (HIDS)

2.4.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Oldukça nadir görülen otoinflamatuvar hastalıklardan biri olarak mevalonat kinaz enziminin aktivitesine bağlı olarak mevalonik asidüri adlı ağır bir tabloya neden olur. Klinik olarak periyodik ateş sendromlarında yer alıp aynı zamanda konjenital metabolik bir hastalık olarak dikkat çekmektedir.

Hastaların %75'i Doğu Avrupa'dan bildirilmiş olmakla beraber uluslararası seride yaklaşık 300 civarında vaka bildirilmiştir (71). Diğer otoinflamatuvar hastalıklara göre az biliniyor, spesifik bulguları olmaması, bazı alt tiplerinin ılımlı seyri ve ilerleyen yaşlarda düzelebilmesi nedenleriyle mevcut olandan daha az tanı aldığı düşünülmektedir (72).

2.4.2. Genetik

Hastalık; 12. kromozomun uzun kolunda yer alan (12q24) mevalonat kinaz (MVK) genindeki fonksiyon kaybettirici mutasyonların neden olduğu, otozomal resesif (OR) geçişli bir hastalıktır (73). MVK geninde tanımlanan 200'ün üzerinde mutasyon olup bazı mutasyonlarda enzim üretimi hiç gerçekleşmez veya çok azdır. Enzim aktivitesinin <%1 olması şiddetli mevalonik asidüri fenotipine yol açarken, ılımlı mutasyonlar %1-15 arasında bir enzim aktivitesiyle HIDS olarak bilinen saf otoinflamatuvar bir hastalık oluşturmaktadır (74). Mutasyonların en yaygın olanı c.1129G>A (p.V377I) varyantıdır.

2.4.3. Patogenez

Çekirdekli tüm hücrelerde bulunan mevalonat kinaz enzimi, izoprenoid ve kolesterol biyosentezinde rol almakta olup bazen MVK geninde gerçekleşen birtakım mutasyonlar sonucu biyosentetik fonksiyonlarını yitirir. Hastalık derecesi ve seyri, bu enzimin aktivitesine ve izoprenoid biyosentezindeki etkilenmenin şiddetine bağlı olarak değişmektedir (75). Mevalonat birikiminde fazlalık veya nonsterol izoprenoidlerin eksikliği, mevalonat kinaz eksikliğinde inflamasyon oluşumunda öne çıkan olası mekanizmalardır. IL-1 β , inflamatuvar yanıtın en önemli mediyatörüdür ve bu nedenle hastalık belirti ve bulguları, anti IL-1 β tedavisine iyi yanıt verir. Ataklar sırasında, interferon-gama, TNF-alfa ve IL-6 düzeylerinde de bir artış gözlenmektedir (76).

Mevalonat kinaz eksikliği (MKE) hastalarında, birçok vakada yüksek serum immünglobulin (Ig) D ve Ig A seviyelerine rastlanır, ancak bu durumun metabolik bozukluklarla nasıl ilişkilendiği tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca, serum Ig D'nin fizyolojik işlevi hala tam anlamıyla anlaşılamadığından, MKE'nin inflamasyon patogenezindeki rolü de netlik kazanmamıştır (77).

2.4.4. Klinik Özellikler

Mevalonat kinaz eksikliği, genelde hayatın ilk yılında semptom göstermekle beraber yapılan bir çalışma, semptomların ortalama başlangıç yaşının 6 ay olduğunu ortaya koymuştur (78). Bu sendrom, kızlar ve erkekler arasında eşit sıklıkta görülür. Ataklar, süregelen ateş, lenfadenopati, splenomegali, artralji veya artrit, karın ağrısı ve cilt lezyonları gibi belirtilerle kendini gösterir. Ateş atakları genellikle 4-7 gün süren bir dönemi kapsar ve aniden başlayarak titreme ile kendini gösterir. Ayrıca, ataklardan önce, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, vertigo ve davranış değişiklikleri gibi belirtilerle karakterize edilen bir prodromal dönem olabilir. Ateş düşerken semptomlar genellikle azalır. Ataklar tam olarak periyodik olmasa da genellikle 4-8 haftada bir tekrarlar (78). Bu ataklar aşı, hafif travma, cerrahi müdahale ve stres gibi tetikleyici faktörlerle tetiklenebilir. Ancak çoğu atakta sebep net olarak aydınlatılamaz (79).

Ataklar sırasında, servikal lenfadenopati, kusma, ishal, karın ağrısı ve baş ağrısı gibi semptomlar sıkça gözlenir. Ayrıca skrotal ağrı, genital veya oral ülserler ortaya çıkabilir ve bazen hepatosplenomegali de eşlik edebilir. Cilt tutulumu atak sırasında yaygın olarak görülür ve genellikle eritematöz, papüler veya ürtikeryal lezyonlar şeklindedir (79). Daha nadir olarak, ataklar sırasında perikardit, üveit, makrofaj aktivasyon sendromu ve kolit gibi komplikasyonlar da görülebilir (72). Diğer otoinflamatuvar hastalıklara göre daha az görülse de tedaviye yanıt alınmazsa en önemli komplikasyonlardan biri amiloidozdur.

Mevalonat kinaz eksikliği, mevalonik asidüri ile ağır multisistem bulgulara sahip bir uçta ve HIDS ile periodik ateşle seyreden bir uçta bulunan bir hastalık spektrumunu temsil eder. Bu spektrumda, semptomların şiddeti hastadan hastaya değişebilir ve her iki hastalığın belirtileri bir arada görülebilir. MKE spektrumu, genetik faktörlere dayalı olarak farklı klinik bulgular gösterebilir.

2.4.5. Laboratuvar

Mevalonat kinaz eksikliğindeki inflamatuvar ataklar, genellikle çok yüksek CRP, ESH ve SAA düzeyi gibi akut faz reaktanlarının arttığı bir karakteristiğe sahiptir. Bu ataklar sırasında nötrofil sayısının belirgin bir şekilde arttığı lökositoz

görülür. Ataklar arasında akut faz yanıtı ve lökosit sayısı genellikle normale dönse de bazen bu dönemlerde hafif inflamasyon belirtileri hala gözlelenebilir.

Hastalarda özellikle şiddetli ataklarda idrarda mevalonik asit atılımının arttığı gözlemlenirken, ataklar arasında genellikle normal seviyelerde seyreder. Bu nedenle, idrarda mevalonik asit ölçümünün hastalığın tanısını koyma ve atakların şiddetini tahmin etme konusunda yararlı olabileceği düşünülmektedir. Hastalarda sıkça yüksek serum IgD ve IgA düzeyleri tespit edilse de hastalığın şiddetini belirleme veya atakları önceden tahmin etme açısından spesifik değildir (72). Amiloidozun erken tanınması için rutin kontrollerde idrar tetkiki ile proteinürinin taranması önerilmektedir (80).

2.4.6. Tanı

Tanı sürecinde, hastalığı düşünmek ve doğrulamak için hastanın öyküsünü ayrıntılı bir şekilde almak, özellikle atak sırasındaki fizik muayene bulgularını incelemek ve sistemik değerlendirme yapmak son derece önemlidir.

PRINTO, 2019 yılında otoinflamatuvar hastalıkları sınıflandırmak için Eurofever/PRINTO sınıflandırma kriterlerini sunarak, hastalığın tanısında hem klinik bulguları hem de genotipik özellikleri göz önünde bulunduran yeni bir yaklaşımı benimsemiştir (11) (Tablo 4 ve 5).

Tablo 4. Eurofever/PRINTO HIDS klinik ve genetik sınıflandırma ölçütleri

Mevolonat kinaz geninde mutasyon varlığında
1. Gastrointestinal Semptomlar
2. Servikal Lenfadenit
3. Aftöz Stomatit
MVK geninde homozigot ya da birleşik heterozigot patojenik ya da olası patojenik varyant varlığında; yukarıdaki bulgulardan en az birinin varlığı HIDS sınıflandırması için yeterlidir

Aynı çalışmada, bu kriterlerin dışında sadece klinik özelliklere dayanan ayrı bir sınıflandırma ölçütü de önerilmiştir (11) (Tablo 5).

Tablo 5. Eurofever/PRINTO HIDS klinik sınıflandırma ölçütleri

Yalnız klinik bulgular varlığında
1. Atak Bulgularının <12 Ay Başlaması
2. Gastrointestinal Semptomlar
3. Ağrılı Lenfadenopati Varlığı
4. Aftöz Stomatit
5. Makülopapüler Döküntü
6. Tetikleyici Varlığı (Aşı, Enfeksiyonlar, Stres Vb.)
En az 3 klinik bulgu varlığında HIDS olarak sınıflandırılabilir

HIDS için Yeni Eurofever/PRINTO sınıflandırma kriterlerinin duyarlılığı %98, özgüllüğü %100 ve klinik sınıflandırma kriterlerinin duyarlılığı %91 ve özgüllüğü %82 olarak bildirilmiştir (11).

2.4.7. Tedavi

Tedavinin temel hedefi, inflamatuvar atakların kontrol altına alınması, hastalığa bağlı hasarların önlenmesi ve hastaların yaşam kalitesini artırmaktır. NSAİİ'ler, atak sırasındaki semptomları hafifletebilir ancak atak süresini kısaltmada etkili olmayabilir (57). Atakların başlangıcında kısa süreli kortikosteroid tedavisi uygulanması, belirtilerde iyileşme sağlayabilir ancak bu ilaçların sık ve uzun süreli kullanımı, ciddi yan etkilerin olasılığı nedeniyle önerilmemektedir.

İnflamatuvar belirtilerin kontrolünde en etkili tedavi, IL-1 inhibisyonunu içerir. Kısa süreli etkili bir IL-1 inhibitörü olan anakinra, atak süresini kısaltma ve atak sıklığını azaltma konusunda olumlu sonuçlar vermiştir (81, 82). Uzun süreli etkili bir IL-1 antagonisti olan kanakinumab da HIDS ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltmada oldukça etkili bulunmuştur (83).

2.5. Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendrom (CAPS)

2.5.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom, OD geçişle aktarılan bir otoinflamatuvar hastalıktır. CAPS adı altında; ailevi soğuk otoinflamatuvar sendrom

(FCAS), Muckle-Wells sendromu (MWS) ve neonatal başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık (NOMID) veya diğer adıyla kronik infantil nörolojik kütanöz artiküler Sendrom (CINCA) olarak adlandırılan üç ayrı hastalık alt tipi bulunmaktadır. Bu hastalık, yüksek ateş, ürtikeryal döküntüler, kas-iskelet sistemi sorunları ve merkezi sinir sistemi belirtileri ile karakterizedir. Bu nadir hastalıkların prevalansı hala kesin olarak bilinmemekle birlikte, Fransa'da yapılan bir araştırmada CAPS'in tahmini prevalansı 1/360.000 olarak rapor edilmiştir (7).

2.5.2. Genetik

Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom, kriyopirin proteinini kodlayan, kromozom 1q44'te yer alan NLRP3 (CIAS1) genindeki işlev kazandırıcı mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. OD kalıtmı olan bu hastalık değişken penetrans göstermektedir. Hastalığı oluşturan mutasyonların büyük çoğunluğu 3. ekzon bölgesinde bulunmakta olup günümüze kadar CAPS ile ilişkili 230 sekans varyantı tanımlanmıştır (84). Yapılan bir çalışmada NOMID/CINCA hastalarının %40'ında mutasyon saptanmamış ve bu mutasyon saptanmayan hastaların yaklaşık %69'unda somatik NLRP3 mozaizmi görülmüştür (85). Bu açıdan klinik olarak kuvvetli şüphe ile CAPS düşünülen hastalarda NLRP3 mutasyonu olmaması tanıyı dışlamadığından akılda bulundurulmalıdır.

2.5.3. Patogenezi

Hastalık inflamazomopati grubundandır. Patogenezi en önemli yolak NLRP3 inflamazomunun kontrolsüz aktive olmasıdır. İnflamazom, patojen ilişkili moleküler patern (PAMP) ve hasar ilişkili moleküler patern (DAMP) tarafından uyarılarak kaspaz yolağı ile inflamatuvar sitokinlerin salınmasını ve propitozisi başlatır (86). NLRP3 genindeki fonksiyon yapan mutasyonlar kriyopirin inflamazom kompleksinde artmış reaksiyona neden olmakta ve sonuçta artan inflamatuvar sitokinlerle beraber klinik ve laboratuvar yanıt oluşmaktadır.

2.5.4. Klinik Özellikler

Kriyopirin ilişkili periyodik sendrom, farklı hastalık seyri gösteren 3 ayrı alt tipe ayrılrsa da hepsinin ortak ve özgün semptomları bulunmaktadır. CAPS tanılı

hastaların değerlendirildiği Türkiye’de yapılan çok merkezli bir çalışmada, medyan hastalık başlama yaşı 6 ay, medyan tanı yaşı 3,5 yıl olarak bildirilmiştir (87). Ataklar hepsinde ateş, halsizlik, grip benzeri şikayetlerle başlayarak, cilt döküntüleri, göz ve santral sinir sistemi tutulumu da görülebilmektedir (86, 88). Ataklar FCAS’ta soğukla tetiklenip genelde 24 saatten kısa sürerken, MWS’de ve CINCA/NOMID’de 1-3 gün devam eder. CINCA/NOMID’de persistan ilerleyen klinikle aralıklı alevlenmeler görülür.

Cilt bulgusu klasik olarak ürtiker benzeri eritematöz, ödemli papül/plak şeklinde döküntülerdir. Bu döküntüden yapılan biyopside mast hücre infiltrasyonu saptanmaması ile histolojik olarak gerçek ürtikerden ayrımı yapılır (89).

Kas/iskelet tutulumu açısından bakıldığında FCAS’ta artralji ve miyalji şeklinde kendini gösterirken, MWS ve CINCA/NOMID’de artrit bulguları görülmektedir. CINCA/NOMID’de poliartiküler, iskelet deformitesi bırakan, el ve ayak bileği, dizlerin tutulduğu artrit görülmektedir. Bu deformite eklem kıkırdagının veya uzun kemiklerin epifizinin kontrolsüz büyümesiyle oluşmakta, tümör benzeri bir görünüm yaratmakta ve diğer bulguların aksine anti IL-1 tedavisine yanıt vermemektedir (88). CINCA/NOMID’de frontal kemikte belirginleşme, osteopeni, nazal kemik düzleşmesi sonucu tipik anormal yüz görünümü (çıkık alın, çıkık gözler, eyer burun) oluşmaktadır.

Progresif işitme kaybı MWS ve CINCA/NOMID’de görülse de erken tanı ve tedavi ile geri döndürülebilir (2, 88). Hastalığın göz bulguları olan keratit ve konjunktivit klinik alt tiplerden hafif olanda şiddetliye doğru gidildikçe ağır seyretmektedir. CINCA/NOMID’de üveit, papilödem ve optik atrofi, optik sinir etkilenmesine bağlı olarak görme keskinliğinde azalma da bildirilmiştir (86, 88, 90, 91).

Santral sinir sistemi tutulumu olarak saptanan baş ağrısı tüm alt tiplerde görülebilmektedir. CINCA/NOMID hastalarında aseptik menenjit ve intrakranial basınç artışı sık olarak saptanır; kronik leptomeningeal inflamasyon, yapışıklıklara ve hidrosefaliye neden olabilir. Nörolojik gelişim geriliği, epilepsi, inme diğer nörolojik tutulum bulgularıdır.

Tablo 6. Kriyopirin ilişkili periyodik sendromlarda klinik bulgular

	FCAS	MWS	CINCA/NOMID
Atak süresi	<24 saat	24-36 saat	Alevlenme; persistan seyir
Başlangıç	Ateş, halsizlik	Ateş, halsizlik	Ateş, halsizlik
Kas-İskelet	Artralji, myalji	Artralji, myalji, artrit	Poliartiküler artralji, myalji, artrit (deforme bırakır), kemikte aşırı büyüme, tipik yüz görünümü
Cilt	Ürtiker benzeri döküntü	Ürtiker benzeri döküntü	Ürtiker benzeri döküntü
Göz	Keratit, konjunktivit	Keratit, konjunktivit	Keratit, konjunktivit, üveit, papilödem, optik atrofi, görme keskinliğinde azalma
İşitme kaybı	-	Var	Var
Nörolojik	Baş ağrısı	Baş ağrısı	Baş ağrısı, aseptik menenjit intrakranial basınç artışı, hidrosefeli, epilepsi

2.5.5. Laboratuvar

Atak dönemlerinde, lökositoz (yüksek nötrofil sayısı ile birlikte), ESR, CRP, SAA, ferritin gibi akut faz reaktanlarında belirgin bir artış gözlenmektedir. Bu belirteçler, inflamatuvar süreçlerin ve atakların şiddetini gösteren önemli işaretlerdir.

2.5.6. Tanı

1940 yılında Kile ve arkadaşları, soğuğa maruz kalmanın tetiklediği ateş, şiddetli ürtiker döküntüleri ve eklem şikayetleri olan bir aile vakası rapor ederek bu klinik tabloyu "soğuk ürtikeri" olarak adlandırdı (92). Muckle ve Wells, 1962'de ise soğuğa maruziyetle ilişkili olmayan, benzer klinik bulgulara sahip hastaları tanımladılar. Bu hastaların bir kısmında ise klinik bulguların yanı sıra işitme kaybı ve amiloidoz ilişkili kronik böbrek yetmezliği gözlemlendi (93). Prieur ve arkadaşları ise 1980'de ateş, kronik ürtiker, gelişme geriliği, nöbetler ve intrakranial basınç artışı gibi nörolojik belirtiler gösteren vakaları tanımladılar (94). Daha sonraki yıllarda dünya çapında benzer fenotipteki pek çok hasta, soğuğa duyarlılık,

ailesel soğuk ürtikeri veya ailevi soğuk otoinflatuar sendromu gibi isimler altında yayınlandı (86).

Son yıllardaki araştırmalar, bu üç hastalıkta aynı genle ilişkili mutasyonlar ve tek bir genetik hastalığın farklı klinik spektrumları olduğunu gösterdi (95). PRINTO, 2018'de otoinflatuar hastalıkların adlandırılmasıyla ilgili yeni kurallar önererek bu grup hastalıkların "NLRP3 ilişkili otoinflatuar hastalıklar (NLRP3-AID)" olarak adlandırılması ve hastaların klinik belirtilere göre hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılmasına karar verdiler (96).

PRINTO 2019 yılında, otoinflatuar hastalıkların sınıflandırılmasına yönelik sunduğu yeni Eurofever/PRINTO sınıflandırma kriterlerinde her hastalık için genotip ve klinik özelliklerin dahil edildiği sınıflama ölçütleri önerilmiştir (Tablo 6 ve 7) (11).

Tablo 7. Eurofever/PRINTO CAPS klinik ve genetik sınıflandırma ölçütleri

Patojenik veya muhtemelen patojenik NLRP3 varyantlarının varlığı ve aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesinin mevcudiyeti:
1. Ürtikeryal döküntü
2. Kırmızı göz (konjonktivit, episklerit, üveit)
3. Sensorinöral işitme kaybı
veya
Anlamlılığı belirsiz (variant of uncertain significance; VUS) NLRP3 varyantlarının varlığı ve aşağıdaki kriterlerden en az iki tanesinin mevcudiyeti:
1. Ürtikeryal döküntü
2. Kırmızı göz (konjonktivit, episklerit, üveit)
3. Sensorinöral işitme kaybı

Tablo 8. Eurofever/PRINTO CAPS klinik sınıflandırma ölçütleri

Yalnız klinik bulgular varlığında
1. Ürtikeryal döküntü
2. Soğukla veya stres ile tetiklenen ataklar
3. Sensörinöral işitme kaybı
4. Kronik aseptik menenjit
5. İskelet anomalileri (epifizyal aşırı büyüme, frontal çıkıklık)
En az 2 klinik bulgu varlığında CAPS olarak sınıflandırılabilir

CAPS için Yeni Eurofever/PRINTO sınıflama ölçütlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü %100 ve %100, klinik klasifikasyon kriterlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü %80 ve %91 olarak bildirilmiştir (11).

2.5.7. Tedavi

Otoinflamatuvar hastalıkların tedavisinde temel hedef SHARE'in önerdiği gibi, hastalık aktivitesini hızlı bir şekilde kontrol altına alarak hastalıkla ilişkili zararların önlenmesidir. Bu yaklaşım, hastaların günlük yaşamlarını sürdürebilmelerini ve hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini azaltmayı amaçlar (57).

Temel tedavi yaklaşımı IL-1'in etkinliğini engellemeye yönelik olup bugünün tedavi yöntemlerinden üçü de temel olarak IL-1'e karşı etkili ajanlar içermektedir (86, 88). Anakinra, IL-1 reseptör antagonistidir ve hem IL-1 α hem de IL-1B'nin etkisini engeller. Kısa yarı ömrü (4-6 saat) nedeniyle günlük olarak deri altına enjekte edilmesi gerekmektedir. Rilonacept, rekombinant bir füzyon proteini olup IL-1 etkinliğini engeller. Uzun yarı ömrü (6-8 gün) sayesinde haftalık enjeksiyonlara olanak tanır. Kanakinumab ise IL-1B'ye karşı bir monoklonal antikordur; uzun yarı ömrü (21-28 gün) sayesinde çoğu hastada hastalığın kontrol altına alınmasında 4-8 haftada bir enjeksiyon yeterli olabilir (88). Ter Haar ve arkadaşları, Eurofever veritabanında kayıtlı olan 94 CAPS'li hastayı inceledikleri çalışmalarında, anakinra kullanan hastaların %64'ünde tam, %34'ünde kısmi yanıt aldıklarını belirtirken, kanakinumab kullanan hastaların %75'inde tam, %25'inde kısmi remisyon gözlemlediklerini rapor etmişlerdir (38).

Anti-IL-1 tedavisi dışında, hastanın kliniğini değiştirebilecek diğer ilaçlar veya biyolojik ajanlar için etkinlik konusunda kanıtlar bulunmamaktadır. Bazı hastalarda, yüksek doz oral kortikosteroid ve talidomid gibi tedaviler semptomların kısmi kontrolünü sağlamış olsa da bu tedavilerin yan etkileri nedeniyle kullanılmamıştır (97).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tasarımı

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk romatoloji ve nefroloji polikliniklerine Ocak 2015-Aralık 2023 tarihleri başvuran, başvuru tarihinde 18 yaş altı olan ve otoinflamatuvar hastalık ön tanısıyla Ege Üniversitesi Hastanesinde yeni nesil dizileme yöntemiyle otoinflamatuvar genetik paneli çalışılan hastalar değerlendirildi. Bu panelde NLRP3, NLRC4, IL1RN, PSMB8, TNFRSF1A, MVK, PSTPIP1, MEFV, NOD2, PLCG2, NLRP1, CARD8, NLRP12, CARD14, CECR1, LPIN2, TNFRSF11A, TMEM173, TNFAIP3, LACC1, OTULIN, IL23R, TREX1, IL12RB1, PRF1, DNASE1, UNC13D, STX11, STXBP2, USP43, STX11, STXBP2, USP43, RIPK1, ELANE, NALP 12, IL10RA, CRFB4, PTPN6, NCSTN genlerindeki değişimlere bakılmaktadır. Çalışmaya, FMF hastaları dahil edilmemiş olsa da atipik bulguları olan ve başlangıçta FMF ön planda düşünülmeyen, ancak genetik test sonuçları ve hastanın klinik takibi ile sonradan FMF tanısı alanlar da çalışmaya dahil edilmiştir. PFAPA ise, her ne kadar herediter bir hastalık olmasa da, herediter OİH'lerden ayırıcı tanı açısından genetik test gönderilen olgular da çalışmaya dahil edilmiştir. Hem klinik hem de genetik bulgular sonucunda tipik bir OİH altgrubuna girmeyen olgular ise sınıflandırılmamış OİH (SOİH) olarak değerlendirilmiştir. Klinisyen görüşüne göre hastaların aldığı OİH tanısı (PFAPA, CAPS, HİDS, TRAPS, atipik FMF ve sınıflandırılmamış OİH) altın standart olarak kabul edilerek bu tanılarının hem 2019 Eurofever / PRINTO klinik sınıflandırma kriterlerine hem de genetik test sonuçları ile korelasyonuna bakılmıştır. Hasta verilerine Akdeniz Üniversitesi Hastanesi hasta takip programı "MIAMED" üzerinden ulaşıldı. Olguların semptomlarına yönelik verileri taranarak demografik verileri, aile öyküleri, klinik ve laboratuvar bulguları, genetik sonuçları, aldıkları tedavileri içeren form dolduruldu. Elde edilen genetik analiz sonuçları hastaların kliniği ve literatürle karşılaştırılarak genotip-fenotip ilişkisinin değerlendirilmesi planlandı.

3.2. Araştırmanın Türü ve Etik Kurul

Çalışmamız otoinflamatuvar hastalık ön tanısı düşünülerek genetik analiz yapılan olgularda FMF dışı diğer otoinflamatuvar sendromların araştırılmasını

amaçlayan retrospektif, kesitsel bir çalışmadır. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı alınmıştır.

3.3. Verilerin Analizi

Çalışmada 99 hastanın bulguları istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Analizler için IBM SPSS 25 ve R yazılım temelinde Jamovi paket programı kullanılmıştır. Betimleyici istatistikler ortalama, medyan, standart sapma ve yüzdelik değerler olarak sunulmuştur. Grup karşılaştırmalarında Tek Yönlü Varyans Analizi ANOVA veya Kruskal Wallis test kullanılmıştır. 2 grup karşılaştırmalarında t-testi uygulanmıştır. Tanılar arasında tutarlılık Kappa analizi ile incelenmiştir. Betimleyici istatistiklerin gruplar arasında karşılaştırılması için ki-kare tabloları oluşturulmuştur. İstatistiksel anlamlılık kriteri olarak $p < .05$ kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik bulgular

Çalışmamıza 52'si erkek, 47'si kız olmak üzere toplam 99 hasta dahil olmuştur.

Klinisyen görüşüne göre, 18 olguda PFAPA (%18.2), 9'unda FMF (%9.1), 7'sinde CAPS (%7.1), 3'er olguda ise HIDS (%) ve TRAPS (%) tanıları konulmuş iken 37 olgu (%37.4) sınıflandırılmamış otoinflatuar hastalık kategorisinde (SOİH) ve 10 olgu (%10.1) diğer grup hastalıklar (5 sistemik juvenil idiyopatik artrit (JİA), 2 sistemik lupus eritematozus (SLE), 2 kronik rekürren multifokal osteomyelit (CRMO) ve 1 Behçet hastalığı) olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca, 12 hastada (%12.1) otoinflatuar hastalık düşünülmemiştir.

Klinisyen görüşüne göre hastaların aldığı tanılar ve cinsiyet dağılımı tablo 9'da gösterilmektedir.

Tablo 9. Klinisyen görüşüne göre tanılar ve cinsiyet dağılımı

	PFAPA	CAPS	HIDS	TRAPS	FMF	SOİH	OHD*	DİĞER	Toplam
n,	18	7	3	3	9	37	12	10	99
(%)	(18.2)	(7.1)	(%)3	(%)3	(%)9.1	(%)37.4	(%)12.1	(%)10.1	
K/E	7/11	2/5	0/3	1/2	4/5	20/17	9/3	4/6	47/52

* OHD Otoinflatuar hastalık düşünülmeyenler

4.2. Şikayet başlangıç yaşı ve ilk başvuru yaşı

Hastaların şikayet başlangıç yaşı ortalama 3.91 yıl (medyan: 2.5, standart sapma: 3.72) olup, en düşük 0.25 yıl ve en yüksek 16 yıl arasında değişmektedir. İlk başvuru yaşı ise ortalama 5.56 yıl (medyan: 4, standart sapma: 3.82) olup, en düşük 1 yıl ve en yüksek 16 yıl olarak kaydedilmiştir. Şikayet başlangıcından başvuruya kadar geçen süre ortalama 1.65 yıl (medyan: 1, standart sapma: 1.58) olup, minimum 0 yıl ve maksimum 10 yıl arasında değişim göstermektedir.

Tablo 10. Tüm hastalarda şikayet başlangıç yaşı ve ilk başvuru yaşı

	Ort	Med	SS	Min	Maks
Şikayet başlangıç yaşı	3.91	2.5	3.72	0.25	16
İlk başvuru yaşı	5.56	4	3.82	1	16
Şikayet başlangıçtan başvuruya kadar geçen süre (yıl)	1.65	1	1.58	0	10

Tablo 11. Tanılara göre şikayet başlangıç yaşı

	PFAPA* (N=18)	CAPS (N=7)	HIDS (N=3)	TRAPS (N=3)	FMF (N=9)	SOİH (N=37)	OHD (N=12)	DİĞER (N=10)
Ortalama	1.53	2.43	1.5	6.83	5.69	3.67	3.75	8.55
Median	1	2	1	8	4	2,25	3	8
Standart sapma	0.996	1.397	0.866	3.884	4.257	3.468	2.989	4.822
* PFAPA ile SOİH grubu arasında p=0,042, PFAPA ile DİĞER grubu arasında p<0.001								

Tanılara göre şikayet başlangıç yaşı tablo 11’de gösterilmiştir. Tukey post-hoc testine göre, PFAPA tanısı ile SOİH tanısı alanlar arasında şikayet başlangıç yaşları açısından anlamlı fark bulunmaktadır ($p = 0.042$), ayrıca PFAPA tanısı ile DİĞER tanı grubundaki hastalar arasında da anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0.001$). Tanı grupları arasında şikayet başlangıcından başvuruya kadar geçen süre açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır, $p = 0.816$.

4.3. Aile Öyküsü

Hastaların aile öyküleri değerlendirildiğinde, %14.1’inin annede, %7.1’inin ise babada benzer hastalık öyküsü mevcuttur. Kardeş hastalık öyküsü %4.0 oranında bulunurken, anne-baba arasında akrabalık öyküsü %10.1 oranında vardır. Ailede romatolojik hastalık öyküsü %46.4 oranında mevcuttur. Tanılara göre aile öyküsü dağılımı tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Tanılara göre aile öyküsü

	PFAPA (N=18)	CAPS (N=7)	HIDS (N=3)	TRAPS (N=3)	FMF (N=9)	SOİH (N=37)	OHD (N=12)	DİĞER (N=10)	Toplam (N=99)
Annede Hastalık	4 (22.2%)	0	0	0	0	5 (13.5%)	5 (41.7%)	0	14 (14.1%)
Babada Hastalık	1 (5.6%)	1 (14.3%)	0	0	0	3 (8.1%)	1 (8.3%)	1 (11.1%)	7 (7.1%)
Kardeşte Hastalık	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (2.7%)	1 (8.3%)	1 (10%)	4 (4%)
Akrabalık öyküsü	1 (5.6%)	1 (14.3%)	0	0	1 (11.1%)	3 (8.1%)	1 (8.3%)	3 (30%)	10 (10.1%)
Ailede romatolojik hastalık	7 (38.8%)	5 (71.4%)	3 (100%)	1 (33.3%)	3 (33.3%)	19 (51.3%)	6 (50%)	2 (20%)	46 (46.4%)
Ailede KBH*	1 (5.6%)	0	0	0	0	6 (16.2%)	2 (16.7%)	0	9 (9.1%)

*KBH: kronik böbrek hastalığı

4.4. Atak Sıklığı ve Atakların Süresi

Tüm hastalarda atak sıklığı, ortalama 31.12 gün (SS = 14.80) aralıklarla olarak belirlenmiştir ve bu değerler minimum 15 gün ile maksimum 90 gün arasında değişiklik göstermektedir. Medyan atak sıklığı ise 30.0 gündür. Tanılara göre atak sıklığı dağılımı tablo 13'te gösterilmiştir; hastalık grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p >0,05). Atak süresi açısından, hastaların ortalama atak süresi 3.76 gün (SS = 1.44) olarak belirlenmiştir. Atak süresi minimum 1 gün ile maksimum 10 gün arasında değişiklik göstermektedir. Medyan atak süresi ise 3 gündür. Tanılara göre atakların süresinin dağılımı tablo 14'te gösterilmiştir; hastalık grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p >0,05).

Tablo 13. Tanılara göre atak sıklığı

	PFAPA (N=18)	CAPS (N=7)	HIDS (N=3)	TRAPS (N=1)	FMF (N=9)	SOİH* (N=33)	OHD* (N=11)	DİĞER (N=2)
Ortalama	26.72	27.43	23.33	60.00	33.33	32.91	30.00	47.5
Median	30	21	20	60	30	30	30	47,5
Standart sapma	9.196	15.630	5.774	-	23.452	14.079	14.142	17.678
Min	15	15	20	60	15	15	15	35
Max	45	60	30	60	90	75	60	60

Tablo 14. Tanılara göre atak süresi

	PFAPA (N=18)	CAPS (N=7)	HIDS (N=3)	TRAPS (N=2)	FMF (N=8)	SOİH* (N=33)	OHD* (N=11)	DİĞER (N=1)
Ortalama	3,67	4,29	3,00	5,50	3,50	3,73	3,91	2,00
Median	3,5	5	3	5,50	3,50	3	4	2
Standart sapma	1.3288	1.704	0.000	2.121	0.926	1.567	1.446	-
Min	2	2	3	4	2	1	1	2
Max	6	7	3	7	5	10	6	2

4.5. Semptomlar

Hastaların semptomlarına baktığımızda %94 oranla ateş en sık semptom olarak ortaya çıkmıştır. Karın ağrısı %57,5, ishal %12, kusma %9, eklem ağrısı %57,5, eklemlerde şişlik/hareket kısıtlılığı %19, myalji %53,5, döküntü %17, ağız içi yara %41, periorbital ödem %4, gözlerde kızarıklık %7, işitme kaybı %1, baş ağrısı %10, göğüs ağrısı %5, servikal lenfadenit %45 oranında saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Tanılara göre semptomlar

	PFAPA, N = 18	CAPS, N = 7	HIDS, N = 3	TRAPS, N = 3	FMF, N = 9	SOİH, N = 37	OHD, N = 12	DİĞER, N = 10
Ateş (n, %)	18 (100%)	7 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	9 (100%)	35 (95%)	12 (100%)	6 (60%)
Karın Ağrısı (n, %)	6 (33%)	5 (71%)	3 (100%)	1 (33%)	6 (67%)	27 (73%)	5 (42%)	4 (40%)
İshal (n, %)	1 (5.6%)	0	1 (33%)	0	3 (33%)	5 (14%)	1 (8.3%)	1 (10%)
Kusma (n, %)	0	3 (43%)	1 (33%)	0	1 (11%)	2 (5.4%)	1 (8.3%)	1 (10%)
Eklem ağrısı (n, %)	4 (22%)	6 (86%)	3 (100%)	1 (33%)	4 (44%)	23 (62%)	6 (50%)	10 (100%)
Eklemlerde şişlik/ hareket kısıtlılığı (n, %)	0	2 (29%)	0	1 (33%)	2 (22%)	5 (14%)	1 (8.3%)	8 (80%)
Myalji (n, %)	13 (72%)	5 (71%)	2 (67%)	3 (100%)	3 (33%)	21 (57%)	3 (25%)	3 (30%)
Döküntü (n, %)	2 (11%)	3 (43%)	0	1 (33%)	0	4 (11%)	4 (33%)	3 (30%)
Ağız içi yara (n, %)	10 (56%)	1 (14%)	2 (67%)	1 (33%)	4 (44%)	17 (46%)	2 (17%)	4 (40%)
Periorbital ödem (n, %)	1 (5.6%)	0	0	0	0	3 (8.1%)	0	0
Gözlerde kızarıklık (n, %)	1 (5.6%)	2 (29%)	0	2 (67%)	0	2 (5.4%)	0	0
İşitme kaybı (n, %)	0	1 (14%)	0	0	0	0	0	0
Baş ağrısı (n, %)	1 (5.6%)	2 (29%)	0	1 (33%)	1 (11%)	5 (14%)	0	0
Göğüs ağrısı (n, %)	0	0	0	0	1 (11%)	4 (11%)	0	0
Servikal lenfadenit (n, %)	17 (94%)	4 (57%)	0	1 (33%)	1 (11%)	19 (51%)	2 (17%)	1 (10%)

PFAPA grubunda %5.6, HIDS grubunda %33, FMF grubunda %33, SOİH grubunda %14, OHD grubunda %8.3 ve DİĞER grubunda %10 oranında ishal vardır. CAPS ve TRAPS gruplarında ishal görülmemiştir. PFAPA, TRAPS ve OHD gruplarında kusma görülmezken CAPS grubunda %43, HIDS grubunda %33, FMF grubunda %11, SOİH grubunda %5.4 ve DİĞER grubunda %10 oranında kusma vardır.

PFAPA grubunda %22, CAPS grubunda %86, HIDS grubunda %100, TRAPS grubunda %33, FMF grubunda %44, SOİH grubunda %62, OHD grubunda %50 ve DİĞER grubunda %100 oranında eklem ağrısı vardır. PFAPA grubunda eklem ağrısı görülmemiştir. CAPS grubunda %29, TRAPS grubunda %33, FMF grubunda %22, SOİH grubunda %14, OHD grubunda %8.3 ve DİĞER grubunda %80 oranında eklemlerde şişlik veya hareket kısıtlılığı vardır. PFAPA grubunda %72, CAPS grubunda %71, HIDS grubunda %67, TRAPS grubunda %100, FMF grubunda %33, SOİH grubunda %57, OHD grubunda %25 ve DİĞER grubunda %30 oranında myalji vardır.

PFAPA grubunda %11, CAPS grubunda %43, TRAPS grubunda %33, SOİH grubunda %11, OHD grubunda %33 ve DİĞER grubunda %30 oranında döküntü vardır. HIDS ve FMF gruplarında döküntü görülmemiştir. PFAPA grubunda %56, CAPS grubunda %14, HIDS grubunda %67, TRAPS grubunda %33, FMF grubunda %44, SOİH grubunda %46, OHD grubunda %17 ve DİĞER grubunda %40 oranında ağız içi yara vardır. PFAPA grubunda %5.6, SOİH grubunda %8.1 oranında periorbital ödem vardır. Diğer gruplarda periorbital ödem görülmemiştir.

PFAPA grubunda %5.6, CAPS grubunda %29, TRAPS grubunda %67 ve SOİH grubunda %5.4 oranında gözlerde kızarıklık vardır. Diğer gruplarda bu semptom görülmemiştir. Sadece CAPS grubunda %14 oranında işitme kaybı vardır; diğer gruplarda işitme kaybı görülmemiştir.

PFAPA grubunda %5.6, CAPS grubunda %29, TRAPS grubunda %33, FMF grubunda %11 ve SOİH grubunda %11 oranında göğüs ağrısı vardır. Diğer grubundaki hastalarda göğüs ağrısı görülmemiştir. PFAPA grubunda %94, CAPS

grubunda %57, TRAPS grubunda %33, FMF grubunda %11, SOİH grubunda %51, OHD grubunda %17 ve DİĞER grubunda %10 oranında servikal lenfadenit vardır.

Tetikleyici faktör olarak soğuk, sadece 2 (%29) CAPS hastasında ve OHD hastaların %8.3'ünde tetikleyici olarak görülmüş olup diğer hastalarda atakları tetikleyen herhangi bir faktöre rastlanmamıştır.

4.6. Fizik Muayene Bulguları

Verilere göre, aftöz stomatit vakaların %16.2'sinde görülmüştür. Eksudatif farenjit %25.3'ünde, servikal LAP %35.4'ünde ve döküntü %13.1'inde gözlemlenmiştir. Döküntü hastaların %61,5'inde ürtikeryal vasıfta görülürken, %38,4'ünde makülopapüler vasıfta ortaya çıkmıştır. Göz tutulumu hastaların %2'sinde mevcuttur, bu göz tutulumu vakalarının tamamında konjunktivit olarak tanımlanmış, üveit ise hiçbir hastada gözlenmemiştir. Hepatomegali %9.1'inde, splenomegali %5.1'inde görülmüştür. Artrit vakaların %3'ünde görülmüş olup, artrit görülen vakaların %66'sında ayak bileğinde ve %33.3'ünde ise sağ diz ve sol ayak bileğinde saptanmıştır.

Tanılara göre fizik muayene bulgularının dağılımı tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Tanılara göre fizik muayene bulguları

	PFAPA, N = 18	CAPS, N = 7	HIDS, N = 3	TRAPS, N = 3	FMF, N = 9	SOİH, N = 37	OHD, N = 12	DİĞER, N = 10
Aftöz stomatit	4 (22%)	2 (29%)	2 (67%)	0	0	7 (19%)	0	1 (10%)
Eksudatif farenjit	15 (83%)	3 (43%)	0	0	1 (11%)	6 (16%)	0	0
Servikal LAP	15 (83%)	3 (43%)	0	1 (33%)	2 (22%)	12 (32%)	1 (8.3%)	1 (10%)
Döküntü								
Ürtikeryal	1 (5.6%)	2 (29%)	0	1 (33%)	0	2 (5.4%)	2 (17%)	0
Makülopapüler	0	2 (29%)	1 (33%)	0	0	1 (2.7%)	0	1 (10%)
Göz tutulumu								
Konjunktivit	0	0	0	1 (33%)	0	1 (2.7%)	0	0
Üveit	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatomegali	0	1 (14%)	1 (33%)	1 (33%)	0	4 (11%)	0	2 (20%)
Splenomegali	0	1 (14%)	1 (33%)	0	0	1 (2.7%)	0	2 (20%)
Artrit								
ayak bileği	0	0	0	1 (33%)	0	0	0	1 (10%)
sağ diz ve sol ayak bileği	0	0	0	0	0	0	0	1 (10%)

4.7. Klinisyen görüşü ile Eurofever/PRINTO tanı kriterleri karşılaştırması

Olguların Eurofever tanı kriterlerine göre dağılımı incelenirken sadece klinik tanı kriterlerini karşılayanlar ve ayrıca klinik ve genetik bulgular ile tanı kriterlerini karşılayanlar ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Eurofever klinik tanı kriterlerini karşılayan 27 olgu vardı; bunların 21'i PFAPA, 6'sı ise HİDS ile uyumlu idi. Eurofever klinik ve genetik tanı kriterlerini karşılayan ise 12 olgu vardı. Bu olguların 5'i CAPS, 2'si HİDS ve 2'si TRAPS, 3 olgu ise FMF olarak değerlendirilmiştir. (Tablo 17)

Kappa analizi, Eurofever kriterleri ve klinisyen görüşüne göre verilen tanıları arasında bir uyum değerlendirilmesi yapılmıştır. Kappa katsayısı (κ) 0.346 olarak hesaplanmış ve p-değeri <0.001 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, iki değerlendirme yöntemi arasında orta derecede bir uyum olduğunu ve bu uyumun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir. Diğer bir deyişle, tanı koymada iki farklı yöntem arasında tesadüfi olmayan, anlamlı bir uyum bulunmaktadır.

Tablo 17. Klinisyen görüşü ve Eurofever kriterlerine göre tanıların karşılaştırması

	Klinisyen Görüşü	Eurofever Klinik Kriterler	Eurofever Klinik + Genetik Kriterler
PFAPA	18	21	-
CAPS	7	0	5
TRAPS	3	0	2
HİDS	3	6	2
SOH	37	-	-
FMF	9	0	3
DİĞER	10	-	-
OİH DEĞİL/ NORMAL	12	72	87
Kappa analizi	0.346 p < .001		

Ayrıca hastalarda klinisyen görüşüne göre ve Eurofever kriterlerine göre konulan tanıları arasında her bir tanı için Fisher's exact test ve kappa analizi yapılmıştır (Tablo 18). PFAPA için sensitivite %94, spesifite %95 (Fisher's exact test $p<.001$, $\kappa=0.841$) olarak saptanmıştır. CAPS için klinik ve genetik

bulgularla tanı konulduğunda sensitivite %71, spesifite %92,9; sadece klinik bulgularla tanı konulduğunda sensitivite %28, spesifite %100 olarak görüldü. HIDS tanısı için klinik ve genetik bulgularla tanı konulduğunda sensitivite %67, spesifite %100; sadece klinik bulgularla tanı konulduğunda sensitivite %67, spesifite %100 olarak görülmüştür. TRAPS tanısı için ise klinik ve genetik bulgularla tanı konulduğunda sensitivite %67, spesifite %100; sadece klinik bulgularla tanı konulduğunda sensitivite %33, spesifite %100 olarak görülmüştür. Eurofever kriterlerinin CAPS tanısı koymada uyumunda Fisher's exact test $p<.001$ ve $kappa=0.823$ ($p<.001$), HIDS tanısında Fisher's exact test $p=0.017$ ve $kappa=0.334$ ($p<.001$) ve TRAPS tanısında ise Fisher's exact test $p<.001$ ve $kappa=0.795$ ($p<.001$) olarak saptandı.

Tablo 18. 2X2 Eurofever kriterleri ve klinisyen görüşüne göre konulan tanıların uyumu

		Klinisyen Görüşü		P (Fisher's exact test)	Kappa
PFAPA	Sadece klinik	Pozitif	Negatif	<.001	.841, $p < .001$
	Pozitif	17(%17,2)	4 (%4)		
	Negatif	1 (%1)	77 (%77,8)		
	Sensitivite		94%		
	Spesifite		95%		
CAPS		Klinisyen Görüşü		< .001	.823, $p < .001$
	Klinik ve genetik	Pozitif	Negatif		
	Pozitif	5 (%5,1)	0		
	Negatif	2 (%2)	92 (%92,9)		
	Sensitivite		71%		
	Spesifite		100%		
	Sadece klinik	Pozitif	Negatif		
	Pozitif	2(%2)	0		
	Negatif	5(%5,1)	92(%92,9)		
	Sensitivite		28%		
	Spesifite		100%		
HIDS		Klinisyen Görüşü		.017	.334, $p < .001$
	Klinik ve genetik	Pozitif	Negatif		
	Pozitif	2 (%2)	0		
	Negatif	1 (%1)	96 (%96,9)		
	Sensitivite		67%		
	Spesifite		100%		
	Sadece klinik	Pozitif	Negatif		
	Pozitif	2 (%2)	6 (%6)		
	Negatif	1 (%1)	90 (%90,9)		
	Sensitivite		67%		
	Spesifite		93%		

TRAPS		Klinisyen Görüşü		< .001	.795, p < .001
	Klinik ve genetik	Pozitif	Negatif		
	Pozitif	2 (%2)	0 (%0)		
	Negatif	1 (%1)	96 (%96,9)		
	Sensitivite		67%		
	Spesifite		100%		
	Sadece klinik	Pozitif	Negatif		
	Pozitif	1 (%1)	0 (%0)		
	Negatif	2 (%2)	96 (%96,9)		
	Sensitivite		33%		
	Spesifite		100%		

4.8. Genetik Sonuçlar

Tablo 19, çeşitli mutasyonların tüm hastalar arasındaki dağılımını, zigosite durumlarını, türlerini ve ilgili yüzdelerini göstermektedir. Verilere göre, heterozigot ve homozigot zigosite durumları gözlemlenmiştir. Çalışmada yer alan mutasyonların büyük bir kısmı "VUS" (Klinik Önemi Belirsiz) olarak sınıflandırılmış olup, bazıları patojenik olarak belirlenmiştir. En sık rastlanan mutasyon NLRP3 c.2113C>A heterozigot VUS mutasyonu 39 hasta ile %42.9 oranında tespit edilmiştir.

Tablo 19. Hastalarda gen değişimlerinin dağılımları

Mutasyon	Zigosite	Tür	N	%
MEFV c.2040G>C	Heterozigot	Patojenik	1	1.1 %
MEFV c.2080A>G	Heterozigot	Patojenik	1	1.1 %
MEFV c.2177T>C	Heterozigot	Patojenik	6	6.6 %
MVK c.1126G>A	Heterozigot	Patojenik	1	1.1 %
MVK c.1129G>A	Heterozigot	Patojenik	1	1.1 %
MVK c.803T>C	Heterozigot	Patojenik	1	1.1 %
NLRP12 c.779C>T	Heterozigot	Patojenik	1	1.1 %
TNFRSF1A c.370G>A	Heterozigot	Patojenik	1	1.1 %
DNASE1 c.41C>A	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
DNASE1 c.499G>T	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
DNASE1 c.686C>T	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
MEFV c.1105C>T	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
MEFV c.1223G>A	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
MEFV c.1772T>C	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
MEFV c.2084A>G	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
MEFV c.2230G>T	Heterozigot	VUS	2	2.2 %
MEFV c.329T>C	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
MEFV c.442G>C	Heterozigot	VUS	10	11 %
MEFV c.442G>C	Homozigot	VUS	1	1.1 %
MVK c.538G>A	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
NLRP1 c.2652C>A	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
NLRP12 c.1884G>T	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
NLRP12 c.1886C>A	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
NLRP12 c.2380G>A	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
NLRP12 c.2575C>A	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
NLRP12 c.2591T>A	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
NLRP12 c.695T>C	Heterozigot	VUS	1	1.1 %

NLRP3 c.2113C>A	Heterozigot	VUS	39	42.9 %
NLRP3 c.2113C>A	Homozigot	VUS	2	2.2 %
NLRP3 c.2818G>A	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
NLRP3 c.578C>T	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
NLRP3 c.592G>A	Heterozigot	VUS	2	2.2 %
NLRP3 c.937A>G	Heterozigot	VUS	2	2.2 %
NLRP3 c.943A>G	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
NOD2 c.2966+6G>T	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
PLCG2 c.1666G>C	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
PLCG2 c.2203G>A	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
PSTPIP1 c.1024G>A	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
PSTPIP1 c.1145C>T	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
PSTPIP1 c.1214G>A	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
TNFRSF11A c.764G>C	Heterozigot	VUS	1	1.1 %
TNFRSF1A c.362G>A	Heterozigot	VUS	2	2.2 %
UNC13D c.2335G>A	Heterozigot	VUS	1	1.1 %

Genetik test sonuçlarına göre 50 hastada CAPS (NLRP3 ve NLRP12 gen değişimleri), 9 olguda FMF (MEFV gen değişimleri), 4'ünde HIDS (MVK gen değişimleri), 3 olguda TRAPS (TNFRSF1 gen değişimleri), 4 olguda ise diğer gen değişimleri (DNASE1, PSTPIP1 ve NLRP1 gen değişimleri) saptanmıştır. 29 olguda ise genetik test sonuçları normal bulunmuştur. (Tablo 20)

Klinisyen görüşü ve genetik sonuçlarla konulan tanılar arasındaki kappa değeri (κ) 0.09 ($p < .001$) olarak hesaplanmıştır. Bu durum, iki tanı yöntemi arasında zayıf bir uyum olduğunu göstermektedir (Tablo 20).

Tablo 20. Klinisyen görüşü ve genetik sonuçlara göre tanıların karşılaştırması

	Klinisyen Görüşü	Genetik Sonuç
PFAPA	18	-
CAPS	7	50 (tamamı VUS)
TRAPS	3	4
HIDS	3	3
SOH	37	-
FMF	9	9
DİĞER	10	4
OİH DEĞİL/NORMAL	12	29
Kappa analizi	0.09 $p < .001$	

Ayrıca hastalarda klinisyen görüşü ve genetik sonuçlarına göre konulan tanılar arasında her bir tanı için Fisher's exact test ve kappa analizi yapılmıştır (Tablo 21). CAPS için sensitivite %85.7, spesifite %52, Fisher's exact test $p=0.059$ ve kappa=0.053 ($p=.099$) olarak saptanmış olup CAPS tanısı koymada sadece

genetik sonuçlarla değerlendirmenin uyumunun olmadığı görülmüştür. HIDS için sensitivite %33.3, spesifite %97.9, Fisher's exact test $p=0.089$ ve $kappa=0.312$ ($p=.002$) olarak saptanmış olup HIDS tanısı koymada Fisher's exact testine göre uyum görülmezken, kappa analizinde uyum anlamlı olarak değerlendirilmiştir. TRAPS için ise sensitivite %100, spesifite %99, Fisher's exact test $p<.001$ ve $kappa=0.852$ ($p<.001$) olarak saptanmış olup TRAPS tanısı koymada genetik sonuçlara göre tanı koymanın klinisyen görüşü ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Tablo 21. 2X2 Genetik sonuçlara ve klinisyen görüşüne göre konulan tanıların uyumu

CAPS		Klinisyen Görüşü		P (Fisher's exact test)	Kappa
	Sadece genetik	Pozitif	Negatif		
	Pozitif	6 (%6,1)	44 (%44,4)		
	Negatif	1 (%1)	48 (%48,5)		
	Spesifite		52.2%		
	Spesifite		52.2%		
HIDS		Klinisyen Görüşü		0,089	0,312 p .002
	Sadece genetik	Pozitif	Negatif		
	Pozitif	1 (%1)	2 (%2)		
	Negatif	2 (%2)	94 (%94,9)		
	Spesifite		97.9%		
	Spesifite		97.9%		
TRAPS		Klinisyen Görüşü		< .001	0,852 p <.001
	Sadece genetik	Pozitif	Negatif		
	Pozitif	3 (%3)	1 (%1)		
	Negatif	0	95 (%96)		
	Sensitivite		100%		
	Spesifite		99%		

Tanımlara göre, her hastanın demografik, klinik ve genetik özellikleri tablo 22-27'de gösterilmiştir.

Tablo 22. CAPS tanısı alan hastalar

	Bulgular	Mutasyon	Zigosite	Hastalığın başlangıç yaşı (yıl)	Atak süresi (gün)	Tedavi	Tedavi yanıtı	Eurofever kriterlerine göre
1	Ateş Karın ağrısı Eklem ağrısı	NLRP3 c.2113C>A	heterozigot VUS	5	5	Kolşisin	atak sıklığında azalma	CAPS
2	Ateş Eklem ağrısı Ağız içi yara	NLRP3 c.2113C>A MEFV c.2177T>C	heterozigot VUS heterozigot patojenik	2	5	Kolşisin	yanıt yok	Klinik kriterleri karşılamıyor
3	Ateş Karın ağrısı Eklem ağrısı Ürtikeryal döküntü	NLRP12 c.779C>T	heterozigot patojenik	1,5	5	Kolşisin Kanakinumab	atak sıklığında azalma	CAPS

4	Ateş Karın ağrısı Kusma Ürtikeryal döküntü	NLRP3 c.2113C>A	heterozigot VUS	3	3	Kolşisin Kanakinumab	atak sıklığında azalma	CAPS
5	Ateş Papülopüstüler döküntü Ağız içi yara	yok		1	3	Kolşisin Kanakinumab	atak sıklığında azalma	Klinik kriterleri karşılamıyor
6	Ateş Artrit Yüzde makülopapüler döküntü	NLRP3 c.2113C>A	heterozigot VUS	2	2	Kolşisin Kanakinumab	atak sıklığında azalma	CAPS
7	Ateş Karın ağrısı Eklem ağrısı Gözlerde kızamıklık	NLRP3 c.2113C>A NLRP12 c.1884G>T	heterozigot VUS heterozigot, VUS	3	7	Kolşisin	atak sıklığında azalma	CAPS

Tablo 23. HIDS tanısı alan hastalar

	Bulgular	Mutasyon	Zigosite	Hastalığın başlangıç yaşı (yıl)	Atak süresi (gün)	Tedavi	Tedavi yanıtı	Eurofever kriterlerine göre
1	Ateş Karın ağrısı Eklem ağrısı	yok		2,5	3	Kolşisin Kanakinumab	tam remisyon	Klinik kriterleri karşılamıyor
2	Ateş Karın ağrısı Eklem ağrısı Ağız içi yara Yüzde malar raş	yok		1	3	Kolşisin	atak sıklığında azalma	HIDS
3	Ateş İshal Karın ağrısı Artrit Ağız içi yara	MVK c.1126G>A MVK c.1129G>A MEFV c.2040G>C	heterozigot patojenik heterozigot patojenik heterozigot patojenik	1	3	Kolşisin Kanakinumab	tam remisyon (tedavi öncesi amiloidoz)	HIDS

Tablo 24. TRAPS tanısı alan hastalar

	Bulgular	Mutasyon	Zigosite	Hastalığın başlangıç yaşı (yıl)	Atak süresi (gün)	Tedavi	Tedavi yanıtı	Eurofever kriterlerine göre
1	Ateş Eklem ağrısı Artrit Ürtikeryal döküntü Gözlerde kızamıklık	TNFRSF1A c.370G>A	heterozigot patojenik	10	-	Kanakinumab	tam remisyon	TRAPS
2	Ateş Myalji Ağız içi yara Servikal lenfadenit	TNFRSF1A c.362G>A MEFV c.2230G> T	heterozigot VUS heterozigot VUS	2,5	7	-	-	TRAPS
3	Ateş Myalji Baş ağrısı Gözlerde kızamıklık	TNFRSF1A c.362G>A MEFV c.442G>C	heterozigot VUS heterozigot VUS	8	4	Steroid Kanakinumab	tam remisyon	Klinik kriterleri karşılamıyor

Tablo 25. PFAPA tanısı alan hastalar

	Bulgular	Mutasyon	Zigosite	Hastalığın başlangıç yaşı (yıl)	Atak süresi (gün)	Tedavi	Tedavi yanıtı	Eurofever kriterlerine göre
1	Ateş Myalji Ağız içi yara Servikal lenfadenit	yok		1	6	-	-	PFAPA
2	Ateş Eklem ağrısı Ağız içi yara Servikal lenfadenit	NLRP3 c.2113C>A NOD2 c.2966+6G>T	heterozigot VUS heterozigot VUS	1,5	3	-	-	PFAPA
3	Ateş Baş ağrısı Servikal lenfadenit	NLRP12 c.2591T>A	heterozigot VUS	3	3	-	-	PFAPA
4	Ateş Myalji Ağız içi yara Ürtikeryal döküntü Servikal lenfadenit	yok	-	1	5	Kolşisin	-	Klinik kriterleri karşılamıyor
5	Ateş Myalji Servikal lenfadenit	yok	-	1,5	2	-	-	PFAPA
6	Ateş Myalji Servikal lenfadenit	NLRP3 c.2818G>A	heterozigot VUS	4	4	-	-	PFAPA
7	Ateş Eklem ağrısı Servikal lenfadenit	yok	-	3	5	Kolşisin	yanıt yok	PFAPA
8	Ateş Ağız içi yara Servikal lenfadenit	yok	-	1	2	-	-	PFAPA
9	Ateş Myalji Servikal lenfadenit	yok	-	0,5	4	-	-	PFAPA
10	Ateş Myalji Servikal lenfadenit	NLRP3 c.2113C>A	heterozigot VUS	2	4	-	-	PFAPA
11	Ateş Ağız içi yara Servikal lenfadenit	yok	-	1	6	Kolşisin	yanıt yok	PFAPA
12	Ateş Myalji Servikal lenfadenit	yok	-	0,5	5	-	-	PFAPA
13	Ateş Myalji Servikal lenfadenit	yok	-	0,25	3	-	-	PFAPA
14	Ateş Servikal lenfadenit	MEFV c.2177T>C	heterozigot patojenik	1	2	-	-	PFAPA
15	Ateş Myalji Servikal lenfadenit	NLRP3 c.2113C>A	heterozigot VUS	1,5	4	-	-	PFAPA
16	Ateş Myalji Servikal lenfadenit	NLRP3 c.2113C>A MEFV c.442G>C	heterozigot VUS heterozigot VUS	2	2	-	-	PFAPA
17	Ateş Ağız içi yara Servikal lenfadenit	NLRP3 c.2113C>A MEFV c.442G>C	heterozigot VUS heterozigot VUS	0,75	3	-	-	PFAPA
18	Ateş Ağız içi yara Servikal lenfadenit	yok	-	2	4	-	-	PFAPA

Tablo 26. Sınıflandırılmamış otoinflatuar hastalık tanısı alan hastalar

	Bulgular	Mutasyon	Zigosite	Hastalığın başlangıç yaşı (yıl)	Atak süresi (gün)	Tedavi	Tedavi yanıtı	Eurofever kriterlerine göre
1	Ateş Karın ağrısı Kusma	NLRP3 c.2113C>A	homozigot VUS	3	3	-	-	HIDS
2	Ateş Karın ağrısı Eklem ağrısı	NLRP3 c.943A>G	heterozigot VUS	2	4	Kolşisin	tam remisyon	Klinik kriterleri karşılamıyor
3	Ateş Karın ağrısı Eklem ağrısı Baş ağrısı	NLRP3 c.578C>T	heterozigot VUS	11	3	Kolşisin	-	Klinik kriterleri karşılamıyor
4	Ateş	MEFV c.1772T>C	heterozigot VUS	0,5	4	Kolşisin	atak sıklığında azalma	Klinik kriterleri karşılamıyor
5	Ateş Myalji Ağız içi yara	NLRP12 c.695T>C	heterozigot VUS	3	3	-	-	Klinik kriterleri karşılamıyor
6	Ateş Karın ağrısı	NLRP3 c.2113C>A	heterozigot VUS	9	5	-	-	Klinik kriterleri karşılamıyor
7	Ateş Karın ağrısı Myalji Ağız içi yara	yok	-	0,5	3	Kolşisin	-	PFAPA
8	Ateş Karın ağrısı Baş ağrısı	NLRP3 c.2113C>A	heterozigot VUS	4	4	Kolşisin	atak sıklığında azalma	Klinik kriterleri karşılamıyor
9	Ateş Göğüs ağrısı Servikal lenfadenit	yok	-	16	-	Kolşisin	-	Klinik kriterleri karşılamıyor
10	Ateş Ağız içi yara Gözlerde kızamıklık	NLRP3 c.2113C>A	heterozigot VUS	1,5	3	Kolşisin	tam remisyon	Klinik kriterleri karşılamıyor
11	Ateş Myalji Ağız içi yara Servikal lenfadenit	MEFV c.2177T>C	heterozigot patojenik	0,5	6	Kolşisin	atak sıklığında azalma	Klinik kriterleri karşılamıyor
12	Ateş Karın ağrısı Eklem ağrısı Baş ağrısı	yok	-	0,5	3	Kolşisin	atak sıklığında azalma	Klinik kriterleri karşılamıyor
13	Ateş Eklem ağrısı	yok	-	2	5	Kolşisin	atak sıklığında azalma	Klinik kriterleri karşılamıyor
14	Ateş Karın ağrısı Servikal lenfadenit	DNASE1 c.41C>A	heterozigot VUS	2	3	Kolşisin	atak sıklığında azalma	Klinik kriterleri karşılamıyor
15	Ateş Karın ağrısı Eklem ağrısı Ağız içi yara Servikal lenfadenit	yok	-	1	3	Kolşisin	yanıt yok	Klinik kriterleri karşılamıyor
16	Ateş Karın ağrısı Eklem ağrısı Makülopapüler döküntü	MEFV c.2230G>T	heterozigot VUS	4	3	Kolşisin	atak sıklığında azalma	FMF
17	Ateş Karın ağrısı Eklem ağrısı Eklemlerde şişlik	NLRP3 c.2113C>A	heterozigot VUS	3	1	Kolşisin	atak sıklığında azalma	Klinik kriterleri karşılamıyor
18	Ateş Karın ağrısı Eklem ağrısı Myalji	DNASE1 c.499G>T	heterozigot VUS	1	3	Kolşisin Steroid	atak sıklığında azalma	PFAPA
19	Ateş Eklem ağrısı Göğüs ağrısı	yok	-	4	4	Kolşisin	atak sıklığında azalma	Klinik kriterleri karşılamıyor
20	Ateş Myalji Ağız içi yara	yok	-	2,5	3	-	-	PFAPA
21	Ateş Karın ağrısı İshal Ağız içi yara	yok	-	1	4	Kolşisin	atak sıklığında azalma	HIDS

22	Ateş Myalji Ağız içi yara	NLRP3 c.2113C>A	heterozigot VUS	3	6	Kolşisin	-	Klinik kriterleri karşılamıyor
23	Ateş Ağız içi yara Servikal lenfadenit	NLRP3 c.2113C>A MEFV c.2177T>C	heterozigot VUS heterozigot patojenik	3	5	Kolşisin	atak sıklığında azalma	Klinik kriterleri karşılamıyor
24	Ateş Karın ağrısı Servikal lenfadenit	NLRP3 c.2113C>A	heterozigot VUS	3	3	Kolşisin	atak sıklığında azalma	Klinik kriterleri karşılamıyor
25	Ateş Karın ağrısı Göğüs ağrısı Eklem ağrısı Myalji	MVK c.538G>A	heterozigot VUS	4	2	Kolşisin	atak sıklığında azalma	HIDS
26	Ateş Karın ağrısı Ağız içi yara Eklem ağrısı	yok	-	0,5	5	Kolşisin	atak sıklığında azalma	HIDS
27	Ateş Karın ağrısı Myalji	NLRP3 c.592G>A MEFV c.442G>C	heterozigot VUS heterozigot VUS	2	2	Kolşisin	atak sıklığında azalma	FMF
28	Karın ağrısı Eklem ağrısı Artrit Ürtikeryal döküntü	NLRP3 c.937A>G MEFV c.442G>C	heterozigot VUS heterozigot VUS	6	-	-	-	Klinik kriterleri karşılamıyor
29	Karın ağrısı Eklem ağrısı Periorbital ödem Baş ağrısı	NLRP3 c.2113C>A	heterozigot VUS	5	-	Kolşisin	-	Klinik kriterleri karşılamıyor
30	Ateş Ağız içi yara Servikal lenfadenit	yok	-	1	4	Kolşisin	atak sıklığında azalma	PFAPA
31	Ateş Ağız içi yara Myalji	yok	-	5	3	Kolşisin	atak sıklığında azalma	Klinik kriterleri karşılamıyor
32	Eklem ağrısı İshal Baş ağrısı Myalji	PLCG2 c.1666G>C MEFV c.442G>C MEFV c.1223G>A MEFV c.1105C>T	heterozigot VUS heterozigot VUS heterozigot VUS heterozigot VUS	12	10	Kolşisin	atak sıklığında azalma	FMF
33	Ateş Eklem ağrısı Myalji	NLRP3 c.2113C>A	heterozigot VUS	6	3	-	-	Klinik kriterleri karşılamıyor
34	Ateş Karın ağrısı Artrit	yok	-	3		Kolşisin	atak sıklığında azalma	Klinik kriterleri karşılamıyor
35	Ateş Karın ağrısı Ağız içi yara Eklem ağrısı	NLRP3 c.2113C>A	heterozigot VUS	4	3	Kolşisin	atak sıklığında azalma	Klinik kriterleri karşılamıyor
36	Ateş Karın ağrısı Eklem ağrısı	yok	-	6	4	-	-	Klinik kriterleri karşılamıyor
37	Ateş Ağız içi yara	NLRP3 c.2113C>A MEFV c.442G>C	heterozigot VUS heterozigot VUS	2	3	-	-	Klinik kriterleri karşılamıyor

Tablo 27. Otoinflatuar hastalık düşünölmeyen olgular

	Bulgular	Mutasyon	Zigosite	Hastalığın başlangıç yaşı (yıl)	Atak süresi (gün)	Tedavi	Tedavi yanıtı	Eurofever kriterlerine göre
1	Ateş Karın ağrısı Eklem ağrısı	NLRP3 c.2113C>A	heterozigot VUS	2,5	1	-	-	Klinik kriterleri karşılamıyor
2	Ateş Karın ağrısı Mylji	MVK c.803T>C	heterozigot patojenik	3,5	5	-	-	HIDS
3	Ateş Karın ağrısı Mylji	NLRP3 c.2113C>A	heterozigot VUS	6	2	-	-	Klinik kriterleri karşılamıyor
4	Ateş Servikal lenfadenit	NLRP3 c.2113C>A	heterozigot VUS	7	5	-	-	Klinik kriterleri karşılamıyor
5	Ateş Ürtikeryal döküntü	NLRP3 c.2113C>A MEFV c.2084A>G	heterozigot VUS heterozigot VUS	2	3	Kolşisin	atak sıklığında azalma	Klinik kriterleri karşılamıyor
6	Ateş Karın ağrısı Kusma	NLRP3 c.2113C>A	heterozigot VUS	1,5	4	-	-	Klinik kriterleri karşılamıyor
7	Ateş Karın ağrısı Ağız içi yara	NLRP3 c.2113C>A	heterozigot VUS	2	4	-	-	Klinik kriterleri karşılamıyor
8	Ateş Artrit Ürtikeryal döküntü	NLRP3 c.2113C>A PLCG2 c.2203G>A	heterozigot VUS heterozigot VUS	11	-	-	-	Klinik kriterleri karşılamıyor
9	Ateş Eklem ağrısı Ağız içi yara Mylji	yok	-	1	5	-	-	HIDS
10	Ateş Karın ağrısı Eklem ağrısı	TNFRSF11A c.764G>C PSTPIP1 c.1145C>T	heterozigot VUS heterozigot VUS	2	4	-	-	Klinik kriterleri karşılamıyor
11	Ateş Eklem ağrısı Ağız içi yara	NLRP3 c.2113C>A	heterozigot VUS	1,5	6	-	-	Klinik kriterleri karşılamıyor
12	Ateş Karın ağrısı Kusma	yok	-	5	4	-	-	Klinik kriterleri karşılamıyor

Tablo 28. DİĞER tanı grubundaki hastalarda mutasyonlar

	Mutasyon	Zigosite	Tür	Kişi Sayısı	Yüzde (%)
CRMO	NLRP3 c.2113C>A	Heterozigot	VUS	2	20
	MEFV c.605G>1	Homozigot	VUS	1	10
Sistemik JİA	PSTPIP1 c.1214G>A	Heterozigot	VUS	1	10
	NLRP12 c.2575C>A	Heterozigot	VUS	1	10
	PSTPIP1 c.1024G>A	Heterozigot	VUS	1	10
	NLRP12 c.1886C>A	Heterozigot	VUS	1	10
	NLRP3 c.2113C>A	Heterozigot	VUS	2	20
	MEFV c.2177T>C	Heterozigot	Patojenik	1	10
SLE	NLRP3 c.2113C>A	Heterozigot	VUS	2	20
	MEFV c.442G>C	Heterozigot	VUS	1	10

Tablo 29. NLRP3 c.2113C>A heterozigot VUS mutasyonuna eşlik eden mutasyonlar

	Zigosite	Tür	N
MEFV c.2177T>C	Heterozigot	Patojenik	3
MEFV c.2080A>G	Heterozigot	Patojenik	1
MEFV c.442G>C	Heterozigot	VUS	5
NLRP12 c.1884G>T	Heterozigot	VUS	1
PLCG2 c.2203G>A	Heterozigot	VUS	1
MEFV c.2084A>G	Heterozigot	VUS	1
MEFV c.329T>C	Heterozigot	VUS	1
MEFV c.442G>C	Homozigot	VUS	1
NOD2 c.2966+6G>T	Heterozigot	VUS	1
UNC13D c.2335G>A	Heterozigot	VUS	1
NLRP12 c.2380G>A	Heterozigot	VUS	1

4.9. Hastalarda Tanı, Tedavi ve Yanıt Karşılaştırması

Çalışmada farklı otoinflatuar hastalık tanılarına sahip hastalar incelenmiştir. PFAPA olarak değerlendirilen 18 hastanın 3'üne (%16,6) kolşisin tedavisi verilmiş, bunların 2'sinde tedaviye yanıt alınamamıştır.

CAPS olarak değerlendirilen 7 hastanın tamamı kolşisin tedavisi almış olup, 4'ünde kolşisin tedavisine ek olarak kanakinumab tedavisi verilmiştir. Kolşisin ve kanakinumab alan hastaların tamamında atak sıklığında azalma saptanmıştır. Sadece kolşisin alan 3 hastanın 1'inde tedaviye yanıt alınamamış ve bu hasta Eurofever kriterlerinde hiçbir tanı grubuna dahil edilmemiştir. Diğer 2 hastada kolşisinle beraber atak sıklığında azalma görülmüş olup 2'si de Eurofever kriterlerine göre CAPS olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda HIDS olarak değerlendirilen 3 hastanın tamamına kolşisin tedavisi verilmiştir. 2 (%66,7) hastada kolşisinle beraber kanakinumab tedavisi de verilerek hastalarda tam remisyon elde edilmiştir. Bu hastalardan biri Eurofever kriterlerine göre yine HIDS grubuna girse de diğeri herhangi bir tanı grubuna girmemiştir. Kolşisin ve kanakinumab tedavisi alan hastalardan 1'i tedaviye tam remisyon cevabı vermesine rağmen hastada tedavi öncesi amiloidoz geliştiği saptandı. Sadece kolşisin ile tedavi alan hasta Eurofever kriterlerine göre sadece klinik bulgularla yine HIDS olarak değerlendirilmiş ve tedaviyle beraber atak sıklığında azalma saptanmıştır.

TRAPS grubundaki hastalarımızın 2'sine (%66,7) tedavi olarak kanakinumab verilmiş olup, bu hastalarda tedaviye cevap olarak tam remisyon görülmüştür. Kanakinumab alan hastaların 1'i Eurofever kriterleriyle TRAPS olarak değerlendirilse de diğer hasta kriterleri karşılamayıp herhangi bir gruba dahil olmamıştır. TRAPS hastamızlardan 1'i takiplerine devam etmemiştir.

Sınıflandırılmamış otoinflamatuvar sendrom olarak değerlendirilen 37 hastanın 29'una (%78,3) kolşisin tedavisi verilmiştir. Bu hastaların 2'sinde kolşisinle tam remisyon sağlanmıştır. Kolşisinle remisyon sağlanan hastaların ikisinde de NLRP3 mutasyonu mevcut olup Eurofever kriterlerine göre herhangi bir gruba dahil edilememiştir. Kolşisin tedavisiyle beraber hastaların 21'inde (%56,7) atak sıklığında azalma gözlenmiştir. Kolşisin tedavisiyle atak sıklığı azalan hastaların Eurofever kriterlerine göre 3'ü (%14) HIDS, 3'ü (%14) FMF, 2'si (%10) PFAPA olarak değerlendirilmiş, 13'ü (%62) ise klinik kriterleri karşılamamıştır. Kolşisin alan hastaların 1'inde tedaviye yanıt alınamamıştır. Bu hastada herhangi bir anlamlı mutasyon görülmezken Eurofever kriterleriyle de herhangi bir tanıyı karşılamamıştır.

5. TARTIŞMA

Otoinflamatuvar hastalıklar tekrarlayan ateş ve şiddetli inflamasyon ataklarıyla karakterize, çoğunun hereditör geçişi kanıtlanmış bir grup hastalıktır. En yaygın bilinenleri FMF ve PFAPA'dır. Ancak son yıllarda gelişen genetik analiz yöntemleri, daha önce tanımlanmamış veya daha az bilinen otoinflamatuvar hastalıkların da tanısını koymayı mümkün kılmıştır.

Çalışmamızda klinisyen görüşüne göre verilen tanımlar altın standart olarak kabul edilerek, hastaların semptomları ve genetik sonuçlarına göre 2019 yılında Gattorno ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu Eurofever/PRINTO otoinflamatuvar sendromlar için sınıflandırma kriterleri (11) ile aldığı tanımlar ve sadece genetik mutasyona göre aldığı tanımlar karşılaştırılmıştır.

2019 yılında Gattorno ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada (11) CAPS hastalarının %53'ü, HIDS hastalarının %43'ü, TRAPS hastalarının %58'i, PFAPA hastalarının %47'si ve SOİH olarak değerlendirilen hastaların ise %47'si erkek olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda CAPS (%71), TRAPS (%67) ve SOİH (%45) tanımlanan hastalarda erkek cinsiyet oranı benzer saptanırken, HIDS (%100) hastalarının tamamı erkek olarak görülmüştür. PFAPA (%61) hastalarında ise Gattorno ve arkadaşlarının çalışmasının aksine erkek cinsiyet baskınlığı görülmüş olup aslında literatür taraması yapıldığında (46) PFAPA hastalarında erkek cinsiyet dominansının ön plana çıktığını saptadık. HIDS hastalarının erkek cinsiyet oranındaki bu fazlalık hasta sayımızın az olmasından kaynaklı olduğunu düşündürmüştür.

PFAPA hastalarının şikayet başlangıç yaşı çalışmamızda ortalama 1.53 ± 0.996 , median değeri 1 yıl olarak görülmüş olup 2022 yılında 607 hastanın dahil olduğu İstanbul Üniversitesinde yapılan çalışma (98) ve 2019 yılında Gattorno ve arkadaşlarının yaptığı çalışma (11) ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yine literatürle uyumlu olarak PFAPA hastalarımızda ilk atağının 5 yaşından önce ortaya çıktığını (46) saptadık. Çalışmamızda PFAPA hastalarının 1'inde heterozigot patojenik mutasyon, 7 'sinde heterozigot VUS mutasyon saptanmış olup mutasyona

sahip olanlar ve olmayanlar arasında şikayet başlangıç yaşı olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Çalışmamızda CAPS hastalarının şikayet başlangıç yaşı ortalama 2.43 ± 1.397 , median 2 yıl olarak görülmüş olup literatürle benzer sonuçlar (11, 99) elde edilmiştir. 2022 yılında Ege Üniversitesinde otoinflamatuvar sendromlarda genotip-fenotip ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada (10) ise CAPS hastalarının şikayet başlangıç yaşı ortalama 7.0 ± 3.8 olarak görülmüş olup hastalığın başlangıç yaşının literatüre göre ileri olmasının hastalardaki düşük penetranslı mutasyonlardan kaynaklı olabileceği düşünülmüş. CAPS olarak değerlendirilen hastalarımızın genotipi incelendiğinde homozigot mutasyon hiç görülmemiş olup, 1'inde hiçbir mutasyon saptanmamıştır. 1 hastada NLRP12 c.779C>T patojenik mutasyon görülmüş olup diğer hastalara göre şikayet başlangıç yaşı görece daha düşüktür.

HIDS tanısı alan çalışmamızdaki hastaların şikayet başlangıç yaşı ortalaması 1.50 ± 0.86 , median 1 yıl olarak görülmüştür. 114 HIDS hastasının incelendiği Eurofever çalışması (79) ve şiddetli olguların değerlendirildiği uluslararası bir retrospektif çalışmada (100) da birbirine benzer olarak hastalık başlangıç median yaşı 6 ay olarak görülmüş olup bizim çalışmamız da yakın sonuçlar içermektedir. HIDS tanısı alan hastalarımızın sadece 1'inde anlamlı mutasyon saptanmış olup MVK c.1126G>A ve c.1129G>A heterozigot patojenik mutasyonlarını taşımaktadır. Bu hastamızın şikayet başlangıç yaşı, mutasyon taşımayan diğer 2 olgumuza göre anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır.

Çalışmamızda TRAPS tanısı alan hastalar değerlendirildiğinde şikayet başlangıç yaşı ortalama 6.83 ± 3.88 , median 8 yıl olarak saptandı. Ege üniversitesinde yapılan çalışmada (10) TRAPS hastalarının bizim çalışmamıza benzer olarak şikayet başlangıç yaşı median 7.7 yıl olarak görülmüş olup literatürde (11, 62) pediatrik popülasyonda daha düşük başlangıç yaşının saptandığı çalışmalar bulunmaktadır. TRAPS hastalarımızın hepsinde TNFRSF1A heterozigot VUS mutasyon saptanmış olup, hastaların 2'sinin eşlik eden MEFV heterozigot VUS mutasyon görülmesiyle beraber şikayet başlangıç yaşında görece düşüklük ortaya çıkardığı şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda SOİH olarak değerlendirilen hastaların şikayet başlangıç yaşı ortalama 3.67 ± 3.47 , median 2,25 yıl olarak görüldü. Literatürde bazı çalışmalarda (99, 101) SOİH hastalarında şikayet başlangıç yaşı çalışmamızla benzer sonuçlar içermekle beraber, Gattorno ve arkadaşlarının yaptığı Eurofever çalışmasında median 5.9 yıl olarak saptanmış. Çalışmamızda SOİH olarak değerlendirilen hastaların 13'ünde anlamlı mutasyon saptanmamış olup mutasyon saptanan gruba göre şikayet başlangıç yaşında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Hastaların ailede romatolojik hastalık öyküleri değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda PFAPA için %39 oranında ailede hastalık öyküsü görülmüştür. 80 PFAPA hastası ile Amerika'da yapılan bir çalışmada (26) hastaların %23'ünün ve 607 PFAPA hastasının dahil edildiği Cerrahpaşa Üniversitesinde yapılan bir çalışmada (98) ise %29.7'sinin ailesinde PFAPA öyküsü olduğu görülmüş. Çalışmamızda CAPS hastalarının %71.4'ünde ailede pozitif romatolojik hastalık öyküsü mevcut olup bu açıdan çalışmamız Eurofever kayıtları ile 136 CAPS hastası alınarak yapılan çalışmayla (102) benzer sonuçlar taşımaktadır. HIDS hastalarının pozitif aile öyküsü çalışmamızda %100 görülmüş olup diğer çalışmalara (10) göre bu oran daha fazla saptanmıştır. Otozomal dominant kalıtım karakteriyle bilinen TRAPS için çalışmamızda aile öyküsü %33 oranla pozitif saptanmış olup literatürde TNFRSF1A c.362G>A mutasyonuna sahip hastalarla yapılan çalışmalarla (%19 ve %28) (62, 103) benzer niteliktedir. SOİH olarak değerlendirilen hastaların pozitif aile öyküsü çalışmamızda %51.3 olarak değerlendirilerek diğer çalışmalara (%17 ve %13) (99, 104) göre yüksek saptanmıştır.

Hastaların atak süresine bakıldığında PFAPA tanısı alan hastalarımızın atak süresi ortalama 3.67 ± 1.33 , median 3.5 gün olarak literatürle (11, 23, 32, 105) benzer görüldü. CAPS tanısı alan hastalarımızın atak süresi 4.29 ± 1.70 , median 5 gün olup bu hastalarda yapılan diğer çalışmalara (10, 11, 99, 102) bakıldığında daha yüksek olduğu saptandı. Çalışmamızın HIDS hastalarının tamamında atak süresi Ege Üniversitesinde yapılan çalışmayla (10) benzer şekilde 3 gün olarak görülsede yapılan diğer çalışmalarda (11, 79, 99) atak süresi bir miktar daha uzun olarak saptanmıştır. TRAPS hastalarımızda atak süresi ortalama 5.50 ± 2.12 , median 5.50 gün görülmüş olup bu sürenin Ege Üniversitesinde yapılan çalışmaya (10) göre

uzun, diğer çalışmalara (11, 62, 99) göre daha kısa olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamız ve Ege Üniversitesinde yapılan çalışmada TRAPS tanılı hasta sayısının az olması, hastaların atak süresinin daha kısa saptanmasını açıklayabilir. Çalışmamızda SOİH tanılı hastalarda ise atak süresi ortalama 3.73 ± 1.56 , median 3 gün olarak görüldü. Literatürdeki 2 farklı çalışmada (11, 104) SOİH tanılı hastalarda çalışmamıza benzer atak süreleri görülmüş olup, Çağlayan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (99) ise median atak süresinin 5 gün olarak saptandığı gözlemlendi. Çalışmamızda hastaların atak süreleri ile genetik mutasyon sonuçları arasında ilişki görülmedi.

Çalışmamızda PFAPA semptom ve bulgularına baktığımızda tüm hastalarda atak döneminde ateş (%100) olduğunu görmekteyiz. Ateşe eşlik eden en sık bulgular servikal lenfadenit (94%), eksudatif farenjit (%83), myalji (%72) ve ağız içi yara (%56) olarak saptadık. Welzel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (106) bizim çalışmamıza benzer olarak ateşe eşlik eden en sık semptom adenit %100 oranında, tonsillofarenjit %96 ve oral aft ise %44 oranında saptanmış. Perko ve arkadaşları (23), ateşe en çok farenjitin %98 oranla eşlik ettiğini, adenitin %94 oranla ve aftöz stomatitin %56 oranla ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Hofer ve arkadaşları ise 301 PFAPA hastasının fenotip değerlendirmesi için yaptıkları uluslararası bir çalışmada (105) ateşe en sık farenjitin %90 hastada, adenitin %78 hastada ve oral aftın da %57 hastada bulunduğunu saptamışlar. Çalışmamızda ek olarak hastaların %33'ünde karın ağrısı ve %22'sinde eklem ağrısı görülmüş olup bu semptomların diğer çalışmalardaki (23, 105) hastalara göre daha az ortaya çıktığını saptadık. PFAPA hastalarımızın mutasyon olanlar ve olmayanlar arasında semptom bakımından herhangi bir ilişki kurulamamıştır.

PFAPA hastalarımızın genetik mutasyonları incelendiğinde tüm hasta popülasyonumuza paralel olarak en sık (%27,8) NLRP3 c.2113C>A ve ikinci sıklıkta (%11,1) MEFV c.442G>C mutasyonu taşıdığını gördük. Perko ve arkadaşlarının 81 PFAPA hastası ile yaptıkları çalışmada (23) bizim çalışmamıza benzer olarak %21 oranında NLRP3 mutasyonu saptanmıştır. Ancak literatüre baktığımızda yapılan çalışmaların (27, 42, 43, 107) neredeyse hepsinde PFAPA tanısıyla takip edilen hastaların en sık MEFV geninde mutasyonlara sahip olduğu görülmektedir. Literatüre bakıldığında 3 farklı çalışma (27, 42, 43) da kolşisin

profilaksisinin atak sıklığını azaltmada, Welzel ve arkadaşlarının 2021’de yaptığı çalışmada (106) ise MEFV mutasyonu negatif hastalarda bile kolşisin tedavisinin güvenli ve etkili olduğu, kortikosteroidlerle beraber atak sıklığı artan, orta-ve şiddetli hastalık aktivitesi olan hastalarda kullanılabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise kolşisin tedavisi alan 3 hastada da anlamlı mutasyon görülmemiş, kolşisin tedavisinden atak sıklığını ve süresini azaltma bakımından yanıt alınamamıştır.

Çalışmamızda CAPS tanısı alan hastaların semptom ve bulgularına bakıldığında hastaların tamamında mevcut olan ateş en sık semptom ve başvuru nedeni olarak görüldü. Ateşle beraber diğer eşlik eden semptomlar sırasıyla eklem ağrısı (%86), karın ağrısı (71%), myalji (71%), servikal lenfadenit (57%), kusma (43%), döküntü (43%), eksudatif farenjit (43%), gözlerde kızarıklık (29%) ve baş ağrısı (29%) idi. Vuran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (10) ataklara en sık eşlik eden bulgular ateş, eklem ağrısı, döküntü ve karın ağrısı (sırasıyla %71, %86, %43 ve %43 oranında) olarak görülmüş. Literatürdeki en geniş çaplı CAPS araştırmasında (102) ise ataklara en sık eşlik eden bulgu olarak deri değişiklikleri (%97) saptanarak bunların %89’unun ürtikeryal, %26’sının ise makülopapüler raş olduğu belirtilmiş. Bizim çalışmamızda ise CAPS hastalarında ürtikeryal ve makülopapüler döküntü %29 oranında görüldü. Levy ve arkadaşlarının çalışmasında (102) ateşli ataklara eşlik eden semptomlar kas-iskelet tutulumu %86 (myalji %44, artralji %79, artrit %36), ateş %84, göz tutulumu %71 (konjunktivit %66, üveit %7), nörolojik tutulum %40 (baş ağrısı %29, papilödem %27, menenjit %26) saptanarak hastaların %42’sinde işitme kaybı ve %4’ünde amiloidoz gelişmiş. Yine bu çalışmada (102) NLRP3 c.1043C>T mutasyonu taşıyanlarda hastalığın 6 aydan önce başlayıp, kronik seyir ve işitme kaybı ile ilişkili olduğu, NLRP3 c.778C>T mutasyonu olanlarda ise pozitif aile öyküsü, >6 ay başlayan ve soğukla tetiklenen semptomlarla ilişkili anlamlı sonuçlar elde edilmiş. Bizim çalışmamızdaki en sık mutasyon olan NLRP3 c.2113C>A mutasyonu olan hastalar ise ciddi nörolojik veya kas-iskelet sistemi tutulumu, işitme kaybı ve aile öyküsü olmayan, çok hafif, geç başlangıçla karakterize olarak değerlendirilmiş. Bizim hastalarımızın hiçbirinde ağır nörolojik tutulum ve amiloidoz saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak hastalara uygun tedavinin zamanında başlanması ve

hastalarımızdaki mevcut mutasyonların düşük penetranslı heterozigot mutasyonlar olması öne sürülebilir. Bu bulgularla çalışmamız literatürün en geniş çaplı CAPS çalışması (102) ile uyuşmaktadır.

CAPS hastalarımızın genetik sonuçları incelendiğinde hastaların 1'i hariç diğerlerinde anlamlı mutasyon saptanmıştır. 5 hastamızda (%71,4) NLRP3 c.2113C>A mutasyonu heterozigot saptanmış olup bunların 1'inde ek olarak NLRP12 c.1884G>T heterozigot ve 1'inde de ek olarak MEFV heterozigot patojenik mutasyon taşıdığı görüldü. 1 hastamızda ise sadece NLRP12 c.779C>T heterozigot patojenik mutasyon saptandı. Hastalarımızın hiçbirinde homozigot anlamlı mutasyon gözlenmedi. Vuran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (10) bizim çalışmamızla benzer şekilde hastalarda %71,4 oranıyla en sık NLRP3 c.2113C>A mutasyonu saptanmış. Levy ve arkadaşlarının 136 CAPS hastasıyla yaptığı çalışmada (102) hastaların %26'sında NLRP3 c.778C>T, %15'inde NLRP3 c.1043C>T, %10'unda NLRP3 c.592G>A, %10'unda NLRP3 c.1316C>T, %7'sinde NLRP3 c.931G>A ve yine %7'sinde NLRP3 c.2113C>A mutasyonu saptanmış. Lachmann ve arkadaşlarının 36 CAPS'li hasta ile yaptığı çalışmada (108) hastaların %51'inde NLRP3 c.778C>T, %20'sinde NLRP3 c.1043C>T, %9'unda NLRP3 c.907G>A, %6'sında NLRP3 c.931G>A mutasyonu saptanırken %14'ü diğer mutasyonlar şeklinde sınıflandırılmış. Literatür verilerine bakıldığında uluslararası çok merkezli yapılan çalışmalarda farklı ve nadir mutasyon varlığı daha sık görülürken ülkemizde yapılan çalışmalarda NLRP3 c.2113C>A mutasyonu ön plana çıkmaktadır. Schuh ve arkadaşlarının yaptığı düşük penetranslı NLRP3 mutasyonu içeren 17 hastanın dahil edildiği nörolojik spektrumu araştıran çalışmada (109) hastaların %88'inde NLRP3 c.2113C>A saptanarak değişken penetrasyon ile birlikte yüksek alel frekansıya bu mutasyonların proinflamatuvar etkiler gösterebileceğini ve potansiyel olarak diğer çevresel veya genetik faktörlerle kombinasyon halinde inflamasyona yol açabileceğini söylemişler.

Çalışmamızda CAPS hastalarının tamamına kolşisin tedavisi verilmiş olup 4'üne (%57) kolşisine ek olarak kanakinumab tedavisi verilmiş ve bu hastaların tamamında atak sıklığında azalma görülmüştür. Sadece kolşisin alan 1 hastada (ki bu hasta NLRP3 mutasyonuna ek patojenik MEFV heterozigot mutasyonu da taşımaktadır) tedaviye yanıt alınamamıştır. Bu hastamızda tedaviye yanıt

alınamama nedeni olarak bazı çalışmalarda (110-113) da belirtildiği gibi birden fazla mutasyon birlikteliğinin olası sinerjistik etkisinden kaynaklı olduğu düşünülebilir. Sadece kolşisin alan diğer 2 hastada ise atak sıklığında azalma görülmüştür. Literatürde kanakinumab tedavisinin CAPS hastalarında uygulanmasının değerlendirildiği ilk çalışma olan Lachmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (108) 35 hastaya kanakinumab tedavisi verildiğinde 34 hastada tedaviye tam yanıt alındığı saptanmış.

HIDS hastalarımızın hepsinde atak sırasında ateş, karın ağrısı ve eklem ağrısı (%100) saptandı. Ataklara eşlik eden diğer semptomlar ise myalji (%67), ağız içi yara (%67), ishal (%33) ve kusma (%33) olarak görüldü. van der Hilst ve arkadaşlarının çalışmasında (114) ataklarda ateşe en sık eşlik eden bulgunun %87,4 oranında lenfadenopati olduğu ve bunlarının çoğunu servikal lenfadenopatinin oluşturduğu belirtilmiş. Karın ağrısı (%85,4), eklem ağrısı (%83,5), ishal (%71,6) ve kusma (%70,9) diğer ateşe eşlik eden semptomlar olarak belirtilmiş olup çalışmalarında hastaların genotipleri ile başlangıç yaşı, ataklar sırasındaki semptomlar ve yıllık atak sayısı arasında herhangi bir ilişki bulunamamış. Stabile ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (115) ateş ve lenfadenopati %100, karın ağrısı %90, artralji %80, ağız içi yara %60 ve cilt lezyonları %50 oranında saptanmış. Ter Haar ve arkadaşlarının çalışmasında (79) ise ateş hastaların %88'inde tekrarlayan vasıfta görülürken, %98'inde gastrointestinal bulgular, %90'ında lenfadenit, %87'sinde mukokutanöz bulgular, %79'unda kas-iskelet, %41'inde nörolojik ve %15'inde de oküler bulgular görülmüş. Hastaların genotip ve fenotip ilişkisi değerlendirildiğinde MVK c.1129G>A mutasyonu dışındaki mutasyona sahip olan hastaların hastalık seyrinin daha süregelen, kas-iskelet ve gastrointestinal sistem tutulumunun daha şiddetli görüldüğü ortaya çıkmış. Bizim çalışmamızda literatüre göre lenfadenopatinin ve cilt lezyonlarının daha az saptandığını gözlemlemekteyiz. Hastalarımızın çoğunluk kısmında mutasyon olmaması ve hasta sayımızın literatürdeki çalışmalardan daha az olması bu sonuca sebep olacak durumlar olarak değerlendirilebilir.

Klinisyen görüşüne göre HIDS tanısı alan hastalarımızın genetik sonuçları değerlendirildiğinde 3 hastanın sadece 1 'inde (%33,3) MVK c.1126G>A, MVK c.1129G>A ve MEFV c.2040G>C mutasyonları beraber görülmüş olup tamamı

heterozigot patojenik karakterlidir. Ter Haar ve arkadaşlarının yaptığı literatürdeki en geniş çaplı HIDS çalışmasında (79) en sık mutasyon MVK c.1129G>A (%84) saptanmış ve bunların %14'ü homozigot olarak bildirilmiştir. Stabile ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (115) ise hastaların %30'unda MVK c.1129G>A mutasyonu saptanmış. %50'inde benign karakterde mutasyonlar görülmüş. van der Hilst ve arkadaşlarının 103 HIDS hastası ile yaptığı çalışmada (114) da en sık mutasyon MVK c.1129G>A %50 oranla, ikinci sıklıkta ise MVK c.803T>C mutasyonu %14,7 oranla görülmüş. Çalışmamızda sadece 1 hastada mutasyon saptanmış olsa da mevcut mutasyon sıklıkları literatürle benzer niteliktedir.

HIDS hastalarımızın tamamına tedavi olarak kolşisin verilirken, 2 hastamıza ek olarak kanakinumab tedavisi de verilmiştir. Kanakinumab ve kolşisin tedavisi beraber alan hastalarımızın ataklarında tam remisyon görülürken, sadece kolşisin alan hastamızda atak sıklığında azalma saptanmıştır. Patojenik çoklu mutasyona sahip olan tek hastamızda tanı gecikmesinden kaynaklı tedavi başlangıcından önce amiloidoz görülmüştür. Hastalarımızda ek olarak başka bir komplikasyon saptanmamıştır. Ter Haar ve arkadaşlarının çalışmasında (79) 66 hastaya NSAİ tedavi verilmiş, 48'inde cevap alınmış; 49 hastaya kortikosteroid verilmiş 19'unda ataklar tamamen baskılanmış; 21 hastaya kolşisin verilmiş, 13'ünde tedaviye yanıt alınamamış ve sadece 1'inde tam yanıt alınmış; anakinra 8 hastaya ataklar sırasında verilmiş, 3'ünde tam yanıt ve 5'inde kısmi yanıt alınırken, 19 hastada idame tedavisi olarak kullanılmış, bunların 3'ünde tam remisyon, 13'ünde kısmi remisyon elde edilirken 3 hastada etkili olmamış. 5 hastada kanakinumab tedavisi kullanılmış, 4'ünde tam remisyon ve 1'inde kısmi remisyon yanıtı alınmış. Kısmi yanıt alınan hasta daha önce çoklu tedavilere cevap vermeyen MVK c.1129G>A/c.1013G>A birleşik heterozigot mutasyona sahip hasta imiş. 27 hastaya ise etanersept verilerek 16'sında yanıt alınırken, 11'inde yanıt alınamamış. Çalışmada 1 hasta makrofaj aktivasyon sendromu ve 5 hasta amiloidoz tanısı alırken, amiloidoz tanısı alan hastaların 4'ünün MVK c.1129G>A/c.803T>C birleşik heterozigot mutasyona sahip olduğu ve hepsinin erişkin yaşlarında ancak HIDS tanısı alabildikleri görülmüştür.

Çalışmamızda TRAPS hastalarının tamamında atak sırasında ateş ve myalji (%100) görülürken, göz tutulumu %67, karın ağrısı, eklem ağrısı, artrit, ağız içi

yara, ürtikeryal döküntü, baş ağrısı ve servikal lenfadenit ise %33 oranında saptanmıştır. Hastalarımızın hiçbirinde TRAPS'te patognomonik bulgu olan periorbital ödem görülmemiştir. Lachmann ve arkadaşlarının Eurofever çalışmasının (62) pediatrik popülasyonundaki 53 hastada %91 oranla ateş, ataklarda en sık saptanan semptom olarak belirtilmiş. Karın ağrısı (%72), myalji (%68), artralji (%64), makülopapüler döküntü (%32), kusma (%25), aftöz stomatit (%13) diğer sık saptanan semptomlar olarak değerlendirilmiş. Patognomonik bulgu olan periorbital ödem ise tüm grubun %20'sinde, pediatrik grubun ise %15'inde saptanmış. Düşük penetranslı mutasyona sahip olan hastalara göre diğer mutasyonları taşıyan hastalarda göz bulguları ve döküntü anlamlı olarak daha yüksek; baş ağrısı ve orofaringeal semptomlar daha az görülmüş. Ruiz-Ortiz ve arkadaşlarının araştırmasında (103) düşük penetransa sahip pediatrik başlangıçlı 11 TRAPS hastasının tamamında (%100) ateş en sık semptom olarak, halsizlik (%55), artralji/artrit (%55), myalji (%36), karın ağrısı (%46), döküntü (%18), baş ağrısı (%27), periorbital ödem (%9) ise diğer sık semptomlar olarak değerlendirilmiş. Hastaların hiçbirinde amiloidoz ortaya çıkmamış. Yine bu çalışmada (103) pediatrik ve erişkin başlangıçlı gruplar arasında erişkin grupta atak süresinin daha uzun, baş ağrısı ve göğüs ağrısının daha sık olduğu; pediatrik başlangıçlı grupta ise kusma, karın ağrısı ve servikal lenfadenitin daha sık olduğu belirtilmiş. Çalışmamızda yalnızca 3 TRAPS hastası bulunsa da hastalarımızın mutasyonlarının düşük penetranslı grupta olması nedeniyle, bu grupla yapılan çalışmalardaki semptomlarla benzer nitelikte semptomlarla hastalığın ortaya çıktığını gözlemledik.

Klinisyen görüşüne göre TRAPS tanısı alan hastalarımızın anlamlı mutasyonlarının hepsinin heterozigot olduğunu; 1 hastamız sadece TNFRSF1A c.370G>A (%33) patojenik mutasyonu taşıırken, 2 hastamız ise TNFRSF1A c.362G>A (%67) VUS mutasyonunun yanında VUS karakterli MEFV mutasyonu taşıdıklarını gözlemledik. Vuran ve arkadaşlarının çalışmasında (10) TRAPS olarak değerlendirilen 2 hastanın birinde TNFRSF1A c.362G>A mutasyonu bulunurken diğerinde TNFRSF1A c.242G>A mutasyonu saptanmış. Lachmann ve arkadaşlarının yaptığı yetişkin ve pediatrik vakaları kapsayan 158 TRAPS hastasının dahil edildiği Eurofever çalışmasında (62) TNFRSF1A c.236C>T

mutasyonu %10 oranında en sık saptanan mutasyon olarak kabul edilmiş. TNFRSF1A c.362G>A mutasyonu ise hastaların %34'ünde görölse de TNFRSF1A c.224C>T mutasyonu ile beraber düşük penetranslı mutasyon grubuna dahil edilmiş. Ravet ve arkadaşlarının 84 hasta ile yaptığı düşük penetranslı mutasyonların klinik önemini araştırdıkları çalışmada (55) hastaların %40'ında TNFRSF1A c.362G>A, %15,5'inde TNFRSF1A c.224C>T mutasyonu saptanmış. TNFRSF1A c.362G>A mutasyonu saptananların şikayet başlangıç yaşının yüksek, atak süresinin kısa ve atakların hafif seyrettiğini belirtmişler. TRAPS hastalarında amiloidoz sıklıkla sistin rezidülerini etkileyen mutasyonlara sahip olanlarda görülmesine rağmen TNFRSF1A c.362G>A mutasyonuna sahip hastaların 2'inde amiloidoz saptanmış. Çalışmamızda TRAPS hasta sayımız az olsa da en sık rastlanan mutasyonun literatür verileriyle uyumlu olduğunu gözlemledik.

TRAPS hastalarımızın 2'sine kanakinumab tedavisi verilmiş olup cevap olarak tam remisyon elde edilmiş ve hastalarımızda amiloidoz görülmemiştir. Diğer hastamız takiplerine devam etmemiştir. Ravet ve arkadaşlarının çalışmasında (55) 25 hastaya mutasyonlarından bağımsız kolşisin tedavisi uygulanmış, 4 hastada yanıt alınmış; glukokortikoid tedavisinin hastalarda semptomların şiddetini azaltmada faydalı olduğu görülmüş; azatioprin, siklosporin, siklofosfamid ve TNF inhibitör tedavileri ise ampirik olarak denense de faydası bulunamamış. Yapılan çalışmalarda (69, 103, 116) yapısal mutasyonu olan hastaların genelde kronik ve tekrarlayan seyri nedeniyle biyolojik tedaviye ihtiyaç duyduğu, TNFRSF1A c.362G>A gibi düşük penetrasyonlu mutasyona sahip hastalarda semptomlar azaltmada NSAİİ veya glukokortikoid tedavisinin yeterli olduğu hatta %25 hastada semptomların hastalığın seyrinde kendiliğinden gerilediği saptanmış olup bu grubun yaklaşık %20'sinde biyolojik ajana ihtiyaç duyulduğu belirtilmiş.

Sınıflandırılmamış otoinflamatuvar hastalık olarak değerlendirilen hastalarımızın semptom ve bulgularına baktığımızda en sık görülen semptom %95 oranla ateş olarak saptanmıştır. Hastaların atak sırasında %73'ünde karın ağrısı, %62'sinde eklem ağrısı, %57'sinde myalji, %51'inde servikal lenfadenit, %46'sında ağız içi yara mevcuttu. Hastalarımızın hiçbirinde komplikasyon olarak amiloidoz görülmedi. Sutura ve arkadaşlarının çalışmasında (101) ataklar sırasında hastaların tamamında (%100) ateş saptanırken; %62'sinde karın ağrısı, %48'inde artro-

myalji, %38'inde eritematöz tonsillit, %38'inde servikal lenfadenopati, %38'inde eksudatif tonsillit, %32'sinde aftöz stomatit ve %24'ünde ishal ataklara eşlik eden diğer sık semptomlar olarak görülmüş. Çağlayan ve arkadaşlarının çalışmasında (99) da ataklarda tüm hastalarda (%100) ateş görüldüğü belirtilerek, ateşe eşlik eden diğer semptomlar olarak %74,3'ünde artralji, %69,2'sinde karın ağrısı, %56,4'ünde döküntü ve myalji, %38,4'ünde ishal, %33,3'ünde artrit, %33,3'ünde aftöz stomatit, %30,7'sinde kusma ve %28,2'sinde tonsillofarenjit olduğu saptanmış. Demir ve arkadaşlarının çalışmasında (13) periyodik ateş ile beraber hastaların %60,9'unda karın ağrısı, %48,4'ünde artralji, %43,8'inde ürtikeryal döküntü, %40,6'sında myalji, %28,1'inde oral aft, %20,3'ünde konjunktivit ve %20,3'ünde baş ağrısı semptomları görülmüş. Komplikasyon olarak 2 hastada proteinüri ve 1 hastada ise amiloidoz saptandığı belirtilmiş. Ter Haar ve arkadaşlarının Eurofever çalışmasında (104) hastalar kronik seyirli ve rekürren atakla seyirli olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve 180 rekürren ataş ataklarıyla seyirli hastaların %99'unda konstitusyonel semptomlar (halsizlik ve yorgunluk) görülürken, %69'unda mukokutanöz tutulum, %58'inde gastrointestinal tutulum, %66'sında kas-iskelet tutulumu, %49'unda lenfoid organ tutulumu, %41'inde nörolojik ve %16'sında oküler semptomlar saptanmış. Çalışmamızda SOİH tanısı alan hastaların semptom ve bulgularının literatürle örtüşmekte olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda klinisyen görüşü ile SOİH tanısı alan hastaların genetik mutasyonlarına baktığımızda 37 hastanın 24'ünde (%64,8) anlamlı mutasyon saptanmış olup bunların 12'sinde (%32,4) en sık olarak NLRP3 c.2113C>A VUS mutasyonu (11 hasta heterozigot, 1 hasta homozigot) görülmüştür. 4 (%10,8) hastada MEFV c.442G>C VUS mutasyonu heterozigot, 2 (%5,4) hastada MEFV c.2177T>C patojenik heterozigot mutasyon saptanmıştır. Diğer mutasyonlara baktığımızda hepsi farklı bölgelerde, VUS ve heterozigot olmak üzere; 2 (%5,4) hastada DNASE1, 4 (%10,8) hastada MEFV, 4 (%10,8) hastada NLRP3, 1 (%2,7) hastada MVK, 1 (%2,7) hastada PLCG2 ve 1 (%2,7) hastada UNC13D mutasyonu saptanmıştır. Gattorno ve arkadaşlarının çalışmasında (13) SOİH olarak değerlendirilen 60 hastanın 14'ünde (%23) anlamlı mutasyon saptanırken 6'sında (%10) MEFV, 3'ünde (%5) NLRP3 c.2113C>A, 2'sinde (%3) TNFRSF1A c.362G>A, 2'sinde (%3) NOD2 ve 1'inde (%1,6) MVK mutasyonu saptanmıştır.

Çağlayan ve arkadaşlarının çalışmasında (99) 39 hasta SOİH olarak değerlendirilerek 28 (%72) hastada mutasyon saptanmazken; 2 (%5) hastada NOD2, 3 (%7,6) hastada MEFV, 3 (%7,6) hastada NLRP12 ve 3 (%7,6) hastada TNFRSF1A mutasyonları olmak üzere 11 (%28) hastada mutasyon saptanmış. Demir ve arkadaşlarının 64 SOİH hastasının genetik panel taramasını yaptığı çalışmada (13) hastaların 36'sında (%56) en az bir gende anlamlı mutasyon saptanırken 24 (%37,5) hastada 31 MEFV, 10 (%15,6) hastada NLRP3, 3 (%4,6) hastada TNFRSF1A, 1 (%1,5) hastada MVK, 4 (%6,2) hastada NLRP12, 1 (%1,5) hastada LPIN2, 2 (%3) hastada NOD2 ve 1 (%1,5) hastada IL10RB geninde mutasyonlar saptanmış. Mutasyon sonuçlarıyla beraber 64 hastanın 12'sine FMF, 2'sine CAPS (FCAS), 1'ine TRAPS tanısı konularak diğer 49 hasta SOİH olarak takip edilmiş. Ter Haar ve arkadaşları tarafından yapılan literatürdeki en geniş, 187 SOİH hastasının klinik karakter ve genetik analizinin araştırıldığı Eurofever çalışmasında (104) 7 hastada MEFV, 2 hastada NLRP3, 4 hastada TNFRSF1A, 2 hastada MVK ve 1 hastada NOD2 mutasyonu saptansa da hastaların %85'ine genetik çalışma yapıldığı bildirilmiş. Literatür çalışmalarında SOİH tanısı alan hastaların genetik sonuçlarının tüm çalışmalarda farklı genlerle, heterojen bir yoğunlukta olduğunu görmekteyiz. Çalışmamızda NLRP3 mutasyonlarının diğer çalışmalara göre daha sık, MEFV mutasyonlarının ise diğer çalışmalara göre daha az olduğunu gözlemledik.

SOİH hastalarımıza verilen tedavilere baktığımızda 37 hastanın 29'una (%78,3) kolşisin tedavisi verilmiştir. 2 (%5,4) hastada kolşisin tedavisiyle beraber ataklarda tam remisyon, 21(%56,7) hastanın atak sıklığında azalma ve 1 (%2,7) hastada ise kolşisin tedavisine yanıt alınamadığı görülmüştür. Kolşisin tedavisine yanıt alınamayan hastanın herhangi bir mutasyon taşımadığı göze çarpmaktadır. Çağlayan ve arkadaşlarının çalışmasında (99) kolşisin tedavisi 39 SOİH hastasının 35'ine (89,7%) verilmiş. Kolşisin tedavisi alan hastaların %40'ında tam yanıt, %48,5'inde kısmi yanıt alınırken, %11,4'ünde ise tedaviye yanıt alınamamış. SOİH hastalarının 5'ine (%14,2) de anakinra tedavisi uygulanmış. Çalışmada FMF dışı otoinflamatuvar hastalıklara bakıldığında kolşisin tedavisine en iyi yanıt veren grubun SOİH olduğu belirtilmiş. Sutera ve arkadaşlarının çalışmasında (101) hastalara atak esnasında NSAİİ ve steroidlerle tedavi verildiği, hastaların %20'sine

hastalık seyri sırasında tonsillektomi uygulansa da tonsillektominin ateş ataklarını azaltmada faydalı olmadığı belirtilmiş. Bu çalışmada hastaların %96'sına profilaktik kolşisin tedavisi verilmiş. Kolşisin alan hastaların %64,6'sında tam ve kalıcı yanıt, %18'inde kısmi yanıt alınırken, %16,7'si kolşisine dirençli olarak değerlendirilmiş. Çalışmada kolşisine kısmi yanıt veren hastalarda atak sıklığının ve gastrointestinal semptomlarının daha yüksek olduğu; kolşisine dirençli hastalarda ise jeneralize lenfadenopati sıklığının daha yüksek olduğu belirtilmiş. Ter Haar ve arkadaşlarının Eurofever çalışmasında (104) ise atak sırasında NSAİİ'ye 105 hastanın 80'inde, steroid tedavisine 104 hastanın 85'inde (41 tam, 44 kısmi) yanıt alınmış. 49 kolşisin tedavisi alan hastanın 7'sinde (%14,2) tam yanıt, 22'sinde (%44,8) kısmi yanıt alınmış. Çalışmada 13 hastaya anakinra verilmiş, bunların 5'inde tam yanıt alınırken 3'ünde kısmi yanıt alınmış. 10 hastaya ise metotreksat tedavisi verilmiş, 2'sinde tam yanıt ve 5'inde ise kısmi yanıt alınmış. Tonsillektomi veya adenoidektominin tedavide etkisiz olduğu görülmüş. Çalışmada kolşisine yanıt veren hastalarda, yanıt vermeyenlere göre atak süresinin daha kısa olduğu saptanmış.

2019 Eurofever/PRINTO kriterlerinin yayınlanmasından sonra kriterlerin geçerliliğini araştırmayı amaçlayan 455 hastanın dahil edildiği ilk çalışmada (117) Eurofever kriterlerinin klinik ve genetik bulgularla beraber tanı alan hastalarda CAPS, TRAPS ve HIDS için %100 spesifite gösterirken, sadece klinik bulgularla tanı konan hastalarda CAPS ve TRAPS için %98, HIDS için %58 spesifite gösterdiği görülmüş. 2022 yılında yine aynı amaçla Türkiye'de yapılan 119 hastanın dahil edildiği başka çalışmada (99) ise yine klinik ve genetik bulgularla beraber tanı alan hastalarda CAPS, TRAPS ve HIDS için %100 spesifite, sadece klinik kriterlerle tanı alan hastalarda CAPS için %86, TRAPS için %85 ve HIDS için %60 spesifite göstermiştir. Bizim çalışmamızda da Eurofever kriterleri ve klinisyen görüşü ile verilen tanıları arasında yapılan uyum değerlendirmesinde Kappa katsayısı (κ) 0.346 ($p<.001$) olarak saptanmış ve tanı koymada iki farklı yöntem arasında tesadüfi olmayan, anlamlı bir uyum olduğu görülmüştür. Hastalara Eurofever klinik ve genetik bulgularla beraber verilen tanıları CAPS, HIDS ve TRAPS için literatürle benzer %100 spesifite göstermiştir. Sadece klinik bulgularla hastalar değerlendirildiğinde spesifite TRAPS ve CAPS için %100, HIDS için %93

ve PFAPA için %95 olarak görülmüş olup literatüre göre daha fazla olmasının sebebi hasta popülasyonun bizim çalışmamızda görece daha az olmasından kaynaklanabilir. Literatüre bakıldığında 2021 yılında yapılan başka bir çalışmada (118) 2015 yılında Federici ve arkadaşları tarafından yayınlanan eski sınıflandırma kriterlerinin (3) geçerliliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada kriterlerin CAPS ve TRAPS tanısı koyarken klinik tanımlarla korele olduğu, HIDS tanısı koymada ise korele olmadığı görülmüş. Ayrıca bu kriterlere göre hastaların bazen birden fazla tanı için pozitif değerlendirilebildiği saptanmış.

Çalışmamızda hastaların 70'inde (%70.7) gen değişimi saptandı. En sık NLRP3 c.2113C>A heterozigot VUS 39 hasta ile %42.9 oranında saptanmış olup, 41 farklı gen değişiminden 33'ü (%80.5) VUS, 8'i (%19.5) patojenik olarak ortaya çıkmıştır. Özyılmaz ve arkadaşlarının 211 hasta ile yaptıkları çalışmada (119) hastaların %22.7'sinde varyant olduğu, %89.5 oranıyla en sık varyant olarak NLRP3 c.2113C>A'nın gözlemlendiği belirtilmiştir. Hastaların klinisyen görüşü altın standart kabul edilerek sadece genetik mutasyonla aldıkları tanımlarla uyum değerlendirmesi yaptığımızda kappa değeri (κ) 0.09 ($p < .001$) saptanmış, iki tanı yöntemi arasında zayıf bir uyum olduğu görülmüştür. Genetik sonuçlarla tanı atama çalışmamızda CAPS için %52,2 spesifite, HIDS için %97,9 ve TRAPS için %99 spesifite gösterdi. CAPS'te genetik mutasyonla bu kadar düşük spesifite görülmesinin nedeninin hastalarımızın çoğunda NLRP3 düşük penetranslı mutasyonu görülse de bu hastaların klinikte anlamlı bulgu vermediği ve klinisyenler tarafından CAPS olarak tanımlanmadığı şeklinde yorumladık. Federici ve ark'nın yaptığı çalışmada TRAPS fenotipi gösteren 289 hastanın %6.6'sında, HIDS fenotipi gösteren 202 hastanın %2'sinde ve CAPS fenotipi gösteren 96 hastanın %8.3'ünde tanımlar genetikle konfirme edilebilmiş (120). Monogenik otoinflamatuvar hastalık tanısı olan 1049 hasta ile yapılan başka bir çalışmada (120) ise hastaların 703'ünün (%67) genetik sonuçlarının tanımlarıyla uyumlu olduğu saptanmış. Türkiye'den klinik otoinflamatuvar hastalık şüphesinde yeni nesil dizileme gen panelinin tanısallı faydasının araştırıldığı bir çalışmada (121) 196 (pediyatrik ve yetişkin) otoinflamatuvar hastalık şüphesi olan hastadan yapılan taramada hastaların varyant oranları %20.9'unda patojenik veya olası patojenik, %49.5'inde benign veya VUS olarak belirtilmiş, %29.6'sında ise herhangi bir varyant görülmemiş; klinisyenler

tarafından 140 hasta kesin tanı için tekrar değerlendirildiğinde sadece 14 (%10) hastada nihai tanı ile genetik sonuçlar arasında uyum olduğu görülmüş. Vuran ve arkadaşlarının çalışmasında (10) hastalarda yeni nesil dizileme ile %40'ında mutasyon görülse de bu gen panelinin tespit ettiği varyant sayısının yüksek olmasına rağmen kesin tanı alan hasta oranının düşük olduğu belirtilmiş. McNaughton ve arkadaşlarının çalışmasında (118) ise genetik testin tanısal verimliliğinin düşük olduğu, daha az belirgin semptomları olan hastalarda tanıyı netleştirmektense güçlü bir klinik şüpheyi doğrulamak için daha yararlı olabileceği belirtilmiştir.

Çalışmamızın sonuçları, otoinflatuar hastalıklarda genetik testlerin ve tanı kriterlerinin hastalara tanı koymada yol gösterici olarak kullanılabileceğini; kesin tanı için ise her hastayı klinik semptomları, bulguları ve genetik sonuçlarıyla beraber bireysel değerlendirmenin gerekli olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmamıza dahil edilen 99 hastanın 52'si (%52.5) erkek ve 47'si (%47.5) kız olup K/E oranı 0,9 olarak görüldü. Tüm hasta grubunun ortalama yaşı 9.56 (Med = 8, SS = 4.82) saptandı.
- 2) Hastaların şikayet başlangıç yaşı ortalama 3.91 yıl (medyan: 2.5, standart sapma: 3.72), ilk başvuru yaşı ise ortalama 5.56 yıl (medyan: 4, standart sapma: 3.82) ve şikayet başlangıcından başvuruya kadar geçen süre ortalama 1.65 yıl (medyan: 1, standart sapma: 1.58) olarak saptandı. Ailede romatolojik hastalık öyküsü hastaların %36.4'ünde mevcuttu.
- 3) Ataklarla seyri olan tüm hastalarda ortalama atak süresi 3.76 gün (SS = 1.44) ve atak sıklığı ise ortalama 31.12 gün (SS = 14.80) saptandı.
- 4) Ateş tüm hastalık gruplarımızda ataklarda en sık semptom (%94) olarak ortaya çıktı. Hastaların ataklarına %57.5 oranda karın ağrısı, %57.5 oranda eklem ağrısı, %53.5 oranda myalji, %45 oranda servikal lenfadenit, %41 oranda ağız içi yara, %19 oranda eklemde şişlik /hareket kısıtlılığı, %17 oranda döküntü, %12 oranda ishal, %10 baş ağrısı, %9 kusma, %7 gözlerde kızarıklık, %5 göğüs ağrısı ve %4 periorbital ödem eşlik etmekteydi. Hastalarımızın 1'inde (HIDS) amiloidoz saptanmış olup bu komplikasyonun tanı gecikmesinden kaynaklandığı gözlemlendi.
- 5) Klinisyen görüşüne göre hastaların 18'i (%18,2) PFAPA, 7'si (%7,1) CAPS, 3'ü (%3) HIDS, 3'ü (%3) TRAPS, 37'si (%37,4) sınıflandırılmamış otoinflamatuar hastalık olarak değerlendirildi. Hastaların 12'sinde (%12,1) otoinflamatuar hastalık düşünülmezken, 10 hasta (%10,1) diğer grup hastalıklar olarak tanımlandı.
- 6) Eurofever klinik tanı kriterlerini karşılayan 27 olgu vardı; bunların 21'i PFAPA, 6'sı ise HIDS ile uyumlu idi. Eurofever klinik ve genetik tanı kriterlerini karşılayan ise 12 olgu vardı. Bu olguların 5'i CAPS, 2'si HIDS ve 2'si TRAPS, 3 olgu ise FMF olarak değerlendirilmiştir.
- 7) Hastaların 2019 Eurofever / PRINTO sınıflandırma kriterlerine göre aldığı tüm tanımlar ve klinisyen görüşüne göre aldığı tüm tanımlar arasında

uyum değerlendirmesinde kappa katsayısı (κ) 0.346 ($p < .001$) olarak saptanarak orta derecede bir uyum olduğu görüldü.

- 8) Hastalara klinisyen görüşüyle verilen tanı altın standart kabul edilerek bakıldığında Eurofever kriterleri, genetikle desteklenen klinik bulgularla tanı alan hastalarda CAPS, HIDS ve TRAPS için %100 spesifite, sadece klinik bulgularla tanı alan hastalarda TRAPS ve CAPS için %100, HIDS için %93 ve PFAPA için %95 spesifite gösterdi.
- 9) Genetik test sonuçlarına göre 50 hastada CAPS (NLRP3 ve NLRP12 gen değişimleri), 9 olguda FMF (MEFV gen değişimleri), 4'ünde HIDS (MVK gen değişimleri), 3 olguda TRAPS (TNFRSF1 gen değişimleri), 4 olguda ise diğer gen değişimleri (DNASE1, PSTPIP1 ve NLRP1 gen değişimleri) saptanmıştır. 29 olguda ise genetik test sonuçları normal bulunmuştur.
- 10) Hastalara sadece genetik mutasyonlarla verilen tanı ve klinisyen görüşüne göre verilen tanı arasında uyum değerlendirmesinde kappa değeri (κ) 0.09 ($p < .001$) saptanarak çok zayıf bir uyum olduğu görüldü.
- 11) Klinisyen görüşüyle verilen tanı altın standart kabul edilerek baktığımızda hastalara sadece genetik mutasyonla tanı koyma; CAPS için %52,2 spesifite, HIDS için %97,9 ve TRAPS için %99 spesifite gösterdi.
- 12) Çalışmamızda en sık NLRP3 c.2113C>A heterozigot VUS mutasyon hastalarda saptanmış olup, 41 farklı mutasyondan 33'ü (%80.4) VUS, 8'i (%19.5) patojenik olarak ortaya çıkmıştır. Hastaların 48'inde NLRP3, 26'sında MEFV, 4'ünde MVK, 3'ünde TNFRSF1A, 7'sinde NLRP12, 3'ünde DNASE1, 3'ünde PSTPIP1, 2'sinde PLCG2, 1'inde NLRP1, 1'inde NOD2, 1'inde TNFRSF11A ve 1'inde UNC13D mutasyonu görüldü.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Otoinflatuar hastalıklar (OİH), nadir doğası ve klinisyenler tarafından az bilinmeleri nedeniyle zor tanı alan hastalık grubundadır. Literatürde tanı koymada klinisyenlere yol göstermesi amacıyla çeşitli kriterler oluşturulmuştur. Bu grup hastalıkların çoğunun monogenik kalıtım göstermesi nedeniyle genetik taramalar da tanı koymada yardımcı olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda; OİH şüphesi ile bölümümüze başvuran ve bu nedenle genetik analiz gönderilmiş olan hastaların demografik özelliklerinin, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi; ayrıca, hastaların klinik bulguları ile hem 2019 Eurofever / PRINTO (Pediatrik Romatoloji Uluslararası Araştırmalar Organizasyonu) klinik sınıflandırma kriterleri hem de genetik testler ile korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk romatoloji ve nefroloji polikliniklerine Ocak 2015-Aralık 2023 tarihleri arasında başvuran, başvuru tarihinde 18 yaş altı olan ve otoinflatuar hastalık ön tanısıyla Ege Üniversitesi Hastanesinde yeni nesil dizileme yöntemiyle otoinflatuar genetik paneli çalışılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Klinisyen görüşüne göre hastaların aldığı OİH tanısı (PFAPA, CAPS, HİDS, TRAPS, atipik FMF ve sınıflandırılmamış OİH) altın standart olarak kabul edilerek bu tanılarının hem 2019 Eurofever / PRINTO klinik sınıflandırma kriterlerine hem de genetik test sonuçları ile korelasyonuna bakılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza 52'si erkek 99 hasta alındı. Ortalama yaş 9.56 ± 4.82 yıl, ortalama şikayet başlangıç yaşı ve ilk başvuru yaşı ise sırasıyla 3.91 ve 5.56 yıl idi. Klinisyen görüşüne göre hastaların 18'i PFAPA (%18.2), 9'u FMF (%9.1), 7'si CAPS (%7.1), 3'er olgu ise HİDS (%3) ve TRAPS (%3) tanıları alırken 37 olgu (%37.4) sınıflandırılmamış otoinflatuar hastalık (SOİH) ve 10 olgu (%10.1) diğer grup hastalıklar (5 sistemik Juvenil İdiyopatik Artrit, 2 sistemik Lupus Eritematozus, 2 Kronik Rekürren Multifokal Osteomyelit ve 1 Behçet hastalığı) olarak sınıflandırıldı; 12 olguda ise OİH hastalık düşünülmeydi. En sık görülen semptom ateş (%94) iken bunu karın ağrısı (%57.5) ve eklem ağrısı

(%57.5) takip etmekteydi. Hastaların 29'unda anlamlı gen değişimi saptanmadı. Gen değişimi saptanan 70 hastada mutasyonların çoğunluğu VUS iken 8'i (%19.5) patojenikti. 39 (%42.9) hastada görülen NLRP3 c.2113C>A heterozigot gen değişimi en sık mutasyondur. Eurofever kriterleri ve klinisyen görüşüne göre verilen tanıları arasında yapılan uyum değerlendirilmesinde (κ) 0.346 ($p < .001$) ile orta derecede bir uyum; genetik sonuçlar ve klinisyen görüşü ile verilen tanıları arasında yapılan değerlendirmede ise (κ) 0.09 ($p < .001$) ile zayıf bir uyum görüldü.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, otoinflamatuar hastalıklarda genetik testlerin ve tanı kriterlerinin hastalara tanı koymada yol gösterici olarak kullanılabileceğini; kesin tanı için ise her hastayı klinik semptomları, bulguları ve genetik sonuçlarıyla beraber bireysel değerlendirmenin gerekli olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Otoinflamatuar hastalıklar, PFAPA, CAPS, TRAPS, HIDS, genotip, fenotip.

8. ABSTRACT

Introduction and Aim: Autoinflammatory diseases (AIDs) constitute a challenging group of disorders due to their rare nature and limited awareness among clinicians, making diagnosis difficult. Various criteria have been established in the literature to guide clinicians in making a diagnosis. Genetic screenings are also utilized as diagnostic aids, given that many of these diseases demonstrate monogenic inheritance.

In our study, we aimed to evaluate the demographic characteristics, clinical and laboratory findings of patients referred to our department with suspicion of AIDs and who consequently underwent genetic analysis. Additionally, we aimed to assess the correlation between patients' clinical presentations and both the 2019 Eurofever / PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization) clinical classification criteria and genetic test results.

Materials and Methods: Patients who presented to the Pediatric Rheumatology and Nephrology Clinics of Akdeniz University Hospital between January 2015 and December 2023, were under 18 years of age at the time of referral, and underwent autoinflammatory genetic panel testing at Ege University Hospital with a preliminary diagnosis of autoinflammatory disease were included in the study. The diagnosis of AIDs received by patients, according to clinician assessment (PFAPA, CAPS, HIDS, TRAPS, atypical FMF, and unclassified AIDs), was considered the gold standard. Correlations with both the 2019 Eurofever / PRINTO clinical classification criteria and genetic test results were examined.

Results: A total of 99 patients were included in the study, of whom 52 were male. The mean age was 9.56 ± 4.82 years, with mean ages at symptom onset and initial presentation being 3.91 and 5.56 years, respectively. According to clinician assessment, 18 patients had PFAPA (18.2%), 9 had FMF (9.1%), 7 had CAPS (7.1%), and 3 each had HIDS (3%) and TRAPS (3%) diagnoses. 37 patients (37.4%) were classified as unclassified autoinflammatory disease (UAID), and 10 patients (10.1%) had other group diseases (5 systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, 2 systemic Lupus Erythematosus, 2 Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis, and 1 Behçet disease); in 12 cases, AIDs were not considered. The most common

symptoms were fever (94%), followed by abdominal pain (57.5%) and joint pain (57.5%). Significant genetic changes were not detected in 29 patients. Among the 70 patients with identified genetic changes, most mutations were variants of uncertain significance (VUS), while 8 (19.5%) were pathogenic. The heterozygous NLRP3 c.2113C>A mutation, observed in 39 patients (42.9%), was the most frequent mutation. Concordance evaluation between Eurofever criteria and clinician diagnoses yielded a kappa (κ) value of 0.346 ($p < .001$), indicating moderate agreement, whereas evaluation between genetic results and clinician diagnoses showed a kappa (κ) value of 0.09 ($p < .001$), indicating weak agreement.

Conclusion: Our study suggests that genetic testing and diagnostic criteria can guide diagnosis in autoinflammatory diseases. However, individual assessment based on clinical symptoms, findings, and genetic results is necessary for a definitive diagnosis.

Keywords: Autoinflammatory diseases, PFAPA, CAPS, TRAPS, HIDS, genotype, phenotype.

9. KAYNAKÇA

1. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010;140(6):784-90.
2. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(4):596-609.
3. Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, Amaryan G, Woo P, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):799-805.
4. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999;97(1):133-44.
5. Karadag S, Aktay Ayaz N. Otoinflatuar periyodik ateş sendromları. *Çocuk Dergisi - Journal of Child*. 2020;20(1):27-32.
6. Heller H, Sohar E, Sherf L. Familial Mediterranean fever. *AMA Arch Intern Med*. 1958;102(1):50-71.
7. Cuisset L, Jeru I, Dumont B, Fabre A, Cochet E, Le Bozec J, et al. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):495-9.
8. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52(2):577-609, vii.
9. Hashkes PJ, Toker O. Autoinflammatory syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(2):447-70.
10. Vuran G, Berdeli A. Next-Generation Sequencing Analysis of MVK, NLRP3, TNFRSF1A, and PSTPIP1 Genes in Patients without MEFV Gene Variation and Genotype-Phenotype Correlation. *Eur J Rheumatol*. 2022;9(2):62-7.
11. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1025-32.
12. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, Aktay N, Cakar N, Duzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395-8.
13. Demir F, Dogan OA, Demirkol YK, Tekkus KE, Canbek S, Karadag SG, et al. Genetic panel screening in patients with clinically unclassified systemic autoinflammatory diseases. *Clin Rheumatol*. 2020;39(12):3733-45.
14. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med*. 2015;21(7):677-87.
15. Chovatiya R, Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Mol Cell*. 2014;54(2):281-8.
16. Lu F, Lan Z, Xin Z, He C, Guo Z, Xia X, et al. Emerging insights into molecular mechanisms underlying pyroptosis and functions of inflammasomes in diseases. *J Cell Physiol*. 2020;235(4):3207-21.
17. Ozen S. What's new in autoinflammation? *Pediatr Nephrol*. 2019;34(12):2449-56.
18. Sharma D, Kanneganti TD. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J Cell Biol*. 2016;213(6):617-29.

19. Harapas CR, Steiner A, Davidson S, Masters SL. An Update on Autoinflammatory Diseases: Inflammasomopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(7):40.
20. Agyemang AF, Harrison SR, Siegel RM, McDermott MF. Protein misfolding and dysregulated protein homeostasis in autoinflammatory diseases and beyond. *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):335-47.
21. Georgin-Lavialle S, Ducharme-Benard S, Sarabay G, Savey L, Grateau G, Hentgen V. Systemic autoinflammatory diseases: Clinical state of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(4):101529.
22. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8(9):658-9.
23. Perko D, Debeljak M, Toplak N, Avčin T. Clinical features and genetic background of the periodic Fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:293417.
24. Kraszewska-Glomba B, Matkowska-Kocjan A, Szenborn L. The Pathogenesis of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome: A Review of Current Research. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:563876.
25. Thomas KT, Feder HM, Jr., Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999;135(1):15-21.
26. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Pediatrics*. 2016;138(3).
27. Pehlivan E, Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kul Cinar O, Kasapcopur O. PFAPA Syndrome in a Population with Endemic Familial Mediterranean Fever. *J Pediatr*. 2018;192:253-5.
28. 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;40(5):467-72.
29. Stojanov S, Hoffmann F, Kéry A, Renner ED, Hartl D, Lohse P, et al. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17(2):90-7.
30. 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;10:65.
31. 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;40(1):179-90.
32. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010;99(2):178-84.
33. 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 (Oxford)*. 2014;53(6):1125-9.
34. Førsvoll JA, Oymar K. C-reactive protein in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Acta Paediatr*. 2007;96(11):1670-3.
35. 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;166(6):621-2.
36. Vanoni F, Caorsi R, Aeby S, Cochard M, Antón J, Berg S, et al. Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):60.

37. Kasapçopur Ö, Arisoy N. PFAPA sendromu Çağrılı Editör. Türk Pediatri Arşivi. 2009;44(3):80-3.
38. Ter Haar N, 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;72(5):678-85.
39. Paç Kisaarslan A, Poyrazoğlu M. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenit sendromu. In: Ünsal Ş, Makay B, editors. Türkiye Klinikleri. Otoinflamatuvar Hastalıklar. Ankara2020. p. 54-9.
40. Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM, Jr., Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011;159(6):958-64.
41. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):38.
42. 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;45(4):471-4.
43. Gunes M, Cekic S, Kilic SS. Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants? *Pediatr Int.* 2017;59(6):655-60.
44. Rico Rodes A, Sabrido Bermúdez G, Llombart Vidal A, Alcalá Minagorre PJ. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome and vitamin D: A possible treatment option? *Reumatol Clin.* 2016;12(6):363-4.
45. 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.
46. 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 Paediatr.* 2013;102(2):187-92.
47. Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child.* 2002;86(6):434-5.
48. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr.* 1999;135(1):98-101.
49. 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.* 2009;135(6):548-53.
50. Rigante D, Lopalco G, Vitale A, Lucherini OM, De Clemente C, Caso F, et al. Key facts and hot spots on tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Clin Rheumatol.* 2014;33(9):1197-207.
51. Cantarini L, Lucherini OM, Galeazzi M, Fanti F, Simonini G, Baldari CT, et al. Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome caused by a rare mutation in the TNFRSF1A gene, and with excellent response to etanercept treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(5):890-1.
52. Porteu F, Nathan C. Shedding of tumor necrosis factor receptors by activated human neutrophils. *J Exp Med.* 1990;172(2):599-607.
53. Aksentijevich I, Galon J, Soares M, Mansfield E, Hull K, Oh HH, et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A,

- ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Hum Genet.* 2001;69(2):301-14.
54. Aksentijevich I, Kastner DL. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(8):469-78.
 55. Ravet N, Rouaghe S, Dodé C, Bienvenu J, Stirnemann J, Lévy P, et al. Clinical significance of P46L and R92Q substitutions in the tumour necrosis factor superfamily 1A gene. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(9):1158-62.
 56. Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory Diseases with Periodic Fevers. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(7):41.
 57. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1636-44.
 58. Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med.* 1996;334(26):1717-25.
 59. D'Ossualdo A, Ferlito F, Prigione I, Obici L, Meini A, Zulian F, et al. Neutrophils from patients with TNFRSF1A mutations display resistance to tumor necrosis factor-induced apoptosis: pathogenetic and clinical implications. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):998-1008.
 60. Lobito AA, Kimberley FC, Muppidi JR, Komarow H, Jackson AJ, Hull KM, et al. Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS). *Blood.* 2006;108(4):1320-7.
 61. Simon A, Park H, Maddipati R, Lobito AA, Bulua AC, Jackson AJ, et al. Concerted action of wild-type and mutant TNF receptors enhances inflammation in TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(21):9801-6.
 62. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2160-7.
 63. Toro JR, Aksentijevich I, Hull K, Dean J, Kastner DL. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol.* 2000;136(12):1487-94.
 64. Hull KM, Wong K, Wood GM, Chu WS, Kastner DL. Monocytic fasciitis: a newly recognized clinical feature of tumor necrosis factor receptor dysfunction. *Arthritis Rheum.* 2002;46(8):2189-94.
 65. Caso F, Rigante D, Vitale A, Lucherini OM, Costa L, Atteno M, et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol.* 2013;2013:513782.
 66. Dodé C, André M, Bienvenu T, Hausfater P, Pêcheux C, Bienvenu J, et al. The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46(8):2181-8.
 67. Minden K, Aganna E, McDermott MF, Zink A. Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS) with central nervous system involvement. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(10):1356-7.
 68. Rigante D, Cantarini L, Imazio M, Lucherini OM, Sacco E, Galeazzi M, et al. Autoinflammatory diseases and cardiovascular manifestations. *Ann Med.* 2011;43(5):341-6.
 69. Pelagatti MA, Meini A, Caorsi R, Cattalini M, Federici S, Zulian F, et al. Long-term clinical profile of children with the low-penetrance R92Q mutation of the TNFRSF1A gene. *Arthritis Rheum.* 2011;63(4):1141-50.

70. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1908-19.
71. van der Burgh R, Ter Haar NM, Boes ML, Frenkel J. Mevalonate kinase deficiency, a metabolic autoinflammatory disease. *Clin Immunol*. 2013;147(3):197-206.
72. Zhang S. Natural history of mevalonate kinase deficiency: a literature review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):30.
73. Munoz MA, Jurczyk J, Simon A, Hissaria P, Arts RJW, Coman D, et al. Defective Protein Prenylation in a Spectrum of Patients With Mevalonate Kinase Deficiency. *Front Immunol*. 2019;10:1900.
74. Mandey SH, Schneiders MS, Koster J, Waterham HR. Mutational spectrum and genotype-phenotype correlations in mevalonate kinase deficiency. *Hum Mutat*. 2006;27(8):796-802.
75. Politiek FA, Waterham HR. Compromised Protein Prenylation as Pathogenic Mechanism in Mevalonate Kinase Deficiency. *Front Immunol*. 2021;12:724991.
76. Drenth JP, van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Schalkwijk CG, van der Meer JW. Cytokine activation during attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Blood*. 1995;85(12):3586-93.
77. Klasen IS, Göertz JH, van de Wiel GA, Weemaes CM, van der Meer JW, Drenth JP. Hyper-immunoglobulin A in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(1):58-61.
78. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore)*. 1994;73(3):133-44.
79. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, Simon A, Brogan PA, Doglio M, et al. The Phenotype and Genotype of Mevalonate Kinase Deficiency: A Series of 114 Cases From the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(11):2795-805.
80. Ammouri W, Cuisset L, Rouaghe S, Rolland MO, Delpech M, Grateau G, et al. Diagnostic value of serum immunoglobulinemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(10):1597-600.
81. Bodar EJ, van der Hilst JC, Drenth JP, van der Meer JW, Simon A. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med*. 2005;63(7):260-4.
82. Ozen S, Demir S. Monogenic Periodic Fever Syndromes: Treatment Options for the Pediatric Patient. *Paediatr Drugs*. 2017;19(4):303-11.
83. Bettiol A, Lopalco G, Emmi G, Cantarini L, Urban ML, Vitale A, et al. Unveiling the Efficacy, Safety, and Tolerability of Anti-Interleukin-1 Treatment in Monogenic and Multifactorial Autoinflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8).
84. Milhabet F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I, et al. The infefers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat*. 2008;29(6):803-8.
85. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3625-32.
86. Booshehri LM, Hoffman HM. CAPS and NLRP3. *J Clin Immunol*. 2019;39(3):277-86.
87. Eroglu FK, Kasapcopur O, Beşbaş N, Ozaltın F, Bilginer Y, Barut K, et al. Genetic and clinical features of cryopyrin-associated periodic syndromes in Turkish children. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(6 Suppl 102):S115-s20.

88. Kuemmerle-Deschner JB. CAPS--pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):377-85.
89. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:74-81.
90. Alejandre N, Ruiz-Palacios A, García-Aparicio AM, Blanco-Kelly F, Bermúdez S, Fernández-Sanz G, et al. Description of a new family with cryopyrin-associated periodic syndrome: risk of visual loss in patients bearing the R260W mutation. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(6):1095-9.
91. Dollfus H, Häfner R, Hofmann HM, Russo RA, Denda L, Gonzales LD, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease syndrome: ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(10):1386-92.
92. Kile RL, Rusk HA. A case of cold urticaria with an unusual family history. *Journal of the American Medical Association*. 1940;114(12):1067-8.
93. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1962;31(2):235-48.
94. Prieur A, Griscelli C. Chronic meningo-cutaneo-articular syndrome in children. *Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires*. 1980;47(11):645-9.
95. Aksentijevich I, D. Putnam C, Remmers EF, Mueller JL, Le J, Kolodner RD, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(4):1273-85.
96. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, Kastner DL, Lachmann HJ, Touitou I, et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(11):1558-65.
97. Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, McGrath JA, Bybee A, Gallimore JR, et al. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. *Archives of dermatology*. 2006;142(12):1591-7.
98. 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. *Turk Arch Pediatr*. 2022;57(1):46-52.
99. Çağlayan Ş, Mardinoğlu G, Yazar MH, Ulu K, Coşkun T, Yiğit RE, et al. The assessment of autoinflammatory disease classification criteria (Eurofever/PRINTO) in a real-life cohort. *Clin Rheumatol*. 2023;42(6):1645-53.
100. Ozen S, Kuemmerle-Deschner JB, Cimaz R, Livneh A, Quartier P, Kone-Paut I, et al. International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(4):578-86.
101. Sutera D, Bustaffa M, Papa R, Matucci-Cerinic C, Matarese S, D'Orsi C, et al. Clinical characterization, long-term follow-up, and response to treatment of patients with syndrome of undifferentiated recurrent fever (SURF). *Semin Arthritis Rheum*. 2022;55:152024.
102. Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Koné-Paut I, Cantarini L, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):2043-9.
103. Ruiz-Ortiz E, Iglesias E, Soriano A, Buján-Rivas S, Español-Rego M, Castellanos-Moreira R, et al. Disease Phenotype and Outcome Depending on the Age at Disease

Onset in Patients Carrying the R92Q Low-Penetrance Variant in TNFRSF1A Gene. *Front Immunol.* 2017;8:299.

104. Ter Haar NM, Eijkelboom C, Cantarini L, Papa R, Brogan PA, Kone-Paut I, et al. Clinical characteristics and genetic analyses of 187 patients with undefined autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1405-11.
105. Hofer M, Pillet P, Cochard M-M, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology.* 2014;53(6):1125-9.
106. 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;9:759664.
107. Dagan E, Gershoni-Baruch R, Khatib I, Mori A, Brik R. MEFV, TNF1 α , CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol Int.* 2010;30(5):633-6.
108. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;360(23):2416-25.
109. Schuh E, Lohse P, Ertl-Wagner B, Witt M, Krumbholz M, Frankenberger M, et al. Expanding spectrum of neurologic manifestations in patients with NLRP3 low-penetrance mutations. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(4):e109.
110. Kubota K, Ohnishi H, Teramoto T, Matsui E, Murase K, Kanoh H, et al. In vitro analysis of the functional effects of an NLRP3 G809S variant with the co-existence of MEFV haplotype variants in atypical autoinflammatory syndrome. *J Clin Immunol.* 2013;33(2):325-34.
111. Mereuta OM, Baldovino S, Errichiello E, Binello GB, Restagno G, Battaglia GG, et al. Systemic AA amyloidosis as a unique manifestation of a combined mutation of TNFRSF1A and MEFV genes. *Amyloid.* 2013;20(2):122-6.
112. Moussa T, Aladbe B, Taha RZ, Remmers EF, El-Shanti H, Fathalla BM. Overlap of familial Mediterranean fever and hyper-IgD syndrome in an Arabic kindred. *J Clin Immunol.* 2015;35(3):249-53.
113. Timerman D, Frank NY. Novel double heterozygous mutations in MEFV and NLRP3 genes in a patient with familial Mediterranean fever. *J Clin Rheumatol.* 2013;19(8):452-3.
114. van der Hilst JCH, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JPH, van der Meer JWM, et al. Long-Term Follow-Up, Clinical Features, and Quality of Life in a Series of 103 Patients With Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome. *Medicine.* 2008;87(6):301-10.
115. Stabile A, Compagnone A, Napodano S, Raffaele CG, Patti M, Rigante D. Mevalonate kinase genotype in children with recurrent fevers and high serum IgD level. *Rheumatol Int.* 2013;33(12):3039-42.
116. Cantarini L, Rigante D, Merlini G, Vitale A, Caso F, Lucherini OM, et al. The expanding spectrum of low-penetrance TNFRSF1A gene variants in adults presenting with recurrent inflammatory attacks: clinical manifestations and long-term follow-up. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(6):818-23.
117. Dingulu G, Georgin-Lavialle S, Koné-Paut I, Pillet P, Pagnier A, Merlin E, et al. Validation of the new classification criteria for hereditary recurrent fever in an independent cohort: experience from the JIR Cohort Database. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(10):2947-52.
118. McNaughton P, Willcocks S, Lum SH, Whitehead B, Peake J, Preece K. Making a diagnosis of periodic fever syndrome: Experience from a single tertiary centre. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(3):404-8.

119. Ozyilmaz B, Kirbiyik O, Koc A, Ozdemir TR, Kaya Ozer O, Kutbay YB, et al. Molecular genetic evaluation of NLRP3, MVK and TNFRSF1A associated periodic fever syndromes. *Int J Immunogenet.* 2019;46(4):232-40.
120. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, Lachmann HJ, Woo P, Koné-Paut I, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1177-82.
121. Karacan İ, Balamir A, Uğurlu S, Aydın AK, Everest E, Zor S, et al. Diagnostic utility of a targeted next-generation sequencing gene panel in the clinical suspicion of systemic autoinflammatory diseases: a multi-center study. *Rheumatol Int.* 2019;39(5):911-9.



10. EKLER

Ek-1: Vaka Veri Formu

FMF DIŞI HEREDİTER OTOİNFLAMATUAR SENDROMLARDA GENOTİP-FENOTİP İLİŐKİŐİ

Tez Veri Toplama Formu

Adı-Soyadı: Dosya no:

Doğum tarihi:

Cinsiyet: E

Anne: yaş , (yok), (Antalya)

Baba yaş , (yok), (Antalya)

Kardeőler: SS

Akrabalık durumu yok

Ailede romatolojik hastalık durumu: var () yok ()

Ailede KBH öyküsü: var () yok ()

İlk başvuru tarihi/yaşı: yaş

Şikayet başlangıç tarihi/yaşı: yaş

Atak sıklığı: gün

Atak süresi: gün

Ataktaki semptomlar	Her zaman	Sıklıkla	Bazen	Nadiren	Hiç
Ateş					
Karın ağrısı					
İshal					
Kusma					
Eklemler ağrısı					
Eklemlerde şişlik/hareket kısıtlılığı					
Myalji					
Döküntü (tip/yerleşim)					
Ağız içi yara					
Periorbital ödem					
Gözlerde kızarıklık					
İşitme kaybı					
Baş ağrısı					
Göğüs ağrısı					
Servikal lenfadenit					

Tetikleyici faktör	Her zaman	Sıklıkla	Bazen	Nadiren	Hiç
Soğuk					
Aşı					
Stres					
Diğer					

Fizik Muayene Bulguları

Aftöz stomatit: var () yok ()

Eksudatif farenjit: var () yok ()

Servikal LAP: var () yok ()

Döküntü: var () yok ()

❖ Ürtikeryal: var () yok ()

❖ Makülopapüler: var () yok ()

Göz tutulumu : var () yok ()

❖ Konjunktivit: var () yok ()

❖ Üveit: var () yok ()

Hepatomegali: var () yok ()

Splenomegali: var () yok ()

Artrit: var () yok ()

❖ Varsa hangi eklem belirtiniz:.....

	WBC	CRP	Sedimentasyon	Serum Amiloid A
Atak dönemi				
Ataklar arası				

Genetik mutasyon sonucu:**Tanı (Eurofever tanı kriterlerine göre)**

❖ Klinik:

❖ Klinik+Genetik:

Kullanılan medikal tedavi: yok

❖ Kolşisin: ()

❖ Anti-TNF ajan: ()

❖ IL-1 inhibitörleri: Anakinra: () Kanakinumab: ()

Tedavi süresi:

Tedavi yanıtı:

Ek-2 Etik Kurul Onayı

