

TC.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN
TANI DAĞILIMININ VE DEMOGRAFİK VERİLERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berkay MUSLU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Timur Selçuk AKPINAR

İSTANBUL 2022

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimleriyle yetişmeme katkıda bulunan her daim bana desteğini esirgemeyen değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Meliha NALÇACI'ya,

Genel Dahiliye bölümünde görev yaptığım sürece gerek şahsıma gerekse asistanlara yaklaşımıyla bizlere örnek olan, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, bana doktorluğu sevdiren, daima bizi ailesinden biri gibi gören, ne yazık ki salgın sürecinde vefat eden, asistanı olmaktan gurur duyduğum merhum Prof. Dr. Cemil TAŞÇIOĞLU'na

Tez çalışmamın belirlenmesinden itibaren tüm aşamalarında bana yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, sevgisi ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Timur Selçuk AKPINAR'a

İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve diğer Anabilim Dalları'nda görev yapan ve bizleri bilgileri ile geleceğe hazırlayan tüm değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca birçok alanda yardımlarını esirgemeyen, zorlu süreçlerde daima yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. Halil YAZICI'ya

Uzmanlığım süresince birlikte çalıştığımız, her zaman yanımda olan Dr. Melodi Gizem CAN, Dr. Sinem ÖZTAŞKIN, Dr. Deniz SEYİTHANOĞLU, Dr.Ömer Burak EKİNCİ, Dr. Sevdâ SERT EKİNCİ, Dr. Çağrı Burak UĞURLU ve tüm asistan arkadaşlarıma

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim, büyük emek sahibi çok sevdiğim ailem ve arkadaşlarıma

Sonsuz teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Dr. Berkay MUSLU

İÇİNDEKİLER TABLOSU

İÇİNDEKİLER TABLOSU	III
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
ÖZET	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1 Ateş Tanımı ve Etkileyen Faktörler.....	6
2.2 Ateş Patofizyolojisi.....	7
2.3 Ateş Tipleri, Hipertermi ve Hiperpireksi	12
2.3.1 Ateş Tipleri	12
2.3.2 Hipertermi ve Hiperpireksi	12
2.4 Ateş ve Hiperterminin Tedavisi	13
2.5 Nedeni Bilinmeyen Ateş (NBA) Tanımı	14
2.6 Nedeni Bilinmeyen Ateş Etiyoloji ve Epidemiyolojisi.....	15
2.6.1 Enfeksiyonlar	18
2.6.2: Enfeksiyon Dışı İnflamatuvar Hastalıklar (NIID)	22

2.6.3 Maligniteler.....	23
2.6.4 Diğer Sebepler	24
2.7 Nedeni Bilinmeyen Ateş Vakalarına Yaklaşım	27
2.7.1 Hasta Hikayesi ve Özgeçmişi	27
2.7.2 Kullanan İlaçlar, Sosyal Hikaye ve Soygeçmiş	27
2.7.3 Fizik Muayene	28
2.7.4 Laboratuvar Değerlendirmeleri.....	30
2.7.5 Görüntüleme Yöntemleri	32
2.7.6 İnvazif Testler	33
3.GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1 Çalışma Grubunun Seçimi	34
3.2 Klinik Laboratuvar ve Görüntüleme	34
3.3 İstatiksel yöntem	35
4.BULGULAR.....	36
5.TARTIŞMA	47
6.SONUÇ	52
7.KAYNAKLAR	53
8.ÖZGEÇMİŞ	61

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Vücut Sıcaklığını Ölçmede Kullanılan Vücut Bölgeleri ve Normal Değerler.....	7
Tablo 2. Endojen ve Ekzojen Pirojenler.....	10
Tablo 3. Nedeni Bilinmeyen Ateş Tanımları	14
Tablo 4. Nedeni Bilinmeyen Ateşin Yaygın Nedenleri	17
Tablo 5. Nedeni Bilinmeyen Ateş Tanısında Anamnez için İpuçları.....	28
Tablo 6. Nedeni Bilinmeyen Ateş Tanısında Fizik Muayene için İpuçları.....	29
Tablo 7. Nedeni Bilinmeyen Ateş Etiyolojik Araştırmasında Önerilen Tetkikler	31
Tablo 8. Olguların Etiyolojik Dağılımı	37
Tablo 9. Hastaların Tanıya Göre Yaş ve Cinsiyet Karşılaştırmaları.....	38
Tablo 10. Hasta Grupları İçerisinde Cinsiyete Göre Dağılımı.....	38
Tablo 11. Fizik Muayene Bulgularının Tanı Grupları Arasındaki Dağılımı.....	39
Tablo 12. Tanı Bulguları Arasında Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması.....	40
Tablo 13. Görüntüleme Bulgularının Tanı Grupları Arasındaki Karşılaştırması.....	41
Tablo 14. Gruplar Arasında PET-BT Bulgularının Karşılaştırılması	42
Tablo 15. Girişimsel İşlemler ile Tanı Grupları Arasındaki Karşılaştırma.....	44
Tablo 16. Hastaların Komorbidite Dağılımı.....	44
Tablo 17. Tanı Gruplarının Pandemi Öncesi ve Sonrası Dağılımı.....	45
Tablo 18. Tanı Grupları Arasında Charlson Komorbidite İndeksi ve Yatış Sürelerinin Karşılaştırılması	45

Tablo 19. Türkiye’de Nedeni Bilinmeyen Ateş Çalışmalarında Etiyoloji 50

Tablo 20. Dünyada Nedeni Bilinmeyen Ateş Çalışmalarında Etiyoloji 51



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Ateş İnhibisyon ve Aktivasyonu	11
Şekil 2. Olguların Tanı Dağılımı.....	36
Şekil 3. Hasta Grupları İçerisinde Cinsiyete Göre Dağılım Grafiği	39
Şekil 4. Ortalama LDH Değerlerinin Tanı Grubu Arasında Karşılaştırılması.....	41
Şekil 5. Gruplar Arasında PET BT Çekilen ve Çekilmeyen Hastaların Tanı Karşılaştırması .	42
Şekil 6. PET-BT Çekilen ve Çekilmeyen Hastalarda Tanı Karşılaştırılması.....	43
Şekil 7. PET-BT Tutulumları ile Hastalarda Tanı Karşılaştırması	43
Şekil 8. Ortalama Tanı Alma ve Yatış Sürelerinin Tanı Grupları Arasında Karşılaştırılması .	46
Şekil 9. Charlson Komorbidite İndeksi ile Yatış Süreleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi	46

KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikal tropik hormon
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
AST	: Aspartat aminotransferaz
AFP	: Alfa-fetoprotein
AIDS	: Kazanılmış immün yetmezliği sendromu
ANA	: Anti-nükleer antikor
ANCA	: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
Anti dsDNA	: Çift sarmallı DNA antikor
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan üre azotu
CAPS	: Kriyoprin ilişkili periyodik sendrom
CCI	: Charlson komorbidite indeksi
CLTA-4	: Sitotoksik T lenfosit antijen-4
CMV	: Sitomegalovirüs
CNTF	: Siliyer nörotrofik faktör
COX	: Siklooksijenaz
CRH	: Kortikotropin salıcı hormon

CRP	: C-reaktif protein
DRESS	: Eozinofili ve sistemik semptomlarla ilişkili ilaç reaksiyon sendromu
EBV	: Epstein-Barr virüs
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ENA	: Ekstrakte edilebilir nükleer antijen
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
F-18	: Flor-18
FDG	: Fluorodeoksiglukoz
FMF	: Ailevi Akdeniz ateşi
GGT	: Gama glutamil transferaz
HAV	: Hepatit A virüsü
HBV	: Hepatit B virüsü
HEV	: Hepatit E virüsü
Hgb	: Hemoglobin
HIDS	: Hiperimmunoglobulin D sendromu
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
Htc	: Hematokrit
IBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları

ICD	: Kardiyoverter defibrilatör
IL-1	: İnterlökin 1
IL-6	: İnterlökin 6
IL-11	: İnterlökin 11
IL-12	: İnterlökin 12
INF-α	: İnterferon-alfa
JİA	: Juvenil idiyomatik artrit
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LIF	: Lösemi inhibitör faktör
MCV	: Medyan korpusküler volüm
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
MKD	: Mevalonat kinaz eksikliği
MSH	: Melanosit uyarıcı hormon
MSS	: Merkezi sinir sistemi
MR	: Manyetik rezonans
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
NBA	: Nedeni bilinmeyen ateş
NIID	: Non enfeksiyöz inflamatuvar hastalık
NMS	: Nöroleptik malign sendrom

NSAİİ	: Nonsteroid anti inflamatuvar ilaç
OVLİT	: Organum vasculosum lamina terminalis
PET	: Pozisyon emülsiyon sintigrafisi
PGE2	: Prostaglandin E2
RF	: Romatoid Faktör
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TRAPS	: TNF reseptör ilişkili periyodik sendrom
TLR	: Toll benzeri reseptör
TNF	: Tümör nekroz faktör
TSS	: Toksik Şok Sendromu
USG	: Ultrasonografi

ÖZET

Giriş: Nedeni bilinmeyen ateş, ateşin 38,3°C'nin üzerinde olması, sürenin üç haftadan uzun olması ve bir haftalık hastane araştırmasında rağmen nedeninin belirlenememesi olarak tanımlanır. NBA'ya neden olan hastalıkların spektrumu, yeterince ortaya konamamış gerekçeler nedeniyle çok farklıdır. Bu faktörler arasında coğrafi prevalans paternleri, hastanın yaşı ve gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerin araştırma kaynakları arasındaki boşluk büyük bir öneme sahip olabilir. Yaptığımız çalışmada nedeni bilinmeyen ateş tanısı ile takip edilen olguların tanı dağılımı ve demografik verileri incelendi.

Materyal ve metot: Ocak 2018-Eylül 2021 yıllarında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Dahiliye ve Acil Dahiliye servisinde yatmış olan, ateş ve eşlik eden çeşitli şikayetlerle yatırılarak tetkik edildiğinde klasik NBA düşünülen 125 hasta retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, doğum yeri, yatış süresi, özgeçmişleri, fizik bulguları, yatışı sırasında yapılan tam kan sayımı, biyokimyasal değerleri, görüntülemeler ve girişimsel incelemeler kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamıza 54'ü kadın (%43,2), 71'i erkek (%56,8) toplam 125 NBA tanılı hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızdaki NBA olgularının 27'si (%21,6) herhangi bir tanı almamıştır, 35'i (%28,0) enfeksiyon, 27'si (%21,6) NIID, 26'sı (%20,8) malignite tanısı alırken 10 hasta (%8,0) diğer grupta sınıflandırılmıştır. Enfeksiyon grubunun %28,5'si (n=10) tüberküloz tanısı almıştır. NIID grubunun %37'si (n=10) erişkin Still hastalığı tanısı almıştır. Malignite grubunun %50'si (n=13) Non Hodgkin lenfoma tanısı almıştır. Diğer grubunun %60'ını (n=6) subakut tiroidit oluşturmaktadır. Malignite grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek oranda PET-CT çekimi yapıldığı ve bu grubun tamamında PET tutulumu gözlendiği saptanmıştır. Çalışmamızda malignite grubunun %61,5'ine (n= 16) lenf nodu biyopsisi ve %76,9'una (n=20) kemik iliği biyopsisi yapılmış ve bu girişimsel yöntemler malignite grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Sonuç: NBA'nın en sık sebebinin azalmasına rağmen hala enfeksiyonlar ve enfeksiyon etkeni olarak da tüberküloz olduğu görülmüştür. Yaygınlaşan serolojik ve immünolojik testler ile NIID karşımıza daha çok çıkmaya başlamıştır. NBA ayırıcı tanısında maligniteler başta olmak üzere PET-BT ciddi anlamda fayda sağlamaktadır.

ABSTRACT

Introduction: Fever of Unknown Origin (FUO) is defined as a temperature of 38,3 °C or higher with a minimum duration of three weeks without an established diagnosis despite at least one week's investigation in the hospital. Due to several factors that are not yet researched, the spectrum of the diseases that cause FUO diagnosis widely varies. Within these factors geographical prevalence patterns, the age of the patients, and difference in funding levels in developing and developed nations in FUO diagnosis may have significant importance. Hence, in this research we have reviewed the data on patients with initial FUO diagnosis and examined the follow up diagnosis of their diseases. We have documented the correlation between the initial FUO diagnosis and the final diagnosis considering patients demographic data.

Procedure: In this study, the data on 125 patients who were admitted to the Istanbul Medical School Hospital – General or Emergency Internal Medicine Services- between January 2018 and September 2021 with FUO diagnosis are examined. For each patient his/her age, sex, birthplace, how long the patient is hospitalized, medical history, physical findings, complete bloodwork with bio-chemical values, imaging work, and interventional procedures are recorded and analyzed.

Results: Our study included a total of 125 patients where 54 were women (43.2%) and 71 were men (56.8%), all with FUO diagnosis. A close assessment of the data shows that 35 patients (28.0%) were diagnosed as infection, 27 (21.6%) as NIID, 26 (20.8%) as malignant, 27 (21.6%) without a diagnosis, and 10 (8.0%) were grouped in “other” category. 28.5 % (n=10) of the patients in infection group were diagnosed as tuberculosis. Within the NIID group, 37.0%(n=10) had adult Still’s disease. Within the malignant group, 50.0%(n=13) had Non-Hodgkin Lymphoma. 60% (n=6) of the patients in “other” group were diagnosed with subacute thyroiditis. We observed that a statistically significant number of PET-CT scan were done on patients in malignant group and all patients in this this group were determined to have PET uptake. In our study, we have discovered that 61.5% (n=16) of the patients in malignant group had lymph-node biopsy and 76.9% (n=20) had bone marrow biopsy. Such interventional procedures in the malignant group were statistically significantly higher than other groups.

Conclusions: Our research results show that although the frequency of the FUO initial diagnosis for infections is decreasing, infections remain the largest category in the FUO diagnosis. Within the infections category, tuberculosis remains the most frequent infective cause. We have also observed that due to the increased use of serological and immunological tests NIID's rate in FUO is increasing. We have determined, PET-CT test is very beneficial in differential diagnosis of FUO particularly in malignancy.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) ilk olarak, Petersdorf ve Beeson tarafından tanımlanmıştır. 1961 yılında yayınlanan çalışmada klasik NBA, ateşin 38,3°C'nin üzerinde olması, sürenin üç haftadan uzun olması ve bir haftalık hastane araştırmasında rağmen nedeninin belirlenememesi olarak tanımlanır[1]. 1991 yılında Durack ve Street tarafından bu tanım 38,3 °C geçen ateş yüksekliği, ateş süresinin 3 haftadan uzun olması ve 3 poliklinik muayenesi veya hastanede 3 gün yatarak araştırılmasına rağmen tanı konulamayan olgular olarak modifiye edilmiştir. Aynı zamanda klasik NBA 'ya ek olarak nozokomiyal NBA, nötropenik NBA, insan immün yetmezlik virüsü ile ilişkili NBA tanımları eklenmiştir. Bu tanımlar nozokomiyal NBA (38,3 °C'yi geçen ateş, ateşin hastaneye yattıktan 24 saat sonra çıkması ve en az 3 gün araştırma yapılması), nötropenik NBA (38,3 °C'den yüksek ateş, nötrofil sayısının $\leq 500 /\text{mm}^3$ olması ve en az 3 gün süreyle araştırma yapılması) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ilişkili NBA (kanıtlanmış HIV enfeksiyonu varlığı, 38,3 °C'den yüksek ateş, poliklinik hastaları için en az 4 hafta, yatan hastalar için en az 3 gündür araştırılıyor olmasıdır [2].

Literatürde 200'den fazla NBA ile ilişkili hastalık tanımlanmış olup, tıbbın en geniş ayırıcı tanı spektrumuna sahiptir ve enfeksiyonlar, maligniteler, enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar (NIID) şeklinde temel olarak 4 gruba ayrılmıştır[3, 4]. Tıptaki son gelişmelere rağmen NBA vakalarının yaklaşık %25'ine tanı konulamamaktadır[4, 5].

NBA 'ya yaklaşımda birçok tanı protokolleri yayımlanmıştır[5-9]. Bütün tanı yöntemleri bütün hastalarda kullanılması imkânsız olduğu için bu algoritmaların bireyselleştirilmesi önerilmiştir. Ortak bir görüş olarak, detaylı hasta hikayesi ve fizik muayene NBA 'ya yaklaşım açısından çok büyük bir önem teşkil etmektedir[10]. Fizik muayene ve detaylı hasta anamnezinden sonra birinci ve ikinci basamak tanı yöntemleri uygulanır[4].

Yayınlanmış vaka serilerinde, NBA'ya neden olan hastalıkların spektrumu, hala yeterince araştırılmamış sebepler nedeniyle çok farklıdır. Bu faktörler arasında coğrafi prevalans paternleri, hastanın yaşı ve gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerin araştırma kaynakları arasındaki boşluk büyük bir öneme sahip olabilir. NBA'nın klinik profili, tanı tekniklerindeki ilerlemeler, ülkelerin gelişen sosyoekonomik durumu, yeni geniş spektrumlu farmasötiklerin

gelişimi, yeni hastalıkların ortaya çıkması ve doktorların tutumu göz önüne alındığında zaman içinde değişmiş olabilir. Vaka serileri arasındaki farklı metodolojiler (NBA'nın tanımı, geriye dönük veya ileriye dönük model, minimal bir tanısal çalışmanın kullanımı ve bileşimi), çeşitli ateş nedenlerinin nihai dağılımını ve tanı olmadan kalan NBA prevalansının belirlenmesine katkıda bulunabilir. Tıpta yeni bulunan veya geliştirilen birçok tanı yöntemi olmasına karşın bu faktörler coğrafi yapı, hasta yaşı, hastanenin yapısı, ülkenin sosyoekonomik durumu gibi etkenler olduğu gibi bu etkenlerin zaman içinde birbiri ile olan etkileşimleri ve değişimleri NBA'nın sık görülen ayırıcı tanıları etkilemektedir[11].

Bu nedenle NBA için genel tanısal bir yaklaşım her zaman uygun değildir. Güncel NBA tanı dağılımının ve demografik verilerin çıkarılması, hem NBA kriterlerini dolduran hastalara yaklaşım açısından, hem de erken tanı ve tedavi için önem arz etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ateş Tanımı ve Etkileyen Faktörler

Bir kişinin vücut sıcaklığının günlük aralığının üzerinde bir artış ateş olarak tanımlanır. Endokrin, metabolik ve otonomik değişikliklere bağlı olarak akut faz yanıtı sonucu vücut iç sıcaklığının artışıdır. Çoğu enfeksiyonun karakteristik bir özelliği olup, aynı zamanda otoimmün ve otoinflatuar hastalıklar, maligniteler gibi bir dizi enfeksiyöz olmayan hastalıkta da bulunur.

Normal vücut sıcaklığı oral ölçümlerde yaklaşık 35,3 ve 37,7°C arasında, ortalama olarak 36,7 °C'dir. Vücut sıcaklığı bazı temel faktörlerden de etkilenmektedir. Yapılan çalışmalarda düşük vücut kitle indeksi, ileri yaş daha düşük vücut sıcaklıkları ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmalarda kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek vücut sıcaklıkları kaydedilmiştir[12, 13]. Tiroid hormonu, büyüme hormonu, epinefrin ve norepinefrin vücut sıcaklığını yükseltir. Bu nedenle fiziksel veya duygusal stres sonucu sempatik sinir sisteminin uyarılır ve epinefrin ve norepinefrin artışı ile vücut sıcaklığı artar.

Vücut sıcaklığının diüurnal ritmi, ön hipotalamusta bulunan termoregülatör merkez tarafından ayarlanır. Vücut sıcaklığında normalde sabah ile öğleden sonra arasında 0,5°C artış gözlemlenirken, ateşli bir hastalıktan iyileşen bazı bireylerde bu günlük değişim 1,0°C kadar yüksek olabilir. Ateşli bir hastalık sırasında, sabah düşük, akşam yüksek olan sıcaklık korunur ancak yüksek seviyelere kaydırılır. Çalışmalar, sabah ağız içi sıcaklığının >37.2°C veya öğleden sonra >37.7°C olmasının ateş olarak kabul edilebileceğini göstermektedir[14]. Menstruasyonel döngüde, hormonal değişimlerden dolayı ovulasyondan 2 hafta öncesinden itibaren sabah vücut sıcaklığı genellikle normalden daha düşük saptanır. Ovulasyonla yaklaşık 0,6°C yükselir ve menstruasyona kadar aynı kalır. Luteal fazdaki kadınların vücut sıcaklıklarının daha yüksek olduğu bilinmesine rağmen, vücut sıcaklığı için sirkadiyen aralığı erkekler ile aynıdır[15].

Periferik sıcaklık izleme yöntemleri (timpanik membran, temporal arter, aksiller ve oral termometre), merkezi yöntemler (pulmoner arter kateteri, mesane, özofagus ve rektal termometre) kadar doğru sonuç vermez. Ancak merkezi yöntemler çevresel yöntemlerden daha az pratiktir. Rektal sıcaklıklar genellikle oral okumalardan 0,6°C daha yüksektir. Ağızdan

okumalar, muhtemelen solunum yolu enfeksiyonu olan ve hızlı nefes alan hastalarda, ağızdan nefes alma nedeniyle daha düşüktür. Timpanik membran sıcaklık okumaları merkez vücut sıcaklığına daha yakındır.

Tablo 1. Vücut Sıcaklığını Ölçmede Kullanılan Vücut Bölgeleri ve Normal Değerler

Bölgeler	Normal Değerler	Ortalama
Oral	36,5 – 37,5 °C	37 °C
Rektal	37 – 38 °C	37,5 °C
Aksiller	36 – 37 °C	36,5 °C
Timpanik Yol	36,5 – 37,5 °C	37 °C

Vücut sıcaklığı hipotalamus tarafından kontrol edilmektedir. Ön hipotalamus/Preoptik bölge ısı kaybından sorumlu iken arka hipotalamus ısı üretiminden sorumludur. Vücudun tüm ısıya duyarlı reseptörlerinden afferent sinirler ile sinyalleri alır ve efferent sinirleri ile periferik ısı birikimi (vazokonstriksiyon veya vazodilatasyon), ve ısı üretimi (kas kontraksiyonları) yapacak şekilde düzenleme yapar.

2.2 Ateş Patofizyolojisi

Vücut sıcaklığı hipotalamus tarafından kontrol edilmektedir. Ön hipotalamus/Preoptik bölge ısı kaybından sorumlu iken arka hipotalamus ısı üretiminden sorumludur[16]. Vücudun tüm ısıya duyarlı reseptörlerinden afferent sinirler ile sinyalleri alır ve efferent sinirleri ile periferik ısı birikimi (vazokonstriksiyon veya vazodilatasyon), ve ısı üretimi (kas kontraksiyonları) yapacak şekilde düzenler[17]. Afferent sinirlerden gelen sinyaller hipotalamusta üç tip nöron ile yanıtlanır[16].

1. Sıcağa duyarlı nöronlar: Beyin sapını etkileyerek solunumda artış ve terleme gibi değişikliklerle ısı kaybını ayarlarlar.
2. Soğuğa duyarlı nöronlar: Gerçekte soğuğa duyarlı olmayan bu nöronlar, sürekli sıcağa duyarlı nöronlar tarafından sinaptik inhibisyon alır. Preoptik bölgenin ısısı azaldıkça sıcağa duyarlı nöronların etkisi azalarak sinaptik inhibisyonu ortadan kalkar. Bu sayede soğuğa duyarlı nöronlar uyarılır, ısı üretimi ve retansiyonu gerçekleşir.

3. Isıya duyarlı nöronlar: Isı değişiminden etkilenmeyip, diğer nöronlara inhibitör veya eksitator uyarı vererek vücut ısını düzenlerler.

Tanım olarak hipotalamustaki biyokimyasal değişiklikleri tetikleyerek ateşe sebep olan tüm moleküllere pirojen denilmektedir. Pirojenler, endojen ve ekzojen pirojenler olmak üzere ikiye ayrılır. Ekzojen pirojenleri dışarıdan alınan mikroplar veya mikrobiyal ürünler oluşturur. Bunun klasik örneği tüm gram negatif bakterilerde bulunan lipopolisakkarit endotoksinlerdir. Makrofajlarda bulunan toll benzeri reseptörler (TLR) aracılığı ile tanınır. TLR aktivasyonuna yanıt olarak monosit ve makrofajlardan endojen pirojenler açığa çıkar. Bu yanıt sadece mikrobiyal kaynaklar dışında, ayrıca travma, antijen antikor kompleksleri, ilaçlar gibi birçok etmenler sebep olabilir. Makrofaj ve monositlerden çıkan bu endojen pirojen moleküllere Pirojenik sitokinler denilmiştir. Sitokinler enfeksiyon, inflamasyon, antijenik değişikliklere karşı yanıt olarak üretilen, özellikle aktive lenfosit ve makrofajlardan salınan bağışıklığı uyaran hormon benzeri polipeptitlerdir.

Ateşte rol oynayan en önemli sitokinler interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), tümör nekroz faktör (TNF) ve siliyer nörotrofik faktördür[18, 19]. İnterferon da (INF) ateş yüksekliğine sebep olduğu için pirojen sitokin olarak düşünülebilir. Bilinen en güçlü pirojen sitokin IL-1'dir. IL-1 aynı zamanda ateşin devamı ve 3-4 saat sonra oluşan ikinci ateş pikine sebep olur. TNF ve IL-1 bu etkilerini IL-6 üzerinden gösterir[18, 20]. IL-6'nın üretilmesiyle vücut ısısının kontrolü için hipotalamik merkez uyarılır.

Bu sitokinler 3.ventrikülün anteroventral ucunda olan organum vasculosum lamina terminalisteki (OVLT) periferel fagositlere etki ederek prostaglandin E2 (PGE2) sentezini arttırmaları[17]. PGE2'nin en yüksek konsantrasyonları, hipotalamik düzenleyici merkezleri çevreleyen pencere kapiller ağı olan OVLT'nin yakınındadır[21]. Bu nedenle ateşi başlatmanın ilk adımı olarak hem ekzojen hem endojen pirojenlerin bu kılcal damarların endoteli ile etkileşimi olduğu düşünülmektedir. Beyindeki bu endotel hücreler PGE2'nin ana kaynağıdır[22]. Ancak sadece beyinde değil vücuttaki tüm makrofajlar yanıt olarak PGE2 sentezini arttırır. PGE2 Anterior hipotalamustaki termoregulator nöronları etkileyerek ısı düzeyini yeni sınırlara çekilmesini sağlayan güçlü bir hipertermik ajandır. Bu sayede ısı üretimini tetikleyen beyin merkezleri tetiklenir ve nöral ileti ile periferik aktarılır. Periferde kas

kasılmaları titreme ile ısı üretilirken sempatik sistem aktivasyonu ile vazokonstriksiyon gerçekleşir.

Ateşin aşırı yükselmesini önleyen Arjinin-Vazopressin, adrenokortikotropik hormon (ACTH), melanosit uyarıcı hormon (MSH) ve kortikotropin salıcı hormon (CRH) gibi hormonlar da sentezlenmektedir. Endojen kriyojenler denilen bu hormonlar sayesinde ateş genellikle 41°C'i geçmez[23].

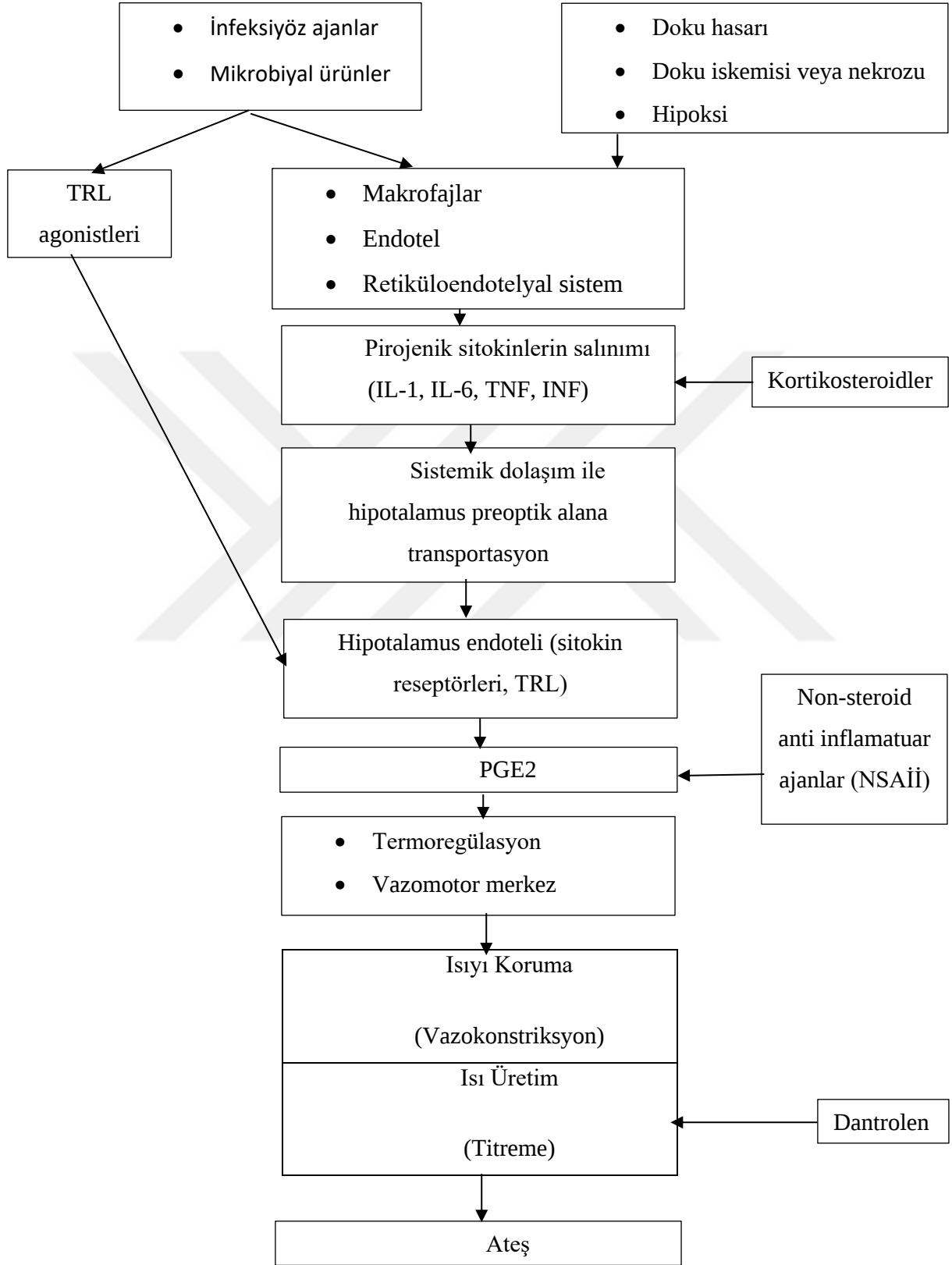
PGE2 sentezi siklooksijenaz yolu üzerinden gelişir[24]. Bu yüzden siklooksijenaz (COX-1 veya COX-2) yolağını inhibe eden nonsteroid anti-inflamatuar ajanlar (NSAİİ) güçlü bir ateş düşürücülerdir. PGE2 sentezini durdurarak ateş oluşumunu inhibe ederler[25]. Kortikosteroidler ise iki şekilde antipiretik etki gösterir. Siklooksijenaz enziminin substratı olan araşidonik asidi membrandan serbest bırakılmasını sağlayan fosfolipaz A2 enzimini inhibe eder. Ayrıca pirojenik sitokinlerin messenger ribo nükleik asit (mRNA) transkripsiyonunu bloke eder[26, 27]. Otoimmün veya otoinflamatuar hastalıklarda sıkça kullanılan antisitokin ajanların da antipiretik etkinliği vardır. TNF-alfa inhibitörleri, IL-6 reseptör inhibitörü, anti-IL12 antikoru, IL-1 reseptör antagonistleri gibi biyolojik ajanlar antipiretik etkinliğin yanı sıra immün sistemi baskılama gibi belirgin bir dezavantajı vardır[28]. Antisitokin tedavilerinin kullanımı sonrası ortaya çıkan fırsatçı enfeksiyonların sık belirtilerinden biri ateştir. Bir hastanın antisitokin tedavi altında ateş gelişmesinin sebebi diğer sitokinlerin sentezinin devam etmesidir[29]. Örneğin romatoid artrit için anti-TNF-alfa antikoru ile tedavi edilen bir hastada ateş IL-6 veya IL-1 üzerinden gelişebilir. Ayrıca mikrobiyal ürünler TLR yolu ile doğrudan beyinde PGE2 sentezine sebep olabilir. Yine de antisitokin ajanlar ateşi önemli ölçüde azaltır, bu nedenle antisitokin tedavi alan hasta, fırsatçı bir enfeksiyon riski açısından dikkatli izlenmelidir. Santral etkili kas gevşetici olan dantrolen ise vücuttaki kas kontraksiyonlarını azaltarak ısı üretimini azaltır ve ateşin düşmesine sebep olur.

Tablo 2. Endojen ve Ekzojen Pirojenler

Endojen Pirojenler	Ekzojen Pirojenler
IL-1 (Alfa, beta)	Virüsler (İnfluenza, CMV, EBV)
TNF (alfa, beta)	Bakteriler
IL-6	Peptidoglikan
İnterferon (alfa, beta, gama)	Endotoksin
IL-11	Enterotoksinler (S. aureus enterotoksin A, B, C, D, E)
LIF (Lösemi inhibitör faktör)	TSS toksinleri
CNTF (Siliyer Nörotrofik faktör)	Eritrojenik toksin
Oncostatin M	Kapsül polisakkaritleri
Kardiotropin-1	Tüberkülin
	Fungal antijenler
	Antijen antikor kompleksleri
	İlaçlar
	Pirojenik steroidler (Etiokolanolon, safra tuzları)
	IL-1, IL-2, TNF, İnterferonlar

IL-1: İnterlökin 1, IL-2: İnterlökin 2, IL-6: İnterlökin 6, IL-11: İnterlökin 11, TNF: Tümör nekroz faktör, LIF: Lösemi inhibitör faktör, CNTF: Siliyer Nörotrofik Faktör, CMV: Sitomegalovirüs, EBV: Ebstein-Barr virüs, TSS: Toksik şok sendromu

Şekil 1. Ateş İnhibisyon ve Aktivasyonu



2.3 Ateş Tipleri, Hipertermi ve Hiperpireksi

2.3.1 Ateş Tipleri

Sürekli ateş (Febris continua): Sabah ve akşam farkı 1°C tan daha az olan ateş şeklidir. Günlerce, haftalarca sürebilir. Tifo, paratifo, bruselloz, infektif endokardit, tularemi, psittakoz, Kawasaki hastalığında görülebilmektedir.

Bacaklı ateş (Febris remittens): Sabah ve akşam farkı 1°C tan fazla olup, gün içerisinde 37°C'ın altına inmeyen ateş şeklidir. Tüberküloz, kızamık, tifo, bruselloz, falsiparum sıtması, lejyoner hastalığı, mikoplazma pnömonisi ve grip gibi enfeksiyon hastalıklarında görülebilmektedir.

Aralıklı ateş (Febris intermittens): Sabah ve akşam farkı 1°C tan fazla olup, gün içerisinde 37°C'ın da altına inebilen ateş şeklidir. Sıtma, Kala-azar, bruselloz, romatizmal ateş, infektif endokardit, sepsis, piyojenik apseler gibi hastalık hallerinde görülebilmektedir. Diüurnal ritim çok abartılı bir şekilde olursa septik ateş olarak adlandırılır. Günde iki zirve yapan aralıklı ateş ise Kala-azar, erişkin Still hastalığı, miliyer tüberküloz, mikst sıtma enfeksiyonlarında görülebilir.

Rekürren ateş (Febris recurrens): Birdenbire yükselip birkaç gün süren, birdenbire düşerek ateşsiz dönemlerin ardından birkaç günlük ateşli dönemlerin görüldüğü ateş şeklidir. Sıtma, Kala-azar, borreliyo ve brusellozda görülebilmektedir.

Dalgalı ateş (Febris undulans): Ateş yavaş yavaş yükselerek 5-7 günde zirveyi bulduktan sonra birkaç gün yüksek olarak devam edip yavaş yavaş azalarak normale dönen ve yeniden yükselerek dalgalanmalar gösteren ateş şeklidir. Tipik örnekleri bruselloz ve Hodgkin hastalığında görülen Pel-Ebstein tipi ateştir.

Subfebril ateş: 37-37,7°C arasında seyreden ateş şeklidir. Tüberküloz ve bazı neoplastik hastalıkların seyrinde görülebilir[30].

2.3.2 Hipertermi ve Hiperpireksi

Ateşin aksine, hipertermi sırasında termoregülatuar merkezin ayarı normotermik seviyelerde değişmeden kalırken, beden derecesinin yükselmeye devam eder. Pirojenik

sitokinlerin bir etkisi olmadığı için antipiretikler etkisizdir. Dış kaynaklı ısıya maruz kalma ve içsel ısı üretimi, hiperterminin tehlikeli derecede yüksek iç sıcaklıklara yol açabileceği iki önemli mekanizmadır. Hipertermi hızla ölümcül olabilir bu nedenle ateşten ayırımı yapmak çok önemlidir. Tanısı önceden ısıya maruz kalma öyküsü veya normal termoregülasyona müdahale eden bazı ilaçların kullanımı ile konur. Cilt sıcak ama kurudur. Hipertermi nörolojik hastalıklar, sıcak çarpması, zehirlenmeler (atropin), malign hipertermi, tirotoksikoz, feokromasitoma, nöroleptik malign sendrom, dehidratasyon gibi nedenlere bağlıdır.

Hiperpireksi şiddetli enfeksiyonlarda görülebilen, ancak en yaygın olarak merkezi sinir sistemi (MSS) kanaması olan hastalarda ortaya çıkan olağanüstü yüksek ateş ($>41,5^{\circ}\text{C}$) için kullanılan terimdir. Ateş düşürücüler hiperpireksik ateşte vücut ısını düşürse de periferik ısı kayıplarını hızlandırmak için soğutma battaniyeleri ve soğuk uygulama önerilir.

2.4 Ateş ve Hiperterminin Tedavisi

Yüksek vücut sıcaklığı, hipertermi veya ateş fark etmeksizin, oksijen talebini artırır ve önceden var olan kardiyak veya pulmoner yetmezliği ağırlaştırabilir. Ek olarak, yüksek sıcaklık, organik beyin hastalığı olan hastalarda zihinsel değişikliklere neden olabilir. Hipertermiye bağlı olarak yükselen vücut sıcaklığındaki hızlı bir azalma zorunlu olmasına rağmen, ateşin tedavisi sıklıkla tartışılan bir konudur.

Ateşin paterninin gözlemlenmesinin tanısal olarak yardımcı olabileceği nadir klinik durumlar vardır. Örnek olarak, normal sıcaklığın günlük iniş ve çıkışları çoğu ateşte abartılıdır, ancak bu dalgalanmalar tifo ve yaygın tüberkülozda tersine çevrilebilir. Sıcaklık-nabız farklılığı (rölatif bradikardi) tifo, bruselloz, leptospiroz, bazı ilaca bağlı ateşler ve yapay ateşte görülür. Böyle durumlarda ateşi erkenden baskılamak, ateş paternini maskeleyerek, tanı sürecini zorlaştırabilir. Ek olarak, yüksek sıcaklıktaki hayvan veya insan hücrelerinin in vitro kültürleri, artan bakterisidal öldürmenin yanı sıra yüksek bir bağışıklık tepkisini destekler.

Ateş düşürücüler arasında aspirin ve NSAII'ler mükemmel oral ajanlardır ancak trombositler ve gastrointestinal sistem üzerinde istenmeyen yan etkilere neden olurlar. Bu nedenle, asetaminofen genellikle tercih edilen ateş düşürücüdür. Hipertermi tedavisi öncelikle vücut sıcaklığının fiziksel yollarla hızlı bir şekilde düşürülmesini hedefler. Soğuk su, vücut

sıcaklığında hızlı düşüş ile vazokonstriksiyona yol açabileceğinden, ılık (20°C) su ile, tercihen nemli süngerler kullanılarak vücut sıcaklığı düşürülmelidir.

2.5 Nedeni Bilinmeyen Ateş (NBA) Tanımı

Nedeni bilinmeyen ateş tanımı ilk olarak 1961 yılında Petersdorf ve Beeson tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, birden fazla ölçümde 38,3 °C'yi geçen, 3 haftadan uzun süredir devam eden ve bir hafta boyunca hastanede yatarak araştırılmasına rağmen tanı koyulamayan vakalar NBA olarak alınmıştır[1]. 1991 yılında Durack ve Street tarafından bu tanıma iki değişiklik yapılmıştır. 1961 yılında yapılan FUO tanımında geçen bir haftalık yatış kriteri, 3 günlük yatış veya 3 kez hasta klinik kontrolüne rağmen tanı konulmayan vakalar olarak yenilenmiştir. Ayrıca klasik NBA ya ek olarak nozokomiyal NBA, nötropenik NBA, HIV ilişkili NBA şeklinde 3 yeni NBA tipi tanımlanmıştır[2].

Tablo 3. Nedeni Bilinmeyen Ateş Tanımları

Klasik	• Üç haftadan uzun süreli 38,3 °C'yi geçen ateş • Üç poliklinik kontrolü veya Üç hafta hastanede yatış öyküsü • Bir hafta süren invazif incelemeler
Nozokomiyal	• Hastanede yatan ve yatış sırasında enfeksiyon bulunmayan fakat yatış sırasında birkaç kere 38,3 °C'yi geçen ateş • En az 2 günlük kültür inkübasyonunu içeren üç günlük inceleme
Nötropenik	• Nötrofil sayısı <500/μL olan veya 1-2 gün içerisinde bu seviye değişmesi beklenen hastalarda birkaç kere 38,3 °C'yi geçen ateş • En az 2 günlük kültür inkübasyonunu içeren üç günlük inceleme
HIV ilişkili	• HIV enfeksiyonu olan ve 4 haftadan uzun veya hastaneye yatan hastalarda 3 günden uzun süren 38,3 °C'yi geçen ateş • En az 2 günlük kültür inkübasyonunu içeren üç günlük inceleme

2.6 Nedeni Bilinmeyen Ateş Etiyoloji ve Epidemiyolojisi

NBA ile ilgili yayınlanmış olan çoğu çalışmada NBA'nın alt tipleri yerine klasik NBA kullanılmıştır. Yıllar içinde klasik NBA nedenli enfeksiyon, malignite, enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar, diğer nedenler, tanı konulamayan olacak şekilde beş gruba ayrılmıştır. Tıptaki son gelişmelere rağmen NBA vakalarının yaklaşık %25'ine tanı koyulamamaktadır[4, 5].

NBA ayırıcı tanısında yaklaşık 200 farklı etken saptanmıştır[1, 3, 10, 14, 31-36]. Birçok faktör NBA tanı dağılımını etkilemektedir. Bu faktörler arasında ülkelerin coğrafi konumu, hastanın yaşı, gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerin araştırma kaynakları arasındaki farklılık büyük bir öneme sahiptir. Aynı zamanda NBA'nın klinik profili, tanı ve görüntüleme yöntemlerindeki, ülkelerin gelişen sosyoekonomik durumu, yeni geniş spektrumlu farmasötiklerin gelişimi, yeni hastalıkların ortaya çıkmasıyla zaman içinde değişmektedir.

Yapılan çalışmaların çoğunda NBA'nın en sık sebebi enfeksiyonlardır ve NBA'nın yaklaşık 1/3'ünü oluşturmaktadır. Enfeksiyon grubunda yaş grubundan bağımsız olarak tüberküloz, infektif endokardit, apseler, komplike üriner sistem enfeksiyonları hakimdir. Gelişmekte olan ülkelere apse, infektif endokardit, tüberküloz ve komplike üriner sistem enfeksiyonları daha sık görülürken, gelişmiş ülkelere osteomyelit, bartonella enfeksiyonu sıklığı artmaktadır[37].

Gelişmekte olan ülkelere enfeksiyonların yüzdesi gelişmiş ülkelere göre çok daha yüksekken, maligniteler ve enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar gelişmiş ülkelere daha sıktır [10]. Özellikle 65 yaş üstü hastalarda enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıkların sıklığında artış olup, enfeksiyon en sık NBA nedenleri arasında ikinci üçüncü sıraya düşmüştür[38, 39]. Knockaert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada[38], 65 yaş üstü hastalarda NBA nedenlerinin %25'i enfeksiyon, %31'i inflamatuvar hastalıklar %12'si maligniteler olarak saptanmıştır. Enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar grubunda gençlerde daha sık sistemik lupus eritematosus (SLE), erişkin Still hastalığı, yaşlılarda temporal arterit, polimiyaljiya romatika gibi hastalıklar önde yer almaktadır[11, 40].

Diğer bir önemli neden olan malignitelerde, özellikle bazı lenfomalar, direkt olarak pirojen sitokinlerin üretimi ve salınması ile ateşi indükleyebilir[41]. Aynı zamanda malignite

hastalarında sekonder enfeksiyona bağlı olarak ateş görülebilir. NBA'ya neden olan malignitelerde lösemi, lenfoma, multiple myelom, miyelodisplastik sendrom (MDS), hipernefroma ve gastrointestinal kanserler ( zellikle kolorektal kanserler) sık görülür[1, 11, 37, 42].

Seyahat  yk s  olan vakalarda NBA genellikle sıtmaya (vakaların %47,2-75,2si) bağlıdır. Bunu dang virüsü (%12,2), solunum yolu enfeksiyonları (%3,4) veya idrar yolu enfeksiyonları (%1,4) gibi kendi kendini sınırlayan viral enfeksiyonlar izlemektedir[43, 44]. Bazen hepatit B (HBV), hepatit A (HAV), hepatit E (HEV) enfeksiyonu gibi diğer enfeksiyonların yanı sıra riketsiyal hastalıklar da tanı alabilmektedir. Seyahat  yk s  olan hastalarda dikkate alınması gereken en önemli husus, gitmiş olduğu bölgenin yerin coğrafik konumudur. O bölgenin coğrafik konumu sosyoekonomik düzeyi ve epidemiyolojisi, anamnez sırasında dikkatle sorgulanmalı ve incelenmelidir. Bu vakalarda en sık sıtma, hepatit A, tifo ve akut HIV enfeksiyonu görülür[43]. Klinisyenler ayrıca seyahat ile ilgili NBA etkenleri içinde derin ven trombozu, pulmoner emboli gibi enfeksiyon dışı nedenleri de ayrıacı tanıya eklemelidir.

Tablo 4. Nedeni Bilinmeyen Ateşin Yaygın Nedenleri

Enfeksiyonlar	NIID	Maligniteler	Diğer
İnfektif endokardit	Erişkin Still Hastalığı	Lenfomalar	Subakut Tiroidit
Batın içi apseler	Polimiyaljiya romatika	Solid Tümörler	Sürenal yetersizlik
Spondilodiskit	Dev hücreli arterit	MDS	İlaça bağlı ateş
Kronik prostatit	Sarkoidoz	Lösemiler	Faktiyöz ateş
Dış apseleri	Poliarteritis nodosa	Atrial miksuma	İBH
Vasküler greft enfeksiyonları	Sistemik Lupus Eritematozus		Sweet sendromu
Tüberküloz	Romatoid Artrit		Derin ven trombozu
Tifo	Küçük damar vaskülitleri		Pulmoner emboli
Bartonella	Takayasu arteriti		Hipersensivite pnömonisi
Borellia	Kikuchi hastalığı		Schnitzler sendromu
Bruselloz	Gut		Hemofagositik sendrom
Tüberküloz dışı mikobakteriler	Behçet hastalığı		
Q ateşi			
Aktinomiköz			
Sifiliz			
Listeria			
CMV, EBV			
Histoplasmoz			
Viseral leishmaniasis			
Malarya			
Toksoplazmoz			
Amibik apseler			

CMV: Sitomegalovirüs, EBV: Ebstein-Barr Virüs, MDS: Miyelodisplastik Sendrom, İBH: İnflamatuvar

Bağırsak Hastalıkları, NIID: Enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar

2.6.1 Enfeksiyonlar

Ülkemizde dünyada olduğu gibi NBA'nın en sık nedeni enfeksiyonlardır. Bu grupta bruselloz, tüberküloz, infektif endokardit ve batın içi apseler ilk sırada yer alır. Yenilmez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 96 enfeksiyon olgusunun %23'ü bruselloz, %16'sı tüberküloz, %14'ü infektif endokardit olarak sıralanmıştır[45].

Tüberküloz: Türkiye'de yapılan çoğu NBA çalışmasında en sık enfeksiyon sebebidir. Ateş devamlı, subfebril veya remittan tipte olabilir. Özellikle miliyer tüberküloz, hiçbir belirti vermeden sadece ateş ile seyredebilir. Genellikle gece terlemesi görülür. Başlangıçta akciğer filmi normal görülebilir. Bu nedenle ateş sebebi bulunamamış ise akciğer filmi tekrarlanmalıdır. Ayrıca uzun süren ateşle seyreden kronik lenfadenopati varlığında, tüberküloz lenfadenit veya organ tutulumu ayırıcı tanıya eklenmelidir.

Tanı için ipuçları;

- Ateşin subfebril, devamlı veya remittan karakterde olması
- Gece terlemesi
- Akciğer filminde miliyer görünüm
- AST ALT GGT ALP artışı, yüksek sedimantasyon, anemi lökopeni veya lökositoz
- Karaciğer biyopsisinde granümatöz hepatit görünümü ve kazefikasyon nekrozu

Bruselloz: 2 haftalık kuluçka süresinden sonra basamaklı olarak ateş artar ve düşer. Kronik dönemde ondülen ateş görülür. Birkaç günlük ateşli dönemleri, birkaç günlük ateşsiz dönemler izler. Akut dönemde antibiyotik tedavisi almış hastalarda bu ateş subfebril, devamlı veya remittan olabilir. Uzun süren ateşe rağmen genel durum iyidir ve bol terleme eşlik eder.

Tanı için ipuçları;

- Bel ağrısı, siyalji, artralji
- Hepatosplenomegali, lenfadenopati
- Orta derece artmış sedimantasyon, normal lökosit sayısı
- Kan kemik iliği veya BOS kültürde *Brusella* üremesi
- Wright aglütinasyon testini 1:160 titre ve üzerinde pozitif olması.

İnfektif Endokardit: En önemli semptomu sürekli bakteriyemiye bağlı olarak süren devamlı ateştir. Akut vakalarda ateş daha yüksekken subakut vakalarda ateş subfebril seyreder. Kalp kapak lezyonu olan, kalp odaklarında üfürüm duyulan ateşli her hastada düşünülmeli ve hemokültür alınmalıdır. Bakteriyemi sürekli olduğundan kültür için ateşin yükselmesi beklenmemelidir. Kültür pozitifliğinin şansını arttırmak için en az 3 kan kültürü örneği alınmalıdır. Hastaların çoğu anamnezde uzun süre boyunca antibiyotik kullandıklarını, antibiyotik sırasında ateşin düştüğünü ancak antibiyotiği bırakır bırakmaz tekrar ateşin yükseldiğini söylerler.

Tanı için ipuçları;

- *Ateşin devamlı olması*
- *Kalp odaklarında organik kapak bozukluğunu düşündüren üfürümlerin duyulması yeni üfürümlerin oluşması veya şiddetinin değişmesi*
- *Yapay kapak varlığı intravasküler kateter veya bir yabancı cisim varlığı*
- *Yüksek sedimantasyon (>100) ve normokrom normositer anemi*
- *Pozitif kan kültürü*
- *Ekokardiyografi (EKO) ile vejetasyon saptanması*

Sıtma: Başlangıçta ateş düzensiz seyreder. Her gün yükselebilir veya kısa süreli ateşsiz dönem görülebilir. Birkaç haftadan sonra ateş tipik olarak gün aşırı yükselmeye devam eder. İntermittan tiptedir. Ateş öncesi tipik olarak dişlerin birbirini vurduğu, yatağın adeta sarsıldığı bir kasılma titreme nöbetleri vardır. Üşüme titreme sonrası ateş 40 °C çıkar ve spontan olarak geriler.

Tanı için ipuçları;

- *İntermittan ateş*
- *Ateş öncesi şiddetli üşüme titreme*
- *Normal lökosit sayısı*
- *Splenomegali*
- *Kalın damla periferik yaymada eritrosit içinde taşlı yüzük görülmesi*

EBV ve CMV Enfeksiyonları: Ateş ile lenfomonositer hücre artışına bağlı lökositoz, lenfadenopati görülebilir. EBV'ye bağlı ateş 3-6 hafta sürebilir. Ateşle birlikte boğaz ağrısı, servikal LAP, yutma güçlüğü görülür. Splenomegali görülebilir. CMV enfeksiyonunda lenfadenopati veya hepatosplenomegali sık görülür. Periferik kanda lökositoz lenfomonositoz görülmeden önce uzun süre boyunca normal değerlerde kalabilir.

Tanı için ipuçları;

- *Boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, lenfadenopati, splenomegali*
- *Lökositoz, Lenfomonositoz, Atipik lenfositler*
- *Pozitif heterofil antikor testi (EBV)*
- *Spesifik serolojik testler (EBV IgM, CMV IgM)*

AIDS (Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu): İlk belirtiler 3 aydan fazla süren ateş, kilo kaybı, jeneralize lenfadenopati, uzun süren ishal, zona veya pamukçuk olabilir. Uzun süren ateş primer HIV enfeksiyonuna bağlı olabileceği gibi, fırsatçı enfeksiyonlara bağlı olabilir. En önemli etken *Pneumocystis jirovecii*'dir. Bunun dışında CMV enfeksiyonları, tüberküloz, atipik mikobakteriler, herpes enfeksiyonları, *Cryptococcus neoformans* menenjit ve *Toxoplasma gondii* ensefaliti görülebilir.

Tanı için ipuçları;

- *Hastanın AIDS açısından risk grubunda olması veya riskli davranış anamnezi*
- *Sebebi açıklanamayan sürekli kilo kaybı,*
- *Tekrarlayan veya tedaviye yanıtız pamukçuk zona*
- *Retrosternal ağrı, yutma güçlüğü (özofajit) görme bozukluğu (retinit), kuru öksürük ve dispne (pnömoni), kronik ishal (enterit, kolit)*
- *Fokal nörolojik belirtiler, ekstremitelerde güçsüzlük, parapleji polinöropati, demans depresyon, ensefalopati*
- *Kaposi Sarkomu, anal oral ve rektal kanserler, Hodgkin dışı lenfoma*
- *Sedimantasyon artışı, anemi, lenfopeni, CD4 sayısında azalma*
- *Pozitif HIV serolojisi*

Fokal Enfeksiyonlar: Uzun süren enfeksiyonların yaklaşık 1/3'ünü oluşturur.

Kronik paranazal sinüzitte ateş subfebril gidişlidir. Baş ağrısı, burun tıkanıklığı, nazofaringeal akıntı sinüsler üzerine basmakla veya perküsyon ile ağrının uyarılması kronik sinüziti düşündürür. Tanı paranazal sinüs grafisi ve nazofaringeal salgı kültürü ile konur.

Akut kolesistitte safra kesesi taşının sistik kanalı tıkaması ile başlayan ve sağ hipokondriyum ağrısı tipiktir. Ancak bazı vakalarda subakut bir seyir gösterebilir. Kronik kolesistit olarak değerlendirilen bu vakalarda uzun süren subfebril ateş görülebilir. En değerli tanı aracı abdominal ultrasonografidir. Ultrasonografide kese içinde taş veya safra çamuru vardır. Kese duvarı kalınlaşmıştır.

Süpüratif kolanjitte koledok kanalına geçen safra taşları, safra çamuru, primer veya geçirilmiş safra yolu ameliyatlarının yol açtığı koledok striktürü ve nadiren periampuller tümörler, tekrarlayan kolanjit ataklarına, uzun süren ateşe sebep olabilirler. Ateşe sarılık eşlik eder. Bu ataklar haftalarca sürebilir. Lökositoz ve sedimantasyon artışı tipiktir.

Batın içi apseler genellikle abdominal ve pelvis yerleşimlidir. En sık karaciğer apseleri görülür. Amibik karaciğer absesinde, apse tek ve genellikle sağ lobdadır. Bacaklı ateş, sağ hipokondriyumda ağrı ve hepatomegali görülür. Kronik durumlarda uzun süreli bacaklı ateş veya subfebril ateş görülebilir. Piyojenik karaciğer absesi daha akut bir tablo ile kendini gösterir. Apseler sayısı tek veya multiple olabilir. Titreme ile gelen ateşle birlikte ağrılı hepatomegali, sırta ve sağ omuza yayılan ağrı görülür. Amibik karaciğer absesinin aksine piyojenik absede daha sık sarılık görülür.

Yeni geçirilmiş bir karın ameliyatı veya perfore apandisit gibi akut batın tablolarından sonra gelişen tedaviye yanıtsız dirençli ateş yüksekliklerinde akla intraabdominal apse gelmelidir. Genellikle sağ akciğer ve sağ diyaframın arasına yerleşir.

Kronik prostatit veya prostat absesi, miksiyon ve defakasyon sırasında oluşan, perineye vuran ağrı ve uzun süreli ateş ile seyredebilir. Komplikasyonsuz alt üriner sistem enfeksiyonlarında ateş olmazken piyelonefrit gibi bakteriyemiye neden olan üst üriner sistem enfeksiyonlarında uzun süre tekrarlayan ateş görülebilir[46].

2.6.2: Enfeksiyon Dışı İnflamatuvar Hastalıklar (NIID)

Türkiye’de de dünyada olduğu gibi NBA etiyolojisinde ikinci sıradadır. En sık görülenleri erişkin Still hastalığı, romatoid artrit, dev hücreli arterit, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), Behçet hastalığı ankilozan spondilit ve vaskülitlerdir. Yenilmez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25 NIID olgusunun %52’si erişkin Still hastalığı, %14’ü romatoid artrit, %8’i SLE olarak saptanmıştır[45]. Genç hastalarda erişkin Still hastalığı ve SLE sık görülürken yaşlı hastalarda dev hücreli arterit ve polimiyaljiya romatika gibi hastalıklar sık görülür.

Erişkin Still Hastalığı: Klasik belirtisi ateş, döküntü ve artrit üçlüsüdür. Ateş intermittan bacaklı ateş şeklindedir. Aylarca hatta yıllarca sürebilir. Ateşle birlikte gövdenin üst yarısında, ekstremitelerin proksimal kısmında, yüzde veya boyunda pembe renkli maküler tipte geçici bir döküntü tipiktir. Lenfadenopati, splenomegali, hepatomegali görülebilir. Nötrofilik tipte lökositoz ve sola kayma vardır. Karaciğer testlerinde hafif artış olabilir. Anti nükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) negatif saptanır.

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE): Daha çok genç kadınlarda görülen otoimmün bir hastalıktır. Çoğu vakada ilk belirti ateştir. Artrit, artralji, malar rash, fotosensivite, alopesi, Raynould fenomeni görülebilir. Pek çok organ ve sistemin tutulmasına bağlı olarak belirti ve bulgular ortaya çıkabilir. Glomerülonefrite bağlı proteinüri, hematüri, hipertansiyon, nefrotik sendrom, merkezi sinir sistemi tutulumuna bağlı kranial ve periferik sinir felci, psikoz konvülsyon, hepatosplenomegali, lenfadenopati, serozit bulguları (perikardit, plevrit, poliartrit) görülebilir. Lökopeni, normokrom normositer veya otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni vardır. ANA ve anti dsDNA (çift sarmallı DNA antikor) pozitifliği tanı koydurucu bulgulardır. İdrar sedimentinin hücre ve silindir yönünden zenginliği (teleskopik görünüm), böbrek tutulumunu gösterebilir. Böyle durumlarda böbrek biyopsisi tanı koydurucu olabilir.

Dev Hücreli Arterit: Orta yaşın üzerindeki kişilerde, daha çok kadınlarda görülür. Uzun süren ateşe kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık, çabuk yorulma, miyalji ve artralji gibi konstitusyonel semptomlar eşlik etmektedir. Baş ağrısı, boyun şakak ve çenede ağrı duyulması sık rastlanan bir belirtidir. Özellikle çene kladikasyonunun olması dev hücreli arterit için önemli bir bulgudur. Vakalarının %30’unda temporal arter pulsasyonu alınmaz. Retinal arter tutulumuna bağlı olarak ani görme kaybı görülebilir. Tanı temporal arter biyopsisi ile konur.

2.6.3 Maligniteler

Sık olarak lenfomalar, lösemiler, renal hücreli kanserler, hepatoselüler karsinom, kolorektal karsinom ve solid tümör metastazları görülmektedir.

Lenfomalar (Hodgkin/Hodgkin dışı): Bu hastalarda ateş enfeksiyona sekonder olabileceği gibi özellikle Hodgkin lenfomalarında ateş çoğunlukla hastalığın kendisine ait erken bir bulgudur. Tipik ondülen ateş (Pel-Ebstein ateşi) vakaların küçük kısmında görülür. Genellikle çok yüksek olmayan devamlı veya bacaklı tipte ateş mevcuttur. Gece terlemesi ve kilo kaybı ile seyredebilir. Periferik ağrısız lenfadenomegalide lenf nodu eksizyonu ile tanı kolayca koyulabilir. Ancak abdominal tutulumlarda paraaortik, iliak ve mezenterik lenf nodları büyümüştür. Splenomegali görülebilir. Bu olgularda USG veya BT rehberliğinde lenf nodu biyopsisi ile tanı konur.

Renal Hücreli Kanserler: Başlangıçta ateş dışında bir belirti bulunmayabilir. Daha sonra bel ağrısı, hematüri görülebilir, büyüyen böbrek elle palpe edilebilir. Yüksek sedimantasyon hızı ve anemi vardır. Tanı koymak için renal USG, bilgisayarlı tomografi, sintigrafi gibi yöntemlerden yararlanılır.

Hepatoselüler Karsinom: Primer karaciğer kanseri çoğu kez siroz zemininde gelişir. Karaciğer büyük ve serttir, üzerinde ağırlı nodüller palpe edilebilir. Siroz olduğu bilinen hastada karaciğerin büyümesi, sertleşmesi, asitin artması ve hemorajik görünüm alması, sedimantasyon artışı, α -fetoprotein (AFP) artışı, kolestaz enzimlerinin yükselişi, sarılığın gelişimi hepatoselüler karsinomu düşündürür. USG ve MR tanıya yardımcı olsa da kesin tanı karaciğer biyopsisi ile konur. Mide, kolon, pankreas, böbrek, akciğer, over, testis ve uterus kanserleri sık olarak karaciğere metastaz yaparlar. Karaciğer metastazlarında ateş sık görülen bir bulgudur. Görüntüleme yöntemleri ile karaciğerde multiple yer kaplayan kitle şeklinde görülseler de mide pankreas vb. adenokarsinom metastazları gibi bazı tümörlerde infiltratif tipte olabilirler.

Kolon Kanseri: Sol kolon kanserinde konstipasyon ve rektal kanama gibi erken belirtiler çıkmasına karşılık sağ kolon kanserleri daha gizli seyreder. Aylarca süren halsizlik ateş ve anemiden başka bir bulgu vermeyebilir. Kesin tanı genellikle kolonoskopi ile alınan biyopsilerle konur. Serolojik olarak karsinoembriyogenik antijen (CEA) artışı tanıya yol gösterici olabilir. CEA ayrıca tedavi sonrası metastaz gelişimini izlemede kullanılır.

2.6.4 Diğer Sebepler

İlacı Bağlı Ateş: İlaçlar, aşırı duyarlılık, idiyosenkrotik, ilacın farmakolojik etkisi veya ilacın uygulanış şekliyle ilgili reaksiyonlar ve ilacın termoregülatuar mekanizmaya etkisi ile beş farklı yolla ateş oluşturlar[47-51].

Aşırı Duyarlılığa Bağlı Ateş: Aşırı duyarlılık ilacı bağli ateşin en sık sebebidir[48-53]. İlaçlar veya metabolitleri, bağışıklık sistemi ile etkileşime girerek, immünoglobulin aracılığı, dolaşımdaki antijen-antikor komplekslerinin oluşumu veya T ve B hücre yanıtlarının uyarılması yoluyla aşırı duyarlılık reaksiyonlarından herhangi birini ortaya çıkarabilir[54, 55]. Karbamazepin ve fenitoin gibi antikonvülsanlar, fenobarbital ve primidon ilaçlarda ateş ilacın başlanmasından beş ila altı gün sonrasında görülür. Enfeksiyöz mononükleoza benzeyen bir hastalık ve hatta lenfoma benzeri bir sendrom eşlik edebilir. İlaç kesildiğinde ateş ve lenfadenopatinin geçmesi iki ila altı hafta arasında sürebilir. Minosiklin, beta-laktamlar, sülfonamidler, nitrofurantoin, vankomisin ve izoniazid gibi antibiyotikler aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ilacı bağli ateşe neden olabilir. Allopürinol aşırı duyarlılığı uzun süreli allopürinol kullanımının nadir görülen ancak yaşamı tehdit edici ciddi bir komplikasyondur. Allopürinol aşırı duyarlılık sendromu, DRESS'ten (Eozinofili ve sistemik semptomlarla ilişkili ilaç reaksiyon sendromu), Stevens-Johnson sendromu/Toksik epidermal nekrolize kadar değişen çeşitli ciddi kutanöz reaksiyonlarla ilişkilidir. Ateş tüm bu reaksiyonlarda mevcuttur[56]. Nadir olarak düşük moleküler ağırlıklı heparin de dahil olmak üzere heparinler ilacı bağli ateşin nedeni olabilir[57, 58]. İmmün kontrol noktası inhibitörlerinden pembrolizumab ve nivolumab, anti CTLA-4 (Sitotoksik T lenfosit antijen-4) inhibitörlerinden ipilimumab anti tümöral etkilerinin yanı sıra T hücre aracılı immün yanıtı bağli olarak ateş, pnömoni, döküntü ve yorgunluk gibi yan etkilere sebep olur[59].

İdiyosenkrotik Reaksiyonlara Bağli Ateş: Malign hipertermi, nöroleptik malign sendrom (NMS) ve serotonin sendromunu içerir. Malign hipertermi, genel anestezi sırasında 40°C'nin üzerinde ani ateş, kas sertliği, metabolik asidoz ve hemodinamik instabilite ile karakterize nadir görülen ancak mortalitesi yüksek bir durumdur[60, 61]. Çoğunlukla süksinil kolin gibi kas depolarizan ajanlar veya halotan gibi inhale anestezikler tarafından tetiklenir. Genellikle provoke edici ajanla üçüncü maruziyetinde gözlenir ancak nadir de olsa ilk maruziyette ortaya çıkabilir. Nöroleptik malign sendrom (NMS), yüksek ateş, kas sertliği, bilinç

bulanıklığı ve disotomi ile karakterizedir[60, 62, 63]. Hipertermi, artmış miyosit metabolik aktivitesinden ve hipotalamik termoregölasyonun bozulmasından kaynaklanır. Bu sendroma neden olan ilaçların hepsi merkezi sinir sisteminde dopamin tüketen ajanlardır. NMS geliştirme olasılığı, nöroleptik ajanın anti dopaminerjik gücü ve dozu ile doğrudan ilişkilidir. Karbidopa-levodopa gibi dopaminerjik ajanların, amatadin, bromokriptin, ropinirol ve pramipeksol gibi dopamin agonistlerinin aniden kesilmesi de NMS'yi tetikleyebilir. Bu tip NMS, Parkinsonizm-hiperpireksi sendromu olarak adlandırılır[64].

İlacın Farmakolojik Etkisine Bağlı Ateş: Bunun en yaygın örneği kemoterapi sonrası gözlenen ateştir. Hücre nekrozu ve lizis, hasarlı hücrelerden çeşitli pirojenik maddeleri serbest bırakır. Ayrıca ortaya çıkan inflamatuvar yanıt sitokin aktivasyonunu ile ateşi tetikler. Ateş en sık kemoterapiden üç ila dört gün sonra başlar ve yaklaşık bir hafta sürer[65].

İlacın Termoregölatur Etkisine Bağlı Ateş: Ekzojen tiroid hormonu metabolik hızı ve doğrudan ısı üretimini artırarak ateşe neden olur[47]. Antikolinerjik etkiye sahip olan trisiklik antidepresanlar, atropin, antihistaminikler, fenotiyazinler ve butirofenon merkezi hipotalamik fonksiyonu ve periferik efektör mekanizmayı bozarak ateşe neden olur[48, 50, 51]. Sempatomitik ajanlar periferik vazokonstriksiyona sebep olarak artan kas aktivitesi ile ateşe neden olur. Salisat zehirlenmeleri, mitokondrideki normal oksidatif fosforilasyon sürecinde kısa devre yaratarak aşırı ısı üretimine ve hipertermiye neden olur. Salisat zehirlenmelerinin ciddi bir bulgusudur ve diyaliz gibi agresif tedavi gerektirir[66].

İlaç Uygulamasına Bağlı Ateş: İlaçlar ve intravenöz sıvı içeren solüsyonların endotoksin veya ekzojen pirojenlerle kontaminasyonu sonucu ilaç uygulamasına bağlı ateş görülebilir[53]. İlaç uygulamasının neden olduğu kimyasal bir flebit (örneğin sefalotin ve potasyum klorür) ile de ateş ortaya çıkabilir ve enjeksiyon bölgelerinde lokal inflamasyon veya steril apseler görülebilir[67]. Bleomisin ve amfoterisin B gibi bazı ilaçlar direkt olarak pirojenik özellik göstererek ateş yanıtına sebep olabilir.

Faktiyöz Ateş: Hastanın, ateşini sekonder kazanımlar için yüksek gösterdiği psikolojik bir sorundur. Bazı hastalar termometreyi sürterek veya ısıtarak dereceyi olduğundan yüksek gösterirler. Ancak günümüzde elektronik dijital termometrelerin yaygınlaşmasıyla bu durum oldukça azalmıştır. Sağlıkla ilgili mesleklerde çalışan, laboratuvar ve hastane hakkında bilgisi

olan kişiler de bakteri ekilmiş besi yeri, idrar, dışkı gibi maddeleri kendilerine enjekte ederek ateş oluşturabilir. Çok yüksek ateşle seyreden bu bakteriyemiler sırasında alınan kültürde birden fazla bakteri üremesi kuşku uyandırır. Bu hastaların tipik özelliği, bakteriyemi nöbetleri arasında çok sağlıklı gözükmeleleridir.

Tromboflebit ve Akciğer Embolisi: Doğumda, jinekolojik girişimlerden sonra ortaya çıkan ateşte pelvik tromboflebit ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Gerek bu hastalarda, gerekse operasyon sonrası, ekstremitte kırığı felç gibi nedenlerle uzun süre yatağa bağımlı olan hastalarda alt ekstremitede oluşan derin ven trombozları pulmoner emboliye yol açabilir. Bu hastalarda uzun süren ateş sıklıkla bir enfeksiyon varlığı şeklinde yorumlanır ve gereksiz antibiyotik kullanımına sebep olabilirler. Ateşle birlikte taşikardi ve nefes darlığı nöbetlerinde pulmoner emboli düşünülmelidir. Uzun süre yatağa bağımlı kalan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin profilaksisi böyle komplikasyonların gelişimini önlemek açısından yararlıdır.

Lokal Apse ve Hematomlar: İntramüsküler enfeksiyonlara bağlı gluteal apse, travmaya bağlı rektus kası ve diğer kaslarda kas içi hematom veya apseler uzun süren ateşim gözden kaçan nedenleri arasındadır. Genellikle lokal ağrı ve ısı artışı olsa da bazen belirgin bir semptom vermeyebilirler. Bilinci kapalı olan ağır travma hastalarının açıklanamayan ateşlerinde doku hasarı ve derin hematomlar akla gelmelidir.

Kronik Karaciğer Hastalığı: Otoimmün hepatitte ateş sık rastlanılan bir bulgudur. Kronik viral hepatitlerde de akut hücre hasarı ile giden alevlenme dönemlerinde ateş oluşabilir. Kronik hepatit ve siroz tanısı ile izlenen olgularda ateşin ortaya çıkması non-spesifik enfeksiyon, tüberküloz, bakteriyel peritonit gibi nedenlere ek olarak primer karaciğer kanseri de akla gelmelidir.

Otoinflamatuvar Hastalıklar: Enfeksiyon, malignite ya da otoimmün bir nedenle açıklanamayan, tekrarlayan inflamasyon atakları, ateş, akut faz reaktanlarında yükseklik gibi belirtilerin yanında döküntü, serozit, artrit lenfadenopati gibi patolojilerin eşlik ettiği hastalıklardır. Hastalar ataklar arasında normaldir ve çoğunlukla erken yaşta tanı alırlar. Mevalonat kinaz eksikliği/ Hiperimmunoglobulin D sendromu (MKD/HIDS), TNF reseptör-ilişkili periyodik sendrom (TRAPS), kriyoprin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS), Periyodik

ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit (PFAPA) sendromu, Behçet hastalığı, sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artrit (JIA), Schnitzler sendromu, birçok otoinflamatuvar bulunmaktadır.

2.7 Nedeni Bilinmeyen Ateş Vakalarına Yaklaşım

NBA vakalarının aktif şikâyeti, ayrıntılı hasta hikâyesi, özgeçmişi, soygeçmişi, kullandığı ilaçlar, alışkanlıkları sorgulanmalıdır. Daha sonra fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme metotları ve gerekirse biyopsi gibi ileri tanı testleri yapılmalıdır.

2.7.1 Hasta Hikayesi ve Özgeçmişi

Hastanın iyi bir şekilde alınan anamnezi tanı için gereksiz tetkiklerin yapılmasını önleme açısından çok önemlidir. Bütün semptomlar başlama zamanı, ne kadar sürdüğü nelerden etkilendiği gibi sorularla ayrıntılı olarak incelenmelidir. NBA olgularında nadir görülen hastalıklardan ziyade, sık görülen hastalıklar beklenmeyen bir şekilde ortaya çıktığı için tanıya götürücü bir semptom beklenmemelidir[68]. Hastanın özgeçmişinde geçirilmiş kronik bir enfeksiyon, transfüzyon hikayesi, malignite hikayesi, tüberküloz hikayesi sorgulanmalıdır. Tanı almayan veya tedavi edilmemiş bir tüberküloz, infektif endokardit veya transfüzyon ile bulaşan hastalıklar NBA nedeni olabilir[34]. Enfeksiyon kaynağı olabilecek olan geçirilmiş operasyonlar, kalp kapak protezi, venöz kateter, pacemaker, implante edilmiş kardiyoverter defibrilatör (ICD) arlığı önemlidir. Hasta yakınından bilgi alınması ve anamnezin farklı bir doktor tarafından alınması da faydalı olabilir[36].

2.7.2 Kullanan İlaçlar, Sosyal Hikaye ve Soygeçmiş

İlaç ateşi açısından hastanın devamlı kullandığı ilaçları, reçetesiz ilaçları ve bitkisel ilaçları da kapsayacak şekilde sorgulanmalıdır. Sosyal hikayede hastanın doğup yaşadığı yerler, aşı durumu, sigara ve alkol alışkanlıkları, uyuşturucu madde kullanımı, çalıştığı çevre, seksüel aktivite, hayvanlarla temas ve farklı diyet alışkanlıkları sorgulanmalıdır[36]. Seyahat hikayesi olanlarda tüberküloz ve sıtma gibi enfeksiyonlar açısından seyahat sırasında yapılan aktiviteler, su, besin tüketimi ve profilaktik ilaç kullanımı önemlidir. İlaç bağımlılarında özellikle intravenöz ilaç kullanımı infektif endokardit veya osteomyelitle yol açabilir. Şüpheli cinsel temas olgularında AIDS, sifiliz gibi bulaşıcı hastalıklar akla gelmelidir.

Tablo 5. Nedeni Bilinmeyen Ateş Tanısında Anamnez için İpuçları

Abdominal Ağrı Poliarteritis Nodosa FMF B.reccurentis	Hayvan Teması Psittakoz Leptospiroz Bruselloz Tokso plazmoz Kedi tırmığı hastalığı Q ateşi Sıçan ısırığı ateşi	Sırt Ağrısı Bruselloz Subakut bakteriyel endokardit Enterokokkal endokardit Myelom (Yaşlılarda)
Kardiyovasküler Olay Subakut bakteriyel endokardit Takayasu arteriti Poliarteritis nodosa Kayalık dağları benekli ateşi	Kronik Konjunktivit Tüberküloz SLE Poliarteritis nodosa Kedi tırmığı hastalığı Sarkoidoz Behçet hastalığı	Halsizlik Maligniteler Enfeksiyöz mononükleoz Tifo SLE Romatoid artrit Tokso plazmoz İktersiz hepatit
Nefes Kokusu Akciğer apseleri Karaciğer yetmezliği Özofagus divertikülüti Böbrek yetmezliği Gastroözofageal reflü	Baş Ağrısı Malarya Brusella B.reccurentis Sıçan ısırığı ateşi Kronik menenjit-ensefalit MSS neoplazmi Kayalık dağları benekli ateşi	Baş Ağrısı+Miyalji Q ateşi Streptobasiller ateş Leptospiroz
Bilinç Bulanıklığı Tüberküloz menenjiti Kriptokokkal menenjit Karsinomatöz menenjitler MSS neoplazmi Bruselloz Tifo HIV	Miyalji Trişinöz Subakut bakteriyel endokardit Poliarteritis nodosa Romatoid artrit FMF Polimiyo zit Jüvenil romatoid artrit	Boyun Ağrısı Subakut tiroidit Erişkin Still hastalığı Temporal arterit Tekrarlayan polikondrit Septik juguler flebit
Kuru Öksürük Tüberküloz Q ateşi Tifo Lejyonella pnömonisi	Kene Maruziyeti B.reccurentis Kayalık dağlar benekli ateşi Lyme hastalığı	Görme bozuklukları Temporal arterit Subakut bakteriyel endokardit B.reccurentis Beyin apseleri Takayasu arteriti

*SLE: Sistemik lupus eritematozus, FMF: Ailevi Akdeniz ateşi
Kaynakça:[68]*

2.7.3 Fizik Muayene

NBA olan hastada tüm sistemlerin ayrıntılı fizik muayenesi yapılmalıdır. Göz, orofarenkste lezyonlar, temporal arter, tiroid bezi, lenfatik sistem, kalpte üfürüm, batın, genital bölge, eklem muayeneleri bazı hastalıklar için spesifik bulgu verebildiğinden özellikle önemlidir. Lenfadenopati varlığı lenfomayı düşündürebileceği gibi tanı için biyopsi bölgesinin

belirlenmesinde de faydalıdır. Başlangıçta olmayan belirtiler daha sonra ortaya çıkabileceğinden fizik muayenenin belli aralıklarla tekrarlanması da önemlidir[36].

Tablo 6. Nedeni Bilinmeyen Ateş Tanısında Fizik Muayene için İpuçları

Artrit/Artralji FMF Psödogut Fare ısırtığı ateşi Romatoid artrit SLE Lyme hastalığı Lenfoganüloma venerum Bruselloz Hiperimmunoglobulin D Sendromu	Bant Keratopati Erişin Still Hastalığı Erişkin juvenil romatoid artrit Sarkoidoz	Konjunktivit Tüberküloz Kedi tırmığı hastalığı SLE Klamidya enfeksiyonu Histoplazmoz
Kostovertebral Aç Hassasiyeti Perinefritik apse Kronik piyelonefrit	Kuru Göz Romatoid artrit SLE Poliarteritis nodosa Sjögren sendromu	Epididimorşit Tüberküloz Lenfoma Bruselloz Leptospiroz Poliarteritis nodosa Enfeksiyöz mononükleoz Blastomiköz Maligniteler
Epistaksis B.reccurentis Psittakoz Romatizmal ateş Wegener granülopatisi	Üfürüm İnfektif Endokardit Atrial miksom (Pozisyon ile değişir)	Hepatomegali Lenfoma Metastatik kanserler Alkolik karaciğer hastalığı Hepatoselüler karsinom Granülopatöz hepatit Q ateşi Tifo B.reccurentis
Lenfadenopati Lenfoma Kedi tırmığı hastalığı Tüberküloz Lenfoganüloma venerum EBV, CMV enfeksiyonları Tokso plazmoz HIV Erişkin Still hastalığı Bruselloz Kikuchi hastalığı Psödolenfoma	Rölatif Bradikardi Tifo Malarya Leptospiroz Psittakoz İlaç ateşi Santral ateş	Subkonjunktival Hemoraji Endokardit Trişinöz Rose Lekeleri Tifo Psittakoz

SLE: Sistemik lupus eritematozus, FMF: Ailevi Akdeniz ateşi
Kaynakça: [68]

Hiperpigmentasyon Whipple hastalığı Hipersensitivite vaskülit Hemokromatosiz Addison hastalığı	Splenik Apşeler Subakut bakteriyel endokardit Bruselloz Enterik ateş	Splenomegali Lösemi/Lenfoma Tüberküloz Brusellöz Subakut bakteriyel endokardit CMV/EBV enfeksiyonları Romatoid artrit Sarkoidoz Psittakoz B.reccurentis Alkolik karaciğer hastalığı Tifo Kayalık dağlar benekli ateşi Kikuchi hastalığı
Sternal Hassasiyet Miyeloproliferatif hastalıklar Metastatik kanserler Brusellöz Lösemi Osteomiyelit	Spinal Hassasiyet Subakut bakteriyel endokardit Subakut vertebral osteomiyelit Brusellöz Tifo	
Kıkırdak Hassasiyeti Raynauld's sendromu Polikondrit CMV enfeksiyonu	Üveit Tüberküloz Erişkin Still hastalığı Sarkoidoz SLE Behçet hastalığı	Uyluk Hassasiyeti Brusellöz Polimiyozit
Dilde Hassasiyet Dev hücreli arterit Amiloidoz B.reccurentis		Baldır Hassasiyeti Kayalık dağlar benekli ateşi Polimiyozit Pnomokokkal pnömoni

*SLE: Sistemik lupus eritematozus, FMF: Ailevi Akdeniz ateşi
Kaynakça:[68]*

2.7.4 Laboratuvar Değerlendirmeleri

NBA'ya yönelik yaklaşımda, bazı çalışmalarda tanıya ulaşmak için bazı algoritmalar ve basamaklı tetkik istenmesi önerilmiştir[69].

Başlangıç olarak laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, biyokimyasal analizler, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) istenmelidir. Bakteriyemi ve üriner sistem enfeksiyonu açısından en az 2 kan kültürü ve idrar kültürü istenmelidir. İmmün süpresif hastalarda tüberküloz ve mantar etkenleri düşünülerek kültürler değerlendirilmelidir. Bartonella gibi bazı mikroorganizmalara bağlı infektif endokarditte inkübasyon süreleri uzun olabilir[70]. Tam kan sayımı ve periferik yayma hematolojik maligniteler ve viral enfeksiyonlar açısından önemlidir. Atipik lenfosit varlığında viral enfeksiyonlardan EBV ve CMV akla gelmelidir. Biyokimyasal tetkiklere laktat dehidrogenaz (LDH), bilirubinler, karaciğer enzimleri dahil edilmelidir. Karaciğer enzim

yüksekliklerinde hepatit serolojisi mutlaka istenmelidir. LDH yüksekliği spesifik olmasa bile lenfoma, lösemi, histoplazmoz ve pnömosistis jiroveci pnömonisi için ipucu olabilir[34, 71]. ANA ve RF kollajen doku hastalıkları açısından yol gösterici olabilir. ESH ve CRP inflamasyonu göstermede faydalı tetkikler olsa da spesifik değildir.

Tablo 7. Nedeni Bilinmeyen Ateş Etiyolojik Araştırmasında Önerilen Tetkikler

Birinci Basamak Tetkikler	Tam kan sayımı, geniş biyokimyasal analizler, RF, koagülasyon çalışmaları, protein elektroforezi, lokal epidemiyolojiye göre yapılan serolojik testler, immünolojik çalışmalar (IgG, IgA, IgM, C3-4 komplementleri), tam idrar tahlili, Kan ve idrar kültürü, EKG, akciğer grafisi, abdominopelvik USG
İkinci Basamak Tetkikler	Periferik yayma, immünolojik çalışmalar (ANA, anti dsDNA, ENA profili, ANCA, kriyoglobulinler), tiroid hormonları, tümör markerları, nadir görülen mikroorganizmalar için yapılan serolojik tetkikler, paranasal sinüs grafisi, transtorasik ekokardiyografi, dışkı ve balgam incelemeleri, Mantoux deri testi, torakal-abdominal-pelvik BT (kontrastlı), Gastrointestinal baryum incelemeleri, konvansiyonel nükleer tıp incelemeleri
Üçüncü Basamak Tetkikler	Seroloji (İnkübasyon süreleri uzun mikroorganizmalar için örn. HACEK grubu), kemik iliği çalışmaları (biyopsi, kültür, seroloji, yayma), biyopsiler (temporal arter, lenf nodu, karaciğer vb.), endoskopiler (kolonoskopi, gastroskopi, bronkoskopi), Transözofagial ekokardiyografi, PET BT

RF: Romatoid faktör, Ig: İmmünoglobulin EKG: Elektrokardiyografi, ANA: Anti nükleer antikor, anti dsDNA: Çift sarmallı DNA antikor, ANCA: Anti nötrofil sitoplazmik antikorlar, ENA: Ekstrede edilebilir nükleer antijen, USG: Ultrasonografi BT: Bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi

2.7.5 Görüntüleme Yöntemleri

İlk aşamada posteroanterior akciğer grafisi ve abdominopelvik ultrasonografi istenmelidir. Malignite enfeksiyon açısından toraks ve batin BT istenebilir. Toraks BT de maligniteyi düşündürebilen küçük nodül veya kitle lezyonları, lenfoma-histoplazmoz ve sarkoidozu düşündürebilen hiler ve mediastinal lenf nodları saptanabilir. Batin BT de malignite, lenfoproliferatif hastalıklar açısından kitle lezyon veya lenf nodları, enfeksiyon açısından intraabdominal apseler gösterilebilir. Kardiyak muayenede üfürüm saptanan NBA olgularına mutlaka transtorasik ekokardiyografi yapılmalıdır.

Nükleer görüntüleme yöntemlerinden galyum 67 sintigrafisi, teknesyum 99m veya indiyum 111 işaretli lökositlerle tarama yapılabilir ancak bu ajanlar sadece tek inflamatuvar odağa veya enfeksiyon bölgesine lokalize olduğundan ateş etiyoloji saptanamayabilir. Fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) inflamasyonun ve malignitenin anatomik bölgesini ve tutulum derecesini göstermede faydalıdır.

Pozitron emisyon tomografisi (PET), pozitron yayan radyonüklitler ile işaretli radyofarmasötiklerin vücut içinde üç boyutlu dağılımını gösteren bir nükleer tıp yöntemidir. İnsan vücudunda gerçekleşen biyokimyasal olayları, fonksiyonel ve metabolik değişiklikleri, henüz yapısal bir bozukluk olmadan non-invazif bir şekilde gösterebilmesi ile NBA değerlendirilmesinde kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Flor-18(F-18) pozitron yayan ve kısa yarı ömre (109,7 dk.) bir radyonüklittir. Birçok molekülün işaretlenmesinde kullanılabilir. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan PET radyofarmasötiği F-18 ile işaretlenmiş florodeoksiglukozdur (FDG). FDG bir glikoz analogu olmakla birlikte, intravenöz yolla canlı hücrelere membran glikoz taşıyıcılar aracılığı ile ulaşır. Hücre içine girdikten sonra heksokinaz enzimi ile fosforillenerek F-18 FDG-6-fosfat formuna dönüşür ve hücre içinde hapsolür. Dokulardaki bu FDG tutulumu hücrenin glikoz kullanımı ile orantılıdır[72]. Tümör hücreleri aerobik glikoliz üzerinden yüksek miktarda glikoz tüketir. İnflamatuvar hücreler ve tümör hücrelerinin glikoz transporter overekspersyonu ve heksokinaz enziminin upregülasyonu ile FDG alımı artar. Bu durum FDG'yi inflamasyon ve malignitelere bağlı NBA vakalarında avantajlı bir ajan haline getirmektedir. Ayrıca enjeksiyon sonrası görüntüleme süresinin kısalığı, vasküler FDG tutulumu sayesinde vaskülit tanısında yönlendirici olması, kronik düşük düzeyli infektif odaklarda duyarlılığın yüksek olması ve santral iskelet sistemini

değerlendirmede doğruluğun yüksek olması ile ek avantaj sağlamaktadır. En büyük dezavantajı ise malignite-enfeksiyon/inflamasyon ayrımını yapamamasıdır. Bazı organlarda fizyolojik FDG tutulumu patolojik odakları gizleyebilir. Serebral korteks ve miyokart dokusundaki fizyolojik tutulum nedeniyle bu bölgelerdeki patolojik odaklar F18-FDG ile dışlanamamaktadır. Benzer şekilde de atılımı üriner sistem olduğundan böbrek, toplayıcı sistem ve mesanede fizyolojik tutulum mevcuttur. Her ne kadar BT ve diğer görüntüleme yöntemlerine göre pahalı bir tetkik olsa da hastalığın başlangıcında uygulanması halinde erken tanıya varılması, hastanede kalış süresini ve tanısal tetkiklerin yapılması, tekrarlanmasını azaltacağından aslında uygun maliyetli bir yöntemdir[73].

FDG-PET sintigrafisi hem neoplazileri hem de enfeksiyon ve enflamasyon odaklarını göstermedeki başarısından dolayı kullanımı giderek yaygınlaşmaya başlamıştır. PET-BT fokal enfeksiyonları, osteomiyelitleri, eklem protez enfeksiyonlarını, diyabetik enfeksiyonları, karaciğer transplant adayları olan hastalarda şüpheli intra ve ekstra hepatik enfeksiyonları, AIDS hastalarında santral sinir sistemi enfeksiyonlarını göstermede faydalı olduğu bildirilmiştir[74, 75]. Yapılan çalışmalarda fokal enfeksiyon ve enflamasyon odaklarını saptamada kullanılan diğer sintigrafik yöntemlere kıyasla özellikle küçük subdiafragmatik lezyonları, vaskülitleri, non piyogenik enfeksiyonları, subakut ve kronik enflamasyonları göstermede üstün olduğu görülmüştür[76]. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda PET-BT'nin NBA tanısına katkı sağlama oranı %16-69 olarak bildirilmiştir [77].

2.7.6 İnvazif Testler

NBA ile ilişkili en yaygın invazif testler, lenf düğümleri, karaciğer, kemik iliği ve temporal arter biyopsileridir. Bu testler ancak klinik tablo veya testler üzerinden histopatolojik değerlendirmeyi gerektiren bulgular ortaya çıkarsa yapılır. Biyopsiler en yaygın olarak maligniteyi, belirli enfeksiyonları, miyeloproliferatif bozuklukları ve NBA'ya neden olan inflamatuvar durumları teşhis etmek için kullanılır. Ek olarak, bir NBA hastasında fizik muayenede lenfadenopati saptanırsa, lenf nodu biyopsisi önerilir ve ateş etiyolojisini ortaya çıkarabilir. PET-BT tutulumuna bağlı olarak uygun lenf nodunun örneklenmesi biyopsinin ve laboratuvar testlerinin tekrarlanmasını azaltır. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, safra yolu hastalığı ve gastrointestinal tümör şüphesinde üst ve alt gastrointestinal sistemin endoskopik muayenesi yapılmalıdır[78].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 31.03.2021 tarih ve 157691 sayılı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alınarak yapılmıştır.

3.1 Çalışma Grubunun Seçimi

Ocak 2018-Eylül 2021 yıllarında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Dahiliye ve Acil Dahiliye servisinde yatmış olan, ateş ve eşlik eden çeşitli şikayetlerle yatırılarak tetkik edildiğinde klasik NBA düşünülen 125 hasta retrospektif olarak tarandı. Durack ve Street tarafından yapılan klasik NBA tanımı olarak aralıklı ölçümlerde ateşin 38,3°C'nin üzerinde olan, ateşin 3 haftadan uzun süren, 3 hasta viziti ve/veya 3 günlük hastane yatışı ve/veya 1 haftalık ileri tetkik ve incelemelere rağmen ayırıcı tanı konulamayan hastalar dahil edildi.

3.2 Klinik Laboratuvar ve Görüntüleme

Hastaların yaşı, cinsiyeti, doğum yeri, yatış süresi, özgeçmişleri, fizik muayenede lenfadenopati, hepatosplenomegali, cilt ve eklem bulguları, yatışında yapılan tam kan sayımında lökosit, hemoglobin, hematokrit, MCV, trombosit, nötrofil ve lenfosit değerleri ve sedimentasyon, biyokimyada kreatinin, kan üre azotu (BUN), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT), LDH, ferritin CRP, prokalsitonin değerleri, d-dimer, yatışı sırasında yapılan görüntülemeler (Direkt grafi, BT, MR, PET-BT, EKO), biyopsiler (Lenf nodu, kemik iliği, karaciğer, deri, tiroid, böbrek) ve kolonoskopi/gastroskopi, lomber porksiyon (LP), torasentez, parasentez ve bronkoskopi verileri kaydedildi.

Hastaların komorbiditeler ve fiziksel durumunu değerlendirmek amacıyla için mevcut komorbiditeler Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) kullanıldı. Olgular daha önceki çalışmalar baz alınarak maligniteler, enfeksiyonlar, enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar ve tanı konulamayanlar şeklinde 5 gruba ayrıldı.

Hastaların patolojik PET-BT tutulumları kesin tanıları ile karşılaştırılarak yorumlandı. Kesin tanı ile PET-BT de gösterilen patolojik odaklar uyumlu ise PET-BT'nin tanıya yardımcı

olduğu (tanısal) kabul edildi. PET-BT de saptanan patolojik odakların ve/veya PET-BT de odak saptanmamasına rağmen, diğ er laboratuvar, görüntüleme, klinik izlem sonucu ulaşılan kesin tanıyla uyumsuz olması halinde PET BT'nin tanıya yardımcı olmadığı (tanısal olmayan) kabul edildi.

3.3 İstatiksel yöntem

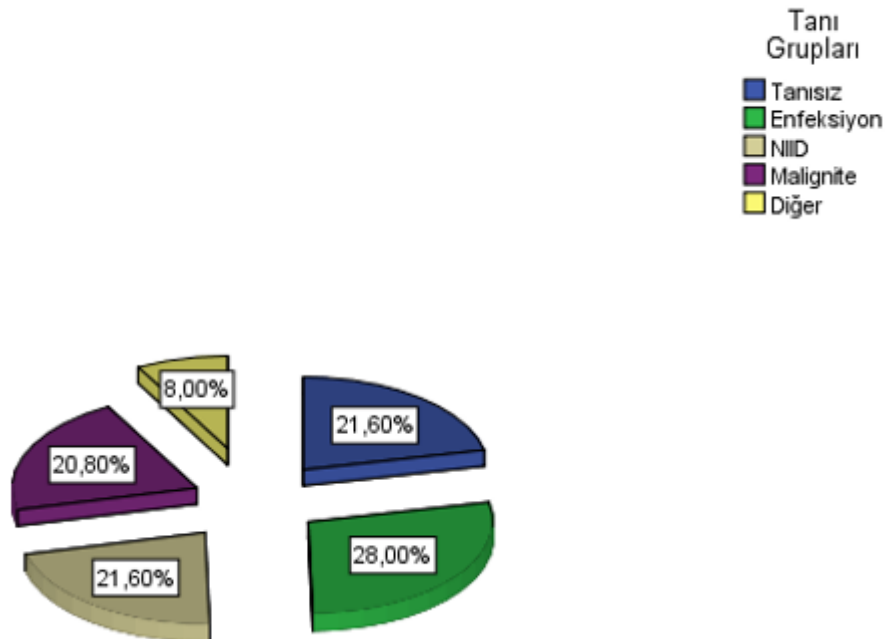
Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanıldı. (Ki-kare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi ve ANOVA ile, normal dağılıma uymayan non-parametrik verileriye Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırıldı. Post Hoc Tukey analizi ile çoklu gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı. Değişkenlerin dağılımı göz önünde bulundurularak ölçümler arası korelasyon Sperman's Rho Test ve Pearson test ile değerlendirildi. Sağkalım Kaplan-Meier Analizinden elde edildi. Sonuçlar $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 54'ü kadın (%43,2), 71'i erkek (%56,8) toplam 125 NBA tanılı hasta dahil edilmiştir. Toplam yaş ortalamaları $52,04 \pm 18,20$ (Dağılım aralığı=18-88 yaş) yıl olan örneklem gurubumuzda; erkek hastaların yaş ortalamaları $49,63 \pm 18,06$, kadın hastaların ise yaş ortalamaları $55,20 \pm 18,05$ olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda erkek ve kadın hastalar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0.076$) saptanmamıştır (Tablo 12). Çalışmamızdaki NBA olgularının 27'si (%21,6) herhangi bir tanı almamıştır, 35'i (%28,0) enfeksiyon, 27'si (%21,6) NIID, 26'sı (%20,8) malignite tanısı alırken 10 hasta (%8,0) diğer grupta sınıflandırılmıştır (Şekil 2)

Enfeksiyon grubunun %28,5'si ($n=10$) tüberküloz, %17,1'si ($n=6$) infektif endokardit tanısı almıştır. NIID grubunun %37'si ($n=10$) erişkin Still hastalığı, %18,5'i ($n=5$) vaskülit tanısı almıştır. Malignite grubunun %50'si ($n=13$) Non Hodgkin lenfoma, %26,9'u ($n=7$) Hodgkin lenfoma tanısı almıştır. Diğer grubunun %60'ını($n=6$) subakut tiroidit oluşturmaktadır. (Tablo 8)

Şekil 2. Olguların Tanı Dağılımı



Tablo 8. Olguların Etiyolojik Dağılımı

	Olgu Sayısı	(%)
Enfeksiyonlar	35	
Tüberküloz	10	%28,5
İnfektif Endokardit	6	%17,1
Atipik Pnömoni	4	%11,4
Kist Hidatik	2	%5,7
Brusella	2	%5,7
Üriner Sistem Enfeksiyonları	2	%5,7
Spondilodiskit	2	%5,7
Batın İçi Abse	1	%2,8
Batı Nil Ensefaliti	1	%2,8
Osteomyelit	1	%2,8
Hepatosplenik Kandidiasiz	1	%2,8
Perianal Fistül	1	%2,8
Aort Kökü Absesi	1	%2,8
Mukormikoz	1	%2,8
NIID	27	
Erişkin Still Hastalığı	10	%37
Vaskülitler	5	%18,5
<i>Behçet Hastalığı</i>	1	
<i>Dev Hücreli Arterit</i>	1	
<i>Lökositoklastik Vaskülit</i>	1	
<i>Granülomatöz Polianjit</i>	1	
<i>Kriyoglobunemik Vaskülit</i>	1	
İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	4	%14,8
MAS	3	%11,1
Sistemik Lupus Eritematosus	3	%11,1
Skleroderma	1	%3,7
Romatoid Artrit	1	%3,7
Maligniteler	26	
Non Hodgkin Lenfoma	13	%50
Hodgkin Lenfoma	7	%26,9
Castleman Hastalığı	2	%7,6
KLL	1	%3,8
Hairy Cell Lösemi	1	%3,8
MDS	1	%3,8
Larenks Ca	1	%3,8
Diğer	10	
Subakut Tiroidit	6	%60
İlaç ilişkili Agranülositoz	1	%10
Diskratosiz Konjenita	1	%10
Pure Red Cell Aplazi	1	%10
CVID	1	%10
Tanı Konulamayan	27	

Çalışmamızda olguların tanılarına göre ortalama yaşlarının karşılaştırılması Tablo 9’da sunulmuştur. Yaş ortalamaları tanı almayan grupta $53,48 \pm 20,42$, enfeksiyon grubunda $53,97 \pm 17,88$, NIID grubunda $48,22 \pm 16,89$, malignite grubunda $53,58 \pm 18,77$, diğer grubunda $47,70 \pm 15,95$ olarak saptanmıştır. Buna göre tanı grupları arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0.614$) saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların Tanıya Göre Yaş ve Cinsiyet Karşılaştırmaları

		N (%)	Yaş (Ort±SS)	P-değeri
	Tanı yok	27 (%21,6)	53,48±20,42	p=0,614*
	Enfeksiyon	35 (%28,0)	53,97±17,88	
	NIID	27 (%21,6)	48,22±16,89	
	Malignite	26 (%20,8)	53,58±18,77	
	Diğer	10 (%8,0)	47,70±15,95	
Toplam Olgular	Erkek	71 (%56,8)	49,63±18,06	p=0,076
	Kadın	54 (%43,2)	55,20±18,05	
	Toplam	125 (%100)	52,04±18,20	

* Kruskal Wallis grup analizi sonucu. SS= Standart Sapma
NIID: Nonenfeksiyöz inflamatuvar hastalık

Hastaların cinsiyetlerine göre tanı grupları içerisinde dağılımı incelendiğinde malignite grubunun %73,1’ini (n=19) ve enfeksiyon grubunun %68,6’sını (n=24) erkekler oluşturmaktadır. NIID grubunun %63’ünü (n=17) ve tanı almayan grubun %59,3’ünü kadınlar oluşturmaktadır. İstatistiksel olarak incelendiğinde; tanı almayan ve NIID grubunda anlamlı şekilde yükselmiş kadın cinsiyet oranı ile malignite ve enfeksiyon grubunda yine anlamlı şekilde yüksek erkek cinsiyet oranları dikkat çekmektedir ($p=0,013$) (Şekil 3).

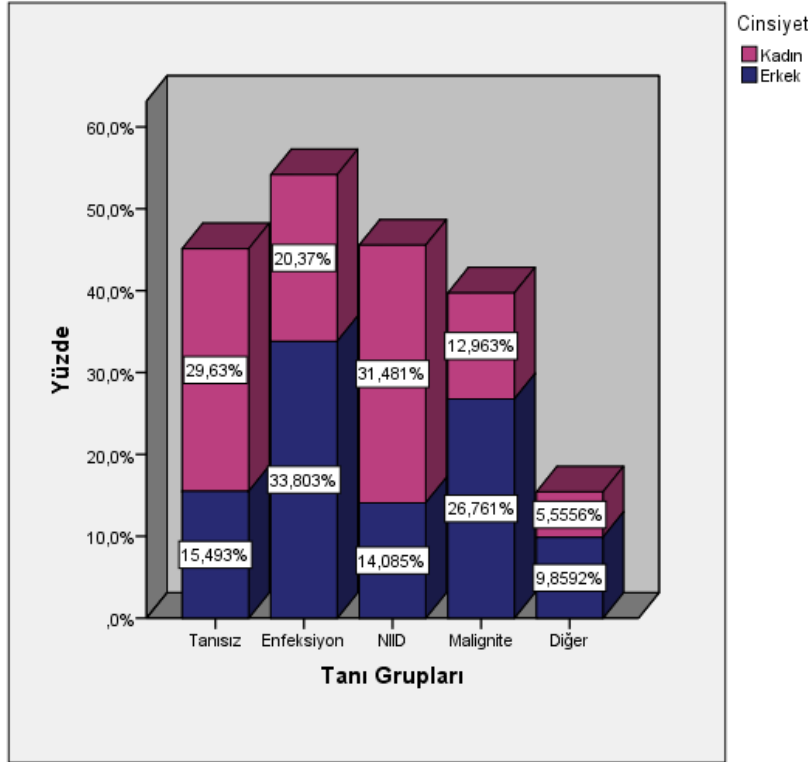
Tablo 10. Hasta Grupları İçerisinde Cinsiyete Göre Dağılımı

Klinik	Tanısız	Enfeksiyon	NIID	Malignite	Diğer	P değeri
Kadın	16 (%59,3)	11 (%31,4)	17 (%63)	7 (%26,9)	3 (%30)	0,013
Erkek	11 (%40,7)	24 (%68,6)	10 (%37)	19 (%73,1)	7 (%70)	
Toplam Hasta	27	35	27	26	10	

NIID: Non enfeksiyöz inflamatuvar hastalık

* $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

Şekil 3. Hasta Grupları İçerisinde Cinsiyete Göre Dağılım Grafiği



Çalışmamızda tanı anında yapılan fizik muayene bulgularının gruplar arasındaki dağılımı değerlendirildiğinde; Tanı almayanların %59,3'ünde (n=16), enfeksiyon grubunun %48,6'sında (n=17), NIID grubunun %63'ünde (n=17), malignite grubunun %88,5'inde (n=23) ve diğer grubunun %50'sinde (n=5) LAP saptanmıştır. Malignite grubunda diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek LAP görülme oranı saptanmıştır (p=0,025). (Tablo 11)

Tablo 11. Fizik Muayene Bulgularının Tanı Grupları Arasındaki Dağılımı

Klinik	Tanı yok n (%)	Enfeksiyon n (%)	NIID n (%)	Malignite n (%)	Diğer n (%)	P- değeri
LAP	16 (%59,3)	17 (%48,6)	17 (%63,0)	23 (%88,5)	5 (%50,0)	0,025*
HSM	11 (%40,7)	17 (%48,6)	13 (%48,1)	18 (%69,2)	5 (%50,0)	0,312
Cilt	3 (%11,1)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0,050
Eklem	2 (%7,4)	0 (%0,0)	1 (%3,7)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0,240
Toplam Hasta	27	35	27	26	10	

NIID: Non enfeksiyöz inflamatuvar hastalık

* p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında ortalama MCV değeri tanı almayan ve diğer grubunda (sırası ile $87,04 \pm 4,10$ ve $87,06 \pm 11,33$) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ortalama ALP ve LDH değeri NIID ve malignite grubunda (ortalama ALP NIID’de $223,96 \pm 262,59$ malignitede $191,19 \pm 135,29$; ortalama LDH NIID’de $457,37 \pm 513,29$; malignitede $487,15 \pm 386,78$) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ortalama CRP değeri ise enfeksiyon ve malignite grubunda (sırası ile $122,08 \pm 107,49$ ve $141,26 \pm 97,97$) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. (Sırasıyla p-değerleri=0.005, 0.044; 0.014 ve 0.018)(Tablo 12)(Şekil 4).

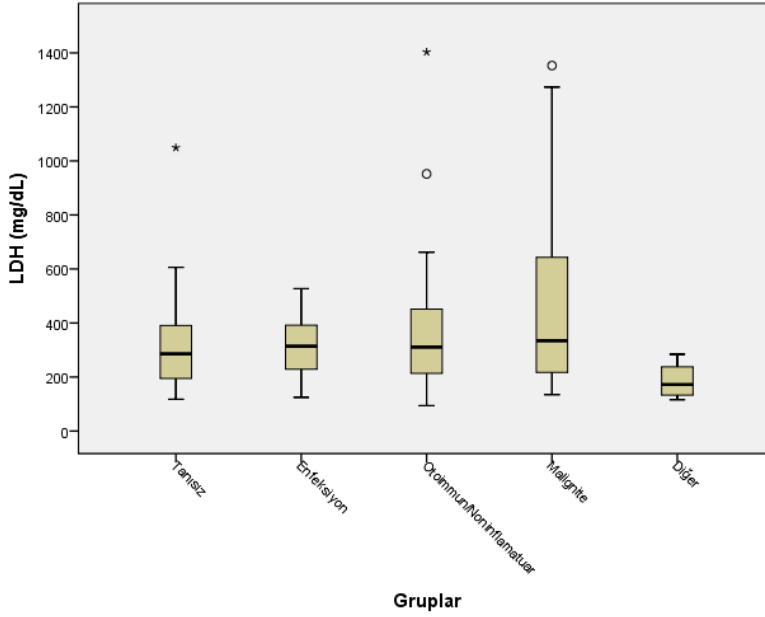
Tablo 12. Tanı Bulguları Arasında Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Laboratuvar Bulguları	Tanı yok (Ort±SS)	Enfeksiyon (Ort±SS)	NIID (Ort±SS)	Malignite (Ort±SS)	Diğer (Ort±SS)	P-değeri
Hemoglobin (g/dL)	10,73±2,11	9,63±2,02	9,78±1,98	10,10±2,07	11,09±1,47	0,114
Hematokrit (%)	31,25±6,67	29,18±6,18	29,75±6,01	30,76±6,25	33,57±4,52	0,303
MCV (fl)	87,04±4,10	82,80±12,78	80,60±7,28	82,24±5,89	87,06±11,33	0,005*
Trombosit ($\times 10^9/L$)	243,64±99,0	243,77±143,0	325,04±248,6	205,26±131,0	375,84±195,7	0,078
Nötrofil ($\times 10^9/L$)	5947,7±4184,6	6131,7±4371,8	8078,5±6323,5	5685,6±4691,5	5802,0±3223,4	0,417
Lenfosit ($\times 10^9/L$)	1402,9±1222,6	1087,1±668,7	1382,9±819,1	3305,2±7474,9	1744,0±500,0	0,086
Kreatinin (mg/dl)	1,25±1,33	1,10±0,93	0,75±0,27	0,92±0,45	0,75±0,12	0,547
BUN (mg/dL)	19,70±18,13	18,49±12,76	19,70±18,61	20,55±18,11	11,10±4,11	0,224
AST (U/L)	47,16±69,10	41,24±47,14	93,66±149,14	48,37±35,56	24,30±12,59	0,098
ALT (U/L)	47,44±79,77	40,95±76,21	70,85±99,00	37,08±47,99	38,19±27,19	0,225
ALP (U/L)	112,22±61,22	113,64±86,84	223,96±262,59	191,19±135,29	93,30±41,44	0,044*
GGT (IU/L)	118,22±234,54	71,97±79,72	157,22±172,58	81,54±61,56	66,20±49,35	0,296
LDH (mg/dL)	318,70±199,17	381,52±420,67	457,37±513,29	487,15±386,78	185,10±62,63	0,014*
Ferritin (ng/mL)	813,6±1053,5	1073,6±978,0	5837,4±10980,4	2401,1±3866,4	593,6±432,4	0,124
CRP mg/l	65,39±67,30	122,08±107,49	97,80±71,25	141,26±97,97	94,32±63,05	0,018*
Prokalsitonin	14,50±35,15	3,04±7,84	1,46±2,81	1,80±3,35	0,07±0,01	0,097
Sedimentasyon (mm/h)	61,43±36,03	68,03±37,18	63,80±35,55	65,22±37,32	94,40±11,56	0,147
D-dimer ($\mu g/mL$)	8089,9±8077,9	2920,0±3326,1	6240,6±6001,8	1924,2±1591,6	1046,5±697,9	0,206

NIID: Non enfeksiyöz İnflamatuvar Hastalık

* $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

Şekil 4. Ortalama LDH Değerlerinin Tanı Grubu Arasında Karşılaştırılması



Görüntüleme bulgularının tanı grupları arasındaki karşılaştırması değerlendirildiğinde 70(%56) PET-BT çekilmiştir. Malignite grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek oranda PET-CT çekimi yapıldığı ve bu grubun tamamında PET tutulumu gözlemlendiği saptanmıştır. Malignite grubundaki 26 hastanın %84,6'sına(n=22) PET-BT çekilmiş olup, %73,1'inde(n=19) PET-BT'nin tanıya katkısı görülmüş ve çekilen hastaların tamamında tutulum saptanmıştır. İkinci sıraya ise NIID grubu gelmiştir. Bu grupta toplam 27 hastanın %59,2'sine(n=16) PET-BT çekilmiş ve %22,2'sinde(n=6) PET-BT'nin tanıya katkısı görülmüştür. Diğer görüntüleme yöntemleri ile tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Görüntüleme Bulgularının Tanı Grupları Arasındaki Karşılaştırması

Klinik	Tanı yok n (%)	Enfeksiyon n (%)	NIID n (%)	Malignite n (%)	Diğer n (%)	P- değeri
Direkt Grafi	21 (%77,8)	25 (%71,4)	21 (%77,8)	21 (%80,8)	8 (%80,0)	0,927
BT	26 (%96,3)	29 (%82,9)	20 (%74,1)	21 (%80,8)	8 (%80,0)	0,186
MR	13 (%48,1)	17 (%48,6)	13 (%48,1)	14 (%53,8)	2 (%20,0)	0,482
USG	15 (%55,6)	13 (%37,1)	14 (%51,9)	16 (%61,5)	5 (%50,0)	0,398
PET/CT	13 (%48,1)	14 (%40)	16 (%59,2)	22 (%84,6)	5(%50)	0,000*
-Tanısal Değil	13 (%48,1)	10 (%28,6)	10 (%37,0)	3 (%11,5)	2 (%20,0)	
-Tanısal	0 (%0,0)	4 (%11,4)	6 (%22,2)	19 (%73,1)	3 (%30,0)	
PET Tutulum	8 (%61,5)	10 (%71,4)	11 (%73,3)	22 (%100,0)	4 (%80,0)	0,011*
EKO	11 (%40,7)	12 (%34,3)	8 (%29,6)	9 (%34,6)	4 (%40,0)	0,932
Toplam Hasta	27	35	27	26	10	

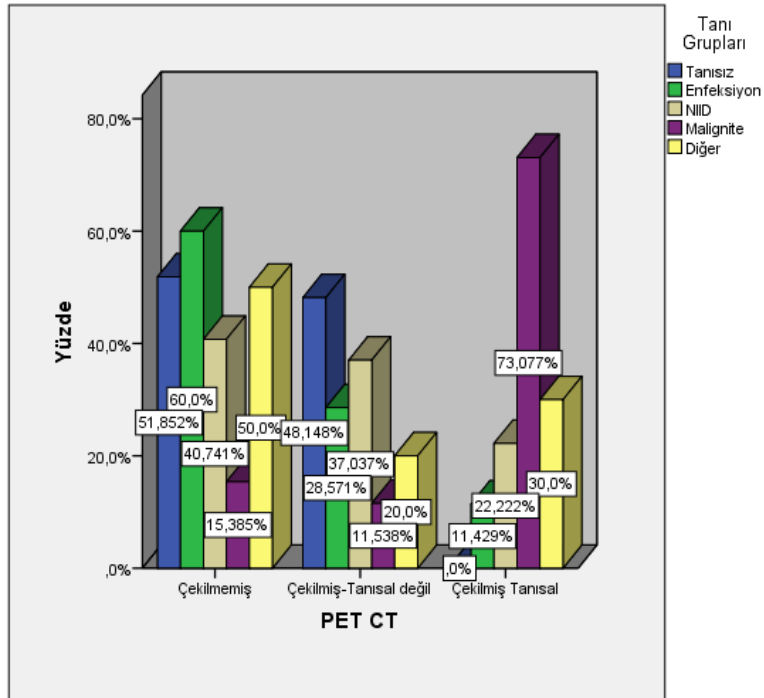
* $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Gruplar arasında PET-BT bulgularının karşılaştırıldığında olguların tamamının %44'ünde (n=55) PET-BT çekilmemiştir. Bunların başında %38,2 (n=21) ile enfeksiyon grubu gelmektedir. %56 hastaya(n=70) PET-BT çekilmiş ve hastaların %25,6'sında(n=32) tanıya katkısı olurken, %30,4'ünde(n=38) tanıya katkısı olmamıştır. PET-BT'nin tanısal olduğu hastaların %59,4'ü (n=19) malignite grubundadır. (Tablo 14) (Şekil 5)

Tablo 14. Gruplar Arasında PET-BT Bulgularının Karşılaştırılması

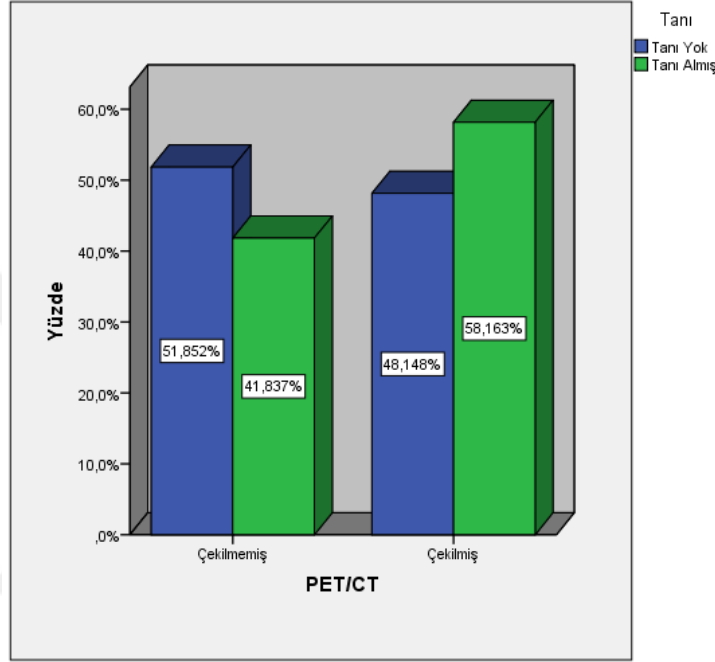
Klinik	PET BT Çekilmemiş n(%)	PET BT Çekilmiş Tanısal n(%)	PET BT Çekilmiş Tanısal değil n(%)
Tanısız	14(%25,5)	0(%0)	13(%34,2)
Enfeksiyon	21(%38,2)	4(%12,5)	10(%26,3)
NIID	11(20,0)	6(%18,8)	10(%26,3)
Malignite	4(%7,3)	19(%59,4)	3(%7,9)
Diğer	5(%9,1)	3(%9,4)	2(%5,3)
Toplam Hasta	55(%44)	32(%25,6)	38(%30,4)

Şekil 5. Gruplar Arasında PET BT Çekilen ve Çekilmeyen Hastaların Tanı Karşılaştırması

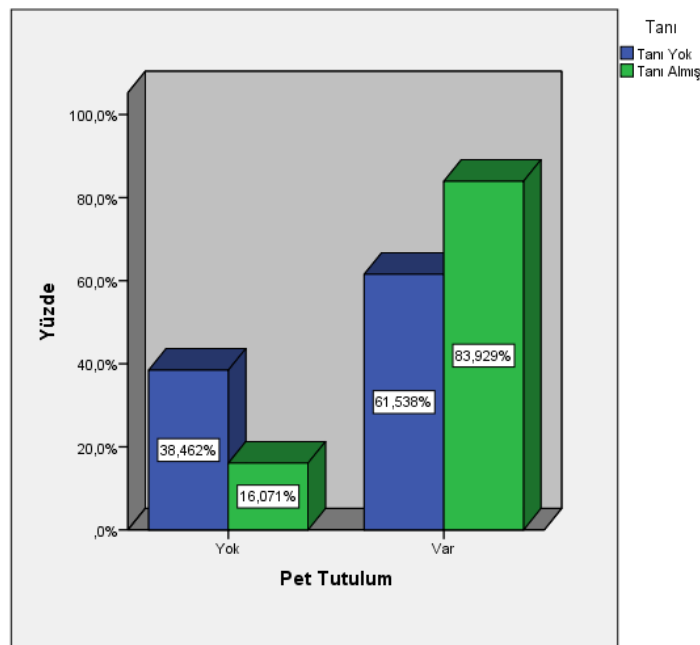


PET-BT çekilen hastaların %58,2'si, PET-BT çekilmiş ve tutulumu olan hastaların ise %83,9'u tanı almıştır. Ancak PET-BT çekimi ve PET-BT tutulumu ile hasta tanısı arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmamıştır. (Sırasıyla p değerleri 0,353 ve 0,071) (Şekil 6-7)

Şekil 6. PET-BT Çekilen ve Çekilmeyen Hastalarda Tanı Karşılaştırılması



Şekil 7. PET-BT Tutulumları ile Hastalarda Tanı Karşılaştırması



Çalışmamızda malignite grubunun %61,5'ine (n= 16) lenf nodu biyopsisi ve %76,9'una (n=20) kemik iliği biyopsisi yapılmış ve bu girişimsel yöntemler malignite grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 15).

Tablo 15. Girişimsel İşlemler ile Tanı Grupları Arasındaki Karşılaştırma

Klinik	Tanı yok n (%)	Enfeksiyon n (%)	NIID n (%)	Malignite n (%)	Diğer n (%)	P- değeri
LN Biyopsi	5 (%18,5)	3 (%8,6)	3 (%11,1)	16 (%61,5)	2 (%20,0)	0,000*
Kİ Biyopsi	10 (%37,0)	8 (%22,9)	9 (%33,3)	20 (%76,9)	3 (%30,0)	0,000*
KC Biyopsi	2 (%7,4)	2 (%5,7)	3 (%11,1)	1 (%3,8)	0 (%0,0)	0,635
Deri Biyopsi	4 (%14,8)	0 (%0,0)	5 (%18,5)	4 (%15,4)	1 (%10,0)	0,523
Tiroid Biyopsi	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%7,4)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0,695
Böbrek Biyopsi	1 (%3,7)	0 (%0,0)	1 (%3,7)	1 (%3,8)	0 (%0,0)	0,988
Kln/Gastroskopi	12 (%44,4)	5 (%14,3)	10 (%37,0)	2 (%7,7)	3 (%30,0)	0,008*
LP	1 (%3,7)	3 (%8,6)	5 (%18,5)	2 (%7,7)	0 (%0,0)	0,243
Tora/Parasntz	2 (%7,4)	6 (%17,1)	4 (%14,8)	5 (%19,2)	0 (%0,0)	0,290
Bronkoskopi	0 (%0,0)	2 (%5,7)	6 (%22,2)	3 (%11,5)	1 (%10,0)	0,040*

* $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

NIID: Nonenfeksiyöz inflamatuvar hastalık

Bununla beraber tüm olgularda %65,6 oranı ile (n=82) komorbidite gözlenirken; en sık komorbidite %32,8 oranı (n=41) ile hipertansiyon, diabetes mellitus ve koroner arter hastalıkları grubunda izlenmiştir. (Tablo 16)

Tablo 16. Hastaların Komorbidite Dağılımı

Komorbidite	Hasta Sayısı n(%)
HT, DM, KAH	41 (%50)
Malignite	18(%21,9)
Enfeksiyon	5 (%6)
Diğer	55 (%67)
Toplam Hasta	82(%65,6)

Hastaların %79,2'si (n=99) pandemi öncesi, %20,8'i (n=26) pandemi sonrası incelenmiştir. Pandemi öncesi hastaların %17,2'si (n=17) tanı almayan, %31,3'ü (n=31) enfeksiyon, %23,2'si (n=23) NIID, %19,2'si (n=23), %19,2'si (n=19) malignite, %9,1'i (n=9) diğer grubunda yer almıştır. Pandemi sonrası hastaların %38,5'i (n=10) tanı almayan, %15,4'ü (n=4) enfeksiyon, %15,4'ü (n=4) NIID, %26,9'u (n=7) malignite, %3,8'i (n=1) diğer grubunda yer almıştır. Pandemi öncesi ve sonrası arasında, tanılar arası anlamlı bir değişim saptanmamıştır. (p=0,089)(Tablo 17)

Tablo 17. Tanı Gruplarının Pandemi Öncesi ve Sonrası Dağılımı

	Tanısız n(%)	Enfeksiyon n(%)	NIID n(%)	Malignite n(%)	Diğer n(%)	Toplam Hasta n(%)	p
Pandemi Öncesi	17(%17,2)	31(%31,3)	23(%23,2)	19(%19,2)	9(%9,1)	99(%79,2)	0.089
Pandemi Sonrası	10(%38,5)	4(%15,4)	4(%15,4)	7(%26,9)	1(%3,8)	26(20,8)	

Komorbidite varlığı ile tanı alma yatış süresi ($10,52 \pm 7,16$ vs. $10,28 \pm 7,36$) ve toplam yatış süresi ($17,38 \pm 12,62$ vs. $14,60 \pm 12,20$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Sırasıyla p-değerleri=0.839 ve 0.135).

Tüm olgularda ortalama Charlson komorbidite indeksi $2,69 \pm 2,19$ olarak belirlenmiştir. Buna göre malignite grubunda ($3,88 \pm 2,02$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde en yüksek ve diğer hasta grubunda ($0,90 \pm 1,10$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde en düşük ortalama Charlson Komorbidite İndeksi skorları elde edilmiştir ($p=0,002$). Ayrıca tüm olgularda ortalama tanı alma yatış süresi $10,44 \pm 7,20$ gün ve toplam yatış süresi $16,42 \pm 12,50$ gün olarak saptanmıştır. Tanı grupları arasında toplam yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermezken ($p=0,329$); tanı alma yatış süresinde tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,004$) (Tablo 18) (Şekil 8).

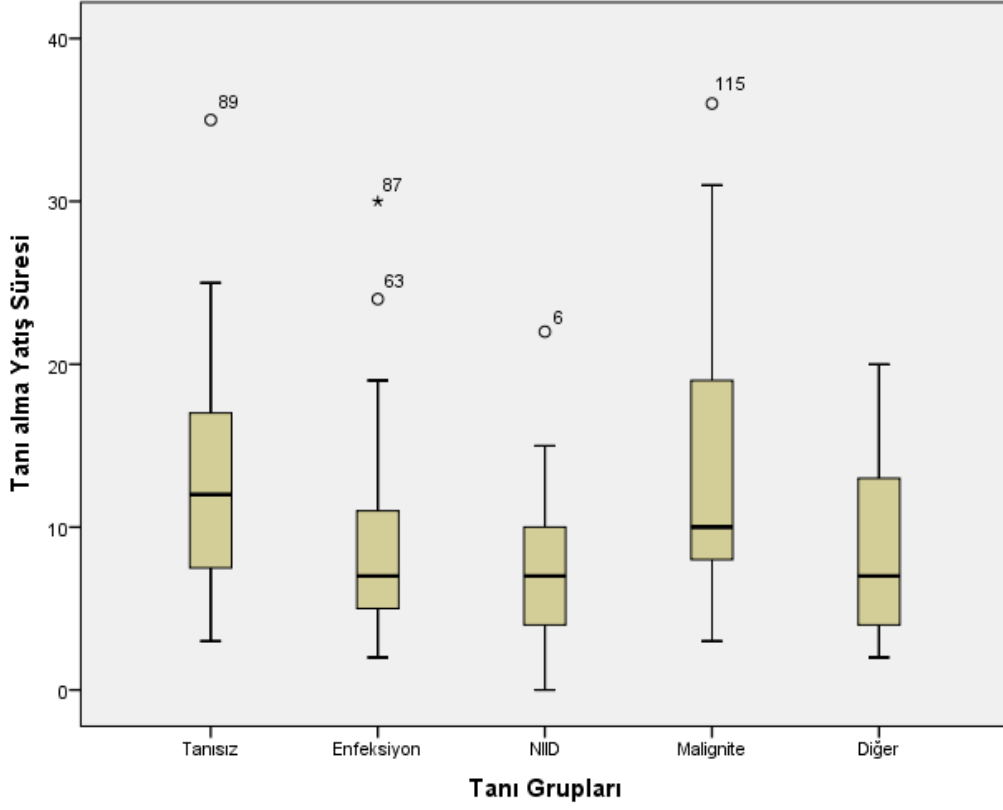
Tablo 18. Tanı Grupları Arasında Charlson Komorbidite İndeksi ve Yatış Sürelerinin Karşılaştırılması

	Tanı yok (Ort±SS)	Enfeksiyon (Ort±SS)	NIID (Ort±SS)	Malignite (Ort±SS)	Diğer (Ort±SS)	P- değeri
Charlson komorbidite indeksi	2,52±2,26	2,74±2,31	2,30±1,87	3,88±2,02	0,90±1,10	0,002*
Tanı alma yatış süresi	13,04±7,69	8,86±6,23	7,33±5,06	13,58±8,46	9,20±6,01	0,004*
Toplam yatış süresi	13,04±7,69	16,43±10,81	15,78±12,28	22,50±17,87	11,50±6,86	0,329

* $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

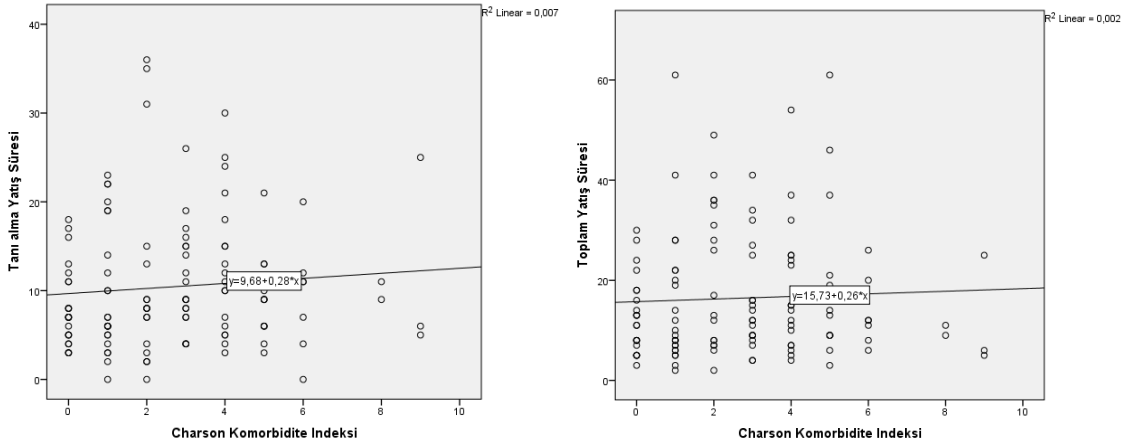
NIID: Nonenfeksiyöz inflamatuvar hastalık

Şekil 8. Ortalama Tanı Alma ve Yatış Sürelerinin Tanı Grupları Arasında Karşılaştırılması



Çalışmamızda Charlson komorbidite indeksi ile yatış süreleri arasındaki korelasyon ilişkisi değerlendirildiğinde; Charlson komorbidite indeksi ile tanı alma yatış süresi ($r=0.139$, $p=0.122$) ve toplam yatış süresi ($r=0.091$, $p=0.312$) arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon ilişkisine rastlanmamıştır (Şekil 9).

Şekil 9. Charlson Komorbidite İndeksi ile Yatış Süreleri Arasındaki Korelasyon İlişkisi



5.TARTIŞMA

En geniş spektruma sahip olan NBA'nın ayırıcı tanısı tıp dünyasının en zorlu konularından biri olmuştur. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerindeki çeşitli gelişmelere rağmen hala NBA'nın %25'i tanı alamamaktadır.

Dünya üzerinde yapılan çalışmaları incelediğimizde NBA'ya yönelik araştırmalar giderek artmaktadır. Fusco ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2005-2015 arasındaki NBA çalışmalarını kapsayan incelemede 18 çalışma ve 3164 hasta analiz edilmişken yine Fusco ve arkadaşlarının yaptığı 1995-2004 yılı arasındaki NBA çalışmaları kapsayan incelemede 11 çalışma ve 1488 hasta analiz edilmiştir[4, 11]. Bu farklılığın sebebinin ateşi olan hastaların medikal incelemelere ve tedavilere eskiye oranla ulaşımının daha kolay olması olabilir. Özellikle düşük gelirli ve orta gelirli ülkelerde, şehirleşme ve hayat kalitesinin artması, daha kırsal ve daha yoksul bir çevrede tıbbi yardım alamayan ateşli hastaların saptanmasına yol açmış olabilir. Aynı zamanda artan bu hasta sayısı Asya'daki düşük-orta ve yüksek-orta gelirli ülkelerin NBA'ya olan ilgisinin artması ile ilişkili olabilir. Türkiye'de ise son 20 yılda yayınlanmış olan NBA etiyolojisi ile ilgili çalışmalara bakıldığında, son 10 yıldır bu çalışmalarda azalma görülmektedir. Bu durum Türkiye'de genel olarak NBA'ya karşı ilginin azalması ile açıklanabileceği gibi, gelişen medikal teknolojinin sonucu olarak ateşle gelen hastaların tanısının daha erken konulabilmesi ile ilgili de olabilir. Ancak dünyada NBA ile ilgili çalışmalar Türkiye'nin tam tersi olarak yıllar geçtikçe artmaktadır.

Dünyada NBA'nın en sık nedeni enfeksiyonlardır. Ancak yapılan çalışmalar incelendiğinde enfeksiyon oranları arasında büyük farklılıklar görülmektedir. Chin ve arkadaşlarının Tayvan'da yapmış olduğu 94 hastanın incelendiği çalışmada enfeksiyon oranı %57,4 iken, Vanderschueren ve arkadaşlarının Belçika'da yapmış olduğu 436 hastalık çalışmada bu oran %17,0'dır[79, 80]. Bu çalışmada ise bu oran %28 olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum ülkelerin sosyoekonomik durumu ve coğrafi konumu ile ilişkilendirilebilir. Güney Asya'da enfeksiyon oranı yaklaşık olarak %49-50 saptanırken, Uzak Doğu'da %45-46, Orta Doğu'da %34-38'dir. Avrupa'da ise bu oran yaklaşık olarak %15-16 iken, tanı konulamayan vakalar ise diğer bölgelere oranla artmıştır. Benzer şekilde düşük ve orta gelirli ülkelerde enfeksiyöz hastalıklar daha yüksekken yüksek gelirli ülkelerde tanı konulamayan vakalar artmaktadır[11].

NBA vakalarında enfeksiyon bu çalışmada olduğu gibi, Türkiye’de de birinci sıradadır. Türkiye’de enfeksiyon oranı dünyaya göre daha yüksek seyretmektedir. 2000-2020 yılları arasında yayınlanan NBA etiyolojisi ile ilgili 17 çalışma incelendiğinde, 16 çalışmada enfeksiyonlar NBA’nın en sık sebebi olarak karşımıza çıkmıştır. Yine Sipahi ve arkadaşlarının yaptığı 1990-2006 yılları arasında yayınlanan 13 makalenin incelendiği 857 hastanın dahil olduğu çalışmada enfeksiyonlar ilk sıradadır[35]. Enfeksiyon etiyolojilerini incelediğimizde dünyada ve Türkiye’de tüberküloz ilk sıradadır. Fusco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada enfeksiyon nedenlerinin %36,8’i mikobakteriyel hastalıklar, %9,9 infektif endokardit ve %4,8’i bruselloz olduğu saptanmıştır. Türkiye’de Küçükardalı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada enfeksiyon etiyolojisinin %39’u tüberküloz, %9’u CMV pnömonisi, apseler ve bruselloz olarak saptanmıştır[33]. Yaptığımız çalışmada da enfeksiyon etkenlerinden %28,5 ile en sık tüberküloz görülürken, onu %17,1 ile infektif endokardit ve %11,4 ile atipik pnömoni etkenleri takip etmiştir. Görüldüğü üzere gelişmekte olan laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerine rağmen tüberküloz ülkemizde ve dünyadaki en ölümcül hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir. Çoğu vakalarda hastalık ileri evrelerde teşhis edilmektedir. Küçükardalı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 21 tüberküloz vakasının yaklaşık yarısı miliyer evrede tespit edilebilmiştir[33]. Tüberküloz vakalarının %95’i yetersiz medikal hizmet ve kaynaklar nedeniyle hastalığın teşhis edilemediği gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir[81]. Genel olarak dünya çapındaki bu düşük vaka tespit oranları, mevcut tanı yöntemlerinin yavaş veya duyarlılık ve spesifikliğin yetersiz kalması ile açıklanabilir. Balgamda yayma mikroskopisinin duyarlılığının düşük olması, kültür sürecinin uzun olması, göğüs radyografisinin spesifik olmaması bunlara örnek gösterilebilir.

Dünyada ve Türkiye’de ikinci sırada NIID yer almaktadır. Türkiye’de yapılan çalışmalar incelendiğinde sadece dört çalışmada maligniteler ikinci sırada yer almıştır[82-85]. NBA olgularının Küçükardalı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %30,5’u, Sipahi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %15,9’u NIID’dir. Yaptığımız çalışmada ise bu oran %21,6’dır. Dünyada ve Türkiye’de NIID görülme sıklığı yıllar geçtikçe artmaktadır. Fusco ve arkadaşlarının yaptığı 2005-2015 arasında toplanan NBA vakaları ile 1995-2004 yılları arasında toplanan NBA vakaları karşılaştırıldığında eski seride NIID oranı %16 iken, yeni seride bu oran %21 olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur[11]. Bunun nedeni son zamanlardaki tıbbi gelişmeler ve özellikle immünolojik ve serolojik testlerin yaygınlaşması ile daha önce tanı konulamayan

NIID vakalarının tespit edilebilmesi olabilir. NIID etiyolojisinde ise ön planda erişkin Still hastalığı yer almaktadır. Fusco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %27,6, Sipahi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %35,7 Küçükardalı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %67,7'dir. Yaptığımız çalışmada ise %37 olarak saptanmıştır. Bunu %18,5 ile vaskülitler takip etmektedir. Erişkin Still hastalığında görülen yüksek dereceli ateş ve sistemik semptomlar NBA'nın yaygın bir nedenidir. Bununla birlikte, erişkin Still hastalığının klinik belirtileri, semptomları ve teşhisi, SLE ve diğer romatolojik hastalıklara göre daha karışıktır. Zengin semptom, bulgu ve laboratuvar bulgularına rağmen bunlar spesifik olmayan bulgulardır ve genellikle tanısal değildir. Bu hastalığın tanısı genellikle ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıkların ortadan kaldırılmasıyla konur. Bu, Still hastalığı olan hastaların teşhisindeki gecikmenin sebebi olarak görülebilir ve hastalık oranının zaman içerisindeki artışını açıklayabilir.

Malignitelerde etiyolojide ilk sırada lenfomalar, lösemiler ve solid tümörler yer almaktadır. Fusco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenfomalar %58,5 ile birinci sıradadır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda malign etiyolojinin %50,8'i lenfoma grubu oluşturmaktadır. Yaptığımız çalışmada bu oran %76,9'dur[35]. Bunun %50'sini Non-Hodgkin lenfomalar, %26,9'unu Hodgkin lenfomalar oluşturmaktadır. Yapılan incelemelerde NIID ve enfeksiyon grubunun aksine malignite grubunun oranı yıllar içinde fazla değişmemektedir. Bunun sebebi gelişmiş görüntüleme yöntemleri sayesinde malignite hastalarının çoğunun fark edildiği ve bu nedenle NBA ile ilişkili neoplazmların oranının değişmediğini göstermektedir.

Diğer hasta grubun en sık neden subakut tiroidit saptanmıştır. Sipahi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diğer hastalıkların %30'unu subakut tiroidit oluşturmaktadır. Bu oran Yenilmez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %61,1, yaptığımız çalışmada da benzer şekilde %60 saptanmıştır.

Diğer çalışmalar incelendiğinde fizik muayenede özellikle malignite hastalarında LAP bulgusunun varlığı daha yüksek görülmüştür. Yaptığımız çalışmada da benzer şekilde 26 malignite hastasının 23'ünde LAP saptanmıştır. Laboratuvar bulgularında diğer çalışmalara benzer şekilde LDH değeri malignite ve NIID'de, CRP değeri ise malignite ve enfeksiyonlarda daha yüksek seyretmektedir. Ancak diğer çalışmalara bakıldığında ESH yüksekliği daha sık romatizmal hastalıklarda gözükürken bu çalışmada anlamlı bir yükseklik saptanmamıştır.

PET-BT primer malignite tanısında, hastalığın yayılımında ve tedavi takibinde sıklıkla kullanılmaktadır. Son yıllarda NBA tanısında kullanımı artmaya başlamıştır. 2022’de yayınlanan Öğüt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 58 hastaya FDG-PET görüntülemesi yapılmış ve 52 hastaya tanı konulmuştur. Malignite tanısı almış olan hastaların %85’ine PET-BT tanısal anlamda katkı sağladığı görülmüştür[86]. Başka bir çalışmada ise 128 NBA hastasına PET-CT çekilmiş ve hastaların %74,2’sine tanı konulmuştur. Malignite tanısı alan hastaların %90’ında PET-BT’nin tanıya katkı sağladığı görülmüştür[87]. Çalışmamızda da PET-BT benzer sonuç vermiştir. Malignite tanısı alan NBA olgularının %84,6’sına PET-BT çekildiği görülmüştür. Bu hastaların tamamında tutulum saptanmış olup %73’üne tanısal olarak PET-BT’nin fayda sağladığı görülmüştür. Bu da PET-BT’nin özellikle maligniteler olmak üzere NBA’nın ayırıcı tanısında önemli bir yeri olduğunu vurgulamaktadır.

Tablo 19. Türkiye’de Nedeni Bilinmeyen Ateş Çalışmalarında Etiyoloji

10,7	Yayın Yılı	Şehir	Vaka Sayısı	Enfeksiyon (%)	NIID (%)	Malignite (%)	Diğer (%)	Tanı Almayan (%)
Araz[88]	2000	Gaziantep	30	47	20	17	3	13
Küçükardalı [85]	2001	İstanbul	82	59	7	10,9	2,4	19,5
Göktaş[89]	2002	İstanbul	35	40	23	14	8,5	14,5
Tabak[90]	2003	İstanbul	117	34	23	19	10	14
Öncü[91]	2003	İstanbul	66	43,9	39,4	7,6	1,5	7,6
Saltoğlu[92]	2004	İstanbul	87	58,6	18,3	13,7	2,2	6,8
Özer[84]	2004	İstanbul	86	52,3	5,8	14	8,1	19,8
Ergönül[83]	2005	Ankara	80	52	13	18	6	11
Erten[93]	2005	İstanbul	57	42	30	18	0	10
Onal[82]	2006	Ankara	97	36,1	8,2	15,5	5,2	35,1
Colpan[94]	2007	Ankara	71	45,1	26,8	14,1	5,6	8,5
Satılmış[95]	2008	Konya	27	40,8	25,9	22,2	7,4	3,7
Küçükardalı [33]	2008	Çok Merkezli	154	34,4	30,5	14,3	5,2	15,6
Alpat[96]	2009	Eskisehir	53	31,1	18,9	9,4	15,1	24,5
Mete[97]	2012	İstanbul	100	26	38	14	2	20
Solay[98]	2013	Ankara	43	45,2	23,8	16,7	14,3	2,3
Yenilmez[45]	2020	Çok Merkezli	214	44,9	11,68	15,42	8,41	19,62
Toplam			1399	43,08	21,36	14,93	6,17	14,44

NIID: Enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar

Tablo 20. Dünyada Nedeni Bilinmeyen Ateş Çalışmalarında Etiyoloji

Yazar	Yayın Yılı	Ülke	Vaka Sayısı	Enfeksiyon(%)	NIID(%)	Malignite(%)	Diğer(%)	Tanı almaya n(%)
Kejariwal[7]	2000	Hindistan	100	53,0	7,0	11,0	5,0	14,0
Vanderschueren[99]	2003	Belçika	223	14,3	20,6	10,8	10,3	43,9
Zhiyong[100]	2003	Çin	208	31,7	22,1	16,8	5,3	24,0
Zamir[101]	2003	İsrail	101	54,5	2,0	7,9	2,9	32,7
Liu[102]	2003	Tayvan	78	42,3	20,5	6,5	7,7	23,1
Chin[79]	2006	Tayvan	94	57,4	7,4	8,5	8,5	18,1
Bleeker-Rovers[9]	2007	Hollanda	73	16,0	22,0	7,0	4,0	51,0
Hu[103]	2008	Çin	142	35,9	32,4	12,7	4,9	14,9
Adil Khalil[104]	2010	Irak	55	32,7	25,4	16,4	5,4	20,0
Bandyopadhyay[105]	2011	Hindistan	164	54,9	11,0	22,0	0,0	12,2
Ali-Eldin[106]	2011	Mısır	93	41,9	15,0	30,1	0,0	12,9
Pedersen[107]	2012	Danimarka	52	19,2	32,6	7,6	0,0	40,3
Shi[108]	2013	Çin	997	48,0	16,9	7,9	7,1	20
Mahmood[109]	2013	Pakistan	205	48,8	18,6	12,7	3,4	16,6
Alavi[110]	2013	İran	106	44,3	17,9	12,3	10,4	15,0
Naito[111]	2013	Japonya	121	23,1	30,6	10,7	12,4	23,1
Vanderschueren[80]	2014	Belçika	436	17,0	24,0	11,0	9,9	39,0
Robine[112]	2014	Fransa	103	11,6	30,0	2,9	4,8	50,4
Mir[113]	2014	Hindistan	91	44,0	12,0	12,0	5,0	27,0
Yu[114]	2014	Çin	107	29,9	16,8	17,8	14,0	21,5
Naito[39]	2019	Japonya	141	17,0	34,0	15,6	12,1	21,3
Torné Cachot[115]	2021	İspanya	87	17,2	21,8	14,9	16,1	29,9
Pannu[116]	2021	Hindistan	40	45,0	2,5	10,0	5,0	17,5
Pannu[116]	2021	Hindistan	112	42,8	8,7	25,0	2,7	10,7
Toplam			3929	35,1	18,8	12,9	6,5	24,9

NIID: Enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar, *Belirtilmemiş

6.SONUÇ

Nedeni bilinmeyen ateş hala tıbbın zorlu konularından biridir. Laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen hala dört NBA hastasının biri tanı alamamaktadır. Bunun sebebi ayırıcı tanısının çok geniş olması ve yıl geçtikçe bu spektrumun giderek büyümesidir. Aynı zamanda sosyoekonomik koşullar ve coğrafi konum NBA etiyolojisini etkilemektedir. Bu da NBA için standart bir tanı algoritması oluşturmanın işe yaramayacağını göstermiştir. NBA'ya yaklaşımda farklı alanlarda ateşin başlıca nedenleri, yerel epidemiyoloji ve mevcut kaynaklar dikkate alınmalıdır. NBA'nın en sık sebebinin azalmasına rağmen hala enfeksiyonlar ve enfeksiyon etkeni olarak da tüberküloz olduğu görülmüştür. Yaygınlaşan serolojik ve immünolojik testler ile NIID karşımıza daha çok çıkmaya başlamıştır. NBA ayırıcı tanısında maligniteler başta olmak üzere PET-BT ciddi anlamda fayda sağlamaktadır. Yaygınlaşan bu görüntüleme yöntemi, gelecekteki NBA vakalarının tanısında önemli rol oynayacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Petersdorf, R.G. and P.B. Beeson, *Fever of unexplained origin: report on 100 cases*. Medicine (Baltimore), 1961. **40**: p. 1-30.
2. Durack, D.T. and A.C. Street, *Fever of unknown origin--reexamined and redefined*. Curr Clin Top Infect Dis, 1991. **11**: p. 35-51.
3. Arnow, P.M. and J.P. Flaherty, *Fever of unknown origin*. Lancet, 1997. **350**(9077): p. 575-80.
4. Gaeta, G.B., F.M. Fusco, and S. Nardiello, *Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004*. Nucl Med Commun, 2006. **27**(3): p. 205-11.
5. 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.
6. de Kleijn, E.M., H.J. van Lier, and J.W. van der Meer, *Fever of unknown origin (FUO). II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. The Netherlands FUO Study Group*. Medicine (Baltimore), 1997. **76**(6): p. 401-14.
7. Kejariwal, D., et al., *Pyrexia of unknown origin: a prospective study of 100 cases*. J Postgrad Med, 2001. **47**(2): p. 104-7.
8. Becker, W. and J. Meller, *The role of nuclear medicine in infection and inflammation*. Lancet Infect Dis, 2001. **1**(5): p. 326-33.
9. Bleeker-Rovers, C.P., et al., *A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007. **34**(5): p. 694-703.
10. Unger, M., et al., *Fever of unknown origin (FUO) revised*. Wien Klin Wochenschr, 2016. **128**(21-22): p. 796-801.
11. Fusco, F.M., et al., *Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005-2015 systematic review*. BMC Infect Dis, 2019. **19**(1): p. 653.
12. Speaker, S.L., et al., *Oral Temperature of Noninfected Hospitalized Patients*. Jama, 2021. **325**(18): p. 1899-1901.
13. Obermeyer, Z., J.K. Samra, and S. Mullainathan, *Individual differences in normal body temperature: longitudinal big data analysis of patient records*. Bmj, 2017. **359**: p. j5468.
14. Mackowiak, P.A., S.S. Wasserman, and M.M. Levine, *A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich*. Jama, 1992. **268**(12): p. 1578-80.
15. Mortola, J.P., *Gender and the circadian pattern of body temperature in normoxia and hypoxia*. Respir Physiol Neurobiol, 2017. **245**: p. 4-12.

16. Boulant, J.A., *Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever*. Clin Infect Dis, 2000. **31 Suppl 5**: p. S157-61.
17. Dinarello, C.A., J.G. Cannon, and S.M. Wolff, *New concepts on the pathogenesis of fever*. Rev Infect Dis, 1988. **10**(1): p. 168-89.
18. Dinarello, C.A., *Cytokines as endogenous pyrogens*. J Infect Dis, 1999. **179 Suppl 2**: p. S294-304.
19. Shapiro, L., et al., *Ciliary neurotrophic factor is an endogenous pyrogen*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. **90**(18): p. 8614-8.
20. Dinarello, C.A., et al., *Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1*. J Exp Med, 1986. **163**(6): p. 1433-50.
21. Stitt, J.T., *Evidence for the involvement of the organum vasculosum laminae terminalis in the febrile response of rabbits and rats*. J Physiol, 1985. **368**: p. 501-11.
22. Inoue, W., et al., *Brain-specific endothelial induction of prostaglandin E(2) synthesis enzymes and its temporal relation to fever*. Neurosci Res, 2002. **44**(1): p. 51-61.
23. Pittman, Q., P. Poulin, and M. Wilkinson, *Role of Neurohypophysial Hormones in Temperature Regulation*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2006. **689**: p. 375-381.
24. O'Banion, M.K., *Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology*. Crit Rev Neurobiol, 1999. **13**(1): p. 45-82.
25. Vane, J.R., *Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs*. Nat New Biol, 1971. **231**(25): p. 232-5.
26. Bailey, J.M., *New mechanisms for effects of anti-inflammatory glucocorticoids*. Biofactors, 1991. **3**(2): p. 97-102.
27. Knudsen, P.J., C.A. Dinarello, and T.B. Strom, *Glucocorticoids inhibit transcriptional and post-transcriptional expression of interleukin 1 in U937 cells*. J Immunol, 1987. **139**(12): p. 4129-34.
28. Dinarello, C.A., *Differences between anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibodies and soluble TNF receptors in host defense impairment*. J Rheumatol Suppl, 2005. **74**: p. 40-7.
29. Dinarello, C.A., *Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed*. J Endotoxin Res, 2004. **10**(4): p. 201-22.
30. Attard, L., et al., *Overview of fever of unknown origin in adult and paediatric patients*. Clin Exp Rheumatol, 2018. **36 Suppl 110**(1): p. 10-24.
31. Hirschmann, J.V., *Fever of Unknown Origin in Adults*. Clinical Infectious Diseases, 1997. **24**(3): p. 291-302.

32. Knockaert, D.C., *Fever of unknown origin, a literature survey*. Acta Clin Belg, 1992. **47**(1): p. 42-57.
33. 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.
34. Hayakawa, K., B. Ramasamy, and P.H. Chandrasekar, *Fever of unknown origin: an evidence-based review*. Am J Med Sci, 2012. **344**(4): p. 307-16.
35. 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.
36. Kaya, T. and A. Tamer, *Fever of Unknown Origin*. Sakarya Medical Journal, 2014. **4**: p. 104-108.
37. Wright, W.F. and P.G. Auwaerter, *Fever and Fever of Unknown Origin: Review, Recent Advances, and Lingering Dogma*. Open Forum Infect Dis, 2020. **7**(5): p. ofaa132.
38. Knockaert, D.C., et al., *Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnostic spectrum*. Arch Intern Med, 1992. **152**(1): p. 51-5.
39. Naito, T., et al., *Key diagnostic characteristics of fever of unknown origin in Japanese patients: a prospective multicentre study*. BMJ Open, 2019. **9**(11): p. e032059.
40. 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.
41. Mackowiak, P.A., *Concepts of fever*. Arch Intern Med, 1998. **158**(17): p. 1870-81.
42. Petersdorf, R.G. and E. Larson, *FUO revisited*. Trans Am Clin Climatol Assoc, 1983. **94**: p. 44-54.
43. Antinori, S., et al., *Prospective observational study of fever in hospitalized returning travelers and migrants from tropical areas, 1997-2001*. J Travel Med, 2004. **11**(3): p. 135-42.
44. Parola, P., et al., *Fever in travelers returning from tropical areas: prospective observational study of 613 cases hospitalised in Marseilles, France, 1999-2003*. Travel Med Infect Dis, 2006. **4**(2): p. 61-70.
45. Yenilmez, E., et al., *Fever of unknown origin (FUO) on a land on cross-roads between Asia and Europa; a multicentre study from Turkey*. Int J Clin Pract, 2021. **75**(6): p. e14138.
46. Abaoğlu, C. and V. Aliksanyan, *Semptomdan Teşhise*, ed. V.Aliksanyan. 1981.
47. Patel, R.A. and J.C. Gallagher, *Drug fever*. Pharmacotherapy, 2010. **30**(1): p. 57-69.
48. Johnson, D.H. and B.A. Cunha, *Drug fever*. Infect Dis Clin North Am, 1996. **10**(1): p. 85-91.

49. Roush, M.K. and K.M. Nelson, *Understanding drug-induced febrile reactions*. Am Pharm, 1993. **Ns33**(10): p. 39-42.
50. Hanson, M.A., *Drug fever. Remember to consider it in diagnosis*. Postgrad Med, 1991. **89**(5): p. 167-70, 173.
51. Tabor, P.A., *Drug-induced fever*. Drug Intell Clin Pharm, 1986. **20**(6): p. 413-20.
52. Bayard, P.J., T.G. Berger, and M.A. Jacobson, *Drug hypersensitivity reactions and human immunodeficiency virus disease*. J Acquir Immune Defic Syndr (1988), 1992. **5**(12): p. 1237-57.
53. Mackowiak, P.A. and C.F. LeMaistre, *Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts. An analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature*. Ann Intern Med, 1987. **106**(5): p. 728-33.
54. Meng, X., et al., *Immunological Mechanisms of Drug Hypersensitivity*. Curr Pharm Des, 2016. **22**(45): p. 6734-6747.
55. Warrington, R., F. Silviu-Dan, and T. Wong, *Drug allergy*. Allergy Asthma Clin Immunol, 2018. **14**(Suppl 2): p. 60.
56. Stamp, L.K. and M.L. Barclay, *How to prevent allopurinol hypersensitivity reactions?* Rheumatology (Oxford), 2018. **57**(suppl_1): p. i35-i41.
57. Ng, Q.X., et al., *Enoxaparin: A cause of postoperative fever?* Med Hypotheses, 2018. **121**: p. 47-48.
58. Forni, A.L. and H.W. Murray, *Drug fever induced by heparin*. Am J Med, 1992. **92**(1): p. 107.
59. Naidoo, J., et al., *Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies*. Ann Oncol, 2016. **27**(7): p. 1362.
60. Heiman-Patterson, T.D., *Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. Important issues for the medical consultant*. Med Clin North Am, 1993. **77**(2): p. 477-92.
61. Nimmo, S.M., et al., *Drug-induced hyperthermia*. Anaesthesia, 1993. **48**(10): p. 892-5.
62. Caroff, S.N. and S.C. Mann, *Neuroleptic malignant syndrome*. Med Clin North Am, 1993. **77**(1): p. 185-202.
63. Bristow, M.F. and D. Kohen, *Neuroleptic malignant syndrome*. Br J Hosp Med, 1996. **55**(8): p. 517-20.
64. Hocker, S., D.L. Kenney, and K. Ramar, *Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome: Broadening our differential diagnosis in the ICU*. Neurol Clin Pract, 2013. **3**(6): p. 535-538.

65. Ogawara, D., et al., *Drug fever after cancer chemotherapy is most commonly observed on posttreatment days 3 and 4*. Support Care Cancer, 2016. **24**(2): p. 615-619.
66. Eyer, F. and T. Zilker, *Bench-to-bedside review: mechanisms and management of hyperthermia due to toxicity*. Crit Care, 2007. **11**(6): p. 236.
67. Cuddy, M.L., *The effects of drugs on thermoregulation*. AACN Clin Issues, 2004. **15**(2): p. 238-53.
68. Tolia, J. and L.G. Smith, *Fever of unknown origin: historical and physical clues to making the diagnosis*. Infect Dis Clin North Am, 2007. **21**(4): p. 917-36, viii.
69. Becerra Nakayo, E.M., et al., *[Analysis of cost-effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of (18)F-FDG PET-CT: a proposal of diagnostic algorithm]*. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 2012. **31**(4): p. 178-86.
70. Amin, K. and C.A. Kauffman, *Fever of unknown origin. A strategic approach to this diagnostic dilemma*. Postgrad Med, 2003. **114**(3): p. 69-75.
71. Cunha, B.A., *Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts*. Infect Dis Clin North Am, 2007. **21**(4): p. 867-915, vii.
72. Soydal, Ç., et al., *F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu*. Nucl Med Semin, 2020. **6**: p. 339-357.
73. Budak, E.S. and F. Aydın, *Nedeni Bilinmeyen Ateşte F-18 Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografinin Rolü*. 2016.
74. Love, C., et al., *FDG PET of infection and inflammation*. Radiographics, 2005. **25**(5): p. 1357-68.
75. Sturm, E., et al., *Fluorodeoxyglucose positron emission tomography contributes to management of pediatric liver transplantation candidates with fever of unknown origin*. Liver Transpl, 2006. **12**(11): p. 1698-704.
76. Oyen, W.J. and L. Mansi, *FDG-PET in infectious and inflammatory disease*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003. **30**(11): p. 1568-70.
77. Federici, L., et al., *Value of (18)F-FDG-PET/CT in patients with fever of unknown origin and unexplained prolonged inflammatory syndrome: a single centre analysis experience*. Int J Clin Pract, 2010. **64**(1): p. 55-60.
78. Brown, I. and N.A. Finnigan, *Fever of Unknown Origin*. 2018.
79. Chin, C., et al., *Fever of unknown origin in Taiwan*. Infection, 2006. **34**(2): p. 75-80.
80. Vanderschueren, S., et al., *Mortality in patients presenting with fever of unknown origin*. Acta Clin Belg, 2014. **69**(1): p. 12-6.

81. Sudre, P., G. ten Dam, and A. Kochi, *Tuberculosis: a global overview of the situation today*. Bull World Health Organ, 1992. **70**(2): p. 149-59.
82. Onal, I.K., et al., *Fever of unknown origin: what is remarkable in the elderly in a developing country?* J Infect, 2006. **52**(6): p. 399-404.
83. Ergönül, Ö., et al., *Revised definition of 'fever of unknown origin': limitations and opportunities*. Journal of infection, 2005. **50**(1): p. 1-5.
84. Ozer, S., et al., *Fever of unknown origin: evaluation of 86 cases*. Klimik Dergisi, 2004. **17**: p. 34-37.
85. KÜÇÜKARDALI, Y., et al., *Fever of unknown origin: report of 82 cases*. Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi, 2001.
86. Ögüt, T.S., et al., *The Diagnostic Value of Fluoro-18 Fluorodeoxyglucose (F-18 FDG) PET/CT in Fever or Inflammation of Unknown Origin: A Retrospective Study at a Rheumatology Clinic*. Cureus, 2022. **14**(4): p. e24192.
87. Mahajna, H., et al., *The Utility of 18FDG-PET/CT in Diagnosing Fever of Unknown Origin: The Experience of a Large Tertiary Medical Center*. Int J Environ Res Public Health, 2021. **18**(10).
88. Araz, M., et al., *Fever of Unknown origin: Evaluation of 30 Cases*. Klimik Dergisi, 2000. **13**(1): p. 8-11.
89. Göktaş, P., et al., *Nedeni bilinmeyen ateş: 35 olgunun analizi*. Flora, 2002. **7**(3): p. 191-195.
90. Tabak, F., et al., *Fever of unknown origin in Turkey*. Infection, 2003. **31**(6): p. 417-20.
91. Oncu, S., et al., *Fever of unknown origin: analysis of 66 cases*. Klimik Dergisi, 2003. **16**(3): p. 108-112.
92. Saltoglu, N., et al., *Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine-year-period of study*. Journal of Infection, 2004. **48**(1): p. 81-85.
93. Erten, N., et al., *Fever of unknown origin: a report of 57 cases*. Int J Clin Pract, 2005. **59**(8): p. 958-60.
94. Colpan, A., et al., *Fever of unknown origin: analysis of 71 consecutive cases*. Am J Med Sci, 2007. **334**(2): p. 92-6.
95. SATILMIŞ, Ö., et al., *Nedeni bilinmeyen ateş: 27 olgu bildirisi*. Enfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection), 2008. **22**(2): p. 69-73.
96. ALPAT, S.N., et al., *Etiology of fever of unknown origin in Eskisehir*. Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi, 2009.

97. Mete, B., et al., *The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin*. International journal of medical sciences, 2012. **9**(8): p. 682.
98. SOLAY, A.H., et al., *Evaluation of Fever of Unknown Origin: Our Clinical Experience*. Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi, 2013.
99. 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.
100. Zhiyong, Z., et al., *Fever of unknown origin: a report from China of 208 cases*. Int J Clin Pract, 2003. **57**(7): p. 592-6.
101. Zamir, D., et al., *Fever of unknown origin in Israel*. Acta Clin Belg, 2003. **58**(6): p. 356-9.
102. Liu, K.S., et al., *Fever of unknown origin: a retrospective study of 78 adult patients in Taiwan*. J Microbiol Immunol Infect, 2003. **36**(4): p. 243-7.
103. Hu, Y., et al., *Fever of unknown origin: revisit of 142 cases in a tertiary Chinese hospital*. Biosci Trends, 2008. **2**(1): p. 44-6.
104. Khalil, R.M.A., *Fever of unknown origin: A prospective study in Northern Iraq*. Ann. Coll. Med. Mosul, 2010.
105. Bandyopadhyay, D., et al., *Etiological study of Fever of unknown origin in patients admitted to medicine ward of a teaching hospital of eastern India*. J Glob Infect Dis, 2011. **3**(4): p. 329-33.
106. Ali-Eldin, F.A., S.M. Abdelhakam, and Z.A. Ali-Eldin, *Clinical spectrum of fever of unknown origin among adult Egyptian patients admitted to Ain Shams University Hospitals: a hospital based study*. J Egypt Soc Parasitol, 2011. **41**(2): p. 379-86.
107. 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.
108. Shi, X.C., et al., *Major causes of fever of unknown origin at Peking Union Medical College Hospital in the past 26 years*. Chin Med J (Engl), 2013. **126**(5): p. 808-12.
109. Mahmood, K., et al., *Fever of unknown origin at a tertiary care teaching hospital in Pakistan*. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2013. **44**(3): p. 503-11.
110. Alavi, S.M., M. Nadimi, and G.A. Zamani, *Changing pattern of infectious etiology of fever of unknown origin (FUO) in adult patients in Ahvaz, Iran*. Caspian J Intern Med, 2013. **4**(3): p. 722-6.
111. Naito, T., et al., *Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study*. BMJ Open, 2013. **3**(12): p. e003971.
112. Robine, A., et al., *Fever of unknown origin in the 2000s: evaluation of 103 cases over eleven years*. Presse Med, 2014. **43**(9): p. e233-40.

113. Mir, T., et al., *Clinical profile of classical Fever of unknown origin (FUO)*. Caspian J Intern Med, 2014. **5**(1): p. 35-9.
114. Yu, K.K., et al., *Fever of unknown origin: report of 107 cases in a university hospital*. Int J Clin Exp Med, 2014. **7**(12): p. 5862-6.
115. Torné Cachot, J., et al., *Classic fever of unknown origin: Analysis of a cohort of 87 patients according to the definition with qualitative study criterion*. Medicina Clínica (English Edition), 2021. **156**(5): p. 206-213.
116. Pannu, A.K., et al., *Aetiology of pyrexia of unknown origin in north India*. Trop Doct, 2021. **51**(1): p. 34-40.

