

## NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ: 27 OLGU BİLDİRİSİ

### FEVER OF UNKNOWN ORIGIN: REPORT OF 27 CASES

Özgür SATILMIŞ<sup>1</sup>, Nazlım AKTUĞ DEMİR<sup>2</sup>, Şua SÜMER<sup>2</sup>, Onur URAL<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Çankırı Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji Kliniği, Çankırı

<sup>2</sup> Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji Anabilim Dalı, Konya

**Anahtar Sözcükler:** Nedeni bilinmeyen ateş, infeksiyon hastalıkları

**Keywords:** Fever of unknown origin, infectious diseases

Geliş: 09 Kasım 2007

Kabul: 16 Ocak 2008

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı, Meram Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde 2002-2007 tarihleri arasında izlenen ve klasik nedeni bilinmeyen ateş kriterlerine uyan 27 olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi idi. Hastaların ortalama yaşları 46 (16-72) olup, 16'sı erkek (% 59.3) ve 11'i kadındı (% 40.7). Olgularının 11'inde infeksiyon hastalıkları (% 40.8), yedisinde kollajen vasküler hastalıklar (% 25.9), altısında neoplazmlar (% 22.2), ikisinde diğer nedenler (% 7.4) saptanırken bir olguda (% 3.7) ateşin nedeni saptanamadı.

## SUMMARY

The purpose of this retrospective study was to evaluate 27 patients with fever hospitalized in the Infectious Disease Clinic, Meram Medical Faculty, Konya, Turkey, 2002- 2007. The median age of the patients was 46 (16-72); the patients were 16 males (59.3%), and 11 females (40.7%). In 11 patients (40.8%) infections, in 7 patients (25.9%) collagen vascular diseases, in 6 patients (22.2%) neoplasms, and in 2 patients (7.4%) miscellaneous diseases were found responsible for FUO. In one patient (3.7%) the etiology could not be found.

## GİRİŞ

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA), ilk olarak 1961 yılında Petersdorf ve Beeson tarafından 38.3° C üzerinde en az üç haftadır süren ve yapılan bir haftalık incelemeye karşın nedeni belirlenemeyen ateş olarak tanımlanmıştır (1-5). Bu kriterler fazla değişikliğe uğramadan kabul görmüş, böylece uzun süren ve nedeni bilinmeyen ateşle ilgili klinik diziler karşılaştırılabilir nitelik kazanmıştır. Fakat son yıllarda, nedeni bilinmeyen ateşli hasta profiline HIV ile infekte, nötropenik hastaların eklenmesi, tanı yöntemlerinin gelişmesi, birçok incelemenin ayaktan yapılabilmesi ve hastanede yatışın getirdiği mali yük, bu tanımlamanın gözden geçirilmesini zorunlu kılmıştır. Son zamanlarda bir haftalık incelemenin ayaktan yapılabilmesi veya üç günlük incelemenin yeterli olacağı gibi öne-

riler yapılmakla birlikte, klasik tanımın diğer iki kriteri önemini korumaktadır. Günümüz koşullarına uygun olarak Durack ve Street 1991'de yeni bir sınıflama yapmıştır. Klasik tanımlamanın yanı sıra nozokomiyal infeksiyonlar, nötropeni ve HIV infeksiyonları ile ilişkili NBA tanımlanmıştır. Durack ve Street, klasik NBA tanımına nozokomiyal, nötropenik ve HIV ile infekte hastalardaki tanımları ilave ederek, süreyi üç güne indirmeyi önermişlerdir (5-8) (Tablo 1).

Nedeni bilinmeyen ateş nedenleri yaşlara, sosyo-ekonomik ve toplumsal faktörlere göre değişiklik gösterse de literatürde bildirilen geniş çaplı NBA serilerinde, infeksiyon hastalıkları ilk sırada karşımıza çıkmaktadır (4-7).

**Tablo 1.** Nedeni bilinmeyen ateşli (NBA) hastaların gruplandırılması ve tanımları

NBA'lı hasta grubu	Tanımı	İnceleme sırasında hastalığın süresi
Klasik	38.3° C üzerinde en az üç haftadır süren ateş	Bir hafta * veya ayaktan üç vizit
Nötropenik	PMNL** 500 /mm <sup>3</sup> ve altı	Üç gün*
HIV ile ilişkili	HIV pozitif	Üç gün* veya ayaktan dört hafta
Nozokomiyal	Hastanede yatan ve ilk yattığında enfeksiyonu olmayan	üç gün*

\*Kültürler için en az iki gün inkübasyon süresi gerekir.

\*\*PMNL (Polimorf çekirdekli lökosit)

## MATERYAL VE YÖNTEM

2002-2007 tarihleri arasında kliniğimize yatırılarak izlenen klasik NBA tanımına uyan 27 olgu değerlendirildi. Tüm olgulardan ayrıntılı anamnez alınıp, günlük fizik muayeneleri yapıldı. İlk basamak olarak tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), periferik yayma, rutin biyokimyasal testler, C-reaktif protein (CRP) düzeyi, tam idrar tetkiki, akciğer grafisi, elektrokardiyogram, PPD testi, kan kültürü (en az iki set), idrar kültürü, boğaz kültürü, Gruber-Widal aglütinasyon testi, Wright aglütinasyon testi yapıldı.

İlk aşamada yapılan incelemeler ile tanı konulamayan olgulara anti-nükleer-antikör (ANA), anti-dsDNA, romatoid faktör (RF), ferritin, primer ve sekonder hepatit markırları, karın ultrasonografi, tiroit fonksiyon testleri, protein elektroforezi, PPD yapıldı. Bu incelemelerle tanı konulamayan olgularda üçüncü basamak olarak toraksalt, üst batın bilgisayarlı tomografi, ekokardiyografi, tiroit ultrasonografi, tiroit sintigrafisi, kemik iliği ve lenf düğümü biyopsisi yapıldı. Bu incelemelere göre olgular enfeksiyon hastalıkları, kollagen vasküler hastalıklar, neoplazmlar, diğer nedenler ve tanı konulamayanlar olarak sınıflandırıldı.

## BULGULAR

Olgularımızın yaşları ortalama 46 olup, 16'sı erkek ve 11'i kadındı. Ateş süresi medyanı 29 gündü. Yirmi altı olguya (% 96.2) tanı konulurken, 1 olguya tanı konulamadı. On bir olguda (% 40.8) enfeksiyon hastalıkları, 7 olguda (% 25.9) kollagen vasküler hastalıklar, 6 olguda (% 22.2) neoplazmlar, 2 olguda (% 7.4) diğer nedenler tespit edilirken, 1 olguda ateş etyolojisi tespit edilemedi (Tablo 2).

İnfeksiyon tanısı alan olguların ikisi bruselloz, ikisi salmonelloz, biri tüberküloz menenjit, biri sıtma, biri psoas absesi, biri karaciğer absesi, biri pyelonefrit, biri perikardit, biri artrit olarak tanımlandı. Kollagen vasküler

hastalık tanısı alan olguların dört tanesi Still Hastalığı, biri Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE), biri Wegener Granülomatozu, biri Kawasaki Hastalığı olarak saptandı. Neoplazm saptanan olguların ikisi akut lösemi, ikisi lenfoma, ikisi solid tümör tanısı aldı. Diğer nedenler arasında bir olguda troidit, bir olguda Stevens Johnson Sendromu saptandı. Bir olguya ise tanı konulamadı. Olgularımızın altısına biyopsi, dördüne görüntüleme yöntemleri, dördüne ferritin düzeyi, dördüne serolojik testler, ikisine kemik iliği aspirasyonu, birine lomber ponksiyon, birine kalın damla, birine otoimmun markerlar, birine eklem ponksiyonu ve birine apse drenajı kullanılarak tanı konuldu (Tablo 3).

**Tablo 2.** NBA'lı olguların gruplara göre dağılımı

Tanı	Olgu sayısı
İnfeksiyonlar	11 (% 40.8)
Kollagen vasküler hastalıklar	7 (% 25.9)
Neoplazmlar	6 (% 22.2)
Diğer nedenler	2 (% 7.4)
Tanı konulamayan	1 (% 3.7)
Toplam	27 (% 100)

## TARTIŞMA

Nedeni bilinmeyen ateş nedenleri coğrafi bölgelere, sosyo-ekonomik koşullara, tanı yöntemlerindeki ilerlemelere ve izleyen kliniğin deneyimlerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir (4-7). Son yıllarda radyolojik ve mikrobiyolojik tanı yöntemlerindeki ilerlemeler, nedeni bilinmeyen ateş ön tanısı ile gelen hastalarda daha çabuk tanı konulmasını sağlamaktadır (3).

Nedeni bilinmeyen ateş olgularının gruplara göre dağılımında yurt dışı serilerinde % 21-54 enfeksiyon hastalıkları, % 13-24 kollagen vasküler hastalıklar, % 6-31 neoplazmlar ve % 4-26.5 diğer hastalıklar saptanmış % 7-30 olguda tanı konulamamıştır (1, 3, 8). Ülkemizdeki

**Tablo 3.** Nedeni bilinmeyen ateşli olguların dağılımı

Tanı	Olgu	Tanı yöntemi
Bruselloz	2	Wright aglütinasyon testi
Salmonelloz	2	Gruber-Widal aglütinasyon testi
Tüberküloz meninjit	1	Beyin-omurilik sıvısı incelemesi
Sıtma	1	Kalın damla
Psoas absesi	1	Manyetik rezonans görüntüleme
Karaciğer absesi	1	Apse drenajı
Perikardit	1	Ekokardiyografi
Pyelonefrit	1	Renal ultrasonografi
Artrit	1	Eklem sıvı ponksiyonu
Still Hastalığı	4	Ferritin yüksekliği
SLE	1	Antinükleer antikor pozitifliği
Wegener granülomatozu	1	Deri biyopsisi
Lenfoma	2	Lenf düğümü biyopsisi
Renal adenokarsinom	1	Biyopsi
Sürrenalde adenom	1	Biyopsi
Akut myeloit lösemi	1	Kemik iliği aspirasyonu
Akut lenfositik lösemi	1	Kemik iliği aspirasyonu
Stevens-Johnson Sendromu	1	Klinik
Kawasaki Hastalığı	1	Deri biyopsi
Tiroidit	1	Tiroid sintigrafisi
Tanı konulamayan	1	-

nedeni bilinmeyen ateş serilerinde ise sırasıyla % 42-60 enfeksiyon hastalıkları, % 6-34 kollagen vasküler hastalıklar, % 8-26 neoplazmlar ve % 4-16 diğer hastalıklar tespit edilmiştir. Yüzde 4-35 olguda tanı konulamamıştır (7,9).

Nedeni bilinmeyen ateş nedenleri genel olarak incelendiğinde, enfeksiyon hastalıkları ilk sırayı almaktadır. İkinci sıra, değişik çalışmalara göre kollagen vasküler hastalıklar ve neoplazmlar arasında değişmektedir (10-17). Tabak ve ark. (10), de Kleijn ve ark. (8), Knockaert ve ark.'nın (16) yaptıkları çalışmalarda kollagen vasküler hastalıklar ikinci sırayı alırken, Çalangu ve ark. (14), Mert ve ark. (13), Çoşkun ve ark.'nın (17) yaptıkları çalışmalarda ise neoplazmlar ikinci sırayı almaktadır. Bizim çalışmamızda % 40.8 ile enfeksiyon hastalıkları ilk sırada yer alırken, kollagen vasküler hastalıklar % 25.9 ile ikinci sırada, neoplazmlar ise % 22.2 ile üçüncü sırada saptandı.

Nedeni bilinmeyen ateş olgularında tanı konulamayan olgu oranı % 7-30 arasındadır. Tabak (3)'ün çalışmasında % 14 olguda, Özer ve ark. (4) yaptığı çalışmada % 19.8 olguda, Pehlivan ve ark.(5)'nin yaptığı çalışmada % 11 olguda, Kaysı (6)'nin yaptığı çalışmada % 10 olguda ve Gündeş ve ark. (7)'nin yaptığı çalışmada % 17.7 ol-

guda tanı konulamamıştır. Bizim çalışmamızda ise tanı konulamayan olgu oranı % 3.7 olarak saptanmıştır. Bu oranın diğer çalışmalara göre düşük saptanması olgu sayısının az olması ile ilişkilendirildi.

Nedeni bilinmeyen ateşe neden olan enfeksiyon hastalıkları arasında ülkemizde en sık tüberküloz görülür. Çalışmalarda tüberküloz sıklığı % 14-45 arasında değişmektedir (1-2). Ülkemizde enfeksiyonun diğer nedenleri arasında intra-abdominal enfeksiyonlar (% 6,8) ve bruselloz (% 5,1) bulunmaktadır. Çalışmamızda enfeksiyon hastalıklarından en sık bruselloz (% 7,4) ve salmonelloz (% 7,4) saptandı, bir olguda (% 3.7) tüberküloz meninjit bulundu. Bruselloz yurt dışında bildirilen serilerde nadir görülen bir enfeksiyon hastalığı iken, ülkemizde endemik olduğu için sık rastlanır. Çalışmamızda bu nedenle brusellozun sıklığını yüksek bulduk.

Kollagen vasküler hastalıkların NBA etiyolojisinde görülme sıklığı tüm çalışmalarda benzer olup % 13-24 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran % 25.9 olarak belirlendi. NBA'ya neden olan kollagen vasküler hastalıklar arasında Still Hastalığı ilk sırada yer alır (3, 5, 6, 10-12). Sık görülen diğer kollagen vasküler hastalıklar sistemik lupus eritematozuz ve temporal arterittir (4, 18). Biz de çalışmamızda Still Hastalığını nedeni

bilinmeyen ateşe en sık neden olan kollagen vasküler hastalık olarak saptadık.

Nedeni bilinmeyen ateşin neoplastik hastalıkların etiolojide saptanma oranı kollagen vasküler hastalıklara benzerdir. Sıklığı % 6-31 arasında bildirilmiştir (1, 3, 8). Çalışmamızda neoplastik hastalık oranı % 22.2 olarak saptandı. Yapılan çalışmalara bakıldığında, neoplazmlar arasında en sık lenfomalar karşımıza çıkmaktadır (3-5, 10-12). Çalışmamızda da iki olguda Hodgkin lenfoma (% 7.4) saptandı.

Diğer hastalıkların NBA'da görülme sıklığı % 4-16 olarak bildirilmiştir (7). Biz de NBA'da görülen diğer nedenler arasında 1 (% 3.7) olgumuzda tiroidit, 1 (% 3.7) olgumuzda Steven Johnson Sendromu saptadık.

Nedeni bilinmeyen ateş olgularının çoğunda etiyojide saptanabilirken % 4-35 olguda tanı konulamamaktadır (7, 9). Tanı konulamayan olgu oranı merkezin deneyimine, referans merkezi olup olmamasına, hastanın yaşına, ateş süresine göre değişmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran % 3.7 olarak belirlendi. Çalışmamızda saptanan bu oranın diğer çalışmalara göre daha düşük olmasını bu oranın diğer çalışmalara göre daha düşük olmasını olgu sayımızın az olması ile ilişkilendirdik.

Çalışmamızda 14 (% 51.9) olguda invazif olmayan incelemeler ile tanı konuldu. Bu incelemeler; dört olguda (% 14.8) görüntüleme yöntemleri, dört olguda (% 14.8) ferritin düzeyi, dört olguda (% 14.8) serolojik testler (Gruber-Widal testi, Brucella aglutinasyon testi), bir olguda (% 3.7) otoimmün markerlar, bir olguda (% 3.7) kalın damla idi. Bir olguya (% 3.7) klinik ile tanı konuldu. Yüzde 40.7 olguya invaziv yöntemler ile tanı konuldu. Kullanılan invaziv yöntemler altı olguda (% 22.2) biyopsi, iki olguda (% 7.4) kemik iliği aspirasyonu, bir olguda (% 3.7) lomber ponksiyon, bir olguda (% 3.7) eklem ponksiyonu ve bir olguda da (% 3.7) apse drenajı idi. Tanı konulsun ya da konulmasın NBA olgularının prognozunun iyi olduğu bilinmektedir (20). İzlemlerimizde mortal seyreden olgumuz olmadı.

Sonuç olarak, NBA olguları tüm gelişmelere rağmen tanıdaki zorluklar nedeniyle hala önemini korumaktadır. Ülkemizde etiyojide en sık infeksiyon hastalıkları rol almaktadır. İnfeksiyon nedenleri bölgesel olarak değişmekle beraber ülkemiz için tüberküloz, bruselloz, salmonelloz ilk düşünülecek etkenlerdir. Kollagen doku hastalıklarından Still Hastalığı, neoplazmlardan lenfomalar ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklardır.

#### KAYNAKLAR

1. Mackowiak PA, Durack DT. Fever of unknown origin. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier-Churchill Livingstone, 2005: 718-29.
2. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. *Medicine* 1961; 1:1-30.
3. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin-reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991; 11: 35-51.
4. Tabak F. Nedeni bilinmeyen ateş: 17 yıllık deneyim. *Flora* 2001; 6: 260-6.
5. Özer S, Ak Ö, Gençer S, Ustaoglu R, Karagöz G. Nedeni bilinmeyen ateş: 86 olgu bildirisi. *KLİMİK Derg* 2004; 1: 34-7.
6. Pehlivan M, Biberoğlu K, Tahran O, Kundak I, Özcan MA. Nedeni bilinmeyen ateş: 62 olgu bildirisi. *Flora* 1998; 3: 113-9.
7. Yenen OŞ, Altunay H. Nedeni bilinmeyen ateş. Wilke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, ed. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*'nde. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 388-98.
8. Kaysı A. Nedeni bilinmeyen ateş. *ANKEM Derg* 2004; 18: 133-6.
9. Gündeş SG, Mutlu B, Akhan S, Vahaboğlu H, Willke A. Nedeni bilinmeyen ateş: 45 olgunun değerlendirilmesi. *KLİMİK Derg* 2002; 2: 39-42.
10. De Kleijn EM, Vandenbroucke JP, Van Der Meer JW. Fever of unknown origin. A prospective multicenter study of 167 patients with fever of unknown origin, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine* (Baltimore) 1997; 76: 392-400.
11. Yenen OŞ, Çavuşlu Ş, Keskin K, Gül S, Koçak N, Danacı M. Nedeni bilinmeyen ateş: 12 olgu sunusu. *KLİMİK Derg* 1993; 6: 83-6.
12. Tabak F, Mert A, Çelik AD, et al. Fever of unknown origin in Turkey. *Infection* 2003; 31: 417-20.
13. Araz M, Okan V, Sırmatef F, Demirci F, Kepekçi Y, Uçarer O. Nedeni bilinmeyen ateş: 30 olgunun değerlendirilmesi. *KLİMİK Derg* 2000; 1: 8-11.
14. Kucukardalı Y, Oncul O, Cavuslu S, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *J Infect Dis* February 2007; doi: 10. 1016/j. ijid. 2007. 04. 013.
15. Mert A, Tabak F, Dumankar A, Aytac İ, Süve İ, Aktuğlu Y. Nedeni bilinmeyen ateş: 50 olgu bildirisi. *KLİMİK Derg* 1996; 9: 18-21.

16. **Çalangu S, Kaysı A, Dilmener M, Oran M, Ergun S.** Sebebi bilinmeyen ateş. *İÜ Tıp Fakültesi Mecmuası* **1984**; 47: 480-9.
17. **Uzun Ö.** Nedeni bilinmeyen ateş ve tüberküloz. *İnfeksiyon Bülteni* **1996**; 1: 13-6.
18. **Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Babbaers HJ.** Fever of unknown origin in the 1980s. *Arch Intern Med* **1992**; 152: 51-5.
19. **Çoşkun D, Dağ Z, Göktaş P.** Nedeni bilinmeyen ateş olguları. 8. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (1997, Antalya) Özet Kitabı*'nda. İstanbul: KLİMİK Derneği, **1997**: 667.
20. **Colpan A, Onguru P, Erbay A, et al.** Fever of unknown origin: Analysis of 71 consecutive cases. *Am J Med* **2007**; 2: 92-6.
21. **Cunha BA.** Fever of unknown origin. *In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. Infectious Diseases.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, **1998**: 1678-95.

#### İLETİŞİM

Prof. Dr. Onur URAL  
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
KONYA  
e-posta: onurural42@hotmail.com