

# NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞTE DEĞİŞEN ETİYOLOJİK NEDENLER: 60 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ali İrfan BARAN<sup>1</sup>, Mehmet ÇELİK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Van

<sup>2</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Şanlıurfa



10. EKMUD Bilimsel Kongresi  
27 Mayıs 2022 Antalya

# GİRİŞ-AMAÇ

- Klasik Nedeni bilinmeyen ateş (NBA), üç haftadan uzun süren, 38.3°C üzerinde seyreden ve hastanede yapılan bir haftalık incelemeler ile nedeni açıklanamayan ateş olarak tanımlanmıştır.<sup>1</sup>
- Durack ve Street tarafından, NBA tanımı; hastane dışında izlenenlerde uygun ve gerekli koşullar sağlanması durumunda üç poliklinik vizitinde veya hastaneye yatanlarda üç günlük araştırma sonucunda ateş nedeninin ortaya konamaması olarak ifade edilmiştir.
- Ayrıca klasik NBA dışında sağlık bakımı ilişkili, nötropenik ve HIV ile ilişkili NBA olmak üzere üç ayrı alt sınıfta da kategorize edilmiştir.<sup>2</sup>

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of Unexplained Origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*1961; 40: 1-30.

2.. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:35-51.

# GİRİŞ-AMAÇ

- NBA etiyojisinin değerlendirilmesine yönelik yapılan çalışmalar diğer u alt gruptan ziyade klasik NBA zemininde değerlendirilmiştir.
- Klasik NBA'ya sebep olan sayısız nedenlerin hemen hemen hepsi řu beş kategoriden birine girmektedir;
- Enfeksiyonlar,
- Maligniteler,
- Kollajen/bağ dokusu hastalıkları,
- Diğer bozukluklar ve
- Teřhis edilmemiş hastalıklardır.

# GİRİŞ-AMAÇ

- Enfeksiyonlar, vakaların %16-55'ini kapsayan en sık NBA nedeni olmayı sürdürmektedir.<sup>3</sup>
- Bu çalışmanın amacı kliniğimizde son 8 yıl içinde yatırılarak incelenen 60 NBA olgusunun etiyolojik nedenlerinde farklılık olup olmadığını ve klinik özelliklerini incelemektir.

3. Wright WF. Fever of Unknown Origin. In Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds: Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. New York: Churchill Livingstone 2019;56: 790-800.

# GEREÇ-YÖNTEM

- Çalışmamıza son 8 yıl içinde kliniğimizde yatırılarak takip edilen klasik NBA kriterlerine uygun 60 olgu dahil edildi. Olguların dosyaları retrospektif olarak incelendi.
- Olguların hikaye, fizik muayane, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme bulguları ve yapılan invaziv işlemlere ait bilgiler incelendi.
- Olgular NBA etiyolojisi açısından; enfeksiyonlar, kollajen vasküler/otoimmün hastalıklar, maligniteler (neoplazmlar), diğer nedenler ve tanı konulamayanlar olarak kategorize edildi.

# GEREÇ-YÖNTEM

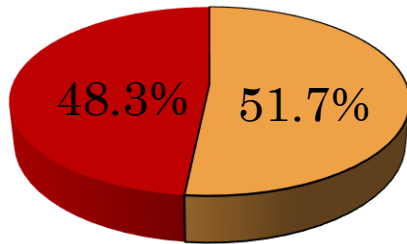
- Laboratuvar tetkiklerinden; tam kan sayımı, biyokimya, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, idrar tetkiki,
- Mikrobiyolojik tetkikler; Gruber-widal ve wright tüp aglutinasyon testleri, kan, idrar ve gaita kültürü, bakteriyel/viral infeksiyonlara yönelik antikor testleri (hepatit markırları, anti-HIV, EBV, CMV, brusella vs.),
- PPD, quantiferon testi, tbc kültürü,
- Romatolojik tetkikler (ANA, anti-dsDNA vb),
- Endoskopik işlemler (GİS endoskopisi, laringoskopi, bronkoskopi..vs),
- Radyolojik tetkikler (direkt grafi, ultrasonografiler, ekokardiografi, abdomen/toraks bilgisayarlı tomografi),
- Biyopsiler (lenf bezi, kemik iliği, endoskopik biyopsiler) ve periferik yayma gibi tetkiklere bakıldı.

# İSTATİKSEL ANALİZ

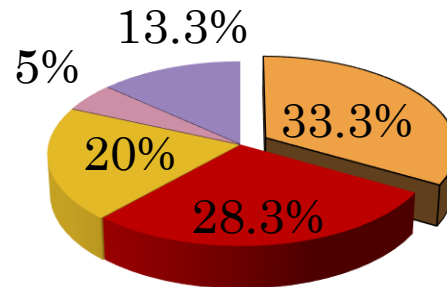
- Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi.
- Bu çalışma için YYU Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alınmıştır.

# BULGULAR

- Olgularımızın 31'i (%51.7) kadın, yaş ortalaması  $36.4 \pm 15.4$  (18-72) idi. Kadın yaş ortalaması  $36.6 \pm 14.0$  (18-69), erkek yaş ortalaması ise  $36.1 \pm 16.9$  (18-72) idi.
- Olguların 20'sinde (%33.3) kollajen vasküler hastalıklar, 17'sinde (%28.3) enfeksiyöz hastalıklar, 12'sinde (%20) neoplazmlar, 3'ünde (%5) diğer hastalıklar saptanmıştır.
- Sekiz olguya ise (%13.3) herhangi tanı konulamamıştır (Tablo 1).



■ Kadın  
■ Erkek



■ Kollajen vasküler hastalıklar  
■ Enfeksiyöz Hastalıklar  
■ Neoplazmlar  
■ Diğer  
■ Tanı Konulamayan



# BULGULAR

- Kollajen vasküler hastalıklardan en sık erişkin Still hastalığı (8 olgu %13.3),
- Enfeksiyonlardan ise en sık tüberküloz (5 olgu %8.3) görüldü.
- Neoplazmalardan ise en sık Non Hodking Lenfoma (4 olgu %6.7) görüldü (Tablo 1)



**Tablo 1: 60 Olgunun Etyolojik Nedenleri ve Oranları****Sayısı Yüzde****Enfeksiyonlar****17 (%28.3)****Bakteriyel****12 (%20)**

Tüberküloz

**5 (%8.3)**

Tifo

3 (%5)

Bruselloz

2 (%3.3)

Tularemi

1 (%1.7)

Piyojenik apse

1 (%1.7)

**Viral****4 (%6.7)**

Enfeksiyöz mononükleoz

3 (%5)

Tatarcık ateşi

1 (%1.7)

**Bilinmeyen****1 (%1.7)**

Perikardit

1 (%1.7)

**Kollajen Vasküler/Otoimmün Hastalıklar****20 (%33.3)**

Erişkin Still Hastalığı

**8 (%13.3)**

SLE

3 (%5)

Behçet

3 (%5)

Akut Romatizmal kardit

2 (%3.3)

Sarkoidoz

2 (%3.3)

Romatoid Artrit

1 (%1.7)

Polimiyaljiya romatika

1 (%1.7)

**Neoplazmlar****12 (%20)**

Non-Hodgkin Lenfoma

**4 (%6.7)**

Lenfoma tiplendirilmeyen

2 (%3.3)

Lösemi (ALL,AML)

2 (%3.3)

Miyelodisplastik Sendrom

1 (%1.7)

Solid organ tm (Atrial miksona, beyin ve akciğer)

3 (%5)

**Diğer****3 (%5)**

Ven Trombozu

2 (%3.3)

Tiroidit

1 (%1.7)

**Nedeni Bulunamayan veya Tedaviden Vazgeçenler****8 (%13.3)****Toplam****60 (%100)**

# BULGULAR

- Ortalama ateş süresi ise  $40.5 \pm 42.9$  gün (21-300 gün) idi. Olguların %88.3'nün (53 olgu) ateş süresi 60 gün ve altında idi (Tablo 2)
- Kollajen vasküler/otoimmün hastalıklar %50'si kadın, yaş ortalaması  $28.8 \pm 11.6$  (18-61), ateş süresi  $36.6 \pm 34.6$  (21-150) gün,
- Enfeksiyon hastalıklarında %52.9'u erkek, yaş ortalaması  $36.9 \pm 7.1$  (18-60), ateş süresi  $30.5 \pm 21.2$  (21-75) gün,
- Neoplazmlarda ise %58.3'ü kadın, yaş ortalaması  $45.9 \pm 15.3$  (24-69), ateş süresi  $40.8 \pm 25.7$  (21-90) gün idi (Tablo 2).

**Tablo 2 NBA Nedenlerinin yaş ve ateş oranları**

	<u>Yaş</u>	<u>Ateş süresi</u>
<b><u>Enfeksiyonlar</u></b>	<b><u>36.8</u></b>	<b><u>30.5</u></b>
<b>Bakteriyel</b>	<b>41.2</b>	<b>31.2</b>
Tüberküloz	<b>49.6</b>	<b>40.2</b>
Tifo	19	24
Bruselloz	55	26.5
Tularemi	31	21
Piyojenik apse	48	30
<b>Viral</b>	<b>24</b>	<b>21</b>
Enfeksiyöz mononükleoz	25.7	21
Tatarcık ateşi	20	21
<b>Bilinmeyen</b>	<b>37</b>	<b>60</b>
Perikardit	37	60
<b><u>Kollajen Vasküler/Otoimmün Hastalıklar</u></b>	<b><u>28.8</u></b>	<b><u>34.3</u></b>
Erişkin Still Hastalığı	<b>26</b>	<b>28</b>
SLE	31.7	24
Behçet	18	63
Akut Romatizmal kardit	30	25.5
Sarkoidoz	30	21
Romatoid Artrit	23	30
Polimiyaljiya romatika	61	21
<b><u>Neoplazmlar</u></b>	<b><u>45.9</u></b>	<b><u>40.75</u></b>
Lenfoma (NHL ve tiplendirilmeyen)	<b>54.5</b>	<b>39</b>
Lösemi (ALL, AML)	27.5	60
Miyelodisplastik Sendrom	48	30
Solid organ tümörü (Atrial miksoma, beyin, tümörü)	40.3	35
<b><u>Diğer</u></b>	<b><u>24.3</u></b>	<b><u>47</u></b>
Ven Trombozu	18	60
Tiroidit	37	21
<b><u>Nedeni Bulunamayan veya Tedaviden Vazgeçenler</u></b>	<b><u>47.3</u></b>	<b><u>35.5</u></b>
<b><u>Toplam</u></b>	<b><u>36.4</u></b>	<b><u>40.5</u></b>

# BULGULAR:

- En sık semptom olan ateşten sonra eşlik eden diğer semptomlar 22 olguda eklem ağrısı (%36.7) iken üşüme-titreme, halsizlik, iştahsızlık ve terleme 18'er vaka (%30) da tespit edildi.
- Ateşe eşlik eden semptomlar kollajen vasküler/otoimmün hastalıklarda %70 eklem ağrısı,
- Enfeksiyonlarda %52.9 üşüme-titreme, %47.1 halsizlik,
- Neoplazmalarda ise %58.3 halsizlik ve terleme, %41.7 iştahsızlık eşlik etmekteydi.

# TARTIŞMA

- İnsanlarda ateş epizotlarının çoğu kısa sürelidir.
- Bazen çok ciddi hastalıklara bağlı olarak gelişebilmekte ve çoğunlukla kolayca teŐhis edilip etkin bir şekilde tedavi edilebilmektedir.
- Ancak, ateŐin küçük ama önemli bir alt grubu ise hem uzun sürmekte hem de teŐhis edilmesi zor olabilmektedir.<sup>3</sup>

# TARTIŞMA

- NBA etiyojisinde yer alan hastalıkların spektrumu demografik faktörler, sosyoekonomik durum, sağlık sisteminin kapasitesi ve sağlık hizmetlerine erişim gibi durumlara bağlı olarak bölgeden bölgeye değişkenlik göstermektedir.<sup>4</sup>
- NBA'nın 200'den fazla olası nedeni olduğu tahmin edilmektedir.<sup>5</sup>
- Etiyolojik alt gruplardan enfeksiyonlar en sık NBA nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>5,6</sup>
- Çalışmamızda ise enfeksiyon hastalıklarının aksine kollajen-vasküler hastalıklar (%33.3) NBA nedenleri arasında en yüksek orana sahipti.

Multicenter Study > Int J Clin Pract. 2021 Jun;75(6):e14138. doi: 10.1111/ijcp.14138.

Epub 2021 Mar 14.

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

Ercan Yenilmez<sup>1</sup>, Deniz Kakalicoglu<sup>2</sup>, Fatma Bozkurt<sup>2</sup>, Mine Filiz<sup>3</sup>, Aysegul Akkol Camurcu<sup>4</sup>, Elif Ozge Damar Midik<sup>5</sup>, Hande Berk Cam<sup>6</sup>, Eren Arkali<sup>7</sup>, Seval Bilgic Atli<sup>2</sup>, Ahmet Sahin<sup>8</sup>, Sibel Yorulmaz Goktas<sup>9</sup>, Halil Erkan<sup>10</sup>, Mehmet Resat Ceylan<sup>11</sup>, Merve Kacar Eker<sup>12</sup>, Hava Kaya<sup>13</sup>, Zehra Karacaer<sup>3</sup>, Ersin Tural<sup>1</sup>, İlyas Dokmetas<sup>14</sup>, Levent Gorenek<sup>1</sup>, Sukran Kose<sup>7</sup>

Affiliations + expand

PMID: 33683769 DOI: 10.1111/ijcp.14138

4. Yenilmez E et al. Fever of unknown origin (FUO) on a land on cross-roads between Asia and Europa; a multicentre study from Turkey. *International Journal of Clinical Practice* 2021; 75(6): e14138.
5. Santana LFE et al. Fever of unknown origin - a literature review. *Rev Assoc Med Bras* 2019 Sep 12;65(8):1109-1115.
6. Hayakawa K, & Chandrasekar PH. Fever of unknown origin: an evidence-based review. *The American journal of the medical sciences* 2012; 344(4): 307-316.

# TARTIŞMA

- Otoimmün/inflamatuvar hastalıklar (kollajen doku hastalıkları) NBA serilerinde ikinci yaygın etiyolojik neden olarak karşımıza çıkmaktadır ve 2005-2015 döneminin 1995-2004 yılları arasında yapılan seri ile karşılaştırıldığında bu hastalıklarda son seride önemli ölçüde artış olduğu görülmektedir.<sup>4,7</sup>
- Bu çalışmalarda sırasıyla otoimmün/ inflamatuvar hastalıkların %20.9 ve %15.9 oranında olduğu görülmüştür.<sup>7</sup>
- Bazı yurtdışı serilerinde de tanı konan etyolojik gruplar arasında kollajen-vasküler hastalıklar en sık neden olarak bildirilmiştir.<sup>8</sup>
- Ülkemizde ise Ayaşlıoğlu ve ark. yaptıkları 38 olguluk NBA bildirisinde kollajen-vasküler hastalıkları en sık etyolojik neden olarak bildirmişlerdir.<sup>9</sup>

4. Yenilmez E et al. Fever of unknown origin (FUO) on a land on cross-roads between Asia and Europa; a 16 multicentre study from Turkey. *International Journal of Clinical Practice* 2021; 75(6): e14138.

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(1):653.

9.Ayaşlıoğlu E ve ark .Nedeni Bilinmeyen Ateş: 38 Vaka Bildirisi. In: XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (4-9 Ekim 1998. Antalya) Özet Kitabı. İstanbul: 1998:14-290



# SONUÇ

- Çalışmamızda, çalışmaların çoğunun aksine kollajen vasküler/otoimmün hastalıklar NBA'nın en sık nedeni olarak bulunmuştur.
- Bölgemiz bazı enfeksiyon hastalıkları sık görüldüğü (bruselloz) için bazı enfeksiyonları öncelikli düşünülmemekte ve erken dönemde tanı konulmaktadır. Enfeksiyon nedenlerinin kısmen daha az etken olarak görülme sebebi olabilir.
- Kollajen vasküler hastalıkların daha fazla görülmesinin sebebi hem hastanemizde romatolog olmaması ve bu hastaların başka enfeksiyöz tanılar ile kliniğimizde takip edilmesi hemde son dönemde NBA da daha sık neden olarak görülmesine bağlı olduğu düşünüldü.
- NBA olgularını değerlendirirken üç ana etyolojik gruptaki hastalıklar ön planda düşünülerek NBA nedenini ortaya koymak için multidisipliner bir yaklaşımın gerekli olduğu unutulmamalıdır.

# TEŞEKKÜRLER