

Nedeni bilinmeyen ateş - Enfeksiyonlar -

Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

Sunum Planı

- Tanım
- Dünyada ve Ülkemizde NBA etiyolojisi
- En sık görülen enfeksiyöz odaklar
- NBA'lı hastaya yaklaşım

Tanım

NBA tipi	Ateş kriteri	Araştırma süresi
Farklı koşullarda ki ölçümlerde > 38,3 °C		
Klasik	> 3 hafta	> 1 hafta hastanede (Petersdorf) > 3 hafta poliklinik takibi (Durack) > 3 gün hastanede
Hastane kaynaklı	Hastanede yatarken (enfeksiyon tanısı hariç)	2 günlük kültür inkübasyonunu içeren üç günlük inceleme
Nötropenik hasta	Nötrofil <500/ μ L veya birkaç gün içinde düşmesi beklenen	2 günlük kültür inkübasyonunu içeren üç günlük inceleme
HIV (+) hasta	Ayaktan hastalarda > 4 hafta Hastanede yatanlarda > 3 gün	2 günlük kültür inkübasyonunu içeren üç günlük inceleme

Ateş ölçümü

Ölçüm metodu	Öz ısı (çekirdek ısı)	Tutarlılık	Ortam sıcaklığı etkisi	Kullanıcı etkisi
Ağız (Dil altı boşluğu)	+	+	-	-
Rektum		- (özellikle sepsiste)	-	-
Koltuk altı		- (özellikle sepsiste)	+	-
kızılötesi temassız	-	-	+	+
Timpanik membran	+		+ (soğuk havada düşük)	+

Etiyoloji

➤ > 200 farklı tanı

➤ Enfeksiyonlar

➤ Neoplazmlar

➤ Enflamatuar hastalıklar

❖ Yaş

❖ Coğrafya

❖ Gelişmişlik düzeyi

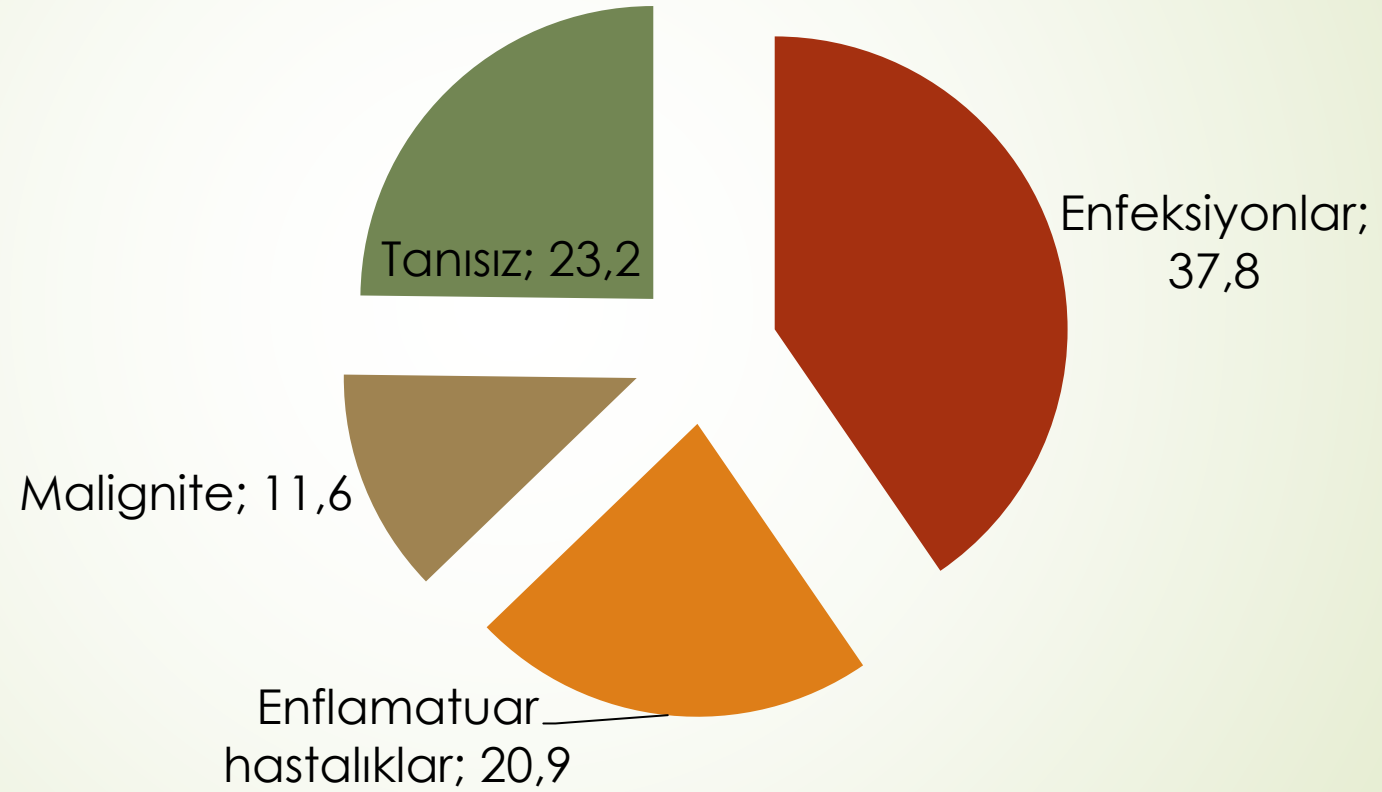
❖ Araştırma kaynakları

❖ Araştırma zamanı

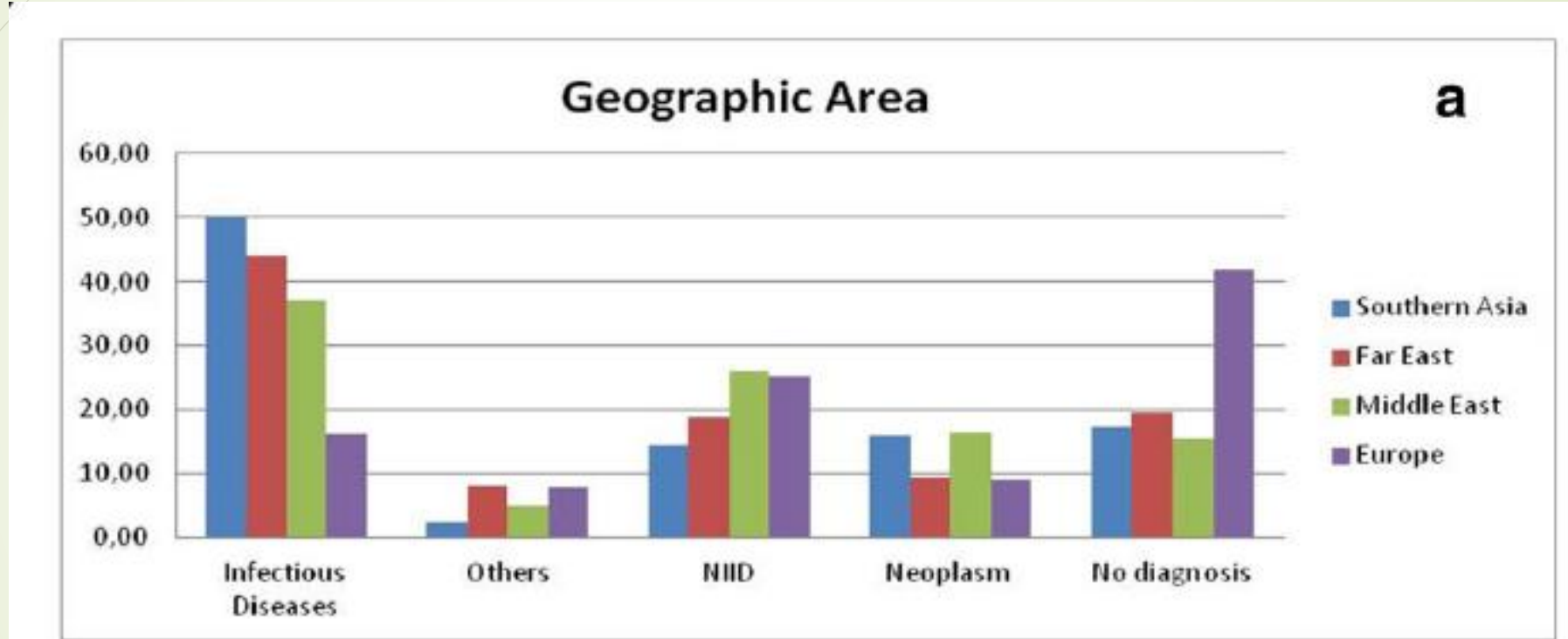
❖ Tanı tekniklerinde ki gelişim

❖ Kullanılan tanı kriteri

Etiyoloji (18 vaka serisi, 3164 hasta)



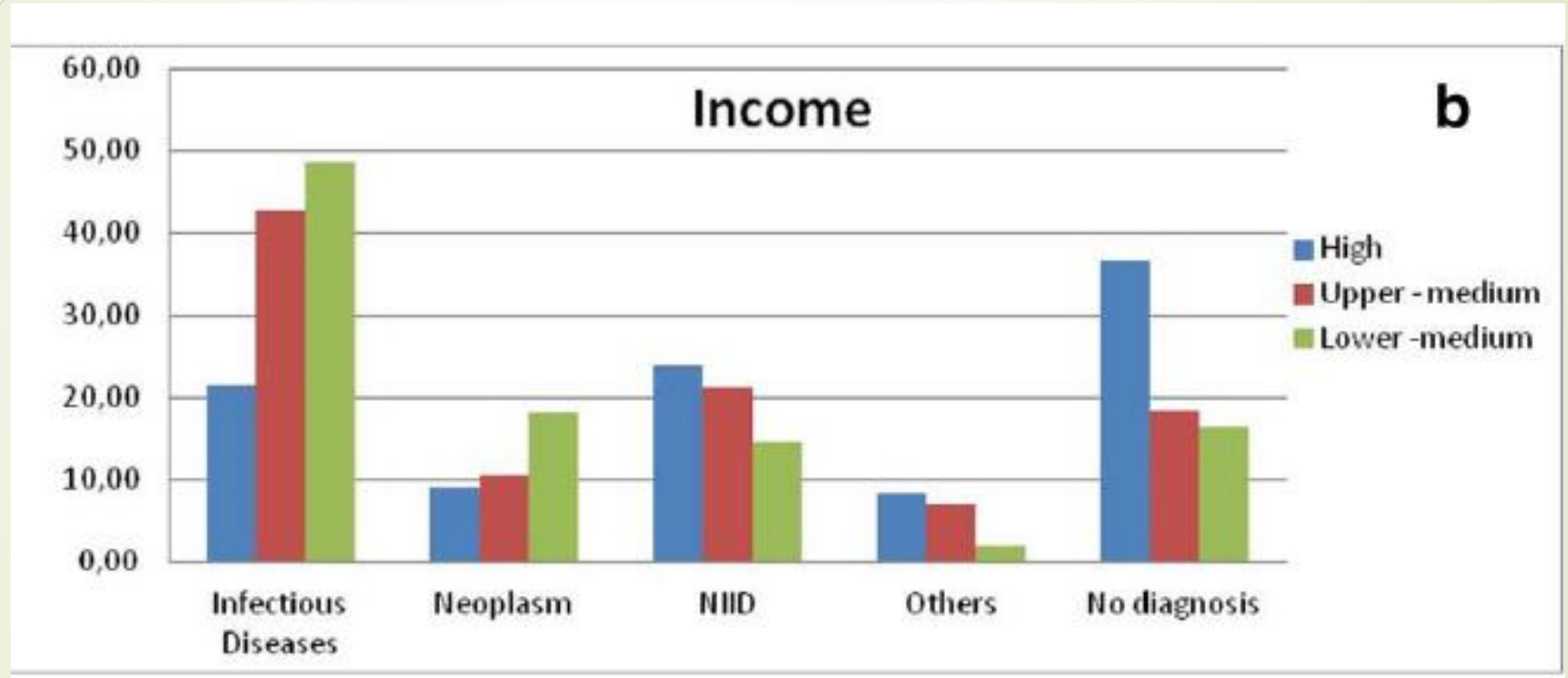
Coğrafi bölge



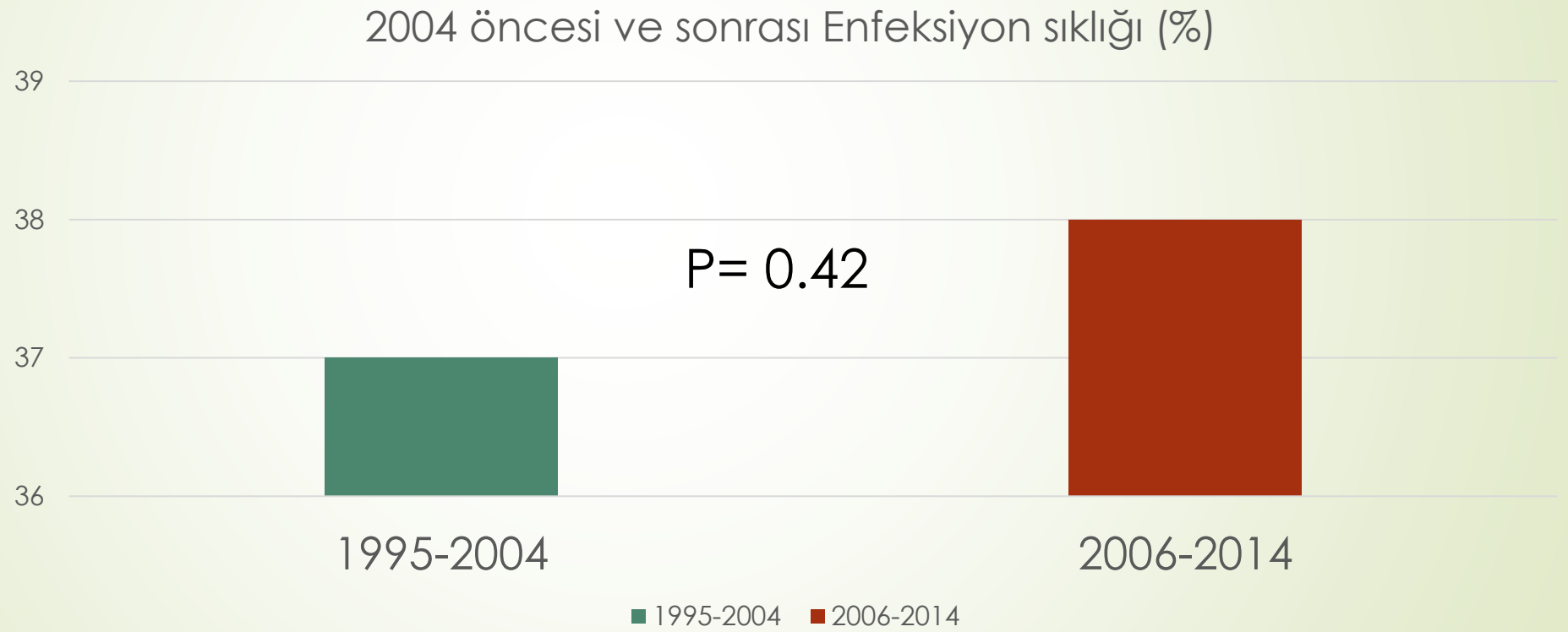
Enfeksiyonlar Avrupaya göre Güney Asya'da 4 kat, Uzak Doğu'da 3 kat fazla

Fusco et al. BMC Infectious Diseases (2019) 19:653

Ülke gelir düzeyi



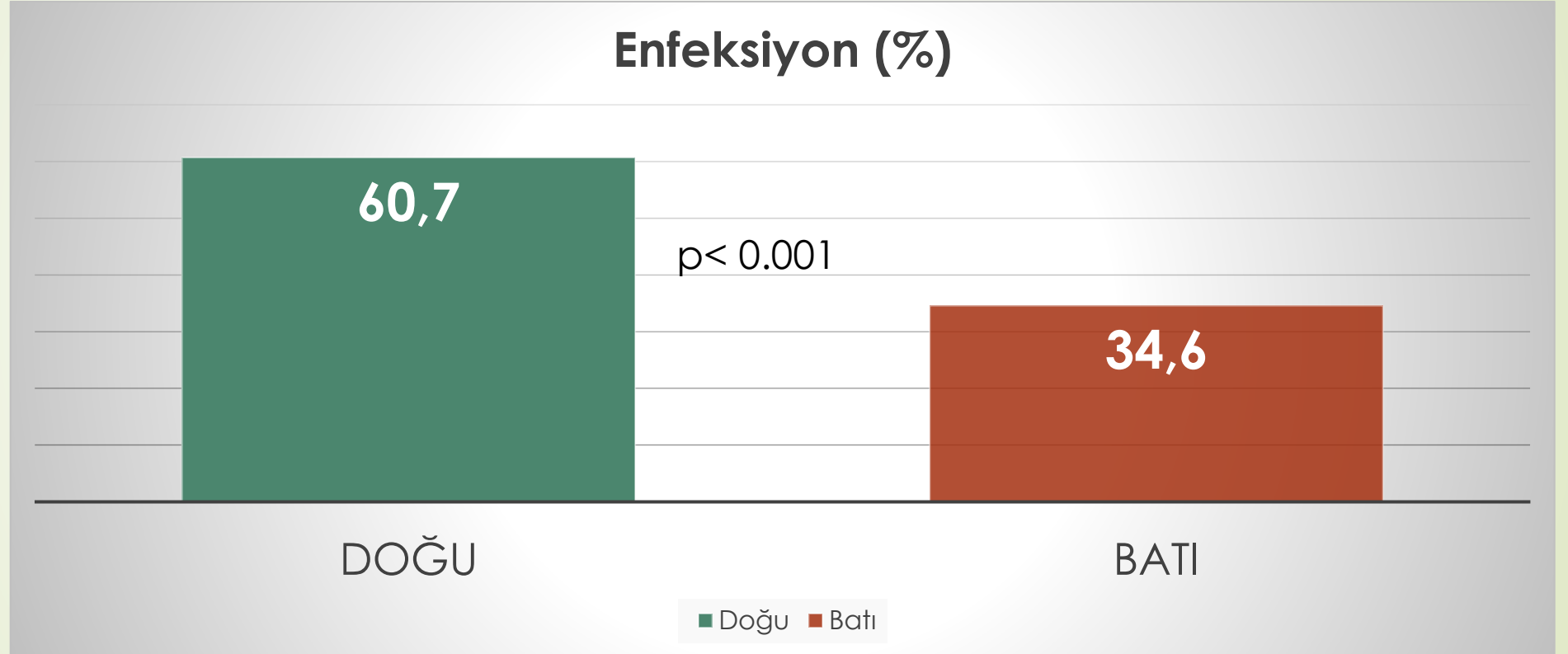
Zaman



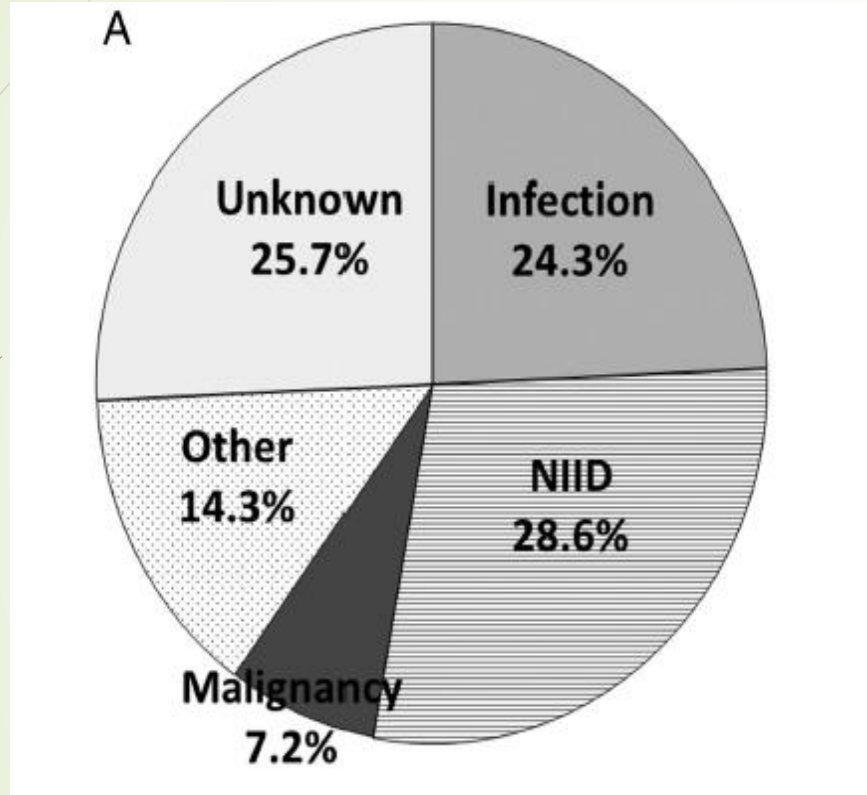
Türkiye

Çalışma yılı	Vaka sayısı	Enfeksiyon %	Neoplastik %	Enflamatuar (%)	Diğer	tanısız
Tabak - 2003	117	34	19	23	10	14
Saltoğlu - 2004	87	17.2	18.3	13.7	2.2	7.0
Ergönül - 2005	80	52.0	19.0	17.0	3.0	12.0
Çolpan - 2007	71	45.1	14.1	26.8	5.6	8.5
Küçükardalı -2007	154	34.4	14.3	30.5	5.2	15.6
Mete -2012	100	26	14	38	2	20
Yenilmez - 2021	214	44.9	15.4	11.7	8.4	19.6
Sipahi - 2007	857	47	14.7	15.9	6.1	16.1

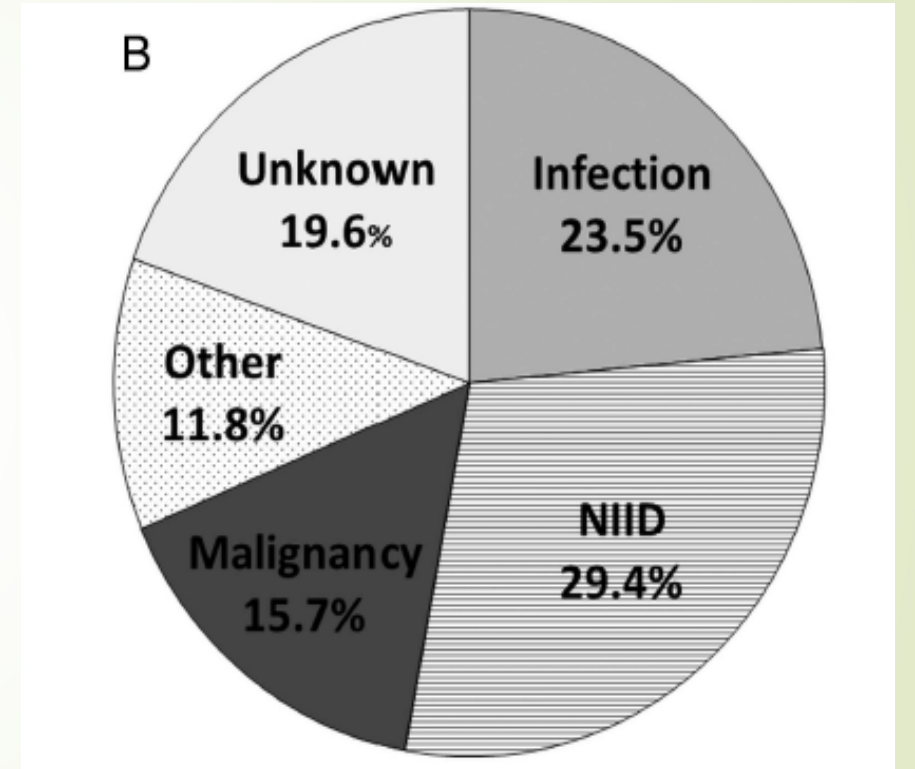
Türkiye bölgesel dağılım



Yaşa göre enfeksiyonlar (Japonya)

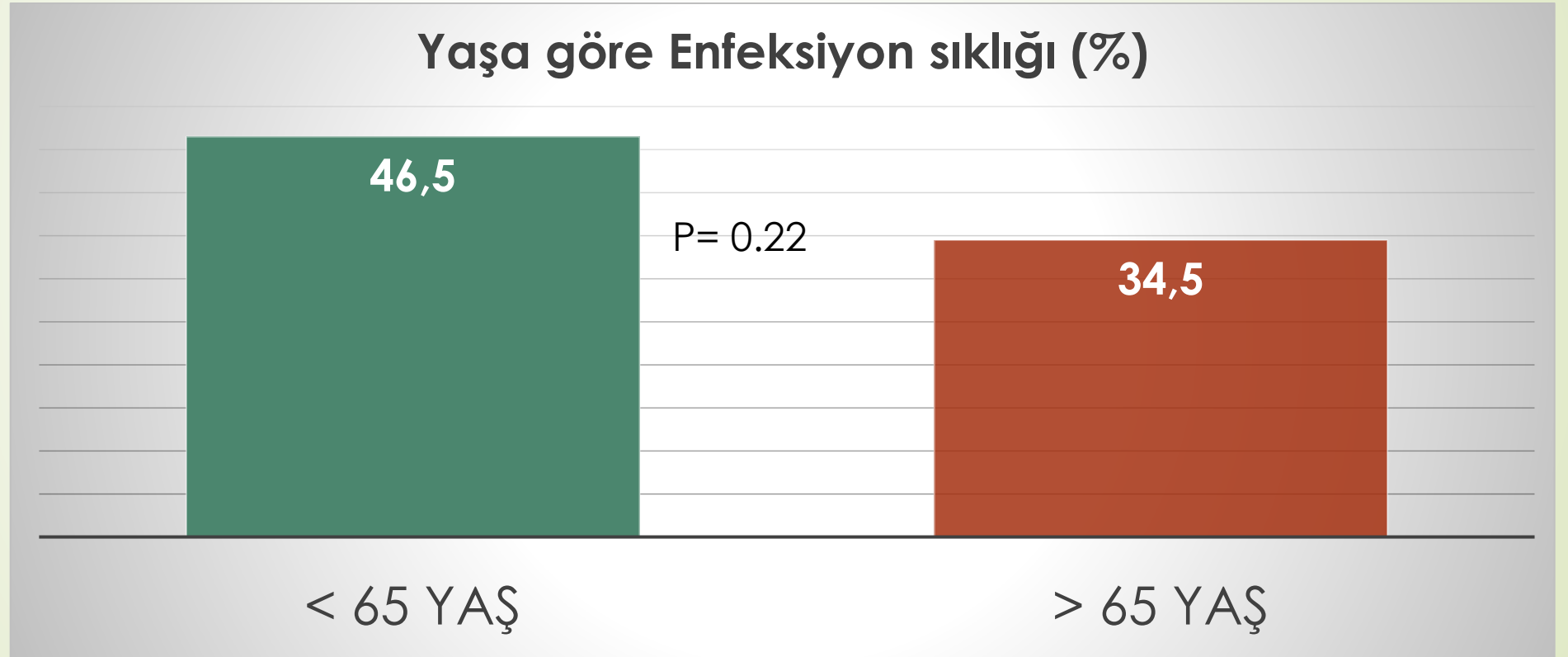


< 65 yaş

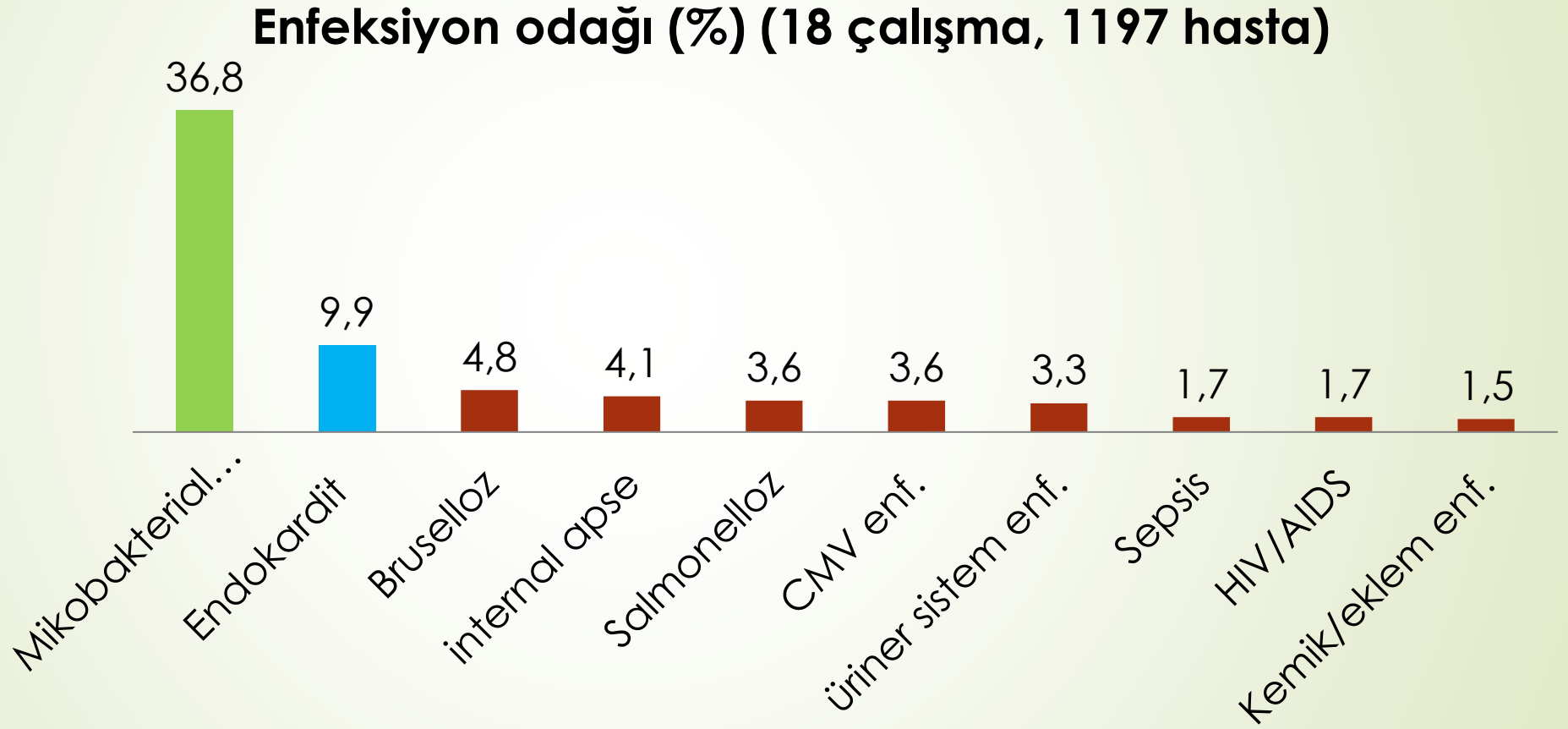


> 65 yaş

Türkiye 65 yaş altı ve üstü

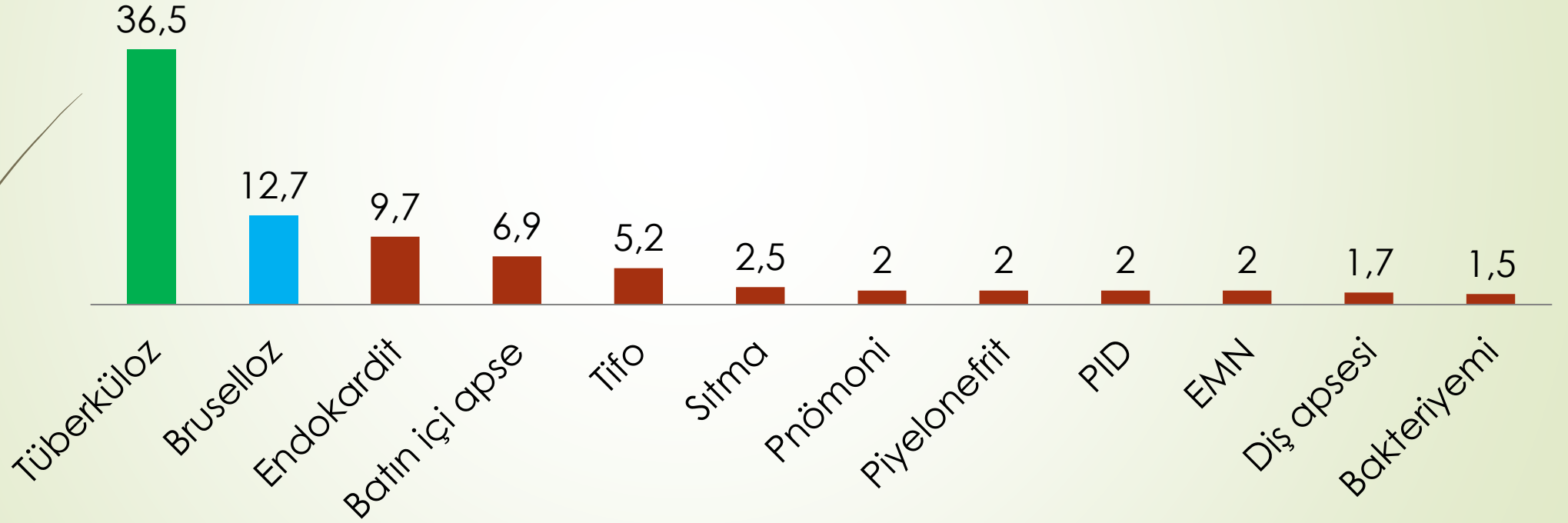


Tespit edilen enfeksiyonlar



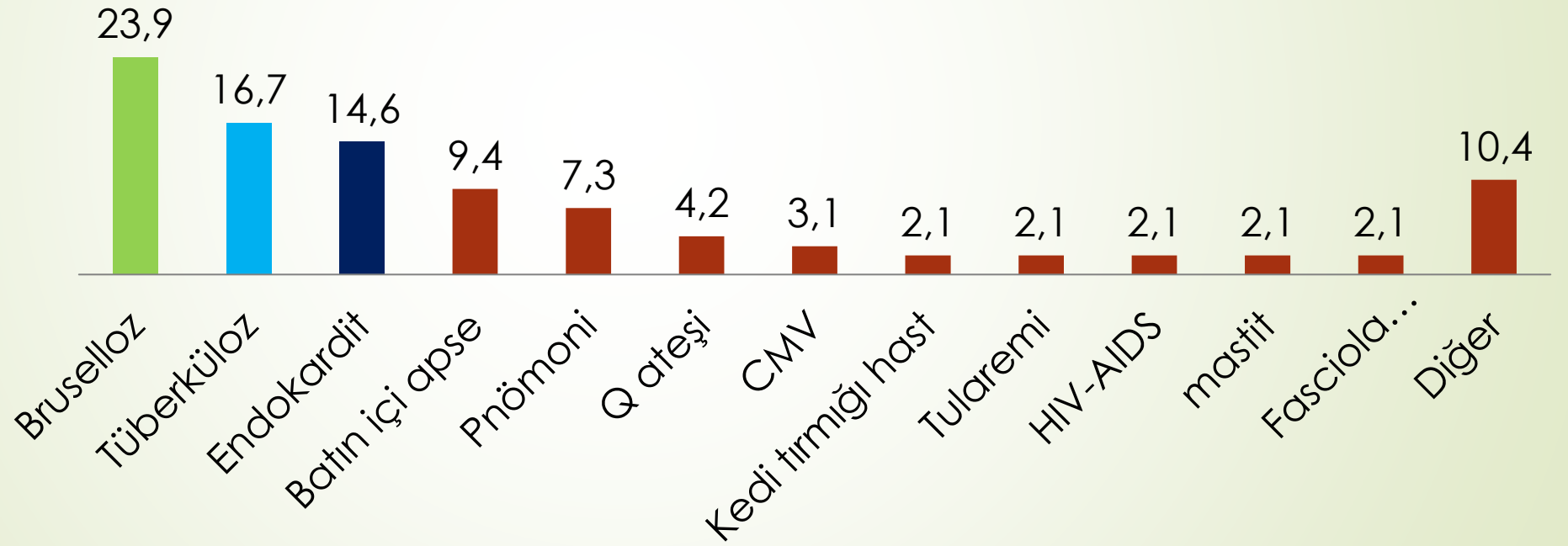
Türkiye metaanaliz çalışması (13 makale, 857 hasta)

Enfeksiyon odağı (%)



Türkiye çok merkezli çalışma (13 merkez, 214 hasta)

Enfeksiyon odağı (%)



Bakteriyel enfeksiyonlar

► **Tüberküloz - Milier tüberküloz ve akciğer dışı tüberküloz**

- Silik ve deęişken belirtiler
- Geçirilmiş tüberküloz öyküsü yok
- Akciğer grafisinde bulgu yok

► **Enfektif endokardit (kültür negatif)**

- *Bartonella henselae*
- *Coxiella burnetii*
- *Brucella species*

► **Whipple hastalığı**

- % 38'i ateşle başvurur
- Artralji ve artrit sık
- Halsizlik ve kilo kaybı

Viral enfeksiyonlar (genellikle çocuklar)

- Birçoğu kendi kendini sınırlar
- Gereksiz antibiyotik kullanımı ve masrafı azaltmak için tanı önemli
- Çin'de yapılan çalışma: olguların 1/3'ü viral
 - Cytomegalovirus (CMV): % 15,1
 - Human herpesvirus 6 (HHV-6): % 14
 - Epstein-Barr virus (EBV): % 9,7
 - HHV-7: % 4,8
- **Ateş, aminotransferaz yüksekliği, hematolojik bulgu**

Hastane kaynaklı NBA

- Vasküler kateterle ilişkili enfeksiyon
- İdrar yolu enfeksiyonu
- Pnömoni
- Karın içi enfeksiyonlar,
- Sinüzit
- Clostridioides difficile enfeksiyonu

- Cerrahi sonrası
 - Anastamoz kaçağı
 - Fistül
 - Greft enfeksiyonu
 - Mycoplasma hominis enfeksiyonları
 - Kardiyak, ortopedik veya beyin cerrahisi prosedürlerinden sonra

İmmun baskın hasta

► Organ nakil hastaları

- virüsler, donör kaynaklı enfeksiyonlar, *Strongyloides stercoralis* hiperenfeksiyonu, fırsatçı mantar enfeksiyonları,

❖ Nötropenik hastalar

- ❖ Uygun antibiyotiğe rağmen >5 gün ateş
- ❖ Nötropeni süresi, verilen immunsupresif tedaviler ve profilaktik antibiyotik

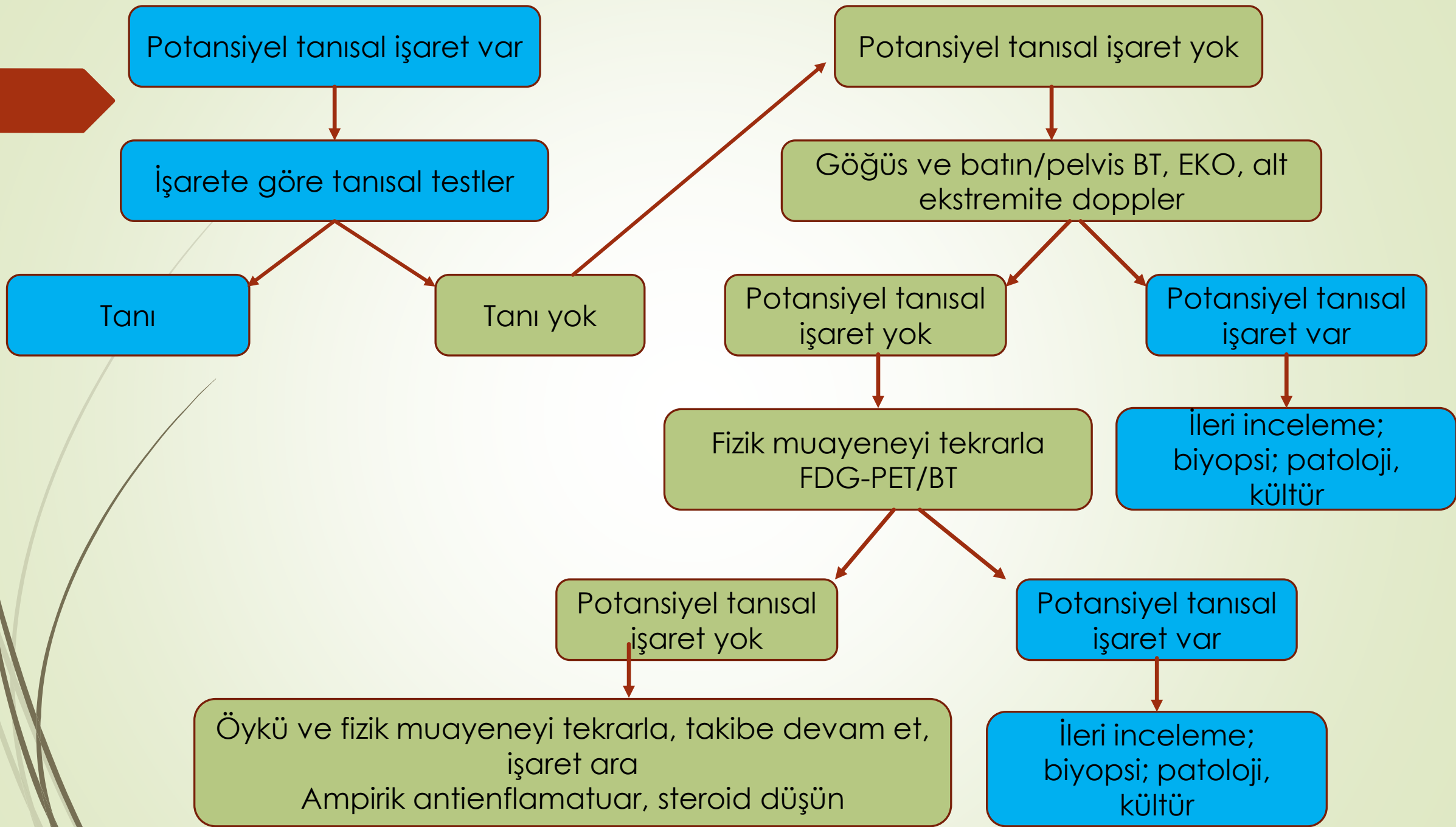
❖ Hematopoetik kök hücre alıcıları

- ❖ Engrafman öncesi: nötropenik hastalarla benzer
- ❖ Engrafman sonrası erken dönem
 - ❖ Fıratçı herpesvirüs enfeksiyonu, adenovirus enfeksiyonu, pnömoni
- ❖ Engrafman sonrası geç dönem
 - ❖ Kapsüllü bakteriler

Seyahat dönüşü

- 1996 – 2011 yılları arasında 82,825 batılı gezgin
 - % 4,4 akut hastalık,
 - % 91'inde ateş
 - Seyahat sonrası hastaneye başvuru zamanı: 16 gün
 - Sıtma % 76,9 Batı Afrika
 - Tifo % 18,1 Hint yarımadası
 - Leptospiroz % 2,4 Güneydoğu Asya





Öykü

Öykü bilgisi	Olası etiyoloji
Hasta teması	Tüberküloz gibi enfeksiyonlar
Tekrarlama	Tüberküloz
Diş çürükleri	Apikal apse, subakut bakteriyel endokardit
Yabancı cisim implantasyonu	Yabancı cisim enfeksiyonu
Geçirilmiş cerrahi	Cerrahi alan enfeksiyonu, apse
Aile üyelerinde ateş	Tüberküloz, bruselloz
Seyahat öyküsü	Tüberküloz, sıtma, bruselloz
Hayvan teması veya maruziyeti	Riketsiyoz, leishmaniosis, toksoplazmoz, Q ateşi, kedi tırmığı hast.
Korunmasız cinsel temas	Cinsel temasla bulaşan hastalıklar
İntravenöz yasadışı ilaç kullanımı	HCV, HBV, HIV, endokardit, osteomyelit
Güvenli olmayan gıda ve su tüketimi	Bruselloz, salmonelloz, leptospiroz

Fizik muayene

- Tam bir fizik muayene
 - Belirli periyotlarla tekrar
 - Belirtiler geç meydana çıkabilir
- Özel bölgelerin değerlendirilmesi etiyoloji hakkında bilgi verebilir
 - Gözler, cilt, temporal arterler, tiroid bezleri, orofarenks, kalp, genital bölge, eklemler, lenf düğümleri
- Döküntüler; tipi, yayılımı, yerleşimi
 - Peteşi: Akdeniz benekli ateşi, meningokoksemi
 - Jeneway lezyonu (avuç içi veya ayak tabanı hassas olmayan eritematöz lezyon)

Fizik muayene bulguları ve olası etiyoloji

Organ	Bulgu	Olası tanı
Göz	Koroid tüberküller	Milier tüberküloz
	Roth lekeleri ve konjonktival kanamalar	Enfektif endokardit
Cilt	Peteşi	Riketsiyozlar, menengokoksemi
Avuç içi, ayak tabanı	Osler nodülleri, Jeneway lezyonu	Enfektif endokardit
Orofarenks	Kandidal plak	AIDS
Kalp	Üfürüm	Enfektif endokardit
Genital bölge	Ülser	Sifiliz
Eklemler	Artrit	Tüberküloz, septik artrit
Lenf nodları	Lenf adenopati	Tüberküloz, toksoplazmoz, kedi tırmığı hast.

Fizik muayene bulguları ve olası etiyoloji

Bulgu	Olası tanı
Üşüme titreme	Enfeksiyöz odak
Sabah ateş atakları	Milier tbc, tifo, whipple hast
Rölatif bradikardi	Tifo, sıtma, leptospiroz, Q ateşi
Günde iki sefer ateş atağı	Milier tbc, sıtma, visseral leishmanya
Haftada iki sefer ateş atağı	Leptospiroz, bruselloz, fare ısırığı ateşi
Vertebralarda hassas noktalar	Subakut vertebral osteomyelit, vertevral tbc, bruselloz, tifo
Hepatomegali	Q fever, tifo, visseral leishmanya, bruselloz, fare ısırığı ateşi
Splenomegali	Milier tbc, EBV, CMV, tifo, bruselloz, sıtma, subakut endokardit, kedi tırmığı hastalığı, fare ısırığı ateşi
Epididimal nodül/epididimo orşit	EBV, renal TBC, bruselloz

Potansiyel tanısal işaretlerin tanıya katkısı

- ▶ Hollanda; prospektif çalışma, 167 hasta
 - ▶ 162 (% 92) olguda PTİ var
 - ▶ PTİ'lerin tanıya katkısı: 101 (**% 62**) hasta
 - ▶ Tanı ile uyumsuz PTİ: 48/101 hasta (%48)

Enfeksiyon: % 26
Tanısız: % 30

De Kleijn EMHA, et al. *Medicine* **1997**; 76:392–400

- ▶ Hollanda; prospektif çalışma, 75 hasta
 - ▶ 15 PTİ/hasta
 - ▶ PTİ'lerin tanıya katkısı: **% 19**
 - ▶ Tanı ile uyumsuz PTİ: % 81

Enfeksiyon: % 16
Tanısız: % 51

Bleeker-Rovers CP, et al. *Medicine (Baltimore)* **2007**; 86:26–38

Laboratuvar

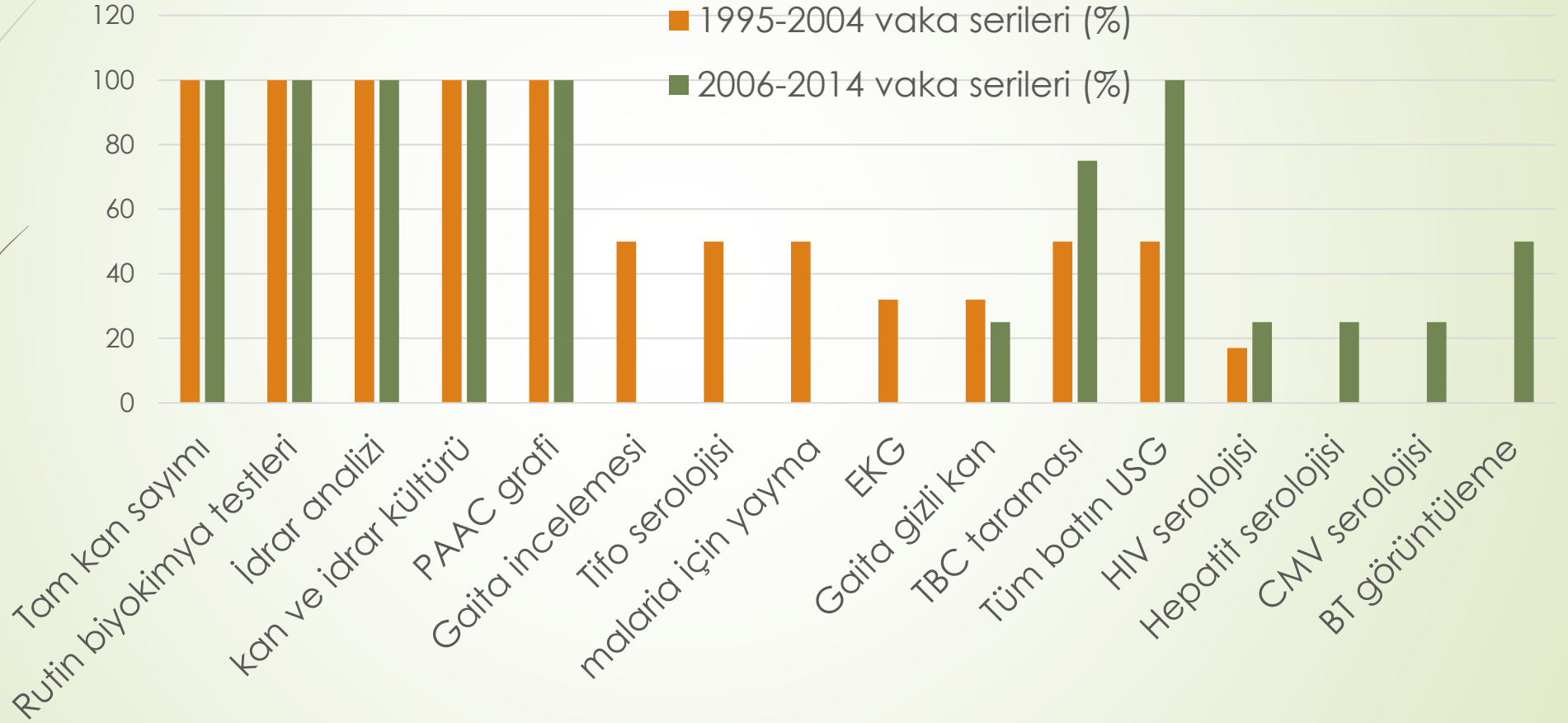
Birincil tetkikler

- Tam kan sayımı
- Periferik yayma
- Biyokimya (ALT, AST, bilüribin, amilaz, üre, kreatinin,...)
- İdrar tahlili
- CRP
- Sedimentasyon
- Viral hepatit paneli
- Kan kültürü
- İdrar kültürü
- Antikorlar (HIV, CMV, toksoplazma)
- Batın USG
- PA AC grafi
- PPD testi

Klinik endikasyon varlığında / primer test ile şüphelenildiğinde

- Protein elektroforezi
- ANA, ANCA, ENA profili,..
- IgG, IgM, IgA, C3, C4,..
- Ekokardiyografi
- Kontraslı abdominal / toraks BT
- Endoskopi
- Rektosigmoidoskopi, kolonoskopi
- FDG PET-CT
- Biyopsiler (karaciğer, kemik iliği, temporal arter, lenf nodu)

Laboratuvar tetkiklerinde ki deęişim (1995-2004 / 2006-2014)



Research Paper

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

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

A Prospective Multicenter Study on Fever of Unknown Origin

The Yield of a Structured Diagnostic Protocol

Chantal P. Bleeker-Rovers, MD, Fidel J. Vos, MD, Elisabeth M. H. A. de Kleijn, MD, PhD,

How PDC Identified	Total Patients (n = 73) No. of PDCs (%)
History	649
Misleading	540 (83)
Physical examination	128
Misleading	92 (72)
Obligatory tests	287
Misleading	225 (78)
Total	1064
Misleading	857 (81)

Viral seroloji

► Viral serolojinin tanıya pozitif katkısı

► 43 hasta: 4 (% 9,3)

Metel B, et al. Int J Med Sci 2012; 9:682-9.

► 73 hasta: 4 (% 5)

Bleeker-Rovers CP, et al. Medicine (Baltimore) 2007; 86:26-38

► 167 hasta: 7 (% 4,2)

de Kleijn EM, et al. Neth J Med. 1997;50:69-74

► Potansiyel tanısal işaret yoksa isteme

Görüntüleme

► Birinci aşama

► PA AC grafi

- Parankimal enfeksiyonlar ve > 3 mm nodüller
- Tanıya katkısı % 8

► Batın USG

- Ucuz, kolay, radyasyon riski yok
- Apseler tespit edilebilir
- Olumsuz yönleri
 - Obezite ve barsak gazları
 - Değerlendirme yapan doktor ve hasta pozisyonu
- Tanıya katkısı % 8

Kaya A, et al. Expert Review of Anti-infective Therapy, 2013;11:8, 805-815
Mete B, et al. Int. J. Med. Sci. 2012;9(8):682-89

Görüntüleme

► İkinci aşama

► Göğüs BT

► Fungal enfeksiyonlar

► Mikobakteriyel enfeksiyonlar

Lee KS, et al. Chest 1996;110, 977-984

► NBA olgularının **% 20'sinde odak** tespit edilebilir

► Enfeksiyonlarda tanıya katkı: **% 15**

Bleeker-Rovers CP, et al. Medicine (Baltimore) 2007; 86, 26-38

► Kontrastlı batin BT

► Enfeksiyonlarda tanıya katkı **% 9**

Mete B, et al. Int. J. Med. Sci. 2012;9(8):682-89

Görüntüleme yöntemleri

Lökosit işaretli sintigrafi

- Enfekte kan ürünü riski
- Yüksek radyasyon maruziyeti
- Enfekte ve steril enflamasyonu ayırt edemez

Ga-citrate sintigrafi

- Yüksek radyasyon maruziyeti
- Enjeksiyon ve teşhis arasındaki nispeten uzun zaman aralığı
- Bazı tümörlerde de pozitif bulgu verir

Fluorodeoxyglucose positron emission tomography

- Artan glikoliz hızına sahip hücrelerde birikir.
- Tüm aktive lökositler (granülositler, monositler ve lenfositler) artmış FDG alım aktivitesi gösterir
 - Akut ve kronik enflamasyonlar
- Glomerüllerden filtre olduktan sonra çok azı renal tubullerden emilir
 - Nefrotoksisitesi az
 - Renal ve pelvik patolojilerde tanı yararı az
- Ateşi olan hastalarda kemik iliği hücrelerinde tutulumu genellikle yüksektir
- Sintigrafiye göre
 - Rezolüsyonu yüksektir
 - Düşük gradeli kronik enfeksiyonlarda duyarlılığı yüksek

Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET)

- Enflamasyon, malignite ve enfeksiyon tespit edilebilir
- 9 çalışma, 396 hasta
 - Tanısal rolü % 51

Kouijzer IJE, et al. *Semin Nucl Med* 2013; 43: 333-339

➤ Duyarlılık

- Maligniteler: %100 Enfeksiyon: % 89 Enflamasyon: %65

Kubota K, et al. *Annals of Nuclear Medicine* 2011;25:355-364

➤ FDG PET vs Lökosit işaretli sintigrafi

- Duyarlılık: % 86 vs % 20

Seshadri N, et al. *Journal of Infection* 2012; 65(1):71-79

FDG-PET/BT

18 çalışma; 905 hasta

- **Tanıya katkısı % 56** (% 95 CI: 50-61%, I 2 61%)
- Hastaların %51'ine öncesinde BT çekilmiş
 - BT'ye göre tanı katkısı %32 daha fazla
- **Enfeksiyon** tanısı alanlar: 241 (% 32)
 - **Tanıya ek katkı: % 77,2**

Bharucha T, et al. Clinical Radiology 2017;72:764e771

23 çalışma; 1927 hasta

- **Tanıya katkısı % 59**
- Duyarlılık: 0.84 (95% CI = 0.79–0.89)
- Özgüllük: 0.63 (95% CI= 0.49–0.75)
- Pozitif Olabilirlik Oranı: 2.3 (95% CI = 1.5–3.4)
- Negatif olabilirlik oranı: 0.25 (95% CI = 0.16–0.38)

Kan Y, et al. Acta Radiologica 2018; 028418511879951

Research Paper

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

► İnvaziv testler

► Tanıya katkı: % 49

► Enfeksiyöz hastalıklarda tanıya katkı: **% 59**

► Tüberküloz

İnvaziv testler (n)	Tanıya katkı (n)
Bronkoskopi (9)	5
Üst GIS endoskopi (8)	0
Kolonoskopi (9)	0
Torasentez (4)	3
Biyopsi (59 hasta/81 işlem)	25 (% 42)

NBA yönetimi

- Algoritma
- Ampirik antimikrobiyal tedaviden kaçınılmalı
 - Nötropeni
 - Ağır immun yetmezlik
 - Klinikte hızla kötüleşme
- Araştırmalara rağmen tanı konulamayanlarda
 - Prognoz iyi
 - Spontan ateş remisyonu

- Direnç
- Zor üreyen bakteri üremesi baskılanır
- Virüslerin yanlış tanı ve tedavisi

Sonuç

- Enfeksiyonlar gelişmekte olan ÷lkelerde NBA'nın en sık sebebi
 - T÷berk÷loz, bruselloz, enfektif endokardit
- Tanı algoritmasına uyum
- FDG PET/BT mümkünse öncelik verilmeli
 - Tanı koyma süresini kısaltır
 - Maliyet etkin
- Ampirik antibiyotik tedavisinden kaçınılmalı
- Tanı konulamayanlarda prognoz iyi

Teşekkürler ...

