

Nedeni Bilinmeyen Ateş

Dr. Burcu Özdemir

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

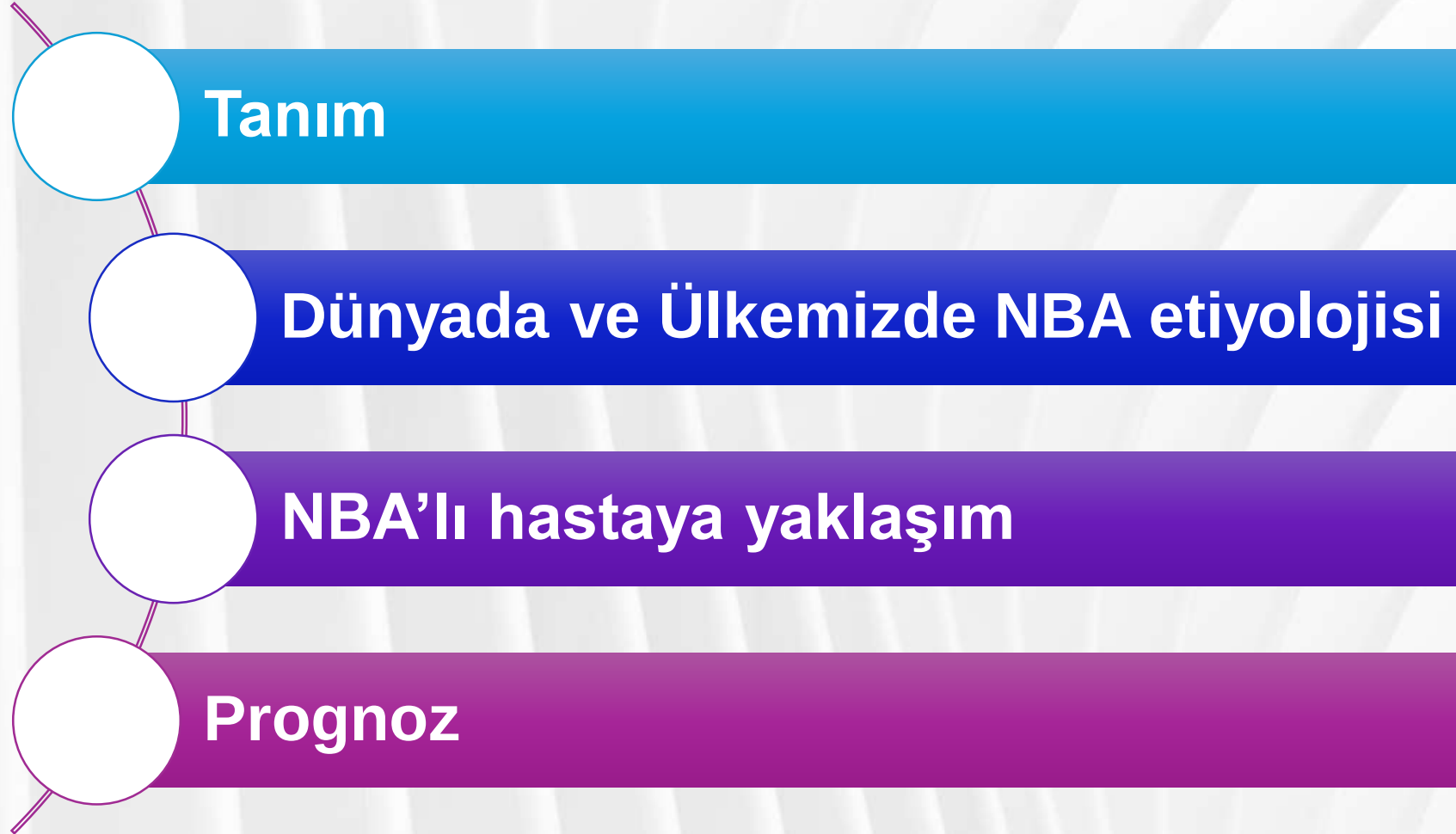
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

EKMUD-Ankara günleri

08.10.2025



Sunum Planı



Nedeni Bilinmeyen Ateş

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) tanımı ilk defa **1961 yılında** Petersdorf ve Beeson tarafından

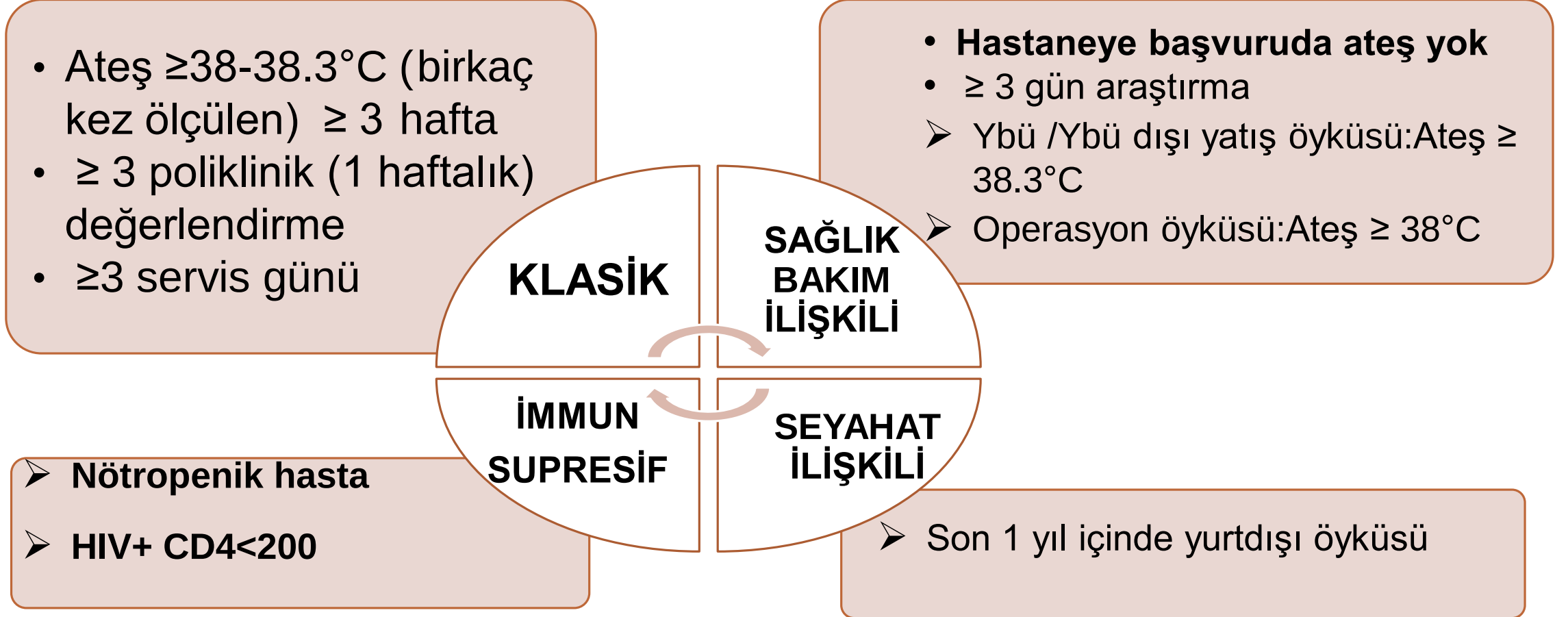
- **3 haftadan uzun süren,**
- **Farklı ölçümlerde 38.3°C'nin üzerinde** seyreden ve
- Hastanede yapılan **1 haftalık** incelemeler sonucunda nedeni bulunamayan ateş olarak tanımlanmıştır

Nedeni Bilinmeyen Ateş

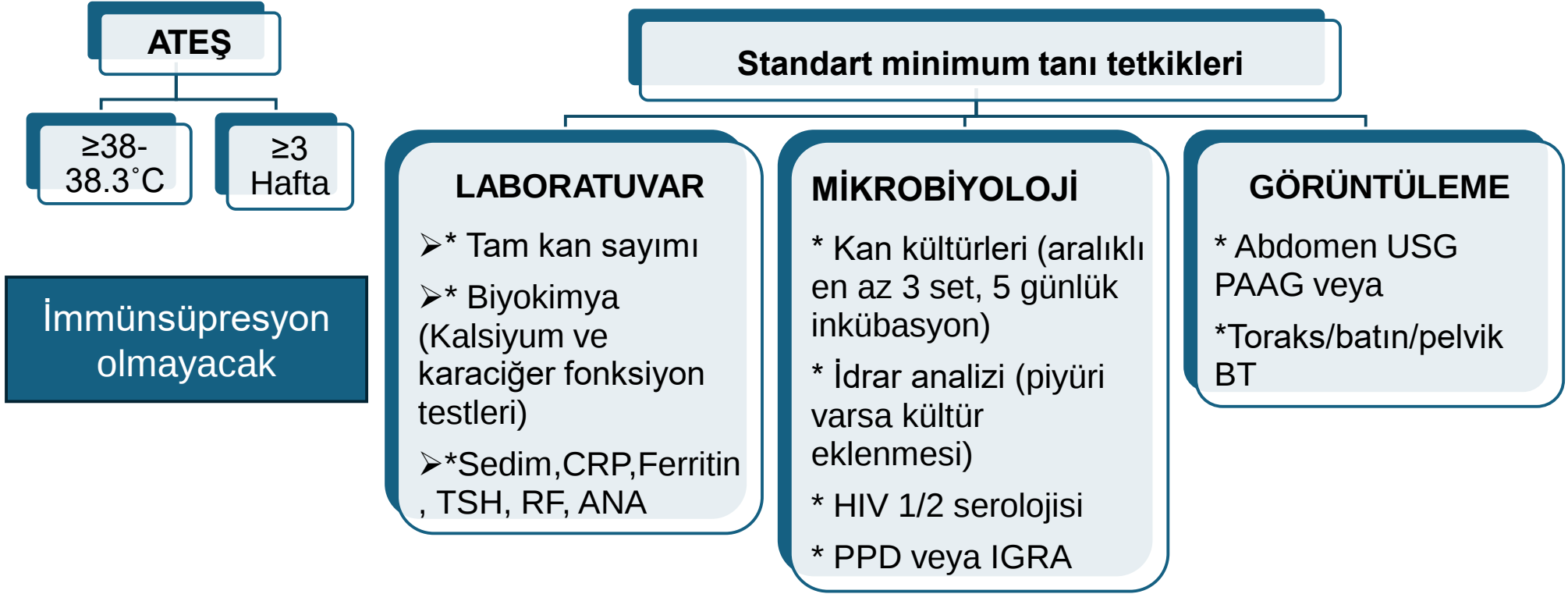
1991 yılında Durack ve Street tarafından NBA tanımı;

- **3 haftadan uzun süren,**
 - Farklı ölçümlerde **38.3°C'nin üzerinde** seyreden ve
 - Hastane dışında 3 uzman vizitiyle veya hastaneye yatanlarda 3 günlük veya ayaktan 7 günde araştırma sonucunda ateş nedeninin ortaya konamaması olarak ifade edilmiştir
- ☐ Klasik NBA
 - ☐ Sağlık bakımı ilişkili NBA
 - ☐ Nötropenik NBA
 - ☐ HIV ile ilişkili NBA

Nedeni Bilinmeyen Ateş



Nedeni Bilinmeyen Ateş Tanımı



Wright WF, Mulders-Manders CM, Auwaerter PG, et al. Fever of unknown origin (FUO) – A call for new research standards and updated clinical management. Am J Med 2022; 135:173.

Wright WF, Stelmash L, Betrains A, et al. International Fever and Inflammation of Unknown Origin Research Working Group. Recommendations for updating fever and inflammation of unknown origin from a modified Delphi consensus panel. Open Forum Infect Dis 2024;11:ofae298.

Nedeni Bilinmeyen Ateş Tanımları Revizyonlar

Criteria	Reference				
	Petersdorf and Beeson 1961 ¹⁰	Durack and Street 1991 ¹¹	De Kleijn et al 1997 ¹²	Wright et al 2021 ⁶	Delphi panel 2024 ⁷
Temperature threshold	≥38.3°C	≥38.0°C	≥38.3°C	≥38.0°C	≥38.3°C
Fever duration	≥3 weeks	≥3 weeks	≥3 weeks	≥3 weeks	≥3 weeks
Evaluation setting	Inpatient	Inpatient or outpatient	Inpatient or outpatient	Inpatient or outpatient	Inpatient or outpatient
Evaluation duration	1 week	3 days	NA	NA	NA

Minimum set of investigations	Not recommended	Not recommended	Required	Recommended*	Recommended*
-------------------------------	-----------------	-----------------	----------	--------------	--------------

Laboratory tests—Complete blood count including differential, comprehensive metabolic panel including calcium and liver function tests, erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein, ferritin, thyroid-stimulating hormone, rheumatoid factor, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and antinuclear antibodies

Microbiology tests—Blood cultures (≥3 sets with spacing, incubation 5 days), urine analysis (with addition of culture), and interferon-gamma release assay

Imaging tests—Both abdomen ultrasonography and posteroanterior-lateral view chest plain-film *or* chest/abdominal CT

* The standard minimum set of investigations comprises:

Laboratory tests:
Complete blood count, ESR, CRP, ferritin, liver and renal function tests, calcium, TSH, RF, ANA, ANCA

Microbiology tests:
Blood cultures, HIV 1/2 antibodies, Tuberculin skin test or IGRAs

Imaging tests:
Chest/abdomen/pelvis CT (preferred) OR
Chest X-ray & abdomen ultrasound

• Wright WF, Durso SC, Forry C, Rovers CP. Fever of unknown origin. *BMJ*. 2025;388:e080847. Published 2025 Jan 6.

Dünyada Nedeni Bilinmeyen Ateş Etiyolojisi

200 den fazla tanı mevcut, 5 kategoriye ayrılır

1-Enfeksiyon %34-39

2-Tanı konulamamış %20-25

3-Enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar %20-23

4-Malignite %12-16

5-Diğer nedenler %6-7

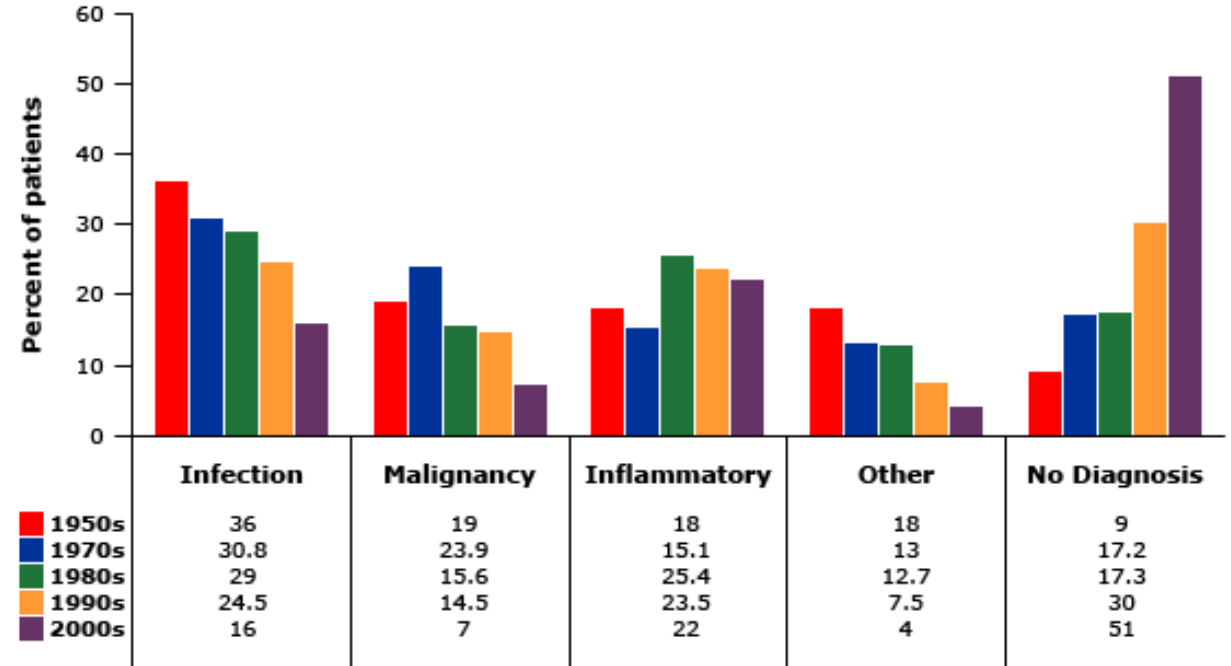
- Fusco FM, et al. Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005–2015 systematic review. BMC Infect Dis 2019; 19: 653.
- Wright WF, et al. Geographic Influence Upon Noninfectious Diseases Accounting for Fever of Unknown Origin: A Systematic Review and Meta-Analysis. Open Forum Infect Dis 2022; 9:ofac396.
- Wright WF, et al. Geographic Variation of Infectious Disease Diagnoses Among Patients With Fever of Unknown Origin: A Systematic Review and Meta-analysis. Open Forum Infect Dis 2022; 9:ofac151.
- Wright WF, et al. Investigator-Determined Categories for Fever of Unknown Origin (FUO) Compared With International Classification of Diseases-10 Classification of Illness: A Systematic Review and Meta-analysis With a Proposal for Revised FUO Classification. Open Forum Infect Dis 2023; 10:ofad104.

Dünyada Nedeni Bilinmeyen Ateş Etiyolojisi

The percentage of patients with fever of unknown origin by cause during four decades

1950-2000 yılları arasında;

- Enfeksiyon %36 ---- %16
- Malignite %19 ---- %7
- Tanı konulamayan %9 --- %51



Adapted from: Mourad O, Palda V, Detsky AS. Arch Intern Med 2003; 163:545.

UpToDate[®]

Dünyada Nedeni Bilinmeyen Ateş Etiyolojisi

TABLE 56.1 Frequencies of Diagnoses Within the Five Categories of Fever of Unknown Origin (FUO)						
PUBLICATION	TOTAL NO. OF PATIENTS	CATEGORY OF FUO (%)				
		Infection	Neoplastic	Rheumatologic	Miscellaneous	Undiagnosed
Petersdorf and Beeson (1961) ¹³	100	36.0	19.0	19.0	19.0	7.0
Petersdorf and Larson (1983) ¹¹	105	30.0	31.0	17.0	10.0	12.0
Larson et al. (1982) ¹⁰	105	30.0	31.0	16.0	11.0	12.0
Knockaert et al. (1992) ¹²	199	22.6	7.0	21.5	14.5	25.6
De Kleijn et al. (1997) ¹⁸	167	26.0	12.0	25.0	8.0	30.0
Bleeker-Rovers et al. (2007) ¹⁷	73	16.0	7.0	22.0	4.0	51.0
Colpan et al. (2007) ⁸	71	45.1	14.1	26.8	5.6	8.5
Mansueto et al. (2008) ¹⁴	91	31.8	14.2	12.0	9.8	31.8
Bandyopadhyay et al. (2011) ¹⁵	164	55.0	22.0	11.0	3.5	8.5

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005–2015 systematic review



Francesco Maria Fusco^{1*}, Raffaella Pisapia², Salvatore Nardiello³, Stefano Domenico Cicala⁴, Giovanni Battista Gaeta⁵ and Giuseppina Brancaccio⁶

Table 4 Comparison of main diagnostic categories among FUO case-series in 2005–2015 and FUO case-series in 1995–2004

	Old case-series (1995–2004)	New case-series (2006–2014)	<i>p</i> -value
N° of patients	1488	3164	–
Male (%)	56,2	49,6	–
Mean age	40,6	45,8	–
Infectious Diseases	545 (37%)	1197 (38%)	0,428
Neoplasm	167 (11%)	366 (12%)	0,731
NIID	236 (16%)	661 (21%)	< 0,001
Others	155 (10%)	206 (7%)	< 0,001
No diagnosis	385 (26%)	734 (23%)	0,051

Variables with significant statistical association ($p < 0,05$) are in bold

3164 hastayı içeren derleme

- Enfeksiyon %37.8, tanı konulamayan %23.2, enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalık %20.9, malignite %11.6
- 1995-2004 ve 2005-2015 dönemi kıyaslandığında enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklarda artış saptanmış

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005–2015 systematic review

Francesco Maria Fusco^{1*}, Raffaella Pisapia², Salvatore Nardiello³, Stefano Domenico Cicala⁴, Giovanni Battista Gaeta⁵ and Giuseppina Brancaccio⁶

3164 hastayı içeren derleme (2006-2014 yılları);

- **Enfeksiyonlar** (%37.8) → Tüberküloz, endokardit, bruselloz
- **Tanı konulamayan** (%23.2)
- **Enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar** (%20.9) → Erişkin Still hastalığı, SLE, vaskülit
- **Malignite** (%11.6) → Lenfoma, solid tm, lösemi

Diagnosis	N* (%)	N* of case-series including the diagnosis
Infectious Diseases (out of 1197 cases from 18 case-series where details are available)		
Mycobacterial diseases	440 (36.8%)	17
Endocarditis	119 (9.9%)	15
Brucellosis	58 (4.8%)	9
Internal abscesses	49 (4.1%)	11
Salmonellosis	43 (3.6%)	9
CMV infections	43 (3.6%)	7
Urinary tract infections	40 (3.3%)	11
Sepsis	20 (1.7%)	4
HIV/AIDS	20 (1.7%)	4
Osteoarticular infections	18 (1.5%)	5
Neoplasms (out of 289 cases from 15 case-series where details are available)		
Lymphomas (including Hodgkin, Non-Hodgkin, not specified)	169 (58.5%)	9
Solid tumors (not specified)	25 (8.7%)	4
Leukemias	17 (5.9%)	7
Other cancers (not specified)	14 (4.8%)	5
Myelodysplastic syndrome	11 (3.8%)	7
Colon cancers	10 (3.5%)	5
Multiple myeloma	8 (2.8%)	6
Gastric cancers	5 (1.7%)	3
Mesotheliomas	5 (1.7%)	3
Castleman's diseases	4 (1.4%)	3
NIIIDs (out of 642 cases from 17 case-series where details are available)		
Adult-onset Still's disease	177 (27.6%)	15
Systemic Lupus Erythematosus	71 (11.1%)	14
Vasculitis	63 (9.8%)	8
Rheumatic Polyomyalgia	44 (6.9%)	8
Giant Cells Arteritis	32 (5.0%)	6
Mixed connective diseases (not specified)	31 (4.8%)	5
Sarcoidosis	21 (3.3%)	7
Rheumatoid Arthritis	17 (2.6%)	6
Wegener Granulomatosis	14 (2.2%)	4
Polyarteritis nodosa	13 (2.0%)	5

Nedeni Bilinmeyen Ateş Etiyolojisi

1-Enfeksiyon %34-39

2-Tanı konulamamış %20-25

3-Enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar
%20-23

4-Malignite %12-16

5-Diğer nedenler %6-7

Bu kategorilerin dağılımı

- Yaş
- Zaman
- NBA tanı kriterlerine
- Coğrafi bölgeye
- Ülke gelir durumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005–2015 systematic review

Francesco Maria Fusco^{1*}, Raffaella Pisapia², Salvatore Nardiello³, Stefano Domenico Cicala⁴,
Giovanni Battista Gaeta⁵ and Giuseppina Brancaccio⁶



3164 hastayı içeren bir derleme

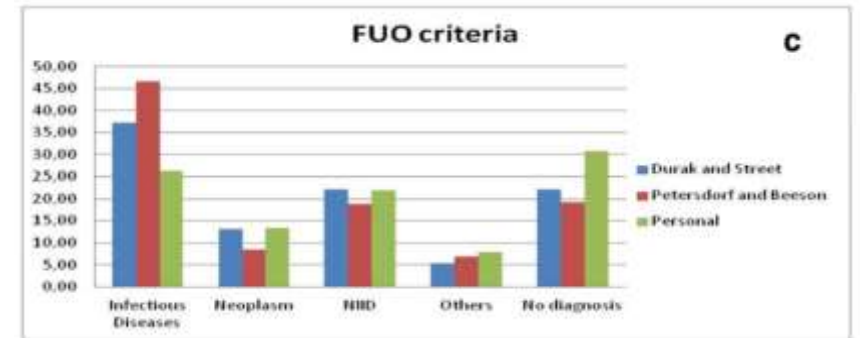
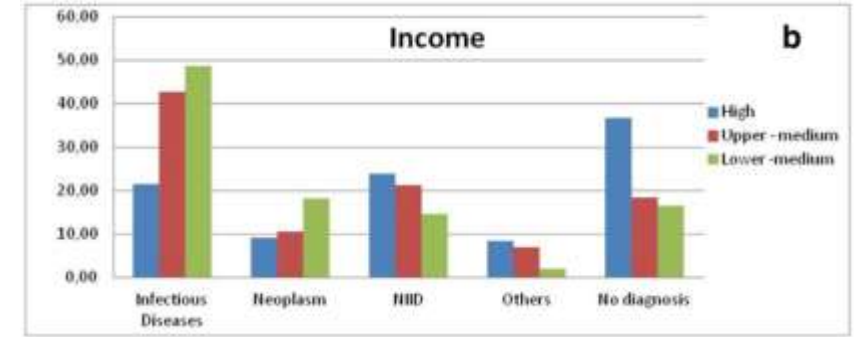
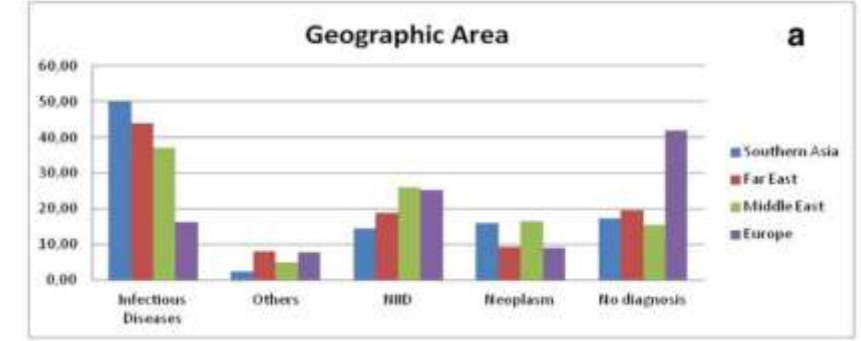
NBA'in nedenlerini değiştiren faktörler;

Coğrafi bölge: Asya'da enfeksiyon yüksek, Avrupa'da tanı konulamayan vaka oranı yüksek

Gelir düzeyi:

- Orta ve düşük ülkelerde → Malignite ve enfeksiyon oranı yüksek,
- Yüksek ülkelerde → Tanı konulamayan vaka oranında artış

NBA tanı kriteri: Minimal tanı tetkikleri ile tanı → enfeksiyon oranı düşük, tanı konulamayan oranı yüksek saptanmış



Review Article

Fever and inflammation of unknown origin in the 21st century

Christina Antoniadou¹, Efstratios Gavrilidis², Petros Chatzopoulos, Maria Gkouliavera, Panagiotis Skendros^{*}

¹First Department of Internal Medicine and Laboratory of Molecular Hematology, University Hospital of Alexandroupolis, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

- 37 çalışma 6204 NBA vakası (1995-2021)

NBA'in nedenlerini değiştiren faktörler;

Coğrafi durum: Avrupada enfeksiyon oranı daha düşük (%27)

1994-2005 ve 2006-2021 yılları kıyaslanmış Avrupada enfeksiyon oranlarında azalma gözlenmiş

Gelir düzeyi:

- Orta ve düşük → Enfeksiyon oranı daha yüksek
- Yüksek → Enfeksiyon oranı düşük, enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalık ve tanı konulamayan vaka oranı daha yüksek

NBA tanı kriteri: Yeni kriterler uygulandığında enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalık ve tanı konulamayan grup oranı daha yüksek saptanmış

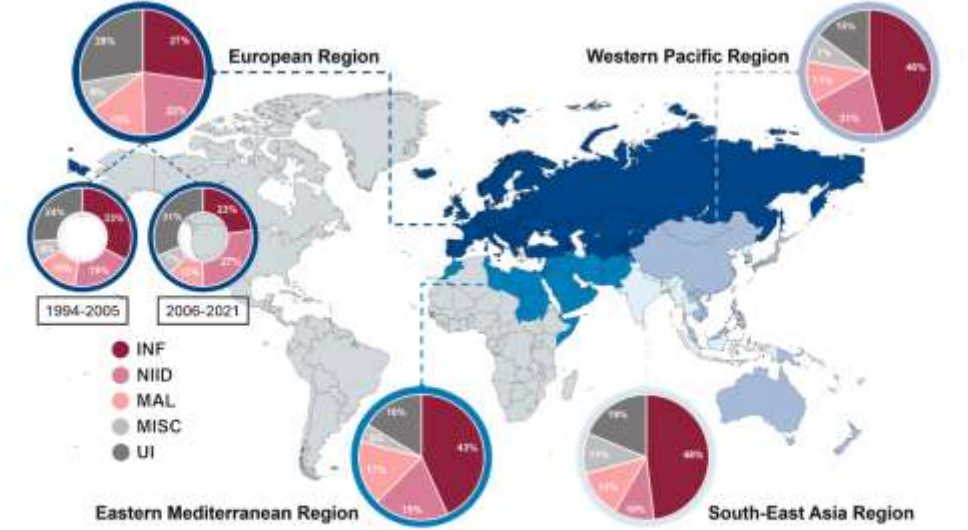
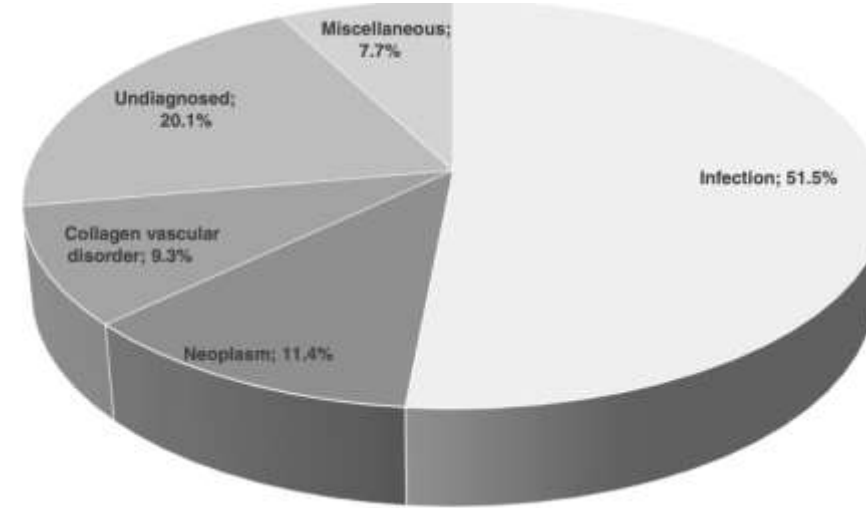


Fig. 1. Etiologies of FUO on different geographic regions and time periods using the classical five category system. INF, infectious diseases; NIID, non-infectious inflammatory diseases; MAL, malignancies; MISC, miscellaneous diseases; UI undiagnosed illnesses. Created with mapchart.net.
*6204 FUO cases from 37 studies, between 1995 and 2021, worldwide, retrieved by previous systematic reviews, were analyzed and presented. Duplicate studies recorded among the aforementioned systematic reviews were removed [13,14,17].
**Geographic regions were recorded according to the WHO countries list [20].



Classical fever of unknown origin in 21 countries with different economic development: an international ID-IRI study

Hakan Erdem¹ · Magdalena Baymakova² · Sevil Alkan³ · Amel Letaief⁴ · Wissal Ben Yahia⁴ · Farouq Dayyab⁵ · Entela Kolovani⁶ · Svjetlana Grgic⁷ · Federica Cosentino⁸ · Imran Hasanoglu⁹ · Reham Khedr¹⁰ · Andrea Marino⁸ · Abdullah Umut Pekok¹¹ · Fatma Eser⁹ · Jurica Arapovic⁷ · Hatice Rahmet Guner⁹ · Ionela-Larisa Miftode¹² · Kostadin Poposki¹³ · Gamze Sanlidag¹⁴ · Alper Tahmaz¹⁵ · Oguuz Resat Sipahi¹⁴ · Egidia Gabriela Miftode¹² · Serkan Oncu¹⁶ · Meliha Cagla-Sonmezer¹⁷ · Syam Kumar Addepalli¹⁸ · Ilad Alavi Darazam¹⁹ · Hema Prakash Kumari²⁰ · Meliha Meriç Koc²¹ · Meela Ranjith Kumar²² · Suresh Babu Sayana²³ · Ahmed Ashraf Wegdan²⁴ · Fatma Amer²⁵ · Mehmet Resat Ceylan²⁶ · Amani El-Kholy²⁷ · Taylan Onder³ · Hamed Azhdari Tehrani²⁸ · Atousa Hakamifard¹⁹ · Bircan Kayaaslan⁹ · Ghaydaa Shehata²⁹ · Hulya Caskurlu³⁰ · Nagwa Mostafa El-Sayed³¹ · Seyed Erfan Mortazavi¹⁹ · Mohammad Pourali¹⁹ · Umran Elbahr³² · Sholpan Kulzhanova³³ · Tarkan Yetisyigit³⁴ · Sahar Ahmed Saad³⁵ · Yasemin Cag³⁰ · Gulden Eser-Karlidag³⁶ · Natalia Pshenichnaya³⁷ · Maya Belitova³⁸ · Nasim Akhtar³⁹ · Fahad Al-Majid⁴⁰ · Muge Ayhan⁹ · Mumtaz Ali Khan⁴¹ · Massimiliano Lanzafame⁴² · Mateja Jankovic Makek⁴³ · Emmanuel Nsutebu⁴⁴ · Antonio Cascio⁴⁵ · Emine Kubra Dindar-Demiray⁴⁶ · Emine Unal Evren⁴⁷ · Rama Kalas⁴⁸ · Ayşe Kaya Kalem⁹ · Rusmir Baljic⁴⁹ · Aamer Ikram⁵⁰ · Selcuk Kaya⁵¹ · Anna Liskova⁵² · Balint Gergely Szabo⁵³ · Bilal Ahmad Rahimi⁵⁴ · Esmeray Mutlu-Yilmaz⁵⁵ · Alper Sener³ · Jordi Rello^{56,57}



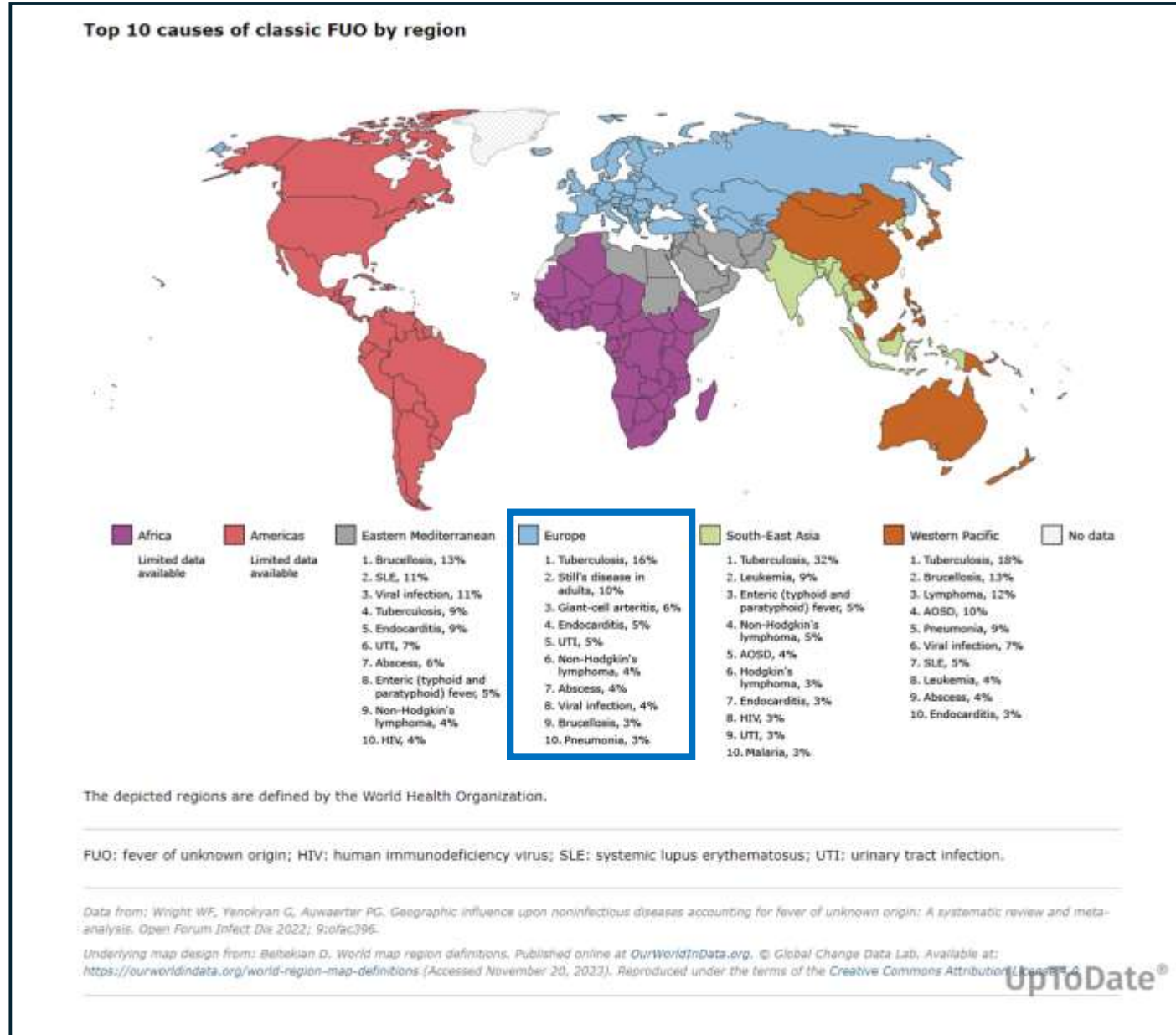
Farklı ekonomik düzeylerine sahip 21 ülkeden NBA tanılı 788 hasta (2016-2021) uluslararası retrospektif;

➤ Enfeksiyonlar (%51,6), tanı konulamayan (%20,1), malignite (%11,4), kollajen vasküler bozukluklar (%9,3), diğer hastalıklar (%7,7).

En sık görülen enfeksiyonlar: Endokardit (%7,1), tüberküloz (%5,7), bruselloz (%4,9), riketsiyoz (%2,9), HIV enfeksiyonu (%2,5) ve tifo ateşi (%1,6)

Gelir düzeyi: Sadece kollajen vasküler hastalıklar yüksek gelirli ve üst-orta gelirli ülkelerde daha yüksek saptanmış. Diğer tanı gruplarında farklılık saptanmamış

Dünyada Nedeni Bilinmeyen Ateş Etiyolojisi



Ülkemizde NBA Etiyolojisi

Son 20 yılda literatürlerde etiyoloji dağılımı;

- Ülkemizde **enfeksiyon** oranı genel olarak dünya ortalamasından yüksektir
- **Otoimmün/inflamatuvar hastalıkların oranı** ikinci sıklıkta yer almakta
- **Tanı konulmamış** vakaların oranı heterojen olup oran %2,3 ile %35,1

Reference	Year of publishing	Region	Methodology	Number of cases	Diagnosis				
					Infection %	Autoimmune/Inflammatory %	Malignancy %	Miscellaneous %	Undiagnosed (True FUO) %
Pehlivan ⁹	1998	Izmir	Retrospective Single centre	62	50	21	11	6	11
Araz ¹⁰	2000	Gaziantep	Retrospective Single centre	30	47	20	17	3	13
Kucukardali ¹¹	2001	Istanbul	Retrospective Single centre	82	59	7	10.9	2.4	19.5
Goktas ¹²	2002	Istanbul	Prospective Single centre	35	40	23	14	8.5	14.5
Tabak ¹³	2003	Istanbul	Retrospective Single centre	117	34	23	19	10	14
Oncu ¹⁴	2003	Istanbul	Retrospective Single centre	66	43.9	39.4	7.6	1.5	7.6
Saltoglu ¹⁵	2004	Istanbul	Retrospective Single centre	87	58.6	18.3	13.7	2.2	6.8
Ozer ¹⁶	2004	Istanbul	Retrospective Single centre	86	52.3	5.8	14	8.1	19.8
Ergonul ¹⁷	2005	Ankara	Prospective Single centre	80	52	13	18	6	11
Erten ¹⁸	2005	Istanbul	Retrospective Single centre	57	42	30	18	0	10
Onal ¹⁹	2006	Ankara	Retrospective Single centre	97	36.1	8.2	15.5	5.2	35.1
Colpan ²⁰	2007	Ankara	Prospective Single centre	71	45.1	26.8	14.1	5.6	8.5
Satilmis ²¹	2008	Konya	Retrospective Single centre	27	40.8	25.9	22.2	7.4	3.7
Kucukardali ²²	2008	Multicentre	Prospective Multicentre	154	34.4	30.5	14.3	5.2	15.6
Alpat ²³	2009	Eskisehir	Retrospective Single centre	53	31.1	18.9	9.4	15.1	24.5
Mete ²⁴	2012	Istanbul	Retrospective Single centre	100	26	38	14	2	20
Solay ²⁵	2013	Ankara	Prospective Single centre	43	45.2	23.8	16.7	14.3	2.3
Present study	2020	Multicentre	Retrospective Multicenter	214	44.9	11.68	15.42	8.41	19.62

Türkiye metaanaliz

NBA 13 makale, 857 hasta (1990-2006 yılları)

Causes of FUO	N (%)
Infectious diseases	403 (47.0)
Collagen vascular diseases	137 (15.9)
Oncological diseases	126 (14.7)
Other diseases	53 (6.1)
Reason of fever could not be determined	138 (16.1)
Total	857

Collagen-vascular disease	N
Adult-onset Still's disease	49
Systemic lupus erythematosus	23
Systemic vasculitis	14
Rheumatoid arthritis	8
Temporal arteritis	6
Polymyalgia rheumatica	6
Periarteritis nodosa	5
Rheumatic fever	4
Ankylosing spondylitis	4
Behcet's disease	4
Other connective tissue diseases	3
Wegener's granulomatosis	3
Juvenile rheumatoid arthritis	2
Mixed connective tissue disease	2
Takayasu arteritis	2
Henoch-Schonlein vasculitis	1
Dermatomyositis	1
Total	137

Oncological disease	N
Hodgkin's disease	32
Non-Hodgkin's Lymphoma	32
Leukemia	9
Other hematological Malignancies	7
Malignancy of unknown origin (metastatic adenocarcinoma)	5
Solid organ tumor (origin not mentioned)	5
Lung cancer	4
Other gastrointestinal system malignancies	3
Renal cell carcinoma	3
Other neoplasia	3
Primary liver cancer	3
Gastric adenocarcinoma	3
Myelodysplastic syndrome	3
Colon carcinoma	3
Breast cancer	2
Peritonitis carcinomatosis (origin unknown)	2
Multiple myeloma	2
Hairy cell leukemia	1
Ewing's sarcoma	1
Skin cancer	1
Mesothelioma	1
Cerebellopontin-angle tumor	1
Total	126

Infectious disease	N
Tuberculosis	147
Brucellosis	51
Endocarditis	39
Intra-abdominal abscess	28
Typhoid fever	21
Malaria	10
Pneumonia	8
Pyelonephritis	8
Pelvic inflammatory disease	8
Infectious mononucleosis	8
Dental abscess	7
Bacteremia	6
Atypical pneumonia	5
Sinusitis	5
<i>E. histolytica</i> abscess	4
Meningitis	4
Mucormycosis	4
Pericarditis	3
Toxoplasmosis	3
Visceral leishmaniasis	3
Cytomegalovirus infection	2
Chronic active hepatitis	4
Soft tissue abscess	2
Soft tissue infection	2
Lung abscess	2
Prostatitis	2
AIDS and Cryptococcosis	1
Cat-scratch disease	1
Psoas abscess	1
Paravertebral abscess	1
Acute fulminant hepatitis	1
Ascariasis	1
Disseminated candidiasis	1
Encephalitis	1
Echinococcosis	1
Leptospirosis	2
Parvovirus infection	1
Prosthetic joint infection	1
Psittacosis	1
Pulmonary aspergillosis	1
Cholecystitis	1
Rickettsiosis	1
Total	403

Sipahi OR, Senol S, Arsu G, et al. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. *Med Sci Monit.* 2007;13(7):CR318-CR322.

The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study

Yasar Kucukardali ^a, Oral Oncul ^b, Saban Cavuslu ^b, Mehmet Danaci ^a, Semra Calangu ^c,
Hakan Erdem ^d, , Ayse Willke Topcu ^e, Zuhal Adibelli ^f, Murat Akova ^f, Emel Azak Karaali ^g,
Ahmet Melih Ozel ^g, Zahit Bolaman ^g, Bulent Caka ^h, Birsan Cetin ⁱ, Erkan Coban ^j, Oguz Karabay ^k,
Cagla Karakoc ^g, Mehmet Akif Karan ^h, Selda Korkmaz ^g, Gulsen Ozkaya Sahin ^f...
Hanefi Cem Gul ^d

Türkiyeden çok merkezli çalışma;

Enfeksiyon (%34.4), otoimmün/inflamatuvar (%30.5),
tanı konulmamış (%15.6), malignite (%14.3)



**** Enfeksiyon en sık → Tüberküloz, CMV pnömonisi, apse, bruselloz**

**** Enfeksiyon dışı en sık → Erişkin Still hastalığı (%13.6)**

**** Malignite en sık→ Hematolojik malignite (%7.8)**

Table 2 The final diagnosis in patients with fever of unknown origin[illegible]

CMV, cytomegalovirus; PID, pelvic inflammatory disease; CML, chronic myeloid leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; AML, acute myeloid leukemia; SLE, systemic lupus erythematosus; PAN, polyarteritis nodosa; HSP, Henoch-Schönlein purpura; FMF, familial Mediterranean fever.

Fever of unknown origin (FUO) on a land on cross-roads between Asia and Europa; a multicentre study from Turkey

Ercan Yenilmez¹ | Deniz Kakalicoglu¹ | Fatma Bozkurt² | Mine Filiz³ | Aysegul Akkol Camurcu⁴ | Elif Ozge Damar Midik⁵ | Hande Berk Cam⁶ | Eren Arkali⁷ | Seval Bilgic Atli² | Ahmet Sahin⁸ | Sibel Yorulmaz Goktas⁹ | Halil Erkan¹⁰ | Mehmet Resat Ceylan¹¹ | Merve Kacar Eker¹² | Hava Kaya¹³ | Zehra Karacaer³ | Ersin Tural¹ | İlyas Dokmetas¹⁴ | Levent Gorennek¹ | Sukran Kose⁷

2015-2019 yılları → 13 merkez, NBA tanılı 214 hasta retrospektif

- Enfeksiyonlar (%44.9), tanı konulamayan (%19.62), maligniteler (%15.42), **otoimmün/inflamatuvar** (%11.68), diğer hastalıklar (%8.41)
- Bruselloz (%10.25), ekstrapulmoner tüberküloz (%6.54) ve enfektif endokardit (%6.54) en sık görülen enfeksiyonlar
- Solid maligniteler (%7.1) ve lenfoma (%5.6), erişkin başlangıçlı Still hastalığı (%6.07) ve tiroidit (%5.14) diğer sık görülen hastalıklar
- HLH tanılı 1 vaka bildirilmiş

Aetiology	Total n: 214			Western Turkey n: 130			Eastern Turkey n: 84		
	n	% ¹	% ²	n	% ¹	% ²	n	% ¹	% ²
Infections	96	44.9	100	45	34.6	100	51	60.7	100
Brucellosis	23	10.75	23.9	3	2.3	6.66	20	23.8	39.2
Extrapulmonary tuberculosis	14	6.54	14.6	6	4.61	13.3	8	9.52	15.7
Tuberculosis (Pulmonary)	2	0.93	2.09	2	1.54	4.44	0	0	0
Infective endocarditis	14	6.54	14.6	11	8.46	24.4	3	3.57	5.88
Intra-abdominal abscess	9	4.2	9.37	3	2.3	6.66	6	7.14	11.8
Pneumonia	7	3.27	7.3	4	3.07	8.88	3	3.57	5.88
Q-fever	4	1.87	4.16	4	3.07	8.88	0	0	0
CMV	3	1.4	3.12	3	2.3	6.66	0	0	0
Cat-scratch disease	2	0.93	2.09	2	1.54	4.44	0	0	0
Tularaemia	2	0.93	2.09	0	0	0	2	2.38	3.92
HIV-AIDS	2	0.93	2.09	1	0.77	2.22	1	1.19	1.96
Mastitis	2	0.93	2.09	1	0.77	2.22	1	1.19	1.96
Fasciola hepatica	2	0.93	2.09	0	0	0	2	2.38	3.92
Other infections [†]	10	4.68	10.4	5	3.85	11.1	5	5.95	9.8
Malignancy	33	15.42	100	21	16.1	100	12	14.3	100
Lymphoma	12	5.6	36.3	9	6.92	42.8	3	3.57	25
Leukaemia	4	1.87	12.2	3	2.31	14.3	1	1.19	8.33
Multiple myeloma	2	0.94	6.06	1	0.77	4.75	1	1.19	8.33
Solid malignancies	15	7.1	45.4	8	6.15	38.1	7	8.33	58.3
Autoimmune/inflammatory	25	11.68	100	20	15.3	100	5	5.95	100
AOSD	13	6.07	52	12	9.23	60	1	1.19	20
Rheumatoid arthritis	3	1.4	12	1	0.77	5	2	2.38	40
Giant cell arteritis	2	0.94	8	2	1.54	10	0	0	0
SLE	2	0.94	8	1	0.77	5	1	1.19	20
FMF	1	0.47	4	1	0.77	5	0	0	0
Behcet's disease	1	0.47	4	1	0.77	5	0	0	0
Takayasu arteritis	1	0.47	4	0	0	0	1	1.19	20
Wegener granulomatosis	1	0.47	4	1	0.77	5	0	0	0
Ankylosing spondylitis	1	0.47	4	1	0.77	5	0	0	0
Miscellaneous	18	8.41	100	11	8.46	100	7	8.33	100
Thyroiditis	11	5.14	61.1	8	6.15	72.7	3	3.57	42.8
Drug-induced fever	2	0.93	11.15.55	1	0.77	9.1	1	1.19	14.2
Ulcerative colitis	1	0.47	5.55	0	0	0	1	1.19	14.2
Pulmonary embolism	1	0.47	5.55	1	0.77	9.1	0	0	0
Sarcoidosis	1	0.47	5.55	0	0	0	1	1.19	14.2
HLH	1	0.47	5.55	1	0.77	9.1	0	0	0
ARF	1	0.47		0	0	0	1	1.19	14
Undiagnosed	42	19.62		33	25.3		9		10.7

Fever of unknown origin (FUO) on a land on cross-roads between Asia and Europa; a multicentre study from Turkey

Ercan Yenilmez¹ | Deniz Kakalicoglu¹ | Fatma Bozkurt² | Mine Filiz³ | Aysegul Akkol Camurcu⁴ | Elif Ozge Damar Midik⁵ | Hande Berk Cam⁶ | Eren Arkali⁷ | Seval Bilgic Atli² | Ahmet Sahin⁸ | Sibel Yorulmaz Goktas⁹ | Halil Erkan¹⁰ | Mehmet Resat Ceylan¹¹ | Merve Kacar Eker¹² | Hava Kaya¹³ | Zehra Karacaer³ | Ersin Tural¹ | İlyas Dokmetas¹⁴ | Levent Gorenek¹ | Sukran Kose⁷

65 yaş üstü vakalarda tanı konulamayan vakaların oranı daha sık saptanmış

Enfeksiyon → doğuda sık ($p < 0.001$)

Otoimmün ve tanı konulamayan grup → batıda sık

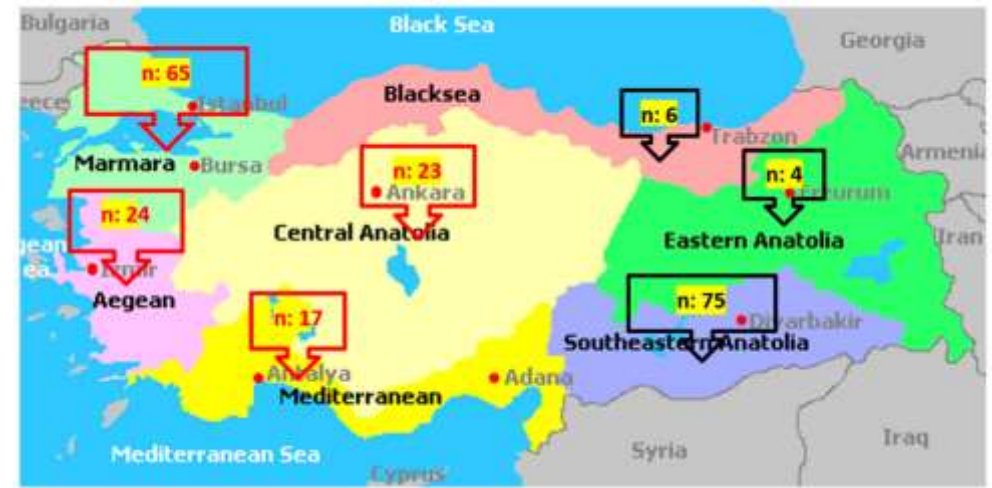


TABLE 3 Association of age category (A) and geographic region (B) with FUO aetiology (n: 214)

A. Age category	Age ≥ 65		Age < 65		Total	P	OR	95%CI	
	n	%	n	%	n			Lower	Upper
Infections	10	34.48	86	46.49	96	.227	0.61	0.27	1.37
Malignancies	5	17.24	27	14.59	32	.710	1.22	0.43	3.47
Autoimmune/inflammatory	2	6.90	23	12.43	25	.388	0.52	0.12	2.34
Miscellaneous	2	6.90	15	8.11	17	.823	0.84	0.18	3.88
Undiagnosed	10	34.48	34	18.38	44	.046	2.34	1.00	5.48
B. Geographic region	Western Turkey		Eastern Turkey		Total	P	OR	95%CI	
	n	%	n	%	n			Lower	Upper
Infections	45	34.62	51	60.71	96	<.001	0.34	0.19	0.60
Malignancies	21	16.15	12	14.29	33	.826	1.09	0.50	2.37
Autoimmune/Inflammatory	20	15.38	5	5.95	25	.036	2.87	1.03	7.98
Miscellaneous	11	7.69	7	8.33	18	.866	0.92	0.33	2.51
Undiagnosed	33	26.92	9	10.71	42	.004	3.07	1.39	6.78

Nedeni Bilinmeyen Ateş

Enfeksiyöz Nedenler

- ❖ Tüberküloz
- ❖ Bruselloz
- ❖ Enfektif endokardit
- ❖ İntrabdominal abse
- ❖ Sıtma
- ❖ Salmonelloz
- ❖ Diş enfeksiyonları
- ❖ EBV, CMV mononukleozu
- ❖ HIV enfeksiyonu
- ❖ Kronik sinüzit, otitis media, pyelonefrit

Nedeni Bilinmeyen Ateş

Enfeksiyöz Dışı Nedenler

Malign neoplazmlar

- ❖ Renal hücreli karsinom
- ❖ Hodgkin hastalığı
- ❖ Non Hodgkin lenfoma
- ❖ Hepatoselüler kanser
- ❖ Kolon kanseri
- ❖ Over kanseri
- ❖ Castleman hastalığı

Benign neoplazmlar

- ❖ Atriyal miksoma
- ❖ Renal anjiomyolipom

KOLLAJEN VASKÜLER HASTALIKLAR

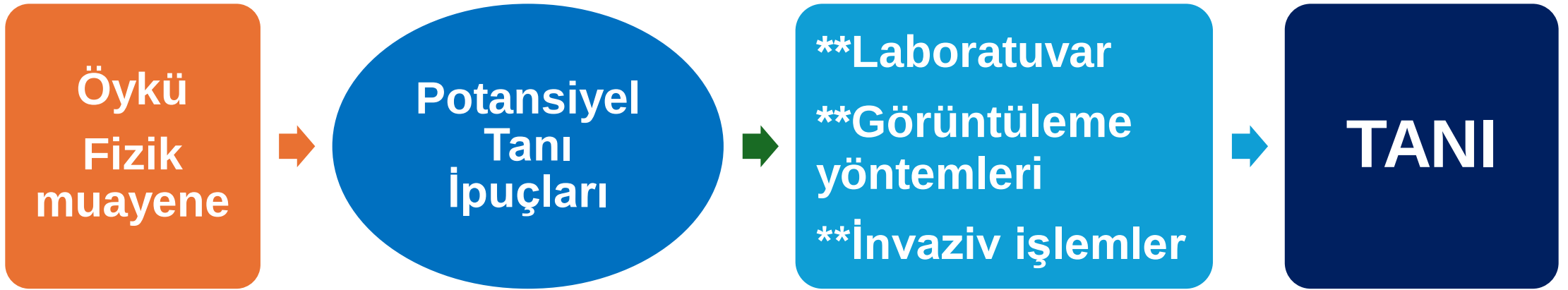
- ❖ Erişkin Still Hastalığı
- ❖ SLE
- ❖ Wegener granülomatozu
- ❖ Mikst konnektif doku hastalığı
- ❖ Polimiyaljia Romatika
- ❖ Behçet Hastalığı
- ❖ Temporal arteritis
- ❖ Takayasu arteriti
- ❖ Romatoid artrit

Nedeni Bilinmeyen Ateş

Nadir Nedenler

Addison disease	Infected urachal cyst
Adult-onset Still disease	Inflammatory bowel disease
Alcoholic hepatitis	Kikuchi-Fujimoto disease
Allergic alveolitis	Löfgren syndrome
Aortic dissection	Lymphomatoid granulomatosis
Aortitis	Metal fume fever
Atrial myxoma	Myeloproliferative syndromes
Autoimmune cholangitis	Pancreatitis
Bartonellosis	Parathyroid apoplexy
Behçet syndrome	Paroxysmal hemoglobinurias
Carcinomatous meningitis	Pericarditis
Castleman disease	Periodic fever
Chronic meningitis	Pheochromocytoma
Cirrhotic fever	Polyarteritis nodosa
Cyclic neutropenia	Postpericardiotomy syndrome
Drug fever and other hypersensitivities	Pulmonary emboli
Erythema multiforme	Resorbing hematoma
Fabry disease	Retroperitoneal fibrosis
Factitious fever	Rosai-Dorfman disease
Familial Hibernian fever	Sarcoidosis
Familial Mediterranean fever	Schnitzler syndrome
Giant coronary aneurysm	Serum sickness
Granulomatous hepatitis	Sinusitis
Granulomatous peritonitis	Sjögren syndrome
Hantavirus infection	Subacute necrotizing lymphadenitis
Hemoglobinopathies	Thrombotic thrombocytopenic purpura
Hemolytic anemias	Thyroiditis and thyrotoxicosis
Hemophagocytic syndrome	Venoocclusive disease
Histiocytosis X	Vitamin B ₁₂ deficiency
Human picornavirus infection	Wegener granulomatosis
Hypereosinophilic syndrome	Whipple disease
Immunoblastic lymphadenopathy	

NBA'lı hastaya yaklaşım



- Kapsamlı öykü ve fizik muayene, NBA yaklaşımının temelini oluşturmaktadır
- Elde edilen tanısal ipuçları, sonrasında istenecek tetkiklere rehberlik edecektir

NBA'lı hastaya yaklaşım

Öykü ve Fizik muayene

Detaylı öykü alınmalı

- Şikayet, eşlik eden semptomlar (üşüme, titreme, yorgunluk, halsizlik, döküntü)
- Ateş öyküsü (ateş paterni, tanım, ölçüm yöntemi)
- Tıbbi öykü
- Yaşadığı yer
- Meslek
- Kullanılan ilaçlar
- Hayvan teması
- Seyahat öyküsü
- İmmünsupresyon durumu
- Şüpheli cinsel temas öyküsü

SİSTEM SORGUSU - POTANSİYEL TANISAL İPUÇLAR

Baş ve boyun

Baş ağrısı

Gözde görme

kaybı

Boğaz ağrısı

Ağız ülseri

Diş ağrısı

Akciğer

Öksürük

Hemoptizi

Kalp

Üfürüm

Abdomen

Karın ağrısı

İshal

HSM

Genitoüriner

Dizüri

Hematüri

Pelvik ağrı

Testislerde ağrı

şişlik

Nörolojik

Periferik nöropati

Kas eklem

Myalji

Artrit

Sırt ağrısı

Deri

Döküntü (makülopapüler, veziküler, püstüler)

Peteşi, purpura, ekimoz

Eritema nodozum

Kitle ,nodül, eskar

NBA'lı hastaya yaklaşım - Öykü ve Fizik muayene

	Enfeksiyon	Enf.dışı inflamatuvar hast.	Malignite	Diğer
Gece terlemeleri, kilo kaybı ve iştahsızlık üçlüsü	• Tüberküloz (akciğer veya akciğer dışı) • Endokardit • Yaygın mikobakteriyel enfeksiyon (miliyer tüberküloz, tüberküloz dışı mikobakteriler) • Yaygın mantar enfeksiyonu (histoplazmoz, blastomikoz, koksidiodomikoz) • Bruselloz • Tifo/enterik ateş • Q ateşi • Visseral leishmaniasis	• Vaskülit (örneğin, ANCA ile ilişkili, dev hücreli arterit, poliarteritis nodosa) • Tümör Nekroz Faktörü reseptörü-1 ilişkili Periyodik Sendrom (TRAPS)	• Lenfoma • Böbrek hücreli karsinom • Metastatik kanser	• Castleman hastalığı • Atrial miksoma • Hipertiroidizm • Mesane ca intravezikül BCG tedavisi • Hemofagositik lenfositik lenfositik

NBA'lı hastaya yaklaşım - Öykü ve Fizik muayene

	Enfeksiyon	Enf.dışı inflamatuvar hast.	Malignite	Diğer
Hepatomegali	• Tifo/enterik ateş • Bruselloz • Viral hepatit • Karaciğer absesi (ampli dahil) • Akciğer dışı tüberküloz • Yaygın histoplazmoz • Q ateşi • Akut toksoplazmozis • Şistosomiyazis	• Yetişkinlerde Still hastalığı • Sarkoidoz	• Hepatosit karsinomu • Karaciğer metastazları • Hepatosplenik T hücreli lenfoma	• Castleman hastalığı • Mesane ca İntravezikül BCG ile tedavisi
Splenomegali	• Epstein-Barr virüsü veya toksovirüsüne bağlı mononükleoz • Sıtma • Endokardit (dalak absesi oluşturabilir) • Yaygın histoplazmoz • Tifo/enterik ateş • Bartonella • Babesiosis • Bruselloz • Q ateşi • Şistosomiyazis • Visseral leishmaniasis	• SLE • Felty sendromu • Sarkoidoz	• Lenfoma • Lösemi	• Hemofagositik lenfohistiyositoz • Castleman hastalığı

NBA'lı hastaya yaklaşım - Öykü ve Fizik muayene

	Enfeksiyon	Enf.dışı inflamatuvar hast.	Malignite	Diğer
Lokalize lenfadenopati	• Mononükleoz (EBV, akut HIV sendromu, CMV, Toxoplasma gondii) • Tüberküloz (yani, skrofula) • Kedi tırmığı hastalığı • Tularemi	• PFAPA	• Lenfoma • Baş ve boyun kanseri • Meme kanseri	• Kikuchi hastalığı • Castleman hastalığı
Yaygın lenfadenopati	• Mononükleoz (EBV, akut HIV sendromu, CMV, Toxoplasma gondii) • Miliyer tüberküloz • Çalılık tifüsü	• SLE • Yetişkinlerde Still hastalığı • Sarkoidoz	• Lenfoma • Metastatik hastalık	• Castleman hastalığı • İlaçlar

The Role of Invasive and Non-Invasive Procedures in Diagnosing Fever of Unknown Origin

Bilgul Mete[✉], Ersin Vanli, Mucahit Yemisen, Ilker Inanc Balkan, Hilal Dagtekin, Resat Ozaras, Nese Saltoglu, Ali Mert, Recep Ozturk, Fehmi Tabak

Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul/Turkey

Table 3. Contribution of baseline findings to the diagnosis.

Contribution to diagnosis	ID n (%)	CVD + MD n (%)	ND n (%)	UD n (%)	Total
History	14 (53.8)	31 (77.5)*	6 (43)	0	51
Physical examination	11 (42.3)	23 (57.5)	5 (35.7)	0	39
Biochemical tests	7 (27)*	23 (57.5)	8 (57.1)	0	38

ID: infectious diseases, CVD: collagen vascular diseases, ND: neoplastic diseases, MD: miscellaneous diseases, UD: undiagnosed.

* p<0.001 when compared to the other groups.

Bu çalışmada **İnvaziv ve noninvaziv tanı araçlarının rolünün belirlenmesi** amaçlanmıştır

100 NBA tanılı vaka (2001-2009 yıllarında takipli)

**** Hastaların %61'inde tanı, klinik özellikler ve invaziv olmayan testlerle konulmuş**

Etiyoloji: 26 enfeksiyon, 38 kollajen vasküler hastalıklar, 14 malignite, 2 çeşitli hastalıklar ve 20 tanı konulamamış

NBA'lı hastaya yaklaşım Laboratuvar

Standart minimum tanı tetkikleri

LABORATUVAR

- * Tam kan sayımı
- * Biyokimya (Kalsiyum ve karaciğer fonksiyon testleri)
- *Sedim, CRP, Ferritin, TSH, RF, ANA

MİKROBİYOLOJİ

- * Kan kültürleri (aralıklı en az 3 set, 5 günlük inkübasyon)
- * İdrar analizi (piyüri varsa kültür eklenmesi)
- * HIV 1/2 serolojisi
- * PPD veya IGRA

GÖRÜNTÜLEME

- * Abdomen USG PAAG veya
- *Toraks/batın/pelvik BT

NBA'lı hastaya yaklaşım

Laboratuvar

WBC abnormalities		Liver test abnormalities	
Leukocytosis	Infectious: Most infections Rheumatic/inflammatory: Adult Still's disease (juvenile rheumatoid arthritis [JRA]) Miscellaneous: Drug fever	↑ Alkaline phosphatase (AP) <i>mildly elevated</i>	Malignant/neoplastic: Multiple myeloma, pre/acute leukemias, liver metastasis, lymphomas, carcinomas Infectious: liver abscess, EBV, CMV, Q fever, ehrlichiosis/anaplasmosis, malaria, histoplasmosis, HIV, miliary TB, relapsing fever Rheumatic/inflammatory: Gaucher's disease Miscellaneous: Drug fever, cirrhosis, ulcerative colitis (UC)
Leukopenia	Malignant/neoplastic: Leukemias Infectious: Miliary TB, typhoid/enteric fever, malaria, brucellosis, visceral leishmaniasis (kala-azar), EBV, CMV, histoplasmosis, relapsing fever, ehrlichiosis/anaplasmosis Rheumatic/inflammatory: RA (Felty's syndrome), Gaucher's disease, SLE, sarcoidosis Miscellaneous: Cyclic neutropenia	↑ Serum transaminases (SGOT/SGPT) <i>mildly elevated</i>	Infectious: Q fever, relapsing fever, brucellosis, ehrlichiosis/anaplasmosis, liver abscess, EBV, CMV, malaria Rheumatic/inflammatory: Adult Still's disease (JRA) Miscellaneous: Drug fever, cirrhosis, ulcerative colitis (UC)
Relative lymphocytosis	Malignant/neoplastic: ALL, lymphomas, carcinomas, multiple myeloma Infectious: Whipple's disease, miliary TB, brucellosis, histoplasmosis, EBV, CMV, visceral leishmaniasis (kala-azar), toxoplasmosis, typhoid/enteric fever Rheumatic/inflammatory: LORA	↑ GGT (GGTP)	Malignant/neoplastic: Hepatoma, liver metastases, hypernephroma/renal cell carcinoma (RCC) Infectious: EBV Miscellaneous: Cirrhosis
↑ Ferritin levels (highly elevated)	Malignant/neoplastic: Preleukemias (AML), leukemias, lymphomas, multiple myeloma, Waldenström's macroglobulinemia hepatomas, liver/CNS metastases Infectious: EBV, CMV, malaria, ehrlichiosis/anaplasmosis, HIV, miliary TB Rheumatic/inflammatory: LORA, adult Still's disease (JRA), SLE, GCA/TA, Kawasaki's disease Miscellaneous: Cirrhosis	↑ Lactate dehydrogenase (LDH)	Malignant/neoplastic: Malignancies Infectious: Malaria, babesiosis, ehrlichiosis/anaplasmosis, SBE, histoplasmosis, miliary TB, toxoplasmosis, trichinosis, CMV Rheumatic/inflammatory: Adult Still's disease (JRA) Miscellaneous: Pulmonary emboli

Laboratuvar sonuçları da olası tanılara ulaşmamıza yardımcı

NBA'lı hastaya yaklaşım

Laboratuvar

Kan Kültürü

- Rutin olarak kullanılmasına rağmen, kan kültürleri NBA vakalarının tanısına katkısının düşük olduğu bildirilmiş

Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S, Danaci M, Calangu S, Erdem H, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. Int J Infect Dis 2008;12:71–9.

Serolojik Test

- Tanısal ipucuna yönelik yapılan serolojik testler, tanıda yüksek başarıya sahiptir
- Ancak erken dönemde serolojik testler negatif olabilir. Kesin tanı için yüksek veya artan bir antikor titresi veya IgM'den IgG'ye serokonversiyon (CMV veya Mycoplasma pnömonisi enfeksiyonları gibi) gerekebilir

• Christina Antoniadou et al., European Journal of Internal Medicine, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.106443>

NBA'lı hastaya yaklaşım

Laboratuvar

Moleküler Tanı Tetkikleri

Avantajlar;

- Ampirik antibiyotik tedavilerinden etkilenmez
- Konvansiyonel mikrobiyoloji testleriyle tespiti zor olan ve HACEK gibi uzun süreli kültür gerektiren patojenlerin erken tespitini sağlar
- Özellikle ekstrapulmoner tüberkülozda erken tanı olanağı sağlayabilir (örneğin asitli hastalarda periton sıvısında PCR)

- Christina Antoniadou et al., European Journal of Internal Medicine, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.106443>
- Kim J-H, Kim ES, Jun K-I, Jung HG, Bang JH, Choe PG, et al. Delayed diagnosis of extrapulmonary tuberculosis presenting as fever of unknown origin in an intermediate-burden country. BMC Infect Dis 2018;18:426.
- Tzoanopoulos D, Mimidis K, Giaglis S, Ritis K, Kartalis G. The usefulness of PCR amplification of the IS6110 insertion element of M. tuberculosis complex in ascitic fluid of patients with peritoneal tuberculosis. Eur J Intern Med 2003;14:367–71.

NBA'lı hastaya yaklaşım

Laboratuvar

Moleküler Tanı Tetkikleri

2000-2020 yılları arasında yayınlanan yakın tarihli bir sistematik incelemede kesin enfeksiyon tanısına katkısının %54.2 olduğunu bildirmiş

Metagenomik yeni nesil dizileme yöntemleri

149 hastayı kapsayan 2023 tarihli tek merkezli, 2 yıllık, retrospektif bir çalışmada,

- Erken dönemde (başvurudan 3 gün içinde) kullanılmasıyla, geleneksel mikrobiyoloji yöntemleriyle tespit edilen 73 patojene kıyasla 190 patojen (*Brucella melitensis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Leishmania*, *Donovani* gibi hassas/ kültürde üremeyen patojenler dahil) tespit edildiği bildirilmiştir

Wright WF, Simner PJ, Carroll KC, Auwaerter PG. Progress report: Next-generation sequencing, multiplex polymerase chain reaction, and broad-range molecular assays as diagnostic tools for fever of unknown origin investigations in adults. ClinInfectDis2022;74:-32.

Chen H,Tang M, Yao L, etal. Early application of metagenomicsnext-generation sequencing may significantly reduce unnecessary consumption of antibiotics in patients with fever of unknown origin. BMC InfectDis2023;23.

NBA'lı hastaya yaklaşım

Laboratuvar

Metagenomik Testler

Bir sistematik inceleme ve metanaliz, 354'ü NBA olan 857 hasta

Daha düşük özgüllüğe rağmen mNGS [17,0(95% CI:4,5-63,4)] **geleneksel mikrobiyoloji testlere** [4,7 [(%95 CI:2,9-7,6)] **kıyasla daha yüksek tanısal orana sahip** olduğu saptanmış

Marra AR, Lopes GOV, Pardo I, Hsieh MK, Kobayashi T, Marra PS, et al. Metagenomic next-generation sequencing in patients with fever of unknown origin: a comprehensive systematic literature review and meta-analysis. Diagn Microbiol Infect Dis 2024;110:116465.

NBA tanılı 176 yetişkinden oluşan retrospektif bir kohortta

Enfeksiyon tanısı alan hastaların %30'unda tanı değeri, **hızlı tanı, invaziv prosedürlere olan ihtiyacı azaltarak** veya standart testlerin gözden kaçırdığı **hassas patojenleri** (örneğin, Coxiella burnetii, Pneumocystis jirovecii) belirleyerek artırmıştır.

Ranganath N, Bisono Garcia B, Vaillant J, et al. From chart biopsy to liquid biopsy: evaluating the diagnostic yield and clinical impact of plasma microbial cell-free DNA next-generation sequencing in the management of fever of unknown origin. Open Forum Infect Dis 2025;12: ofaf038.

Metagenomik Testler

- NBA in önde gelen nedeni olan enfeksiyonları tanımlamak için en umut verici

Avantaj	Dezavantaj
• Hızlı tanı • Geniş patojen tespiti • Yüksek duyarlılık • İnvaziv incelemeleri azaltır	• Yüksek maliyet • Eşik değeri ve standardizasyon yok • Orta düzeyde özgüllük (%64) • Yanlış pozitif sonuçlar Flora/latent virüsler-- tanı karışıklığı, gereksiz tedaviye • Yanlış negatif sonuçlar Daha önce antibiyotik maruziyeti RNA patojenleri (sadece DNA-NGS yapıldığında)

NBA'lı hastaya yaklaşım

Görüntüleme Yöntemleri

73 hastayı kapsayan çok merkezli prospektif bir çalışmada

	Tanıya yardımcı	Yanlış pozitif	Duyarlılık	Özgüllük
Akciğer filmi	%8	%11	%60	%87
Abdomen USG	%10	%31	%86	%65
Abdomen BT	%20	%28	%92	%63
Toraks BT	%20	%17	%82	%77
FDG-PET	%33	%14	%92	%78
EKO	0	%22		

Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, etal. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. Medicine(Baltimore)2007;86:-38.

❖ Başka bir çalışmada EKO %5 (13/258) yararlı bulunmuş

- Betrains A, Wright WF, Moreel L, Staels F, Blockmans D, Vanderschueren S. Etiological spectrum and outcome of fever and inflammation of unknown origin. Does symptom duration matter? Eur J Intern Med 2022;106:-10. doi: 10.1016/j.ejim.2022.10.002 pmid: 36261311.

The Role of Invasive and Non-Invasive Procedures in Diagnosing Fever of Unknown Origin

Bilgul Mete[✉], Ersin Vanli, Mucahit Yemisen, Ilker Inanc Balkan, Hilal Dagtekin, Resat Ozaras, Nese Saltoglu, Ali Mert, Recep Ozturk, Fehmi Tabak

Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul/Turkey

Table 4. Contribution of imaging studies to the diagnosis.

Contribution to diagnosis	ID	CVD+ MD	ND	UD	N/(%)
All imaging studies	21 *	17	9	(-)	47 (47)
Abdominal USG (n:48)	4	3	1	(-)	8 (16.6%)
Chest x-ray (n:96)	8 **	3	0	0	11(11.4%)
Thorax CT (n:86)	13	11	2	(-)	26 (30.2%)
Abdominal CT (n:80)	7	6	3	(-)	16 (20%)

ID: infectious diseases, CVD: collagen vascular diseases, MD: miscellaneous diseases, ND: neoplastic diseases, UD: undiagnosed.

* p<0.001 when compared to the other groups.

** p=0.001 when compared to the other groups.

2001-2009 100 NBA tanısı olan vakada invaziv ve noninvaziv tanı araçlarının rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır

** Görüntüleme yöntemlerinin tanıya katkısı %47 belirlenmiştir

PAAG katkısı %13, Abdomen USG %16.6, Toraks BT %30, Abdomen BT %20.

Ateş

Ateş kendiliğinden düzelirse

Genellikle, ateş tanımlanmış bir etiyoloji olmadan uzun zaman alsa da düşer

**İlişkili semptomlar da düzeldiğinde, daha fazla araştırılmamalı, ateş tekrarlırsa araştırılmalı

**Ateş düşürücü kullanan hastalarda, ateş düşürücüler kesilmeli

→Ateş devam ediyorsa nedeni bulunamadıysa

→Florodeoksiglukoz (FDG) PET/BT

→Lökosit işaretli sintigrafi/ Galyum sintigrafisi

→Geniş Kapsamlı Moleküler Testler

→İyatrojenik ateş ,psikiyatrik rahatsızlık?

→Doku /kemik iliği biyopsi

NBA'lı hastaya yaklaşım

Görüntüleme Yöntemleri - Nükleer Tıp

İşaretli lökosit sintigrafi ve galyum sintigrafisi

- FDG PET-BT olmadığına alternatif olarak kullanılabilir, ancak tanısal değeri düşük

• Takeuchi M, Dahabreh IJ, Nihashi T, Iwata M, Varghese GM, Terasawa T. Nuclear imaging for classic fever of unknown origin: meta-analysis. J Nucl Med.

¹⁸FDG-PET/BT (18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography)

- Non invaziv görüntüleme yöntemidir
- Geleneksel tanı yöntemleriyle tanı konulamadığında artık tanı sürecinde önerilmektedir
- Ateşin olası nedenini belirlemek ve daha ileri değerlendirme (biyopsi dahil) için yerleri lokalize edebilir

• Christina Antoniadou et al., European Journal of Internal Medicine, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.106443>

Nuclear Medicine Imaging Tools in Fever of Unknown Origin: Time for a Revisit and Appropriate Use Criteria

William F. Wright,¹ Sheetal Kandiah,² Rebecca Brady,³ Barry L. Shulkin,⁴ Christopher J. Palestro,⁵ and Sanjay K. Jain^{6,7}

NBA Tanısında 18F-FDG PET/BT'nin yeri

- NBA olan yetişkinlerde nükleer tıbbın uygun kullanımına ilişkin ilk kılavuz 2024 de yayınlandı
- 18F-FDG PET/BT → **inflamasyon, enfeksiyon veya maligniteye** işaret edebilecek glikolitik olarak aktif hücrelerdeki 18F-FDG alımı nedeniyle hipermetabolik lezyon odaklarının yüksek hassasiyetle tespit edilmesini ve lokalizasyonunu sağlar
- **Klinisyenler, NBA hastaları değerlendirirken, özellikle tanısal klinik ipuçları ve ön çalışmalar ile tanı konamadığında, 18F-FDG PET/CT düşünülmelidir**
- Tanı koymada katkısı----¹⁸F-FDG PET **44.0%** (31.0%–58.0%) ¹⁸F-FDG PET/CT **58.0%** (51.0%–64.0%)

Nuclear Medicine Imaging Tools in Fever of Unknown Origin: Time for a Revisit and Appropriate Use Criteria

William F. Wright,¹ Sheetal Kandiah,² Rebecca Brady,³ Barry L. Shulkin,⁴ Christopher J. Palestro,⁵ and Sanjay K. Jain^{6,7}

NBA Tanısında 18F-FDG PET/BT'nin yeri

- Bu kılavuzdan ve birkaç meta-analizden elde edilen veriler, 18FDG-PET/BT için altta yatan nedenlerin **%84-98 oranında tanısal verim** sağladığı bildirilmiş
- Enfeksiyon veya malignitesi olan hastalar, enfeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalıkları olanlara göre 18FDG-PET/BT'den daha fazla fayda görmüş
- 18FDG-PET/BT sonucu negatif olanların, pozitif sonuç alan hastalara göre ateşin kendiliğinden gerileme olasılığı yaklaşık 6 kat daha fazla saptanmış (risk oranı 5,6 (95% CI 3,4-9,2), P<0,001)

- Wright WF, Kandiah S, Brady R, Shulkin BL, Palestro CJ, Jain SK. Nuclear medicine imaging tools in fever of unknown origin: time for a revisit and appropriate use criteria. ClinInfectDis 2024;78:-53.
- Takeuchi M, Nihashi T, Gafter-Gvili A, et al. Association of 18F-FDG PET or PET/CT results with spontaneous remission in classic fever of unknown origin: A systematic review and meta-analysis. Medicine(Baltimore) 2018;97:e12909.

NBA Tanısında 18F-FDG PET/BT'nin yeri

Avantaj

- Hızlı tanı, prognozu etkiler
- Invaziv tanı testlerini azaltır

Dezavantaj

- Maliyet
- Sınırlı ulaşım
- Yalancı pozitiflik

NBA'lı hastaya yaklaşım

İnvaziv Tanı Tetkikleri

BİYOPSİ

Lenf nodu biyopsisi;

- En sık uygulanan invaziv test
- Mümkünse eksizyonel yapılmalı

Tanı olasılığı daha yüksek → Posterior servikal, supra/infraklaviküler veya epitrokleal lenf nodu biyopsisi

Biyopsiden kaçınılmalı → Anterior servikal, aksiller veya inguinal lenf nodu

(tanısal değil ve sıklıkla "spesifik olmayan inflamatuvar değişiklikler, enfeksiyon/malignite ekarte edilemez")

Temporal arter	Dev hücreli arterit
Lenf nodu veya diğer açıklanamayan kitleler	Lenfoma, metastatik kanser, solid organ tümörü, tüberküloz, kedi tırmığı hastalığı)
Cilt	Vaskülit
Karaciğer	Malignite, granulamatöz lezyonlar, Q ateşi, bruselloz
Kemik iliği	Hematolojik malignite
Bağırsak	İnflamatuvar bağırsak hastalığı

NBA'lı hastaya yaklaşım

İnvaziv Tanı Tetkikleri

- **Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi**

Genellikle yalnızca ilk incelemede anormal tam kan hücresi sayımları mevcutsa yapılmalı

NBA olan 168 yetişkin üzerinde yapılan 3 gözlemsel çalışmada, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsileri vakaların yaklaşık **%25'inin tanısına katkıda** bulunmuş

- Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. A rchl nt ernM ed2003;163:-41.
- Hot A, Jaisson I, Girard C, et al. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. A rchl nt ernM ed2009;169:-23.
- Pande A, Bhattacharyya M, Pain S, Ghosh A, Samanta A. Diagnostic yield of bone marrow examination in HIV associated FUO in ART naïve patients. JInfectPublicHealth 2010;3:-9
- Mete B, Vanli E, Yemisen M, et al. The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin. I ntJM edS ci2012;9:-9.

The Role of Invasive and Non-Invasive Procedures in Diagnosing Fever of Unknown Origin

Bilgul Mete[✉], Ersin Vanli, Mucahit Yemisen, Ilker Inanc Balkan, Hilal Dagtekin, Resat Ozaras, Nese Saltoglu, Ali Mert, Recep Ozturk, Fehmi Tabak

Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul/Turkey

Table 5. Diagnostic role of imaging studies and invasive procedures.

	Sensitivity	Specificity	NPV	PPV
Thorax CT	100	65	100	55
Abdominal USG	100	67	100	30
Abdominal CT	100	44	100	31
Biopsies	85	100	85	100

NPV: negative predictive value, PPV: positive predictive value, USG: ultrasonography, CT: computerized tomography

Non-invasive procedures

Complete blood count
Biochemical tests (liver and kidney function tests, LDH, CPK, TSH, FT4, ferritin)
Urine analysis
Immunological and viral serological tests
Cultures of blood and other body fluids
Molecular studies
Imaging studies (chest x-ray, USG, CT, MRI, FDG-PET/CT)

Invasive procedures

Biopsies
Aspiration of synovial fluid
Lumbar puncture
Paracentesis, thoracentesis
Laparoscopy
Laparotomy

2001-2009 100 NBA tanısı olan vakada invaziv ve noninvaziv tanı araçlarının rolü araştırılmış;

** İnvaziv test uygulanan hastaların %49'unda tanısal fayda sağlanmış

** Biyopsi işlemleri tanıya %42 oranında katkıda bulunmuş

** Tüm kanser hastalarında tanı invaziv işlemler ve histopatolojik inceleme ile konulmuş

Ampirik Tedaviler

Kapsamlı bir tanı değerlendirmesi tamamlanana kadar ampirik tedavilerin kullanılmaması önerilmektedir

❖ Ampirik antimikrobiyal tedaviden kaçınılmalı

Direnç gelişimi, olası endokarditin baskılanması, kür olmadan relapslara neden olması, kendiliğinden iyileşen durumlarda yanlış yorum, zor üreyen patojenlerin baskılanması

❖ Ampirik antiinflamatuvar tedaviden kaçınılmalı

- Ateş seyrini değiştiriyor, tanıyı güçleştiriyor (Örn: Sarkoidoz, granülomatöz hastalıklar, vaskülit)
- Ateş ve döküntüyü gizleyebilir
- Hematolojik maligniteleri gizleyebilir

Naproksen testi: Lenfoma ve enfeksiyonu ayırmada kullanılıyor, değeri kısıtlı

- Wright WF, Stelmash L, Betrains A, et al. Recommendations for updating fever and inflammation of unknown origin from a modified delphi consensus panel. *Open Forum Infect Dis* 2024;11:ofae298.
- Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. *N Engl J Med*. 2022;386(5):463-477.

Ampirik tedavinin ertelenmemesi gereken durumlar



- **İmmünsüprese veya nötropenik hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyon riski yüksek**

Uygun kültürler alındıktan sonra ampirik geniş spektrumlu antipsödomonal antibiyotik

- **Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda sepsis riski yüksek (bağışıklık sistemi baskılanmamış veya nötropenik olmayan)**

- İncelenen belirli enfeksiyon için uygun spektrumlu antibiyotik tedavisini değerlendirin

- **Tüberküloz için yüksek klinik şüphe varsa**

- Uygun tanı testleri sonuçlanmadan önce antitüberküloz tedavisini değerlendirin

- **Dev hücreli arterit şüphesi ve görme şikayetleri olan hastalar**

Kalıcı görme kaybı riskinin yüksek olması nedeniyle kortikosteroid tedavisine başlayın

- **Makrofaj aktivasyon sendromu veya sekonder HLH gibi yaşamı tehdit eden hiperinflamatuvar durumlarda,**

Sitokin fırtınası tam olarak gelişmeden önce, biyolojik ajanlarla (anti-IL-1/anti-IL-6) birlikte yüksek doz kortikosteroidler acilen uygulanmalıdır

REVIEW ARTICLE

Minimum ilk NBA değerlendirilmesi

Ayrıntılı Öykü ve FM (seyahat, ilaç, beslenme, hayvan maruziyeti....)



Ateşi doğrulayın, Antibiyotikleri kesin (hasta stabil ve nötropenik değilse)

Hospitalizasyon gerekliliğini değerlendir



Minimum NBA değerlendirilmesi

Tam kan sayımı, biyokimya, sedimentasyon, CRP, anti-HIV, 2 set kan kültürü, EKO

Semptom ve bulgulara yönelik: Toraks, abdomen, pelvik ve diğer bölgelerin BT'si

Yeni ve potansiyel sorun yaratabilecek ilaçların geçici olarak kesilmesi düşünülmeli

İleri NBA değerlendirilmesi

** Öykü, FM, epidemiyoloji, maruziyet, minimal lab testleri ve görüntüleme sonuçlarına dayanarak **EK TESTLER YAPILMALIDIR** (örneğin, zoonotik veya kene kaynaklı hastalıklar veya endemik mikozlar için serolojik veya PCR testi, hepatit virüsleri değerlendirmesi);

** **Tüberküloz tetkikleri veya romatolojik ve tiroid bozuklukları** (örneğin RF, ANA, TSH) için testler dahil edilmelidir.

** **Biyopsi düşün** (döküntü, temporal arter, lenf nodu, kitle, diğer lezyonlar)

REVIEW ARTICLE

Tanısal bulgu yok

Klinik durumu yeniden değerlendirin. Hastanın geçmişini tekrar gözden geçirin
Yapay ateşi göz önünde bulundurun

Yeni ortaya çıkan semptom varsa ek testler yapın.
FDG-PET/BT

Tanısal bulgu yok

Tanısal
bulgu var

TEDAVİ

**Mümkünse metagenomik test yapın. Hastaya vakaların %50'sine kadarında tanı konulamayabileceği bilgisini verin ve dikkatli bir şekilde beklemeyi önerin

**Metagenomik test yapılamıyorsa ve kontrendikasyon yoksa ampirik antiinflamatuvar, steroid düşünülmelidir

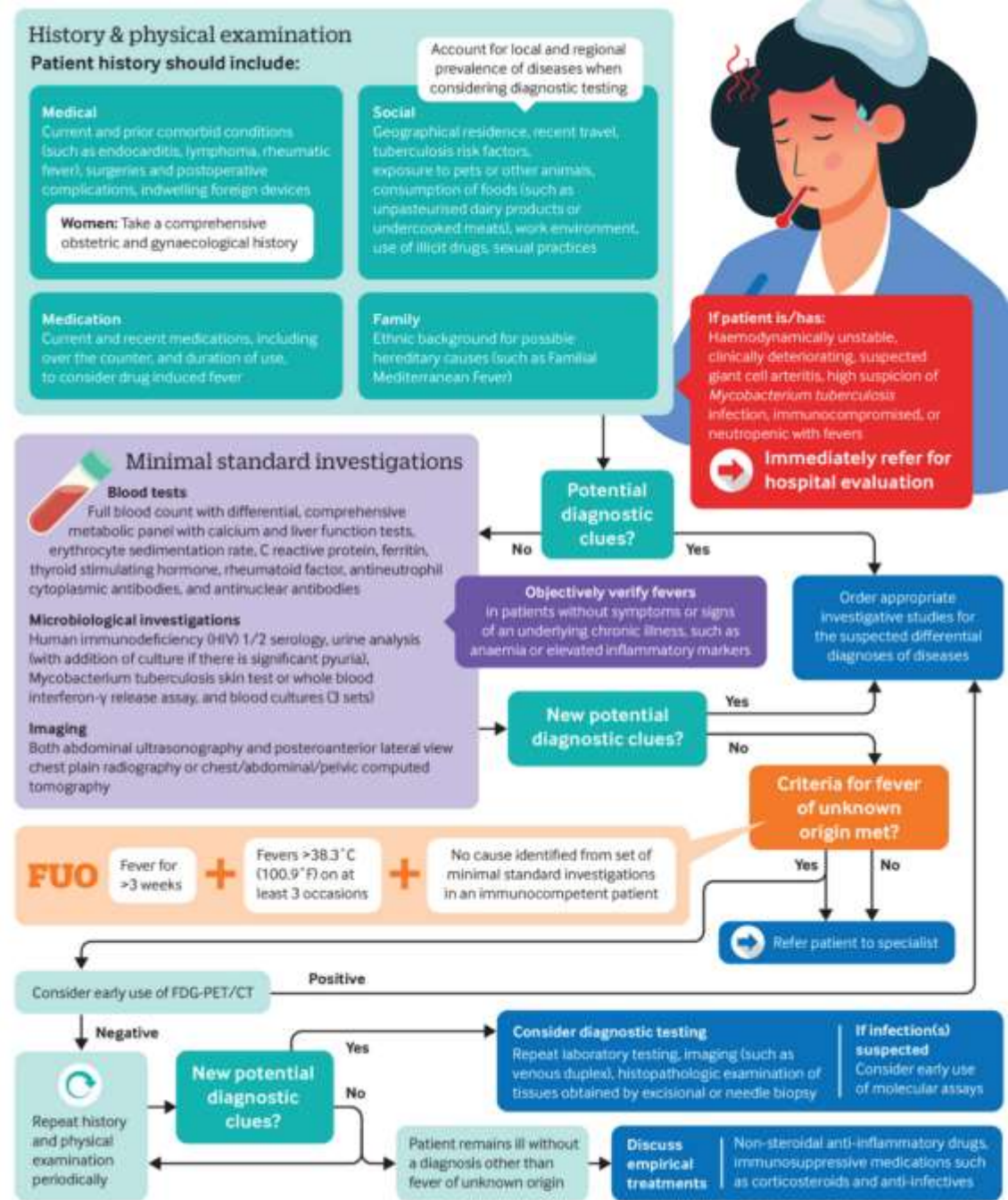
Recommendations for Updating Fever and Inflammation of Unknown Origin From a Modified Delphi Consensus Panel

William F. Wright,^{1,2} Lauren Stelmash,² Albrecht Bettrains,^{1,2} Catharina M. Mulders-Manders,^{4,5} Chantal P. Rovers,^{4,5} Steven Vanderschueren,^{6,7} and Paul G. Auwaecker^{1,2}, for the International Fever and Inflammation of Unknown Origin Research Working Group

¹Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ²Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Johns Hopkins Bayview Medical Center, Baltimore, Maryland, USA; ³General Internal Medicine department, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; ⁴Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands; ⁵General Internal Medicine Department, Department of Microbiology, Immunology, and Transplantation, Laboratory of Clinical Infectious and Inflammatory Disorders, University Hospitals Leuven, KU Leuven, Leuven, Belgium; and ⁶The Sherrilyn and Ken Fisher Center for Environmental Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA

Nedeni Bilinmeyen Ateş Yönetimi

- Wright WF, Durso SC, Forry C, Rovers CP. Fever of unknown origin. *BMJ*. 2025;388:e080847. Published 2025 Jan 6. doi:10.1136/bmj-2024-080847
- Wright WF, Stelmash L, Bettrains A, et al International Fever and Inflammation of Unknown Origin Research Working Group. Recommendations for updating fever and inflammation of unknown origin from a modified Delphi consensus panel. *OpenForumInfectDis*2024;11:ofae298.



PROGNOZ

- ❖ Prognoz, ateşin nedeni ve altta yatan diğer hastalıklara göre değişmektedir
- ❖ Yapılan çalışmalar, tanı konulamayan vakalarda spontan remisyonun yüksek olduğu (%43-47 oranında) ve prognozun iyi olduğunu göstermekte
- ❖ Maligniteler NBA de yüksek mortalitenin nedeni olmaya devam etmektedir

Series first author (reference)	Study period	Country	Length of follow-up	Number of cases	FUO-related mortality rate	Percentage of malignant cases in total group	Percentage of malignant cases in non-survivors	Malignancy-associated mortality rate
Petersdorf ⁵	1952–1957	United States	Not stated	100	32%	19%	59%	89%
Deal ⁶	1960s	United States	Not stated	34	21%	21%	86%	86%
Larson ⁷	1970–1980	United States	≥12 months	105	33%	31%	83%	88%
Barbado ⁸	1968–1981	Spain	Not stated	133	23%	18%	43%	54%
Kazanjian ⁹	1984–1990	United States	Average: 22 months	86	16%	24%	79%	52%
Knockaert ^{10,11}	1980–1990	Belgium	5 years in group without diagnosis	199	6.5%	7.0%	Not stated	Not stated
De Kleijn ¹²	1992–1994	The Netherlands	>2 years in group without diagnosis	167	11.3	13%	Not stated	Not stated
Vanderschueren ¹	1990–1999	Belgium	Median: 810 days	223	12%	11%	62%	67%
Goto ^{13*}	1994–2002	Japan	In-hospital	226	8.4%	7.1%	84%	Not stated
Bleeker-Rovers ¹⁴	2003–2005	The Netherlands	Median: 12 months	73	6.8%	7.0%	40%	40%
Present series (–)	2000–2010	Belgium	≥6 months	436	6.9%	11%	60%	38%

- Christina Antoniadou et al., European Journal of Internal Medicine, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.106443>
- Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. Medicine (Baltimore) 2007;86:26–38.
- Mulders-Manders CM, Engwerda C, Simon A, et al. Long-term prognosis, treatment, and outcome of patients with fever of unknown origin in whom no diagnosis was made despite extensive investigation: a questionnaire based study. Medicine (Baltimore) 2018;97:e11241.

Mortality in patients presenting with fever of unknown origin

S. Vanderschueren, T. Eyckmans, P. De Munter, D. Knockaert

2000-2010 yılları arasında takip edilen 436 NBA vakası;

** Mortalite (30/436) %6.9

** Malignite, mortalitenin %60'ı (temel ölüm nedeni)

Kötü huylu olmayan nedenlerde ölüm oranları %6'nın altında

Geniş araştırmalara rağmen tanı konulamadan taburcu edilen tüm hastalar (n:164) hayatta kalmış. Prognoz iyi

Malignitenin yanı sıra yaş, sürekli (epizodik aksine) ateş, anemi, lökopeni, LDH seviyeleri ve hepatomegali mortalite ile ilişkiliydi



Clinical characteristics and prognostic factors in patients with fever of unknown origin who developed secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis

Zhe Zhou¹ · Guanmin Yuan¹ · Yang Li¹ · Haocheng Zhang¹ · Shenglei Yu¹ · Lingyun Shao^{1,2} · Jingwen Ai¹ · Wenhong Zhang^{1,2,3,4,5}

NBA/hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH)

NBA vakalarına bazen yaşamı tehdit eden bir hastalık olan HLH eşlik edebilir.

Toplam 135 NBA/HLH vakası → **Mortalite %63.5 saptanmış**

- **Yaş > 67 yıl** ($P = 0,003$), **başlangıç PLT'nin** $< 42 \times 10^9/L$ ($P = 0,012$) ve **LDH'nin** $> 1505 U/L$ ($P=0,002$) olmasının HLH hastalarında daha yüksek bir mortalite oranıyla ilişkili olduğu gösterilmiş
- **Yaş, başlangıç LDH ve PLT düzeyleri**, sekonder HLH hastalarında erken mortaliteyi öngörebilir
- Tedavi rejiminin etkinliğini ve hastalığın ilerlemesini izlemek için yüksek değere sahip bulunmuş

Eve götürülecek mesaj



Enfeksiyonlar gelişmekte olan ülkelerde en sık sebebi

Tanı konulamayan hastalık oranının yüksek olması nedeniyle tanı araçlarının geliştirilmesi gerekmektedir

Multidisipliner yaklaşım gerekmektedir

Detaylı ve sistematik öykü, fizik muayene önemlidir

Tanı algoritması rehberliğinde tanısal laboratuvar tetkikler, görüntüleme yöntemleri, gerekli durumda biyopsi ve tanısal invaziv işlemler yapılmalı

FDG PET/BT, tanı koyma süresini kısaltır. Mümkünse erken planlanmalı

Ampirik antibiyotik ve glukokortikoid tedavilerinden kaçınılmalı

Tanı konulamayanlarda prognoz iyi



Teşekkür ederim