

HER ATEŞ ENFEKSİYON MU?

Dr. İmran Hasanoğlu

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD



TIP FAKÜLTESİ

EKMUD Ankara Günleri
3 Mayıs 2019



YES



NO



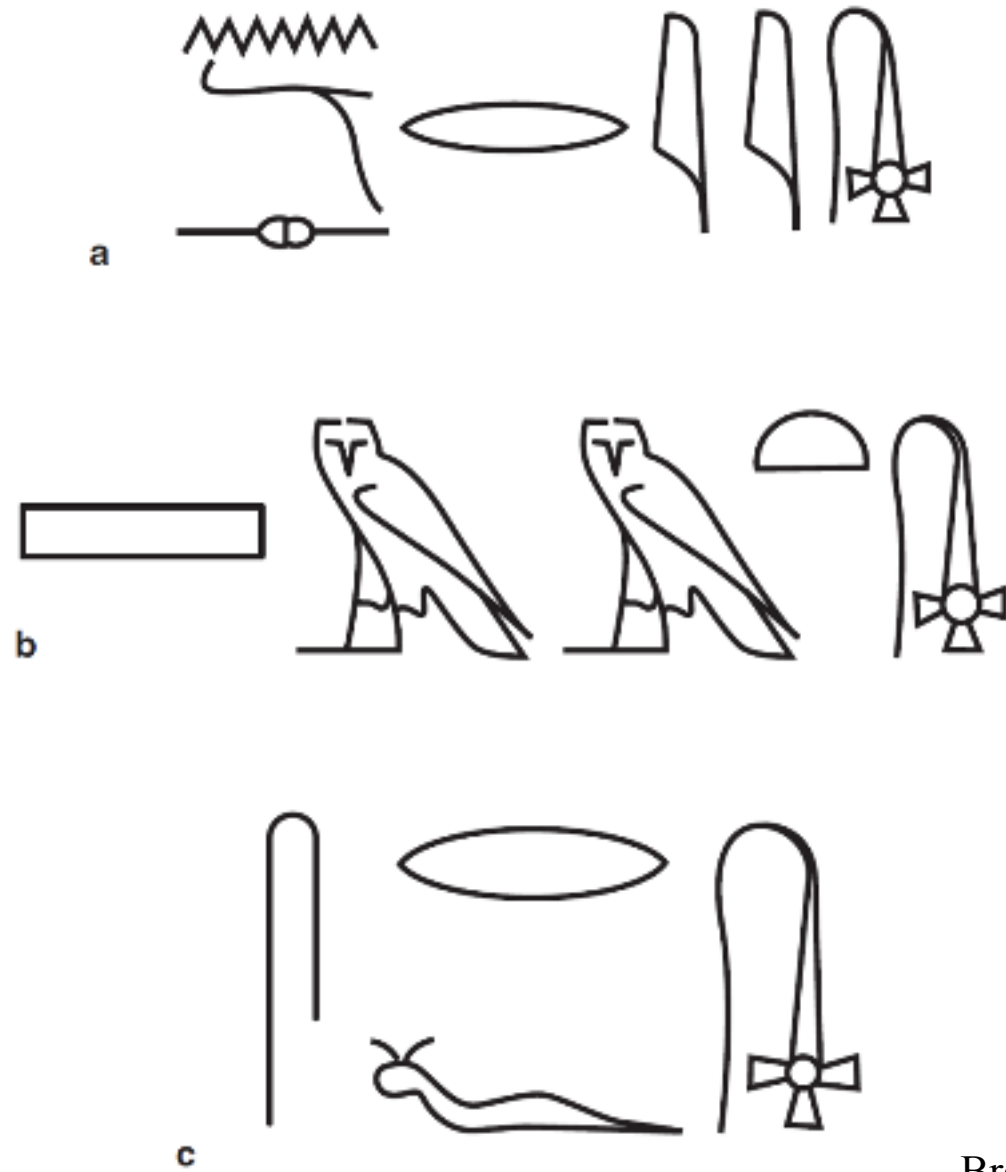
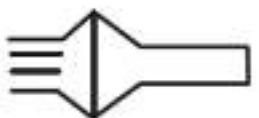
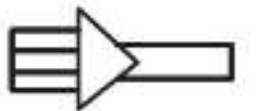
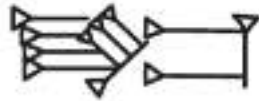
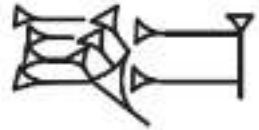
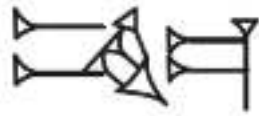


Fig. 13.1 The three words for fever used by the ancient physicians in Egypt were (a) nsr- (b) smm-t and (c) srf. (Redrawn from *Edwin Smith Surgical Papyrus* [3])

Breasted J. The Edwin Smith surgical papyrus: The surgical treatise.
 Chicago: University of
 Chicago Press, 1930, pp. 37–77



a



b

Fig. 13.2 The earliest Sumerian pictogram writing of Ummu (= inflammation or hot thing, meaning fever), written about 2500 bc (a), and the final Akkadian cuneiform writing, about 500 bc (b). (Redrawn by permission of the publishers from *The Healing Hand: Man and Wound in the Ancient World* by Guido Majno, Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press © 1975 by the President and Fellows of Harvard College)





M.S. 2. yy Galen

Küçük parçacıkların bir
kişiden diğerine geçişi
sonucu

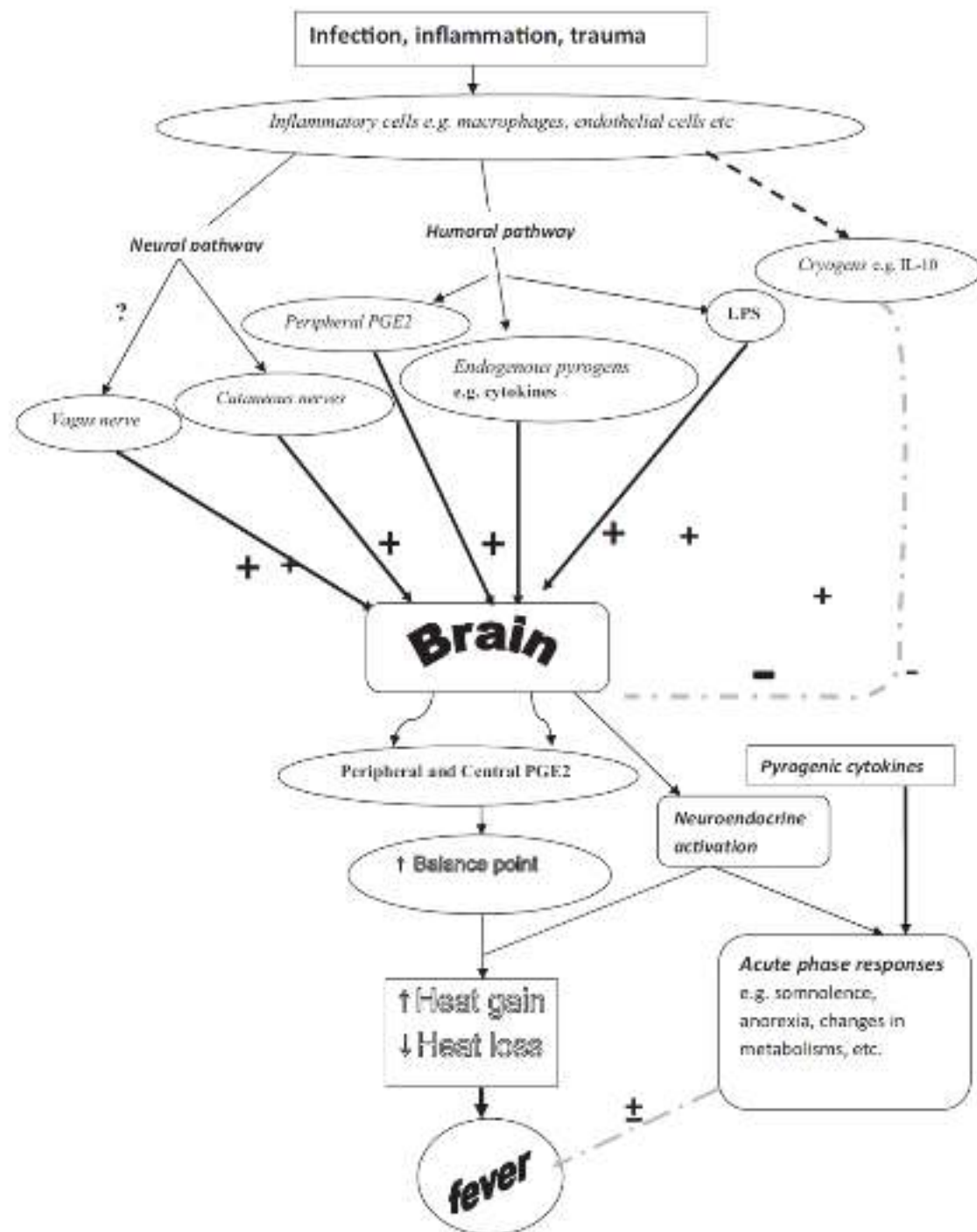
Ateş sistemik bir
hastalık



16. yy'da Gerolamo Fracastoro

“Ateş, çok hücreli organizmaların, kendileri için patojen ya da yabancı, canlı ya da cansız maddelerin işgallerine karşı geliştirdikleri, kısmen savunmayla ilişkili yanıtlarının bir parçası olarak vücutlarının öz ısılarının yükselmesi durumudur”

Febril yanıt hastalık durumuna karşılık organizmanın verdiği karmaşık bir tepkime olup vucut ısısında sitokin kaynaklı bir artış, akut faz reaktanlarının ortaya çıkışı ve çeşitli fizyolojik, endokrinolojik ve immunolojik sistemlerin aktivasyonu



Hipertermi

- Hipotalamus ısı ayarı normal ısı sınırları içindeyken vucut ısısında artış olması durumudur.
 - Sıcak çarpması
 - Malign hipertermi
 - Noroleptik malign sendrom
 - Serotonin sendromu

Sıcak çarpması

- Vucut ısısında 40°C veya üzerine artış
- Mental statusta deęişmeler
- Akcięerler, kalb, karaciğer, bobrekler, beyin ve barsaklarda kanamalar ve nekrozla giden coęul organ hasarına yol acabilir.
- Mortalite %10-20



Malign hipertermi

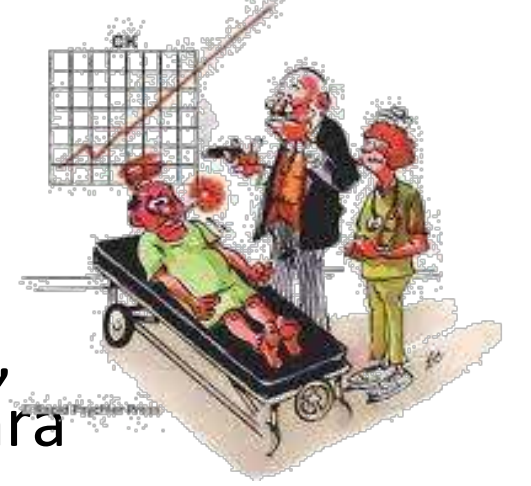


- Otozomal dominant geçişli kalıtsal bir hastalık
- İnhalasyon yoluyla verilen anestezi ajanlarına ya da depolarize edici kas gevşeticilere yanıt olarak ortaya çıkan bir yükselmenin ortaya çıkışı
- Isı 46°C'ye kadar yükselir
- En sık ve en erken belirtiler beklenmedik ve açıklanamaz bir şekilde end-tidal karbondioksit düzeylerinde hızlı bir artış (dakikalar ya da saatler içerisinde) ve bunu izleyen taşikardi ve masseter kası spazmıdır.
- Vucut ısısında artış genellikle gec bir bulgudur.

Mortalite
%28-70

Noroleptik malign sendrom (NMS)

Neuroleptic Malignant Syndrome



- Tedavi edici dozlarda da olsa noroleptiklerin (haloperidol, tiotiksen ya da piperazin fenotiazinler) kullanımından sonra gelişen bir klinik tablo
- Sıklıkla bir noroleptik ilacın dozunda hızlı bir (5 gün içinde) yükseltmeden sonra ortaya çıkar.
- Otonomik disfonksiyon
- Ekstra piramidal disfonksiyon (katotoni, genel kas kasılmaları)
- Bilinc değişiklikleri ve hipertermi (vucut ısısı 41°C'ye kadar çıkabilir)
- Kreatin fosfokinaz düzeyi belirgin şekilde yükselmiştir.

Serotonin sendromu

- Secici serotonin geri alınımla inhibitörleri, monoaminoksidaz inhibitörleri ya da diğer serotonerjik ilaçlara bağlı olarak serotonin reseptörlerinin aşırı uyarılması sonucunda ortaya çıkan bir tablo



Nedeni Bilinmeyen Ateş

- 1955 Keefer ilk kez detaylandırmış
- 1961 NBA (Petersdorf ve Beeson)
- 1991 Durack ve Street'in tanımlamaları
 - Klasik NBA
 - Nozokomiyal NBA
 - Nötropenik NBA
 - HIV'la ilişkili NBA



TABLO 2: Türkiye'de NBA'nın etiyolojik dağılımı (%).

Araştırmacı (kaynak)	Yayın Tarihi	Olgu Sayısı	Enfeksiyon	KVH	Malignite	Diğer	Tanısı konamayan
Çalangu ⁶	1984	70	64	10	11	10	4
Çalangu ⁷	1989	40	53	18	20	5	5
Tabak ⁸	1994	50	42	34	16	4	4
Karan ⁹	1995	26	50	11	19	4	15
Mert ¹⁰	1996	50	44	6	26	16	8
Uzun ¹¹	1996	79	48	10	8	-	35
Aktaş ¹²	1997	34	65	9	9	-	17
Coşkun ¹³	1997	22	50	9	18	5	18
Pehlivan ¹⁴	1998	62	50	21	11	6	11
Ayaşlıoğlu ¹⁵	1998	38	29	42	8	8	13
Araz ¹⁶	2000	30	47	20	17	-	13
Küçükardalı ¹⁷	2001	82	59	7	11	2	19
Tabak ¹⁸	2001	117	34	23	19	10	14
Willke ^{19*}	2002	80	52	19	17	6	11
Göktaş ²⁰	2002	35	40	23	14	9	9
Günderş ²¹	2002	45	51	4	18	11	15
Öncü ²²	2003	66	44	39	8	1	8
Saltoğlu ²³	2004	87	59	18	14	2	7
Özer ²⁴	2004	86	52	6	14	8	20

Tablo 3. Nedeni bilinmeyen ateşi olan hastaların aldığı tanılar

Tanılar	Sayı
İnfeksiyon hastalıkları (%45.2, n= 19)	
İnfektif endokardit	5
Bruselloz	4
Tüberküloz	2
Salmonelloz	2
Piyelonefrit	2
Karaciğer absesi	1
Psoas absesi	1
Gluteal apse	1
İyi tedavi edilmemiş bakteriyel menenjit	1
Toplam	19

Kollajen doku hastalığı (%23.8, n= 10)

Still hastalığı	4
Gruplandırılmayan	3
Reiter sendromu	1
Romatoid artrit	1
Sistemik lupus eritematozus	1
Toplam	10

Malignite (%16.7, n= 7)

Mide kanseri	2
Hipofiz adenomu	1
Akciğer kanseri	1
Göz kanseri	1
Hodgkin lenfoma	1
Akut lenfositik lösemi	1
Toplam	7

Diğerleri (%14.3, n= 6)

Ailevi Akdeniz ateşi	1
Tiroidit	1
Uzamış febril miyalji	1
Cıva intoksikasyonu	1
Ülseratif kolit	1
Behçet hastalığı	1
Toplam	6

Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990–2006

Oguz Resat Sipahi^{ALICDEEG}, Sebnem Senol^{BCOF}, Guray Arsu^{BCOF}, Husnu Pullukcu^{DEC}, Meltem Tasbakan^{DEC}, Tansu Yamazhan^{DEC}, Bilgin Arda^{DEC}, Sercan Ulusoy^{ADDEG}

Ege University Faculty of Medicine Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Bornova, Izmir, Turkey

© Med Sci Monit, 2007; 13(7): CR318-322
PMID: 17599026

Table 1. Causes of FUO in cases in whom it could be determined.

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

Türkiye'den 13 çalışma
857 hasta

Table 3. Collagen-vascular disease-related causes of FUO.

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

Table 4. Oncological diseases-related causes of FUO.

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

Table 5. Other diseases causing FUO.

Disease	N
Subacute thyroiditis	16
Familial Mediterranean fever	7
Sarcoidosis	4
Drug fever	4
Cirrhosis	3
Inflammatory bowel disease	3
Hyperthyroidism	2
Basedow-Graves Disease	2
Sweet's Syndrome	2
Diverticulitis	1
Acute hepatitis	1
Guillain-Barre Syndrome	1
Thrombotic thrombocytopenic purpura	1
Weber-Christian disease	1
Histiocytosis X disease	1
Granulomatous hepatitis	1
Toxic hepatitis	1
Reactive arthritis	1
Hemolytic anemia	1
Total	53

Malignancies	Systemic inflammatory diseases	Miscellaneous
Aleukemic leukemia	Allergic granulomatous angiitis	Disorders of temperature regulation (neurologic and dermatologic)
Atrial myxoma	Antiphospholipid syndrome	Drug fever ^Δ
Colon cancer	Behçet's disease	Environmental (metal and polymer fume fevers)
Hepatocellular carcinoma or other tumors metastatic to the liver	Cryoglobulinemia	Factitious fever
Kaposi's sarcoma	Giant cell arteritis	Familial Mediterranean fever
Leukemia	Granulomatosis with polyangiitis (formerly Wegener's disease)	Inflammatory bowel disease
Lung cancer	Granulomatous hepatitis	Neuroleptic malignant syndrome
Lymphoma, especially non-Hodgkin's	Hypersensitivity vasculitis	Periodic fever
Multiple myeloma	Inflammatory bowel disease	Pulmonary emboli
Myelodysplastic syndromes	Panaortitis	Retroperitoneal hematomas
Renal cell carcinoma	Polyarteritis nodosa	Chronic fatigue syndrome
Sarcoma	Reactive arthritis (formerly Reiter's syndrome)	Thyroiditis
	Sarcoidosis	
	Still's disease	
	Systemic lupus erythematosus	
	Takayasu's arteritis	

1/3 vakada ateş

%20 ateş

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Clinical features and outcomes of patients
with fever of unknown origin: a
retrospective study



Yuting Tan^{1,2}, Xiaoqing Liu^{1,2,3} and Xiaochun Shi^{1,2*}

- 2004-2010 arasında NBA nedeniyle takip edilip tanı konmadan ve ateş yüksekliği devam etmekte iken taburcu edilen hastaların uzun dönem sonuçları
- Ortalama takip süresi: 518 hafta
- Ortalama ateş süresi: 26 hafta
- 11 hasta (%19) sonrasında tanı almış (klinik tanı, genetik test ve biyopsi)



Table 2 Final diagnoses of 11 FUO cases

	Final diagnosis	Time from febrile illness to diagnosis (weeks)	Time from discharge to diagnosis (weeks)	Diagnostic methods
1	Viral infection	7.4	1	Clinical diagnosis
2	Tuberculosis	64.5	23.9	Diagnostic therapy
3	AID	763.2	393.6	Genetic screening
4	AID	479.1	450.3	Genetic screening
5	ASD	38.3	17.3	Clinical diagnosis
6	ASD	46.7	23.9	Clinical diagnosis
7	ASD	53.4	5	Clinical diagnosis
8	ASD	86.2	46.6	Clinical diagnosis
9	Lymphoma	74.5	4.4	Pathology
10	Lymphoma	93.1	67.1	Pathology
11	Lymphoma	174.7	148.4	Pathology

6 hasta taburculuktan sonraki 6 ay içerisinde

5 hasta 46-450 hafta arasında



Table 3 Outcomes after prolonged follow-up of 58 patients discharged with undiagnosed FUO

	n (%)
Final diagnosis	11 (19)
No final diagnosis	47 (81)
Spontaneous resolution	35 (60)
Recurring fever	2 (4)
Death	10 (17)

**Devam eden ve
kötüleşen ateşli
hastalık nedeniyle**

- 39 yaş kadın hasta
- 4 aydır ateş yüksekliği
- Diz, el bileği ve dirseklerde ağrı
- Myalji
- Boğaz ağrısı



- WBC: 32200 (%89 PNL)
- ESR 92, CRP normalin 5 katı
- AST ve ALT normalin 3 katı
- Ferritin 3600 ng/ml (40-200)
- PAAG normal
- Otoimmün panel negatif
- Kan kültüründe üreme yok, boğaz kültürü NBF

Yamaguchi ve arkadaşları

Majör Kriterler

- Ateş ≥ 39 C°; 1 hafta veya daha fazla süren
- Artralji: 2 hafta ve daha fazla süren
- Tipik cilt döküntüsü: ateşle birlikte makulopapüler, Kaşıntısız, somon-pembe renkli
- Lökositoz $\geq 10\ 000\text{mm}^3$ nötrofil $\geq \% 80$

Minör Kriterler

- Farenjit veya boğaz ağrısı
- Lenfadenopati ve/veya Splenomegali
- Karaciğer enzim anormallikleri (aminotransferazlar)
- Romatoid faktör veya anti-nükleer antikor negatifliği

Dışlama Kriterleri

- Enfeksiyonun olmayışı; özellikle sepsis ve EBV enfeksiyonu
- Malign hastalığın olmayışı; özellikle lenfoma
- İnflamatuvar hastalıkların yokluğu; özellikle Poliarteritis nodoza

İkisi majör olmak üzere en az beş kriterin varlığı ve dışlama kriterlerinin bulunmayışı

Malignancies	Systemic inflammatory diseases	Miscellaneous
Aleukemic leukemia	Allergic granulomatous angiitis	Disorders of temperature regulation (neurologic and dermatologic)
Atrial myxoma	Antiphospholipid syndrome	Drug fever ^Δ
Colon cancer	Behçet's disease	Environmental (metal and polymer fume fevers)
Hepatocellular carcinoma or other tumors metastatic to the liver	Cryoglobulinemia	Factitious fever
Kaposi's sarcoma	Giant cell arteritis	Familial Mediterranean fever
Leukemia	Granulomatosis with polyangiitis (formerly Wegener's disease)	Inflammatory bowel disease
Lung cancer	Granulomatous hepatitis	Neuroleptic malignant syndrome
Lymphoma, especially non-Hodgkin's	Hypersensitivity vasculitis	Periodic fever
Multiple myeloma	Inflammatory bowel disease	Pulmonary emboli
Myelodysplastic syndromes	Panaortitis	Retroperitoneal hematomas
Renal cell carcinoma	Polyarteritis nodosa	Chronic fatigue syndrome
Sarcoma	Reactive arthritis (formerly Reiter's syndrome)	Thyroiditis
	Sarcoidosis	
	Still's disease	
	Systemic lupus erythematosus	
	Takayasu's arteritis	

Format: Abstract ▾

Send to ▾

J Rheumatol. 2019 Mar 15. pii: jrheum.181204. doi: 10.3899/jrheum.181204. [Epub ahead of print]

Monoclonal gammopathy, arthralgias, and recurrent fever syndrome: a new autoinflammatory syndrome?

Terré A¹, Talbot A², Louvrier C³, Picque JB^{#4}, Mahévas M⁵, Amselem S⁵, Giurgea I⁵, Boutboul D⁵, Grateau G⁶, Georgin-Lavialle S⁶; GFM and MINHEMON (French Network of dysimmune disorders associated with hemopathies).



Novel presentations of periodic fever syndromes: Discrepancies between genetic and clinical diagnoses

Tiffany K. Hoang , Daniel A. Albert 

- FMF
- Muckle-Wells sendromu (MWS)
- TNF-ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)
- Hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome (HIDS)
- Majeed syndrome



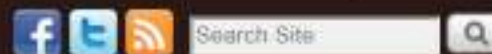
Systemic Autoinflammatory Disease (SAID) Support

Welcome to the Autoinflammatory Alliance blog for discussing all things involving awareness, advocacy, care and thriving with SAID



[Home](#) | [Privacy Policy](#) | [Contact Us](#) | [Where to Start](#) | [Diagnostic Tools/Genetic Testing](#) | [Autoinflammatory Alliance](#)

[Disease Specific Info](#) | [Videos](#) | [Action & Advocacy](#) | [Patient Resources](#) | [About Us](#) | [How You Can Help](#) | [Donate Now](#)



Category Archives: Patient Stories



ATEŞ TANISAL YAKLAŞIM

LABORATUVAR

FİZİK MUAYENE

ÖYKÜ

- Tekrarlanan klinik değerlendirmenin %90 olguda olası tanısal ipuçlarının saptanmasını sağladığını göstermiştir.
- Bu şekilde saptanan bulguların bir ya da daha fazlası 2/3 hastada doğru tanıya ulaşılmasını sağlayan bulgulardır.

ÖYKÜ TEKRARI!!!!



CME

Copied and Pasted and Misdiagnosed (or Cloned Notes and Blind Alleys): Case

Case

Ms. Green, 72 years old, was transferred to a university hospital for evaluation of a change in mental status and for neurological follow-up. The patient had a history of stage IIB adenocarcinoma of the colon s/p resection and neoadjuvant chemotherapy and external beam radiation therapy. Prior to transfer, she was first found to have an ischemic stroke in the right posterior temporoparietal area and subsequently, a small frontal hematoma. Rheumatologic workup was unrevealing. Transthoracic echocardiogram showed mild aortic regurgitation. She was also

Developed and funded by



[CME Information](#)

Table of Contents

[Introduction](#)

treated with ampicillin-sulbactam for presumed aspiration pneumonia, and urine grew out methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and *Candida*.

Case

On trauma read as suspicious for hemorrhagic metastases, and despite a note from the neurology attending expressing concern about a loud murmur and possible endocarditis, the term "hemorrhagic mets" appeared in the assessment and plan and was copied from note to note for the rest of the hospital course. The physical examination and imaging results from admission were also copied from note to note. The patient's neurological function stabilized and she was discharged with plans for possible brain biopsy and follow-up by oncology.

Three and a half weeks later Ms. Green was admitted with sepsis. MSSA grew out of blood cultures and treatment for presumed endocarditis was initiated. Echocardiogram revealed vegetations on the aortic valve. The patient continued to deteriorate despite antibiotics and died three weeks after the second admission. Autopsy confirmed that the brain lesions were due to septic emboli. There was no evidence of recurrent colon cancer.

DIAGNOSTIC DILEMMA

Aimee K. Zaas, MD

Thomas J. Marrie, MD, Section Editors

THE AMERICAN
JOURNAL of
MEDICINE®

Rewriting History: Fever of Unknown Origin



Jenna R. Bordelon, BS,^{a,b} Syeda U. Abbas, MD,^b Arsalan Q. Shabbir, MD, PhD,^a Andrew L. Ross, MD^a

Departments of^aDermatology and Cutaneous Surgery and^bInternal Medicine, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, Fla.

PRESENTATION

Sometimes, several attempts at an accurate history are necessary before questioning elicits crucial information. The

significant for hyperpigmented, indurated plaques on the bilateral external thighs. The plaques were exquisitely warm and tender (**Figure 1**). Significant bilateral inguinal lymphadenopathy was also present.

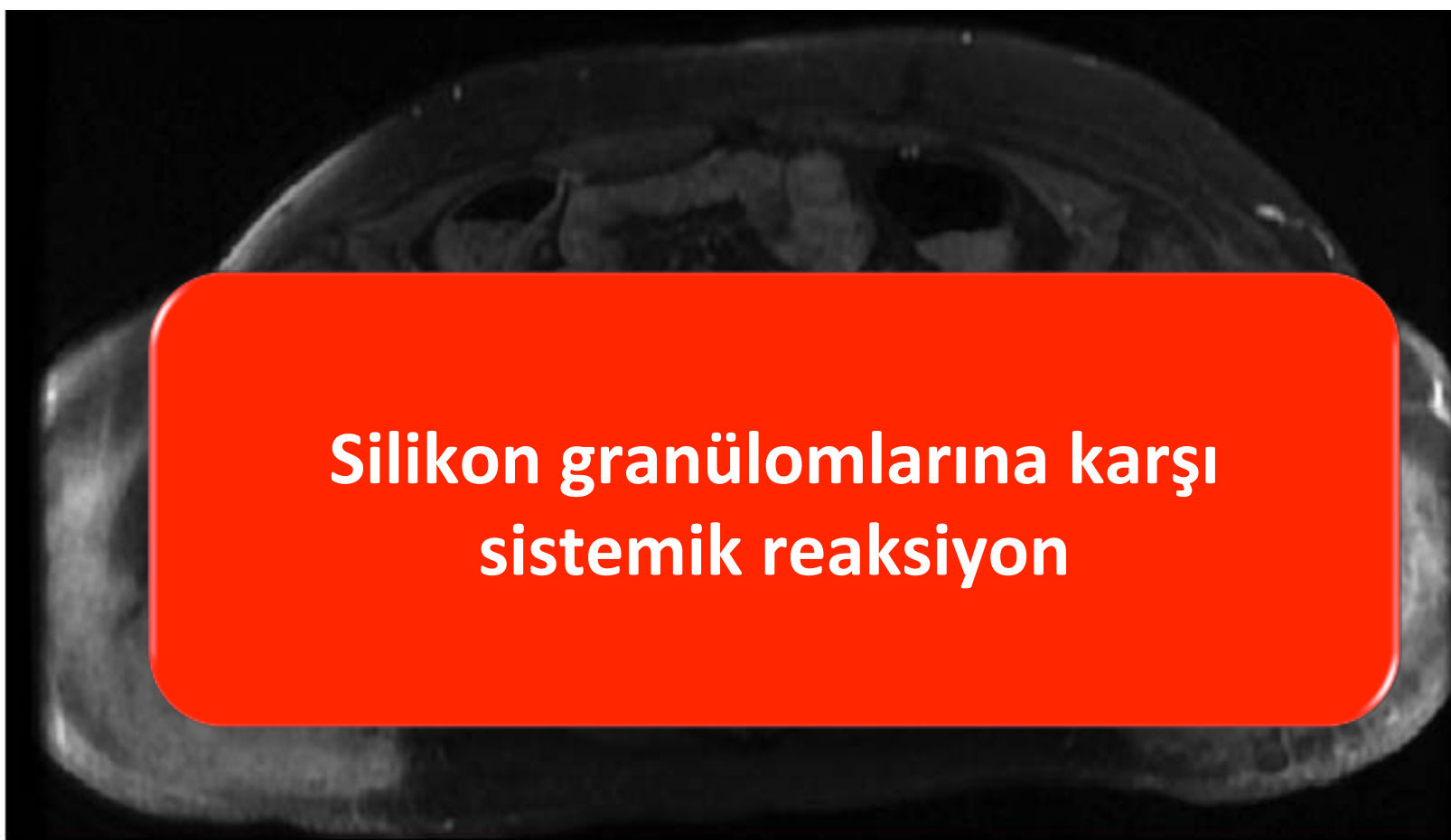
- 34 yaşında kadın hasta
- Tip 1 DM
- 5 aydır süren, her gün 40 dereceyi bulan ateş
- Halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı
- Özgeçmiş ve soygeçmişte özellik yok
- Lökositoz yok.
- ESR: 140 mm/saat ve Hb: 8.3 g/dl
- Ampirik antibiyoterapiye yanıtızsız.
- Romatolojik ve enfeksiyöz nedenlere yönelik yapılan tüm testler negatif.

- Akciğer BT normal
- Batın ve pelvis BT'de hepatomegali, retroperitoneal ve inguinal LAP
- LN biyopsi sonucu: reaktif hiperplazi
- KC ve kemik iliği biyopsileri: normal
- Taburcu ediliyor



- Taburculuktan 2 hafta sonra
- Ateş 40 derece
- Her iki uyluk bölgesinde hiperpigmente, endure, ısı artışı ve hassasiyetin olduğu lezyonlar





Silikon granülomlarına karşı sistemik reaksiyon

Figure 2 T1-weighted magnetic resonance imaging of the pelvis with contrast enhancement and fat suppression demonstrated a heterogeneous appearance within the soft tissues surrounding the buttocks. This was representative of an intense inflammatory process. Numerous areas of signal void were consistent with silicone deposits.

HAYALLER

Akut enfeksiyöz
patoloji saptanmadı



HAYATLAR

HASTAYA PULSE STEROİD VERECEĞİZ.
OLASI ENFEKSİYON,
KONTRENDİKASYON AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ.....



Odağı da yok
aslında ama
bilemedim ki



Pet BT

- Maliyet etkin
- Geleneksel tanı yöntemleriyle tanı konulamadığında
- Duyarlılığı: Kansерler > Enfeksiyonlar, İnflamasyonlar > otoimmün hastalıklar



**Contribution of 18F-FDG PET/CT in
a case-mix of fever of unknown origin
and inflammation of unknown origin:
a meta-analysis**

Acta Radiologica
0(0) 1–10
© The Foundation Acta Radiologica
2018
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0284185118799512
journals.sagepub.com/home/acr


Ying Kan¹ , Wei Wang¹, Jie Liu¹, Jigang Yang^{1*} and
Zhenchang Wang^{2,*} 

- PET/BT'nin değerlendirildiği 23 çalışmayı içeren bir metaanaliz
- Toplam 1927 hasta
- Non spesifik semptomların eşlik ettiği NBA'da odağı erken saptamak ve gereksiz tetkiklerden kaçınmak için ilk basamak testler arasında değerlendirilebilir

Association of ¹⁸F-FDG PET or PET/CT results with spontaneous remission in classic fever of unknown origin

A systematic review and meta-analysis

Motoki Takeuchi, MD, PhD^a, Takashi Nishashi, MD, PhD^b, Anat Gafter-Gvili, MD^c,
Francisco Javier García-Gómez, MD, MSc^d, Emmanuel Andres, MD, PhD^e, Daniel Blockmans, MD, PhD^f,
Mitsunaga Iwata, MD, PhD^a, Teruhiko Terasawa, MD, PhD^{a,g,*}

Medicine (2018) 97:43(e12909)

- PET/CT negatif NBA'da spontan regresyon %20-78
- pozitif hastalarda 0% to 48%
- PET/CT negatif hastalarda spontan regresyon ihtimali daha yüksek



^{18}F -FDGPET/CT in fever of unknown origin and inflammation of unknown origin: a Chinese multi-center study

Qian Wang¹ · Ya-Ming Li² · Yuan Li¹ · Feng-Chun Hua³ · Quan-Shi Wang⁴ · Xiao-Li Zhang⁵ · Chao Cheng⁶ · Hua Wu⁷ · Zhi-Ming Yao⁸ · Wei-Fang Zhang⁹ · Qing-Yi Hou¹⁰ · Wei-Bing Miao¹¹ · Xue-Mei Wang¹²

Received: 3 April 2018 / Accepted: 1 August 2018

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Table 4 FDG uptake in different etiological diseases

FDG uptake		Infection	Rheumatologic disease	Malignancy	Miscellaneous	Unknown
SUV _{max}	Mean ± SD	5.4 ± 3.6	4.5 ± 3.0	9.4 ± 7.0	5.0 ± 3.3	4.3 ± 2.6
	Range	0.5–18.9	1.3–27.1	2.8–47.3	1.3–13.0	1.2–11.2
Visual score	Mean ± SD	2.3 ± 0.7	2.3 ± 0.5	2.8 ± 0.4	2.4 ± 0.8	2.1 ± 0.7
	Range	0–3	0–3	1–3	0–3	0–3

Akut faz reaktantları

- ESR > 100 mm/h olan 263 hastanın %58'inde malignite (genellikle lenfoma, myeloma), %25'inde enfeksiyon (endokardit genellikle) ve romatizmal hastalıkları (RA veya dev hücreli arterit)
- Normal ESR ve CRP belirgin bir inflamatuvar hastalık olmadığının göstergesi (enfeksiyon/romatolojik). Fakat her zaman İSTİSNALAR mevcut.
- Normal ESR ile bildirilen vaskülit vakaları mevcut
- PCT NBA'da yeri yok

Naproksen Testi

- Enfeksiyon vs Malignite
- Naproksen 2x375 mg veya başka bir NSAİD 3 gün süre ile verildiğinde maligniteye bağlı ateşin hızlı ve kalıcı bir şekilde düşmesi beklenir.
- Enfeksiyöz etiyolojilerde ise bu düşüş gözlenmez.
- Malignite vs Diğer nonenfeksiyöz etiyolojilerde yeri yok

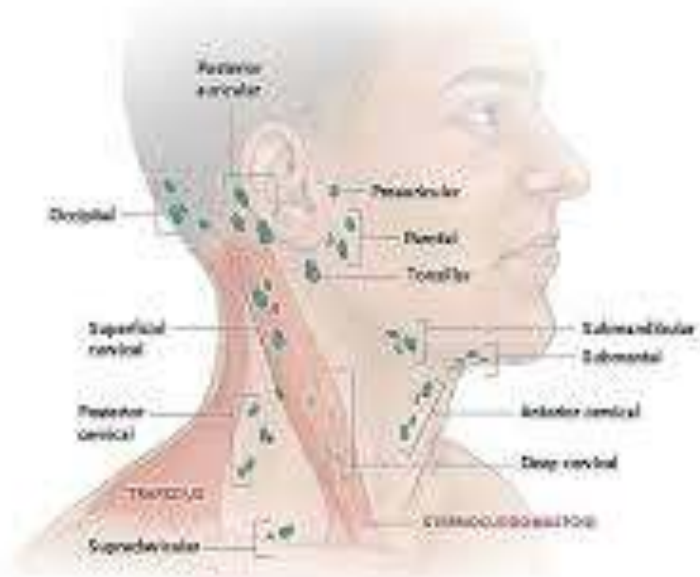
Lenf Nodu Biyopsisi

Generalize lenfadenopati varlığında yapılan lenf bezi biyopsisi olguların %70'inde tanı konmasını sağlarken, izole servikal lenfadenopati de biyopsi ile tanı konması olasılığı çok daha düşüktür.



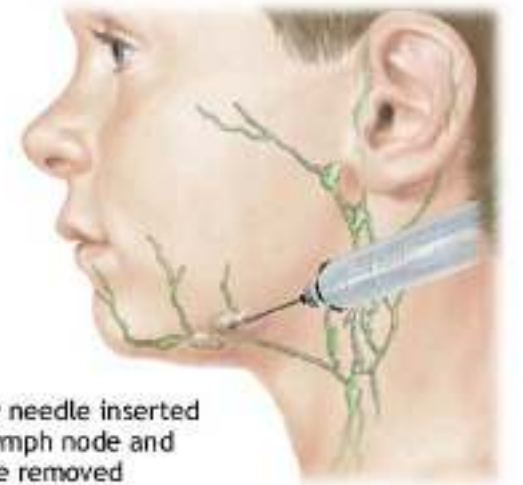
Spesifik olmayan inflamatuvar değişiklikler, enfeksiyon / malignite ekarte olamaz

Posterior servikal, supraklavikular veya epitroklear bölge tercih edilmelidir.



Lenf Nodu Biyopsi

- 7. LN biyopsisinde tanı alan Hodgkin lenfoma bildirilmiş.
- NBA ile izlenip lenfoma tanısı alan 53 hastanın retrospektif incelemesinde
 - 154 biyopsi (kemik iliği, lenf nodu, nazofarenks, karaciğer, dalak ve subkutan nodüller) yapıldığı
 - hastaların sadece 9'unun tekrarlayan kemik iliği biyopsisi ile tanı aldığı



- 26 yaş kadın hasta
- 15 gündür olan atipik LAP
- Boğaz ağrısı
- Lökopeni, atipik
- Monospot negatif, tükürük negatif
- LN biyopsisi: histiyositik infiltratların eşlik ettiği nekrotizan lenfadenit
- ARB ve fungus negatif

KIKUCHI FUJIMOTO

NBA'da amprik tedavi

- Steroid veya antimikrobiyal tedaviler
- Yeri tartışmalı olmakla birlikte genel olarak önerilmiyor.
- Bir şey yapmış olma çabası daha çok

(umbilicated papules) may suggest disseminated fungal infections (*Fusarium sp.*). Noninfectious causes of solid organ transplant fevers of unknown origin include drug fever/rash. Post-transplant lymphoproliferative disorders

separated by at least 2 weeks of fever free intervals.¹⁰³ Miscellaneous disorders are more likely the longer the duration of recurrent fevers of unknown origin.¹⁰⁴⁻¹⁰⁸ The diagnostic approach to recurrent fevers of unknown origin is

Fevers of unknown origin are a diagnostic challenge and not a therapeutic problem. Until a definite fever-of-unknown-origin diagnosis, antipyretic or antimicrobial therapy may mask, delay, or obscure clinical manifestations and should be avoided.¹⁰⁹ Empiric therapy is prudent in a few difficult-

unpasteurized milk suggests possible brucellosis. In fevers of unknown origin, tick or louse-borne relapsing fevers should be considered with headache, conjunctival suffusion, and liver/spleen enlargement.⁹⁸⁻¹⁰⁰ In returning travelers from malarious areas, malaria should be suspected, but other causes should be considered, including viral hepatitis, typhoid/enteric fever, leptospirosis, endemic mycoses, and rickettsial diseases (*Rickettsia africae* or *R. typhi*, *R. conorii*, *Orientia tsutsugamushi*, depending on geographical area)

Therapy of Fever of Unknown Origin

Fevers of unknown origin are a diagnostic challenge and not a therapeutic problem. Until a definite fever-of-unknown-origin diagnosis, antipyretic or antimicrobial therapy may mask, delay, or obscure clinical manifestations and should be avoided.¹⁰⁹ Empiric therapy is prudent in a few difficult-to-diagnose life-threatening fevers of unknown origin, for

Malignancies
Aleukemic leukemia
Atrial myxoma
Colon cancer
Hepatocellular carcinoma or other tumors metastatic to the liver
Kaposi's sarcoma
Leukemia
Lung cancer
Lymphoma, especially non-Hodgkin's
Multiple myeloma
Myelodysplastic syndromes
Renal cell carcinoma
Sarcoma

Systemic inflammatory diseases
Allergic granulomatous angiitis
Antiphospholipid syndrome
Behçet's disease
Cryoglobulinemia
Giant cell arteritis
Granulomatosis with polyangiitis (formerly Wegener's disease)
Granulomatous hepatitis
Hypersensitivity vasculitis
Inflammatory bowel disease
Panaortitis
Polyarteritis nodosa
Reactive arthritis (formerly Reiter's syndrome)
Sarcoidosis
Still's disease
Systemic lupus erythematosus
Takayasu's arteritis

Miscellaneous
Disorders of temperature regulation (neurologic and dermatologic)
Drug fever ^Δ
Environmental (metal and polymer fume fevers)
Factitious fever
Familial Mediterranean fever
Inflammatory bowel disease
Neuroleptic malignant syndrome
Periodic fever
Pulmonary emboli
Retroperitoneal hematomas
Chronic fatigue syndrome
Thyroiditis

İlaç ateşi

- Termoregölasyonu etkileyerek, alerjik veya idiosenkratik bir reaksiyonu stimüle ederek ateşe yol açarlar



**Eozinofili ve döküntü vakaların %25'inde mevcut.
Dolayısıyla olmaması ilaç ateşini dışlamaz.**

İlaç Ateşi

ANTİMİKROBİYAL İLAÇLAR

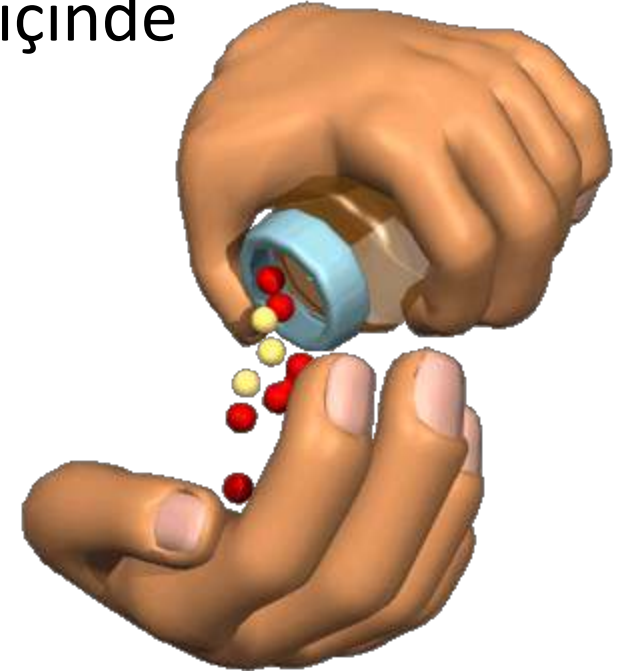
- Ant
- Ant
- H1-
- Ant epileptikler
- NSAİD
- Antihipertansifler
- Antiaritmikler
- Antitiroid ilaçlar
- Kokain veya eroin
- Digoksin, aminogl



PEKİ EN SIK hangi grupta gözleniyor?

İlaç ateşİ

- Süre değişken, tanıyı destekler bir bulgu değil
- İlaç başlandıktan kısa süre sonra, haftalar aylar hatta bazen yıllar sonra
- Tanı: şüpheli ilacın kesilmesi sonrası genellikle 72 saat içinde ateş düşer. Bazı vakalarda haftaları bulabilir.
- Birlikte alınan ilaç sayısı arttıkça risk artar



İlaç Ateşİ

- İleri yaşta risk daha yüksek
- HIV + hastalarda daha sık görülüyor
- Kistik fibrozis hastaların ilaç ateşİ daha sık bildirilmiş.
- Özellikle parenteral beta laktam antibiyotikler (piperasilin, imipenem silastatin)

Antikonvülzanlar

- **Karbamazepin**
- **Fenitoin**
- **Fenobarbital**
- **Primidon**
- İnsidans 5000 hastada 1
- Ateş genellikle tedavinin 5-6. gününden sonra başlar.
- Lenfoma, mononükleoz benzeri tablo ile seyir
- İlaç kesildikten sonra 2-6 haftada gerileme

Ateş ve döküntü

- DRESS sendromu (eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç rxn)
- Stevens Johnson sendromu
- TEN
- GVHD
- Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz)
- Vaskülitler
- Lösemi kutis
- Kutanöz lenfoma
- Engraftman sendromu (HSCT sonrası ateş döküntü ve multiple organ yetm

Dress sendromu

(Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)

- Nadir fakat mortalitesi yüksek (ilaca ve immun duruma göre değişmekle birlikte 1-5/10000 hasta) (en sık karbamazepin, fenitoin)
- Lamotrijinde erişkinde 1/300, çocuklarda 1/100
- Ciltte erupsiyon, hematolojik bozukluk, LAP
- Organ yetmezlięi
- Latent herpes virüs reaktivasyonu



Drugs associated with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

Frequently reported
Allopurinol
Carbamazepine
Lamotrigine
Phenytoin
Sulfasalazine
Vancomycin
Minocycline
Dapsone
Sulfamethoxazole
Also reported
Phenindione
Fluindione
Beta-lactam antibiotics
Nevirapine
Olanzapine
Oxcarbazepine
Strontium ranelate
Telaprevir
Lenalidomide

- **Yeni bir ilaca başlamış**
- **Döküntüsü olan**
- **38-40 derece ateşi olan**
- **Yüzde ödem**
- **LAP**

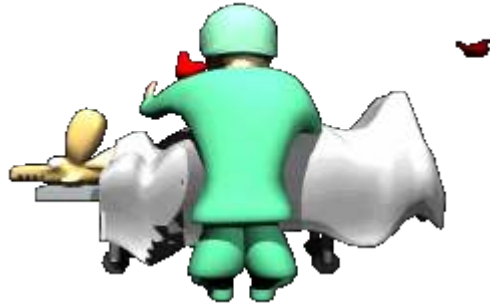
Postoperatif ateş

- Dokuda gelişen travmaya bağlı salınan sitokinlere bağlı inflamatuvar yanıt
- IL-6 ile ilişkili
- Genellikle kendiliğinden geriler fakat ciddi bir komplikasyonun habercisi de olabileceğini unutmamalıyız. Sadece enfeksiyon değil, enfeksiyon dışı ciddi komplikasyonlar da benzer tabloya sebep olabilir.
- Cerrahi büyüdükçe ateş yanıtı artar
- Laparoskopik kolesistektomi < açık kolesistektomi

• Open versus laparoscopic cholecystectomy: a comparison of postoperative temperature. Dauleh MI et al J R Coll Surg Edinb. 1995;40(2):116.
Cytokine secretion after cardiac surgery and its relationship to postoperative fever Mitchell JD et al. Cytokine. 2007; 39:37
Postoperative hyperthermia following off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery. Clark JA et al. Cardiothorac Vasc Anesth. 2005;19(4):426

Postoperatif ateş

- Doku travmasına bağlı gelişen sitokin yanıtını etkileyen genetik faktörler gösterilmiş.
- Osteogenesis imperfekta nedeniyle yapılan ortopedik cerrahi sonrası artmış ve uzun süren ateş yanıtı (kontrol grubu ile karşılaştırmalı)



Increased postoperative febrile response in children with osteogenesis imperfecta. Ghert M et al. J Pediatr Orthop. 2003;23(2):261.

Causes of postoperative fever

Infectious

Surgical site infection

Pneumonia (ventilator-associated and aspiration)

Urinary tract infection (usually with an indwelling bladder catheter)

Intravascular catheter-associated infection

Antibiotic-associated diarrhea

Sinusitis

Otitis media

Parotitis

Intraabdominal abscess

Meningitis

Acalculous cholecystitis

Transfusion-associated viral infections

Foreign body infection (orthopedic hardware, endovascular devices eg, prosthetic heart valves, grafts, and stents)

Osteomyelitis

Endocarditis

Noninfectious**Surgical site inflammation without infection**

Hematoma/seroma

Suture reaction

Thrombosis

Deep vein thrombosis

Pulmonary embolism (thrombotic or fat embolism)

Inflammatory

Gout/pseudogout

Pancreatitis

Vascular

Cerebral infarction/hemorrhage

Subarachnoid hemorrhage

Myocardial infarction

Bowel ischemia/infarction

Other

Medications

Drug/alcohol withdrawal

Transfusion reactions

Transplant rejection

Hyperthyroidism (including thyroid storm)

Hypoadrenalism

Cancer/neoplastic fever

Postoperatif ateş

Hızlı gelişen

Saatler içinde

- İlaçlar
- Anestezikler
- Kan ürünleri
- M.hipertermi
- Travma

Akut

< 1 hafta

- Enfeksiyonlar

- Pankreatit
- MI
- P. emboli
- Tromboflebit
- Alkol çekilme
- Gut

Subakut

1-4 hafta

- Enfeksiyonlar

- İlaç ateşi
- P. emboli
- Tromboflebit

Gecikmiş

>4 hafta

- Enfeksiyonlar

- 37 yaşında erkek hasta
- 3 gün önce ADTK nedeniyle gelişen tibia kırığı nedeniyle açık redüksiyon ve fiksasyon uygulanmış.
- Operasyondan sonraki gün gelişen ateş nedeniyle geniş spektrum antibiyotik başlanmış.
- Ertesi gün hipotansif olması üzerinde konsülte edilmiş.
- 3 aydır milier tbc tanısı ile antitbc tedavisi almakta
- Halsizlik, güçsüzlük

- İnotrop başlanmış.
- FM'de ateş 39, TA: 85/60 mmHg (inotrop altında) HR: 112/dk
- Batında yaygın hassasiyet + defans rebound yok

- WBC: 11500 (%70 PNL)
- CRP: 89 Na: 129 K: 5.6 Cre: 1.8
- PAAG normal. Batın USG normal

İpuçları

- Hipotansiyon
- Ateş
- Hiponatremi
- Hiperkalemi
- Travma/stres sonrası gelişen septik şok tablosu
- Steroid tedavisi/ adrenal bezleri tutabilecek granülamatöz enfeksiyon

ADRENAL KRİZ

Postoperatif ateş vs Atelektazi

- Postop ateşi yorumlamak için sık kullandığımız bir durum
- Ateşin atelektazi ile bir ilişkisi olmadığı gösterilmiş.
- Fakat her iki durum da sık karşılaşıldığı için muhtemelen koinsidental.
- Maalesef klinisyenleri ateş etyolojisini açıklamak için yanlış yönlendiren bir durum, gerçek sebebini araştırmıyoruz.

52 yaş

- 5 gün önce TEV

del

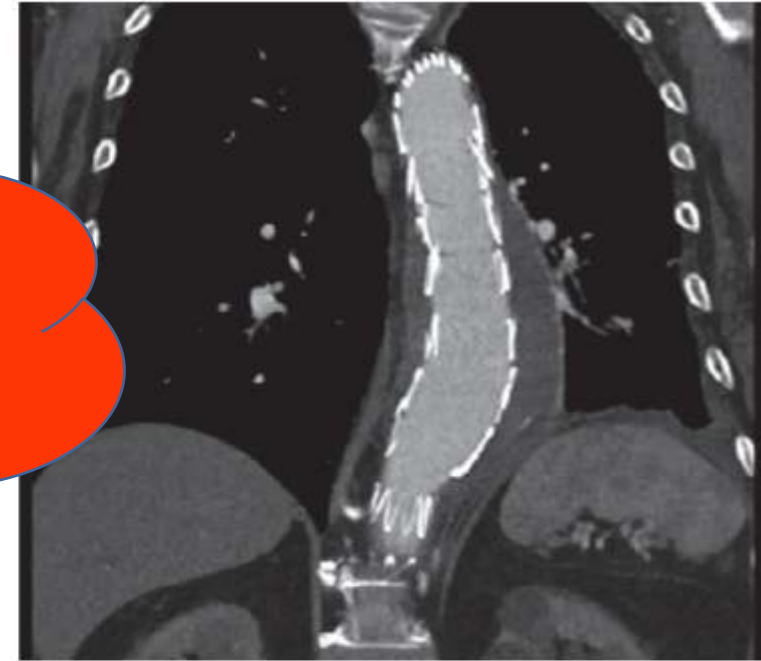
)

ede greft çev

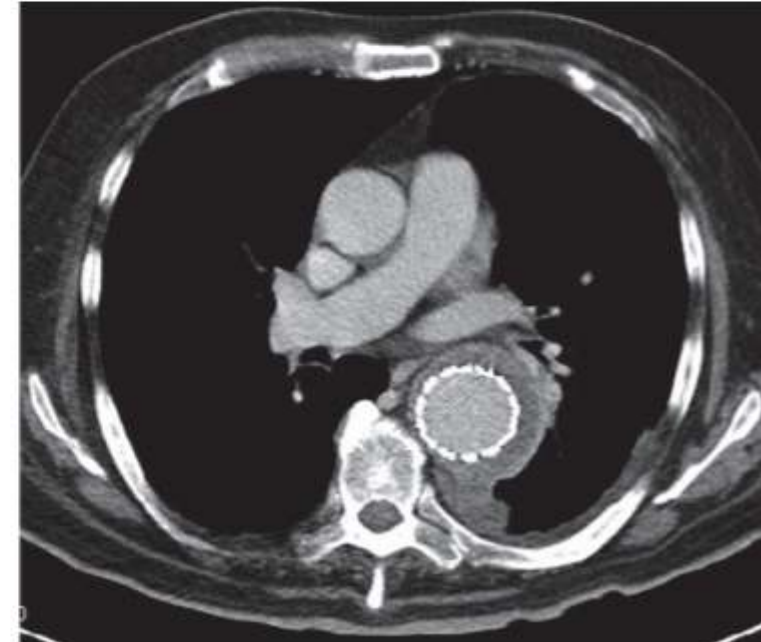
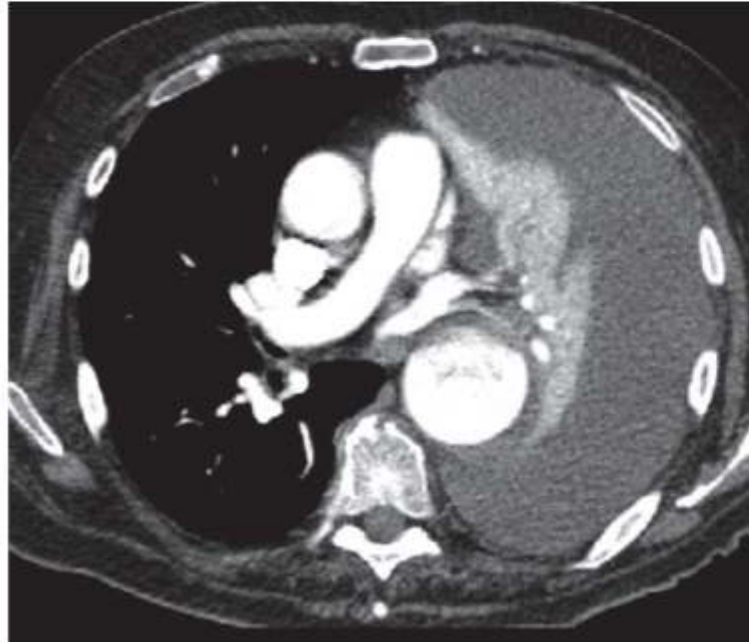
GEL DE
ANTİBİYOTİK
VERME



(c)

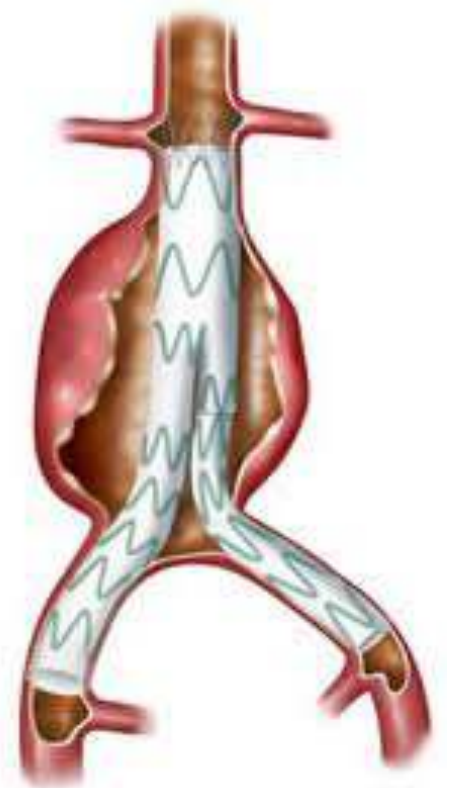


(d)



Postimplantasyon sendromu

- Endovasküler anevrizma onarımı (EVAR) sonrası %13-60 sıklıkta
- Ateş (bazı serilerde vakaların 2/3'ünde 38.6 üzerinde bildirilmiş)
- TEVAR sonrası da gözlenebiliyor
- Postop ilk 10 günde
- Lökositoz
- Akut faz reaktanlarında artış
- Kültürler negatif



Postimplantasyon sendromu

- Antimikrobiyal tedavisiz ateşte gerileme
- Sebebi net ortaya konmuş olmasa da vasküler müdahale ile IL-6'daki artış olabilir
- farklı greft tiplerinde sıklığı benzer
- Tedavi: aspirin
- Steroid, danazol denenmiş. Tartışmalı
- Antibiyotik endikasyonu yok!!!!

Volume of new-onset thrombus is associated with the development of postimplantation syndrome after endovascular aneurysm repair. Kakisis JD et al. J Vasc Surg. 2014 Nov;60(5):1140-5.
The impact of endograft type on inflammatory response after endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm. Moulakakis KG et al. J Vasc Surg. 2013 Mar;57(3):668-77

YBÜ'DE ATEŞ

Noninfectious causes of fever in the intensive care unit

≥41.1°C genellikle enfeksiyon dışı nedenlere bağlı

Sık görülenler

ŞOK TABLOSU

Important causes

Acalculous cholecystitis
Adrenal insufficiency
Benign post-operative fever
Drug fever
Pancreatitis
Thyroid storm
Transfusion reaction

Other causes

Acute respiratory distress syndrome (late)
Burns
Drug overdose (eg, aspirin anticholinergic drugs)
Drug withdrawal
Gout
Heat stroke
Intracranial hemorrhage
Ischemic colitis
Malignancy
Malignant hyperthermia
Myocardial infarction
Neuroleptic malignant syndrome
Pheochromocytoma
Seizures
Serotonin syndrome
Thromboembolic disease
Vasculitis

YBÜ'de hasta ateş çıkardı, sevinelim mi?

Enfeksiyonu varsa evet

Çünkü YBÜ'de enfeksiyon gelişen hastalardan ateş yanıtı olanlarda mortalite daha düşük saptanmış (36.5-36.9 vs 39-39.4) (OR, 0.56; 95% CI 0.48-0.66)

Enfeksiyonu yoksa hayır

Ateşi olan hastalarda mortalite daha yüksek (OR, 2.07; 95% CI 1.68-2.55)

RESEARCH

Open Access

Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study

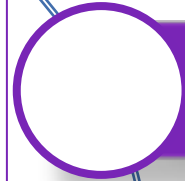
for Fever and Antipyretic in Critically ill patients Evaluation (FACE) Study Group, Byung Ho Lee¹, Daisuke Inui²,

- 25 YBÜ'de >48 saat kalan ve nörolojik hasarı olmayan 1,425 hasta
- Septik hastada ateş mortalite için risk faktörü değil fakat NSAID veya acetaminophen ile müdahale 28 günlük mortalite için bağımsız risk faktörü (adjusted odds ratio: NSAIDs: 2.61, P=0.028, acetaminophen: 2.05, P=0.01),
- Septik olmayan hastalarda $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$ ateş mortalite için bağımsız risk faktörü. Septik olmayan hastada risk faktörü değil. (adjusted odds ratio: NSAIDs: 0.22, P=0.15, acetaminophen: 0.58, P=0.63).

Nöroloji/Nöroşirurji YBÜ

Ateş insidansı % 23 ve bunların yarısı enfeksiyon dışı

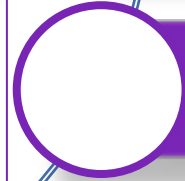
**SANTRAL
HİPERTERMİ**



SAK



Travmatik beyin hasarı




İntraserebral kanama



ORIGINAL ARTICLE

Procalcitonin is a Poor Predictor of Non-Infectious Fever in the Neurocritical Care Unit

Karin Halvorson¹  · Sameer Shah² · Corey Fehnel³ · Bradford Thompson³ ·
N. Stevenson Potter³ · Mitchell Levv⁴ · Linda Wendell³

© Springer Science+Business Media New York 2017

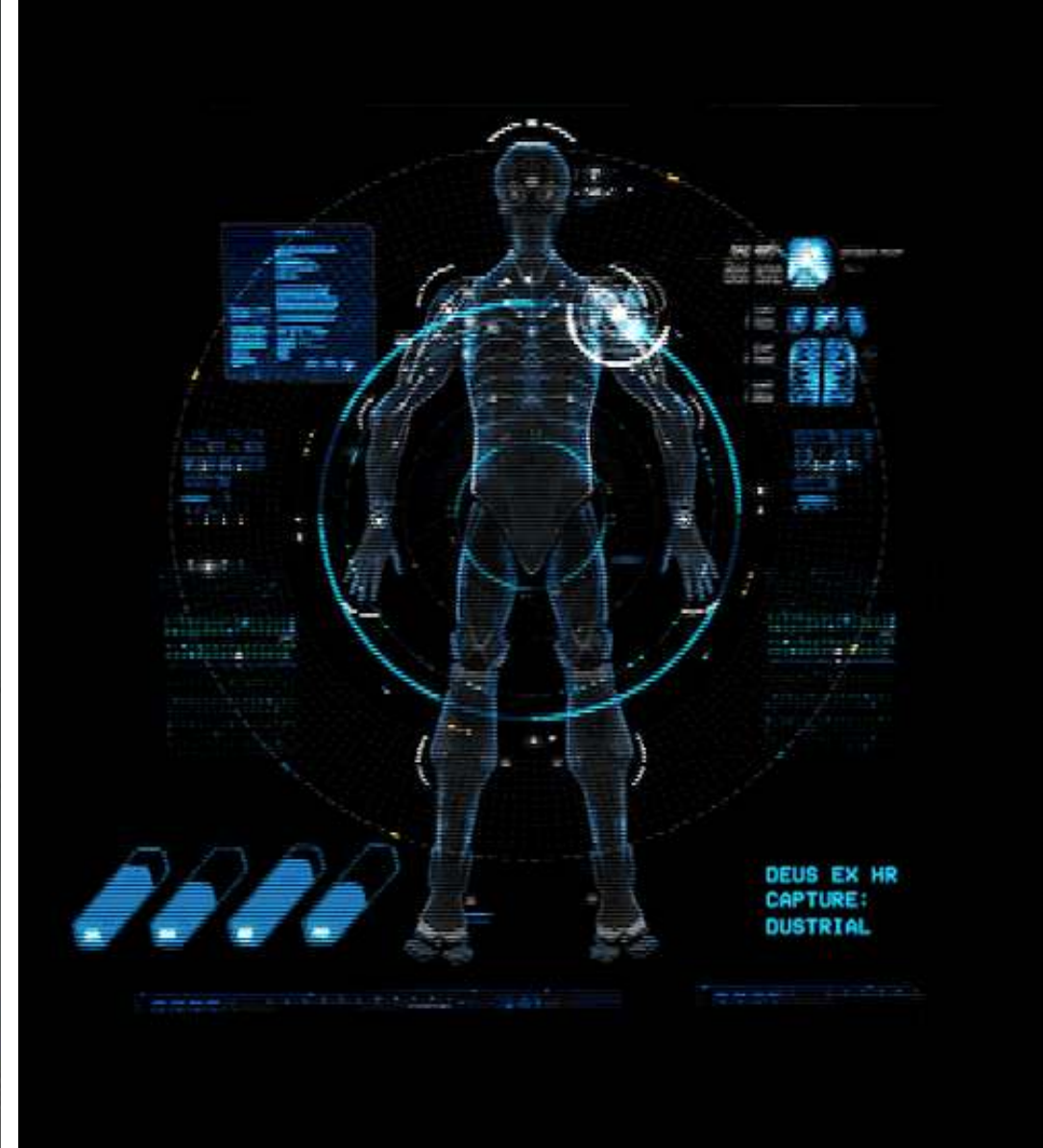
- İnttrakranial kanaması olan ve ateş yüksekliği saptanan hastalar
- Sonuç: PCT ile enfeksiyon vs enfeksiyon dışı ateş ayrımı yapılamaz.
- Hatta en yüksek PCT değeri enfeksiyon dışı ateş grubunda gözlenmiş.

Non-infectious fever in the neurological intensive care unit: incidence, causes and predictors

Alejandro A Rabinstein, Kirsten Sandhu

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;**78**:1278–1280. doi: 10.1136/jnnp.2006.112730

- Enfeksiyon dışı ateş %33 hastada
- Travmatik beyin hasarı olan hastalarda enfeksiyon sıklığı daha fazla (52% vs 36%; $p = 0.06$)
- Subaraknoid kanaması olan hastalarda ise enfeksiyon dışı ateş daha fazla (48% vs 18%; $p = 0.01$)
- Enfeksiyon dışı ateş daha erken başlıyor
- İlk 72 saatte gelişen ateş enfeksiyon tanısından uzaklaştırıyor ($p = 0.01$).



TEŞEKKÜRLER