

NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ: 306 OLGUNUN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN: RETROSPECTIVE ANALYSES OF 306 PATIENTS

Mehmet Umut ÇAYIRÖZ¹ Tuna DEMİRDAL²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği – İzmir

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği – İzmir

Anahtar Sözcükler: Nedeni bilinmeyen ateş, etiyoloji, enfeksiyon

Keywords: Fever of unknown origin, etiology, infection

Yazının alınma tarihi: 17.11.2018

Kabul tarihi: 20.12.2018

Online basım: 01.04.2019

ÖZ

Giriş: Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) etiyolojisinde enfeksiyonlar ilk sırada yer almakla birlikte; maligniteler, bağ doku hastalıkları, ilaç kullanımı gibi diğer nedenler ve tanı konulamayan hasta grupları da yer almaktadır. NBA sebepleri coğrafi bölgelere, ülkelerin gelişmişlik düzeyine, hastanın yaşına, hekimin deneyimine ve hastane olanaklarına göre değişebilmekte olup bu çalışmada hastanemize başvuran NBA olgularının; etiyoloji, klinik, laboratuvar bulguları ve prognoz açısından retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya hastanemiz enfeksiyon hastalıkları kliniğinde Ocak 2009 - Aralık 2015 tarihlerinde takip edilen, NBA tanısı almış olan 18 yaş ve üzeri 306 hasta dahil edilmiş olup; HIV pozitif, nötropenik hastalar ve nozokomiyal NBA olguları çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar etiyoloji, klinik, laboratuvar bulguları ve prognozlarına yönelik olarak retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda NBA'nın en sık nedeni 169 hasta (%55.2) ile enfeksiyon olarak bulundu. Enfeksiyonlar içerisinde 136 (%44.4) hastada bakteriyel etkenler ve bunun içinde de 25 (%8.1) hasta ile tüberküloz ilk sırada tespit edildi. Enfeksiyonları; 44 (%14.4) olgu ile tanı konulamayan grup, 39 (%12.7) olgu ile diğer nedenler, 33 (%10.8) olgu ile maligniteler ve 21 (%6.9) olgu ile bağ doku hastalıklarının takip ettiği görüldü.

Sonuç: NBA tanısı konulan hastalarda etiyoloji incelendiğinde enfeksiyonlar halen ilk sırada görülmektedir. Ülkemizde; bu enfeksiyonlar içinde tüberküloz, bruselloz ve enfektif endokardit ilk sıralarda yer almaktadır. NBA olgularının tanısında standart bir yaklaşım mümkün olmayıp; hekimin deneyimi, hastanenin tanısız olanakları ve o bölgede sık görülen etkenler önemlidir. Bu nedenle etiyolojiye yönelik tetkiklerin planlamasında hastanın yaşı, coğrafi bölge ve ülkelerin gelişmişlik düzeyi göz önüne alınmalı; mortalitesi yüksek olan hastalıklar atlanmamalı; ülkemiz için endemik olan tüberküloz ve bruselloz mutlaka akla gelmelidir.

SUMMARY

Introduction: Although infections are the first in the etiology of fever of unknown origin (FUO); other causes such as malignancies, connective tissue diseases, medication use, and undiagnosed patient groups are also included.

The reasons for FOU may vary according to geographical regions, development level of countries, age of patient, experience of physician and hospital facilities. The aim of this study was to evaluate the etiology, clinical, laboratory findings and prognosis retrospectively.

Material and Method: The study included 306 patients aged 18 years and older who were diagnosed with FOU in the infectious diseases clinic of our hospital between January 2009 and December 2015; HIV-positive, neutropenic patients and nosocomial NBA cases were excluded from the study. The patients were retrospectively analyzed for etiology, clinical, laboratory findings and prognosis.

Results: The most common cause of FOU in our study was infection with 169 patients (55.2%). Among the infections, bacterial agents were detected in 136 (44.4%) patients and tuberculosis was found in the first order with 25 (8.1%) patients. Infections; 44 (14.4%) cases were diagnosed with undiagnosed group, 39 (12.7%) cases were caused by other causes, 33 (10.8%) cases were malignancies and 21 (6.9%) cases followed by connective tissue diseases.

Conclusion: When the etiology is examined in the patients with FOU, the infections are still seen in the first order. In our country; these infections include tuberculosis, brucellosis and infective endocarditis. There is no standard approach in the diagnosis of FOU cases; the experience of the physician, the diagnostic possibilities of the hospital and the common factors in the region are important. Therefore, the age of the patient, geographic region and the level of development of countries should be taken into consideration in the planning of the etiology tests; diseases with high mortality should not be missed; tuberculosis and brucellosis, which are endemic to our country, should be kept in mind.

GİRİŞ

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) "vücut ısısının 38.3°C ve üzerinde olduğu, en az üç hafta süren ve hastaneye yatırılarak yapılan bir haftalık incelemeye karşın nedeni saptanamamış ateş" olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlama, ayaktan izlenen hastada en az üç poliklinik muayenesi veya hastanede izlenen hastada mikrobiyolojik kültürlerin 48 saat inkübasyonunu da kapsayacak şekilde üç günlük uygun inceleme sonunda tanı konulamaması şeklinde revize edilmiştir. Etiyolojisi enfeksiyonlar, maligniteler, bağ dokusu hastalıkları, diğer nedenler, tanı konulamayan hastalıklar olarak gruplanır ve bu tanıların sıklığı; coğrafik faktörler, ülkelerin gelişmişlik düzeyi, hastanın yaşı, hekimin deneyimi, hastanenin tanısal olanaklarına göre değişiklik gösterir (1, 2).

Hastanemiz bölgenin en büyük eğitim ve araştırma hastanesi olup, göçler de dâhil çevre illerden geniş bir hasta popülasyonuna hizmet vermektedir. Yine büyük bir hastane olması nedeniyle tanı olanakları da geniştir. Hitap ettiği kitlenin çeşitliliği ve tanı olanaklarının genişliği açısından bu verilerin, pratikte İzmir ve çevresindeki geniş bir bölgeyi temsil edeceği düşünülmüştür. Bu çalışmada 2009-2015 yıllarında kliniğimizde yatarak tetkik ve tedavi edilen, NBA tanısı konulan hastaların etiyojilerinin, klinik,

laboratuvar bulguları ve prognozlarının değerlendirilmesiyle elde edilen sonuçların literatür ile karşılaştırılarak ileride görülecek NBA olgularında hekimlere yol gösterici bilgiler sağlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde Ocak 2009 - Aralık 2015 tarihlerinde NBA tanısı almış 18 yaş ve üzeri hastaların retrospektif incelenmesi ile gerçekleştirildi. HIV pozitif, nötropenik hastalar ve nozokomial NBA olguları çalışma dışı bırakıldı. Çalışma planlandıktan sonra, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.01.2016 tarihli, 5 no'lu karar ile araştırma onayı alındı. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak, NBA tanı kriterleri esas alındı (1,3). Öncelikle hastane otomasyon kayıt sisteminden ve hasta dosyalarından, kriterlere uygun hastalar belirlendi. Hastaların ayrıntılı anamnez, fizik muayane bulguları, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile yapılan ek tetkik sonuçları incelemeye hazırlanan formlara kaydedildi.

Hastalar etiyojik yönden; enfeksiyonlar, bağ dokusu hastalıkları, maligniteler, diğer nedenler ve tanı konulamayanlar olarak beş gruba ayrıldı.

Enfeksiyöz nedenler de; bakteriyel, viral, fungal ve paraziter olmak üzere dört alt gruba ayrıldı. Elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizleri SPSS Windows version 16.0 paket programı ile yapıldı. Verilerin karşılaştırılması ki-kare testiyle yapıldı ve $p < 0.05$ olduğunda anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

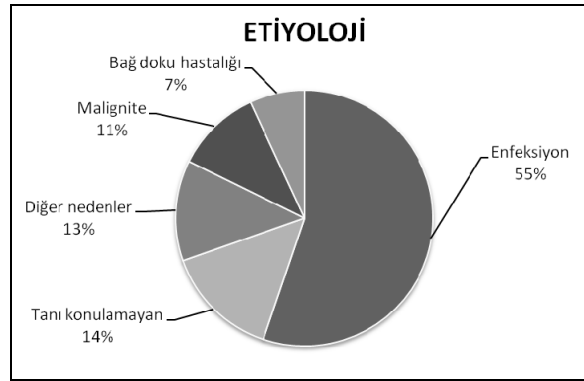
NBA tanısı alan 306 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalamaları 49 ± 18 (18-100) olarak bulundu ve %52'si (n:160) erkekti.

Etiyolojik Veriler

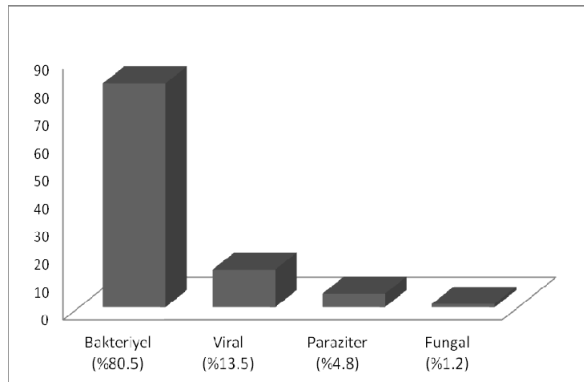
Çalışmamızda NBA'nın en sık nedeni 169 hasta (%55,2) ile enfeksiyonlardı. Enfeksiyonlar içerisinde 136 hastada (%44.4) bakteriyel nedenler, bunun içinde de 25 hasta (%8.1) ile tüberküloz ilk sıradaydı. Tüberküloz hastaların 24'ünde ekstrapulmoner tüberküloz tespit edilirken, bir hasta ise pulmoner tüberküloz olarak saptandı. İkinci en sık enfeksiyon nedeni 20 (%6.5) hasta ile enfektif endokardit olarak tespit edildi. Sık gözlenen diğer bakteriyel enfeksiyon nedenleri bakteriyemi (n:11) ve bruselloz (n:10) idi. Viral enfeksiyonlar 23 hasta (%7.5) ile enfeksiyonlar içinde ikinci sıklıkta saptandı. En sık görülen viral enfeksiyonlar; 11 hasta (%3.6) ile EBV ve altı hasta (%2) ile CMV enfeksiyonu idi. Dört hastada (%1.3) sıtma, dört hastada (%1.3) layşmanyaz olmak üzere sekiz hastada paraziter enfeksiyon tespit edildi. Fungal enfeksiyonlar ise tüm olgular içinde sadece 2 (%0.65) hastada kandidiyazis olarak saptandı. Elde edilen bu veriler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Etiyolojide enfeksiyonları, 44 olgu (%14.4) ile tanı konulamayan grup takip ediyordu. Diğer nedenler

39 hastada (%12.7), maligniteler 33 hastada (%10.8), bağ doku hastalıkları 21 hastada (%6.9) saptandı. Etiyolojiye ait veriler ve enfeksiyonların etiyoloji içindeki dağılımları Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir. Bakteriyel ve bakteriyel dışı enfeksiyonların dağılımı da Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Etiyolojiye göre hastaların dağılımı



Şekil 2. Enfeksiyonların etiyolojik dağılımı

Tablo 1. Bakteriyel enfeksiyonların dağılımı

Tanı	Sayı
Enfeksiyon	169
Bakteriyel enfeksiyon	136
Tüberküloz	25
Pulmoner	1
Ekstrapulmoner	24
Tüberküloz menenjit	16
Tüberküloz lenfadeniti	3
Tüberküloz peritoniti	2
Tüberküloz endometriti	1
Tüberküloz osteomyeliti ve apsesi	1
Üriner tüberküloz	1
Enfektif endokardit	20
Bakteriyemi	11
Bruselloz	10
Bakteriyel pnömoni	9
Salmonelloz	7
Akut taşlı kolesistit	5
Leptospiroz	5
Kas içi apse	5
Sinüzit	4
Kateter enfeksiyonu	3
Aort greft enfeksiyonu	3
Septik artrit	2
Komplike idrar yolu enfeksiyonu	2
Tularemi	2
Riketsiyoz	2
Paravertebral apse	2
Karaciğer apsesi	2
Epidural apse	2
Serebellar apse	1
Intraserebral apse	1
Renal apse	1
Intragluteal apse	1
Dalak apsesi	1
Skrotal apse	1
Diş apsesi	1
Subdural ampiyem	1
Bakteriyel menenjit	1
Yumuşak doku enfeksiyonu(dekübit ülseri)	1
Osteomyelit	1
Perikardit	1
Pelvik inflamatuvar hastalık	1
Akut süpüratif parotit	1
Nörosifiliz	1

Tablo 2. Bakteriyel dışı enfeksiyonların dağılımı

Tanı	Sayı
Viral enfeksiyon	23
Enfeksiyöz mononükleoz	10
EBV hepatiti	1
CMV enfeksiyonu	6
Kızamık (Rubeola)	2
Viral pnömoni	1
Viral gastroenterit	1
HSV enfeksiyonu	1
Adenovirüs enfeksiyonu	1
Fungal enfeksiyon	2
Laringeal kandidiyazis	1
Kandidemi	1
Paraziter enfeksiyon	8
Sıtma	4
Layşmanyaz	4

Klinik Deęerlendirme

En sık gözlenen semptomlar; %99 üşüme ve titreme, %60.8 halsizlik, %50.7 iştahsızlık, %33.3 gece terlemesi, %33.3 kas ağrısı, %27.8 eklem ağrısı, %24.2 bulantı-kusma, %22 baş ağrısı, %14 öksürük, %5.6 ishal, %4.2 dizürü idi.

En sık gözlenen muayene bulguları; %27.5 lenfadenopati, %22.9 splenomegali, %17.3 deri döküntüsü, %16.7 hepatomegali, %15.4 taşikardi, %13.1 orofarenkste hiperemi, %5.6 göz bulguları olarak saptandı.

Laboratuvar incelemeleri

Hemogram

Çalışmaya alınan hastaların başvuru anındaki ortalama hemoglobin değeri $11,7\pm 2,1$ g/dl izlenirken, 104 hastada (%34) anemi tespit edildi. Ortalama lökosit sayısı $11540\pm 6900/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Yüzkırksekiz hastada (%48.4) lökositoz, 32 hastada (%10.5) lökopeni saptandı. Ortalama trombosit sayısı $259000\pm 142000/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Otuz hastada (%9.8) trombositopeni tespit edildi. Hastaların periferik yaymalarının 169' u (%55.2) nötrofil, 28' i (%9.2) lenfosit, yedisi (%2.3) monosit hakimiyeti olarak tespit edilirken, 10' unda (%3.3) atipik hücre saptandı.

Akut faz reaktanları

Hastaların 253'ünde (%82.6) ESH yüksekliği, (Ortalama değeri $58\pm 36,4$), 298 hastada (%97.3) CRP yüksekliği (Ortalama CRP değeri $13,8\pm 10,7$ mg/dl), 233 hastada (%76.1) PCT yüksekliği (Ortalama değer $2,93\pm 9,3$ ng/ml), 198 hastada (%64.7) ferritin yüksekliği (Ortalama değeri 1249 ± 5251 ng/ml) olarak saptandı.

Görüntüleme

Hastaların 13'ünde (%4.2) PA akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyon saptandı. USG görüntülemesi; 183 hastada (%59.8) normal iken, 51 hastada (%16.7) splenomegali, 38 hastada (%12.4) hepatomegali, beş hastada (%1.6) kolesistit, beş hastada (%1.6) batın içi apse, beş hastada (%1.6) batın içi solid kitle, üç hastada (%1) nefrolitiazis, bir hastada (%0.3) akalküloz kolesistit olarak raporlandı. Hastaların 19'unun (%6.2) EKO sonucu vejetasyon ile uyumlu olarak, bir hastanın (%0.3) ise perikardit ile uyumlu olarak tespit edildi.

TARTIŞMA

NBA sebepleri coğrafi bölgelere, ülkelerin gelişmişlik düzeyine, hastanın yaşına, hekimin deneyimine ve hastane olanaklarına göre değişmekte olup ülkemizde saptanan en sık sebebi enfeksiyonlardır. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalar incelendiğinde enfeksiyonların sıklığının %29-65 arasında değiştiği ve ilk sırada yer aldığı görülmüştür (4-10). Bizim çalışmamızda da NBA etiyojisinde enfeksiyonlar %55.2 oranında ilk sırada saptanmıştır. Literatürde ülkemizde sadece bir çalışmada NBA etiyojisinde %53 oranında bağ doku hastalıklarının ilk sırada tespit edildiği görülmüştür (11). Bunun da çalışmanın romatoloji kliniğinde yapılmış olmasına ve 28 hasta gibi kısıtlı bir hasta sayısı ile yapılmış olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Yurtdışı serilerinde de genellikle enfeksiyonlar ilk sırada yer almakla birlikte; de Kleijn ve ark. ile Sheon ve ark. tarafından yapılmış olan çalışmalarda tanı konulamayan grup ilk sırada yer almış ve bunu enfeksiyonlar takip etmiştir (2,12). Larson ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise %31 oranıyla maligniteler ilk sırada bulunmuştur (13). Bu farklı sonuçların hasta yaşı, hastane tanı olanakları ve hekim deneyimi gibi farklılıklar nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda enfeksiyonlar içinde, bakteriyel enfeksiyonlar ve bakteriyel enfeksiyonlar içinde de %25 hasta ile tüberküloz ilk sırada bulunmuştur. Literatüre bakıldığında ülkemizde enfeksiyöz nedenler içinde %11-43 oranında ilk sırada genellikle tüberküloz olduğu görülmüştür (14-16). Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yayınlanan NBA serilerinde ise tüberkülozun rastlanma sıklığı çok daha düşüktür ve enfeksiyöz nedenler içinde en alt sıralarda yer almaktadır (2,13, 17,18). Bu fark, ülkemizin gelişmekte olan ülkeler arasında yer alması ve tüberkülozun ülkemiz için halen endemik olması ile açıklanabilir. Nayman Alpat ve ark.'ı ise yapmış oldukları çalışmada NBA en sık nedeni olarak bakteriyel enfeksiyonları değil, sitomegalovirüs enfeksiyonlarını bulmuşlardır (19). Ayrıca yine aynı çalışmada ülkemizde yapılan diğer çalışmaların aksine NBA etiyojisinde tüberküloz oranı %5.9 olarak düşük oranda bulunmuştur. Yine coğrafi bölge, tanı olanakları ve hekim deneyimi gibi farklılıklar nedeniyle bu sonuca ulaşılmış olabileceği düşünülmüştür.

Enfektif endokarditin enfeksiyonlar içindeki sıklığı çeşitli çalışmalarda %9-16 olarak bulunmuş olup, bizim çalışmamızda da ikinci en sık enfeksiyöz neden olarak %11.8 oranıyla endokardit tespit edilmiş ve bu sonuç literatür ile uyumlu bulunmuştur (9,10,14-16,20). Hastanemizin 3.basamak bir hastane olması ve tanı olanaklarının geniş olması nedeniyle tanı konulan hasta sayısının fazla olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda tanı konulan yedi enfektif endokardit hastasının mortal seyrettiği görülmüştür. Bu da bize NBA etyolojisinde mortalitesi yüksek olan enfektif endokarditin mutlaka akla gelmesi ve tanısının geciktirilmemesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda 11 hastaya bakteriyemi tanısı konulmuş olup NBA'nın önemli enfeksiyöz nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmıştır. Bu hastalarda ateş yüksekliği, üşüme, titremeye birlikte enfeksiyöz parametrelerinin yüksekliği ve kan kültürü pozitifliği tespit edilen başlıca semptom ve bulgulardır. Bakteriyeminin gelişmekte olan tanı sistemleri ile NBA etyolojisindeki oranının ilerleyen yıllarda artacağı düşünülmüştür.

Ülkemiz bruselloz açısından endemiktir ve ülkemizden bildirilen serilerde bruselloz NBA nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır(6,21-23). Bizim çalışmamızda ise bruselloz %6 oranında ülkemizdeki literatüre göre daha düşük oranda bulunmuştur. Bunun; günümüzde hastaların daha erken başvurması, hekimler tarafından brusellozun daha sık akla gelmesi ve daha erken tanı konulmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Menenjit nadir görülen NBA nedenidir. Birçok çalışmada NBA etyolojisinde menenjit tanısı alan hasta olmamakla birlikte Haykır Solay ve ark.'nın 2013 yılında yapmış oldukları 43 hastayı içeren seride bir hastada iyi tedavi edilmemiş bakteriyel menenjit NBA nedeni olarak tespit edilmiştir (24). Bizim çalışmamızda da başka enfeksiyöz tanımlar ile yanlış ve eksik tedavi almış olan bir bakteriyel menenjit olgusu NBA olarak karşımıza çıkmış ve bu da bize doğru tanı ve tedavinin önemini göstermiştir.

Viral enfeksiyonlar yetişkinlerde daha az sıklıkla NBA nedeni olarak karşımıza çıkmakta iken çocuklarda en sık enfeksiyöz nedenler arasında viral enfeksiyonlar yer almaktadır (25). Çalışmamızda viral enfeksiyonlar enfeksiyöz nedenler içinde %13.5 oranında tespit edilmiş ve en sık

EBV ve CMV olguları görülmüştür. Bu nedenle adolesan ve genç erişkin hastalarda bu viral etkenler de aklımızda bulunmalıdır.

Paraziter enfeksiyonlar NBA etyolojisinde daha nadir gözlenmekle birlikte, belirli coğrafik bölgede yaşayan veya seyahat öyküsü olan hastalarda özellikle sıtma ve layşmanyazis mutlaka akla gelmelidir. Her iki hastalık Türkiye için endemik olup, çalışmamızda dört hastada sıtma, dört hastada layşmanyazis olmak üzere %2.6 oranında paraziter enfeksiyonlar tespit edilmiştir. Pullukçu ve ark. tarafından 2018 yılında yapılmış olan çalışmada 20 layşmanyazis tanısı konulan NBA nedeniyle takipli hastanın, daha önce başvurdukları farklı hastanelerde hematolojik malignite, üriner enfeksiyon, influenza gibi farklı tanımlar aldıkları belirtilerek NBA hastalarında ülkemiz gibi endemik ülkelerde layşmanyazisin de akılda tutulması gerektiği ve doğru tanının önemi vurgulanmıştır (26).

NBA etyolojisinde enfeksiyonların 1900'lerin ortalarından itibaren azalmaya başladığı ve tanı konulamayan olguların oranının arttığı gözlenmektedir (27). Tabak'ın yapmış olduğu 17 yılı kapsayan çalışmada enfeksiyonların sıklığı; 1984-1992 yılları arasında %42, 1993-1995 yılları arasında %35 iken, 1996-2001 yılları arasında %20'lerde bulunmuş ve yıllar içinde azaldığı tespit edilmiştir (28). Aynı çalışmada tanı konulamayan hastaların sıklığı ise sırasıyla %3, %20 ve %12 olarak bulunmuş ve 1990 öncesine göre artış olduğu görülmüştür (28). Bu durumun mikrobiyolojik tanı yöntemlerindeki ilerlemelerin enfeksiyonların daha kısa sürede tanınmasını sağlayarak, NBA etyolojisinde enfeksiyonların görülme sıklığında azalma ve buna bağlı tanı konulamayan hastaların sıklığında rölatif bir artışa bağlı olduğu düşünülmüştür (28). Çalışmamızda tanı konulamayan grup %14.4 oranıyla, enfeksiyonlardan sonra ikinci sırada yer almıştır. Ülkemizde bağ doku hastalıkları genellikle ikinci sıklıkta görülmesine rağmen bizim çalışmamızdaki bu sonuç bütün gelişmelere ve ilerlemelere rağmen halen önemli oranda NBA hastasında etyolojik tanı konulamadığını göstermektedir.

NBA etyolojisinde diğer nedenlere bağlı hastalıklar %6-9 oranında daha nadiren yer almaktadır (6,8-10). Çalışmamızda ise literatürden daha yüksek olarak %12.7 oranında saptanmıştır. Bunlar içinde de ilaç ateşi %38 oran ile en sık görülen

diğer neden olarak tespit edimiştir. İlaç ateşi yapan başlıca nedenler beta-laktam grubu antibiyotikler, fenitoin ve kinidin türevi kardiyovasküler ilaçlardır. Günümüzde ilaç kullanımının yaygınlaşması nedeniyle NBA hastalarında; hastaların genel durumunun iyi olması, rölatif bradikardi, eozinofili, raş varlığı gibi bulguların olması hekimi ilaç ateşi açısından uyarmalı ve hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır.

Son yıllarda görüntüleme ve invaziv yöntemlerdeki gelişmelere paralel olarak erken tanı konulabilmesi nedeniyle NBA nedenleri arasında malignite sıklığı azalmıştır (29). Literatürde ülkemizde ve yurtdışında yapılan çalışmalarda sıklığının %6-31 oranında olduğu görülmüştür (5-7,10,12,28,30). Çalışmamızda malignite sıklığı %10.8 oranında literatürle uyumlu bulunmuştur. Bunlar içinde lenfoma, lösemi, akciğer kanserinin daha sık olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızın diğer çalışmalardan en önemli farkı, baş doku hastalıklarının %6.9 oranile NBA etiolojisinde en az sıklıkta saptanan grup olmasıdır. Bunun nedeninin de 3. basamak bir hastane olmamız ve aktif çalışan romatoloji polikliniğimize hastaların erken dönemde başvurarak daha erken tanı konulmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Baş dokusu hastalıkları içinde diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışma-

mızda da erişkin Still hastalığı en sık saptanan baş doku hastalığı olmuştur (24,28,31). Erişkin Still hastalığının klasik tanı kriterleri arasında yüksek ateş, döküntü ve artrit yer almaktadır (32). Bu şikayetlerle başvuran genç NBA olgularında erişkin Still hastalığı da mutlaka akla gelmelidir.

Sonuç olarak, NBA tanısı ile takip edilen hastalarda, enfeksiyonlar halen ilk sırada yer almaktadır. Ülkemizde bu enfeksiyonlar içinde; endemik olması nedeniyle tüberküloz, bruselloz ile mortalite ve morbiditesi yüksek olan enfektif endokardit ilk sıralarda yer almaktadır. NBA olgularının tanısında standart bir yaklaşım mümkün olmayıp; hekimin deneyimi, hastanenin tanısallık olanakları ve o bölgede sık görülen etkenler önemlidir. Bu nedenle NBA tanısı konulan hastalarda, etiyojiye yönelik tetkiklerin planlamasında hastanın yaşı, kullandığı ilaçlar gibi faktörlerin yanında coğrafi bölge ve ülkelerin gelişmişlik düzeyi göz önüne alınmalı; mortalitesi yüksek olan hastalıklar atlanmamalı; ülkemiz için endemik olan tüberküloz ve bruselloz mutlaka akla gelmeli ve multidisipliner bir yaklaşım izlenmelidir. Epidemiyolojik değişimleri daha iyi yansıtılabilmesi ve hekimlere ileride yol gösterici olması açısından da NBA etiyojisine yönelik daha geniş kapsamlı ve çok merkezli çalışmaların yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Wright WF, Mackowiak PA. Fever of Unknown Origin. In Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds: Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. NewYork: Churchill Livingstone 2015;56: 721-31.
2. de Kleijn EMHA, Vanderbroucke JP, Van Der Meer JWM. The Netherlands FUO Study Group. Fever of unknown origin. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine* 1997; 76(6): 392-400.
3. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin- reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:35.
4. Tabak F, Mert A. Nedeni Bilinmeyen Ateş. *Güncel Bilgiler Işığında Enfeksiyon Hastalıkları* (Ed. Uzun Ö, Ünal S). Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2001: 79.
5. Mete B, Vanli E, Yemisen M, B Alkan II, Dagtekin H, Ozaras R, et al. The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin. *Int J M ed Sci* 2012; 9(8): 682-9.
6. Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S, Danaci M, Calangu S, Erdem H, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *Int J Infect Dis* 2008; 12(1): 71-9.
7. Ergonul O, Wilke A, Azap A, Tekeli E. Revised definition of 'fever of unknown origin': limitations and opportunities. *J Infect* 2005; 50(1): 1-5.
8. Öncü S, Ertuğrul MB, Çağatay AA, Özsüt H, Eraksoy H, Çalangu S. Nedeni bilinmeyen ateş: 66 olgunun analizi. *Klimik Dergisi* 2003; 16(3): 108-12.
9. Özer S, Ak Ö, Gençer S, Ustaoglu R, Karagöz G. Nedeni bilinmeyen ateş: 86 olgu bildirisi. *Klimik Dergisi* 2004; 17(1): 34-7.
10. Sipahi OR, Senol S, Arsu G, Pullukçu H, Tasbakan M, Yamazhan T, et al. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. *Med Sci Monit* 2007; 13(7): CR318-22.
11. Korkmaz C, Mert A, Tanrıverdi M, Hamuryudan V, Yazıcı H. Romatoloji kliniğinde nedeni bilinmeyen ateş: 28 olgu. XVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (Özet Kitabı). Antalya, 1996:150.
12. Sheon RP, van Ommen RA. Fever of obscure origin. Diagnosis and treatment based on a series of sixty cases. *Am J Med* 1963;34:486-99.
13. Larson EB, Featperstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: Diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-

1980. *Medicine* 1982;61:269-91.
14. Shi XC, Liu XQ, Zhou BT, Zhang LF, Ma XJ, Deng GH et al. Major causes of fever of unknown origin at Peking Union Medical College Hospital in the past 26 years. *Chin Med J* 2013; 126(5): 808-12.
 15. Hu Y, Lu H, Zhang Y, Jiang W, Yin Y, Pan X et al. Fever of unknown origin: Revisit of 142 cases in a tertiary Chinese hospital. *BioScience Trends* 2008; 2(1): 44-6.
 16. Chin C, Chen YS, Lee SJ, Wann SR, Lin HH, Huang CK et al. Fever of unknown origin in Taiwan. *Clinical and Epidemiological Study* 2006; 34(2): 75-80.
 17. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Babbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. *Arch Intern Med* 1992; 152(1): 51-5.
 18. Kazanjian PH. Fever of unknown origin: Review of 86 patients treated in community hospitals. *Clin Infect Dis* 1992; 15(6): 968-73.
 19. Nayman Alpat S, Ünlü F, Erben N, Doyuk Kartal E, Özgüneş İ, Usluer G. Eskişehir'de Nedeni Bilinmeyen Ateş. *Flora* 2009;14(2):67-71.
 20. Yamanouchi M, Uehara Y, Yokokawa H, Hosoda T, Watanabe Y, Shiga T, et al. Analysis of 256 cases of classic fever of unknown origin. *Internal Medicine* 2014; 53(21): 2471-5.
 21. Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: an overview. *Int J Infect Dis* 2003; 7(3): 173-82.
 22. Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D, Aksu HSZ, Sanlı A, Dundar IH. Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine year period of study. *J Infect* 2004; 48(1): 81.
 23. Zorlu S, Akalin H, Yılmaz E, Heper Y, Mıstık R, Helvacı S. Nedeni bilinmeyen ateş: 2007 -2008 yıllarında kliniğimizde izlediğimiz 38 olgunun retrospektif analizi. *Flora* 2009; 14(4): 159-64.
 24. Haykır Solay A, Uslu M, Tütüncü EE, Yüce D, Şencan İ. Nedeni Bilinmeyen Ateş Olgularının Değerlendirilmesi: Klinik Tecrübelerimiz. *Flora* 2013; 18(4): 161-8.
 25. Bozlu G, Tezol Ö, Gündeşlioğlu ÖÖ, Kuyucu N. Çocuklarda nedeni bilinmeyen ateş: Mersin Üniversitesi Deneyimi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2016; 25(2): 89-93.
 26. Pullukçu H, Turgay N, Işıkgöz TM, Akyol D, Sipahi OR, Yamazhan T, et al. Nedeni bilinmeyen ateş ve visseral layşmanyaz: 20 erişkin hastadan oluşan olgu serisi. *Flora* 2018; 23(2): 92-4.
 27. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, Demey W, Durnez A, Blockmans D, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med* 2003; 163(9): 1033-41.
 28. Tabak F. Nedeni Bilinmeyen Ateş: 17 Yıllık Deneyim. *Flora* 2001; 6(4): 260-6.
 29. Gelfand JA, Callahan MV. Fever of Unknown Origin. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al ,editors.Harrison's Principles of Internal Medicine.19thed. NewYork: Mc Graw Hill Co. Inc;2015: p116.
 30. Campanella N, Pergolini M, Daher W, Moraca A, Borgognoni C, Morosini P. Fever of unknown origin. Comparison of the diagnostic spectrum of 53 cases in a medical ward in an Italian hospital with those of other 9 countries. *Recenti Prog Med* 1998; 89(7-8): 372-6.
 31. Göktaş P, Ceran N, Coşkun D, Yenisolak A, Karagül E, Özyürek S. Nedeni Bilinmeyen Ateş: 35 Olgunun Analizi. *Flora* 2002; 7(3): 191-95.
 32. Ayaşlıoğlu E, Turgay M, Kınıklı G, Duman M, Tokgöz G. Erişkin Still hastalığı: Altı olgu bildirisi. *Klimik Dergisi* 2000; 13(1): 12-6.

Sorumlu yazar

Mehmet Umut ÇAYIRÖZ (Uzman Dr.)
İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği
Tel: 0505 591 8000
E-posta: umutcayiroz@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5493-5499

Tuna DEMİRDAL(Prof. Dr.) ORCID: 0000-0002-9046-5666