

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERİŞKİN BAŞLANGIÇLI STİLL HASTALIĞININ DİĞER NEDENİ
BİLİNMEYEN ATEŞ SEBEPLERİNDEN AYRIMINI SAĞLAYABİLECEK
KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Araş. Grv. Dr. Emre Bilgin

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2018



T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERİŞKİN BAŞLANGIÇLI STİLL HASTALIĞININ DİĞER NEDENİ
BİLİNMEYEN ATEŞ SEBEPLERİNDEN AYRIMINI SAĞLAYABİLECEK
KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Araş. Grv. Dr. Emre Bilgin

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Umut Kalyoncu

ANKARA

2018

TEŞEKKÜR

Sadece tez sürecinde değil her şartta, koşulsuz desteği ve katkısından dolayı eşim Dr. Esra Bilgin'e ve kızım Bilge'ye,

Akademik yaşamdaki rol modelliğiyle benim için büyük bir şans olan, tez danışmanım Doç. Dr. Umut Kalyoncu'ya ve Uzm. Dr. Abdulsamet Erden',

Hacettepe Hastaneleri İç Hastalıkları ve Onkoloji yataklı servislerindeki tüm doktor arkadaşlarıma ve görevlilere,

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nın değerli hoca ve çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Bilgin, E. Erişkin başlangıçlı Still hastalığının diğer nedeni bilinmeyen ateş sebeplerinden ayrımını sağlayabilecek klinik ve laboratuvar parametrelerinin araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2018. Bu çalışmanın amacı erişkin başlangıçlı Still hastalığı (EBSH) ile nedeni bilinmeyen ateş (NBA) nedenlerini ayırt etmeye yarayacak olası klinik ve laboratuvar değerlerin saptanmasıdır. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları yataklı servislerinde yatan, nedeni bilinmeyen ateş nedeniyle araştırılacak erişkin hastalar ve Hacettepe Üniversitesi romatoloji bölümünde takipli EBSH tanısı olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalarda önceden belirlenmiş klinik ve laboratuvar veriler kaydedilmiştir. Prospektif olarak toplanan veriler uygun istatistik yöntemlerle değerlendirildi. Odds oranları, lojistik regresyon analizi yapılarak elde edildi. Analizler sonucunda artralji (Odds, 158,1; güven aralığı [GA], 4,5-5755; p = 0,006), döküntü (Odds, 31,3; [GA], 3,6-271,9; p = 0,002), boğaz ağrısı (Odds, 20,8; [GA], 2,8-154,7; p = 0,003), nötrofili (Odds, 18,4; [GA], 2,6-132,3; p = 0,004), serum ferritin düzeyinin üst limitin 5 kat ve üzerinde olması (Odds, 132,8 ; [GA], 7,1-2502,9 ; p = 0,001) ve laktat dehidrogenaz yüksekliği (Odds, 6,2; [GA], 0,76-50,9 ; p = 0,087) EBSH tanı ihtimalini artırırken, günlük ateş pik sayısının 3 ve üzerinde olmasının (Odds, 69; [GA], 2,2-2114,4 ; p = 0,015) EBSH tanı ihtimalini azalttığı bulundu. Klinik pratikte ciddi tanı zorluklarında biri olan NBA ayırıcı tanısında yukarıda sayılan klinik ve/veya laboratuvar durumların varlığı, klinisyenlere yol gösterici olabilir.

Anahtar kelimeler: Nedeni bilinmeyen ateş, erişkin başlangıçlı Still hastalığı, artralji, hiperferritinemi, laktat dehidrogenaz

ABSTRACT

Bilgin, E. Investigation of clinical and laboratory parameters that can distinguish adult onset Still's from other causes of fever of unknown origin. Thesis in Internal Medicine Department, Ankara, 2018. The aim of this study is to determine the possible clinical and laboratory parameters to distinguish adult-onset Still's disease (AOSD) and other causes of fever of unknown origin (FUO). Patients with FUO who admitted to Hacettepe University Hospitals, inpatient departments of internal medicine and patients with AOSD who were primarily followed up by Hacettepe University Department of Rheumatology were recruited to study. Pre-determined clinical and laboratory data were recorded in all patients. Prospectively collected data were evaluated with appropriate statistical methods. Odds ratios were obtained by logistic regression analysis. As a result of the analyzes, arthralgia (Odds ratio (OR), 158,1, confidence interval [CI], 4,5-5755, $p = 0,006$), rash (OR, 31,3; [CI], 3,6-271,9; $p = 0,002$), sore throat (OR, 20,8; [CI], 2,8-154,7, $p = 0,003$), neutrophilia (OR, 18,4; [CI], 2,6-132,3; $p = 0,004$), serum ferritin level higher than 5 times or more upper limit (OR, 132,8; [CI], 7,1-2502,9 ; $p = 0,001$) and elevated lactate dehydrogenase levels (OR, 6,2; [CI], 0,76-50,9 ; $p = 0,087$) were associated with the likelihood of diagnosing AOSD, on the other hand, number of daily fever peaks equal or greater than 3 (OR, 69; [CI], 2,2-2114,4 ; $p = 0,015$) was associated with the unlikelihood of diagnosing AOSD. The presence of clinical and/or laboratory parameters listed above may guide clinicians in the differential diagnosis of FUO, which is one of the most difficult diagnostic challenges in clinical practice.

Keywords: Adult onset Still's disease, fever of unknown origin, arthralgia, hyperferritinemia, lactate dehydrogenase.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENELBİLGİLER	3
2.1. Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı Genel Bilgiler	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Patogenez	3
2.1.3. Klinik Bulgular, Tanı Yöntemleri ve Ayırıcı Tanı	6
2.1.3.1. Klinik Bulgular	6
2.1.3.2. Tanı Yöntemleri	7
2.1.3.3. Ayırıcı Tanı	8
2.1.4. Tedavi	10
2.2. Nedeni bilinmeyen ateş Genel Bilgiler	12
2.2.1. Tanım	12
2.2.2. Epidemiyoloji	12
2.2.3. Etyoloji ve tanısal yaklaşım	13
2.2.4. Tedavi	19
2.3. Erişkin başlangıçlı Still hastalığı ve nedeni bilinmeyen ateş; güncel literatür verileri	19
3. MATERYAL-METOD	21
3.1. Materyal	21
3.2. Metod veya İstatistiksel Yöntem	22
4. BULGULAR	24
4.1. Demografik ve Klinik Veriler	24

4.2. Laboratuvar Veriler	30
4.3. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizler	38
4.3.1. Tek değişkenli analizler	38
4.3.2. Çok değişkenli analizle	38
4.4. EBSH tedavi verileri	40
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
6.1. Sonuçlar	47
6.2.Öneriler	47
KAYNAKLAR	48
Ek1. Etik Kurul Onayı	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
AAA	Ailesel Akdeniz ateşi
ANA	Antinükleer Antikor
ARDS	Erişkin respiratuar distress sendromu
CCP	Anti siklik sitriline peptit
CD	Cluster of Differentiation
CMV	Sitomegalovirüs
CRP	C-Reaktif Protein
DİK	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
EBSH	Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı
EBV	Ebstein-Barr virüsü
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HLA	Human Leukocyte Antigene (İnsan Lökosit Antijeni)
HIV	İnsan immünyetmezlik virüsü
ICAM-1	intraselüler adezyon molekül-1
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
IVIG	İntravenöz İmmunglobulin
LAP	Lenfadenopati
LHL	Langerhans Hücreli Histiositoz
MEFV	MEditerranean FeVer geni

MİF	Migrasyon inhibitör faktör
NBA	Nedeni Bilinmeyen Ateş
NLR	Nod benzeri reseptör
PET-BT	Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi
RF	Romatoid faktör
SLE	Sistemik lupus eritematozus
TLR	Toll benzeri reseptör
TNF	Tümör nekrozis faktör
TRAPS	TNF reseptör-ilişkili periyodik sendrom
TTP	Trombotik Trombositopenik Purpura

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Erişkin başlangıçlı Still hastalığı tanısında Yamaguchi kriterleri	9
2.2. Erişkin başlangıçlı Still hastalığında ayırıcı tanı	10
2.3. Nedeni bilinmeyen ateş klasik nedenleri	13
2.4. Nedeni bilinmeyen ateşte olası tanılar ve eşlik eden laboratuvar bulgular[1]	16
4.1. EBSH ile NBA grupları arasında klinik özelliklerinin karşılaştırılması	25
4.2. NBA alt gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması	27
4.3. NBA alt gruplarında kesin tanıların dağılımı	29
4.4. EBSH ile NBA grupları arasında laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması	32
4.5. NBA alt gruplarının laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	35
4.6. Tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları	39
4.7. EBSH başlangıç ve güncel tedavide kullanılan ajanlar	40
4.8. EBSH başlangıç ve güncel tedavi rejimleri	41
Şekil	
4.1. EBSH ve NBA gruplarında artralji görülen eklemlerin dağılımı	30
4.2. Çok değişkenli analizin grafiksel gösterimi	39

1. GİRİŞ

Erişkin başlangıçlı Still hastalığı (EBSH) tekrarlayan ateş, artrit ve somon rengi döküntü ile karakterize kompleks, nadir otoinflamatuvar bir hastalıktır. Etiyoloji kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, infeksiyöz tetikleyiciler suçlanmaktadır. Oldukça nadir olarak görülen hastalık ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar kısıtlıdır. İnsidansı 0,16-0,40/100.000, prevalansı ise 1-34/1 milyon arasında hesaplanmaktadır.

Klinik bulgular genelde 20-30'lu yaşlarda başlar. Temel klinik bulgular ateş, eklem ağrısı ve döküntüdür. Sıklıkla boğaz ağrısı, hepatosplenomegali, nötrofilik lökositoz, ferritin ve transaminaz yüksekliği eşlik eder. Nadir ama ölümcül sonuçları olabilecek reaktif hemofagositik sendrom (RHS), dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), trombotik trombositopenik purpura (TTP), ve fulminan hepatite yol açabilmektedir.

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA), 38.3 C° üzeri, en az 3 hafta süren ateş, ayaktan araştırılan hastalarda 3 ziyaret veya 1 haftalık agresif tanı girişimleriyle; yatan hastalarda ise 3 gün içinde tanı konulamayan durumların genel adıdır. Klasik, nozokomiyal, immün yetmezlik ve HIV ilişkili nedeni bilinmeyen ateş olarak sınıflandırılabilir. Klasik NBA nedenleri infeksiyöz, neoplastik ve bağ doku hastalıkları olarak gruplandırılabilir.

NBA nedeniyle takip edilen hastalar basit laboratuvar tetkiklerinden invazif girişimlere kadar bir çok tanı sürecinden geçerler. Bu süreçler oldukça zahmetli ve zaman alıcıdır, ayrıca tanı sürecinde komplikasyonlar görülebilmektedir. Çeşitli çalışmalarda yatan hastalarda ortalama tanı koyma süresi 19 gün olarak tespit edilmiştir.

EBSH hastalarının %60-65'inin başvuru bulgusu NBA'dır. Bu hastalarda tanı diğer sebeplerin ekarte edilmesi ile konulmaktadır. Bu nedenle NBA ile başvuran hastaların ayırt edilmesi günlük pratikte de rastlanılan önemli bir klinik sorudur.

ESBH' nın diğ er NBA sebeplerinden ayrımını sağlayabilecek bir parametreye ulaşmak tanısal süreçleri hızlandıracak, olası tanısal komplikasyonların önüne geçilecek ve ESBH'nın ölümcül komplikasyonları önlenebilecektir.

Bu çalışmanın amacı EBSH ile NBA nedenlerini ayırt etmeye yarayacak olası klinik ve laboratuvar değerlerin saptanmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı Genel Bilgiler;

Erişkin başlangıçlı Still hastalığı (EBSH); nadir görülen, birden fazla sistemi etkileyebilen, etyolojisi ve patogenezi net olarak aydınlatılamamış olan kronik, oto-inflamatuar karakterde bir romatizmal hastalıktır.

2.1.1. Epidemiyolojisi;

Güncel literatürdeki epidemiyolojik veriler sınırlı olmakla birlikte Fransa’da 0.16/100000, Japonya’da 0.22/100000, Türkiye’de 0.62/100000 olarak bildirilmiştir, prevalans ise 1-67/1000000 arasında değişmektedir [2-4]. İran’dan yayınlanan bir literatür derlemesinde ise kaba prevalans 100000-1000000’de 1,5 vaka olarak hesaplanmıştır [5]. Vaka serileri arasında farklılık görülmekle birlikte kadınlarda daha sık görüldüğü söylenebilir [6-8].

2.1.2. Patogenezi;

Hastalığın başlangıcında tetiği çeken faktör kesin olarak belirlenememiştir. İnfeksiyöz nedenlerin üzerinde durulmaktadır. Kızamık, kızamıkçık, sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü, influenza A, adenovirüs, hepatit B ve C, parvovirüs B19 gibi virüsler ve *M.pneumonia*, *Y. enterocolitica*, *B.abortus*, *B. burgdorferi* gibi bakteriler EBSH’ında izole edilmesine rağmen patogenezdaki rolleri kanıtlanamamıştır[9]. EBSH’nın farklı formları bu tezi desteklemektedir. Monosiklik patern, tam olarak iyileşen infeksiyonlar; polisiklik patern, tekrarlayan infeksiyonlar; kronik artiküler patern ise kronik infeksiyonlar ile ilişkili olabilir[10].

Ailesel bir kümelenme henüz gösterilememişse de farklı ırklarda yapılan çalışmalarda HLA-Bw35, -B17, -B18, B35, HLA-DR4, -DR2, -DR5 ile ilişki gösterilmiştir [11-14]. Kore’de yapılan bir çalışmada EBSH’da HLA-DRB1*12 ve HLA-DRB1*15 sıklıkla tespit edilirken bu hastalarda HLA-DRB1*04 daha nadir saptandı[15]. İnterlökin 6 ve 18 (IL-6 ve IL-18), makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MİF) gen polimorfizmlerinin hastalık gelişimiyle ilişkili olabileceği, MEFV gen mutasyonu ile ise ilişkisiz olduğu gösterilmiştir [16-18]. Erişkin hastalarda yapılan tüm genom analizi olmamasına rağmen çocuk hastalarda yapılan tüm genom

çalışmalarında kromozom 1 ve 6'daki belirli gen lokuslarında sistemik juvenil idiopatik artrit (sJIA) gelişimiyle ilişkili spesifik polimorfizmler saptanmıştır[19].

Patogeneizde esas efektör hücreler nötrofiller ve makrofajlardır[9]. Nötrofil aktivasyon belirteçleri olan CD64 ve IL-8, makrofaj aktivasyon belirteçleri olan makrofaj-koloni stimulan faktör (M-CSF), MİF, interferon (IFN)-gama ve kalprotektin düzeyleri bu hastalarda yüksek olarak bulunmuştur[20, 21]. EBSH'da doğal öldürücü (NK) hücrelerin sayısında ve sitotoksik fonksiyonlarında azalma tespit edilmiştir[22]. Bu hastalarda artan IL-18 düzeyi, NK hücrelerinden IFN-gama salınımını uyarak aynı zamanda hemofagositik lenfositosisiteye de zemin hazırlar [23]. Sağlıklı gruplarla karşılaştırıldığında, EBSH'da serum, deri ve sinoviyumda IL-4 üreten T hücreleri IFN-gama üreten T hücrelerine göre daha yoğun bulunmuş olup makrofaj, NK hücre aktivasyonunda bu durumun rol oynadığı düşünülmektedir [24]. CD11b integrin ailesine ait bir protein olup lökosit adezyonu ve migrasyonundan görevlidir [25]. Bu molekül EBSH'da hastalık aktivitesi, IL-18, IL-23 ve LDH düzeyiyle korele olarak saptanmıştır [25]. Regülatuar T hücre ve transforming büyüme faktörü beta (TGF-beta) konsantrasyonlarının EBSH aktivitesi ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir[26].

IL1-beta ve IL-18 patogeneizdeki kilit sitokinlerdir. IL1-beta düzeyleri EBSH'ında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve kırık ve kemik yıkımını uyarır [27]. IL1 baskılayıcı tedaviler ile dramatik klinik tedavi yanıtı alınabildiği gibi bu tedaviler ile IL1 uyarı yolağındaki gen ekspresyon değişiklikleri de normale dönmektedir [28, 29]. IL-1 ailesine ait olan IL-33 ve ligandı ST2 düzeyleri aktif EBSH'da romatoid artrit hastaları ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [30]. IL-18 (IFN-gama uyarıcı faktör), T helper 1 olgunlaşmasını uyarır ve NK hücre aktivasyonunda rol oynar. Bu yolak üzerinden reaktif HLH'de rol oynadığı düşünülmektedir. [10]. EBSH'da serumda, sinovial biyopsilerde, lenf nodunda ve karaciğer dokusunda, sağlıklı kontrollere göre düzeyi yüksek bulunmuştur [10]. EBSH'da aktif hastalık durumunda serum düzeyi, diğer romatolojik hastalıklardan ve sepsisten anlamlı olarak yüksek bulunmuştur[20, 31]. Ayrıca EBSH'da kronik artiküler tutulum ile giden hastalarda sistemik bulgularla giden hastalara göre IL-18 düzeyi daha düşük bulunmuştur[32, 33]. TLR-3 aktivasyonu ile ilişkilendirilen mikroRNA-134 (miR-134) EBSH aktivitesiyle pozitif korele olarak bulunurken, ayrıca yüksek IL-18, düşük IL-18 bağlayıcı protein ile

ilişkili olduğu tespit edilmiştir [34]. IL-6 ve tumor nekrozis faktör –alfa (TNF-alfa) serum düzeyleri EBSH’da yüksek bulunmuştur [20]. Özellikle IL-6 ateş, deri döküntüsü ve akut faz reaktanı üretiminde rol oynamakta olsa da, IL-1beta üzerinden üretimi arttığı için patogenezdaki rolü net değildir [9].

IL-17; IL-8 üretimini, granulopoezi ve myelopoezi uyaran inflamatuvar bir sitokindir ve EBSH ilişkili artrit gelişiminde rolü olduğu savunulmaktadır [35]. T helper 17 oluşumu, ki bu hücreler IL-17 üretir, IL-18, IL-1beta, IL-6 ve IL-23 yardımıyla gerçekleşir ve bu hücreler aktif EBSH’da sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur[36]. *Nod-benzeri reseptör 3 veya kriyopirin (NLRP3)* genindeki fonksiyon artışı ile giden mutasyonlarda Th17 farklılaşmasının arttığı gösterilmiştir, bu durum patogenezdaki IL-17 rolünü destekleyebilir [37]. Toll-benzeri reseptör (TLR) 7, IL-17 ilişkili inflamatuvar yanıtta nötrofil çağırmasına ve amplifikasyonuna aracılık eder ve bu yolağın EBSH’da aşırı ekspresyonu gösterilmiştir [9]. Doğal immünitinin önemli bileşenlerinden olan nod-benzeri reseptör (NLR) 4, bu reseptör yolağının uyarıcısı olan S100-A8/-A9 protein kompleksi, TLR5 düzeyleri EBSH’da yüksek olarak saptanmıştır [38-40]. Aktive ‘*signal transducer and activator of trasncryptor 3 (STAT3)*’ yolağı hücre sağkalımı ve inflamasyon ile ilgili genlerin regülasyonundan sorumludur ve EBSH ilişkili döküntüde cilt biyopsilerinde arttığı gösterilmiştir[41]. Bu yolağın tedavi amacıyla kullanabilinçeği de hipotez olarak sunulmuştur.

Tüm bu moleküllerin ve henüz keşfedilemeyen moleküllerin çeşitli roller üstlendiği süreç, inflamazom adı verilen multiprotein komplekslerin tetikleyici faktörlerler tarafından NLRP3 aracılığıyla uyarılmasıyla başlar ve IL-1beta, IL-18 ve IL-8 aktivasyonu ve sekresyonu gerçekleşir. Aynı zamanda bu tetikleyiciler TLR7 ve 9 üzerinden Th17 aracılı süreci de başlatır[10].

Moleküler bilgilerin artması sonucunda bazı yazarlar tarafından EBSH’nın klinik seyrinin klasik olarak 3 gruba ayrılmasından ziyade ‘‘sistemik’’ ve ‘‘ artritik ‘‘ gruplar olarak ikiye ayrılması önerilmektedir [10]. Sistemik grupta hepatit, trombositopeni, reaktif LHL ve hiperferritinemi görülürken; artritik grupta trombositoz ve artrit görülmektedir. Bu iki grup sitokin dağılımı açısından da farklılık göstermektedir: IL-18, IL-1beta, IFN-gama, IL-4 sistemik grupta baskın iken, IL-8, IL-17 ve IL-23 artritik grupta daha baskın bulunmuştur [42, 43].

2.1.3. Klinik Bulgular, Tanı Yöntemleri ve Ayırıcı Tanı

2.1.3.1 Klinik Bulgular

Semptomlar hastalar arasında değişkenlik göstermekle birlikte ateş, eklem şikayetleri ve döküntü temel semptomlardır. Mevcut vaka serilerinde semptom sıklıkları değişkenlik göstermektedir.

Ateş birçok seride hastaların %90-100'ünde bulunurken Türkiye'den yayınlanan bir seride %96 hastada saptanmıştır [44]. Hastaların çoğunda ilk semptomdur, genelde 39 °C üzerindedir ve akşam boyu devam edip bir ya da iki kez pik yapar [9]. Romatizmal hastalıklar içinde en sık nedeni bilinmeyen ateş nedeni olup Avrupa'da bu oran %20'ye kadar yükselmektedir [45].

Artralji hastaların %70-100'ünde bulunurken Türkiye serisinde %95 olarak bulunmuştur [44]. Esas olarak el bilekleri, dizler ve ayak bilekleri etkilenmekle birlikte tüm eklemler tutulabilir. Artrit daha nadir ve hafif gözükürken distal interfelangeal eklemin tutulabildiği, özellikle karpal ankiloz gelişebileceği ve %20-40 hastada kronik erozif değişiklikler eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır [9, 44].

Somon rengi makulopapüler döküntü hastaların %60-90'ında ortaya çıkar, özellikle gövdeyi ve üst ekstremiteleri tutar [46]. Ateşle birlikte belirginleşir, hafif bir kaşıntı olabilir [9].

Boğaz ağrısı veya faranjit EBSH'da erken görülebilen semptomlardan biridir, genelde klinik ortaya çıkmadan önce veya çıktıktan sonraki bir ay içinde görülür [9]. Literatürde değişen sıklıklarda myalji, lenfadenopati, splenomegali, hepatomegali, plörezi, perikardit, kilo kaybı ve karın ağrısı görülebilmektedir. Ayrıca nadir fakat yaşamı tehdit eden reaktif HLH, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), erişkin respiratuar distres sendromu (ARDS), trombotik trombositopenik purpura (TTP), karaciğer yetmezliği ve myokardit gibi durumların EBSH'na eşlik edebildiği unutulmamalıdır [47, 48].

Klinik prezentasyon hastadan hastaya farklılık gösterse de bir grup hasta benzer şekilde başvurur. Bu hastalarda sıklıkla başlangıçta ateş, boğaz ağrısı ve kilo kaybı olur ve bu dönemde antibiyotik kullanımı olur[47]. Takibinde tabloya artralji ve ateş eklenir. Tedavisiz hastalarda eklem tutulumu yaygınlaşır.

Klasik olarak üç hastalık paterni bulunur. Tek bir sistemik atak sonrası yıllarca asemptomatik seyredebilen ‘*monosiklik*’, sistemik veya eklemlerde ataklar görülebilen ‘*polisiklik*’, kalıcı eklem hasarı görülen poliartiküler tutulumlu ‘*kronik artiküler*’ patern olarak sıralanabilir[9].

2.1.3.2 Tanı Yöntemleri

Laboratuvar testleri sıklıkla non-spesifik inflamasyonu gösterir. C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) hastaların neredeyse tamamında yüksek olarak saptanırken bu tabloya sıklıkla nötrofil yüzdesinin 80’den fazla olduğu lökositöz eşlik etmektedir [9]. HLH gelişen durumlarda lökopeni, trombositopeni ve düşük ESH ortaya çıkar [49]. Hastaların yaklaşık yarısında transaminaz yüksekliği, bir kısmında ise kolestatik enzim yüksekliği tespit edilebilir, inflamasyona bağlı albümin ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü görülebilir[44].

Ferritin yüksekliği en önemli laboratuvar bulgularından olmakla birlikte EBSH için özgünlüğü düşüktür, üst limitin 5 katından yüksek ferritin değerlerinin özgünlüğü artırdığı belirtilmiştir [47]. Glikozile ferritin düzeyinin %20 ve altında olmasına eşlik eden üst limitin 5 katından daha yüksek ferritin düzeyinin EBSH için %92 spesifik olduğu gösterilmesine rağmen bu parametre rutin laboratuvar incelemelerinde kendine yer bulamamıştır [9, 50]. Değişken oranlarda antinükleer antikor (ANA), romatoid faktör (RF), anti siklik sitriline antikor (anti- CCP) pozitifliği saptanabilir. IL-18 düzeylerinin sepsis ile ayırıcı tanıda kullanılması mümkün gözükmemektedir[31].

Deri biyopsisinde sıklıkla nonspesifik inflamasyon saptanır, ayrıca intertisyel musin depolanması görülmektedir. Daha az sıklıkla keratinosit nekrozu veya bazal vakuolizasyonun eşlik ettiği interface dermatit saptanabilir[51]. Lenf nodu biyopsisinde parakortikal veya diffüz hiperplazi paterni, immünoblastik ve vasküler proliferasyon görülür. Bazı hastalarda angioimmünoblastik T hücreli lenfoma ile ayırt etmek zor olabilir [52]. Karaciğer biyopsisinde seyrek portal ve sinüzoidal inflamatuvar

hücre infiltrasyonu saptanır, hastaların hepsinde değişik derecede Kupffer hücre hiperplazisi görülmektedir [51]. Kemik iliğinde myeloid hücre hiperplazisi sıklıkla göze çarpar [53].

El grafisi genelde tanı koydurucu değildir ancak literatürdeki bir çalışmada hastaların yaklaşık %40'ında, çoğunlukla bilateral interkarpal ve karpometakarpal eklem daralması, bir kısmında da eklem ankilozu tespit edilmiştir [11]. Hastalığın yaygınlığının tespitinde ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir. Son dönemde pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) ilişkili veriler artmaya başlamıştır[54]. Nedeni bilinmeyen ateş ayırıcı tanısında olası diğer etyolojilerin dışlanması, hastalığın tedavi izleminde faydalı olabilir[55, 56].

Günümüze dek çeşitli tanı kriteri setleri oluşturulmuş olup bu kriterler içinde en yaygın olarak kullanılanı Yamaguchi kriterleridir (**Tablo 2.1**) [57]. Bu kriterlerde infeksiyonlar, romatizmal hastalıklar ve malignitelerin dışlanması gerektiği belirtilmektedir. Mevcut kriterler ile değerlendirilen Çinli hastalarda Yamaguchi kriterleri en yüksek sensitivite ve spesifisiteye ulaşmıştır [57].

2.1.3.3 Ayırıcı Tanı

EBSH tanısının temeli başarılı bir ayırıcı tanı sürecinden geçmektedir. Tanı kriterlerinde de belirtildiği gibi benzer klinik tabloyu oluşturabilecek hastalıkların dışlanması sonucu EBSH tanısına ulaşılabilmektedir. EBSH , ilk prezentasyonda sıklıkla neden bilinmeyen ateş (NBA) olarak ortaya çıkabilmekte, NBA etyolojisinde de en sık romatolojik hastalığı EBSH oluşturmaktadır [44]. Tanı sürecindeki karmaşıklık, EBSH semptom başlangıcı ile tanı arasındaki sürenin yaklaşık 4 ayı bulmasına neden olmakla birlikte daha uzun süreler literatürde belirtilmektedir [58].

Ekarte edilmesi gereken hastalık gruplarından bir tanesi infeksiyonlardır. EBSH'nın klinik ve laboratuvar bulguları, infeksiyonlar tarafından tamamen taklit edilebilmektedir. Tedavi yaklaşımları tamamen farklı olduğu için bu iki durumu ayırmak hayati önem taşımaktadır. Sistemik lupus eritematozus, sistemik vaskülitler başta olmak üzere diğer romatolojik hastalıklar; özellikle organomegali ve/veya lenfadenopati (LAP) varlığında başta hematolojik maligniteler olmak üzere malign

süreçler ekarte edilmelidir. Ayırıcı tanıda öncelikle düşünülmesi gereken durumlar Tablo 2.2’de belirtilmiştir [9, 59, 60].

Tablo 2.1: Erişkin başlangıçlı Still hastalığı tanısında Yamaguchi kriterleri

Parametreler	Yorum
Majör Kriterler	
Ateş	>39 derece, intermitant, en az 1 hafta süreli
Artralji	2 haftadan uzun süreli
Rash	Karakteristik döküntü
Lökositoz	Lökosit> 10.000/ μ L ve nötrofil > %80
Minör Kriterler	
Boğaz ağrısı	
Lenfadenopati ve/veya splenomegali	
Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik	Özellikle AST/ALT ve LDH yüksekliği
ANA ve RF negatif	
İnfeksiyon, malignite, diğer romatizmal hastalıklar dışlanmalıdır. En az ikisi major olmak üzere 5 kriter olmalıdır	

Tablo 2.2: Erişkin başlangıçlı Still hastalığında ayırıcı tanı

İnfeksiyonlar	Romatolojik Hastalıklar	Maligniteler
Tüberküloz	SLE*	Lösemi
İnfektif endokardit	Sistemik vaskülitler	Lenfoma
Sepsis	Romatoid artrit	Multisentrik Castlemen hastalığı
Brusella	İnflamatuvar miyozitler	Angioimmunoblastik T lenfoma
Ebstein-Barr virüs	Reaktif artrit	Solid tümörler
Sitomegalovirüs	Sarkoidoz	
Toksoplazmosis	AAA**	
Hepatit B ve C	TRAPS***	
Tifoid ateş	Hiper IgD sendromu	
Kızamık		
Kızamıkçık		Diğer nedenler
Parvovirüs B 19		İlaç reaksiyonları
HIV		Kikuchi-Fujimoto hastalığı
Borreliosis		Nötrofilik dermatozlar
Yersiniosis		
Mikoplazma		
Sifiliz		
Mukormikozis		
Riketsiozis		

*SLE: Sistemik lupus eritematozus

**AAA: Ailesel Akdeniz ateşi

***TRAPS: TNF reseptör-ilişkili periyodik sendrom

2.1.4 Tedavi

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (SOAİ) yüksek başarısızlık oranları, yüksek yan etki potansiyeli olması nedeniyle artık birinci basamak tedavi olarak görülmemektedir. Bunun yerine tedavide kullanılan diğer ajanlara destek olarak kullanımları önerilmektedir[9].

Kortikosteroidler, özellikle sistemik yakınmaların ön planda olduğu hastalarda, 0,5-1 mg/kg dozda oldukça etkilidir[61]. Ciddi sistemik tutulumu olan, nadir komplikasyonlar görülen hastalarda intravenöz pulse steroid tercih edilebilir. Yüksek doz (0.8 mg/kg üzeri) kortikosteroidler daha hızlı klinik düzelme ve daha az relaps sağlamaktadır, ancak bazı vakalarda steroid bağımlılığı gelişebilmekte, orta-uzun vadede yan etki riskini artırmaktadır[62, 63].

Hastalık modifiye edici ajanlar içinde en sık kullanılanı metotreksattır [59]. Yapılan çalışmalarda metotreksat ile steroid dozunda anlamlı azalma, remisyon hızında da belirgin artış gözlenmiştir[64]. Özellikle steroid bağımlı hastalarda kullanımı önerilmektedir [64, 65] . Yan etkileri bakımından yakın izlem önerilmekte, hastalık tutulumuna bağlı transaminaz yükseklikleri kontraendikasyon oluşturmamaktadır [9]. Bazı hasta gruplarında siklosporin A, hidroksiklorokin ile fayda sağlandığı da bildirilmiştir [53, 66].

Moleküler düzeyde yaşanan gelişmeler EBSH’da da kendini göstermektedir. Kronik artiküler tutulumu olan hastalarda yapılan küçük vaka sayılı çalışmalarda TNF-alfa blokajı yapan etanersept ve infliksimab’ın etkinliği gösterilmiştir[67, 68]. Ancak takip eden zamanlarda yapılan çalışmalarda hastalarda kısmi yanıt olduğu, bu yanıtın da sıklıkla ilacın bırakılmasına neden olduğu anlaşılmıştır[69]. Bu ilaçlar sistemik bulgular üzerine belirgin etki gösterememiştir. İnfliksimab diğer ilaçlara göre daha etkin gözükmemektedir. Etanersept ve adalimumab ile meydana gelen HLH vakaları bildirilmiştir[70, 71].

Rekombinant IL-1 antagonisti olan anakinra hakkında veriler artmaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda anakinra’nın hızlı etki başlangıcı, steroid dozunun azaltılmasını sağlaması, steroide dirençli vakalarda remisyonu sağladığı gösterilmiştir[28, 72, 73]. Sistemik semptomları olan hasta grubunda belirgin olarak daha etkili olduğu söylenebilir[28]. İlaça ara verildikten sonra alevlenmeler gözlemlenmiştir[28]. Her gün subkutan olarak yapılan ilaca bağlı, ilacın uygulandığı bölgede ortaya çıkan cilt reaksiyonu en sık yan etkidir. Bu nedenle, tedavi etkinlikleri gösterilmiş olan, 8 haftada bir uygulanan kanakinumab ve haftalık uygulanan rilonasept tercih edilebilir[74, 75].

IL-6 blokajı yapan tosilizumab'ın hem artiküler hem de sistemik bulguları olan, dirençli EBSH'da remisyonun sağlanmasında, steroid dozunun azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir, ancak geniş çaplı çalışma ihtiyacı da belirtilmektedir [76].

Özellikle gebelikte döneminde EBSH kontrolünde kullanışlı olan intravenöz immunglobulin (IVIG) hakkında mevcut veriler kısıtlı olup özellikle hayatı tehdit eden HLH gibi durumlarda faydalı olabilir [63, 77, 78].

2.2. Nedeni bilinmeyen ateş genel bilgiler;

2.2.1. Tanım;

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) tanımı ilk olarak 1961 yılında prospektif olarak izlenen 100 hastanın analizi sonucu yapılmıştır[79]. Bu tanım;

- 38.3 C°'yi geçen ateş
- Ateşin en az 3 hafta sürmesi
- 1 haftalık hastane değerlendirmesi sonrası tanının ortaya konamaması

şeklinde[79]. Ancak günümüz şartlarında gelişen ve kolaylaşan ayaktan tanı yöntemleri ışığında 3. kriterde revizyon gerekliliği ile ilişkili görüşler mevcuttur. Bu görüşlere göre kriterin “3 kez ayaktan muayene veya 3 günden fazla hastane yatışına rağmen tanı koyulamaması” şeklinde değiştirilmesi önerilmektedir [80]. Ancak bu öneriyi destekleyecek kanıt mevcut değildir.

2.2.2. Epidemiyoloji;

Epidemiyolojik veriler dahil edilen hastaların yaşları, altta yatan hastalıkları, çalışmanın gerçekleştirildiği coğrafi bölge, çalışmayı yapan ekibin ilgi alanı ile ilgili olarak farklılıklar göstermektedir[81]. Erken dönem NBA çalışmalarında tanı koyulamayan hastaların oranı %75'leri bulurken, bir dönem bu oran azalmasına rağmen günümüzde yine tanı koyulamayan hasta oranı ciddi bir kesimi oluşturmaktadır[82].

Global düzeyde artan yolculuklar, dönemseller olarak NBA etyolojisinde, özellikle infeksiyöz nedenlere bağlı, farklılaşmalara yol açmaktadır [83].

Çocuk hastalarda genellikle kendini sınırlayan viral enfeksiyonlara bağlanan bu durum, yaşlılarda ise sıklıkla romatolojik, infeksiyöz nedenlere bağlı ortaya çıkmaktadır[84, 85].

HIV ile infekte hastalara bakıldığında çok yüksek yüzdede infeksiyöz etkenler, özellikle de mikobakteriler, tespit edilir[86]. Nötropenik hastalarda ise süreç daha karmaşıktır. Bu hastalarda nötropeni düzelmesine rağmen ateşin devam etmesi halinde hepatosplenik kandidiazis akılda tutulmalıdır[80].

2.2.3. Etiyoloji ve tanısal yaklaşım

Klasik NBA nedenleri romatolojik, infeksiyöz, malign ve diğer hastalıklar olarak gruplandırılabilir (Tablo 2.3)[1].

Tablo 2.3: Nedeni bilinmeyen ateşin klasik nedenleri

	Romatolojik	Malignite	İnfeksiyöz	Diğer
Yaygın	Erişkin başlangıçlı Still hastalığı Dev hücreli arterit/ Temoral arterit SLE	Lenfoma Renal hücreli kanser	Milier tüberküloz Bruselloz Q ateşi	İlaç ateşi Siroz
	Poliarteritis nodosa Mikroskopik PAN Geç başlangıçlı romatoid artrit	Lösemi Myeloproliferatif hastalıklar Atrial miksoma Multiple myeloma	Apseler Tifoid/enterik ateş Tokso plazmozis Kedi tırmığı hastalığı EBV	Subakut tiroidit Crohn hastalığı Pulmoner emboli Gaucher hastalığı Psödolenfoma Rosai-Dorfman

Yaygın olmayan/ Nadir	Takayasu arteriti	Kolon-pankreas kanseri	CMV	hastalığı
	Kikuchi hastalığı	Hepatoma	HIV	Erdheim-Chester
	Sarkoidoz	Sistemik mastositoz	Ekstrapulmoner tüberküloz	hastalığı
	Felty sendromu	Karaciğer- kranial metastazlar	Subakut bakteriel endokardit	Siklik nötropeniler
	Poliartiküler gut		Kronik sinüzit/mastoidit	Multisentrik
	Antifosfolipid sendromu		Subakut vertebral osteomyelit	Castlemen
	Periyodik ateş sendromları		Aortoenterik fistül	Hipotalamik disfonksiyon
			Vasküler greft enfeksiyonları	Faktisyöz ateş
			Borreliozis	
			Fare ısırığı hastalığı	
			Leptospirozis	
			Histoplazmosis	
			Leishmaniazis	
			Whipple hastalığı	
			Malaria	
			Babesiozis	
			Kronik prostatit	
			Rekürren kolanjit	

EBV: Ebstein-Barr virüsü, CMV: Sitomegalovirüs, HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü

NBA yönetiminde en önemli basamak ayrıntılı hikaye ve fizik muayenedir. Bu incelemelerin sonucu tanı algoritmasını yönlendirmelidir.

Ciddi kilo kaybı ve eşlik eden anoreksi varlığı kuvvetle malign süreçleri telkin eder [87]. Banyo sonrası kaşıntı myeloproliferatif hastalıklara yönlendirebilir , LAP ve/veya malignite öyküsü varlığında malign nedenler ön planda tutulmalıdır [1, 87]. İnfeksiyöz nedenlerde ateşle gelen titreme sıklıkla görülür. Geçirilmiş cerrahi, diş tedavisi, yabani veya evcil hayvan, sinek, kene, kemirgen teması, kan transfüzyon öyküsü, immünsupresif ilaç kullanımı, seyahat öyküsü, antimikrobiyal ilaç kullanımı sorgulanmalıdır [81, 88, 89]. Yaygın myalji/artralji varlığı ön planda romatolojik nedenler sorgulanmalı, jeneralize lenfadenopati varlığına eşlik eden eklem tutulumu SLE ve EBSH'na yönlendirmeli, oral aft varlığı Behçet hastalığı veya SLE'de görülebildiği akılda tutulmalıdır [88, 90]. Nadiren de olsa dev hücreli artritis ile ilişkili kuru öksürük görülebilmektedir[91]. Aile öyküsü periyodik ateş sendromlarını işaret edebildiği gibi sıklıkla nötroopeninin tek bulgusu periyodik ateş olabilmektedir[92, 93]. Boyun, diş ağrısı olarak kolaylıkla karışabilecek bir durum varlığında subakut tiroiditten şüphelenilmelidir[94].

Ateş yoğunluğu ve paterni, ateşe nabız yanıtı, retinal inceleme, ayrıntılı kardiyak muayene, organomegali tayini ve özellikleri, kemik hassasiyetleri, vertebral hassasiyet, genital muayene, döküntü varlığı ve karakterleri, ekstremiteler arası nabız farkı, lakrimal-tükrük bezi genişlemeleri, temporal bölgede hassasiyet, LAP varlığı ayrıntılı fizik muayenede ayrıca dikkat edilmesi gereken noktalardır ve spesifik tanımlara ulaşılmasını kolaylaştırırlar [1].

Laboratuvar testlerinde özellikle fizik muayene ve hikayeden elde edilen ipuçları ışığında noninvaziv testlerden daha sofistike, invaziv tetkiklere doğru gidilmesi önerilmektedir [95]. Tanısal süreçte ilk aşamada yapılması önerilen minimal laboratuvar incelemeler şunlardır: tam kan sayımı ve diferansiyel formülü, periferik yayma, laktat dehidrogenaz dahil rutin kan biyokimyası, tam idrar tetkiki ve mikroskopisi, en az 3 kan kültürü ve idrar kültürü, antinükleer antikorlar ve romatoid faktör, HIV antikorları, mononükleoz benzeri sendrom varsa heterofil antikor ve sitomegalovirüs immunglobulin M antikorları, maruziyet riski olanlarda Q ateşi

serolojisi, karaciğer enzim bozukluğu olanlarda hepatit serolojisi ve akciğer radyografisidir [95]. Bu testlerin ardından ipuçlarına yönelik spesifik testlere yönlendirilebilir (Tablo 2.4). ESR ve CRP gibi akut faz reaktanları çoğu hastada yüksek saptanırken spesifik değildirler. ESR'nin 100 mm/h üzerinde olan hastalar genellikle lösemi, lenfoma, metastatik solid tümör, infektif endokardit, dev hücreli arterit ve tüberküloz tanısı almışlardır[96].

Toraks ve abdominal tomografi özellikle okkült maligniteler, apseler, granulomatöz süreçlerin tanısında ileri düzeyde bilgi verirler. Abdominal tomografi, tanısal laparotomi ihtiyacını yüksek ölçüde azaltmıştır[1]. Galyum-67 veya indium-111 işaretli lökositler ile yapılan nükleer tıp testleri sensitif fakat nonspesifik testlerdir[97]. Transtorasik ve transözefageal ekokardiyografi endokardit ve miksuma tanısında kullanılır. Pozitron emisyon tomografi (PET) 'nin NBA etyolojisi araştırılmasında kullanımı her geçen gün artmaktadır. Özellikle okkült infeksiyonların, neoplastik nedenlerin tanısında fayda sağlamaktadır[98]. İnvaziv işlemlerin büyük çoğunluğunu lenf nodu örneklemeleri oluşturur. Hiler ve mediastinel LAP varlığında mediastinoskopi, fiberoptik bronkoskopi, endobronşial ultrasonografiden faydalanılabilir. BT eşliğinde veya peruktan yöntemler de kullanılabilir. Hikaye, fizik muayene ve noninvaziv testler ışığında karaciğer, temporal arter, plevral veya kemik iliği biyopsisi tanıya ışık tutabilir [99].

Tablo 2.4: Olası tanılar ve eşlik eden laboratuvar bulgular[1]

Laboratuvar bulgusu	Olası Tanılar
Lökositoz	Çoğu infeksiyonlar, EBSH, ilaç ateşi
Lökopeni	Lösemiler, milier tüberküloz, enterik ateş, sıtma, bruselloz, kala-azar, EBV,CMV, histoplazmosis,romatoid artrit, SLE, Gaucher hastalığı, sarkoidoz
Relatif lenfositoz	ALL, lenfomalar, karsinomlar, multiple myelom, milier tüberküloz, bruselloz, histoplazmozis, kala-azar, EBV,CMV, toksoplazmozis, enterik ateş

Relatif lenfopeni	Lenfoma, siroz, CMV, HIV, milier tüberküloz, enterik ateş, Q ateşi, bruselloz, Whipple hastalığı, SLE, sarkoidoz
Monositoz	MPH, lenfomalar, milier tüberküloz, subakut endokardit, kala-azar, sıtma, EBV, CMV, SLE, PAN, dev hücreli arterit, sarkoidoz
Atipik lenfositler	EBV, CMV, toksoplazmozis, sıtma, ilaç ateşi
Eozinofili	Lenfomalar, MPH, Trişinozis, histoplazmosis, PAN, sarkoidoz, Hiper Ig-E sendromu, ilaç ateşi , inflamatuvar bağırsak hastalıkları
Bazofili	AML, akut lösemiler, lenfomalar, MPH
Eritrofagositoz	Lenfomalar, lösemiler, multiple myelom, MPH, HIV, CMV, EBV, sıtma, kala-azar, tüberküloz, bruselloz, enterik ateş, Q ateşi, subakut endokardit, babesiozis
Trombositopeni	Lenfomalar, lösemiler, multiple myelom, MPH, HIV, CMV, EBV, sıtma, kala-azar, tüberküloz, bruselloz, enterik ateş, Q ateşi, subakut endokardit, babesiozis, Gaucher hastalığı, ilaçlar, siroz, karsinomlar
Trombositoz	Maligniteler, MPH, lenfomalar, milier tüberküloz, kronik infeksiyonlar, Q ateşi, PAN, dev hücreli arterit, ilaçlar
Pansitopeni	Milier tüberküloz, bruselloz, histoplazmozis, CMV, HIV, Gaucher hastalığı , sarkoidoz, SLE
Çok yüksek eritrosit sedimentasyon hızı	Kanserler, subakut bakteriyel endokardit, osteomyelit, tüberküloz, EBSH, SLE, PAN, siroz
Poliklonal gammopati	Atrial miksoma, HIV, sıtma, kala-azar, Q ateşi, SLE, PAN, Takayasu arteriti, siroz
Monoklonal gammopati	Multiple myelom, Waldenström makroglobulinemi, CMV, enterik ateş,

Yüksek ferritin düzeyi	Lösemi, lenfomalar, multiple myelom, Waldenström makroglobulinemi, karaciğer metastazı, EBV, CMV, HIV, tüberküloz, RA, EBSH, SLE, Kawasaki, dev hücreli arterit
Artmış soğuk agglutininler	Lenfomalar, multiple myelom, Waldenström makroglobulinemi, EBV, CMV, HIV, sıtma, SLE
Artmış laktat dehidrogenaz düzeyi	Kanserler, sıtma, babesiozis, milier tüberküloz, toksoplazmozis, EBSH, pulmoner emboli
Artmış alkalin fosfataz düzeyi	Multiple myelom, lösemiler, karaciğer metastazı, lenfomalar, karsinomlar, EBV, CMV, karaciğer apsesi, histoplazmozis, HIV, tüberküloz, Gaucher hastalığı, ilaçlar, siroz
Artmış transaminaz düzeyleri	Q ateşi, bruselloz, karaciğer apsesi, EBV, CMV, EBSH, ilaçlar, siroz
Artmış gamaglutamil transferaz düzeyleri	Hepatoma, karaciğer metastazları, renal hücreli kanser, EBV, siroz
Yüksek romatoid faktör	Kanserler, endokardit, tüberküloz, kala-azar, EBV, enterik ateş, sarkoidoz, Behçet hastalığı, SLE, siroz
Yüksek antinükleer antikor	HIV, EBV, CMV, tüberküloz, endokardit, sıtma, SLE, sarkoidoz
Yüksek anjiyotensin dönüştürücü enzim düzeyleri	Multiple myelom, sarkoidoz, lenfoma, milier tüberküloz, siroz, Gaucher hastalığı

CMV: Sitomegalovirüs, EBSH: Erişkin başlangıçlı Still hastalığı, EBV: Epstein-Barr virüs, HIV: İnsan immünyetmezli virüsü, MPH: Myeloproliferatif hastalıklar, PAN: Poliarteritis nodosa, RA: Romatoid artrit, SLE: Sistemik lupus eritematozus

Fakat tüm bu tetkiklere rağmen hastaların bir kısmına tanı konulamamaktadır ve bu oran seriler arasında farklılıklar göstermektedir [81, 99]. Tanı konulamayan bu hasta grubunun prognozu ise son derece iyi olarak tespit edilmiştir[100].

2.2.4. Tedavi

Acil durumlar dışında kullanılan antipretikler, antibiyotikler ve kortikosteroidler tanının gecikmesine, gizlenmesine veya klinik bulguların ortadan kalkmasına yol açabileceği için önerilmemektedirler[101]. Ancak santral sinir sistemi enfeksiyonu, milier tüberküloz veya temporal arterit gibi organ/yaşamı tehdit eden durumlarda ampirik tedavi düşünülebilir[101].

2.3. Erişkin başlangıçlı Still hastalığı ve nedeni bilinmeyen ateş; güncel literatür verileri

Seriler arasında değişkenlik göstermekle birlikte EBSH tanısı alan hastaların yaklaşık %60'ında NBA etiyojisi araştırmaları yapılmıştır[44]. NBA etiyojisi nedeniyle araştırılan hastaların ise yaklaşık olarak %15-20'si EBSH tanısı almıştır ve bu hastalık romatolojik nedenler içinde en sık görülenidir [102, 103]. Çin'de yapılan yakın zamanlı bir çalışmada 1998-2002 arasında ve 2008-2012 arasında takip edilen NBA nedeniyle araştırılan hastalar iki gruba ayrılmış. Yapılan analizler sonucunda ilk grupta romatolojik hastalıklar içinde EBSH sıklığı %38 iken ikinci grupta %75 olarak saptanmıştır [104]. EBSH'da semptom başlangıcı ile tanı konmasına kadar geçen ortalama süre 4 ay olarak bildirilmekle birlikte literatürde bu sürenin daha uzun sürebildiği de görülmektedir[58]. Ayrıca erken tanı konulup etkin tedavi edilen hastalarda prognoz daha iyi olduğu bildirilmiştir[59]. 2005 yılında Meksika'da yapılan bir çalışmada 26 EBSH ile 135 NBA nedeniyle takipli hasta karşılaştırılmış, artrit, farinjit , splenomegali ve nötrofilik lökositozun EBSH lehine olduğu tespit edilmiştir[105].

Glikozile ferritin düzeyinin %20 ve altında olmasına eşlik eden üst limitin 5 katından daha yüksek ferritin düzeyinin EBSH için %92 spesifik olduğu gösterilmesine rağmen bu parametre rutin laboratuvar incelemelerinde kendine yer bulamamıştır [9]. IL-18 düzeyleri EBSH'da hastalık aktivitesi, hepatit varlığı, hiperferritinemi ve steroid bağımlılığı ile ilişkili bulunmuş olup diğer inflamatuvar süreçlere göre EBSH'da anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur[20, 31, 106]. Rutin kullanımda olmasa da ayırıcı tanıda potansiyel oluşturan bir moleküldür. IL-1beta ve IL-6 düzeylerinin ayırıcı tanıda katkıları gösterilememiştir[107]. S100 protein ailesi inflamatuvar süreçler ile ilişkilendirilen, kalsiyum bağlayıcı proteinlerdir. Bu aileden olan S100A12 (Calgranulin C) proteininin sistemik juvenil idiyopatik artrit (sJIA) tanılı

hastalarını NBA nedenlerinden etkin bir şekilde ayırabildiği gösterilmiştir[108]. Prokalsitonin, ileri gikasyon son ürünleri (AGEs) ve bu ürünlerin reseptör (RAGEs) düzeyleri ayırıcı tanıda yeterli performansı gösterememiştir [109, 110]. Ayırıcı tanıda potansiyel katkı sağlayacağı düşünülen fakat ek çalışmalara ihtiyacı olan moleküller ise şu şekilde sıralanabilir : C-X-C motif sitokin (CXCL) 10 ve 13, monositik seriye özgü molekül olan CD163 ve çözünebilir formu, MIF, intraselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) [111-114].



3.MATERYAL-METOD

3.1 Materyal

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları yataklı servislerinde yatan/yatacak olan, nedeni bilinmeyen ateş nedeniyle araştırılacak erişkin hastalar vaka grubuna dahil edilmiştir. GO14-528 kayıt numaralı’’ Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığının klinik özellikleri ve ayırıcı tanısı ‘’ isimli çalışma Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu’ndan Kasım 2014 tarihinde alınmış olan, 19 merkezin katılımıyla 356 Erişkin Still hastasının verisi toplanan bu çalışmadaki Hacettepe Üniversitesi Romatoloji bölümünde takip edilen hastalar bizim çalışmamızdaki kontrol grubunu oluşturmuştur. Bu çalışma 2016 yılında yayınlanmıştır.

Araştırmaya dahil olma kriterleri

- 18 yaş ve üzeri hastalar
- Romatolojik hastalık şüphesi olup ateş ile başvuran hastalar (SLE, vaskülit olup ateşi olan hastalar (örneğin dev hücreli arterit, ANCA ilişkili vaskülitler gibi), post enfeksiyöz artritler, akut romatizmal ateşi, ailesel Akdeniz ateşi ve uzamış febril myalji)
- Onkoloji, enfeksiyon veya dahiliye servisinde nedeni bilinmeyen ateş sebebiyle takip edilen hastalar

Araştırmadan dışlanma kriterleri

- Çalışmaya katılmaya onay vermeyen hastalar
- Kesin tanı konulamayan hastalar

Bu çalışma tek merkezli, prospektif, gözlemsel ve tanımlayıcı nitelikte olup, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları yataklı servislerinde Şubat 2017 ve Eylül 2017 tarihleri arasında yatan, nedeni bilinmeyen ateş nedeniyle araştırılan hastalar ile gerçekleştirildi. Çalışmada elde edilecek verilerin kaydedilmesi için bir bilgisayar dosyası oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve aydınlatılmış onamı alınan hastaların şu bilgileri veri toplama formu kullanılarak toplanmıştır: yaş, cinsiyet, tanı yaşı, ön tanı, son tanı, ateş varlığı (varsa en fazla kaç derece olduğu, pik sayısı ve günün hangi döneminde olduğu), döküntü varlığı (varsa vücudun hangi bölgesinde

olduğu), artralji varlığı (varsa hangi eklemlerde olduğu), artrit varlığı (varsa hangi eklemlerde olduğu) myalji varlığı, boğaz ağrısı olup olmadığı, lenfadenopati varlığı (varsa sayısı, yeri ve hangi teknik ile tespit edildiği), hepatomegali varlığı (varsa boyutu ve nasıl tespit edildiği, varsa biyopsi sonucu), splenomegali varlığı (varsa boyutu ve nasıl tespit edildiği), plevrit, perikardit, üveit, aseptik menenjit, ensefalit, nöbet, SVO, pulmoner fibrozis, myokardit, interstisyel nefrit, multiorgan yetmezliği öyküsü, hemofagositik sendrom.

Laboratuvar bulgular olarak ise hemogloblin düzeyi (anemi varsa aneminin morfolojik özellikleri), lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve yüzdesi, lenfosit sayısı ve yüzdesi, trombosit sayısı, ferritin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), bilirübin, albümin düzeyleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP) düzeyi, serum trigliserid, Kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri, fibrinojen ve INR değerleri, haptoglobulin ve vitamin B12 düzeyi, antinükleer antikor (ANA), romatoid faktör (RF) ve anti siklik sitriline peptit (anti CCP) titreleri ve kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4) düzeyleri kaydedilmiştir.

Hastalardan çalışma amacıyla rutin dışı ek bir tetkik yapılmamış, hastalar için ek bir maliyet çıkarılmamıştır. Eğer tanı amacıyla tam kan, biyokimya, kültür, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografi / bilgisayarlı tomografi (PET/BT) gibi ek tetkikler yapılmış ise bu sonuçlar kaydedilmiştir.

3.2. İstatistiksel Yöntem

Tüm istatistiksel değerlendirmelerinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 21 for Windows programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Tanımlayıcı analizler normal olarak dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyreklerarası aralık kullanılarak verildi. Normal dağılıma uyan verilerin hasta ve kontrol grubundaki farklılığına student t testi kullanılarak bakıldı. Normal dağılıma uymayan hasta ve kontrol grubu arasındaki farka ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Nominal verilerde hasta

ve kontrol grupları arasında sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare ve Fisher testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak iki grup arasında ayırıcı tanıyı öngörmedeki bağımsız prediktörleri lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



3. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Veriler

Çalışmaya toplam 156 hasta dahil edildi. EBSH grubunda 69 hasta yer alırken NBA grubu 87 hastadan oluşmaktaydı. Kadın hastaların sayısı EBSH grubunda 43 (%49,4) iken NBA grubunda 51 (%74) idi. Her iki gruptaki hastaların yaş dağılımları { 45(30-57) – 45(30-62)} benzerdi.

EBSH grubunda özellikle gece yükselen ateş NBA grubuna göre anlamlı düzeyde daha sık olarak gözlemlendi (%55,1 - %13,9 , $p < 0,001$). NBA grubundaki hastaların ateş paterninde günde 3 pik, EBSH grubuna göre daha sık tespit edildi (% 5,8- %13,8 , $p = 0,002$).

EBSH grubunda 49 (%71) hastada tipik döküntü görülürken NBA grubunda 17 (19,5) hastada döküntü gözlemlendi ($p < 0,001$). Artritli eklem dağılımı açısından gruplar arasında farklılık saptanmazken, EBSH grubunda artrit sıklığı daha fazla idi (%53,6 – %14,9 , $p < 0,001$). EBSH grubunda artralji sıklığı daha fazla saptandı (%95,7 - %37,9 , $p < 0,001$); özellikle metatarsofalangeal, el bileği ve metakarpofalangeal eklemlerde EBSH hastalarında artralji belirgin olarak daha sık izlendi (Şekil-1). Boğaz ağrısı ve hemofagositik sendrom, EBSH grubunda daha sık görülürken (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,037$) hepatomegali, splenomegali, plevrit, perikardit, üveit, aseptik menenjit, ensefalit, nöbet, serebrovasküler olay, pulmoner fibrosis, miyokardit, multiorgan yetmezlik, dissemine intravasküler koagülasyon, ARDS, karaciğer yetmezliği öyküsü açısından gruplar arasında farklılık izlenmedi. Lenfadenopati varlığı ise NBA grubunda daha sık gözlemlendi (%27,5-%56,3 , $p < 0,001$). Hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 3.1’de verilmiştir.

NBA grubu romatolojik, infeksiyöz ve malign nedenler olarak 3 alt gruba ayrılmıştır ve bu alt grupların klinik ve demografik özellikleri Tablo 4.2’de verilmiştir. Bu gruplar arasında romatolojik hastalıklar kadınlarda daha sık gözlenirken infeksiyöz hastalıklarda erkek cinsiyet daha ön plana çıkmaktaydı (kadınlar için, sırasıyla, % 64,5-%32,1). Malign hastalıklarda pik ateş sayısı daha yüksek saptandı. Döküntü, artrit, artralji, boğaz ağrısı romatolojik hastalıklarda daha sık gözlenirken; lenfadenopati, splenomegali, multiorgan yetmezliği, karaciğer yetmezliği öyküsü malign hastalıklar grubunda daha sık gözlemlendi. Hemofagositoz varlığı/öyküsü NBA grubunda 2 hastada gözlenirken bunlardan bir tanesi sistemik lupus eritematozus, diğeri ise akut lösemi tanısı aldı.

Tablo 4.1 EBSH ile NBA grupları arasında klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Klinik Bulgular	EBSH n(%)	NBA n(%)	P¹ P²
Yaş *	45 (30-57)	45 (30-62)	0,49
Cinsiyet, Kadın**	51 (74)	43 (49,4)	0,003
Pik ateş değeri (C°) (med.	39(39-40)	39,3(38,8-39,8)	0,65
Ateş zamanı			< 0,001
1. Sabah	1 (1,5)	5 (5,7)	0,16
2. Öğlen	0	5 (5,7)	0,043
3. Akşam-Akşam üzeri	14 (20,3)	26 (29,9)	0,19
4. Gece	38 (55,1)	12 (13,9)	< 0,001
5. Gün boyu	5 (7,2)	28 (32,2)	< 0,001
6. Patern yok	11 (15,9)	11(12,6)	0,64
Ateş pik sayısı			0,27
1. 1	28 (40,5)	36 (41,3)	
2. 2	21 (30,4)	26 (30)	
3. 3	4 (5,8)	16 (13,8)	0,002
4. Patern yok	16 (23,3)	13 (14,9)	
Döküntü	49 (71)	17 (19,5)	< 0,001
1. Yüz	26 (37,7)	7 (8)	< 0,001
2. Kol	37 (53,6)	6(6,9)	< 0,001
3. Gövde	39 (56,5)	5 (5,7)	< 0,001
4. Bacak	27 (39,1)	11 (12,6)	< 0,001
Artrit	37 (53,6)	13 (14,9)	< 0,001
- Artritli hastalarda etkilenen eklemlerin dağılımı (n=37):			
1. Diz	14 (37,8)	5 (38,5)	0,96
2. Ayak bileği	18 (48,6)	7 (53,8)	0,74
3. Metatarsofalangeal	2 (5,4)	2 (15,4)	0,25
4. Kalça	1 (2,7)	0	0,54
5. Proksimal interfalangeal	17 (45,9)	8 (61,5)	0,52
6. Metakarpofalangeal	20 (54,1)	8 (61,5)	0,75
7. El bileği	22 (59,5)	7 (53,8)	0,72
8. Dirsek	3 (8,1)	3 (23,1)	0,17
9. Omuz	0	1 (7,7)	0,88
Artralji	66 (95,7)	33 (37,9)	< 0,001
- Artraljisi olan hastalarda etkilenen eklemlerin dağılımı (n=99)			
1. Diz	43 (65,2)	18 (54,5)	0,30
2. Ayak bileği	49 (74,2)	18 (54,5)	0,068

3. Metatarsofalangeal	24 (36,4)	3 (3,4)	0,004
	10 (15,2)	7 (21,2)	0,57
4. Kalça	41 (62,1)	19 (57,6)	0,66
5. Proksimal interfalangeal	43 (65,2)	17 (51,5)	0,20
6. Metakarpofalangeal	49 (74,2)	18 (54,5)	0,048
7. El bileği	21 (31,8)	5 (15,2)	0,09
8. Dirsek	6 (9,1)	7(21,2)	0,092
9. Omuz			
Myalji	33 (47,8)	39 (44,8)	0,70
1. Kol	25 (36,2)	22 (25,3)	
2. Bacak	27 (39,1)	30 (34,5)	
Boğaz ağrısı	54 (78)	10 (11,5)	< 0,001
Lenfadenopati varlığı	19 (27,5)	49 (56,3)	< 0,001
Hepatomegali varlığı	28 (40,6)	36 (41,4)	0,92
Splenomegali varlığı	23 (33,3)	24 (27,6)	0,43
Plevrit öyküsü	5 (7,2)	12(13,8)	0,30
Perikardit öyküsü	7 (10,1)	7 (8)	0,78
Üveit öyküsü	0	0	
Aseptik menenjit öyküsü	2 (2,9)	3 (3,4)	0,84
Ensefalit öyküsü	0	1 (1,1)	0,6
Nöbet öyküsü	0	1 (1,1)	0,6
Serebrovasküler olay öyküsü	0	0	
Pulmoner fibrosis öyküsü	0	0	
Myokardit öyküsü	1 (1,4)	0	0,44
Multiorgan yetmezlik öyküsü	4 (5,8)	3 (3,4)	0,70
Dissemine İntravasküler koagülasyon öyküsü	2 (2,9)	2 (2,3)	0,81
Erişkin respiratuvar distress sendromu öyküsü	1 (1,4)	2 (2,3)	0,70
Karaciğer yetmezliği öyküsü	3 (4,3)	2 (2,3)	0,65
Hemofagositik sendrom öyküsü	7 (10,1)	2 (2,3)	0,037

P¹ : Gruplar arasında ana değişkenler için

P²: Gruplar arasında ateş zamanı, ateş pik sayısı, döküntü, artrit, artralji ve myalji değişkenlerinin alt grupları için

Tablo 4.2 NBA alt gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Klinik Bulgular	NBA tümü	Romatolojik Hastalıklar	İnfeksiyöz Hastalıklar	Malign Hastalıklar
Yaş *	45 (30-62)	36 (25-61)	47,5 (26,5-63,5)	47,5 (32,5-61)
Cinsiyet, Kadın**	43 (49,4)	20 (64,5)	9 (32,1)	14 (50)
Pik ateş değeri (C°)	39,3 (38,8-39,8)	39,2 (38,7-39,6)	39,5 (39-39,9)	39,4 (38,9-40)
Ateş zamanı				
1. Sabah	5 (5,7)	0	4 (14,3)	1 (3,6)
2. Öğlen	5 (5,7)	2 (6,5)	1 (3,6)	2 (7,1)
3. Akşam-Akşam üzeri	26 (29,9)	8 (25,8)	10 (35,7)	8 (28,6)
4. Gece	12 (13,9)	5 (16,1)	3 (10,7)	4 (14,3)
5. Gün boyu	28 (32,2)	10 (32,3)	9 (32,1)	9 (32,1)
6. Patern yok	11(12,6)	6 (19,4)	1 (3,6)	4 (14,3)
Ateş pik sayısı				
1. 1	36 (41,3)	13 (43,3)	11 (47,8)	12 (46,2)
2. 2	26 (30)	11 (36,7)	9 (39,1)	6 (23,1)
3. 3	16 (13,8)	5 (16,7)	3 (13)	8 (30,8)
4. Patern yok	13 (14,9)	1 (3,3)	0	0
Döküntü	17 (19,5)	9 (29)	4 (14,3)	4 (14,3)
1. Yüz	7 (8)	3 (9,7)	2 (7,1)	2(7,1)
2. Kol	6(6,9)	3 (9,7)	1 (3,6)	2(7,1)
3. Gövde	5 (5,7)	3 (9,7)	1 (3,6)	1 (3,6)
4. Bacak	11 (12,6)	5 (16,1)	3 (10,7)	3 (10,7)
Artrit				
- Artritli hastalarda etkilenen eklemlerin dağılımı (n=37):	13 (14,9)	9 (29)	0	4 (14,3)
1. Diz	5 (38,5)	2 (6,5)	0	3 (10,7)
2. Ayak bileği	7 (53,8)	5 (16,1)	0	2 (7,1)
3. Metatarsofalangeal	2 (15,4)	2 (6,5)	0	0
4. Kalça	0	0	0	0
5. Proksimal interfalangeal	8 (61,5)	0	0	0
6. Metakarpofalangeal	8 (61,5)	8 (25,8)	0	0
7. El bileği	7 (53,8)	7 (22,6)	0	0
8. Dirsek	3 (23,1)	3 (9,7)	0	0
9. Omuz	1 (7,7)	0	0	1 (3,6)
Artralji	33 (37,9)	17 (54,8)	9 (32,1)	7 (25)
- Artraljisi olan hastalarda etkilenen eklemlerin dağılımı (n=99)				
1. Diz	18 (54,5)	10 (32,3)	2 (7,1)	6 (21,4)

2. Ayak bileği	18 (54,5)	10 (32,3)	5 (17,9)	3 (10,7)
3. Metatarsofalangeal	3 (3,4)	3 (9,7)	0	0
4. Kalça	7 (21,2)	3 (9,7)	2 (7,1)	2 (7,1)
5. Proksimal interfalangeal	19 (57,6)	15 (48,4)	3 (10,7)	1 (3,6)
6. Metakarpofalangeal	17 (51,5)	13 (41,9)	3 (10,7)	1 (3,6)
7. El bileği	18 (54,5)	11 (35,5)	6 (21,4)	1 (3,6)
8. Dirsek	5 (15,2)	4 (12,9)	1 (3,6)	0
9. Omuz	7(21,2)	2 (6,5)	3 (10,7)	2 (7,1)
Myalji	39 (44,8)	16 (51,6)	11 (39,3)	12 (42,9)
1. Kol	22 (25,3)	13 (41,9)	5 (17,9)	4 (14,3)
2. Bacak	30 (34,5)	8 (25,8)	11 (39,3)	11 (39,3)
Boğaz ağrısı	10 (11,5)	8 (25,8)	1 (3,6)	1 (3,6)
Lenfadenopati varlığı	49 (56,3)	11 (35,5)	15 (53,6)	23 (82,1)
Hepatomegali varlığı	36 (41,4)	7 (22,6)	14 (50)	15 (53,6)
Splenomegali varlığı	24 (27,6)	3 (9,7)	9 (32,1)	12 (42,9)
Plevrit öyküsü	12(13,8)	2 (6,5)	7 (25)	3 (10,7)
Perikardit öyküsü	7 (8)	1 (3,2)	4 (14,3)	2 (7,1)
Üveit öyküsü	0	0	0	0
Aseptik menenjit öyküsü	3 (3,4)	0	3 (10,7)	0
Ensefalit öyküsü	1 (1,1)	0	0	1 (3,6)
Nöbet öyküsü	1 (1,1)	0	0	1 (3,6)
Serebrovasküler olay öyküsü	0	0	0	0
Pulmoner fibrosis öyküsü	0	0	0	0
Myokardit öyküsü	0	0	0	0
Multiorgan yetmezlik öyküsü	3 (3,4)	0	0	3 (10,7)
Dissemine İntravasküler koagülasyon öyküsü	2 (2,3)	0	0	2 (7,1)
Erişkin respiratuvar distress sendromu öyküsü	2 (2,3)	0	1 (3,6)	1 (3,6)
Karaciğer yetmezliği öyküsü	2 (2,3)	0	0	2 (7,1)
Hemofagositik sendrom öyküsü	2 (2,3)	1 (3,2)	0	1 (3,6)

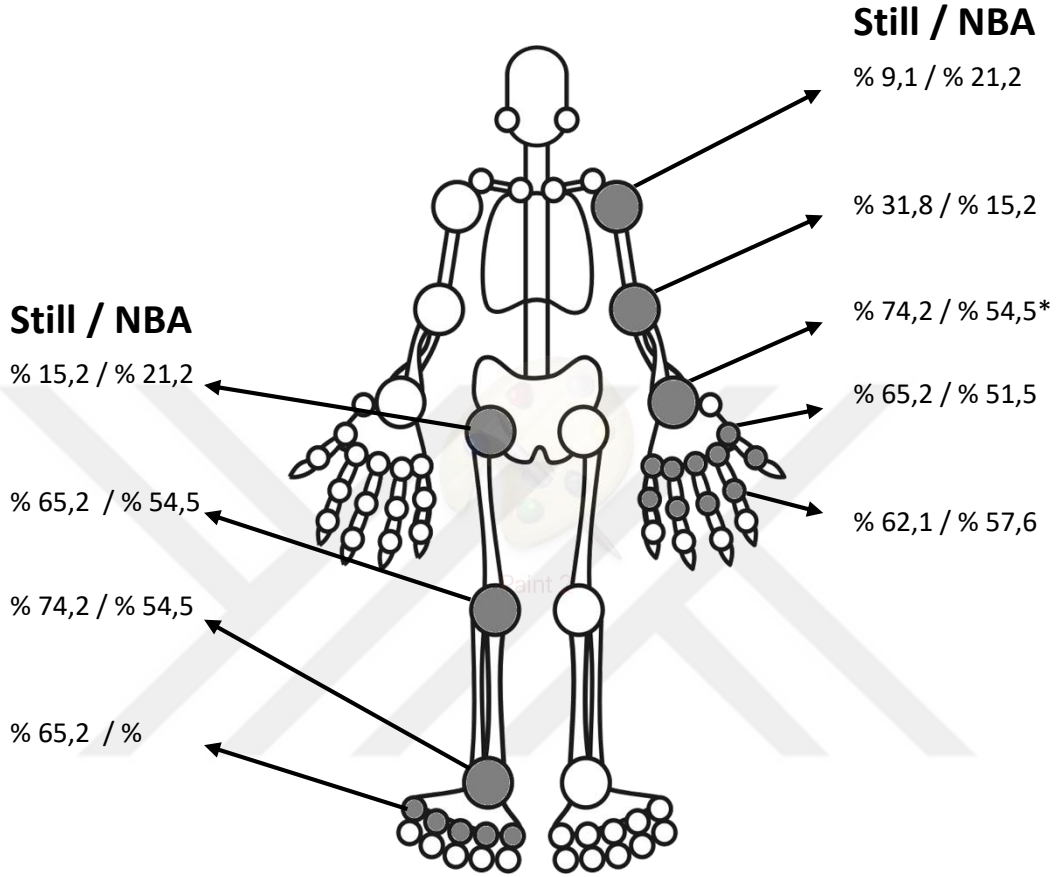
NBA alt gruplarında yer alan hastaların kesin tanıları Tablo 4.3'te verilmiştir.

Romatolojik hastalıklar arasında 12 (%38,7) hastada görülen SLE en sık iken infeksiyöz hastalıklar grubunda tüberküloz (9 hasta, %32,2), malign hastalıklar grubunda da lenfoma (19 hasta, % 67,9) en sık konulan tanılar oldu.

Tablo 4.3 NBA alt gruplarında kesin tanıların dağılımı

Romatolojik hastalıklar	n (%)	İnfeksiyöz hastalıklar	n (%)	Malign hastalıklar	n (%)
Sistemik lupus eritematozus	12 (38,7)	Tüberküloz	9 (32,2)	Lenfoma	19 (67,9)
Reaktif artrit	3 (9,6)	- Lenfadenit	1	- Hodgkin	5
Temporal arterit	2 (6,5)	- Perikardit	1	- NHL	14
AAA + PAN	1 (3,2)	- Spondilit	1	Akciğer kanseri	3 (10,6)
		Brucella	3 (10,6)	Lösemi	1 (3,58)
Takayasu arteritis	2 (6,5)	Sitomegalovirüs	2 (7,2)	Metastatik adenokanser	1 (3,58)
Ayrışmamış bağ doku hastalığı	2 (6,5)	İnfektif endokardit	2 (7,2)	Castlemen hastalığı	1 (3,58)
Retroperitoneal fibrosis	1 (3,2)	Leşmanyazis + hemofagositoz	1 (3,6)	Kolon kanseri	1 (3,58)
Granulomatozis polianjiitis	2 (6,5)	İntraabdominal apse	3 (10,6)	Kronik idiyopatik myelofibrosis	1 (3,58)
Aortit	1 (3,2)	Pnömoni	2 (7,2)	Meme kanseri	1 (3,58)
Polimyaljia romatika	2 (6,5)	Tifoid ateş	1 (3,6)		
Relapsing polikondrit	1 (3,2)	Viral menenjit	1 (3,6)		
SLE + Hemofagositik sendrom	1 (3,2)	Tekrarlayan viral perikardit	1 (3,6)		
Sarkoidoz	1 (3,2)	Viral hepatit	3 (10,6)		
Toplam	31 (100)	- EBV ilişkili	1		
			28 (100)		28 (100)

Şekil 1. Still ve NBA gruplarında artralji dağılımı



4.2. Laboratuvar Veriler

EBSH grubunda ortalama hemoglobin $10,8 \pm 1,93$ iken NBA grubunda $9,7 \pm 2,04$ idi ($p=0,002$). Anemi açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmedi. Nötrofilik lökositoz EBSH grubunda daha sıklıkla (%82,3-%29,9 , $p<0,001$). EBSH grubunda 62 (%98,4) hastada ferritin yüksek iken NBA grubunda 45 (%51,7) hastada ferritin yüksek idi ($p<0,001$). Transaminaz düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi Still grubunda 49 (%92,5) hastaya yüksek bulunurken NBA grubunda 55 (%63,2) hastada yüksek saptandı ($p<0,001$). EBSH grubunda 23 (%39,7) hastanın serum albümin düzeyi 3 g/dl'nin altında saptanırken NBA grubunda 48 (%55,2) hastada bu durum saptandı ($p=0,009$).

NBA grubunda romatoid faktör düzeyleri, EBSH grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (% 3,6 - % 23, $p < 0,001$). Kompleman 3 düzeyi ortalamaları Still ve NBA grupları için sırasıyla 151 ± 37 ve 124 ± 44 olarak ölçüldü. Kompleman 3 üst limite göre her iki grup karşılaştırıldığında EBSH grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik saptandı ($p = 0,001$). EBSH ve NBA gruplarının laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.4'te verilmiştir.

NBA alt gruplarının laboratuvar özellikleri Tablo 4.5'te verilmiştir. Bu gruplar arasında infeksiyöz hastalıklar grubunda, transaminaz düzeyleri diğer gruplara göre daha yüksek saptandı. Romatolojik ve infeksiyöz hastalıklarda eritrosit sedimentasyon hızı, malign hastalıklara göre daha yüksek izlendi. Romatoid faktör düzeyi, romatolojik hastalıklar grubunda 10 (%32,3) hastada saptandı, bu oran diğer gruplara göre daha yüksekti. Hemogloblin, nötrofil, ferritin, albumin, C reaktif protein, trigliserid, fibrinojen, kompleman düzeyleri açısından gruplar arasında belirgin farklılıklar saptanmadı.



Tablo 4.4 EBSH ile NBA grupları arasında laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması

EBSH				NBA				P
Yüzde				Yüzde				
n				n				
%				%				
Ortanca(ÇAA)				Ortanca(ÇAA)				
Laboratuvar Bulguları								
Hemoglobin (g/dl)	Dağılım	62		87		9,7±2,04		0,002
	> ÜL : Yaşa göre	54	87,1	81	93,1			0,26
Lökosit (x1000/mm ³)	Dağılım	62		87		6 (3,8-9,4)		< 0,001
	> ÜL : 10200	40	64,5	16	18,4			< 0,001
Nötrofil (x1000/mm ³)	Dağılım	62		87		3,8 (2,1-6,9)		< 0,001
	> ÜL : 6400	51	82,3	26	29,9			< 0,001
Trombosit (x1000/mm ³)	Dağılım	62		87		239 ±154		< 0,001
	> ÜL : 388	31	50	12	13,8			< 0,001
Ferritin (ng/ml)	Dağılım	63		87		424 (141-1188)		< 0,001
	> ÜL : 336	62	98,4	45	51,7			< 0,001
Aspartat aminotransferaz (AST)	Dağılım	62		87		42 (24-91)		0,95
	> ÜL : 35 IU	38	61,3	52	59,8			0,85
Alanin aminotransferaz (ALT)	Dağılım	62		87		33 (16-85)		0,07
	> ÜL : 35 IU	38	61,3	42	48,3			0,13

Tablo 4.4 Devamı

Alkalen fosfataz	Dağılım	60	117 (83-182)	87	129 (80-204)	0,84
(ALP)	> ÜL : 35 IU	29	48,3	46	52,9	0,61
Gamma glutamil transferaz (GGT)	Dağılım	60	77 (30,5-158-5)	87	85 (37-185)	0,40
	> ÜL : 35 IU	41	68,3	67	77	0,25
Laktat dehidrogenaz (LDH)	Dağılım	53	849±1310	87	464±680	0,05
	> ÜL : 247 IU	49	92,5	55	63,2	< 0,001
Bilirubin (mg/dl)	Dağılım	56	0,51 (0,38-0,88)	87	0,60 (0,47-1,02)	0,082
	> ÜL : 1,2	7	12,5	15	17,2	0,48
Albumin (g/dl)	Dağılım	58	3,15±0,61	87	2,95±0,52	0,039
	< 3 g/dl	23	39,7	48	55,2	0,009
Eritrosit sedimantasyon hızı	Dağılım	63	77 (51-91	87	66 (43-98)	0,43
	> 100 mm/sa	10	15,9	21	24,1	0,30
C reaktif protein	Dağılım	62	16,1 (9,61-23,4)	85	12,8 (7,63-20)	0,11
(CRP) (mg/dl)	> ÜL : 0,8 mg/dl	62	100	85	97,7	0,51

Tablo 4.4 Devamı

35	Trigliserid (mg/dl)	Dağılım	46	171 (110-226)		86	194 (129-271)		0,25
		> ÜL : 150	27	58,7		58	67,4		0,34
	Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)	Dağılım	46	32 (20-46)		86	26,25 (18-35)		<0,001
		< 35 mg/dl	25	54		64	74,4		0,03
	Fibrinojen mg/dl	Dağılım	29	505±252		87	464±188		0,77
		> ÜL : 320 mg/dl	23	79,3		73	83,9		0,57
	Protrombin zamanı (INR)	Dağılım	33	1,17 (1,09-1,29)		87	1,18 (1,10-1,32)		0,84
		> ÜL : 1,2	13	39,4		36	41,4		0,84
	B12	Dağılım	42	398 (256-573)		87	290 (195-542)		0,39
		> ÜL : 590	11	26,2		17	19,5		0,49
	Romatoid faktör (RF)	> ÜL : 20	2	3,6		20	23		0,002
		Anti siklik sitrülüne peptit (anti CCP)	0	0		5	5,7		0,09
	Kompleman 3	Dağılım	40	151±37		87	124±44		0,001
		> ÜL : 152	22	55		24	27,6		0,003
	Kompleman 4	Dağılım	40	26±9,7		87	26±12,4		0,99
		> ÜL : 36	7	17,5		11	12,6		0,58

ÇAA: Çeyreklerarası Aralık

Tablo 4.5 NBA alt gruplarının laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Laboratuvar bulgular	NBA tümü			Romatolojik			İnfeksiyon			Malignite		
	Yüzde	Ort.±ss/	Yüzde	Ort.±ss/	Yüzde	Ort.±ss/	Yüzde	Ort.±ss/				
	n	%	Ortanca(ÇAA)	n	%	Ortanca(ÇAA)	n	%	Ortanca(ÇAA)	n	%	Ortanca(ÇAA)
Hemoglobin (g/dl)	Dağılım	87	9,7±2,04	31	10,1±2,1	28	10,1±1,8	28	9,1±2			
	> ÜL : Yaşa göre	81	93,1	28	90,3	26	92,9	27	96,4			
Lökosit (x1000/mm ³)	Dağılım	87	6 (3,8-9,4)	31	6 (2,9-8,5)	28	6,2 (4,25-9,5)	28	5,95 (2,25-8,9)			
	> ÜL : 10200	16	18,4	6	19,4	5	17,9	5	17,9			
Nötrofil (x1000/mm ³)	Dağılım	87	3,8 (2,1-6,9)	31	4 (2,1-7,1)	28	3,4 (2,35-6,85)	28	3,7 (1,65-6,2)			
	> ÜL : 6400	26	29,9	10	32,3	9	32,1	7	25			
Trombosit (x1000/mm ³)	Dağılım	87	239 ± 154	31	290±145	28	219±156	28	203±154			
	> ÜL : 388	12	13,8	6	19,4	4	14,3	2	7,1			
Ferritin (ng/ml)	Dağılım	87	424 (141-1188)	31	222 (104-1020)	28	527 (145-1057)	28	599 (166-2766)			
	> ÜL : 336	45	51,7	13	41,9	15	53,6	17	60,7			
Aspartat aminotransferaz (AST)	Dağılım	87	42 (24-91)	31	42 (22-67)	28	66 (29,5-152)	28	40 (20,5-79)			
	> ÜL : 35 IU	52	59,8	17	54,8	18	64,3	17	60,7			
Alanin aminotransferaz (ALT)	Dağılım	87	33 (16-85)	31	24 (14-82)	28	49 (19-162)	28	31 (15,5-62)			
	> ÜL : 35 IU	42	48,3	14	45,2	17	60,7	11	39,3			

Tablo 4.5 Devamı

Alkalen fosfataz	Dağılım	87	129 (80-204)	31	80 (52-126)	28	151,5 (126-211)	28	132 (93-461)
(ALP)	> ÜL : 35 IU	46	52,9	9	29	22	78,6	15	53,6
Gamaglutamil transferaz (GGT)	Dağılım	87	85 (37-185)	31	40 (28-113)	28	111 (68-211)	28	99 (51-188)
	> ÜL : 35 IU	67	77	19	61,3	25	89,3	23	82,1
Laktat dehidrogenaz (LDH) Dağılım		87	464±680	31	281±143	28	341±179	28	789±1131
	> ÜL : 247 IU	55	63,2	15	48,4	21	75	19	67,9
Bilirubin (mg/dl)	Dağılım	87	0,60 (0,47-1,02)	31	0,49 (0,38-0,69)	28	0,65 (0,50-1,15)	28	0,75 (0,51-1,64)
	> ÜL : 1,2	15	17,2	0	0	7	25	8	28,6
Albumin (g/dl)	Dağılım	87	2,95±0,52	31	3,04±0,53	28	2,99±0,53	28	2,83±0,51
	< 3 g/dl	48	55,2	15	48,4	15	53,6	18	64,3
Eritrosit sedimentasyon hızı	Dağılım	87	66 (43-98)	31	85 (56-102)	28	59,5 (27-102,5)	28	63 (32,5-78,5)
	> 100 mm/sa	21	24,1	9	29	8	28,6	4	14,3
C reaktif protein	Dağılım	85	12,8 (7,63-20)	31	13,3 (4,2-17,2)	28	11,5 (7,6-21,1)	28	13,5 (7,8-24,25)
(CRP) (mg/dl)	> ÜL : 0,8 mg/dl	85	97,7	29	93,5	28	100	28	100

Tablo 4.5 Devamı

Trigliserid (mg/dl)	Dağılım	86	194 (129-271)	31	190 (135-256)	27	174 (132-245)	28	221 (123-412)
	> ÜL : 150	58	67,4	20	64,5	19	70,4	19	67,9
Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)	Dağılım	86	26,25 (18-35)	31	33 (24,7-41)	27	23 (16-32)	28	22 (14,5-29)
	< 35 mg/dl	64	74,4	16	51,6	22	81,5	26	92,9
Fibrinojen mg/dl	Dağılım	87	464±188	31	508±212	28	494±170	28	472±180
	> ÜL : 320 mg/dl	73	83,9	27	87,1	23	82,1	23	82,1
Protrombin zamanı (INR)	Dağılım	87	1,18 (1,10-1,32)	31	1,12 (1,06-1,22)	28	1,18 (1,11-1,34)	28	1,24 (1,16-1,37)
	> ÜL : 1,2	36	41,4	9	29	12	42,9	15	53,6
B12	Dağılım	87	290 (195-542)	31	278 (182-397)	28	440 (247-593)	28	263 (196-604)
	> ÜL : 590	17	19,5	3	9,7	7	25	7	25
Romatoid faktör (RF)	> ÜL : 20	20	23	10	32,3	6	21,4	4	14,3
Anti siklik sirtiline peptit (anti CCP)	> ÜL : 20	5	5,7	3	9,7	0	0	2	7,1
Kompleman 3	Dağılım	87	124±44	31	118±60	28	134 ±30	28	121 ± 36
	> ÜL : 152	24	27,6	9	29	9	32,1	6	21,4
Kompleman 4	Dağılım	87	26±12,4	31	23 ±12,4	28	29,8±10,2	28	26,2±13,9
	> ÜL : 36	11	12,6	2	6,5	6	21,4	3	10,7

ÇAA: Çevreklerarası Aralık, NBA: Nedeni Bilinmeyen Ateş

4.3. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizler

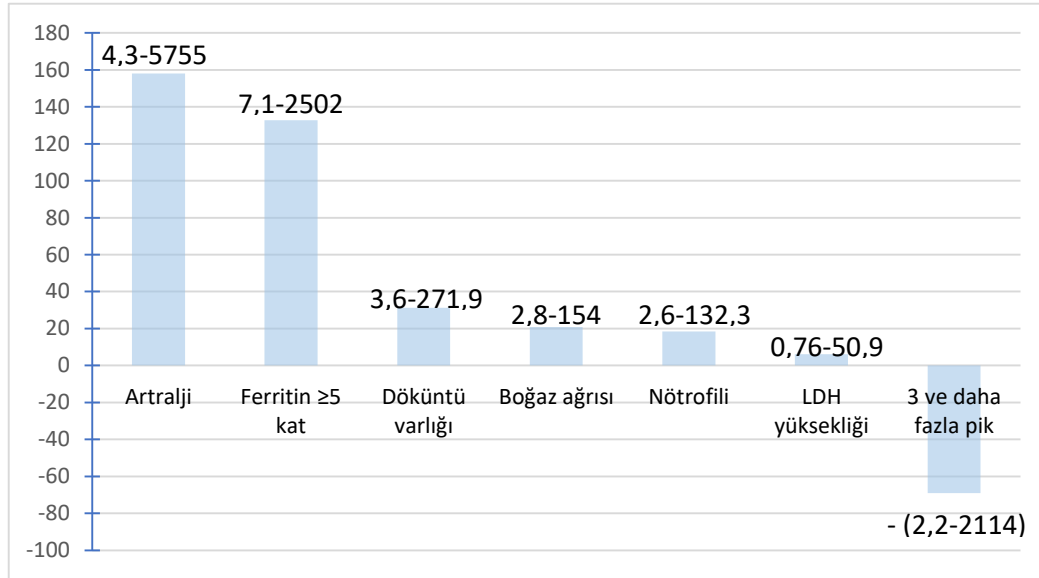
4.3.1 Tek değişkenli analizler

Tek değişkenli analizler sonucunda ateşin gece yükselmesi, tipik döküntü , artrit, artralji, boğaz ağrısı, hemofagositoz öyküsü varlığı, nötrofili, trombositoz, ferritin yüksekliği, ALT, LDH, C3 yüksekliği saptanması EBSH olasılığını güçlendirirken; kadın cinsiyet, ateş pik sayısının günde 3 ve üzerinde olması, lenfadenopati ve plevrit varlığı EBSH dışındaki hastalıkların olasılığını kuvvetlendirdiği saptandı. Artralji varlığı, EBSH olasılığını 36 (10,46-123,83) kat artırmaktadır. Ferritin düzeylerinin üst limitin 5 katı ve üzerinde olması ise EBSH hastalığı olasılığını 4,9 (2,34-10,16) kat artırmaktadır. Ayrıntılı analiz sonuçları Tablo 4.6'da verilmiştir.

4.3.2 Çok değişkenli analizler

Yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda tipik döküntü, artralji, boğaz ağrısı, nötrofili varlığı, LDH yüksekliği, ferritin düzeylerinin 5 kat ve üzerinde olması EBSH olasılığını artırırken ateş pik sayısının günde 3 ve üzerinde olması EBSH dışı olasılıkları artırmaktadır. Kurulan modelde artralji varlığı EBSH olasılığını 158,1 (4,3-5755) kat artırırken ferritin düzeylerinin üst limitin 5 katı ve üzerinde olması bu riski 132 (7,1-2502,9) kat artırmaktadır. Ayrıntılı analiz sonuçları Tablo 4.6'da verilmiştir. Çok değişkenli analizin sonuçları (Odds oranı, güven aralıkları) görsel olarak Şekil-2'de sunulmuştur.

Şekil-2. Çok değişkenli analiz sonuçları; mavi barlar Odds oranı, barların üzerindeki sayılar ise güven aralıklarını göstermektedir.



Tablo 4.6. Tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	Odds Oranı	Güven aralığı	p değeri	Odds Oranı	Güven aralığı	p değeri
EBSH riskini artıranlar						
Gece ateş görülmesi	7,66	3,53-16,5	<0,001			
Döküntü varlığı	10,08	4,80-21,2		31,3	3,6-271,9	0,002
Artrit görülmesi	6,58	3,09-14,01	<0,001			
Artralji	36	10,46-123,83	<0,001	158,1	4,3-5755,8	0,006
Boğaz ağrısı	27,72	11,58-66,33	<0,001	20,8	2,8-154,7	0,003
Hemofagositoz öyküsü	4,79	0,96-23,89	0,079			
Nötrofil	10,87	4,90-24,13	<0,001	18,4	2,6-132,3	0,004
Trombositoz	6,25	2,84-13,72	<0,001			
Ferritin yüksekliği (üst sınır: 336)	57	7,67-436,20	<0,001			
Ferritin ≥ 5 x üst limit	4,88	2,34-10,16	<0,001	132,8	7,1-2502,9	0,001
ALT	1,69	0,87-3,28	0,11			
LDH	7,12	2,35-21,59	<0,001	6,2	0,76-50,9	0,087
C3	3,20	1,47-7,00	0,003			
Cinsiyet (Referans erkek)	2,90	1,46-5,73	0,002			
NBA riskini artıranlar						
3 ve daha fazla ateş pik sayısı olması	3,66	1,16-11,52	0,019	69	2,2-2114,4	0,015
Lenfadenopati varlığı	3,39	1,72-6,79	<0,001			
Plevrit varlığı	2,04	0,68-6,12	0,19			

4.4. EBSH tedavi verileri

Toplam 69 (%100) EBSH'sının başlangıç tedavi verilerine ulaşıldı. 65 (%94) hastanın güncel tedavi verilerine ulaşıldı. Kullanılan tedavi ajanlarının başlangıç ve güncel tedavi rejimlerinde kullanım yüzdeleri Tablo 4.7'de verilmiştir. Başlangıç tedavisinde 69 (%100) hasta steroid kullanırken güncel tedavide 48 (%73,8) hasta steroid kullanmaktaydı. Hiçbir hastada başlangıç tedavide anakinra tercih edilmemişken, 4 (%6,1) hastada güncel tedavide anakinra tedavisine geçilmiştir. 4 hastada başlangıç tedavide intravenöz immünglobulin verilmiş olup bu hastaların hepsinde hemofagositik sendrom gözlenmiştir.

Tedavi rejimleri incelendiğinde başlangıçta 24 (%34,9) hastada steroid, metotreksat, hidroksiklorokin kombinasyonu verilmişken 17 (26,15) hastada güncel tedavide bu kombinasyon tercih edilmiş. Başlangıç rejiminde 9 (%13,1) hastada, güncel tedavide ise 6 (%9,2) hastada sadece steroid verilmiş. Tüm hastalar başlangıç döneminde medikal tedavi almış, güncel tedavide ise 8 (%12,15) hasta ilaçsız olarak izlenmektedir. Mevcut tedavi rejimleri ve dağılımları Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.7. EBSH başlangıç ve güncel tedavide kullanılan ajanlar

İlaçlar	Başlangıç tedavide n (%)	Güncel tedavide n (%)
Steroid	69 (100)	48 (73,8)
Metotreksat	50 (72,4)	39 (60)
Hidroksiklorokin	31 (44,9)	31 (47,7)
Leflunamid	3 (4,3)	4 (6,1)
Kolsisin	2 (2,9)	1 (1,52)
Sülfasalazin	1 (1,4)	0
Tosilizumab	1 (1,4)	5 (7,6)
Anakinra	0	4 (6,1)
Etanercept	1 (1,4)	1 (1,52)
Azatioprin	0	1 (1,52)
İntravenöz immünglobulin	4 (5,8)	0
İlaçsız	0	8 (12,3)
Toplam	69 (100)	65 (100)

Tablo 4.8. EBSH başlangıç ve güncel tedavi rejimleri

Tedavi Rejimleri	Başlangıç tedavide n (%)	Güncel tedavide n (%)
Steroid+metotreksat+hidroksiklorokin	24 (34,9)	17 (26,15)
Steroid+metotreksat	23 (33,5)	8 (12,15)
Steroid+Leflunamid+hidroksiklorokin	3 (4,35)	2 (3,15)
Steroid+tosilizumab+hidroksiklorokin	1 (1,4)	0
Steroid+metotreksat+kolsisin	1 (1,4)	0
Steroid+Kolşisin	1 (1,4)	0
Steroid+İntrevenöz immunoglobulin	3 (4,35)	0
Steroid+İntrevenöz immunoglobulin+metotreksat	1 (1,4)	0
Steroid+hidroksiklorokin	1 (1,4)	4 (6,2)
Steroid+etanercept+hidroksiklorokin	1 (1,4)	0
Steroid+metotreksat+hidroksiklorokin+sülfasalazin	1 (1,4)	0
Steroid+tosilizumab	0	1 (1,6)
Steroid+anakinra+hidroksiklorokin	0	2 (3,15)
Steroid+metotreksat+hidroksiklorokin+tosilizumab	0	2 (3,15)
Steroid+metotreksat+hidroksiklorokin+leflunamid	0	1 (1,6)
Steroid+metotreksat+hidroksiklorokin+kolsisin	0	1 (1,6)
Steroid+metotreksat+etanercept	0	1 (1,6)
Steroid+metotreksat+anakinra	0	1 (1,6)
Steroid+leflunamid+tosilizumab	0	1 (1,6)
Metotreksat+hidroksiklorokin	0	2 (3,15)
Metotreksat+anakinra	0	1 (1,6)
Sadece steroid	9 (13,1)	6 (9,2)
Sadece metotreksat	0	4 (6,2)
Sadece kolşisin	0	1 (1,6)
Sadece azatiopurin	0	1 (1,6)
İlaçsız	0	8 (12,15)
Toplam	69 (100)	65 (100)

5.TARTIŞMA

Nedeni bilinmeyen ateş nedeniyle araştırılan hastalarda erişkin başlangıçlı Still hastalığını ayırıcı tanıda destekleyen ve bu tanıdan uzaklaştıran klinik ve laboratuvar parametrelerin araştırıldığı bu çalışmada, yapılan çok değişkenli analiz sonucunda tipik döküntü, artralji, boğaz ağrısı, nötrofili varlığı, LDH yüksekliği, ferritin düzeylerinin 5 kat ve üzerinde olması EBSH olasılığını artırdığı, ateş pik sayısının günde 3 ve üzerinde olmasının ise EBSH dışı olasılıkları artırdığı saptanmıştır.

EBSH; nadir görülen, birden fazla sistemi etkileyebilen, etyolojisi ve patogenezi net olarak aydınlatılamamış olan kronik, oto-inflamatuvar karakterde bir romatizmal hastalıktır. NBA; ana olarak romatolojik, infeksiyöz ve malign nedenler olarak alt kategorilere ayrılan, genellikle ciddi tanı güçlüklerine neden olan klinik durumlar bütünüdür.

EBSH klinik ve laboratuvar özellikleri güncel literatür ile benzerdir [11, 44, 115]. NBA grubundaki hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı 2005 yılında Crispin ve ark. tarafından dizayn edilen çalışma ile benzerdir [105]. Ancak mevcut literatürde EBSH ve NBA ayırıcı tanısında günlük ateş pik sayısı ve ateş zamanını objektif olarak değerlendiren benzer bir çalışma yoktur.

NBA alt gruplarının sıklığı ve tanı dağılımlarına bakıldığında literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir[88]. Her alt grubun görülme sıklığı yaklaşık üçte bir olarak saptanmıştır. Romatolojik hastalıklar alt grubunda 12 (38,7) hastada olmak üzere en sık SLE gözlenmiştir. EBSH’ndan sonra NBA etyolojisinde en sık gözlenen romatolojik hastalıklardan olan SLE ile ilişkili bu oran literatürden daha yüksektir [116]. Bu durumun muhtemel nedeni çalışmanın romatoloji bölümünden yapılmış olması olabilir. Seriler arasında değişkenlik görülmekle birlikte NBA etyolojisine yapılan farklı, geniş çaplı çalışmalarda tüberküloz sıklığı %8 ile %15 arasında değişmektedir ve bu oran bizim çalışmamıza benzerdir[117, 118]. Benzer şekilde lenfoma, malign hastalıklar arasında en sık görülen hastalık olup literatürde değişen oranlarda bildirilmektedir. Bu oranlar, çalışmamıza göre daha düşüktür [103, 118]. Bu durumun bir nedeni, merkezimizde yoğun şekilde lenfoma tanı ve tedavisi yapılması, hematopoetik kök hücre naklinin de benzer şekilde sıklıkla gerçekleştirilmesi olabilir.

Artralji ve/veya artrit varlığı, mevcut çalışmada EBSH olasılığını kuvvetli bir şekilde predikte etmiştir. Crispin ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada artrit varlığının EBSH tanı olasılığını yaklaşık olarak 9 kat artırdığı bildirilmiştir [105]. Bahsedilen çalışmadaki malign hastalıklar ve romatolojik hastalıklar grubunda görülen artrit sıklığı çalışmamız ile benzerdir. Çalışmamızda infeksiyon hastalıkları grubunda hiç artrit tespit edilmemişken bahsedilen çalışmada bu oran %10 olarak bildirilmiştir [105]. Artralji sıklığı ise tüm alt gruplarda bu çalışmaya benzerdir. Çalışmamızda NBA grubuna göre EBSH grubunda özellikle el bileğinde artralji sıklığının daha yüksek saptanması güncel literatür ile uyumlu iken metatarsofalangeal eklemlerde görülen EBSH lehine yüksek oran daha önce literatürde bildirilmemiştir [119]. Mevcut çalışmada yapılan çok değişkenli analizde tespit edilen yüksek korelasyon nedeniyle yalnızca artralji varlığı modele dahil edilmiştir.

Tipik somon rengi döküntü varlığı güncel literatürle uyumlu oranlarda ve NBA alt gruplarına göre, tüm vücut bölgelerinde EBSH'ında daha yüksek saptanmıştır [105].

Boğaz ağrısı varlığı geniş çaplı EBSH serilerinde değişen oranlarla bildirilmekle birlikte hemen hepsi %70-80 civarında değişmektedir ve bu oran çalışmamıza benzerdir [44, 120, 121]. Çalışmamızda boğaz ağrısı varlığının EBSH tanı ihtimalini 20 kat artırdığı saptanırken literatürde bu oran değişkenlik göstermekte, ağırlığı farklı puanlama sistemlerinde değişmektedir [57, 105].

Çalışmamızda EBSH grubunda hastaların %27,5'inde lenfadenopati saptanırken bu oran literatürdeki bazı çalışmalar ile uyumlu iken bazıları ile uyumsuzdur [44, 105]. Kalyoncu ve ark. tarafından yayınlanan seride EBSH'da lenfadenopati varlığı %28,1 olarak bildirilirken, Crispin ve ark. bu oranı %54 olarak bildirilmiştir [44, 105]. Özellikle son dönemde artarak pratik hayatta yer bulan PET/BT kullanılarak yapılan çalışmalarda lenfadenopati varlığı % 60 civarında bildirilmektedir [122].

En ölümcül komplikasyonlardan biri olan hemofagositik sendrom, çalışmamızda EBSH grubunda 7 (%10) hastada gözlenirken NBA grubunda biri sistemik lupus eritematozus (SLE), diğeri akut lösemi olmak üzere toplam 2 hastada gözlemlendi. 2014 yılında yayınlanan 116 vakalık bir seride hastalar altta yatan romatolojik hastalıklarına göre alt gruplara ayrılmış, vakaların %52,3'ünü SLE

oluştururken %26,7'sini EBSH'nın oluşturduğu tespit edilmiştir [123]. Bu hastaların tedavi rejimleri incelendiğinde yüksek doz steroid ve intravenöz immunglobulin ilk sırada yer almaktadır [123]. Bu durum çalışmamızla benzer şekildedir.

Trombositoz ve nötrofilik lökositoz varlığı EBSH grubunda belirgin olarak daha sıklıkla. Nötrofil ve trombosit değerleri literatür ile uyumlu olarak izlendi [9, 124]. Sistemik inflamasyonun esas efektör hücrelerinin nötrofil olması, mevcut sitokin fırtınasının da trombopoiez üzerine uyarıcı etkileri bu tablodan sorumlu tutulmaktadır [9].

Laktat dehidrogenaz (LDH) tüm vücut dokularında bulunan sitozolik bir enzimdir. Glikoliz sonucu oluşan pürivatın laktata dönüşümünü gerçekleştirir. 2015 yılında yayınlanan, hemofagositoz öyküsü olan 13 hastanın da dahil edildiği 21 EBSH'sının incelendiği çalışmada; LDH düzeyleri hemofagositoz görülen EBSH hastalarında hemofagositoz görülmeyen EBSH'na göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır [125]. Yetmiş yedi hastanın karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirildiği bir çalışmada LDH yüksekliği %69 hastada tespit edilmiştir [126]. Çalışmamızda EBSH grubunda 49 (%92,5) hastada LDH yüksekliği saptanmış olup bu oran literatürde bildirilen en yüksek orandır. Aynı zamanda çalışmamız, LDH düzeyinin EBSH ile NBA ayırıcı tanısında kullanılabileceğini bildiren ilk çalışmadır.

Kompleman 3 düzeyleri ,hem NBA grubu bütün olarak değerlendirildiğinde hem de alt gruplar halinde değerlendirildiğinde EBSH grubunda daha yüksek olarak tespit edildi ($p=0,001$). Literatürde kompleman sistemi ve EBSH ilişkisi arasında kısıtlı veri bulunmakla birlikte 1998 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada EBSH'da sağlıklı popülasyona göre kompleman düzeylerinin artmış olduğu bildirilmiştir[127]. Çalışmamızda, özellikle romatolojik hastalıklar grubunda kompleman düzeylerinin düşük olmasının nedeni SLE hastaları olabilir, fakat mevcut sonuçlarımız literatür ile benzerdir[105]. Bununla birlikte özellikle EBSH grubunda kayıp veri oranı %10'u geçtiği için kompleman 3 düzeyi, regresyon modeline dahil edilmemiştir.

Ferritin, hücre içi bir protein olup demirin depolanmasını ve kontrollü bir şekilde salınmasını sağlar. Uzun yıllardır serum ferritin düzeyi, EBSH'nın bir prediktörü olarak öne sürülse de hangi değerin üzerinde ve eşlik eden hangi durumların varlığında tanı koydurucu özellikte olduğu konusunda görüş birliğine varılamamıştır[6]. Yamaguchi ve ark. tarafından oluşturulan tanı kriterleri arasında

ferritin yer almazken Fautrel tarafından önerilen klasifikasyon kriterlerinde glikozile ferritin düşüklüğü bir kriter olarak yer almaktadır[50, 57]. EBSH’da görülen ferritin yüksekliğinin demir metabolizmasından ziyade sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Kırkaltı EBSH tanısı olan hasta ile ateşi olan ancak EBSH tanısı olmayan 86 hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada ayırıcı tanıda kullanılabilecek serum ferritin düzeyi belirlenmeye çalışılmıştır. 1250 ve üzerindeki değerlerin EBSH için oldukça spesifik olduğu, ancak lenfoma gibi malign durumlarda ayırıcı tanıda yetersiz kaldığı belirtilmiştir; 2500 ve üzerindeki durumlarda ise spesifisitesinin %99,9 olduğu bildirilmiştir [128]. Çalışmamıza dahil edilen 69 hastanın 63’üne ait ferritin düzeyi mevcut idi. 62 (%98) hastanın serum ferritin düzeyleri laboratuvar üst limitinden yüksek idi. Ferritin düzeyinin normal limitlerde olduğu 1 hasta, tekrar incelendiğinde kaydedilen ferritin düzeyinin steroid tedavisi altında olduğu anlaşıldı. Bu nedenle ferritin düzey tespiti tedavi öncesi yapılmalıdır. Crispin ve ark. tarafından yapılan benzer nitelikteki çalışmada yazarlar, metodolojik nedenlerle ferritin düzey yüksekliğini oluşturdukları modele katamadıklarını, bu durumun da majör bir kısıtlılık olduğunu belirtmişlerdir [105]. Çalışmamızda lojistik regresyon modeli oluşturulurken, serum ferritin yüksekliğinin, laboratuvar üst limitinin 5 katı ve üzeri olması modele dahil edilmiştir. Mevcut literatürde belirli bir kestirim noktası belirtilmemektedir. Çalışmamızda yapılan ek analizler sonucunda 5 kat ve üzeri ferritin yüksekliği kullanılmıştır. Literatürde, benzer şekilde ferritin düzeyinin 5 kat ve üzerinde artış göstermesi kestirim noktası olarak kullanılmıştır [128, 129].

Çalışmamızda EBSH’nda hastaların başlangıç ve güncel tedavi rejimleri ve kullanılan ajanlar incelenmiştir. Başlangıç tedavisinde 24 (%34,9) hastaya steroid, metotreksat, hidroksiklorokin kombinasyonu verilirken 23 (%33,5) hastaya steroid ve metotreksat kombinasyonu verilmiş. 2016 yılında Kalyoncu ve ark. tarafından yayınlanan geniş kapsamlı seride 85 (%23,9) hastaya steroid, metotreksat, hidroksiklorokin kombinasyonu, 117 (%32,9) hastada ise steroid ve metotreksat kombinasyonu tercih edilmiştir [44]. Benzer şekilde güncel tedavinin de incelendiği bahsedilen çalışmada, güncel tedavide steroid kullanımı çalışmamıza göre daha az oranda saptanmıştır (%73,8 - %55,8) [44]. EBSH’da giderek kullanımı artan biyolojik tedavilerle ilgili veriler karşılaştırıldığında; güncel tedavide anakinra ve tosilizumab kullanım oranları bahsedilen çalışmada sırasıyla %1,9 ve 0,3 iken çalışmamızda bu oranlar sırasıyla % 6,1 ve %7,6 olarak saptanmıştır [44]. Bu durum, biyolojik ajanlarla alakalı giderek artan güvenlik ve etkinlik verilerinden kaynaklanıyor olabilir.

Sonuç olarak bu çalışma ile artralji, döküntü, boğaz ağrısı varlığı, ferritin ve LDH yüksekliği, nötrofili varlığı EBSH tanısına kuvvetli bir biçimde yaklaştırdığı, günde 3 ve üzerinde ateş piki olmasının ise EBSH tanısından uzaklaştırdığı ortaya konmuştur. Çalışmamızın iyi yapılandırılmış, prospektif yapısı sonuçların güvenilirliğini artırmaktadır. Bununla birlikte bazı parametrelerde eksik verilerin fazla olması, NBA alt gruplarındaki hasta sayısının da birebir EBSH ile kıyaslama yapılması için az oluşu çalışmamızın kısıtlılıkları olarak sıralanabilir. Çalışmamızın sonuçlarının daha geniş çaplı çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.



6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. Serum ferritin düzeyinin üst limitin 5 katı ve üzerinde olması, artralji varlığı EBSH olasılığını ciddi boyutta artırmaktadır.
2. El bileği artriti/artraljisi ile EBSH ilişkisi iyi bilinirken çalışmamızda metatarsofalangeal eklem artraljisinin de EBSH için oldukça prediktif olduğu söylenebilir.
3. Hemofagositik sendrom varlığı EBSH açısından uyarıcı olmalıdır.
4. Biyolojik ajanların EBSH tedavisinde kullanım sıklığı artmaktadır.
5. Gelişen tanı ve tedavi imkanlarına rağmen, tüberküloz hala ciddi bir tehlike olarak karşımıza çıkmaktadır.
6. Başlangıç ve idame tedavide en çok kullanılan ilaçlar steroid ve metotreksattır.
7. EBSH grubunda, NBA grubuna göre literatürde pek de bildirilmeyen laktat dehidrogenaz ve kompleman 3 yüksekliği tespit edilmiştir.

6.2. Öneriler

1. Steroid kullanımı, ferritin düzeylerini etkileyebileceği için tedavi öncesi görülmelidir.
2. NBA etyolojisi araştırılan hastalarda ateş zamanı ve günlük pik ateş sayısı göz önünde bulundurulmalı, sık pik yapan hastalarda maligniteler daha ön plana çıkarılmalıdır.
3. Laktat dehidrogenaz yüksekliği, NBA ayırıcı tanısında ön planda EBSH ve maligniteleri düşündürmelidir.

KAYNAKLAR

1. Cunha, B.A., O. Lortholary, and C.B. Cunha, *Fever of unknown origin: a clinical approach*. Am J Med, 2015. **128**(10): p. 1138 e1-1138 e15.
2. Magadur-Joly, G., et al., *Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France*. Ann Rheum Dis, 1995. **54**(7): p. 587-90.
3. Wakai, K., et al., *Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan*. J Epidemiol, 1997. **7**(4): p. 221-5.
4. Balci, M.A., et al., *Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northwestern Thrace region in Turkey*. Clin Exp Rheumatol, 2015. **33**(6): p. 818-23.
5. Owlia, M.B. and G. Mehrpoor, *Adult-onset Still's disease: a review*. Indian J Med Sci, 2009. **63**(5): p. 207-21.
6. Cagatay, Y., et al., *Adult-onset Still's disease*. Int J Clin Pract, 2009. **63**(7): p. 1050-5.
7. Chen, P.D., et al., *Retrospective study of 61 patients with adult-onset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China*. Clin Rheumatol, 2012. **31**(1): p. 175-81.
8. Sakata, N., et al., *Epidemiological study of adult-onset Still's disease using a Japanese administrative database*. Rheumatol Int, 2016. **36**(10): p. 1399-405.
9. Gerfaud-Valentin, M., et al., *Adult-onset Still's disease*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(7): p. 708-22.
10. Jamilloux, Y., et al., *Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart*. Immunol Res, 2015. **61**(1-2): p. 53-62.
11. Pouchot, J., et al., *Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients*. Medicine (Baltimore), 1991. **70**(2): p. 118-36.
12. Terkeltaub, R., et al., *HLA-Bw35 and prognosis in adult Still's disease*. Arthritis Rheum, 1981. **24**(12): p. 1469-72.
13. Wouters, J.M., P. Reekers, and L.B. van de Putte, *Adult-onset Still's disease. Disease course and HLA associations*. Arthritis Rheum, 1986. **29**(3): p. 415-8.
14. Fujii, T., et al., *Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease*. Rheumatology (Oxford), 2001. **40**(12): p. 1398-404.
15. Joung, C.I., et al., *Association between HLA-DR B1 and clinical features of adult onset Still's disease in Korea*. Clin Exp Rheumatol, 2003. **21**(4): p. 489-92.
16. Sugiura, T., et al., *A promoter haplotype of the interleukin-18 gene is associated with juvenile idiopathic arthritis in the Japanese population*. Arthritis Res Ther, 2006. **8**(3): p. R60.
17. Wang, F.F., et al., *A genetic role for macrophage migration inhibitory factor (MIF) in adult-onset Still's disease*. Arthritis Res Ther, 2013. **15**(3): p. R65.
18. Fishman, D., et al., *The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis*. J Clin Invest, 1998. **102**(7): p. 1369-76.
19. Ombrello, M.J., et al., *Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(5): p. 906-913.
20. Choi, J.H., et al., *Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease*. J Rheumatol, 2003. **30**(11): p. 2422-7.

21. Matsui, K., et al., *High serum level of macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) in adult-onset Still's disease*. Rheumatology (Oxford), 1999. **38**(5): p. 477-8.
22. Lee, S.J., et al., *Natural killer T cell deficiency in active adult-onset Still's Disease: correlation of deficiency of natural killer T cells with dysfunction of natural killer cells*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(9): p. 2868-77.
23. Wada, T., et al., *Sustained elevation of serum interleukin-18 and its association with hemophagocytic lymphohistiocytosis in XIAP deficiency*. Cytokine, 2014. **65**(1): p. 74-8.
24. Chen, D.Y., et al., *Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease*. Ann Rheum Dis, 2004. **63**(10): p. 1300-6.
25. Kim, H.A., et al., *Highly Expression of CD11b and CD32 on Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Adult-Onset Still's Disease*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(1).
26. Chen, D.Y., et al., *The associations of circulating CD4+CD25high regulatory T cells and TGF-beta with disease activity and clinical course in patients with adult-onset Still's disease*. Connect Tissue Res, 2010. **51**(5): p. 370-7.
27. Goldbach-Mansky, R. and D.L. Kastner, *Autoinflammation: the prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implications for common illnesses*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **124**(6): p. 1141-9; quiz 1150-1.
28. Lequerre, T., et al., *Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(3): p. 302-8.
29. Giampietro, C. and B. Fautrel, *Anti-Interleukin-1 Agents in Adult Onset Still's Disease*. Int J Inflam, 2012. **2012**: p. 317820.
30. Han, J.H., et al., *Serum Levels of Interleukin 33 and Soluble ST2 Are Associated with the Extent of Disease Activity and Cutaneous Manifestations in Patients with Active Adult-onset Still's Disease*. J Rheumatol, 2017. **44**(6): p. 740-747.
31. Priori, R., et al., *Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis between adult-onset Still's disease and sepsis*. J Rheumatol, 2014. **41**(6): p. 1118-23.
32. Inoue, N., et al., *Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis*. Clin Immunol, 2016. **169**: p. 8-13.
33. Ichida, H., et al., *Clinical manifestations of Adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: Association with low levels of ferritin and Interleukin-18*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014. **66**(4): p. 642-6.
34. Liao, T.L., et al., *Upregulation of circulating microRNA-134 in adult-onset Still's disease and its use as potential biomarker*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 4214.
35. Waite, J.C. and D. Skokos, *Th17 response and inflammatory autoimmune diseases*. Int J Inflam, 2012. **2012**: p. 819467.
36. Chen, D.Y., et al., *Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(12): p. 2305-12.
37. Meng, G., et al., *A mutation in the Nlrp3 gene causing inflammasome hyperactivation potentiates Th17 cell-dominant immune responses*. Immunity, 2009. **30**(6): p. 860-74.
38. Pascual, V., et al., *Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade*. J Exp Med, 2005. **201**(9): p. 1479-86.
39. Ogilvie, E.M., et al., *Specific gene expression profiles in systemic juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(6): p. 1954-65.
40. Frosch, M., et al., *The myeloid-related proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of toll-like receptor 4, and interleukin-1beta form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(3): p. 883-91.

41. Takeichi, T., et al., *Phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 in the epidermis in adult-onset Still's disease*. J Dermatol, 2017.
42. Shimizu, M., et al., *Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(9): p. 1645-53.
43. Maria, A.T., et al., *Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: dichotomous view for cytokine and clinical expressions*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(11): p. 1149-59.
44. Kalyoncu, U., et al., *Response rate of initial conventional treatments, disease course, and related factors of patients with adult-onset Still's disease: Data from a large multicenter cohort*. J Autoimmun, 2016. **69**: p. 59-63.
45. Crispín, J.C., D. Martínez-Baños, and J. Alcocer-Varela, *Adult-Onset Still Disease as the Cause of Fever of Unknown Origin*. Medicine, 2005. **84**(6): p. 331-337.
46. Bagnari, V., et al., *Adult-onset Still's disease*. Rheumatol Int, 2010. **30**(7): p. 855-62.
47. Kadavath, S. and P. Efthimiou, *Adult-onset Still's disease-pathogenesis, clinical manifestations, and new treatment options*. Ann Med, 2015. **47**(1): p. 6-14.
48. Gerfaud-Valentin, M., et al., *Parenchymal lung involvement in adult-onset Still disease: A STROBE-compliant case series and literature review*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(30): p. e4258.
49. Lenert, A. and Q. Yao, *Macrophage activation syndrome complicating adult onset Still's disease: A single center case series and comparison with literature*. Semin Arthritis Rheum, 2016. **45**(6): p. 711-6.
50. Fautrel, B., et al., *Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease*. J Rheumatol, 2001. **28**(2): p. 322-9.
51. Kim, H.A., et al., *The pathologic findings of skin, lymph node, liver, and bone marrow in patients with adult-onset still disease: a comprehensive analysis of 40 cases*. Medicine (Baltimore), 2015. **94**(17): p. e787.
52. Jeon, Y.K., et al., *Spectrum of lymph node pathology in adult onset Still's disease; analysis of 12 patients with one follow up biopsy*. J Clin Pathol, 2004. **57**(10): p. 1052-6.
53. Pay, S., et al., *A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis*. Clin Rheumatol, 2006. **25**(5): p. 639-44.
54. An, Y.S., et al., *The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of disease activity of adult-onset Still's disease*. Korean J Intern Med, 2016.
55. Kim, Y.J., et al., *Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin*. Intern Med J, 2012. **42**(7): p. 834-7.
56. Crouzet, J., et al., *Place of (18)F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012. **31**(8): p. 1727-33.
57. Yamaguchi, M., et al., *Preliminary criteria for classification of adult Still's disease*. J Rheumatol, 1992. **19**(3): p. 424-30.
58. Pak, S. and C. Pham, *Delay in the Diagnosis of Adult-Onset Still's Disease*. Cureus, 2017. **9**(6): p. e1321.
59. Gerfaud-Valentin, M., et al., *Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients*. Medicine (Baltimore), 2014. **93**(2): p. 91-9.
60. Mitrovic, S. and B. Fautrel, *New Markers for Adult-Onset Still's Disease*. Joint Bone Spine, 2017.

61. Koizumi, R., et al., *Treatment of adult Still's disease with dexamethasone, an alternative to prednisolone*. Scand J Rheumatol, 2000. **29**(6): p. 396-8.
62. Colina, M., et al., *The evolution of adult-onset Still disease: an observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients*. Semin Arthritis Rheum, 2011. **41**(2): p. 279-85.
63. Kim, H.A., J.M. Sung, and C.H. Suh, *Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease*. Rheumatol Int, 2012. **32**(5): p. 1291-8.
64. Fautrel, B., et al., *Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease*. J Rheumatol, 1999. **26**(2): p. 373-8.
65. Franchini, S., et al., *Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(8): p. 2530-5.
66. Mitamura, M., et al., *Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease*. Mod Rheumatol, 2009. **19**(1): p. 57-63.
67. Husni, M.E., et al., *Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(5): p. 1171-6.
68. Cavagna, L., et al., *Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy*. Clin Exp Rheumatol, 2001. **19**(3): p. 329-32.
69. Fautrel, B., et al., *Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(2): p. 262-6.
70. Kaneko, K., et al., *Exacerbation of adult-onset Still's disease, possibly related to elevation of serum tumor necrosis factor-alpha after etanercept administration*. Int J Rheum Dis, 2010. **13**(4): p. e67-9.
71. Agarwal, S., et al., *A rare trigger for macrophage activation syndrome*. Rheumatol Int, 2011. **31**(3): p. 405-7.
72. Kalliolias, G.D., et al., *Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(6): p. 842-3.
73. Kotter, I., et al., *Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature*. Semin Arthritis Rheum, 2007. **37**(3): p. 189-97.
74. Petryna, O., J.J. Cush, and P. Efthimiou, *IL-1 Trap rilonacept in refractory adult onset Still's disease*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(12): p. 2056-7.
75. Kontzias, A. and P. Efthimiou, *The use of Canakinumab, a novel IL-1beta long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease*. Semin Arthritis Rheum, 2012. **42**(2): p. 201-5.
76. Cavalli, G., et al., *Efficacy and safety of biological agents in adult-onset Still's disease*. Scand J Rheumatol, 2015. **44**(4): p. 309-14.
77. Emmenegger, U., et al., *Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes*. Am J Hematol, 2001. **68**(1): p. 4-10.
78. Liozon, E., et al., *Intravenous immunoglobulins for adult Still's disease and pregnancy*. Rheumatology (Oxford), 1999. **38**(10): p. 1024-5.
79. Petersdorf, R.G. and P.B. Beeson, *Fever of unexplained origin: report on 100 cases*. Medicine (Baltimore), 1961. **40**: p. 1-30.
80. Durack, D.T. and A.C. Street, *Fever of unknown origin--reexamined and redefined*. Curr Clin Top Infect Dis, 1991. **11**: p. 35-51.
81. Vanderschueren, S., et al., *From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues*. Arch Intern Med, 2003. **163**(9): p. 1033-41.
82. Horowitz, H.W., *Fever of unknown origin or fever of too many origins?* N Engl J Med, 2013. **368**(3): p. 197-9.

83. Sharma, B.K., et al., *Prolonged undiagnosed fever in northern India*. Trop Geogr Med, 1992. **44**(1-2): p. 32-6.
84. Turkulov, V., et al., *Fever of unknown origin in elderly patients*. Srp Arh Celok Lek, 2011. **139**(1-2): p. 64-8.
85. Pizzo, P.A., F.H. Lovejoy, Jr., and D.H. Smith, *Prolonged fever in children: review of 100 cases*. Pediatrics, 1975. **55**(4): p. 468-73.
86. Miller, R.F., A.D. Hingorami, and N.M. Foley, *Pyrexia of undetermined origin in patients with human immunodeficiency virus infection and AIDS*. Int J STD AIDS, 1996. **7**(3): p. 170-5.
87. Zhang, J., et al., *Clinical features of 66 lymphoma patients presenting with a fever of unknown origin*. Intern Med, 2012. **51**(18): p. 2529-36.
88. Cunha, B.A., *Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests*. Infect Dis Clin North Am, 2007. **21**(4): p. 1137-87, xi.
89. Bryan, C.S., *Fever of unknown origin: the evolving definition*. Arch Intern Med, 2003. **163**(9): p. 1003-4.
90. Carsons, S.E., *Fever in rheumatic and autoimmune disease*. Infect Dis Clin North Am, 1996. **10**(1): p. 67-84.
91. Cunha, B.A., S. Parchuri, and S. Mohan, *Fever of unknown origin: temporal arteritis presenting with persistent cough and elevated serum ferritin levels*. Heart Lung, 2006. **35**(2): p. 112-6.
92. Marshall, G.S., *Prolonged and recurrent fevers in children*. J Infect, 2014. **68 Suppl 1**: p. S83-93.
93. Drenth, J.P., C.J. Haagsma, and J.W. van der Meer, *Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group*. Medicine (Baltimore), 1994. **73**(3): p. 133-44.
94. Sardesai, V., *Pyrexia of unknown origin--an uncommon presentation of subacute thyroiditis*. J Indian Med Assoc, 2013. **111**(2): p. 135.
95. Mourad, O., V. Palda, and A.S. Detsky, *A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin*. Arch Intern Med, 2003. **163**(5): p. 545-51.
96. Al-Homrany, M., *The significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate in hemodialysis patients*. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2002. **13**(2): p. 141-5.
97. Knockaert, D.C., et al., *Clinical value of gallium-67 scintigraphy in evaluation of fever of unknown origin*. Clin Infect Dis, 1994. **18**(4): p. 601-5.
98. Pedersen, T.I., et al., *Fever of unknown origin: a retrospective study of 52 cases with evaluation of the diagnostic utility of FDG-PET/CT*. Scand J Infect Dis, 2012. **44**(1): p. 18-23.
99. Bleeker-Rovers, C.P., et al., *A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol*. Medicine (Baltimore), 2007. **86**(1): p. 26-38.
100. Knockaert, D.C., K.S. Dujardin, and H.J. Bobbaers, *Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin*. Arch Intern Med, 1996. **156**(6): p. 618-20.
101. Bryan, C.S. and D. Ahuja, *Fever of unknown origin: is there a role for empiric therapy?* Infect Dis Clin North Am, 2007. **21**(4): p. 1213-20, xi.
102. Kucukardali, Y., et al., *The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study*. Int J Infect Dis, 2008. **12**(1): p. 71-9.
103. Sipahi, O.R., et al., *Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006*. Med Sci Monit, 2007. **13**(7): p. CR318-22.
104. Shang, J., et al., *Recent trends in the distribution of causative diseases of fever of unknown origin*. Wien Klin Wochenschr, 2017. **129**(5-6): p. 201-207.

105. Crispin, J.C., D. Martinez-Banos, and J. Alcocer-Varela, *Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin*. *Medicine (Baltimore)*, 2005. **84**(6): p. 331-7.
106. Colafrancesco, S., et al., *IL-18 Serum Level in Adult Onset Still's Disease: A Marker of Disease Activity*. *Int J Inflam*, 2012. **2012**: p. 156890.
107. Rau, M., et al., *Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis*. *J Rheumatol*, 2010. **37**(11): p. 2369-76.
108. Wittkowski, H., et al., *S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(12): p. 3924-31.
109. Scire, C.A., et al., *Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases*. *Clin Exp Rheumatol*, 2006. **24**(2): p. 123-8.
110. Chen, D.Y., et al., *The potential role of advanced glycation end products (AGEs) and soluble receptors for AGEs (sRAGE) in the pathogenesis of adult-onset still's disease*. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015. **16**: p. 111.
111. Han, J.H., et al., *Association of CXCL10 and CXCL13 levels with disease activity and cutaneous manifestation in active adult-onset Still's disease*. *Arthritis Res Ther*, 2015. **17**: p. 260.
112. Bleesing, J., et al., *The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2007. **56**(3): p. 965-71.
113. Zou, Y.Q., et al., *The levels of macrophage migration inhibitory factor as an indicator of disease activity and severity in adult-onset Still's disease*. *Clin Biochem*, 2008. **41**(7-8): p. 519-24.
114. Chen, D.Y., et al., *Association of intercellular adhesion molecule-1 with clinical manifestations and interleukin-18 in patients with active, untreated adult-onset Still's disease*. *Arthritis Rheum*, 2005. **53**(3): p. 320-7.
115. Ortiz-Sanjuan, F., et al., *Efficacy of Anakinra in Refractory Adult-Onset Still's Disease: Multicenter Study of 41 Patients and Literature Review*. *Medicine (Baltimore)*, 2015. **94**(39): p. e1554.
116. Mulders-Manders, C.M., A. Simon, and C.P. Bleeker-Rovers, *Rheumatologic diseases as the cause of fever of unknown origin*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2016. **30**(5): p. 789-801.
117. Knockaert, D.C., S. Vanderschueren, and D. Blockmans, *Fever of unknown origin in adults: 40 years on*. *J Intern Med*, 2003. **253**(3): p. 263-75.
118. Knockaert, D.C., L.J. Vanneste, and H.J. Bobbaers, *Fever of unknown origin in elderly patients*. *J Am Geriatr Soc*, 1993. **41**(11): p. 1187-92.
119. Elkon, K.B., et al., *Adult-onset Still's disease. Twenty-year followup and further studies of patients with active disease*. *Arthritis Rheum*, 1982. **25**(6): p. 647-54.
120. Kong, X.D., et al., *Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases*. *Clin Rheumatol*, 2010. **29**(9): p. 1015-9.
121. Castaneda, S., E.F. Vicente, and M.A. Gonzalez-Gay, *[Adult-onset Still's disease]*. *Med Clin (Barc)*, 2016. **147**(5): p. 217-222.
122. Jiang, L., et al., *Imaging characteristics of adult onset Still's disease demonstrated with 18F-FDG PET/CT*. *Mol Med Rep*, 2017. **16**(3): p. 3680-3686.
123. Kumakura, S. and Y. Murakawa, *Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults*. *Arthritis Rheumatol*, 2014. **66**(8): p. 2297-307.
124. Reddy Munagala, V.V., et al., *Adult onset Still's disease: experience from a tertiary care rheumatology unit*. *Int J Rheum Dis*, 2012. **15**(6): p. e136-41.

125. Bae, C.B., et al., *Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients*. Medicine (Baltimore), 2015. **94**(4): p. e451.
126. Zhu, G., et al., *Liver abnormalities in adult onset Still's disease: a retrospective study of 77 Chinese patients*. J Clin Rheumatol, 2009. **15**(6): p. 284-8.
127. Mok, C.C., C.S. Lau, and R.W. Wong, *Clinical characteristics, treatment, and outcome of adult onset Still's disease in southern Chinese*. J Rheumatol, 1998. **25**(12): p. 2345-51.
128. Lian, F., et al., *Clinical features and hyperferritinemia diagnostic cutoff points for AOSD based on ROC curve: a Chinese experience*. Rheumatol Int, 2012. **32**(1): p. 189-92.
129. Jiang, L., et al., *Evaluation of clinical measures and different criteria for diagnosis of adult-onset Still's disease in a Chinese population*. J Rheumatol, 2011. **38**(4): p. 741-6.



Ek-1: Etik kurul onayı

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
 Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 – 222

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 07 ŞUBAT 2017 SALI
Toplantı No : 2017/04
Proje No : GO 17/84 (Değerlendirme Tarihi: 31.01.2017)
Karar No : GO 17/84– 05

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Umut KALYONCU' nun sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Emre BİLGİN' in uzmanlık tezi olan, GO 17/84 kayıt numaralı ve *“Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığının Diğer Nedeni Bilinmeyen Ateş Sebeplerinden Ayrımını Sağlayabilecek Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Araştırılması”* başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAGLAM (Üye) | İZİNLİ |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| İZİNLİ | İZİNLİ |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| İZİNLİ | İZİNLİ |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELN (Üye) |
| İZİNLİ | İZİNLİ |
| | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |